

POLITECNICO DI MILANO

II Facoltà di Ingegneria

Corso di Laurea Magistrale in Ingegneria Biomedica



SVILUPPO E VALUTAZIONE DI UNA TECNICA DI
TUMOUR TRACKING BASATA SU MODELLI DI
CORRELAZIONE INTERNO-ESTERNO COSTRUITI
DA ACQUISIZIONI CONE-BEAM CT

Relatore: Prof. Guido BARONI

Correlatore: Ing. Aurora FASSI

Tesi di laurea di:

Elisa GEROSA

Matricola 767022

Anno Accademico 2012-2013

RINGRAZIAMENTI

Desidero esprimere la mia gratitudine al Professor Guido Baroni per avermi offerto l'opportunità di svolgere questo lavoro di tesi. Un ringraziamento particolare è rivolto alla dott.ssa Aurora Fassi, per la Sua preziosa collaborazione nel lavoro di revisione dei capitoli, per le modifiche suggerite e le correzioni apportate. A Lei, inoltre, una sentita riconoscenza per la personale disponibilità dimostrata che ha reso piacevole, oltre che interessante l'intera attività.

Indice

Elenco delle Figure	2
Elenco delle Tabelle	4
Sommario	6
Summary	16
1 INTRODUZIONE	25
1.1 Radioterapia a fasci esterni	25
1.2 Organ motion	28
1.3 Iter del trattamento radioterapico	30
1.3.1 Fase di pianificazione	30
1.3.2 Fase di irradiazione	34
1.4 Compensazione dell'organ motion	36
1.4.1 Breath-hold	37
1.4.2 Respiratory gating	38
1.4.3 Tumour tracking	40
1.5 Tecniche di localizzazione del tumore	40
1.5.1 Localizzazione diretta	40
1.5.2 Localizzazione indiretta	42
1.5.2.1 Modelli di correlazione interno-esterno	45
1.6 Sistemi commerciali di tumour tracking	46
1.7 Scopo del progetto	48
2 METODI	50
2.1 Analisi della superficie esterna del paziente	53
2.1.1 Sistema VisionRT	53
2.1.2 Registrazione con deformazione delle superfici	55
2.1.3 Estrazione del segnale surrogato respiratorio	58

2.2	Analisi delle proiezioni Cone-Beam CT	59
2.2.1	Sistema Elekta SynergyS	59
2.2.2	Identificazione della lesione sulle proiezioni	62
2.2.3	Ricostruzione della traiettoria 3D della lesione	65
2.2.3.1	Stima della posizione media della lesione	66
2.2.3.2	Calcolo della fase respiratoria	69
2.2.3.3	Retroproiezione	71
2.3	Modelli di correlazione	72
2.3.1	Modelli di stato	76
2.3.2	Reti neurali	77
2.3.3	Sistemi Fuzzy	82
3	Database	85
3.1	Protocollo clinico di acquisizione	85
3.2	Caratteristiche dei pazienti	88
4	Risultati	90
4.1	Segnali di movimento interno-esterno	90
4.2	Modelli di correlazione	94
4.2.1	Analisi di sensitività dei parametri	95
4.2.2	Errore di tumour tracking	97
4.2.3	Variazione dell'errore in funzione della direzione spaziale	100
4.2.4	Suddivisione torace-addome	104
5	Discussioni e Conclusioni	108
5.1	Ricostruzione della traiettoria 3D della lesione	109
5.2	Modelli di correlazione	111
5.3	Vantaggi e svantaggi della tecnica sviluppata	113
	Bibliografia	118

Elenco delle figure

1.1	Curve dose-profondità.	27
1.2	Variazioni negli spostamenti della lesione al polmone.	29
1.3	Artefatti respiratori nella CT.	31
1.4	Riordinamento delle immagini 4D CT in base alla fase o all'ampiezza.	32
1.5	Suddivisione segnale respiratorio nei dieci intervalli in base alla fase o all'ampiezza.	33
1.6	Margini individuati sulla CT di pianificazione.	34
1.7	Sistema Elekta SynergyS per le acquisizioni Cone-Beam CT.	35
1.8	Tecnica di breath-hold.	38
1.9	Blocco RPM	39
1.10	Esempi di segnali respiratori di gating.	39
1.11	Clip radiopache impiantate.	41
1.12	Telecamera a infrarossi e marker passivi posti sulla superficie del paziente.	43
1.13	Sistema VisionRT per l'acquisizione dinamica della superficie esterna.	44
1.14	Sistema CyberKnife.	47
2.1	Esempio di sala di trattamento al centro Léon Bérard di Lione.	51
2.2	Schema a blocchi della procedura metodologica adottata.	53
2.3	Imaging pod del sistema VisionRT	54
2.4	Descrizione algoritmo di registrazione delle superfici.	56
2.5	Esempio di superficie esterna del paziente acquisita.	57
2.6	Segnale respiratorio surrogato.	59
2.7	Geometria del sistema Elekta SynergyS.	60
2.8	Esempio di flexmaps orizzontale e verticale.	61
2.9	Interfaccia grafica.	62
2.10	Esempio di DRR.	64
2.11	Fasi del metodo del contrast enhancement.	64
2.12	Esempio di traiettoria 2D della lesione.	65
2.13	Ricostruzione posizione 3D della lesione.	66
2.14	Sovrapposizione dei VOI per la correzione della baseline tra la pianificazione e la seduta di trattamento.	68

2.15	Traiettorie medie dei centroidi della lesione.	69
2.16	Fase dei segnali di movimento delle superfici toraco-addominali.	71
2.17	Segnali originali del surrogato respiratorio e della lesione.	74
2.18	Segnali rivasati del surrogato respiratorio e della lesione.	75
2.19	Grafico tangente iperbolica.	78
2.20	Architettura della rete di McCulloch e Pitts.	79
2.21	Schema di un percettore semplice.	79
2.22	Schema a blocchi del modello di correlazione fuzzy.	82
3.1	Scanner Brilliance CT Big Bore per l'acquisizione della 4D CT.	86
3.2	Immagini MidP ricostruita dalla 4D CT per i 6 pazienti.	89
4.1	Segnali respiratorio surrogato e della lesione rivasati, prima CBCT.	93
4.2	Segnali respiratorio surrogato e della lesione rivasati, seconda CBCT.	94
4.3	Errore di tracking al variare del numero di neuroni.	96
4.4	Errore di tracking al variare del numero di funzioni di appartenenza.	97
4.5	Funzioni di distribuzione cumulative per i quattro modelli.	99
4.6	Errore di tracking in funzione delle coordinate ML, SI, AP.	102
4.7	Uscita dei modelli di correlazione per il paziente P4.	103
4.8	Uscita dei modelli di correlazione per il paziente P2.	104
4.9	Segnali surrogati di torace e addome per i pazienti P4 e P2.	105
4.10	Confronto errore di tracking sul segnale surrogato complessivo e sui singoli di torace e addome.	107

Elenco delle tabelle

3.1	Caratteristiche dei pazienti del dataset.	88
4.1	Numero di punti della superficie esterna del paziente, divisi in torace e addome. . .	90
4.2	Numero di proiezioni CBCT utilizzate e corrispondente tempo di acquisizione. . . .	91
4.3	Sfasamenti tra la traiettoria della lesione e il segnale estratto dalla superficie. . . .	92
4.4	Coefficienti di fase.	92
4.5	Variazioni della linea di base tra prima e seconda CBCT.	93
4.6	Errore di tracking 3D rispetto alla traiettoria estratta dalla prima CBCT.	98
4.7	Errore di tracking 3D rispetto alla traiettoria estratta dalla seconda CBCT.	98
4.8	Distanze tra posizione effettiva della lesione e quella stimata e ampiezza di movimento nelle tre coordinate.	102
4.9	Sfasamenti traiettoria lesione e segnale della superficie per il torace e l'addome. . .	105
4.10	Errore di tracking 3D con le reti neurali per il torace e l'addome.	106

Sommario

La radioterapia a fasci esterni è una pratica clinica che utilizza radiazioni ionizzanti per il trattamento di lesioni tumorali, sfruttando la proprietà di tali radiazioni di danneggiare il materiale genetico del tessuto bersaglio (target). L'efficacia della radioterapia a fasci esterni è strettamente correlata al rilascio di una dose di radiazione sufficiente per garantire un buon controllo locale del tumore, risparmiando i tessuti sani e gli organi a rischio circostanti. La radioterapia convenzionale utilizza fasci di fotoni (raggi X e Gamma) per irradiare i tessuti tumorali, che mostrano un decadimento esponenziale dell'energia rilasciata in funzione della profondità dei tessuti attraversati. Negli ultimi anni si è diffusa l'adroterapia, una tecnica innovativa di radioterapia a fasci esterni che impiega particelle cariche (protoni e ioni carbonio). A differenza dei fotoni, le particelle cariche rilasciano una piccola energia a livello degli strati più superficiali del tessuto, per depositare poi una dose molto elevata ad una determinata profondità (picco di Bragg), che dipende dall'energia iniziale del fascio. A causa dell'elevata selettività geometrica delle particelle cariche, l'adroterapia consente di ottenere vantaggi in termini di conformazione della dose al target rispetto alla radioterapia convenzionale.

thoracic

Le lesioni che si trovano nei distretti toraco-addominali sono soggette a movimenti fisiologici dovuti prevalentemente alla respirazione (organ motion intra-frazione). Tali movimenti possono compromettere l'accuratezza e l'efficacia del trattamento radioterapico, in quanto inducono errori geometrici nella localizzazione della lesione e inaccurately nella distribuzione di dose, esponendo i tessuti patologici ad un sotto-dosaggio e i tessuti sani circostanti ad una dose eccessiva di radiazione. Nei trattamenti di radioterapia convenzionale, i movimenti intra-frazione del target vengono generalmente compensati tramite le tecniche di respiratory gating o di breath-hold, che prevedono l'erogazione della dose di radiazione solo in determinati intervalli del ciclo respiratorio. Recentemente è stata introdotta nella pratica clinica la tecnica di tumour 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 dei tessuti tumorali e riducendo la durata

complessiva del trattamento radioterapico. Il requisito fondamentale per l'applicazione efficace della tecnica di tumour tracking consiste nell'accuratezza nell'individuazione della lesione da trattare. I metodi più accurati di localizzazione diretta del target si basano sull'acquisizione di immagini radiografiche della lesione o di clip metalliche impiantate. A causa dell'invasività legata all'uso di radiazioni ionizzanti, tale metodo non può essere applicato per un monitoraggio prolungato dei movimenti intra-frazione durante tutta la durata dei trattamenti radioterapici. Il movimento della lesione interna può essere anche stimato indirettamente a partire dallo spostamento legato al respiro della superficie toraco-addominale esterna del paziente, che può essere acquisita mediante sistemi a localizzazione ottica non invasivi, permettendo il continuo monitoraggio real-time per tutta la durata della seduta di trattamento. Tale tecnica richiede tuttavia lo sviluppo di accurati modelli di correlazione del movimento interno-esterno, la cui validità nel tempo deve essere verificata frequentemente.

I sistemi di tumour tracking attualmente impiegati nei trattamenti di radioterapia convenzionale per lesioni mobili integrano le tecniche di localizzazione diretta e indiretta del target. In particolare, tali sistemi si basano su modelli di correlazione che vengono inizializzati prima dell'inizio del trattamento acquisendo contemporaneamente la posizione della lesione interna su sequenze di doppie proiezioni a raggi X e lo spostamento di marcatori fiduciali multipli posti sulla superficie esterna del paziente con sistemi ottici. I modelli di correlazione sono poi utilizzati in fase di irradiazione per predire la posizione corrente del bersaglio tumorale a partire dalla traiettoria dei marker di superficie, per orientare correttamente il fascio di radiazioni e compensare in tempo reale i movimenti intra-frazione del target legati al respiro. I modelli di correlazione interno-esterno vengono aggiornati durante il trattamento acquisendo periodicamente le immagini radiografiche della lesione. L'accuratezza di stima della posizione del target con i sistemi attuali di tumour tracking è dell'ordine dei 2-3 mm, con errori anche maggiori di 5 mm in caso di irregolarità respiratorie. Tale accuratezza non è sufficiente per i trattamenti di adroterapia, che sono ad oggi applicati solo a lesioni non soggette a organ motion, in quanto le dosi di energia più elevate rilasciate dalle particelle cariche potrebbero causare danni più consistenti in caso di disallineamenti tra target e fascio legati ai movimenti intra-frazione.

Lo scopo di questo lavoro di tesi consiste nello sviluppo e nella valutazione sperimentale di una tecnica di tumour tracking indiretto per la compensazione dell'organ motion in trattamenti radioterapici basata su modelli di correlazione interno-esterno tra la posizione della lesione e un segnale respiratorio surrogato estratto dal monitoraggio della superficie toraco-addominale del paziente con un sistema ottico non invasivo. L'approccio proposto consiste nella costruzione dei modelli di correlazione a partire

dall'acquisizione di una scansione Cone-Beam CT (CBCT) sincronizzata con l'acquisizione contemporanea della superficie esterna del paziente. La scansione CBCT è rappresentata da una sequenza di proiezioni radiografiche dell'anatomia interna, su cui è possibile identificare la posizione della lesione, acquisita a diverse angolazioni per un range di 360° intorno al paziente. Tale scansione viene solitamente effettuata in fase di pre-trattamento per verificare e correggere eventuali errori di posizionamento del paziente nei trattamenti radioterapici ad alta precisione. Il metodo investigato eviterebbe dunque l'acquisizione aggiuntiva di immagini a raggi X per l'inizializzazione dei modelli di correlazione prima del trattamento, sfruttando invece i dati già disponibili per il setup del paziente. Un altro vantaggio dell'approccio di tumour tracking proposto è rappresentato dall'utilizzo di sistemi ottici marker-less per l'acquisizione dinamica dell'intera superficie toraco-addominale del paziente senza l'impiego di marcatori. A differenza dei metodi attuali di tumour tracking, che ricavano l'informazione di movimento esterno da un numero limitato di punti fiduciali di superficie, l'approccio investigato sfrutta l'informazione proveniente da una porzione più ampia di superficie, comprendente sia torace e addome.

Lo sviluppo e la valutazione sperimentale del metodo di tumour tracking proposto si è basato su dati clinici reali, sfruttando un database disponibile di 6 pazienti con tumore al polmone trattati presso il Centro Radioterapico Léon Bérard (CLB) di Lione in Francia. Il database contiene per ciascun paziente le informazioni sincronizzate di movimento respiratorio interno e esterno, che sono state ricavate acquisendo lo spostamento della superficie esterna contemporaneamente alle proiezioni CBCT dell'anatomia interna durante due scansioni Cone-Beam CT effettuate all'interno della stessa seduta di trattamento. I dati acquisiti durante la prima scansione CBCT sono stati utilizzati per costruire il modello di correlazione interno-esterno tra il segnale surrogato respiratorio estratto dalla superficie toraco-addominale del paziente e la traiettoria nelle tre direzioni spaziali della lesione identificata sulle proiezioni CBCT. L'accuratezza dei modelli di correlazione è stata invece valutata sui dati acquisiti durante la seconda scansione CBCT, confrontando la posizione della lesione stimata a partire dallo spostamento della superficie esterna con i modelli di correlazione e la posizione di riferimento del target individuato sulle immagini CBCT. In tal modo si è valutata la capacità di generalizzazione dei modelli nel predire la posizione interna della lesione a partire da nuovi ingressi di superficie, simulando con la seconda CBCT la situazione di trattamento.

La superficie toraco-addominale dei pazienti inclusi nel database analizzato è stata acquisita con il sistema ottico VisionRT per la scansione di superfici marker-less. Esso fornisce la ricostruzione di un modello dinamico di superficie tridimensionale uti-

lizzando metodi non invasivi di stereo-fotogrammetria. Il sistema è composto da due telecamere CCD per la visione stereo e da un proiettore di luce che proietta un pattern strutturato sulla superficie del paziente. Il pattern serve per creare punti di superficie corrispondenti sui piani sensori delle due telecamere, per consentirne la ricostruzione 3D tramite tecniche di triangolazione. I modelli di superficie ricostruiti sono geometricamente costituiti da vertici connessi in tasselli triangolari. A causa dello slittamento del pattern luminoso proiettato da un punto di riferimento fisso sulla superficie esterna del paziente, che si muove per effetto della respirazione, i vertici che compongono superfici consecutive non hanno corrispondenza spaziale. Per ricavare il movimento 3D di specifici punti della superficie, si è utilizzato un algoritmo di registrazione con deformazione di superfici, che permette di tenere conto della deformazione a cui è soggetta la superficie toraco-addominale per effetto del respiro. Tutti i modelli di superficie acquisiti durante la scansione CBCT sono stati registrati rispetto ad un modello di riferimento, rappresentato dalla prima superficie acquisita. Le traiettorie 3D dei punti registrati appartenenti alla regione di interesse (ROI) toraco-addominale sono state riassunte in un unico segnale, in modo da costituire un surrogato respiratorio affidabile e robusto da usare come ingresso per i modelli di correlazione interno-esterno. In particolare, per ogni punto della ROI selezionata si è ricavato un segnale monodimensionale calcolando la distanza 3D tra la posizione che assume il punto in esame nei vari modelli di superficie acquisiti e la posizione più posteriore assunta dal punto durante tutta l'acquisizione ottica. I segnali di distanza così ottenuti per i singoli punti sono stati poi sintetizzati in un unico segnale che descrive il movimento complessivo dell'intera superficie tramite il metodo del K-means clustering. Tale algoritmo di clusterizzazione fornisce la suddivisione dei punti di superficie in due gruppi rappresentati dall'addome e dal torace, che sono caratterizzati da un diverso pattern respiratorio.

Il sistema di acquisizione Cone-Beam installato presso il Centro Léon Bérard è l'Elekta SynergyS, costituito da una coppia di sorgente a raggi X e detettore che ruotano attorno al soggetto acquisendo circa 650 proiezioni con una frequenza di 5.5 Hz. Su ciascuna proiezione CBCT acquisita per i diversi pazienti del database è stata individuata la posizione 2D della lesione in modo semi-automatico, ottenendo l'andamento delle sue traiettorie lungo la dimensione orizzontale e verticale delle immagini. A partire dalle posizioni 2D della lesione si è poi ricavata la sua traiettoria tridimensionale, sfruttando le informazioni di movimento acquisite in fase di pianificazione con la scansione di Tomografia Computerizzata risolta in tempo (4D CT). Dai volumi 4D CT di pianificazione si è costruito un modello di movimento respiratorio paziente-specifico, che descrive la posizione media del centroide della lesione nelle dieci fasi in cui viene diviso il respiro. Tale modello viene poi adattato alla situazione anatomica corrente

della specifica seduta di trattamento, correggendo le variazioni della posizione media della lesione rispetto alla fase di pianificazione. L'informazione della fase respiratoria per ciascuna proiezione CBCT acquisita è stata ricavata dall'analisi del segnale surrogato estratto dalla superficie del paziente. Il valore istantaneo della fase associato a ciascun campione del segnale surrogato è stato calcolato come l'angolo della trasformata di Hilbert, che tiene conto dell'isteresi e delle possibili irregolarità nel movimento respiratorio. I valori di fase ottenuti sono stati poi correlati con l'intervallo di fase in cui è stato suddiviso il ciclo respiratorio della 4D CT, confrontando lo spostamento della superficie toraco-addominale acquisita durante la scansione CBCT con quello della superficie esterna ricavata dalle immagini 4D CT. La traiettoria 3D della lesione è stata infine calcolata tramite una procedura di retroproiezione. Per ogni proiezione CBCT è stata ricavata la posizione della sorgente e della lesione identificata sul detettore nel sistema di riferimento di sala, applicando la matrice di rotazione in funzione dell'angolo di proiezione. Si è tracciata quindi la retta che collega le posizioni trasformate di sorgente e detettore e si è calcolata la posizione 3D della lesione come quel punto che minimizza la distanza tra la retta retroproiettata e la posizione media della lesione corrispondente alla fase respiratoria associata a quella proiezione.

Il segnale respiratorio surrogato ricavato dal movimento della superficie toraco-addominale e la traiettoria tridimensionale della lesione estratta dalle immagini CBCT sono stati utilizzati rispettivamente come ingresso e come uscita desiderata per costruire i modelli di correlazione interno-esterno. Di tutte le proiezioni CBCT 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 delle strutture anatomiche circostanti. Inoltre, i modelli di correlazione interno-esterno sono stati costruiti utilizzando i segnali di movimento della superficie e della lesione acquisiti solamente in un intervallo di tempo iniziale di circa 40 secondi dopo l'inizio della scansione CBCT, nel quale vengono rilevati circa 300 frame della superficie e 1/3 delle proiezioni Cone-Beam complessive, cioè circa 200 immagini. L'approccio proposto si è basato sulla stima di tre diversi modelli di correlazione, uno per ogni direzione spaziale di movimento della lesione. L'ingresso per ciascun modello è stato ricavato rifasando il segnale surrogato di superficie rispetto alla traiettoria del target nella specifica direzione. Lo sfasamento corrispondente è stato ottenuto calcolando la massima correlazione tra il segnale di movimento della lesione e il segnale di superficie traslato nel tempo. Il segnale di superficie rifasato è stato inoltre ricampionato alla stessa frequenza di acquisizione delle immagini CBCT, che è pari a circa la metà della frequenza di campionamento delle superfici ottiche con il sistema VisionRT. In particolare, il valore del segnale di superficie è stato interpolato linearmente in corrispondenza degli istanti

temporali in cui sono state acquisite le proiezioni CBCT in cui è stato possibile individuare le lesione. Prima di stimare i modelli, si è provveduto infine a compensare le variazioni della linea di base nei segnali di ingresso ricavati dalle superfici utilizzando un filtraggio a media mobile, per aumentare la robustezza nella correlazione.

Nel presente lavoro di tesi sono stati implementati e confrontati i seguenti metodi emersi dall'analisi bibliografica per modellizzare la correlazione interno-esterno: modelli di stato lineari e quadratici, reti neurali e sistemi fuzzy. Nei modelli di stato, la correlazione interno-esterno è approssimata con modelli lineari, cioè funzioni polinomiali di primo grado che assumono che ogni coordinata di movimento della lesione sia linearmente dipendente dal valore del surrogato esterno, o con modelli quadratici, che utilizzano funzioni di secondo grado per mappare il movimento del segnale esterno con la traiettoria interna del tumore. Per quanto riguarda i modelli con le reti neurali, l'architettura implementata si è basata su un perceptrone a singolo strato non retroazionato. La funzione di trasferimento scelta è rappresentata dalla tangente iperbolica, per poter includere nel modello le caratteristiche non-lineari e di isteresi che caratterizzano la correlazione interno-esterno. Per l'addestramento dei parametri delle reti è stato implementato un apprendimento supervisionato mediante l'algoritmo di Back-propagation, basato sul metodo di Levenberg-Marquardt per la minimizzazione della funzione errore tra l'uscita corrente delle reti e l'uscita desiderata. È stata inoltre effettuata un'analisi di sensitività per valutare la performance delle reti in funzione del numero dei neuroni nel singolo strato, che è stato variato da 1 a 10. L'ultimo tipo di modello di correlazione testato è basato su sistemi di inferenza fuzzy, secondo i quali i dati di ingresso vengono convertiti in grandezze fuzzy non deterministiche, che specificano la probabilità di appartenenza a determinate classi sulla base di specifiche funzioni di appartenenza. La struttura dei sistemi fuzzy utilizzata per la nostra applicazione si è basata sul modello di Sugeno, caratterizzato da funzioni di appartenenza lineari per l'uscita. Per la definizione delle funzioni di appartenenza e per la suddivisione dei dati di ingresso in classi è stato invece utilizzato l'algoritmo di Fuzzy C-Means (FCM), secondo il quale i dati di ingresso vengono assegnati ai vari gruppi con una certa probabilità che dipende dalla distanza dal centro dei gruppi. La performance dei sistemi fuzzy è stata infine calcolata al variare del numero di funzioni di appartenenza utilizzate per la suddivisione dei dati di ingresso, valutate tra 2 e 10.

I quattro modelli di correlazione proposti sono stati testati sulle doppie scansioni CBCT disponibili per i 6 pazienti del database. Dopo aver inizializzato i modelli utilizzando i dati di ingresso-uscita ricavati dalla prima scansione CBCT, si è valutata l'accuratezza nella predizione della posizione 3D del target sulla seconda CBCT. Le coordinate della lesione nelle tre direzioni spaziali stimate in uscita con i modelli di

correlazione sono state corrette per le variazioni della posizione media del tumore subite tra le due scansioni CBCT, dopo aver applicato le correzioni nel posizionamento del paziente. L'errore di tracking per i vari modelli di correlazione è stato calcolato come la distanza 3D tra le coordinate del target stimate in uscita dai modelli a partire dallo spostamento della superficie e l'effettiva posizione della lesione identificata sulle proiezioni CBCT. E' stato inoltre valutato l'errore di tracking al variare della direzione spaziale di movimento della lesione, correlandolo con l'ampiezza della sua traiettoria. La performance dei vari modelli di correlazione è stata infine calcolata per diversi segnali surrogati di superficie in ingresso, sia considerando il segnale complessivo ricavato dal movimento dell'intera superficie toraco-addominale, sia separando il contributo dei punti appartenenti alle regioni toracica e addominale.

Per quanto riguarda l'analisi di sensitività effettuata per la scelta dei parametri costitutivi dei modelli di correlazione basati sulle reti neurali e sui sistemi fuzzy, i risultati migliori in termini di distanza 3D tra la posizione effettiva e stimata della lesione si sono ottenuti per un numero sia di neuroni delle reti sia di funzioni di appartenenza fuzzy pari a 2. In generale, per tutti i modelli proposti gli errori di tracking valutati rispetto alla traiettoria 3D della lesione ricostruita a partire dai dati della prima acquisizione CBCT, utilizzati per l'addestramento dei modelli stessi, sono risultati minori rispetto a quelli valutati sulla seconda CBCT. Sia per il testing sulla prima che sulla seconda CBCT, i modelli di correlazione non lineari hanno mostrato performance migliori rispetto ai modelli di stato lineari. Tra i metodi non lineari, la maggior accuratezza di stima della posizione della lesione si è ottenuta con il modello basato sulle reti neurali, che ha mostrato errori di tracking 3D mediati su tutti i pazienti pari a 1.07 mm per la prima CBCT e 1.56 mm per la seconda CBCT. Gli errori maggiori si sono generalmente registrati in direzione anteriore-posteriore, che è maggiormente influenzata dal movimento respiratorio. Le distanze assolute tra posizione effettiva e stimata della lesione ottenute con le reti neurali per la seconda scansione CBCT al variare della coordinata spaziale di movimento della lesione, sono risultate di 0.78, 0.52, 0.76 mm rispettivamente per la direzione medio-laterale, superiore-inferiore e antero-posteriore. Gli errori in direzione antero-posteriore sono risultati inoltre correlati con l'ampiezza di movimento del target lungo questa direzione, in media pari a 5.09 mm. Non è stata invece riscontrata nessuna differenza significativa tra le performance dei modelli considerando come ingresso il segnale surrogato di superficie estratto solamente dalle regioni toraciche e addominali. Gli errori di tracking 3D ottenuti in media con le reti neurali sulla seconda CBCT di testing sono risultati pari a 1.76 e 1.66 mm per il segnale surrogato del torace e dell'addome, rispettivamente. La miglior accuratezza nella correlazione interno-esterno si è ottenuta comunque con il segnale surrogato complessivo

che tiene conto dell'informazione di movimento dell'intera superficie toraco-addominale del paziente.

I risultati di accuratezza nella stima della posizione del target con i modelli di correlazione interno-esterno implementati nel presente lavoro di tesi sono in linea con lo stato dell'arte attuale dei metodi indiretti di tumour tracking basati sull'acquisizione ottica di superfici. Gli errori ottenuti sono risultati confrontabili sia con i modelli di stato polinomiali implementati nei sistemi di tumour tracking attualmente impiegati nella pratica clinica in radioterapia convenzionale, sia con i metodi più complessi proposti in letteratura, basati sulle reti neurali e sui sistemi fuzzy. La tecnica di tumour tracking proposta presenta importanti vantaggi rispetto ai metodi attualmente utilizzati nella pratica clinica. Il vantaggio principale consiste nell'utilizzo delle scansioni CBCT per la costruzione dei modelli di correlazione interno-esterno. L'acquisizione delle proiezioni CBCT è generalmente prevista nei trattamenti di radioterapia ad alta precisione per verificare, all'inizio di ogni seduta, il corretto posizionamento del paziente rispetto alla fase di pianificazione, compensando eventuali variazioni anatomico-patologiche interfrazione. Nell'approccio proposto, le informazioni di movimento della lesione ricavate a partire dalle immagini CBCT e di spostamento della superficie esterna del paziente acquisita in modo sincrono con sistemi ottici vengono utilizzate per inizializzare i modelli di correlazione interno-esterno. Tale metodo sfrutta quindi dati già disponibili nella fase di pre-trattamento, senza richiedere ulteriori acquisizioni radiografiche per la costruzione dei modelli, che introdurrebbero una dose di radiazione aggiuntiva rispetto a quella già erogata al paziente.

Un altro vantaggio del metodo di tumour tracking investigato consiste nel numero di campioni disponibili per la costruzione dei modelli di correlazione interno-esterno utilizzando le scansioni CBCT. Mentre nei sistemi attuali di tumour tracking vengono solitamente utilizzati circa una decina di campioni ingresso-uscita, rappresentati dalle doppie proiezioni a raggi X acquisite in modo sincrono con la superficie esterna prima dell'inizio del trattamento, nella tecnica proposta si hanno a disposizione idealmente tutte le 650 proiezioni acquisite durante un'intera scansione CBCT della durata di circa 2 minuti. In realtà, nel nostro caso abbiamo potuto utilizzare solo i primi 40 secondi della scansione a causa della successiva occlusione della superficie esterna del paziente alla vista delle stereo-camere del sistema ottico, posizionato lateralmente rispetto al paziente, per l'interposizione dei componenti meccanici rotanti del sistema di imaging. Questo nostro limite potrebbe tuttavia essere superato montando diversamente il sistema VisionRT nella sala di trattamento, in posizione frontale rispetto al paziente, permettendo quindi di considerare tutte le proiezioni. Il maggior numero di campioni ingresso-uscita utilizzato per la costruzione dei modelli consentirebbe di catturare

meglio la dinamica complessa della correlazione tra il movimento del target interno e della superficie esterna legato al respiro. Tale aspetto si traduce potenzialmente in una maggiore accuratezza nella costruzione dei modelli di correlazione e nella stima della posizione della lesione, ma anche in una migliore robustezza rispetto alle irregolarità del segnale respiratorio, in quanto si tiene conto di un numero maggiore di cicli respiratori.

La disponibilità di un dataset più ampio per la costruzione dei modelli di correlazione interno-esterno lascia infine ipotizzare una minore necessità di aggiornamento dei modelli durante l'intero trattamento. Nei sistemi attuali di tumour tracking la frequenza con cui si acquisiscono le doppie proiezioni a raggi X per l'aggiornamento della correlazione interno-esterno è di circa un'acquisizione radiografica al minuto. Siccome nel presente lavoro i modelli di correlazione sono stati testati per un periodo limitato di tempo, rappresentato dai 40 secondi iniziali della seconda scansione CBCT, non è stata valutata la necessità di aggiornare i modelli di correlazione. Ciò dovrà essere invece considerato all'aumentare del tempo esaminato, come ad esempio per l'intera durata di un trattamento radioterapico, per rispondere a eventuali variabilità e irregolarità del segnale respiratorio interno e esterno. L'utilizzo di un maggior numero di campioni per la costruzione dei modelli di correlazione potrebbe tuttavia richiedere potenzialmente una minor frequenza di acquisizione delle immagini a raggi X per l'aggiornamento dei modelli stessi durante il trattamento rispetto ai sistemi attuali, limitando quindi ulteriormente la dose di radiazione somministrata al paziente.

Un altro aspetto favorevole del metodo di tumour tracking proposto riguarda il numero di punti utilizzati per l'analisi del movimento della superficie toraco-addominale del paziente. A differenza dei metodi attualmente usati in clinica, che si basano sull'acquisizione della traiettoria di un numero limitato di marcatori posti sulla superficie esterna del paziente, nella nostra applicazione viene acquisita dinamicamente l'intera superficie toraco-addominale. Il segnale respiratorio surrogato usato come ingresso dei modelli di correlazione è estratto quindi da una porzione più ampia della superficie esterna che comprende sia il torace che l'addome, includendo informazioni sui diversi pattern respiratori che caratterizzano il movimento stesso della superficie. I risultati ottenuti nel presente lavoro dimostrano infatti che considerare l'informazione proveniente da tutta la superficie toraco-addominale del soggetto consente di ottenere migliori prestazioni in termini di accuratezza di stima della lesione rispetto a considerare solamente alcune porzioni di superficie.

Nonostante il presente studio sia limitato ad un numero ristretto di pazienti utilizzato per la verifica sperimentale, i risultati ottenuti dimostrano la fattibilità del metodo di tumour tracking proposto basato sulla costruzione dei modelli di correlazione a partire dalle scansioni CBCT di setup del trattamento. Tale approccio consentirebbe poten-

zualmente di ridurre la dose di radiazione non terapeutica fornita al paziente per la costruzione e l'aggiornamento dei modelli di correlazione e di incrementare l'accuratezza di stima della posizione tridimensionale della lesione rispetto ai sistemi di tumour tracking applicati attualmente nei trattamenti di radioterapia convenzionale. Il metodo proposto potrebbe rappresentare una possibile soluzione per estendere le tecniche di tumour tracking anche nell'ambito dell'adroterapia, ad oggi limitate dall'accuratezza geometrica inadeguata delle tecniche correnti di localizzazione della lesione, consentendo quindi di sfruttare la miglior selettività geometrica e conformazione della dose dei fasci di particelle cariche anche per i trattamenti di lesioni soggette ad organ motion.

Summary

External beam radiotherapy is a clinical practice that uses ionizing radiation for the treatment of cancer pathologies, exploiting the properties of such radiations to damage the genetic material of the tumoural cells. The effectiveness of external beam radiotherapy is closely related to the delivery of an adequate dose of radiation to the target to ensure a good local tumor control, while sparing the surrounding healthy tissues and organs at risk. Conventional radiotherapy uses beams of photons (X-ray and Gamma-ray) to irradiate the tumour, which are adsorbed by the tissues thus showing an exponential decrease in the released energy as a function of tissue depth. In the last decade, an increasing interest was gained by hadrontherapy, a novel technique of external beam radiation therapy that uses charged particles (protons and carbon ions). Differently from photons, charged particles release little energy at the body's surface, where their velocity is high, and deposit most of their dose at a specific penetration depth (Bragg peak), which depends on the initial energy of the beam. Due to the superior geometric and biological selectivity of charged particles, hadrontherapy allows to improve the conformation of the dose to the target as compared to conventional radiotherapy.

All tumours in the thorax and abdominal district are affected by physiological movements mainly due to respiration (intra-fraction organ motion). These movements can result in a degradation of the accuracy and effectiveness of the radiation treatment, as they induce geometrical errors in the localization of the lesion and inaccuracies in the dose distribution. This leads to an under-dosage of pathological tissues, exposing the surrounding healthy tissues to an excessive dose of radiation. In conventional radiotherapy treatments, intra-fraction movements of the target are generally encompassed by respiratory gating or breath-hold techniques, which provide the delivery of the radiation dose only in certain ranges of the respiratory cycle. Recently, tumour tracking technique was introduced in the clinical practice for organ motion compensation. Tumour tracking consists in the real-time localization of the tumour and in the repositioning of the radiation beam relative to the moving target, allowing the continuous irradiation of tumoral tissues and reducing the overall duration of the radiotherapy treatment. The

requirement for the effective application of tumor tracking technique consists in the accuracy of the detection of the lesion to be treated. The most accurate method for the direct tracking of the target relies on the X-ray imaging of the lesion or of implanted metal clips. The invasivity associated to ionizing radiation reduces the applicability of this method to a limited temporal window of the treatment session. The movement of the tumour can also be estimated indirectly, starting from the displacement of the thoraco-abdominal external surface of the patient related to breathing. The external surface motion can be acquired by non-invasive optical localization systems, allowing the continuous real-time monitoring for the entire duration of the treatment session. However, this technique requires the development of appropriate correlation models between internal-external motion, which should be checked frequently to adapt the correlation parameters to intra-fraction breathing irregularities.

Tumour tracking systems currently used in conventional radiotherapy integrate the techniques of direct and indirect localization of the target. In particular, these systems are based on correlation models that are initialized at the beginning of the treatment session, by acquiring the 3D internal tumour position by the automatic detection of implanted gold fiducials in two orthogonal X-ray images, and simultaneously measuring the position of few markers placed on the external body surface of the patient with optical systems. The correlation models are then used in the irradiation phase to predict the current position of the target from the trajectory of the surface markers, to properly orient the radiation beam thus compensating in real-time intra-fraction movements. During the treatment, the relationship between internal and external marker positions is continuously checked and updated by acquiring periodically X-ray images of the lesion. The accuracy in estimating the position of the target with the actual tumour tracking systems is in the order of 2-3 mm, with errors greater than 5 mm in case of respiratory irregularities. Such accuracy is not adequate for hadrontherapy, which today is applied only to lesions not affected by organ motion, as the higher doses of energy released by the charged particles may cause more consistent damages in case of misalignments between the target and the beam.

The purpose of this thesis work consists in the development and experimental evaluation of an indirect tumor tracking technique to compensate organ motion in radiotherapy treatments based on internal-external correlation models between the position of the tumour and a surrogate respiratory signal, extracted from the motion of the patient's thoraco-abdominal surface monitored with a non-invasive optical system. The proposed approach consists in the construction of the correlation models using a Cone-Beam CT (CBCT) scan synchronized with the simultaneous acquisition of the external body surface of the patient. The CBCT scan consists in a sequence of radiographic

projections of the internal anatomy, on which the lesion can be identified, which are acquired at different angles in the range of 360° around the patient. This scan is usually performed for the daily setup prior to treatments to check and correct any errors in the positioning of the patient. The method investigated allows to avoid the acquisition of additional X-ray images for the initialization of the correlation models before treatment, exploiting data already available for patient setup. Another advantage of this approach is the use of marker-less surface imaging systems for the dynamic acquisition of the entire thoraco-abdominal surface of the patient, without the use of passive markers. Unlike current tumor tracking methods, which extract the motion information from a limited number of external fiducial points placed on the body surface, the investigated approach exploits the information coming from a larger portion of the external surface, including both the thorax and abdomen.

The dataset used for the development and experimental evaluation of the proposed tumor tracking method includes real clinical data of 6 patients with lung cancer treated at the Centre Léon Bérard (CLB) in Lyon, France. For each patient, the database contains the synchronized information about the internal and external respiratory motion, obtained by acquiring the displacement of the external surface simultaneously with the CBCT projections during two Cone-Beam CT scans performed within the same treatment session. Data acquired during the first CBCT scan were used to build the correlation model between the respiratory surrogate signal extracted from the thoraco-abdominal surface of the patient and the trajectory in the three spatial directions of the lesion identified on the CBCT projections. The accuracy of the model was then evaluated on the data acquired during the second CBCT scan, comparing the position of the lesion estimated from the displacement of the body surface with the reference position of the target identified on the CBCT images. In this way we evaluated the generalization ability of the correlation model to predict the internal position of the lesion from new surface inputs, simulating the treatment condition with the second CBCT.

The patients' thoraco-abdominal surface was acquired with the VisionRT optical imaging system, which provides the dynamic reconstruction of a three-dimensional surface model using non-invasive methods based on stereo-photogrammetry. The VisionRT system consists of two CCD cameras for stereo vision and of a light projector that projects a structured speckle pattern on the surface of the patient. This pattern allows to create corresponding surface points on the stereo-camera sensors for the 3D reconstruction using triangulation techniques. The reconstructed surface is geometrically defined by vertices and triangular faces. Due to the sliding of the light pattern projected from a fixed reference point on the surface of the patient, which is moving

because of breathing, the vertices on consecutive surfaces have no spatial correspondence. To produce the congruence between the reconstructed 3D points on the surface, we used a deformable mesh registration algorithm, which allows to take into account the deformation of the the thoraco-abdominal surface due to breathing. All surface models acquired during the CBCT scan were registered with respect to a reference model, represented by the first acquired surface frame. The 3D trajectories of the registered points belonging to the thoraco-abdominal region of interest (ROI) were then summarized into a single signal, in order to provide a robust and reliable respiratory surrogate to be used as input of the internal-external correlation model. In particular, the trajectory of each point of the selected ROI is transformed into a one-dimensional signal by calculating the distance between the 3D positions assumed by that point in all surface frames and the most posterior position of the point during the optical acquisition. The distance signals obtained for all ROI points were then synthesized into a single signal that describes the overall movement of the entire thoraco-abdominal surface by K-means clustering techniques. This algorithm allows to cluster surface points in two partitions, the abdomen and the thorax, which are characterized by different patterns of breathing motion.

The Cone-Beam CT system installed at the Centre Léon Bérard is the Elekta SynergyS, composed by an X-ray source and a flat-panel detector that rotate around the subject, acquiring about 650 projections with a frequency of 5.5 Hz. On each CBCT projection the 2D position of the lesion was identified in a semi-automatic way, achieving its trajectory along the horizontal and vertical dimension of the images. Starting from the 2D positions of the lesion, its three-dimensional trajectory was obtained using the motion information derived from the time-resolved Computed Tomography (4D CT) acquired during treatment planning. The anatomical information in the CT volumes associated to each respiratory phase provides a patient-specific respiratory motion model, which describes the average position of the centroid of the lesion during the breathing cycle. This model is then adapted to the daily anatomical situation of the specific treatment session, to take into account possible inter-fraction variations that may occur from planning time. The respiratory phase information for each CBCT projection was derived from the analysis of the respiratory surrogate signal extracted from the surface of the patient. The instantaneous phase value associated to each sample of the surrogate signal was calculated as the angle of the Hilbert transform, which takes account the hysteresis and the possible irregularities in the respiratory pattern. The obtained phase values were then correlated to the phase intervals in which the respiratory cycle of the 4D CT scan was divided, comparing the displacement of the thoraco-abdominal surface acquired during the CBCT scan with the external surface

motion obtained from the 4D CT planning images. The 3D trajectory of the lesion was then calculated using a back-projection procedure. For each CBCT image, the positions of the X-ray source and of the lesion identified on the detector were transformed in the room reference coordinate system, by applying the rotation matrix which is function of the projection angle. The line connecting the positions of the transformed source and lesion was then traced and the 3D position of the lesion was calculated as that point that minimizes the distance between the back-projected line and the average position of the lesion corresponding to the respiratory phase associated to the specific projection.

The surrogate respiratory signal derived from the thoraco-abdominal surface movement and the three-dimensional trajectory of the lesion extracted from CBCT images were used respectively as input and desired output for the implementation of the internal-external correlation model. Among all the acquired CBCT projections, only those in which it was possible to identify the target were considered, removing images in which the lesion was not visible because of the overlap of the surrounding anatomical structures. Moreover, the correlation models were constructed using the signals of surface and lesion movement acquired in an initial time interval of about 40 seconds after the start of the CBCT scan, in which were detected about 300 surface frames and 200 Cone-Beam projections. The proposed approach was based on the estimation of three different correlation models, one for each spatial direction of the target displacement. The input for each correlation model was obtained by re-phasing the surface surrogate signal with respect to the trajectory of the tumour in that specific direction. The corresponding phase shift was obtained by calculating the maximum correlation between the motion signal of the lesion and the surface signal translated in time. The surface signal was also resampled at the same frequency of CBCT image acquisition, which is about the half of the sampling frequency of the VisionRT optical system. In particular, the surface signal was linearly interpolated at the time instants of acquisition of the CBCT projections in which it was possible to identify the lesion. Before estimating the models, the baseline variations in the input surface signals were finally compensated using a moving average filtering, to increase the robustness in the correlation.

To model the internal-external correlation, we implemented and compared the following methods emerged from the literature: linear and quadratic state models, neural networks and fuzzy systems. In state models, the correlation is approximated with a linear polynomial function, assuming that each coordinate of the lesion movement is linearly dependent on the value of the external surrogate, or with quadratic models, which use second order functions to map the movement of the external signal to the

internal trajectory of the tumor. Regarding the models with neural networks, the implemented architecture is based on a single-layer feed-forward perceptron. The transfer function is the hyperbolic tangent, in order to include the non-linear characteristics and hysteresis of the internal-external correlation. For the training of the network's parameters we used the supervised learning algorithm of back-propagation, based on the Levenberg-Marquardt method to minimize the error function between the current output and the desired one. To choose the number of neurons in the single layer, we performed a sensitivity analysis to evaluate the performance of the network using from 1 to 10 units. The last type of tested correlation model is based on fuzzy inference systems, which convert the input data into non-deterministic fuzzy variables, specifying the probability of belonging to certain classes on the basis of specific membership functions. The structure of the fuzzy systems used for our application is based on the Sugeno model with a linear membership functions for the output. The algorithm of Fuzzy C-Means (FCM) was used for the definition of the membership functions and for the division of the input data into clusters. According to this algorithm, the input data are assigned to the various groups with a certain probability that depends on the distance from the center of the groups. The performance of the fuzzy systems was finally calculated varying the number of membership functions used for the partition of the input data between 2 and 10.

The four correlation models proposed in the present thesis work were tested on the double CBCT scans available for the 6 patients in the database. After model's initialization using the input-output data obtained from the first CBCT acquisition, we evaluated the accuracy in predicting the 3D target position on the second CBCT. The tumour coordinates in the three spatial directions estimated with the correlation models were adjusted for changes in the average position of the target between the two Cone Beam CT scans, resulting after patient positioning corrections. The tracking error for the various correlation models was calculated as the distance between the 3D coordinates of the target estimated from the models, starting from surface displacement, and the actual position of the tumour identified on CBCT projections. The tracking error was also evaluated as a function of the spatial direction of target movement, correlating it with the amplitude of its trajectory. The performance of the various models was then calculated by considering the signal produced by the entire external body surface or by separating the contribution of the points belonging to the thoracic and the abdominal regions.

Regarding the sensitivity analysis for the choice of the constitutive parameters of the correlation models based on neural networks and fuzzy systems, the best results in terms of 3D distance between the actual and estimated target position were ob-

tained for a number of neurons and of fuzzy membership functions equal to 2. In general, for all proposed models the tracking errors measured with respect to the 3D trajectory of the lesion reconstructed from the data of the first CBCT, used for the training of the models, were lower than those measured on the second CBCT used for testing. For both the first and second CBCT, non-linear correlation models showed better performance than the linear state space model. Among the non-linear methods, the highest accuracy in estimating the tumour position was obtained with neural networks, which showed an averaged 3D tracking errors over all patients equal to 1.07 mm for the first CBCT and to 1.56 mm for the second one. Major errors were generally recorded in the anterior-posterior direction, which is more influenced by respiratory motion. The absolute distances between the estimated and the actual target position for the second CBCT, obtained with the neural network model as a function of the spatial coordinate of target motion, were found to be 0.78, 0.52 and 0.76 mm in the medio-lateral, superior-inferior and anterior-posterior directions, respectively. The errors in the anterior-posterior direction were also correlated with the amplitude of lesion movement along this direction, which has a mean value of 5.9 mm. Instead, there was no significant difference between model performances by considering as input signal the surrogate extracted from the entire surface or from only the thoracic and abdominal regions. 3D tracking errors obtained with neural networks on the second CBCT measured 1.76 and 1.56 mm for the thorax and abdomen surrogates, respectively. The best accuracy in external-internal correlation was achieved, however, with the overall surrogate signal that takes into account the movement information of the entire thoraco-abdominal surface of the patient.

The results in estimating the tumour position with the internal-external correlation models implemented in the present work are comparable with the current state of the art of indirect tumor tracking methods based on optical surfaces acquisitions. The obtained errors are similar to polynomial state models implemented in tumor tracking systems currently used in conventional radiotherapy, either to the more complex methods proposed in literature, based on neural networks and fuzzy systems. The investigated tumor tracking technique shows important advantages compared to the methods currently used in clinical practice. The main advantage consists in the use of a CBCT scan for the construction of the internal-external correlation models. The acquisition of CBCT projections is generally performed in high-precision radiotherapy treatments to verify the correct positioning of the patient at the beginning of each session with respect to the planning phase, compensating for any pathological inter-fraction changes. In the proposed approach, the motion information of the lesion obtained from CBCT images and the patient's surface displacement acquired synchronously with optical sy-

stems is used to initialize the correlation models. This method therefore exploits data already available in the pre-treatment stage, without requiring further radiographic acquisitions, which would lead to an extra-dose of radiation delivered to the patient.

Another advantage of the investigated tumor tracking method is the number of samples available for the model implementation using CBCT projections. While the current tumor tracking systems usually use about 10-15 input-output samples, represented by the double X-ray projections acquired synchronously with the external surface before the start of the treatment, the proposed technique has ideally available all the 650 projections acquired during the entire CBCT scan lasting about 2 minutes. Actually, in our case we only used the first 40 seconds of the scan due to the subsequent occlusion of the patient's external surface at the sight of the stereo-cameras of the optical system, positioned laterally with respect to the patient, for the interposition of the mechanical components of the rotating imaging system. This limitation can be however overcome by mounting the VisionRT system in a frontal position with respect to the patient, in order to consider all projections. The greatest number of input-output samples used for the model construction would allow to better capture the complex dynamics of the correlation between the internal target movement and the surface displacement due to breathing. This aspect potentially results in a higher accuracy in the construction of correlation models and in the estimation of the tumour position, but also in a better robustness with respect to the irregularities of the respiratory signal, as it takes into account a larger number of respiratory cycles. A wider dataset is finally expected to involve a lesser need of updating the correlation models during the entire treatment. In the current tumour tracking systems, the frequency of the double X-ray projections acquisition for the update of the internal-external correlation is about one radiographic image per minute. Since in the present work the correlation models were tested for a limited period of time, represented by the initial 40 seconds of the second CBCT scan, it was not assessed the need to update the correlation models. This should instead be considered when increasing the examined period of time, in order to account for any variability and irregularity of the respiratory patterns. However, the use of a greater number of samples for the model construction in our application could potentially require a lower acquisition frequency of the X-ray images for model updating during treatment compared to current tumour tracking systems, thus limiting the additional dose of radiation delivered to the patient.

Another favorable aspect of the proposed tumor tracking method concerns the number of points used for the analysis of the patient's thoraco-abdominal surface movement. Unlike the methods currently used in clinic, which are based on the acquisition of the trajectory of a limited number of markers placed on the external surface of the patient,

in our application the entire thoraco-abdominal surface is dynamically acquired. The respiratory surrogate signal used as input for the correlation model is then extracted from a larger portion of the surface that includes both the thorax and the abdomen, providing information on the different respiratory patterns that characterize external surface motion. The results obtained in the present work demonstrates in fact that considering the information coming from the entire patient's surface allows to improve the performance in terms of accuracy in estimating the tumour position, with respect to consider only some portions of the surface.

Although the present study is limited to a restricted number of patients used for the experimental verification, the obtained results demonstrate the feasibility of the proposed tumor tracking method based on the construction of the correlation models starting from CBCT scans. This approach would potentially reduce the non-therapeutic dose of radiation delivered to the patient for the initialization and the updating of the correlation models, as well as improve the accuracy in the estimation of the three-dimensional position of the lesion with respect to tumor tracking systems currently applied in conventional radiotherapy. The proposed method could be a possible solution to extend the techniques of tumor tracking to hadrontherapy, actually limited by the inadequate accuracy of the current techniques of target localization, thus allowing to exploit the best geometric selectivity and dose conformation of charged particle beams also for the treatment of lesions affected by organ motion.

Capitolo 1

INTRODUZIONE

1.1 Radioterapia a fasci esterni

La radioterapia a fasci esterni è una modalità di trattamento delle patologie tumorali che prevede l'utilizzo di radiazioni ionizzanti. Essa può essere integrata con interventi chirurgici o impiegata in combinazione con altre terapie, come la chemioterapia. Le radiazioni utilizzate in radioterapia convenzionale sono i fotoni, che comprendono i raggi X e gamma, generati rispettivamente dall'accelerazione di elettroni e da sorgenti radioattive ad alta attività. La tecnica radioterapica prevede l'esposizione del volume bersaglio a radiazioni ionizzanti ad alta energia per causare danni irreparabili al DNA delle cellule. L'energia che viene depositata nei tessuti irradiati porta infatti alla produzione di radicali liberi che danneggiano il patrimonio genetico delle cellule rendendole incapaci di proliferare. Mentre i tessuti sani mostrano una buona capacità nella riparazione dei danni al DNA, i tessuti neoplastici presentano meccanismi di recupero meno efficienti. Somministrando dosi di radiazioni ripetute a intervalli ravvicinati, inferiori ai tempi di recupero più lenti dei tessuti tumorali, ma superiori a quelli dei tessuti sani circostanti la lesione, si ottengono trattamenti efficaci e con effetti collaterali contenuti. Il successo del trattamento radioterapico dipende dalla dose di radiazione totale a cui il tumore è sottoposto; questa è limitata dalla tollerabilità dei tessuti sani circostanti la lesione [Durante 2010]. Infatti, elevate dosi di radiazioni garantiscono un miglior controllo locale della lesione ed una più lunga sopravvivenza senza recidive, ma è estremamente importante che la tollerabilità dei tessuti sani circostanti venga rispettata [Orecchia 1998].

Nonostante sia una pratica decisamente consolidata ed efficace per il controllo locale dei tumori, la radioterapia convenzionale presenta delle controindicazioni legate all'impiego delle stesse radiazioni ionizzanti, che possono danneggiare i tessuti sani colpiti e indurre l'insorgenza di lesioni secondarie. Il trattamento radioterapico deve,

quindi, essere pianificato ed eseguito con estrema accuratezza, garantendo il deposito della dose richiesta sul volume tumorale ed il risparmio dei tessuti sani circostanti. Per ottenere una maggiore conformazione geometrica della distribuzione della dose sul volume bersaglio (target), in radioterapia convenzionale si utilizzano più raggi di fotoni provenienti da diverse direzioni, che si intersecano in corrispondenza della lesione. Ciò consente di rilasciare un'elevata densità di energia nel tumore e risparmiare maggiormente i tessuti sani circostanti. Ulteriori vantaggi in termini di conformazione della dose al target si possono ottenere con l'adroterapia, una tecnica innovativa di radioterapia a fasci esterni che si è sviluppata negli ultimi anni. Al posto dei fotoni, in adroterapia si utilizzano fasci di adroni, cioè particelle cariche, tra cui protoni e ioni carbonio, prodotte da ciclotroni e sincrotroni. Il primo aspetto favorevole delle particelle cariche è la distribuzione di dose in relazione alla profondità nel tessuto (Figura 1.1). Rispetto ai raggi X o gamma, 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 più superficiali di tessuto, per rilasciare poi la massima energia ad una determinata profondità (picco di Bragg), dipendente dall'energia iniziale del fascio [Durante 2010]. La posizione del picco può essere infatti aggiustata alla profondità desiderata variando l'energia cinetica delle particelle incidenti [Schardt 2010]. Il picco di Bragg per un singolo fascio di particelle ad una particolare energia è molto stretto, quindi per arrivare a investire tutto il volume tumorale devono essere affiancati fasci con diverse energie, producendo un picco di Bragg allargato (Spread-Out Bragg Peak, SOBP). Le energie necessarie per il trattamento dipendono dalla profondità della lesione all'interno del corpo.

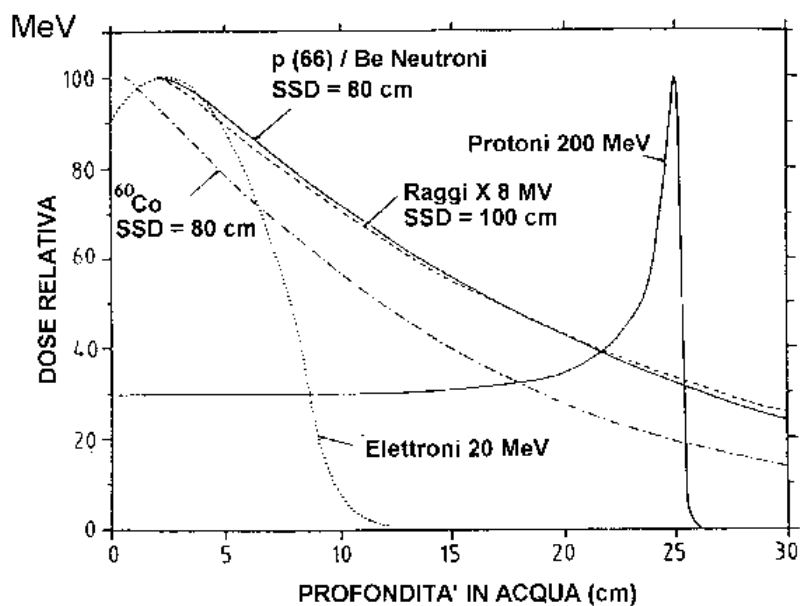


Figura 1.1: Curve dose-profondità per neutroni veloci, protoni da 200 MeV, raggi X e raggi gamma emessi da una sorgente di Cobalto [Orecchia 1998].

La caratteristica del picco di Bragg dei fasci di adroni consente di concentrare la deposizione di dose nel volume tumorale, minimizzando l'irradiazione dei tessuti sani circostanti.

Oltre alla favorevole distribuzione della dose, un altro vantaggio importante delle particelle adroniche (specialmente degli ioni carbonio) è l'elevata efficacia radiobiologica relativa (Relative Biological Effectiveness - RBE). 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. Esso 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 tissutali si trovano al momento dell'irradiazione. Il valore dell'RBE delle particelle cariche risulta fortemente dipendente anche dal trasferimento lineare di energia (Linear Energy Transfer - LET, [$KeV/\mu m$]), che rappresenta l'energia ceduta dalla particella al mezzo attraversato per unità di lunghezza. Per le particelle cariche, il LET è inversamente proporzionale all'energia della particella. In particolare, negli strati più superficiali, a cui sono associate alte energie delle particelle, si ha un basso trasferimento di energia, che aumenta scendendo in profondità. Infatti, le particelle cariche passando attraverso i diversi strati di tessuto perdono progressivamente la loro energia nelle interazioni atomiche o nucleari; tali interazioni sono massime alla fine del loro range, in corrispondenza del quale si ha il massimo trasferimento di energia [Schulz-Ertner 2006]. Ne consegue che anche il valore di RBE delle particelle cariche dipende dalla profondità di penetrazione, raggiungendo il massimo in corrispondenza

del picco di Bragg. In particolare, l'RBE degli ioni carbonio assume valori prossimi ad 1 nel canale di ingresso, mentre raggiunge valori fino a 3 in prossimità del picco. Gli ioni carbonio risultano quindi biologicamente più efficaci dei fotoni, richiedendo l'impiego di una minore dose per ottenere lo stesso danno al volume tumorale e limitando considerevolmente i danni ai tessuti sani.

Per poter sfruttare pienamente gli effetti terapeutici della radioterapia a fasci esterni, occorre conoscere con estrema accuratezza la posizione del tumore, in modo da indirizzare il fascio di radiazioni nella maniera corretta. Disallineamenti tra il fascio di particelle e il bersaglio possono originare infatti danni collaterali ai tessuti sani irradiati, oltre ad un inefficiente controllo della malattia. Le conseguenze dei disallineamenti tra fascio e target risultano più gravi nel caso dell'adroterapia, a causa dei gradienti di dose più elevati e alla maggior quantità di energia rilasciata. La maggiore selettività degli adroni non può quindi essere sfruttata pienamente senza miglioramenti nell'individuazione del volume bersaglio e nell'accuratezza dell'erogazione della dose.

1.2 Organ motion

Le lesioni tumorali nell'area toraco-addominale sono affette da organ motion, ossia il movimento degli organi interni dovuto ai processi fisiologici in atto nel paziente, che coinvolgono i sistemi respiratorio, cardiocircolatorio e gastrointestinale. Durante gli ultimi anni la radioterapia ha subito numerosi sviluppi metodologici e tecnologici, per migliorare l'accuratezza dei trattamenti di lesioni mobili ai polmoni, al fegato, al pancreas e alla prostata, infatti il movimento fisiologico a cui è sottoposta la lesione durante il trattamento incide fortemente sulla qualità e sull'efficacia della radioterapia, poiché causa un sottodosaggio del bersaglio tumorale, che non risulta correttamente centrato con il fascio di radiazione ed un'eccessiva esposizione alle radiazioni dei tessuti sani adiacenti. Da qui nasce la necessità di monitorare continuamente la posizione del tumore durante il trattamento per compensare i movimenti di organ motion, ottenendo un efficace controllo della malattia ed evitando effetti indesiderati [Keall 2006].

L'organ motion è suddiviso in movimento inter-frazione, che è dovuto a processi il cui effetto è apprezzabile solo tra una seduta di trattamento e la successiva (cioè su una scala temporale dell'ordine dei giorni), e in movimento intra-frazione, che avviene invece all'interno della seduta stessa (cioè in un tempo dell'ordine dei secondi e minuti). Il primo dipende dalle possibili variazioni di dimensioni e posizione della lesione all'interno dell'anatomia del paziente, come ad esempio errori di posizionamento (setup) del paziente, diminuzione della massa tumorale, perdite di peso del soggetto, diverso riempimento della vescica, ecc. Queste modifiche anatomo-patologiche e errori

di setup possono essere compensate all'inizio di ogni seduta di trattamento mediante il posizionamento e l'immobilizzazione corretta del paziente [Bert 2011, Keall 2004]. La causa principale di movimento intra-frazione è invece la respirazione, che causa inaccurately nella distribuzione di dose durante il trattamento. Il respiro può variare in ampiezza, frequenza, linea di base e regolarità, e tali caratteristiche dipendono da soggetto a soggetto. Il meccanismo della respirazione è un atto involontario, anche se entro certi limiti il soggetto è in grado di controllare la frequenza e l'ampiezza del respiro. Le diverse proprietà dell'atto respiratorio e le variazioni del movimento degli organi interni generano pattern individuali in spostamento, direzione e fase del movimento del tumore, dipendenti anche dalla specifica posizione della lesione, che non si possono prevedere a priori ma richiedono un'osservazione diretta in fase di trattamento. Per il successo della terapia è necessario quindi monitorare in modo continuo la posizione e il movimento degli organi interni e della lesione tumorale e adottare misure per la sua compensazione.

La patologia tumorale più diffusa e rilevante affetta da organ motion indotto dalla respirazione è il tumore al polmone, che rappresenta la prima causa di morte correlata al cancro per gli uomini e la seconda per le donne, dopo il tumore al seno. Come mostrato in Figura 1.2, le lesioni al polmone mostrano una grande variazione nella traiettoria del movimento legato al respiro [Shirato 2004]. Diversi studi hanno confermato che la componente principale di movimento dei tumori al polmone è in direzione superiore-inferiore e che le lesioni localizzate nel lobo inferiore dei polmoni presentano un'ampiezza di spostamento superiore rispetto a quelle nel lobo superiore.

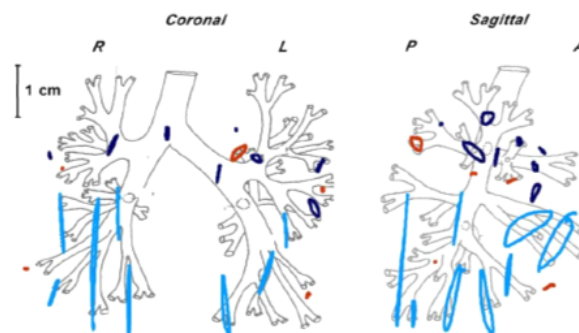


Figura 1.2: Traiettorie 3D di 21 lesioni tumorali ai polmoni, viste nel piano coronale e sagittale, misurate usando marker impiantati e imaging fluoroscopico. I tumori posizionati in corrispondenza di strutture ossee sono rappresentati in rosso, mentre quelli nei lobi superiore e inferiore in blu e azzurro, rispettivamente [Shirato 2004].

Per le lesioni in prossimità del diaframma, si possono osservare movimenti fino a 1-2 cm di ampiezza [Van Herk 2004]. Liu et al (2007) hanno analizzato il movimento indotto dalla respirazione in 152 pazienti affetti da tumore polmonare non a piccole

cellule (Non-Small Cell Lung Cancer - NSCLC) al terzo o quarto stadio e hanno trovato degli spostamenti della lesione più grandi di 5 mm nel 39.2%, 1.8% e 5.4% dei pazienti, rispettivamente nella direzione superiore-inferiore (SI), medio-laterale (ML) e antero-posteriore (AP). Il 10% dei soggetti ha presentato uno spostamento della lesione al di sopra dei 10 mm nella direzione SI (2.5% in ML, 4% in AP).

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 si traduce nel fornire un'elevata dose di radiazione alla lesione tumorale, minimizzando invece la dose a cui sono esposti i tessuti nell'intorno del target [Evans 2005]. Il trattamento radioterapico si compone di due processi: la pianificazione e l'irradiazione. La fase di pianificazione prevede l'acquisizione di immagini biomediche, utilizzate per il contouring degli organi a rischio e la definizione del volume di trattamento. Sulla base di tali informazioni viene calcolato il profilo di dose da erogare, evitando che gli organi sani circostanti la lesione siano compresi nel campo di irradiazione e ottenendo la migliore omogeneità possibile nel volume di interesse. La fase di irradiazione è composta a sua volta da due parti: il 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 nell'immobilizzazione e nel posizionamento del paziente, per riprodurre la configurazione geometrica della fase di pianificazione. Durante la fase di erogazione della dose vengono invece emessi i fasci radianti definiti nel piano di trattamento.

L'imaging svolge un ruolo importante nell'intero iter del trattamento radioterapico perché è alla base del riconoscimento e della diagnosi della patologia tumorale, del processo di pianificazione, della verifica del posizionamento del paziente, della distribuzione di dose e infine del monitoraggio della risposta del paziente al trattamento [Evans 2008]. I metodi di imaging possono essere suddivisi in due categorie: quelli che forniscono informazioni anatomiche misurando delle caratteristiche fisiche dei tessuti, tra cui la Tomografia Assiale Computerizzata (CT) e la Risonanza Magnetica (MRI), e quelli che forniscono informazioni metaboliche, come la Tomografia ad Emissione di Positroni (PET) [Nestle 2009].

1.3.1 Fase di pianificazione

La pianificazione del trattamento radioterapico si basa convenzionalmente sull'acquisizione di immagini volumetriche di Tomografia Computerizzata, nelle quali è rappresentato il livello di attenuazione dei raggi X nell'attraversare i diversi tessuti corporei,

che, con opportune conversioni, fornisce una misura della densità dei tessuti e della distribuzione della dose di radiazione. Come descritto in precedenza, le lesioni tumorali del distretto toraco-addominale sono soggette ad organ-motion legato prevalentemente alla respirazione, che induce cambiamenti anatomici e spostamenti del tumore e delle strutture circostanti. In fase di pianificazione, l'organ motion può causare artefatti nelle immagini CT acquisite (Figura 1.3), che possono distorcere la definizione dei contorni del volume di interesse e quindi generare errori nel piano di trattamento. 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 target [Abdelnour 2007]. Il respiratory gating riduce fortemente gli artefatti respiratori, ma non rappresenta una soluzione ideale per la pianificazione di trattamento. Il trattamento generalmente dura alcuni minuti, durante i quali non è possibile effettuare una singola manovra di breath-hold. Si potrebbero allora considerare più fasi di apnea consecutive, dovendo considerare però la difficoltà nel riprodurre cicli respiratori simili tra loro [Cheung 2003].

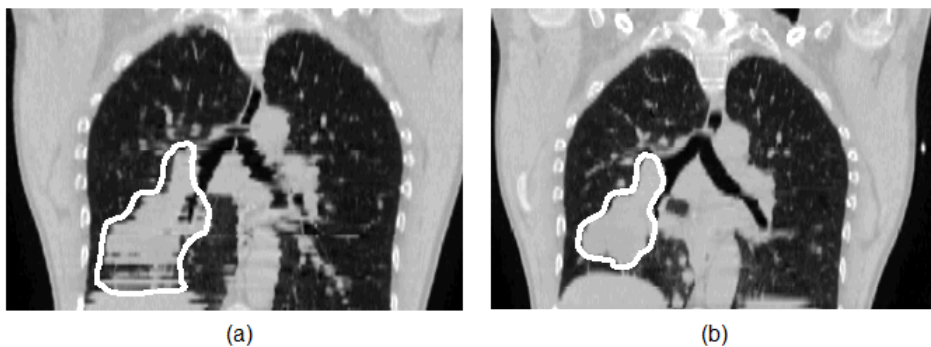


Figura 1.3: Vista coronale di due scansioni CT. (a) Artefatti respiratori dovuti all'organ motion nella scansione effettuata a respiro libero. (b) Stesso paziente sottoposto a gating respiratorio, cioè al trattenimento del respiro in una specifica fase del ciclo respiratorio per l'acquisizione della scansione CT [Keall 2002].

Per limitare gli artefatti sulle immagini CT di pianificazione e per includere il movimento interno della lesione sia nella definizione del piano di trattamento che nella somministrazione della dose, nel caso di lesioni mobili si acquisiscono convenzionalmente immagini CT risolte in tempo (4D Computed Tomography - 4D CT). Ciò consente di definire il più accuratamente possibile la geometria del volume bersaglio e i movimenti a cui è soggetto, aumentando quindi la conformazione di dose al target. La tecnica 4D CT prevede l'acquisizione di sezioni tomografiche planari (slice) dell'anatomia interna del soggetto, facendo traslare il lettino in direzione superiore-inferiore. Per ciascuna posizione del lettino si acquisiscono più slice CT per un intervallo uguale alla durata del ciclo respiratorio [Rietzel 2005]. Durante tutto il periodo di acquisizione viene re-

gistrato contemporaneamente un segnale surrogato respiratorio, ottenuto solitamente monitorando l'andamento della superficie toraco-addominale del paziente. Il metodo più diffuso per l'acquisizione del segnale respiratorio consiste nell'utilizzo di una cintura (belt) posta intorno all'addome del paziente, che misura le variazioni della lunghezza della circonferenza addominale legate al respiro. Le slice CT acquisite vengono riorordinate e raggruppate convenzionalmente in dieci intervalli (bin) in base all'ampiezza (amplitude binning) o alla fase (phase binning) del segnale respiratorio sincronizzato (Figura 1.4) [Wink 2006].

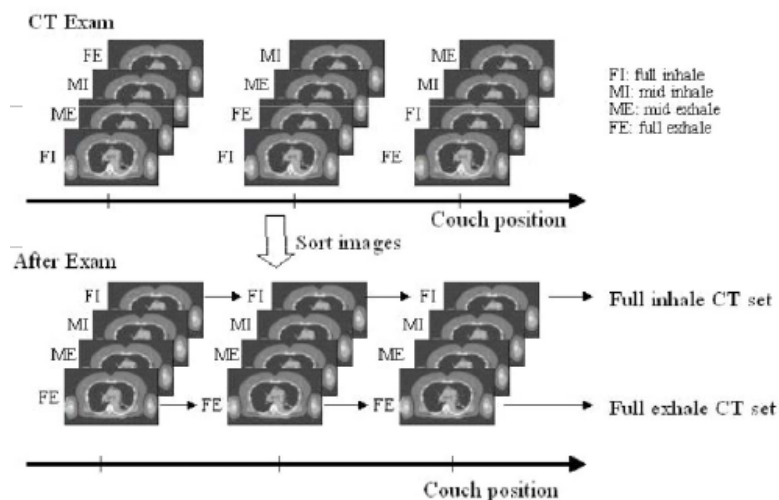


Figura 1.4: In alto sono mostrate le immagini 4D CT acquisite per la durata di diversi cicli respiratori. In basso le stesse immagini vengono riorordinate in base alla fase o all'ampiezza corrispondente del ciclo respiratorio per ottenere i differenti volumi CT da ricostruire.

Nel phase-binning il segnale respiratorio viene suddiviso in dieci fasi, di solito la fase 0 rad corrisponde alla fine espirazione e la fase a π rad a fine inspirazione, e ogni slice CT viene assegnata ad un intervallo in base alla fase corrispondente del segnale respiratorio al momento dell'acquisizione. Nell'amplitude binning, l'ampiezza tra il massimo e minimo globale del segnale respiratorio registrato viene suddivisa in 5 intervalli equidistanziati; per ogni intervallo si considera separatamente inspirazione e espirazione e il primo intervallo corrisponde solitamente al minimo respiratorio, cioè a fine espirazione (Figura 1.5). A partire dalle slice CT raggruppate in base alla fase o all'ampiezza del segnale respiratorio correlato, vengono poi ricostruite 10 immagini volumetriche dell'anatomia interna del distretto di interesse, corrispondenti a diversi istanti del ciclo respiratorio. I volumi 4D CT ricostruiti usando il metodo di amplitude-binning presentano generalmente meno artefatti nell'immagine rispetto al metodo phase-binning, specialmente in presenza di forti variazioni dei parametri respiratori nei diversi cicli [Lu 2006]. Infatti, in caso di irregolarità della respirazione del soggetto, nell'amplitude

binning qualche slice CT acquisita può non trovare corrispondenza nei 10 intervalli, mentre nel phase binning viene meno la dipendenza dalla variazione in ampiezza del segnale respiratorio [Abdelnour 2007].

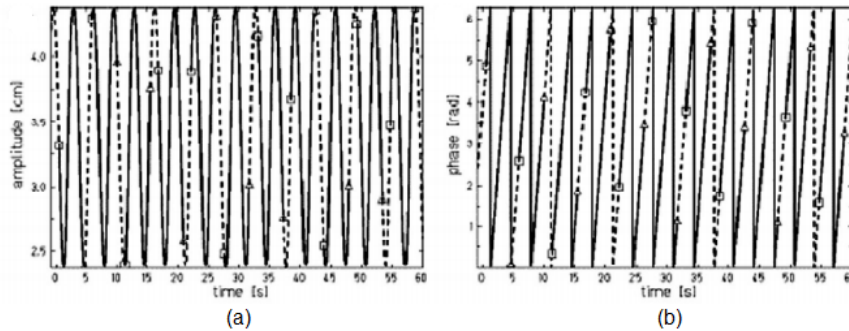


Figura 1.5: Suddivisione del segnale respiratorio nei dieci intervalli in base al valore di ampiezza (a) e di fase (b) [Rietzel 2005].

Una volta acquisite e ricostruite le immagini volumetriche CT, lo step successivo della fase di pianificazione del trattamento radioterapico consiste nell'individuazione su queste dei volumi di interesse, ottenuta contornando manualmente gli organi a rischio e il volume target deve essere irradiato. Si definiscono in particolare tre volumi (Figura 1.6):

- Gross Tumour Volume (GTV): rappresenta il volume tumorale macroscopico, cioè la massa visibile sulle immagini di pianificazione; è importante identificarlo accuratamente per somministrare una giusta dose e avere un punto di riferimento per la valutazione della risposta al trattamento.
- Clinical Target Volume (CTV): comprende il GTV e le estensioni microscopiche del tumore non visibili nella stadiazione.
- Planning Target Volume (PTV): corrisponde al volume bersaglio pianificato, cioè quello utilizzato per il calcolo della distribuzione di dose; si ottiene aggiungendo al CTV dei margini di sicurezza che tengono conto delle variazioni anatomico-patologiche del soggetto, delle incertezze nelle procedure di acquisizione delle immagini di pianificazione e delle inaccurately geometriche e dosimetriche legate all'apparecchiatura e alla tecnica di irradiazione.

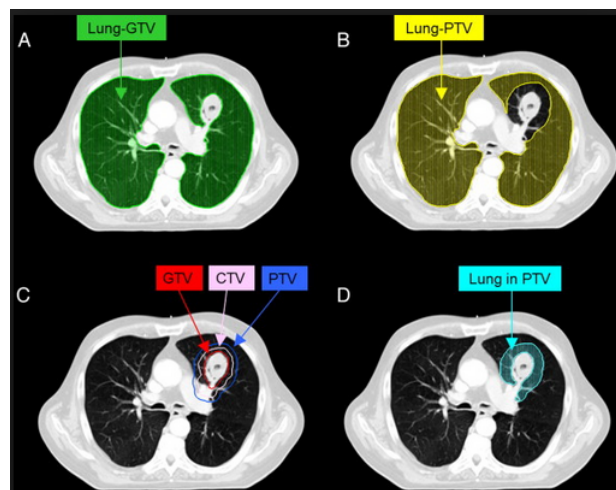


Figura 1.6: Rappresentazione dei volumi GTV, CTV e PTV individuati sulla CT nella fase di pianificazione.

Il calcolo della distribuzione della dose si basa su una rappresentazione statica dell'anatomia interna, mentre nella realtà ci sono variazioni nella posizione, nelle dimensioni, e nell'orientamento reciproco dei tessuti sia all'interno della medesima seduta, sia tra sedute differenti, che vengono tenute in considerazione con il PTV. La definizione del PTV è poi influenzata dalla radiosensibilità dei tessuti sani e organi a rischio (cosiddetti Organ At Risk - OAR) limitrofi al target. In seguito all'identificazione dei volumi di interesse sulle immagini di pianificazione, viene calcolata la distribuzione della dose di radiazione da somministrare e vengono definite le caratteristiche, in termini di energia e direzione, dei campi di trattamento.

1.3.2 Fase di irradiazione

Come accennato precedentemente, ciascuna seduta di irradiazione è preceduta da una fase di verifica della riproducibilità del piano nelle reali condizioni di trattamento, per individuare eventuali errori casuali e sistematici di setup e per allineare il paziente nella posizione di pianificazione. Durante questa fase di verifica iniziale vengono acquisite direttamente in sala di trattamento immagini di carattere anatomico, tipicamente radiografie a raggi X o ultrasonografie, al fine di minimizzare le differenze tra il trattamento effettivo e quello pianificato e garantire il corretto allineamento tra target e campo di radiazione. L'approccio più diffuso è quello di acquisire proiezioni 2D dell'anatomia interna del paziente posizionato sul lettino di trattamento prima di ogni seduta, che vengono confrontate con le immagini di riferimento (Digitally Reconstructed Radiographs - DRR) generate proiettando all'angolo corrispondente il volume CT di pianificazione. Da tale confronto si ricavano i parametri di rotazione e traslazione tra la

configurazione geometrica di trattamento e di pianificazione, che vengono applicati al lettino per correggere gli errori di posizionamento del paziente. Le proiezioni 2D possono essere acquisite utilizzando direttamente il fascio di trattamento che presenta energie di Megavolt (MV), ottenendo le cosiddette immagini portali [Murphy 2004]. Tuttavia, la qualità delle immagini acquisite con tale metodo è limitata dalla ridotta efficienza dei detettori impiegati dal basso contrasto tra i diversi tessuti biologici a energie così elevate. La tecnica alternativa, adottata ampiamente negli ultimi anni, consiste nell'integrare le tecnologie convenzionali di imaging radiografico con energie diagnostiche nell'ordine dei kilovolt (kV) sull'apparecchiatura di radioterapia, per permettere l'acquisizione di immagini 2D in sala con qualità e contrasto migliori. Il sistema integrato più diffuso attualmente è composto da una sorgente di raggi X e da un flat panel detector, montati specularmente sull'acceleratore lineare (Figura 1.7). L'asse centrale del fascio a kV è perpendicolare al fascio di trattamento e le due sorgenti, hanno approssimativamente lo stesso centro di rotazione. I sistemi integrati di imaging possono essere impiegati per ottenere sia proiezioni radiografiche 2D, ma anche immagini volumetriche 3D dell'anatomia interna, utilizzando il sistema di Cone-Beam Computed Tomography (CBCT). La scansione CBCT consiste nell'acquisire più proiezioni 2D a diverse angolazioni, mentre la testata dell'acceleratore (gantry) e la coppia sorgente-detettore integrata ruota intorno al paziente [Jaffray 2002]. Solitamente vengono acquisite circa 650 proiezioni per rotazioni complete del gantry di 360° ; la velocità di rotazione determina il numero di immagini acquisite per rivoluzione; le proiezioni multiple acquisite a diverse angolazioni vengono elaborate mediante l'algoritmo di filtered back-projection, che fornisce in uscita il volume 3D ricostruito.

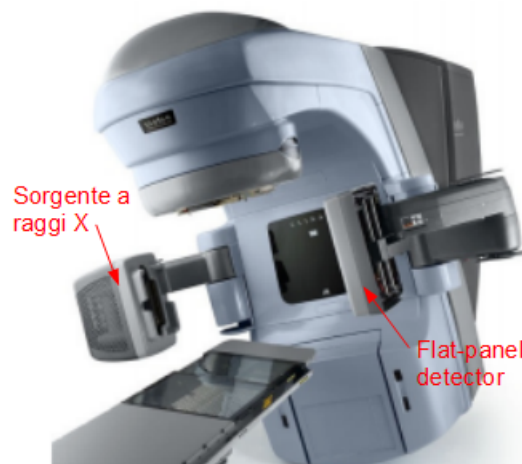


Figura 1.7: Sistema di acquisizione CBCT integrato all'acceleratore lineare nella sala di trattamento. Sono visibili il flat panel detector e la sorgente a raggi X.

Per ridurre gli artefatti indotti dal movimento respiratorio, è stata proposta una

4D CBCT correlata alla respirazione. Un segnale surrogato respiratorio viene estratto direttamente dalle proiezioni 2D acquisite, analizzando il movimento del diaframma. Le immagini vengono quindi raggruppate in base alla fase del segnale respiratorio corrispondente alla loro acquisizione, suddiviso solitamente in 10 intervalli, e retroproiettate, ottenendo un volume per ogni fase del ciclo respiratorio. Le immagini CBCT permettono la localizzazione tridimensionale delle strutture interne e della lesione e, se correlate con il segnale respiratorio, la definizione del suo movimento all'inizio della seduta di trattamento. Il volume CBCT ricostruito viene in particolare confrontato con l'immagine CT di pianificazione e si ricavano i parametri di traslazione e rotazione che consentono di allineare l'anatomia interna, solitamente le strutture ossee, delle due immagini. Tali parametri vengono poi applicati al lettino di trattamento per correggere gli errori di posizionamento del paziente prima dell'irradiazione, aumentando l'accuratezza del trattamento rilasciato. Tale approccio basato sull'utilizzo di sistemi di imaging in sala di trattamento per il monitoraggio della corretta localizzazione del target prende il nome di radioterapia guidata dalle immagini (Image Guided Radiation Therapy - IGRT). In alternativa all'imaging radiografico tradizionale, per la verifica del posizionamento del paziente all'inizio di una seduta di trattamento, si possono utilizzare sistemi ottici, basati su telecamere per la localizzazione della superficie esterna del paziente, che verranno descritti dettagliatamente in seguito. La correzione degli errori di setup si basa sul confronto e sull'allineamento della superficie esterna della regione di interesse del paziente acquisita in fase di trattamento con la superficie estratta dall'immagine CT di pianificazione. Il vantaggio dei sistemi ottici è che sono completamente non invasivi, in quanto non coinvolgono l'uso di radiazioni ionizzanti, ma non forniscono informazioni sull'anatomia interna del soggetto.

1.4 Compensazione dell'organ motion

Come visto in precedenza, le lesioni ai polmoni, e in generale nella regione toraco-addominale, possono subire spostamenti dell'ordine del centimetro a causa della respirazione. Una compensazione di questi movimenti mediante l'aggiunta di margini nella definizione del volume di trattamento in fase di pianificazione limita la dose somministrabile al tumore per evitare di esporre i tessuti sani circostanti ad una tossicità di radiazione elevata. Sono necessarie quindi tecniche alternative per compensare l'organ motion intra-frazione, che si basano sull'acquisizione dell'informazione di movimento respiratorio. I principali metodi di compensazione attualmente impiegati in radioterapia sono: breath-hold, respiratory gating e tumour tracking.

1.4.1 Breath-hold

Il metodo di breath-hold si basa sull'interruzione della respirazione in una specifica fase del ciclo respiratorio per circa 10-20 secondi; all'interno della finestra temporale di sospensione dell'atto avviene il rilascio della dose di radiazione, assumendo l'immobilità nella posizione del tumore. In genere la fase respiratoria che viene scelta è la massima inspirazione (deep-inspiration breath-hold - DIBH), perché presenta vantaggi sia nella distribuzione della dose sia nei cambiamenti dell'anatomia interna del soggetto. Infatti, l'aumento del volume e conseguente riduzione della densità polmonare durante l'inspirazione assicura una minor esposizione degli stessi tessuti polmonari circostanti la lesione [Hanley 1999]; inoltre, il cuore viene spinto posteriormente e inferiormente nella gabbia toracica, limitando la sua irradiazione [Pedersen 2004]. Il monitoraggio delle manovre di breath-hold avviene generalmente attraverso sistemi spirometrici, che misurano il volume di aria inalata ed esalata dal paziente durante l'atto respiratorio. Il livello respiratorio di riferimento per le manovre viene settato sulla base della massima capacità inspiratoria del paziente misurata con lo spirometro. Durante il trattamento il fascio di radiazione viene attivato solo quando si raggiunge il livello respiratorio predefinito, mentre l'erogazione della dose viene interrotta se si esce dall'intervallo di tolleranza intorno al livello di riferimento (Figura 1.8(a)). Esistono due diversi approcci per realizzare l'interruzione del respiro nella seduta di trattamento, che si differenziano per la partecipazione attiva o meno del soggetto [Kim 2001]. Durante il self-breathing il paziente trattiene volontariamente il respiro in corrispondenza del livello respiratorio stabilito. Tipicamente il soggetto è sottoposto ad una precedente fase di addestramento per abituarsi a produrre dei breath-hold il più regolari e riproducibili possibili, mentre in sala è poi istruito verbalmente dal medico o assistito visivamente, mediante un monitor sul quale è raffigurata la traccia del segnale respiratorio acquisito con lo spirometro. Per migliorare la riproducibilità delle manovre di interruzione del respiro, viene utilizzata la tecnica dell'Active-Breathing Control (ABC). Il dispositivo consiste in uno spirometro connesso ad una valvola a palloncino (Figura 1.8(b)). Tale valvola viene chiusa in corrispondenza del livello respiratorio predefinito, provocando il breath-hold assistito del paziente. Tipicamente il livello respiratorio viene fissato al 75% della capacità inspiratoria, garantendo un comfort accettabile per il soggetto [Keall 2006]. Gli svantaggi dell'approccio di breath-hold basato sul controllo spirometrico sono legati alla possibilità di scarsa riproducibilità dell'anatomia interna tra le manovre successive. Un volume costante di aria inspirata non garantisce infatti l'immobilità del target tumorale e la riproducibilità inter-manovra del suo posizionamento. Si può verificare infatti un movimento residuo delle strutture interne, dovuto al rilassamento muscolare in fase di inspirazione; inoltre, in corrispondenza dello stesso livello respiratorio si può

avere una diversa configurazione di elevazione toracica e riempimento addominale che modifica la configurazione geometrica interna.

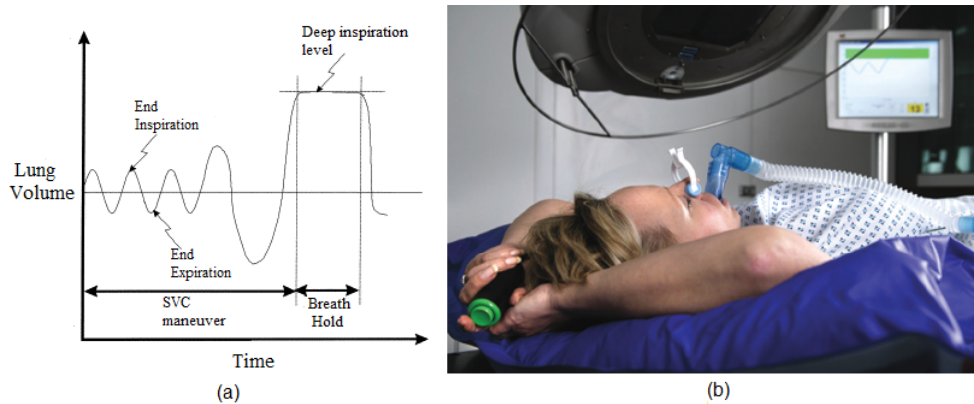


Figura 1.8: (a) Segnale respiratorio registrato durante la tecnica di breath-hold; quando viene raggiunto il valore corrispondente alla massima inspirazione, Deep inspiration level, il paziente trattiene il respiro. (b) Paziente sottoposto ad active breathing control. Si possono individuare lo spirometro e il monitor per la visualizzazione del segnale respiratorio.

1.4.2 Respiratory gating

Il metodo di respiratory gating prevede l'irradiazione della lesione tumorale in corrispondenza di una particolare porzione del ciclo respiratorio del paziente, in condizioni di respiro spontaneo [Ohara 1989]. Tipicamente si sceglie la fase di fine espirazione per la sua maggiore durata e stabilità. La posizione e l'ampiezza della finestra di gating, nella quale il fascio di radiazione viene automaticamente attivato e spento, vengono definite monitorando un segnale respiratorio surrogato. Il segnale respiratorio è solitamente rappresentato dal volume di aria inalata e esalata dal paziente ottenuto mediante sistemi spirometrici, oppure dallo spostamento della superficie toraco-addominale acquisito mediante sistemi ottici non invasivi. Il sistema ottico più diffuso per tale applicazione è l'RPM (Real-Time Position Management, Varian Medical Systems, Palo Alto, California), composto da una telecamera all'infrarosso che rileva la traiettoria nello spazio di un blocchetto di plastica con due marcatori (marker) riflettenti, mostrato in Figura 1.9. Il blocchetto RPM viene posizionato solitamente sull'addome del paziente in quanto presenta le maggiori ampiezze di movimento respiratorio.

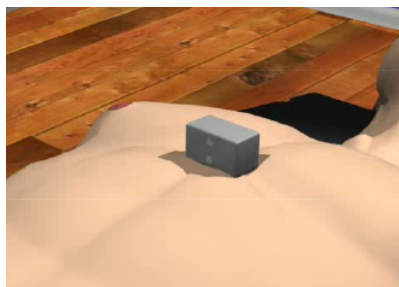


Figura 1.9: Blocco RPM posizionato sulla superficie toracica del paziente; sono visibili i due marker passivi.

Come nel caso della ricostruzione 4D CT, la tecnica di respiratory gating può essere basata su due diversi parametri del segnale respiratorio surrogato: ampiezza e fase (Figura 1.10). Nel metodo di gating basato sull'ampiezza, la dose di radiazione viene rilasciata quando il segnale respiratorio raggiunge una predefinita finestra tra i due estremi del segnale respiratorio, inspirazione ed espirazione. Nel metodo basato sulla fase, invece, il fascio di trattamento è attivato quando il segnale respiratorio raggiunge l'intervallo prestabilito di fase del ciclo del respiro. Gli svantaggi principali della tecnica di respiratory gating consistono nella bassa efficienza di attivazione del fascio, in quanto la radiazione non è somministrata con continuità durante la singola seduta radioterapica comportando durate maggiori di trattamento, e in un inevitabile movimento residuo della lesione all'interno della finestra di attivazione. In particolare la lunghezza della finestra di attivazione rappresenta un compromesso tra la minimizzazione del movimento residuo e la durata del trattamento.

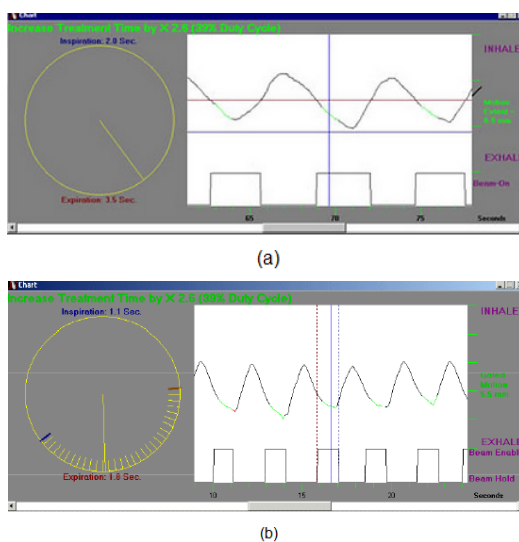


Figura 1.10: Esempi di segnale respiratorio di gating controllato rispettivamente in ampiezza (a) e fase (b).

1.4.3 Tumour tracking

Il metodo più efficiente e potenzialmente più accurato per compensare il movimento intra-frazione è rappresentato dal tumour tracking, che consiste nell'aggiustamento dinamico della posizione del fascio di radiazione in modo da seguire il movimento del tumore, in condizioni di respiro libero. L'adozione dei moderni acceleratori dotati di collimatori multi-lamellari e montati su bracci robotici mobili ha consentito di introdurre un approccio adattativo nella somministrazione della dose al paziente, rendendo possibile l'inseguimento dinamico di lesioni soggette a organ motion con il fascio di radiazione. Idealmente questo approccio porterebbe all'eliminazione dei margini di sicurezza da aggiungere al volume bersaglio per contenerne l'intero range di movimento. Inoltre, l'attivazione del fascio di radiazione sarebbe continua, riducendo i tempi di trattamento rispetto alla tecnica di respiratory gating, che prevede l'erogazione della dose solo in piccole porzioni del ciclo respiratorio. L'implementazione della tecnica di tumour tracking è tuttavia più complicata rispetto ai metodi alternativi di compensazione dell'organ motion, in quanto è necessario determinare in tempo reale la posizione corrente della lesione, anticiparne il movimento successivo per compensare i ritardi nell'allineamento del fascio di radiazioni, riposizionare quindi il fascio e adattare la dose alla nuova configurazione assunta dal target. Per il successo effettivo della tecnica di tumour tracking è quindi di cruciale importanza un'accurata localizzazione dinamica della lesione durante tutta la seduta di trattamento.

1.5 Tecniche di localizzazione del tumore

Per gestire correttamente l'organ motion tramite tecniche di tumour tracking durante l'intera seduta di trattamento radioterapico, è necessario rilevare continue e precise informazioni sull'effettiva posizione del tumore. Attualmente sono utilizzate due diverse metodologie per la determinazione della traiettoria della lesione in tempo reale: diretta e indiretta. La prima si basa sulla localizzazione diretta della lesione su immagini dell'anatomia interna del paziente, mentre la seconda si basa sull'acquisizione di surrogati respiratori esterni, come ad esempio lo spostamento della superficie toraco-addominale, che vengono poi correlati al movimento interno del target.

1.5.1 Localizzazione diretta

Nella pratica clinica la tecnica più utilizzata per la localizzazione diretta delle lesioni tumorali è l'imaging radiografico, basato su sistemi di sorgenti a raggi X e pannelli detectori montati sull'acceleratore, come descritto in precedenza. Tali sistemi consentono

l'acquisizione di proiezioni 2D dell'anatomia interna, in modalità statica o dinamica (fluoroscopia). L'utilizzo di due coppie di sorgente-detettore permette inoltre di ottenere informazioni tridimensionali sulla posizione della lesione e delle strutture interne, mediante tecniche stereoscopiche di triangolazione 3D. I tumori circondati da tessuti molli, come le lesioni al polmone o al fegato, non sono tuttavia sempre facilmente identificabili sulle immagini radiografiche, in quanto presentano un basso contrasto. Inoltre, in corrispondenza di particolari angoli di proiezione il tumore può risultare sovrapposto a strutture anatomiche di intensità maggiore, come le vertebre o la colonna vertebrale, che ne riducono la visibilità. Data l'impossibilità in questi casi di osservare direttamente il tumore sulle immagini a raggi X, si può ricorrere all'individuazione di strutture più facilmente riconoscibili e che costituiscono un riferimento stabile rispetto alla lesione, ad esempio strutture connesse rigidamente al target o che si muovono in sincronia, come il diaframma [Van der Weide 2008]. In alternativa si possono utilizzare clip radiopache impiantate nella lesione stessa o in sua prossimità (Figura 1.11). Le clip sono tipicamente strutture di metallo cilindriche con un diametro di pochi mm, che vengono inserite mediante intervento chirurgico in image guidance e sono facilmente distinguibili sulle immagini radiografiche anche di bassa qualità. L'utilizzo delle clip presenta tuttavia alcuni svantaggi legati all'invasività della procedura chirurgica di posizionamento, che può indurre infezioni e rischi di pneumotorace in caso di inserzioni di clip nel parenchima polmonare, e alla possibile migrazione delle clip nei tessuti corporei, con spostamenti rispetto alla lesione nell'ordine dei millimetri nel tempo che intercorre tra la pianificazione e il trattamento vero e proprio [Shirato 2012]. Inoltre, nel caso dell'adroterapia, le clip metalliche possono influenzare la distribuzione di dose, variando le modalità di interazione tra particelle e materia, a causa della loro diversa densità rispetto ai tessuti corporei [Newhauser 2007].

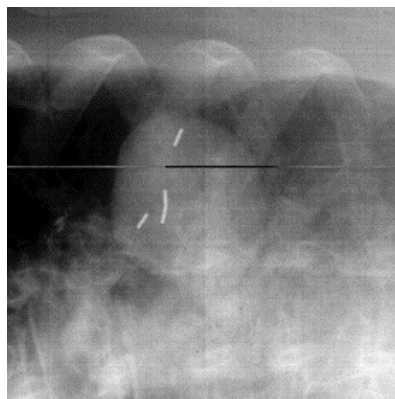


Figura 1.11: Immagine acquisita durante un trattamento con il sistema CyberKnife nella quale sono visibili le clip radiopache impiantate in prossimità della lesione polmonare [Murphy 2004].

Le tecniche dirette basate su imaging radiografico presentano un'accuratezza di localizzazione del tumore molto elevata, con errori nell'ordine di 1 mm in presenza di clip radiopache [Poulsen 2010] e 2 mm senza clip [Richter 2010]. Tuttavia, l'invasività di tali tecniche, legata alla quantità addizionale di radiazioni ionizzanti fornite al paziente che possono comportare effetti indesiderati limita l'utilizzo di queste tecniche per la gestione del movimento intra-frazione, vista l'impossibilità di monitorare continuamente la posizione del tumore durante l'intera seduta di trattamento. Shirato et al hanno misurato la quantità di dose che viene somministrata al paziente durante acquisizioni fluoroscopiche continue per monitorare in fase di trattamento la posizione della lesione; essa corrisponde a 2 cGy per frazione e a circa 6000 cGy per l'intero trattamento, che non risulta trascurabile rispetto alla quantità di radiazione ionizzante tollerabile dai tessuti biologici. Sempre restando nell'ambito delle tecniche di localizzazione diretta delle lesioni tumorali, una soluzione non invasiva è rappresentata dall'imaging ultrasonografico, che è tuttavia operatore-dipendente e richiede la progettazione di un supporto stabile per la sonda ad ultrasuoni per applicare un contatto costante con il corpo del paziente [Hsu 2005].

1.5.2 Localizzazione indiretta

I metodi di localizzazione indiretta si basano sulla stima della traiettoria del tumore a partire da un surrogato del segnale respiratorio, quale ad esempio il volume di aria inspirato dal soggetto, la differenza di temperatura tra aria inspirata e espirata, o lo spostamento della superficie toraco-addominale del paziente. Questi surrogati devono essere combinati a modelli di correlazione interno-esterno, per risalire alla posizione corrente della lesione. La tecnica più utilizzata si basa sull'acquisizione dinamica della superficie esterna del paziente, che offre un segnale respiratorio ben correlato con il movimento delle strutture anatomiche interne. La superficie esterna è acquisita mediante sistemi a localizzazione ottica che, essendo non invasivi, possono essere utilizzati in modo prolungato, consentendo un monitoraggio continuo dell'organ motion durante l'intera seduta di trattamento. Nel dettaglio il tracking ottico si basa sulla misura mediante telecamere della luce emessa o riflessa da un oggetto, tipicamente nel campo degli infrarossi, in modo da evitare interferenze con la luce ambientale. Il movimento della superficie toraco-addominale del paziente può essere ricavato alla traiettoria di marker passivi riflettenti luce infrarossa, singoli o multipli, posizionati sulla cute del paziente e ricostruiti mediante sistemi optoelettronici (metodo marker-based), oppure dalla scansione diretta dell'intera superficie esterna del soggetto tramite sistemi di surface imaging (metodo markerless). I sistemi optoelettronici, tra cui i dispositivi ELITE e SMART della BTS Engineering (Milano, Italia), sono composti da telecamere

dotate di sensori CCD a elevata sensibilità nello spettro infrarosso (IR) e accoppiate a sorgenti emettitori di luce IR (Figura 1.12(a)). Le telecamere rilevano la posizione tridimensionale di marcatori passivi riflettenti la luce infrarossa con un'accuratezza sub-millimetrica ad una frequenza di acquisizione fino a 150 Hz. Un esempio di sistema commerciale marker-based è l'RPM (Real Time Position Management, Varian Medical Systems, Palo Alto, California), descritto nella sezione 1.4.2, basato su un blocco markerizzato posizionato su un unico punto della superficie esterna del paziente, solitamente in corrispondenza della parte alta dell'addome, come mostrato in Figura 1.12 [Ford 2002].



Figura 1.12: (a) Telecamera ad infrarossi usata per rilevare il movimento dei marker. (b) Marcatori passivi posizionati sulla superficie del soggetto.

Per ricavare l'informazione di movimento di più porzioni della superficie, possono essere impiegate configurazioni di marcatori multipli, posizionati in diversi punti del torace e dell'addome del paziente (Figura 1.12(b)). Il vantaggio dei sistemi marker-based, oltre all'elevata frequenza di acquisizione, consiste nel fornire ad ogni istante di campionamento informazioni su punti solidali alla superficie esterna, consentendo quindi un'analisi tridimensionale del movimento della superficie legato alla respirazione. Tuttavia, l'informazione di movimento fornita dai sistemi marker-based non riguarda l'intera superficie esterna del paziente, ma è sotto-campionata solo in specifici punti anatomici dove sono collocati i marcatori. Inoltre, il posizionamento manuale dei marker può richiedere maggior tempo per la preparazione del paziente e può non essere riproducibile tra le diverse sedute di trattamento.

I sistemi markerless per la scansione ottica di superfici consentono di catturare l'informazione di movimento proveniente dall'intera superficie toraco-addominale del paziente, senza l'utilizzo di marcatori passivi. Il dispositivo markerless più diffuso nell'ambito della radioterapia è il VisionRT (VisionRT Ltd., London, UK), che fornisce la ricostruzione 3D di un modello tipologico della superficie esterna del paziente in funzione del tempo. Il sistema è composto da uno o più imaging pod montati sul

soffitto della sala di trattamento, contenenti una coppia di telecamere stereoscopiche e un proiettore che proietta un pattern strutturato di luce rosso-nero sulla cute del paziente (Figura 1.13). Il pattern proiettato consente di identificare ad ogni istante punti corrispondenti della superficie, che vengono ricostruiti in 3D mediante tecniche di stereo-fotogrammetria. Il modello di superficie ricostruito dal sistema VisionRT è composto da vertici con una distanza di separazione di circa 6 mm, che vengono poi triangolati, ovvero connessi tra loro per ottenere una mesh. Il sistema permette di monitorare con accuratezza sub-millimetrica una superficie molto ampia grazie al considerevole numero di punti rilevati, solitamente oltre 10000 nel caso di superfici toraco-addominali [Hughes 2009]. I sistemi markerless consentono di superare i limiti dei metodi marker-based legati alla riproducibilità del riposizionamento dei marcatori e al sotto-campionamento del movimento della superficie [Spadea 2006]. Infatti forniscono informazioni ridondanti provenienti da tutta la superficie toraco-addominale, tenendo conto anche delle deformazioni che subisce in seguito alla respirazione. Tuttavia, la maggior quantità di punti di superficie rilevati riduce la frequenza di acquisizione, che è solitamente inferiore ai 10 Hz. Inoltre, i modelli di superficie dinamici forniti dai sistemi markerless sono composti da vertici non corrispondenti, in quanto i punti ricostruiti non sono solidali alla superficie esterna del paziente ma cambiano istante per istante per effetto dello slittamento del pattern proiettato su una superficie in movimento.

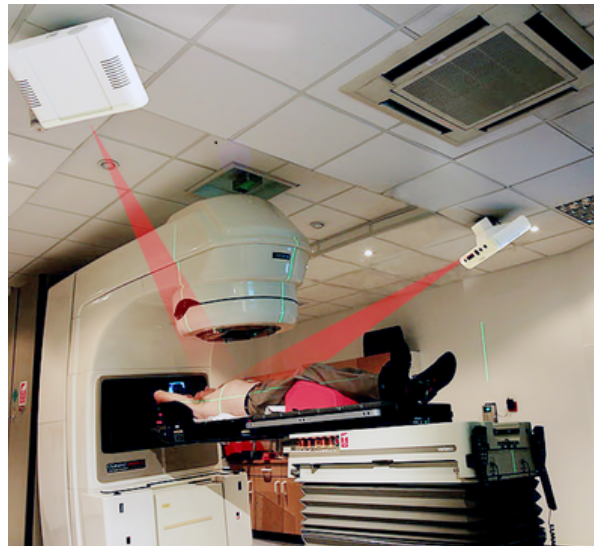


Figura 1.13: Sistema VisionRT installato in una sala di trattamento. Si può osservare il posizionamento del paziente e la proiezione dei pattern luminosi per la registrazione della superficie toraco-addominale del paziente.

1.5.2.1 Modelli di correlazione interno-esterno

I metodi di localizzazione indiretta della lesione richiedono la definizione di appropriati modelli di correlazione per predire il movimento interno del tumore a partire da un segnale respiratorio surrogato ricavato dalla superficie esterna. Infatti, la conoscenza istantanea del movimento esterno della superficie toraco-addominale non è sufficiente per la stima dello spostamento interno della lesione, che può essere molto diverso da quello superficiale. Per questo motivo è necessario sviluppare modelli di correlazione interno-esterno che descrivano la corrispondenza tra la posizione della superficie e quella della lesione e permettano, una volta noto il movimento esterno, di stimare la posizione interna del tumore. I tumori nei lobi inferiori dei polmoni, vicino al diaframma, mostrano una correlazione più forte e stabile con il movimento esterno dell'addome, rispetto invece a tumori nei lobi superiori che sono meno accoppiati meccanicamente sia alla gabbia toracica che all'addome [Murphy 2004]. Per ottenere una predizione affidabile della posizione del target, occorre considerare modelli di correlazione che tengano in considerazione lo sfasamento non nullo solitamente osservato tra il movimento della superficie esterna e della lesione interna [Hoisak 2004]. L'analisi delle traiettorie di tumori del distretto toraco-addominale ha inoltre rilevato caratteristiche non lineari e di isteresi, che devono essere modellizzate per stimare accuratamente lo spostamento del target [Pepin 2010]. Sono stati proposti diversi modelli di correlazione interno-esterno con diverse complessità, a partire da modelli lineari o polinomiali, fino a metodi più avanzati di machine learning, come le reti neurali e i sistemi fuzzy [Torshabi 2010, Seregini 2011]. Diversi studi hanno dimostrato che la correlazione interno-esterno è paziente-specifica e non-stazionaria, a causa delle variazioni nel tempo delle caratteristiche fisiologiche del movimento respiratorio. Ciò richiede una frequente verifica dei modelli di correlazione e un continuo aggiornamento dei parametri di correlazione per tener conto delle irregolarità respiratorie durante il trattamento, in modo che l'algoritmo possa adattarsi correttamente alle variazioni di linea di base, fase e ampiezza del respiro nel tempo. Nella pratica clinica, i modelli di correlazione interno-esterno vengono inizializzati all'inizio di ogni seduta di trattamento acquisendo contemporaneamente per un certo periodo di tempo il segnale surrogato della superficie esterna e immagini radiografiche dell'anatomia interna sulle quali viene identificata la lesione o clip radiopache impiantate. I parametri dei modelli di correlazione vengono poi periodicamente aggiornati per tutta la durata del trattamento acquisendo altre proiezioni a raggi X sincrone con il segnale di superficie, per aumentare l'accuratezza e la robustezza nella stima del target interno. Le immagini acquisite periodicamente sono utilizzate quindi durante il trattamento per verificare e correggere la posizione stimata del tumore, mentre il segnale respiratorio correlato è usato per interpolare continuamente la

posizione interna del target nell'intervallo tra due immagini successive.

Il vantaggio dei sistemi di localizzazione indiretta della lesione consiste nella minor invasività rispetto alle tecniche di localizzazione diretta, in quanto prevedono un uso meno intenso di imaging radiografico, limitando quindi la dose aggiuntiva di radiazioni ionizzanti somministrate al paziente. Ciò consente un monitoraggio continuo e prolungato della posizione e dei movimenti del target durante tutta la durata del trattamento. Tuttavia, l'accuratezza nella localizzazione della lesione è strettamente correlata all'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. L'accuratezza complessiva nella stima della posizione del target mediante metodi di localizzazione indiretta è stata quantificata nel range di 3.5-4.0 mm con un livello di confidenza del 95% [Torshabi 2010].

1.6 Sistemi commerciali di tumour tracking

Nella radioterapia convenzionale a raggi X sono già stati introdotti nella pratica clinica sistemi commerciali che implementano tecniche di tumour tracking per la compensazione dell'organ motion in trattamenti di lesioni dei distretti extra-cranici. Tali sistemi si basano su tecniche di localizzazione indiretta della lesione e su modelli di correlazione per la stima del movimento del target interno a partire dallo spostamento della superficie esterna. Il dispositivo di tumour tracking ad oggi più ampiamente diffuso nella pratica clinica è il sistema CyberKnife (Accuracy Incorporated, Sunnyvale, CA, USA) (Figura 1.14). 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 [Kilby 2010]. Nel caso di tumori al fegato o al polmone, si utilizzano solitamente clip radiopache impiantate in corrispondenza della lesione per facilitarne la detezione. Le immagini radiografiche sulle quali si rileva la posizione delle clip vengono acquisite all'inizio del trattamento per circa 15 campioni per inizializzare il modello di correlazione e ripetute poi periodicamente all'incirca ogni 1-2 minuti per aggiornare i parametri del modello [Torshabi 2010], compensando quindi i cambiamenti nella

correlazione interno-esterno durante il trattamento. Per stabilire la correlazione sulla base delle informazioni di clip e superficie acquisite, si utilizzano generalmente modelli lineari o quadratici, tenendo conto degli sfasamenti tra interno ed esterno del torace. L'accuratezza di tumour tracking nella stima della posizione interna del target mediante il sistema CyberKnife è stata valutata in studi clinici retrospettivi, ottenendo errori di correlazione interno-esterno, espressi come deviazione standard, inferiori a 2.5 mm in direzione antero-posteriore e 1.9 in direzione cranio-caudale e medio-laterale [Hoo-geman 2009]. Gli errori di tumour tracking variano molto in funzione delle irregolarità nei parametri del respiro, con un range compreso tra 0.5-11.3 mm al 95% di confidenza. Si è dimostrato che in presenza di irregolarità respiratorie l'utilizzo di modelli di correlazione con complessità maggiore rispetto ai modelli polinomiali, come ad esempio reti neurali o sistemi a logica fuzzy, aumenti l'accuratezza di localizzazione del target, con una riduzione degli errori al di sotto dei 6 mm [Torshabi 2010]. Un altro sistema attualmente disponibile per applicazioni di tumour tracking in radioterapia convenzionale è il Vero (BrainLAB AG, Feldkirchen, Germany), nel quale la sorgente di raggi X è in grado di ruotare e inclinarsi fornendo 4 cm di correzione di movimento attorno al suo isocentro nominale. Le informazioni sulla posizione corrente della lesione, anche in questo caso, si ottengono costruendo un modello di correlazione interno-esterno, monitorando dei reperi infrarossi posizionati sulla superficie esterna del paziente ed effettuando scansioni radiografiche delle clip interne [Hiraoka 2010].

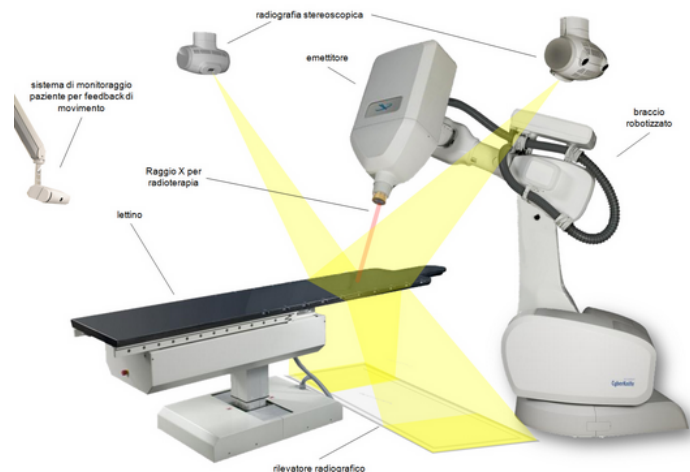


Figura 1.14: Sistema CyberKnife. Si possono osservare il braccio robotico mobile, sul quale è montato l'acceleratore lineare, le sorgenti k-voltage per l'acquisizioni di immagini radiografiche per l'aggronamento dei parametri costitutivi dei modelli di correlazione interno-esterno montate sul soffitto della sala, i detettori sul pavimento e il sistema ottico di tracking del movimento.

1.7 Scopo del progetto

In questo lavoro di tesi ci siamo proposti lo sviluppo e la valutazione di una tecnica di tumour-tracking per il monitoraggio e la compensazione dell'organ motion in trattamenti extra-cranici, basata su modelli di correlazione interno-esterno per predire la posizione corrente della lesione tumorale, che si muove per effetto della respirazione, a partire da surrogati esterni. L'aspetto innovativo dell'approccio proposto rispetto ai sistemi di tumour tracking attualmente impiegati in radioterapia convenzionale consiste nell'utilizzare le informazioni provenienti da scansioni Cone-Beam CT per la costruzione dei modelli di correlazione interno-esterno. Come descritto nella sezione 1.3.2, nei trattamenti di lesioni extra-craniche le scansioni CBCT sono convenzionalmente acquisite all'inizio di ogni seduta per monitorare e correggere eventuali errori di posizionamento del paziente rispetto alla fase di pianificazione. L'approccio sviluppato nel presente lavoro di tesi sfrutta quindi le informazioni anatomiche e di movimento che si ricavano dalle scansioni CBCT di setup del paziente, senza richiedere imaging radiografico aggiuntivo per la costruzione dei modelli di correlazione. L'utilizzo dei dati CBCT, solitamente acquisiti per durate temporali di qualche minuto, consentirebbe inoltre di avere a disposizione un maggior numero di campioni per la costruzione dei modelli di correlazione interno-esterno rispetto ai sistemi attuali di tumour tracking, rendendo più robusta e accurata la stima dei modelli stessi.

Secondo il metodo di tumour tracking sviluppato, le informazioni di movimento interno e esterno per la costruzione dei modelli di correlazione si ricavano acquisendo la superficie del paziente con sistemi ottici durante la scansione CBCT. La traiettoria tridimensionale della lesione, ricavata dalle singole proiezioni Cone-Beam, viene correlata al segnale respiratorio surrogato, ottenuto dallo spostamento della superficie toraco-addominale del paziente. In particolare, nell'approccio proposto si sfruttano sistemi ottici di markerless surface imaging per il monitoraggio dell'andamento della superficie esterna del soggetto. A differenza dei sistemi ottici marker-based attualmente utilizzati per applicazioni di tumour tracking, che si basano sull'acquisizione delle traiettorie di un numero limitato di punti di controllo superficiali, l'utilizzo di dispositivi markerless consente di fornire un'informazione più completa e dettagliata del movimento dell'intera superficie toraco-addominale, tenendo conto delle deformazioni a cui è soggetta in seguito alla respirazione. Ciò ha reso anche possibile l'analisi separata della correlazione tra movimento interno della lesione e spostamento del torace e dell'addome, che presentano pattern respiratori di fase e ampiezza diversi.

I modelli di correlazione interno-esterno analizzati comprendono sia polinomi di primo e secondo grado sia sistemi più complessi, quali reti neurali e fuzzy. L'approccio di tumour-tracking proposto sfrutta quindi il segnale respiratorio ricavato a partire dallo

spostamento dell'intera superficie esterna del soggetto per predire la posizione interna della lesione in modo non invasivo. Infatti, acquisendo durante il trattamento la superficie esterna con il sistema ottico di sala e applicando i modelli di correlazione costruiti in precedenza durante la fase di pre-trattamento, è possibile risalire alla posizione corrente del bersaglio tumorale e orientare correttamente il fascio di radiazioni, per avere un monitoraggio e una compensazione in tempo reale dei movimenti intra-frazione del target. Il metodo di tumour tracking sviluppato è stato testato su un dataset clinico a disposizione per il lavoro, costituito da pazienti affetti da cancro ai polmoni trattati presso il Centro Radioterapico Léon Bérard di Lione. I dati disponibili per ciascun paziente comprendono due scansioni CBCT, la prima effettuata per identificare gli errori di posizionamento del paziente e la seconda per verificare la correttezza delle correzioni di setup applicate. Entrambe le CBCT sono state acquisite in contemporanea con il monitoraggio ottico della superficie esterna del paziente. Nell'approccio di testing proposto, la prima scansione CBCT è stata utilizzata per costruire il modello di correlazione, che è stato poi testato sulla seconda CBCT acquisita a distanza di qualche minuto.

Capitolo 2

METODI

Nel presente lavoro di tesi è stato sviluppato e testato un metodo di tumour tracking per la stima della posizione e dei movimenti di lesioni tumorali in distretti extra-cranici, al fine di consentire un adeguato monitoraggio e compensazione dell'organ motion intra-frazione durante trattamenti di radioterapia a fasci esterni. L'approccio di tumour-tracking proposto sfrutta il segnale respiratorio ricavato dallo spostamento della superficie esterna del soggetto per predire la posizione della lesione interna. Il metodo di tumour tracking sviluppato si basa sulla costruzione di modelli di correlazione tra il movimento della lesione e lo spostamento della superficie toraco-addominale del paziente, rilevata mediante sistemi ottici non invasivi. Tali modelli di correlazione vengono inizializzati prima dell'inizio del trattamento e poi utilizzati in fase di irradiazione per risalire alla posizione corrente del bersaglio tumorale a partire dalla superficie esterna acquisita dinamicamente con il sistema ottico di sala, per orientare correttamente il fascio di radiazioni e compensare in tempo reale i movimenti intra-frazione del target legati al respiro. L'aspetto innovativo del metodo ideato consiste nell'estrarre il modello di correlazione interno-esterno dalle scansioni Cone-Beam CT, che vengono solitamente acquisite in fase di pre-trattamento per verificare e correggere eventuali errori di posizionamento del paziente. Nei sistemi di tumour tracking attualmente impiegati in radioterapia convenzionale, i modelli di correlazione vengono inizializzati acquisendo prima del trattamento sequenze di immagini radiografiche sincronizzate con la superficie esterna. L'approccio investigato non richiede invece dose aggiuntiva di radiazione fornita al paziente, in quanto sfrutta le informazioni che si ricavano dalle scansioni CBCT, che sono già convenzionalmente acquisite per la fase di setup nei trattamenti di lesioni extra-craniche.

Lo sviluppo e la valutazione sperimentale del metodo di tumour tracking proposto si è basato su dati clinici reali, sfruttando un database disponibile di 6 pazienti con tumore al polmone trattati presso il Centro Radioterapico Léon Bérard (CLB) di Lione

in Francia. Come verrà approfondito nel capitolo successivo, presso il CLB è installato l'acceleratore lineare Elekta SynergyS (Elekta, Stockholm, Sweden), che incorpora il sistema di imaging integrato XVI mostrato in Figura 2.1

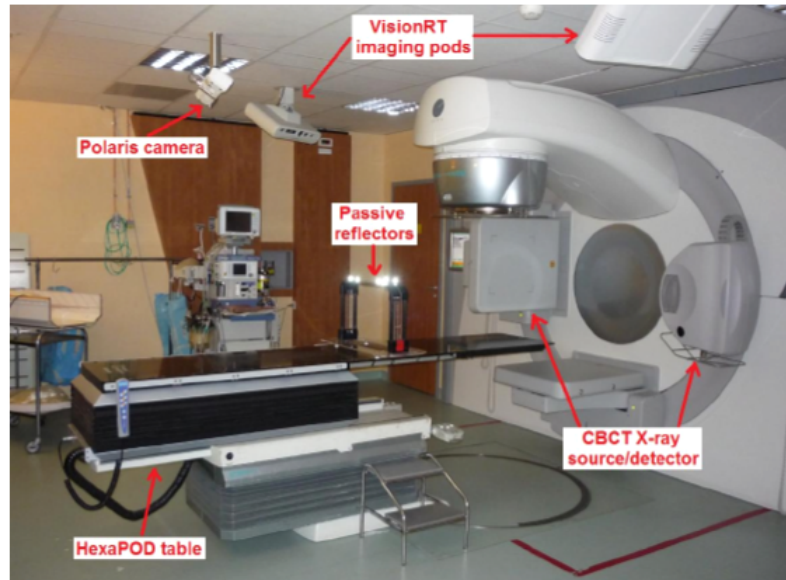


Figura 2.1: Sala di trattamento al centro Léon Bérard. Sono evidenziati il sistema Elekta SynergyS per le acquisizioni Cone-Beam, comprendente la sorgente a raggi X e il detettore, le telecamere del sistema ottico VisionRT per il monitoraggio della superficie esterna del soggetto, e la barra orizzontale sulla quale sono applicati marker passivi per la verifica del posizionamento del lettino di trattamento.

Tale sistema è composto da una coppia di sorgente a raggi X e flat-panel detector, che ruotano insieme alla testata dell'acceleratore, consentendo di effettuare una scansione Cone-Beam CT. Nella stessa sala di trattamento è inoltre installato il sistema ottico VisionRT per l'acquisizione di modelli di superficie dinamici. Il protocollo clinico adottato presso il Centro Léon Bérard per trattamenti di lesioni al polmone, descritto più dettagliatamente nella sezione 3.2, prevede l'acquisizione in fase di setup di una scansione CBCT per quantificare gli errori di posizionamento del paziente. Nel caso in cui tali errori superino i limiti prestabiliti, vengono applicate le correzioni al lettino di trattamento e viene effettuata una seconda scansione CBCT di controllo per verificare la correttezza del nuovo posizionamento del paziente. Il database clinico utilizzato nel presente lavoro di tesi include informazioni sincronizzate del movimento della lesione interna e della superficie esterna del paziente legato al respiro. In particolare, i dati a disposizione per ciascun paziente sono rappresentati da un'acquisizione 4D CT di pianificazione, suddivisa in dieci fasi respiratorie, e due scansioni CBCT effettuate consecutivamente nella fase di pre-trattamento di una specifica seduta di terapia. Durante entrambe le scansioni CBCT è stata inoltre acquisita contemporaneamente la superficie toraco-addominale del paziente utilizzando il sistema ottico VisionRT. I due sistemi

di acquisizione, VisionRT e CBCT, sono stati opportunamente sincronizzati per poter esprimere gli istanti temporali delle proiezioni interne e delle superfici esterne in un sistema di riferimento comune.

Le fasi in cui si è articolato il lavoro di tesi, illustrate in Figura 2.2, comprendono l'estrazione dei segnali di movimento della lesione e della superficie toraco-addominale del soggetto durante le scansioni CBCT, l'implementazione e il testing dei modelli di correlazione interno-esterno. Dalle superfici 3D ricostruite dinamicamente con il sistema VisionRT si ricava un segnale surrogato respiratorio utilizzando metodi di clusterizzazione. Mediante l'algoritmo del k-means clustering, ciascun punto della superficie viene classificato come appartenente ad uno dei due gruppi, torace e addome, e la sua traiettoria nello spazio 3D viene sintetizzata in un segnale monodimensionale nel tempo. Per i due cluster vengono estratte le traiettorie monodimensionali dei due centroidi, che descrivono l'andamento nel tempo delle rispettive porzioni di superficie. Facendo la media tra questi ultimi si estrae un unico segnale che costituisce il segnale respiratorio surrogato per la descrizione dello spostamento dell'intera superficie toraco-addominale del paziente. Sulle proiezioni CBCT contemporaneamente alle superfici ottiche viene invece individuata, in modo semi-automatico, la lesione ottenendo l'andamento delle sue coordinate 2D lungo la dimensione orizzontale e verticale delle immagini Cone-Beam. A partire dalle traiettorie 2D della lesione identificate sulle immagini CBCT si ricava la sua traiettoria tridimensionale, sfruttando le informazioni di movimento acquisite in fase di pianificazione. Dalle immagini della 4D CT di pianificazione, si costruisce, in particolare un modello respiratorio per descrivere la posizione media del centroide della lesione nelle dieci fasi in cui viene diviso il respiro del paziente, tramite procedure di registrazione con deformazione. Tale modello viene adattato alla situazione corrente della seduta di trattamento, correggendo la variazione della linea di base (baseline) della lesione rispetto alla fase di pianificazione. Sfruttando la conoscenza della posizione media della lesione nelle diverse fasi respiratorie, viene ricostruita la traiettoria tridimensionale del target identificato sulle proiezioni CBCT, utilizzando per ciascuna proiezione l'informazione di fase ricavata dall'analisi della superficie. La traiettoria tridimensionale della lesione e il segnale respiratorio surrogato ricavato dal movimento della superficie toraco-addominale vengono utilizzati per costruire il modello interno-esterno. Sono stati in particolare implementati i seguenti modelli con complessità crescente: lineare, quadratico, reti neurali e sistemi fuzzy. Per ciascun paziente, i modelli di correlazione sono stati costruiti sui dati acquisiti durante la prima scansione CBCT, mentre sono stati poi testati sulla seconda CBCT acquisita pochi minuti dopo, sempre contemporaneamente al tracking ottico della superficie. In tal modo si è valutata la capacità di generalizzazione dei modelli nel predire la posizione

interna della lesione a partire da nuovi ingressi di superficie, simulando con la seconda CBCT la situazione di trattamento.

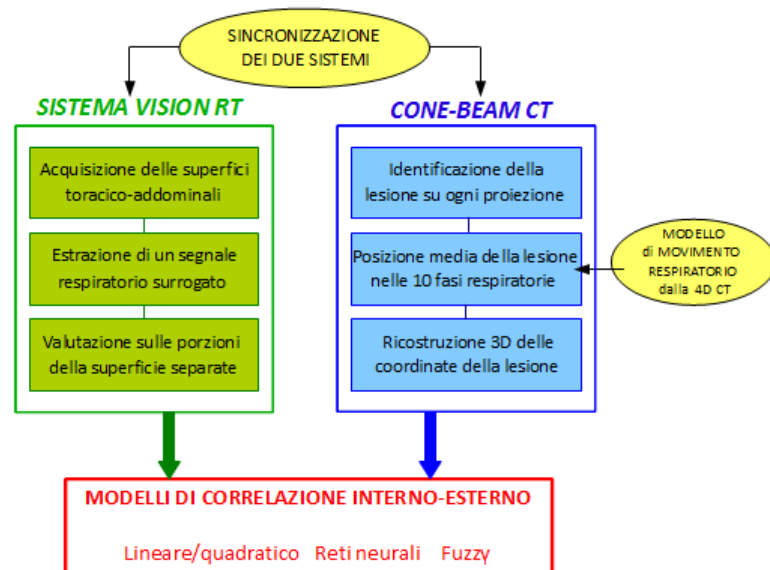


Figura 2.2: Schema a blocchi della procedura metodologica adottata per l’implementazione del metodo di tumour tracking proposto nel lavoro di tesi.

2.1 Analisi della superficie esterna del paziente

2.1.1 Sistema VisionRT

Come introdotto nella sezione precedente, il segnale surrogato respiratorio usato come ingresso per la costruzione dei modelli di correlazione interno-esterno è ricavato dallo spostamento della superficie toraco-addominale del paziente, acquisita con sistemi ottici non invasivi di markerless surface imaging. I dati disponibili per lo sviluppo e il testing del presente lavoro di tesi sono stati acquisiti con il sistema ottico VisionRT, che fornisce la ricostruzione di un modello dinamico di superficie tridimensionale utilizzando metodi di stereo-fotogrammetria. Il sistema VisionRT installato presso il Centro Léon Bérard è composto da due imaging pod appesi al soffitto della sala di trattamento in posizione simmetrica rispetto al lettino. I pod sono disposti lateralmente rispetto alla testata dell’acceleratore, ad una distanza di circa 2.7 metri dall’isocentro. Ogni pod contiene due telecamere CCD per la visione stereo-fotogrammetrica e una terza telecamera aggiuntiva per l’acquisizione della texture, cioè della colorazione a livelli di grigio della superficie monitorata (Figura 2.3).

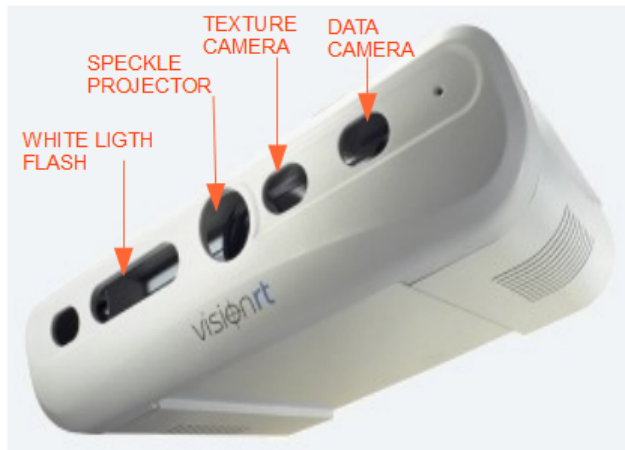


Figura 2.3: Imaging pod che comprende una coppia di telecamere CCD per la visione stereofotogrammetrica e una terza telecamera per l'acquisizione della texture.

Le stereo-camere sono calibrate rispetto al sistema di riferimento dell'acceleratore lineare tramite una griglia di calibrazione. La procedura di calibrazione, effettuata in fase di installazione del sistema VisionRT, prevede che la griglia venga posizionata sul lettino di trattamento a tre altezze specifiche rispetto all'isocentro dell'unità di trattamento. In ogni posizione vengono acquisite le immagini della griglia da ciascuna telecamera e i punti della griglia vengono automaticamente identificati dal software di analisi delle immagini fornito con il sistema. Tale procedura consente di ricavare la matrice di trasformazione che trasferisce il sistema di riferimento delle telecamere a quello isocentrico dell'acceleratore, in modo da poter acquisire modelli di superficie espressi 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 sinistra del paziente, l'asse Y è orientato in direzione superiore-inferiore (SI) verso la testa del paziente, mentre l'asse Z è orientato in direzione antero-posteriore (AP) verso la parte anteriore del paziente. Ciascun pod è in grado di ricostruire un modello di superficie 3D che copre circa 120° nel piano assiale, che corrisponde a circa due terzi della superficie esterna del paziente, dalla linea mediana al fianco posteriore del tronco. I dati raccolti da entrambi i pod vengono uniti per formare un modello completo della superficie toraco-addominale del paziente. L'operazione di fusione delle superfici acquisite dai due imaging pod richiede parecchio costo computazionale, raggiungendo frequenze di acquisizione dinamica delle superfici di massimo 1 frame per second (fps), cioè una superficie al secondo. Poiché tali frequenze non sono sufficienti per la nostra applicazione di tumour tracking, le superfici sono state acquisite con un solo imaging pod, che consente di raggiungere frequenze tra gli 8 e i 9 fps, circa due volte la frequenza della contemporanea acquisizione delle immagini CBCT. L'utilizzo di un unico pod laterale fornisce una superficie parziale del

soggetto che non contiene la porzione sul lato opposto del tronco, come mostrato in Figura 2.5, il cui pattern motorio può tuttavia considerarsi equivalente alla porzione simmetrica di superficie. Un altro svantaggio dell'utilizzo di un singolo imaging pod è legato alla parziale occlusione della superficie del soggetto durante la rotazione del gantry per l'acquisizione contemporanea delle immagini CBCT; quando infatti l'unità rotante passa davanti al pod del sistema VisionRT, la superficie è completamente nascosta. Per ridurre al minimo il tempo di occlusione della superficie alle telecamere ottiche viene utilizzato l'imaging pod posto a destra del lettino di trattamento, data la rotazione in senso orario del gantry. I modelli delle superfici sono geometricamente costituiti da vertici connessi in tasselli triangolari, a cui viene solitamente sovrapposta una texture di livelli di grigio, rilevata dalla telecamera aggiuntiva presente all'interno dell'imaging pod del sistema. Ogni faccia del triangolo è parametrizzata da tre vertici nello spazio tridimensionale per la descrizione della forma geometrica della superficie e da tre vertici nello spazio 2D dell'immagine catturata dalla telecamera della texture per l'informazione sulla colorazione in scala di grigi. Poiché il modello 3D della superficie è ottenuto proiettando un pattern luminoso su una struttura in movimento da un punto di riferimento fisso, come descritto nella sezione 2.1.1, la rappresentazione geometrica dei punti che compongono le superfici acquisite in istanti successivi varia nel tempo. Il pattern luminoso, infatti, slitta rispetto alla superficie toraco-addominale, che si muove per effetto della respirazione. Per la mancanza della corrispondenza spaziale dei punti tra superfici consecutive, il sistema VisionRT non è in grado di fornire il movimento 3D di specifici landmarks della superficie, come avverrebbe con l'utilizzo di marker passivi. Per ottenere punti corrispondenti a partire dalle superfici markerless acquisite con il sistema VisionRT, si è utilizzato l'algoritmo di registrazione con deformazione di superfici sviluppato da Schaerer [Schaerer 2011]. La procedura di registrazione consente di stabilire la corrispondenza tra i punti di ogni mesh acquisita e una scelta come riferimento, tenendo conto della deformazione a cui è soggetta la superficie toraco-addominale per effetto del respiro. Tale procedura permette quindi di ricavare la traiettoria 3D dei punti di superficie acquisiti con il sistema VisionRT, consentendo un'analisi tridimensionale del movimento della superficie toraco-addominale dei soggetti.

2.1.2 Registrazione con deformazione delle superfici

L'algoritmo utilizzato per la registrazione con deformazione delle superfici acquisite in successione è un'estensione non rigida del metodo Iterative Closest Points (ICP), che definisce una trasformazione affine per ogni vertice della superficie [Amberg 2007]. La trasformazione che deforma ogni vertice della superficie nei punti corrispondenti su

quella target non è dunque rigida, per consentire di trovare il modello di deformazione che rappresenta gli spostamenti indotti dalla respirazione.

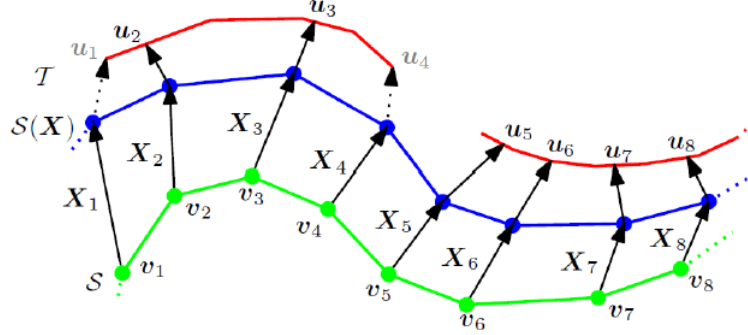


Figura 2.4: Algoritmo di registrazione con deformazione; la superficie corrente, in verde, viene deformata sulla superficie target, in rosso.

L'algoritmo di ICP originale consiste nel ricercare iterativamente la trasformazione che minimizza la distanza tra due insiemi di punti 3D. Per ciascuna iterazione, ogni vertice v_i della superficie corrente è abbinato al vertice più vicino nella superficie di riferimento e tale corrispondenza è usata per stimare una trasformazione globale, cioè uguale per tutti i punti della superficie secondo un approccio ai minimi quadrati. Nel nostro caso, invece, per estendere l'algoritmo ICP alla registrazione con deformazione è stata definita una trasformazione affine per ogni singolo vertice della superficie (Figura 2.4). La funzione costo da minimizzare è composta da un termine che minimizza la distanza tra la superficie deformata $X_i v_i$ e la superficie target T,

$$E_d(X) = \sum_{v_i \in V} w_i \text{dist}^2(T, X_i v_i) \quad (2.1)$$

dove V è l'insieme dei punti della superficie di riferimento S e w i pesi abbinati ad ogni vertice. I pesi assumono valore 1 se viene trovata la corrispondenza con il vertice della superficie target alla minima distanza e 0 altrimenti. Inoltre, è presente un termine aggiuntivo che penalizza le differenze tra le trasformazioni di vertici vicini,

$$E_S(X) = \alpha \sum_{|i,j| \in \varepsilon} \|X_i - X_j\|_F^2 \quad (2.2)$$

dove ε è l'insieme dei vertici vicini di S , α è il fattore di robustezza che modella la capacità della superficie di deformarsi, usato per penalizzare la distanza tra le trasformazioni di vertici vicini, secondo la norma di Frobenius [Schaerer 2011]. Per assicurare la convergenza dell'algoritmo verso la soluzione corretta e per garantire una

certa fluidità nella transizione tra trasformazioni adiacenti, sono stati introdotti alcuni vincoli: lo spostamento stimato deve avere un angolo massimo di deviazione dalla normale alla superficie di 30° , lo spostamento non deve essere maggiore di 10 cm e la differenza angolare tra la superficie di partenza e quella target non deve superare i 30° . Le eventuali corrispondenze tra i punti che non soddisfano i vincoli sopra elencati vengono escluse.

Nel presente lavoro di tesi, questo algoritmo di registrazione è stato applicato alla serie temporale delle superfici toracico-addominali del paziente acquisite otticamente nella sala di trattamento durante le scansioni CBCT per il monitoraggio del segnale respiratorio. La superficie che viene scelta come riferimento è la prima che viene acquisita dal sistema di telecamere, all'inizio di ogni scansione CBCT. Di tutta la superficie esterna del paziente rilevata con il sistema VisionRT, per l'estrazione del segnale respiratorio ne è stata considerata solo una porzione, (Region of Interest - ROI), che include il torace del paziente e la parte superiore dell'addome, escludendo le aree non coinvolte nel movimento respiratorio, come le braccia e la testa. Alle ROI selezionate vengono applicate una serie di operazioni di pre-processing per migliorare l'accuratezza e la riproducibilità dell'algoritmo, quali la chiusura degli spazi buchi, la rimozione delle punte e lo smoothing della superficie (Figura 2.5).

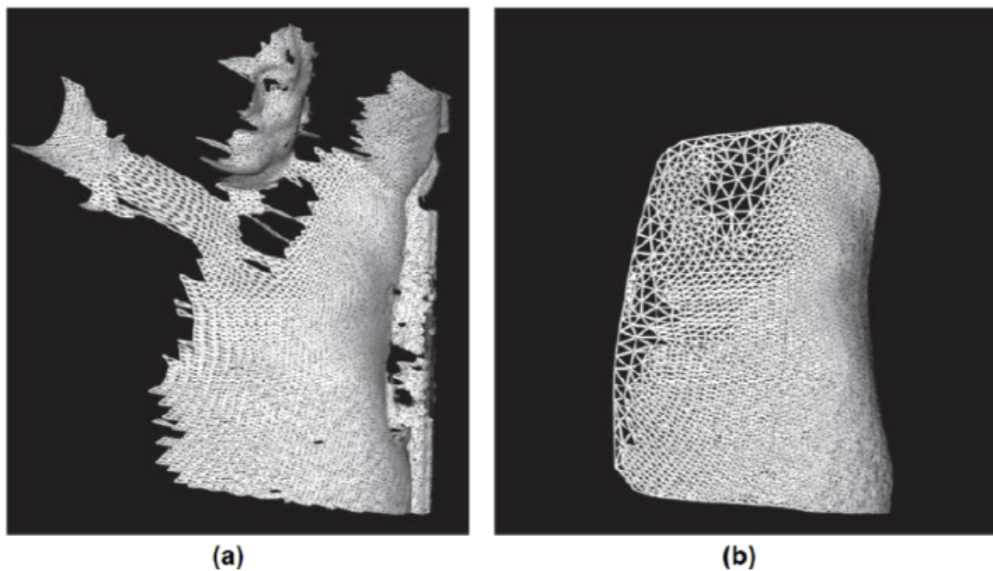


Figura 2.5: (a) Superficie parziale esterna del paziente acquisita con il sistema ottico VisionRT utilizzando solo l' imaging pod di destra. (b) ROI della superficie toraco-addominale corrispondente, a seguito delle fasi di pre-processing, per la chiusura dei buchi.

2.1.3 Estrazione del segnale surrogato respiratorio

Le traiettorie 3D dei punti appartenenti alla regione toraco-addominale della superficie esterna del paziente ottenute con l'algoritmo di registrazione descritto nel paragrafo precedente sono state riassunte in un unico segnale, in modo da costituire un surrogato respiratorio affidabile e robusto da usare come ingresso per i modelli di correlazione interno-esterno. In particolare, per ogni punto della ROI selezionata, si ricava un segnale monodimensionale calcolando la distanza 3D tra la posizione che assume il punto in esame nei vari frame di superficie acquisiti a diversi istanti temporali e le coordinate corrispondenti alla posizione minima, in direzione posteriore, assunta dal punto durante tutta l'acquisizione ottica. I segnali di distanza così ottenuti per i singoli punti vengono poi sintetizzati in un unico segnale che descrive il movimento complessivo dell'intera superficie tramite il metodo del K-means clustering. Esso fornisce la suddivisione dei dati in gruppi, raggruppando all'interno di uno stesso cluster quelli con caratteristiche simili tra loro, secondo predefiniti criteri [MacQueen 1967]. In particolare, l'algoritmo suddivide un insieme di m dati n -dimensionali $X = \{x_1, x_2, \dots, x_m\}$, in k cluster $C = \{c_1, c_2, \dots, c_k\}$, assegnando ogni dato ad un gruppo tramite la minimizzazione di una funzione obiettivo, definita come la distanza Euclidea tra il punto in esame e il centroide di ogni singolo cluster. La funzione obiettivo da minimizzare è descritta dalla formula:

$$J(X, V) = \sum_{j=1}^k \left(\sum_{i=1}^m u_{ij} \cdot \|x_i - v_j\|^2 \right) \quad (2.3)$$

dove u_{ij} definisce l'appartenenza del dato x_i al cluster c_j e v_j rappresenta il centroide del cluster j -esimo, calcolato come valore medio dei dati contenuti all'interno del cluster specifico, come descritto dalla formula:

$$v_j = \frac{1}{|c_j|} \sum_{i=1}^m u_{ij} \cdot x_i \quad (2.4)$$

dove $|c_j| = \sum_{i=1}^m u_{ij}$ è la dimensione del cluster j -esimo.

Partendo dalla definizione casuale all'interno del dataset di k centroidi, l'algoritmo si articola in due passi principali: l'assegnazione di ogni punto al cluster con centroide più vicino e l'aggiornamento della posizione dei centroidi in base a tutti i dati assegnati ad ogni singolo cluster. La procedura viene poi ripetuta iterativamente fino a quando non ci sono variazioni significative nella cifra di merito, e quindi nella definizione dei centroidi da un ciclo al successivo.

Il metodo sopra illustrato è stata applicato, nello specifico della mia attività di tesi, per la suddivisione dei punti della superficie toraco-addominale del soggetto in due cluster, che corrispondono a due regioni con differenti proprietà di movimento respiratorio (Figura 2.6). I due raggruppamenti comprendono rispettivamente l'addome e il torace, confermando come le due porzioni anatomiche si comportino diversamente in termini di ampiezza e sfasamenti nel meccanismo respiratorio [Aliverti 2001]. La matrice di ingresso per l'algoritmo k-means è stata organizzata considerando ciascun punto della superficie come singola variabile e come osservazioni la serie temporale delle distanze 3D dei punti dalla rispettiva posizione minima. In uscita dall'algoritmo si sono ottenuti invece i segnali respiratori monodimensionali di distanza associati ai due cluster della regione toracica e addominale, dai quali viene estratto un unico segnale surrogato come loro combinazione lineare.

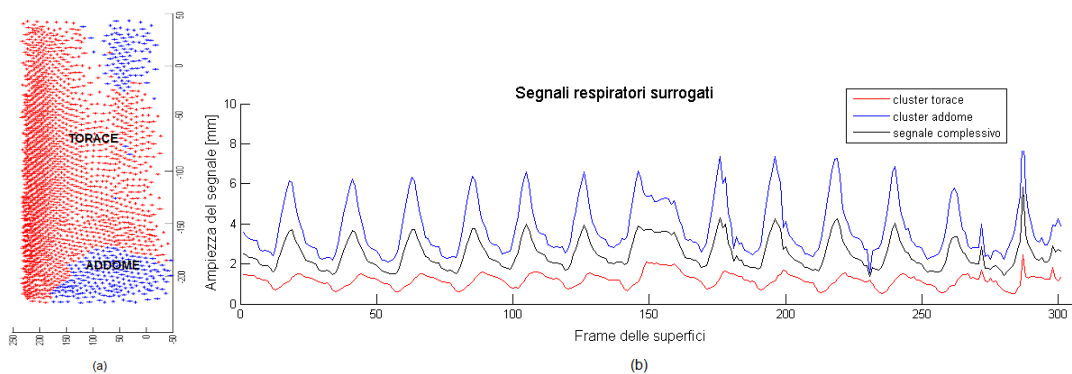


Figura 2.6: (a) Uscita della funzione K-means applicata ai punti della superficie toraco-addominale del paziente; in rosso sono evidenziati i punti appartenenti alla regione toracica e in blu a quella addominale. (b) Rappresentazione delle traiettorie dei centroidi dei due cluster, torace in rosso e addome in blu, e il segnale surrogato complessivo in nero, ottenuto come media dei due.

2.2 Analisi delle proiezioni Cone-Beam CT

2.2.1 Sistema Elekta SynergyS

Contemporaneamente all'acquisizione delle superfici con il sistema ottico VisionRT nella sala di trattamento vengono acquisite le proiezioni Cone-Beam CT dell'anatomia interna, da cui si ricava la traiettoria della lesione nelle tre direzioni spaziali. Il macchinario installato nel centro Léon Bérard di Lione per l'acquisizione CBCT è il sistema XVI dell'Elekta SynergyS. Tale sistema è composto da una sorgente a raggi X e da un flat-panel detector montati in posizione simmetrica perpendicolarmente rispetto al gantry di trattamento, con il quale ruotano simultaneamente (Figura 2.7). Il protocollo Cone-Beam per trattamenti di lesioni al polmone presso il Centro Léon

Bérard prevede la rotazione completa di 360° della coppia sorgente-detettore attorno al paziente, durante la quale vengono acquisite circa 650 proiezioni a diverse angolazioni con una frequenza di 5.5 Hz, per una durata complessiva della scansione CBCT di circa 2 minuti.

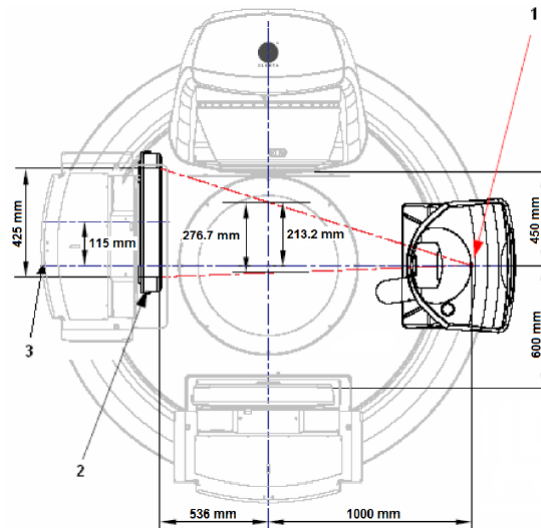


Figura 2.7: Descrizione della geometria del sistema Elekta SynergyS. Si possono individuare la sorgente a raggi X (1), il flat panel detector (2) e l'asse di riferimento che passa per l'isocentro della macchina (3).

Il gantry e il sistema di imaging integrato ruotano in senso orario, partendo con la sorgente a raggi X alla sinistra del lettino di trattamento (posizione angolare -180°). Dallo schema in Figura 2.7 si possono osservare i diversi parametri geometrici caratteristici del macchinario Elekta SynergyS, il più importante dei quali è la distanza sorgente-detettore di 1536 mm, suddivisa in distanza sorgente-isocentro di 1000 mm e distanza detettore-isocentro di 536 mm. La risoluzione spaziale del detettore è di 512×512 pixel, con una dimensione del singolo pixel di 0.8 mm. Per le scansioni CBCT su pazienti con lesioni al polmone, viene impiegata la configurazione geometrica del sistema di imaging mostrata in Figura 2.7, che consente di acquisire un volume più ampio del paziente, comprendente l'intero torace. In particolare, il fascio della sorgente a raggi X è deviato di circa 4.15° rispetto all'asse di riferimento che passa per l'isocentro della macchina. Il risultato di questa inclinazione è un offset del fascio di imaging di 213.2 mm in direzione orizzontale, lungo il lettino di trattamento, rispetto all'isocentro. Il pannello rilevatore è spostato di 115 mm nella stessa direzione per compensare l'offset del fascio, in modo da scansionare un volume maggiore del paziente. La configurazione geometrica descritta produce uno spostamento del centro dell'immagine, che corrisponde alla proiezione dell'isocentro sul piano del detettore; le sue coordinate orizzontale e verticale sono, rispettivamente, 400 e 256 pixel. A causa dell'inerzia dei

componenti meccanici, come il tubo a raggi X e il flat-panel, si verifica una flessione del sistema di imaging durante la rotazione attorno al paziente, che deve essere compensata nella fase ricostruzione dei volumi CBCT. In teoria, il fascio a raggi X generato dalla sorgente ai diversi angoli si intersecherebbe in un unico punto, corrispondente all'isocentro di radiazione dell'acceleratore. In pratica, le flessioni e torsioni dei sistemi meccanici rotanti causano perturbazioni nella traiettoria di scansione circolare, tali per cui l'isocentro effettivo del sistema di imaging definisce un volume sferico, che contiene i punti di intersezione dei fasci alle varie angolazioni. La differenza tra l'isocentro dell'acceleratore e quello del sistema meccanico CBCT lungo la dimensione orizzontale e verticale dell'immagine CBCT in funzione dell'angolo di proiezione rappresenta le cosiddette "flexmap" [Bissonnette 2008]. I parametri di flexmap vengono calcolati durante la fase di installazione del sistema di imaging tramite opportune procedure di calibrazione, per consentire l'allineamento dei due isocentri [Lehmann 2007]. Nella Figura 2.8 è mostrato un esempio di flexmap misurate per il sistema Elekta SynergyS installato al centro CLB.

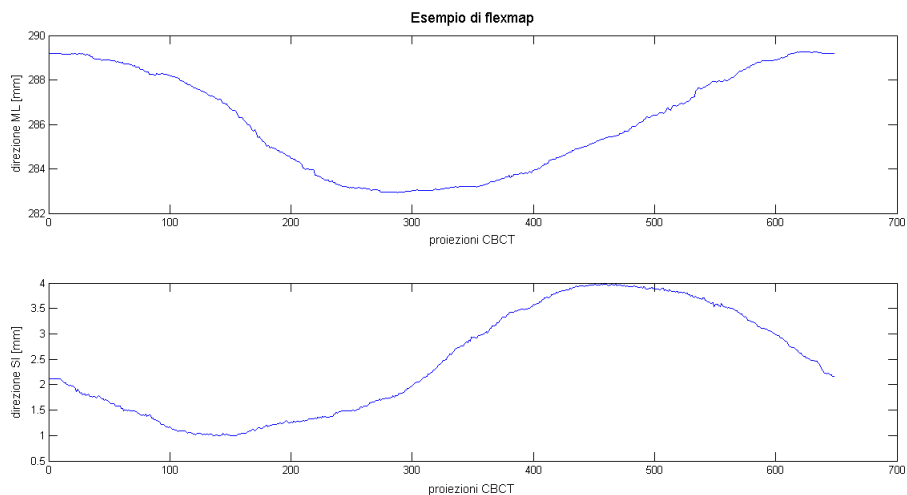


Figura 2.8: Esempio di flexmaps lungo le direzioni orizzontale e verticale dell'immagine associate a ogni angolo di proiezione per una acquisizione CBCT per il paziente numero 3.

Per ogni singola proiezione Cone-Beam acquisita durante la scansione, i parametri di angolo di proiezione, il relativo timestamp rispetto all'inizio dell'acquisizione e le correzioni delle flexmap lungo la componente orizzontale e verticale vengono salvati in un log file tramite il software XVI. Tali informazioni sono state utilizzate per la ricostruzione della traiettoria tridimensionale della lesione a partire dalla posizione bidimensionale identificata sulle immagini CBCT, come descritto nei seguenti paragrafi.

2.2.2 Identificazione della lesione sulle proiezioni

Sulle immagini CBCT raccolte per ciascun paziente sono state identificate le coordinate 2D della lesione, utilizzando un approccio semi-automatico con la possibilità di intervento manuale da parte dell'operatore per una più precisa localizzazione del tumore. Infatti, dal momento che i pazienti del database a disposizione non possiedono clip impiantate, la visualizzazione e il riconoscimento automatico delle lesioni al polmone sulle proiezioni CBCT risulta più difficoltosa a causa del basso contrasto e della possibile sovrapposizione di strutture anatomiche circostanti più intense. E' stata quindi realizzata un'interfaccia grafica in Matlab (The MathworksTM, Natick, Massachusetts), nella quale vengono visualizzate le singole proiezioni CBCT e i risultati delle tecniche di segmentazione automatica della lesione utilizzate, dando la possibilità all'operatore di identificare manualmente il target nel caso in cui falliscano i metodi automatici (Figura 2.9).

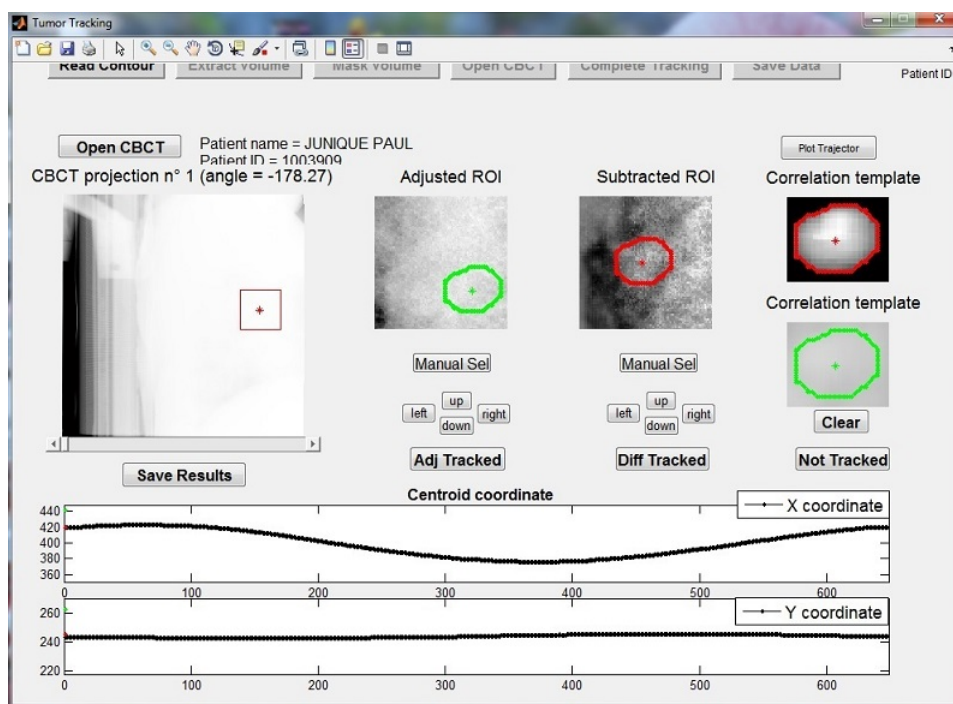


Figura 2.9: Interfaccia grafica. Partendo da in alto a sinistra si possono osservare le proiezioni CBCT, le ROI individuate sulle immagini originali o su quelle sottoposte a esaltazione del contrasto, con i template sovrapposti, le forme dei templates e infine la traiettoria media della lesione nelle due coordinate x e y.

In particolare, sono stati utilizzati due diversi metodi per il riconoscimento automatico del tumore sulle immagini CBCT. Il primo metodo, che corrisponde alle tecniche utilizzate convenzionalmente per l'individuazione automatica di lesioni senza clip su proiezioni a raggi X, si basa sulla cross-correlazione tra le singole immagini e i templa-

te di riferimento ricavati dalle Digitally Reconstructed Radiographs (DRR) ottenute proiettando la CT di pianificazione all'angolo corrispondente [Sherouse 1990, Hugo 2010]. Come volume CT per la generazione delle DRR è stato utilizzato l'immagine MIP (Maximum Intensity Projection), costituita dai voxel che presentano il massimo valore di Hounsfield Unit (HU) tra tutte le fasi acquisite della 4D CT. Le DRR sono quindi ottenute proiettando l'immagine MIP in corrispondenza di tutti gli angoli di proiezione della CBCT mediante algoritmi di ray-tracing, basati sulla somma dell'attenuazione di ogni voxel lungo un percorso noto all'interno del volume in esame. I template di riferimento per la segmentazione della lesione si ricavano estraendo da ciascuna DRR la regione di interesse comprendente l'intero range di movimento respiratorio del tumore. I template così generati vengono quindi confrontati con le immagini CBCT originali aggiustate in intensità, calcolandone la mutua informazione normalizzata, per determinare su queste ultime la posizione della lesione. Con questo primo metodo descritto, tuttavia, il basso contrasto sulle immagini a raggi X nel caso di lesioni al polmone e la sovrapposizione di strutture anatomiche circostanti più intense, come la spina dorsale o la gabbia toracica, si traducono in una minore accuratezza nella localizzazione complessiva del tumore e in un limitato range di angoli di proiezioni in corrispondenza delle quali la lesione è identificabile [Lewis 2010].

Per far fronte a questo problema, è stato utilizzato un secondo metodo per l'individuazione automatica del target sulle proiezioni CBCT implementato da [Fassi 2011], che consente di aumentare il contrasto della lesione rispetto all'anatomia sfruttando le informazioni anatomiche che si ricavano dalle immagini CT di pianificazione. La tecnica utilizzata si basa sull'applicazione di una maschera e su un'operazione di sottrazione, per eliminare i contributi in ciascuna proiezione CBCT delle strutture anatomiche che circondano la lesione e esaltarne la visibilità. In particolare, le aree polmonari, inclusa la lesione, sono state segmentate e mascherate sull'immagine MIP, utilizzando un metodo automatico, composto da tre fasi: l'estrazione delle aree dei polmoni mediante una sogliatura sui livelli di grigio, scelta tenendo conto delle caratteristiche specifiche di ogni singolo paziente, la separazione dei due polmoni destro e sinistro, individuando le giunzioni anteriori e posteriori, l'utilizzo di operatori morfologici per migliorare i contorni definiti [Hu 2001]. L'immagine MIP mascherata è stata ottenuta ponendo al minimo valore di intensità (-1024 HU) tutti i voxel inclusi nel volume polmonare segmentato, compreso il volume tumorale definito dai contorni clinici del PTV.

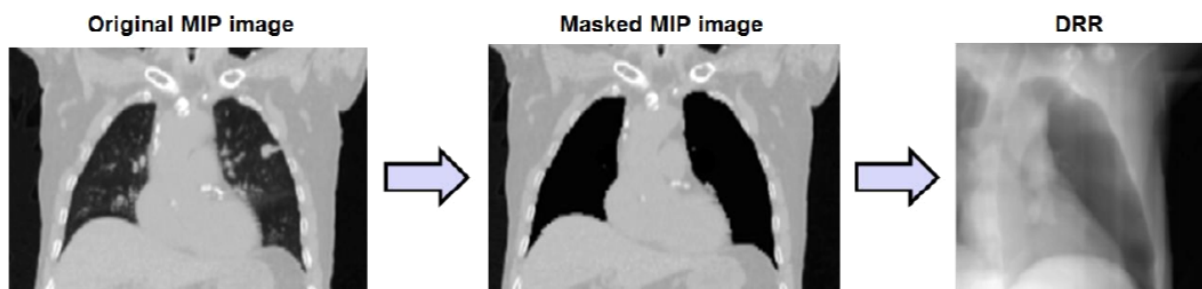


Figura 2.10: Esempio di DRR ottenuta proiettando l'immagine MIP mascherata, ottenuta segmentando la regione della regione e polmonare nel volume MIP originale.

Per correggere eventuali spostamenti delle strutture anatomiche tra la fase di pianificazione e quella di trattamento, l'immagine MIP mascherata è stata allineata al volume 3D ricostruito dalla CBCT, applicando una registrazione con deformazione basata su β -spline. Il volume MIP allineato è stato quindi proiettato secondo l'algoritmo di ray-tracing, ottenendo le DRR simulate per ogni angolo di proiezione CBCT (Figura 2.10). Le immagini CBCT contrastate sono state infine ricavate sottraendo ad ogni proiezione Cone-Beam originale la DRR corrispondente. Prima della sottrazione è stata applicata un'equalizzazione non lineare dell'istogramma per uniformare le intensità dei livelli di grigio tra DRR simulata e la CBCT originale. Anche in questo secondo metodo, il riconoscimento del target si basa su algoritmi automatici di template matching, basati sul confronto tra l'immagine CBCT contrastata e un template di riferimento. In questo caso, però il template è ottenuto proiettando all'angolo corrispondente non l'intero volume MIP ma solo il GTV, cioè il volume corrispondente alla lesione segmentata nell'immagine MIP (Figura 2.11).

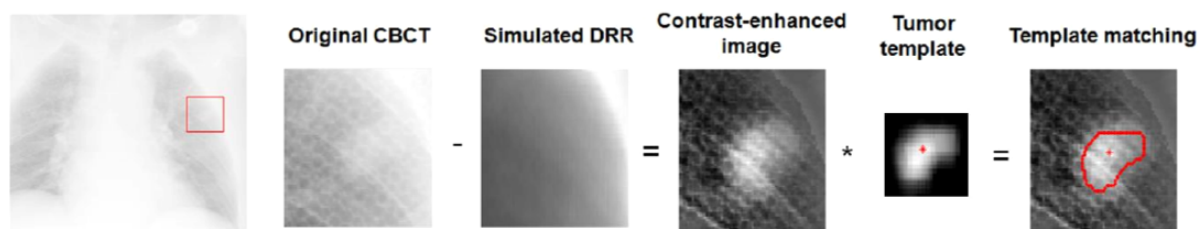


Figura 2.11: Fasi del metodo di contrast enhancement e di template matching applicato ad una proiezione CBCT.

Come mostrato in Figura 2.9, nell'interfaccia grafica realizzata in Matlab vengono visualizzate le ROI della lesione estratte dall'immagine CBCT originale, semplicemente aggiustate in intensità, e dall'immagine sottoposta ad esaltazione del contrasto. A tali ROI sono affiancati i template di riferimento ottenuti per le tecniche di individuazione automatica della lesione fin qui descritte. I risultati delle procedure di template

matching applicata nelle due tecniche vengono inoltre mostrati sull'interfaccia grafica, sovrapponendo alle ROI i contorni della lesione nella posizione identificata automaticamente con i due metodi considerati. Attraverso l'interfaccia grafica l'utente può però intervenire manualmente per correggere l'identificazione automatica della lesione, spostando i contorni in alto, in basso, a destra e a sinistra, sia sulla ROI originale che in quella contrastata. Le coordinate 2D del centroide della lesione identificata in modo semi-automatico vengono memorizzate e visualizzate nell'interfaccia. Facendo la stessa operazione per le 650 immagini si ottiene la traiettoria della lesione nel tempo lungo le dimensioni orizzontale e verticale dell'immagine CBCT per le proiezioni in cui la massa tumorale è riconoscibile (Figura 2.12).

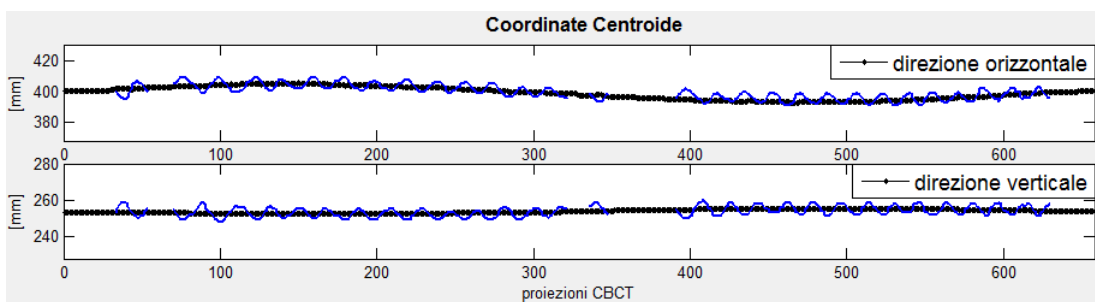


Figura 2.12: Esempio di traiettoria della lesione lungo le direzioni verticale, nel pannello in alto, e orizzontale nel pannello in basso, come viene raffigurata nell'interfaccia grafica. In blu sono rappresentate le coordinate 2D del centroide della lesione individuata sulle immagini Cone-Beam CT. Le zone in cui manca la linea blu, corrispondono alle proiezioni per cui non è stata individuata la lesione.

2.2.3 Ricostruzione della traiettoria 3D della lesione

Una volta ottenuto lo spostamento del tumore nello spazio bidimensionale delle proiezioni CBCT acquisite a diversi angoli di proiezione, occorre risalire al suo movimento 3D per ottenere il segnale di uscita con cui costruire i modelli di correlazione interno-esterno. Ad oggi sono stati proposti diversi metodi per risalire alla traiettoria tridimensionale della lesione, a partire dai dati bidimensionali delle proiezioni CBCT e templates matching [Hugo 2010, Becker 2010].

La soluzione adottata nel presente lavoro di tesi si è ispirata al metodo implementato da Becker [Becker 2010]. Tale approccio si basa sulla ricostruzione della traiettoria media assunta dalla lesione nelle diverse fasi respiratorie durante l'acquisizione CBCT. Una volta identificata la lesione su ogni immagine bidimensionale, le oltre 600 proiezioni Cone-Beam vengono suddivise nelle dieci fasi del ciclo respiratorio. In particolare, a partire dalla traiettoria del target in direzione superiore-inferiore, che corrisponde alla direzione verticale dell'immagine CBCT, si identificano i picchi di fine espirazione corrispondenti alla fase 0. Il valore di fase associato alle proiezioni comprese tra i

picchi viene quindi assegnato mediante un'interpolazione lineare e poi discretizzato in intervalli. Per ogni intervallo di fase viene calcolata la posizione media della lesione, come intersezione dei raggi che connettono la sorgente a raggi X e le coordinate 2D della lesione individuata su ogni proiezione appartenente a quell'intervallo. La traiettoria dei centroidi stimata viene utilizzata, infine, per il calcolo delle coordinate 3D della lesione per ogni proiezione. In particolare, per ogni immagine viene calcolata la posizione tridimensionale della sorgente e della proiezione del centroide della lesione sul detettore espresse nel sistema di riferimento rotante del dispositivo di imaging. Le posizioni di sorgente e detettore vengono poi espresse nel sistema di riferimento di sala mediante una matrice di rotazione, che è funzione dell'angolo di proiezione. Per tutte le immagini appartenenti ad una stessa fase vengono poi tracciate le rette congiungenti la sorgente e le coordinate della lesione sul detettore e viene calcolato il loro punto di intersezione, che corrisponde alla posizione 3D media della lesione per quella fase respiratoria. Partendo dalla traiettoria media identificata per tutte le fasi del ciclo respiratorio è possibile ricostruire la traiettoria 3D istantanea. Per ogni singola proiezione 2D, infatti, la posizione 3D della lesione viene fatta coincidere con il punto appartenente alla retta congiungente sorgente e detettore che si trova a minima distanza rispetto alla posizione media per la fase a cui la proiezione appartiene (Figura 2.13).

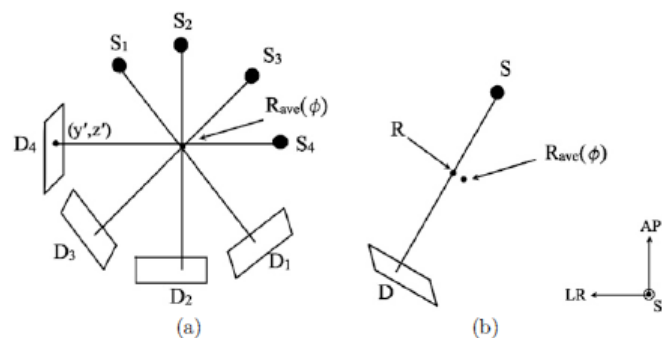


Figura 2.13: (a) Posizione media della lesione, ottenuta come punto di intersezione delle rette congiungenti la sorgente e la lesione proiettata sul detettore per una singola fase. (b) Stima della posizione 3d della lesione, come punto sulla retta di retroproiezione più vicino alla posizione media della fase a cui la proiezione in esame appartiene [Becker 2010].

Il metodo esposto per la ricostruzione della traiettoria 3D della lesione a partire dalle immagini CBCT è stato re-implementato in questo lavoro, introducendo però delle modifiche per adattare il metodo ai dati a disposizione.

2.2.3.1 Stima della posizione media della lesione

La modifica principale rispetto al metodo di Becker et al riguarda la procedura per ricavare la traiettoria media della lesione per ciascuna fase respiratoria durante l'acqui-

sizione CBCT. A differenza di Becker et al, per tale procedura non ci siamo basati sulle coordinate 2D della lesione identificata sulle stesse proiezioni, in quanto tale approccio è risultato poco robusto e affidabile. Infatti, poiché i pazienti del database analizzato non presentano clip fiduciali impiantate, non è stato possibile identificare la lesione su tutte le immagini acquisite. Nonostante il metodo di esaltazione del contrasto utilizzato, per alcuni angoli di proiezione, specialmente in direzione laterale, la lesione non risultava visibile per la completa sovrapposizione delle strutture anatomiche circostanti a maggior contrasto. Per far fronte a questo problema, abbiamo sfruttato i dati forniti dalla 4D CT di pianificazione per stimare la posizione media della lesione. In particolare, a partire dai 10 volumi 4D CT corrispondenti alle dieci fasi respiratorie si è ricavato un modello di movimento respiratorio del tumore paziente-specifico. Il modello di movimento respiratorio è stato ottenuto tramite una procedura di registrazione con deformazione, implementata con il software open-source Plastimatch [Sharp 2009]. Come volume di riferimento per calcolare i campi di deformazione è stata calcolata l'immagine MidPosition (MidP), che rappresenta la media pesata nel tempo dei 10 volumi 4D CT, nel quale le strutture anatomiche interne, inclusa la lesione, assumono l'esatta posizione media nel tempo, durante l'intero ciclo respiratorio dell'acquisizione 4D CT [Wolthaus 2008]. Il modello di movimento respiratorio paziente-specifico è stato quindi ricavato calcolando i 10 campi di deformazione che portano il volume di riferimento MidP su ciascuna delle immagini volumetriche della 4D CT.

Più precisamente l'algoritmo usato per la registrazione con deformazione si basa su funzioni β -*spline*, che parametrizzano il campo vettoriale di deformazione che descrive lo spostamento dei voxel del volume di riferimento sui volumi correnti [Shackelford 2010]. Per migliorare l'accuratezza dell'algoritmo il modello di movimento respiratorio viene stimato considerando solo un volume di interesse che comprende la regione attorno alla lesione. In particolare, le dimensioni del VOI si ottengono aggiungendo un margine di circa 3 cm in ogni direzione dello spazio attorno ai contorni clinici definiti sul GTV. La registrazione viene quindi applicata tra ciascun VOI estratto dai 10 frame della 4D CT e il VOI di riferimento, estratto dal volume MidP. I campi vettoriali di deformazione così risultanti descrivono il modello respiratorio paziente-specifico, definendo il movimento della lesione per ogni fase respiratoria, rispetto alla posizione media nel tempo. Poiché la 4D CT viene acquisita nella fase di pianificazione, occorre aggiornare il modello di movimento respiratorio per poterlo utilizzare nella nostra applicazione per una scansione CBCT al fine di garantire una maggiore accuratezza e robustezza del metodo rispetto a variazioni dell'anatomia interna del soggetto tra la fase di pianificazione e la fase di trattamento. Tale aggiornamento si basa sulla correzione della baseline, definita come la posizione media assunta dal tumore durante

l'intero ciclo respiratorio, che può subire variazioni inter-frazione significative (Figura 2.14) [Sonke 2008].

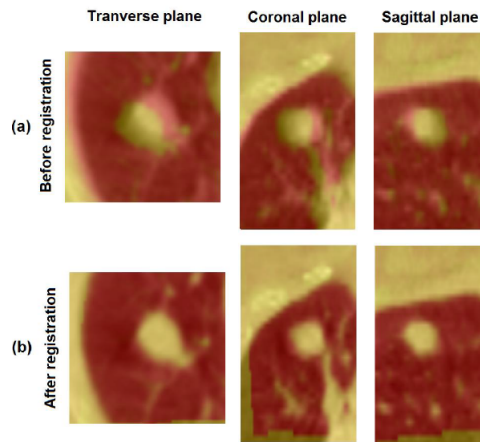


Figura 2.14: Sovrapposizione del VOI estratto dal volume ricostruito dalla CBCT, in rosso, e di quello estratto dalla MidP, in verde, prima (a) e dopo (b) la registrazione con deformazione. La variazione della baseline tra la fase di pianificazione e quella di trattamento è corretta tramite l'applicazione dell'algoritmo di registrazione con deformazione.

La baseline associata alla 4D CT di pianificazione corrisponde all'immagine MidP, mentre come baseline associata alla scansione CBCT abbiamo considerato il volume 3D ricostruito a partire dalle proiezioni CBCT tramite retro-proiezione, in quanto rappresenta le strutture interne mediate nel tempo dei diversi cicli respiratori effettuati durante l'acquisizione Cone-Beam. Per correggere lo spostamento della linea di base tra l'acquisizione CBCT e la 4D CT di pianificazione, è stata calcolata un'immagine MidP aggiornata applicando il campo di deformazione tra la MidP e il volume CBCT ricostruito. La MidP aggiornata viene poi propagata nelle dieci fasi respiratorie applicando i campi di deformazione del modello di movimento ricavato dalla 4D CT. I volumi tumorali vengono quindi segmentati nelle dieci fasi respiratorie ottenute, tramite procedure automatiche di propagazione dei contorni definiti sul GTV. Dai volumi segmentati si estrae infine il centroide della lesione, ottenendo la posizione media del target per ciascuna fase del ciclo respiratorio durante l'acquisizione CBCT (Figura 2.15).

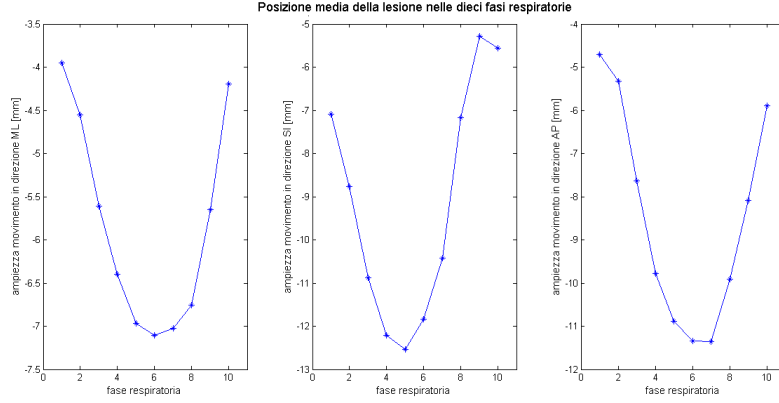


Figura 2.15: Rappresentazione delle traiettorie dei centroidi della lesione per i dieci intervalli in cui è stato diviso il segnale respiratorio estratte dal modello della 4D CT, lungo le direzioni ML, SI e AP, per il paziente numero 3.

2.2.3.2 Calcolo della fase respiratoria

Un'altra differenza rispetto al metodo di [Becker 2010] consiste nell'assegnazione della fase respiratoria a ciascuna proiezione CBCT. Mentre in Becker et al la fase viene identificata a partire dal segnale di movimento della lesione in direzione superiore-inferiore identificato sulle immagini CBCT, nel nostro caso utilizziamo il segnale surrogato respiratorio ricavato dallo spostamento della superficie toraco-addominale del paziente acquisito con il sistema ottico VisionRT contemporaneamente alle proiezioni CBCT, come descritto nella sezione 2.1.1. Inoltre, l'assegnazione della fase non si è basata come in Becker et al sull'interpolazione lineare tra i picchi di espirazione, ma abbiamo utilizzato il metodo della trasformata di Hilbert [Gabor 1946]. L'approccio implementato consente di ricavare il valore istantaneo della fase associato a ciascun campione del segnale surrogato respiratorio tenendo conto dell'isteresi del respiro, cioè della diversa durata della fase di inspirazione e di espirazione, e delle possibili irregolarità nel movimento respiratorio, che invece non vengono considerate con l'interpolazione lineare. La trasformata di Hilbert è un metodo di analisi spettrale che rappresenta la risposta del segnale ad un filtro lineare tempo invariante, avente risposta all'impulso $1/t$. Essa è definita come il prodotto di convoluzione della serie temporale in esame, cioè lo spostamento della superficie, con il segnale $1/t$:

$$y(t) = H[x(t)] = \frac{1}{\pi} P \int_{-\infty}^{+\infty} \frac{x(u)}{t-u} du \quad (2.5)$$

dove P indica il valore principale di Cauchy dell'integrale.

La trasformata fornisce un segnale analitico della serie temporale reale $x(t)$ rappresentato da un vettore rotante con fase istantanea $\phi(t)$ e ampiezza $A(t)$ nel dominio del

tempo. La parte reale del segnale, espresso in coordinate polari, 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 istantaneo della fase associato a ciascun campione del segnale surrogato respiratorio di superficie è stato quindi calcolato come l'angolo della trasformata di Hilbert. Come si può notare in Figura 2.16, ai picchi espiratori del segnale corrisponde un valore di fase pari a 0, mentre in corrispondenza dei picchi di inspirazione si ha la transizione della fase da $+180^\circ$ (3.14 rad) a -180° (-3.14 rad). I valori di fase così calcolati sono stati poi correlati con l'informazione della fase 4D CT (dalla fase 0% alla fase 90%), per trovare la corrispondenza tra ciascuna proiezione CBCT e l'intervallo di fase in cui è stato suddiviso il ciclo respiratorio della 4D CT. Per fare questo, abbiamo confrontato lo spostamento della superficie toraco-addominale del paziente acquisita durante la scansione CBCT con quello della superficie esterna ricavata dalle immagini 4D CT. Da ciascuno dei 10 volumi 4D CT, binarizzati tramite una procedura di segmentazione con sogliatura sui livelli di grigio, abbiamo estratto la mesh triangolarizzata corrispondente alla ROI toraco-addominale utilizzando il toolbox open-source di Matlab "*iso2mesh*" [Fang 2009]. Il metodo di estrazione delle mesh implementato nel toolbox si basa sulla triangolazione di Delaunay per connettere univocamente i punti di superficie in triangoli [Shewchuk 2002]. Secondo la triangolazione di Delaunay, ad ogni punto P_i della superficie è associata una regione dello spazio, chiamata regione di Voronoi, che è il luogo dei punti X_i tali che $d(X_i, P_i) < d(X_i, P_j)$, $\forall j \neq i$. Congiungendo tra loro i punti che definiscono regioni di Voronoi con un lato in comune si ottiene la triangolazione univoca di Delaunay, per cui vale la proprietà che il cerchio circoscritto ad ogni triangolo avente come vertice P_i, P_j, P_k , non contiene nessun altro punto $P_l \neq P_i, P_j, P_k$ dell'insieme dei punti dato. Nel caso tridimensionale, tale condizione si traduce nell'avere sfere circoscritte ai triangoli della superficie con interni vuoti. Nel nostro caso, per l'estrazione delle mesh toracico-addominali dai volumi 4D CT il raggio massimo della sfera di Delaunay utilizzato è stato fissato a 5 mm, che è circa uguale alla distanza tra i vertici delle superfici acquisite con il sistema ottico VisionRT. Le mesh generate per le diverse fasi respiratorie della 4D CT sono state registrate con l'algoritmo di registrazione con deformazione descritto nella sezione 2.3.1 rispetto alla prima superficie ottica di riferimento acquisita in sala durante la scansione CBCT, per ricavare le traiettorie tridimensionali dei punti di superficie corrispondenti alle superfici ottiche. Implementando la stessa procedura descritta in precedenza per l'elaborazione delle superfici acquisite otticamente basata sull'algoritmo di k-means clustering, è stato ricavato un segnale respiratorio surrogato per descrivere l'andamento complessivo dei punti della superficie esterna durante le 10 fasi della 4D CT. Da tale segnale surrogato sono stati estratti i valori di fase istantanei

mediante la trasformata di Hilbert, che sono stati poi confrontati con i valori di fase estratti dalle superfici ottiche durante la CBCT. Da tale confronto è stato possibile ricavare per ogni proiezione CBCT il valore della fase 4D CT corrispondente (tra 0 e 90%) calcolando tramite interpolazione lineare la posizione percentuale dell'immagine 4D CT il cui segnale di superficie possiede la stessa fase respiratoria del segnale di superficie associato alla proiezione CBCT. Per ciascuna immagine CBCT, abbiamo infine ricavato la posizione media della lesione corrispondente alla fase 4D CT associata, interpolando linearmente le posizioni medie della lesione identificate per le 10 fasi 4D CT con il modello di movimento respiratorio (Figura 2.16).

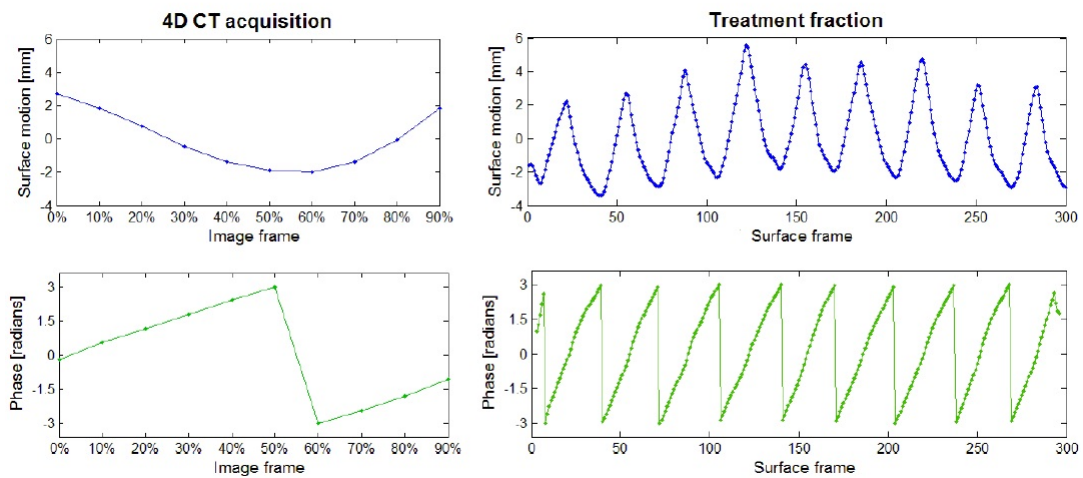


Figura 2.16: Segnali di movimento della superficie toraco-addominale del paziente acquisiti durante la fase di pianificazione e di trattamento e i corrispondenti valori di fase calcolate con la trasformata di Hilbert.

2.2.3.3 Retroproiezione

Per la ricostruzione della traiettoria 3D della lesione durante la scansione CBCT a partire dalle informazioni di fase respiratoria associata ad ogni proiezione e dalle posizioni medie della lesione per ciascuna fase è stato adottato l'approccio basato sulla retroproiezione proposto da Becker et al, esposto nei paragrafi precedenti.

Per ogni proiezione CBCT viene ricavata la posizione della sorgente, $S = [1000, 0, 0]$, e della lesione identificata sul detettore, $D_p = [-536, -sy, -sx]$, nel sistema di riferimento isocentrico di sala, applicando alle coordinate prima espresse nel sistema di riferimento del sistema CBCT rotante la matrice di rotazione $M =$

$$M = \begin{pmatrix} \cos(\theta) & 0 & \sin(\theta) \\ 0 & 1 & 0 \\ -\sin(\theta) & 0 & \cos(\theta) \end{pmatrix},$$

dove θ è l'angolo di proiezione associato; sx e sy rappresentano le coordinate bidimensionali del centroide della lesione individuato sulle proiezioni CBCT, corrette per

i valori di flexmap corrispondenti. Si traccia quindi la retta che collega le posizioni trasformate di sorgente e lesione proiettata sul detettore e si calcola la posizione 3D della lesione come quel punto che minimizza la distanza tra la retta retroproiettata e la posizione media della lesione corrispondente alla fase respiratoria associata a quella proiezione. Nel dettaglio, per ogni proiezione si calcola il vettore della retta r congiungente la sorgente e la posizione 2D della lesione identificata sul detettore. Si determina poi il vettore che congiunge la sorgente con la posizione media della lesione nella fase respiratoria associata. Tale vettore viene proiettato sulla retta r facendo il prodotto scalare. La posizione 3D della lesione si ottiene quindi sommando alle coordinate della sorgente il vettore proiettato (Figura 2.13(b)).

2.3 Modelli di correlazione

Rispetto ai diversi metodi utilizzati per compensare l'organ motion nei trattamenti di radioterapia per lesioni extra-craniche, che richiedono la collaborazione del paziente (breath-hold) o l'irradiazione della massa tumorale solo ad una predefinita fase respiratoria (respiratory gating), la tecnica di tumour tracking presenta il vantaggio di garantire un'irradiazione continua più efficiente del target in condizioni di respiro libero, ma richiede la conoscenza accurata della posizione corrente del tumore per fornire una corretta dose di trattamento e indirizzare correttamente il fascio di trattamento. Come descritto nella sezione 1.5.2.1, l'uso di un segnale surrogato respiratorio esterno per predire la posizione corrente della lesione tumorale richiede l'implementazione di accurati modelli di correlazione interno-esterno. L'assunzione di base è che esista una forte correlazione tra lo spostamento interno della lesione ed il movimento esterno della superficie toraco-addominale del paziente legato al respiro. Nel presente lavoro sono stati testati diversi modelli di correlazione, nel tentativo di valutare e minimizzare l'errore commesso nella stima della traiettoria del target tumorale. In particolare, si è scelto di implementare i seguenti metodi emersi dall'analisi bibliografica per modellizzare la correlazione interno-esterno: modelli lineari o quadratici, reti neurali o sistemi fuzzy. Come introdotto nella sezione 1.7, per ciascun paziente i modelli di correlazione interno-esterno sono stati costruiti utilizzando i segnali di movimento interno e esterno acquisiti durante la prima delle due scansioni CBCT effettuate nella stessa seduta di trattamento. Per ciascuno dei metodi testati, che verranno descritti più dettagliatamente nei paragrafi successivi, sono stati costruiti tre modelli di correlazione, uno per ogni direzione spaziale di movimento della lesione. Come uscita di ciascun modello si è considerata la traiettoria della lesione lungo la specifica direzione, ricostruita a partire dalle proiezioni CBCT in cui è stato possibile identificare la lesione. Sono state

infatti scartate le immagini in cui, nonostante il metodo di esaltazione del contrasto applicato, la lesione non risultava visibile a causa della sovrapposizione delle strutture anatomiche circostanti. Come ingresso per tutti e tre i modelli si è invece considerato il segnale surrogato respiratorio estratto dal movimento della superficie esterna rilevato con il sistema ottico VisionRT. Per ciascuna acquisizione ottica di superficie, il database analizzato contiene anche il corrispondente file di sincronizzazione con l'acquisizione CBCT associata. Per ciascun frame di superficie, il file di sincronizzazione esprime l'intervallo di tempo (in millisecondi) trascorso dall'inizio della scansione CBCT. Per la costruzione dei modelli di correlazione sono state considerate solo le superfici a cui è associato un intervallo maggiore di zero nel file di sincronizzazione, perché corrispondono alle superfici acquisite dopo l'inizio della scansione CBCT. Per la costruzione dei modelli di correlazione interno-esterno non è stato possibile utilizzare tutte le proiezioni acquisite durante la scansione CBCT completa su 360° . Infatti, il sistema ottico VisionRT installato presso il Centro Léon Bérard di Lione e utilizzato per l'acquisizione del database analizzato è montato sul soffitto della sala di trattamento in posizione laterale rispetto al lettino, circa alla stessa altezza dell'acceleratore (Figura 2.1). Durante la scansione CBCT, la rotazione del gantry e della coppia sorgente-detettore del sistema di imaging integrato occlude la vista alle telecamere del sistema ottico. Sol tanto nei primi 40 secondi circa della scansione CBCT, la superficie toraco-addominale del paziente non viene occlusa dai componenti meccanici rotanti del sistema di trattamento e risulta quindi visibile alle telecamere ottiche. Per tale motivo, i modelli di correlazione interno-esterno sono stati costruiti utilizzando i segnali di movimento della superficie e della lesione acquisiti in questo intervallo di tempo iniziale di 40 secondi, nel quale vengono rilevati circa 300 frame della superficie e $1/3$ delle proiezioni Cone-Beam complessive, cioè circa 200 immagini.

Come si può notare dalla Figura 2.17, il segnale surrogato respiratorio estratto dal movimento della superficie toraco-addominale del paziente è generalmente sfasato rispetto alle traiettorie del target interno lungo le tre direzioni spaziali, e tale sfasamento varia a seconda della direzione di movimento della lesione.

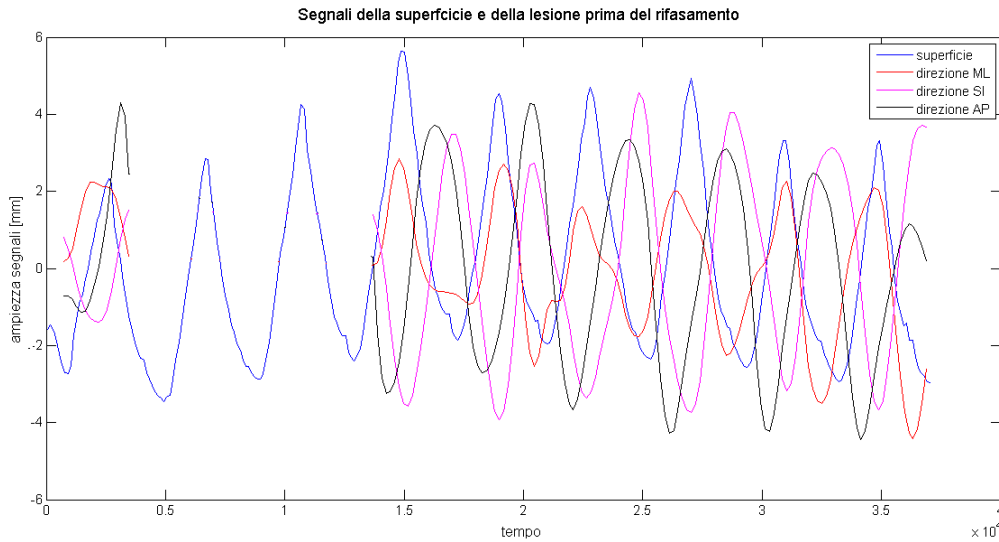


Figura 2.17: Rappresentazione del segnale surrogato della superficie toraco-addominale del paziente in blu e delle coordinate ML, SI, AP, della traiettoria 3D della lesione, rispettivamente in rosso, rosa e nero, prima delle operazioni di rifasamento.

Prima di costruire i modelli di correlazione, sono state quindi effettuate delle operazioni sui segnali di movimento interno ed esterno per ottenere degli ingressi e delle uscite dei modelli in fase. Per ogni paziente, il segnale della superficie esterna e le singole coordinate della traiettoria 3D della lesione sono state rifasate utilizzando il seguente approccio. Il segnale surrogato di superficie è stato traslato nel tempo sommando uno sfasamento temporale compreso tra -1.5 sec e $+1.5$ sec, con risoluzione di 50 msec. Per ciascuno sfasamento sommato, è stato calcolato il coefficiente di correlazione lineare di Pearson tra il segnale di superficie traslato e la traiettoria della lesione, selezionando come sfasamento ottimo quello corrispondente alla massima correlazione tra i segnali. Questa procedura è stata ripetuta per le tre direzioni di movimento, ottenendo gli sfasamenti ottimi tra il segnale surrogato di superficie e la traiettoria della lesione lungo ciascuna direzione spaziale, come mostrato in Figura 2.18 . L'ingresso dei modelli di correlazione per ciascuna coordinata di movimento della lesione è stato quindi ottenuto sommando al segnale di superficie lo sfasamento corrispondente.

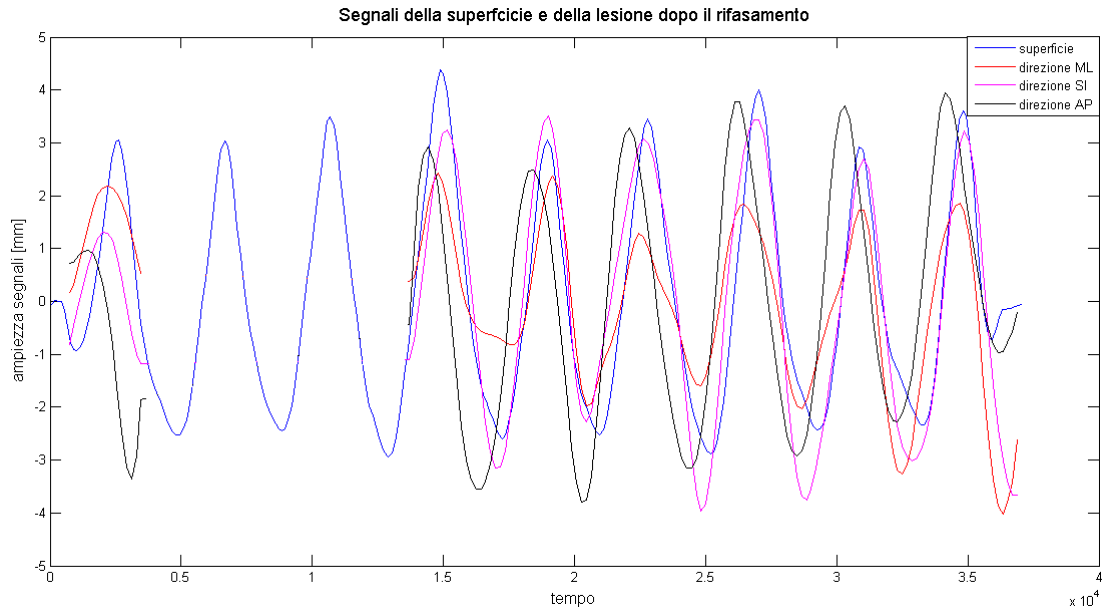


Figura 2.18: Rappresentazione del segnale surrogato della superficie toraco-addominale del paziente in blu e delle coordinate ML, SI, AP, della traiettoria 3D della lesione, rispettivamente in rosso, rosa e nero, a seguito del rifasamento.

Poiché la frequenza di acquisizione delle proiezioni CBCT non coincide con la frequenza di acquisizione delle superfici ottiche con il sistema VisionRT, il segnale di superficie rifasato è stato ricampionato in modo omogeneo rispetto al segnale di traiettoria della lesione per ciascuna direzione di movimento. In particolare, il valore del segnale di superficie è stato interpolato linearmente in corrispondenza degli istanti temporali in cui sono state acquisite le proiezioni CBCT in cui è stato possibile individuare le lesione, ottenendo quindi l'ingresso corrispondente per la costruzione dei modelli di correlazione. Prima di stimare i modelli, si è provveduto a compensare le variazioni della linea di base nei segnali di ingresso ricavati dalle superfici, per aumentare la robustezza nella correlazione. La rimozione della linea di base è stata ottenuta in modo adattativo. Infatti, l'andamento della linea di base del segnale è stato ottenuto applicando al segnale stesso un filtro passa-basso a media mobile, utilizzando una finestra pari alla durata di 3 cicli respiratori. L'ampiezza della finestra è stata scelta sulla base della frequenza del respiro specifica di ciascun paziente, ricavata dai segnali di superficie acquisiti durante la prima scansione CBCT. Il segnale di ingresso per i modelli di correlazione è stato quindi ottenuto sottraendo al surrogato di superficie l'andamento stimato della sua linea di base.

Una volta costruiti i modelli di correlazione utilizzando i dati di ingresso-uscita ricavati dalla prima scansione CBCT, si è valutata la capacità di generalizzazione dei modelli testandoli sulla seconda CBCT acquisita pochi minuti dopo nella stessa sessione di trattamento. In particolare, è stata calcolata l'uscita dei modelli utilizzando

come ingresso il segnale surrogato di superficie acquisito durante la seconda scansione CBCT. A tale segnale di ingresso è stata sottratta la linea di base, utilizzando il metodo descritto precedentemente basato sul filtraggio a media mobile, ed è stato sommato lo sfasamento rispetto alla traiettoria della lesione, specifico per ciascuna direzione spaziale, ricavato dai dati di movimento interno-esterno acquisiti durante la prima CBCT. Con tale procedura si è assunto che gli sfasamenti tra movimento della superficie esterna e traiettoria del target interno lungo i tre assi rimangano costanti per tutta la durata del trattamento. Il segnale di uscita dei modelli di correlazione, corrispondente allo spostamento della lesione lungo le tre direzioni spaziali, è stato corretto per le variazioni della baseline subite dal target interno tra le due scansioni CBCT. Infatti, come descritto all'inizio del capitolo, la seconda acquisizione CBCT veniva effettuata dopo che al lettino di trattamento erano state applicate le correzioni del posizionamento del paziente, in termini di rotazioni e traslazioni, misurate con la prima scansione. E' stato quindi necessario correggere la posizione del target interno stimata dai modelli per le roto-traslazioni applicate tra le due CBCT. La baseline della lesione è stata ricavata dalle informazioni anatomiche derivate dai modelli di movimento paziente-specifici costruiti sulla base delle immagini 4D CT di pianificazione e aggiornati alla situazione corrente utilizzando i volumi CBCT ricostruiti, come spiegato nella sezione 2.3.1. In particolare, la baseline del target interno per ciascuna scansione CBCT è stata calcolata come media delle posizioni del centroide della lesione associate alle dieci fasi respiratorie del modello di movimento aggiornato utilizzando i volumi CBCT acquisiti in quella scansione. Le traiettorie della lesione stimate per la seconda CBCT con i modelli di correlazione interno-esterno sono state infine corrette sommando la differenza lungo ciascun asse tra le posizioni 3D delle baseline associate alle due acquisizioni CBCT. Le traiettorie così ottenute lungo le tre direzioni spaziali sono state poi confrontate con le traiettorie di riferimento della lesione ricavate direttamente dalle proiezioni CBCT acquisite durante la seconda scansione, per valutare l'accuratezza di tumour tracking dei modelli testati. Di seguito, vengono descritti in modo dettagliato i tre diversi modelli di correlazione interno-esterno implementati e valutati nel presente lavoro di tesi.

2.3.1 Modelli di stato

I modelli di correlazione lineare o quadratica, si basano sulla stima delle curve di regressione che mettono in relazione il movimento esterno di superficie con il movimento interno del tumore, con il vantaggio principale di un basso costo computazionale. La correlazione interno-esterno è approssimata con modelli lineari, cioè funzioni polinomiali di primo grado che assumono che ogni coordinata interna di movimento sia

linearmente dipendente dal valore del surrogato esterno, o con modelli quadratici, che utilizzano funzioni di secondo grado per mappare il movimento del segnale esterno con la traiettoria interna del tumore. Tali modelli sono stati implementati in Matlab questa procedura è stata implementata con le funzioni *polyfit* e *polyval* :

- $p = \text{polyfit}(x, y, n)$ trova i coefficienti del polinomio $p(x)$ di grado n che minimizza secondo il criterio dei minimi quadrati la differenza tra i valori del polinomio $p(x(i))$ valutato in corrispondenza degli ingressi $x(i)$ e le uscite $y(i)$, dove i è l'istante temporale.

- $y = \text{polyval}(p, x)$ dà in uscita il valore del polinomio di grado n , valutato in corrispondenza degli ingressi $x(i)$. La variabile di input p è un vettore che contiene i coefficienti in ordine di potenza decrescente del polinomio che deve essere valutato, calcolati tramite la funzione *polyfit*.

$$y = p_1x^n + p_2x^{(n-1)} + \dots + p_nx + p_{(n+1)} \quad (2.6)$$

dove p_i sono gli $(n + 1)$ coefficienti del polinomio.

La funzione *polyfit* è stata utilizzata per stimare il modello di correlazione interno-esterno sulla base dei dati di movimento della superficie (ingresso) e della lesione (uscita) acquisiti durante la prima scansione CBCT. Come introdotto precedentemente, sono stati creati tre modelli di stato diversi per ciascuna coordinata spaziale di movimento del target interno. Per implementare i modelli di stato lineari, è stato utilizzato un grado n del polinomio stimato pari a 1, mentre per i modelli quadratici è stato posto n uguale a 2. La funzione *polyfit* è stata invece usata per valutare l'errore di tumour tracking associato ai modelli di stato costruiti, passando in ingresso il segnale di superficie acquisito durante la seconda scansione CBCT e confrontando l'uscita ottenuta con la traiettoria di riferimento della lesione ricostruita dalle proiezioni CBCT corrispondenti.

2.3.2 Reti neurali

Le reti neurali (Artificial Neural Network - ANN) sono un modello matematico caratterizzato da un'architettura che si ispira all'organizzazione del sistema nervoso. Ogni strato di una ANN è costituito da unità base (neuroni artificiali) interconnessi gli uni agli altri. Le connessioni tra i neuroni dei vari strati della rete sono caratterizzate da pesi, cioè grandezze che possono assumere idealmente qualsiasi valore: positivo (connessione eccitatoria) oppure negativo (connessione inibitoria). Per inizializzare una rete neurale è necessario scegliere come sono connesse tra loro le varie unità che la compongono e settare i pesi relativi ad ogni connessione in modo appropriato. Le connessioni determinano se un'unità è in grado di influenzarne un'altra ed i pesi specificano l'entità

di tale influenza. Le architetture delle reti neurali possono essere di diverso tipo [Hertz 1997]:

- Reti a singolo strato, in cui tutte le unità sono direttamente collegate all'ingresso (input) e all'uscita (output);
- Reti multistrato, in cui vi sono delle unità, dette unità nascoste, che non sono direttamente collegate all'ingresso o all'uscita;
- Reti feed-forward, che hanno la proprietà di non avere retroazioni;
- Reti retroazionate, in cui il valore dell'uscita è riportato all'ingresso con un certo ritardo.

Il numero di strati e di neuroni per strato dipende dal tipo di problema che si deve affrontare. Più sono complesse le relazioni che si vogliono modellizzare, maggiore sarà il numero di neuroni e di strati nascosti che si deve utilizzare. Il comportamento di una rete neurale è definito dalla funzione di trasferimento tra ingresso e uscita, specifica dei neuroni che la compongono. Generalmente le funzioni utilizzate sono:

- A soglia, in cui l'uscita può assumere solo 2 valori, a seconda che l'ingresso totale pesato sia minore o maggiore di una determinata soglia, detta soglia di attivazione del neurone;
- Lineare, in cui l'uscita è proporzionale all'ingresso;
- Tangente iperbolica, dove l'uscita varia con il variare dell'ingresso secondo la seguente funzione non lineare:

$$Y_i = \frac{2}{1 + e^{-2n_i}} - 1, \quad (2.7)$$

rappresentata in Figura 2.19.

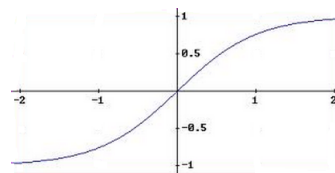


Figura 2.19: Grafico della tangente iperbolica.

Le unità che utilizzano la funzione di trasferimento a sigmoide emulano maggiormente il comportamento di un neurone reale rispetto a quelle con funzione lineare o a soglia. Il modello più semplice di neurone artificiale è detto MCP (McCulloch e Pitts) e presenta funzione di trasferimento a soglia. Il neurone MCP calcola la somma pesata

degli ingressi e produce in uscita un segnale binario 0/1, a seconda che tale somma sia superiore o inferiore ad una certa soglia di attivazione (Figura 2.20) [Hertz 1997].

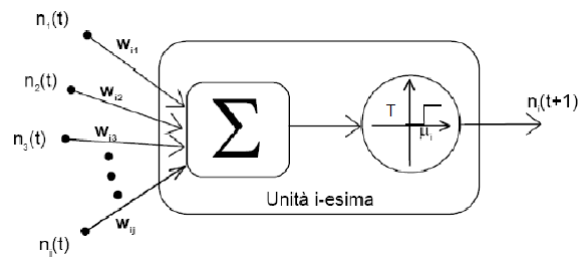


Figura 2.20: Esempio di architettura di una rete di McCulloch e Pitts.

Nella Figura 2.20 è rappresentata la configurazione del neurone MCP, nella quale si vedono i pesi w_{ij} con cui vengono combinati linearmente gli ingressi n_j , la funzione di attivazione del neurone T a soglia e la soglia di attivazione del neurone μ_i .

Nel 1958 Roseblatt, partendo dal neurone MCP, elaborò il perceptrone semplice, costituito da una rete a singolo strato non retroazionata di neuroni MCP (Figura 2.21). La legge dinamica che regola il funzionamento del perceptrone in corrispondenza di una specifica configurazione μ di ingressi-uscite è la seguente:

$$U_i = \Theta\left(\sum_{j=1}^N w_{ij}q_j^\mu - \vartheta_i\right) + b \quad (2.8)$$

in cui U_i è l'uscita del neurone i -esimo che compone il perceptrone, q_j^μ rappresenta l'ingresso j della configurazione μ , w_{ij} sono i pesi delle connessioni tra gli ingressi j e il neurone i , Θ è la funzione di trasferimento, mentre ϑ_i è la soglia di attivazione del neurone i .

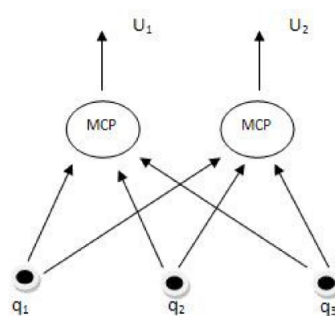


Figura 2.21: Schema di un perceptrone semplice.

Il termine di bias b è un ingresso aggiuntivo costante che va ad agire direttamente sulla funzione di trasferimento facendo variare la soglia di attivazione del perceptrone.

Il perceptrone semplice è in grado di risolvere problemi linearmente separabili ed è ancora oggi l'elemento base di tutte le reti neurali.

Dopo che una rete è stata inizializzata e configurata per una specifica applicazione deve essere sottoposta ad un processo di apprendimento, tramite il quale vengono adattati i pesi esistenti tra i diversi neuroni sulla base degli esempi forniti in ingresso alla rete. In particolare, nella fase di addestramento della rete i neuroni apprendono il proprio stato di uscita per un determinato input, mentre nella fase di generalizzazione la rete produce la propria uscita in corrispondenza di un input ignoto, in base alle regole apprese durante l'addestramento. L'apprendimento può essere di 2 tipi:

- Apprendimento supervisionato, nel quale vengono presentati alla rete una serie di coppie di ingressi e uscite desiderate corrispondenti a tali ingressi. I termini di bias e i pesi delle connessioni per ciascun neurone della rete vengono modificati iterativamente affinché l'uscita della rete si avvicini quanto più possibile all'uscita desiderata, in base all'approssimazione tollerata per la stima dell'uscita;

- Apprendimento non supervisionato, in cui non sono disponibili coppie ingresso/uscita corrispondenti, ma è la rete stessa che estrae dai dati forniti in ingresso delle caratteristiche comuni in base alle quali classificare gli ingressi.

Un algoritmo di addestramento delle reti neurali valido per l'apprendimento supervisionato è quello di back-propagation, in grado di modificare per ciascuno degli strati presenti i pesi delle relative interconnessioni in modo tale che si minimizzi una certa funzione errore $E(w)$, che rappresenta una misura dell'errore commesso dalla rete nello stimare l'uscita in funzione della configurazione di pesi w [Setiono 1995]. La funzione di errore viene generalmente calcolata secondo la formula del Mean Square Error (MSE) come media dalla differenza quadratica tra l'uscita desiderata e l'uscita calcolata in corrispondenza della configurazione di pesi w :

$$E(w) = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{n=1}^N [out_{test}(n) - out_{NN}(n)]^2} \quad (2.9)$$

dove $out_{test}(n)$ è l'uscita desiderata, $out_{NN}(n)$ è l'uscita stimata dalla rete, N è il numero dei dati del dataset. $E(w)$ è una funzione positiva che tende a zero quanto più l'uscita calcolata della rete ci si avvicina all'uscita desiderata. La minimizzazione iterativa della funzione errore $E(w)$ si basa solitamente sulla regola della discesa del gradiente, che prevede che ad ogni iterazione il valore di aggiornamento dei pesi sia proporzionale al gradiente di $E(w)$. L'algoritmo calcola quindi la variazione dell'errore ogni volta che un peso viene aumentato o diminuito per minimizzare la differenza tra l'uscita calcolata dalla rete e quella desiderata, come descritto nella formula

$$w_{ij} = w_{ij} - \eta \frac{\partial E}{\partial w_{ij}} \quad (2.10)$$

dove w_{ij} sono i pesi, η è il learning rate che assume un valore costante tra 0 e 1, e $\frac{\partial E}{\partial w_{ij}}$ è la derivata dell'errore.

Nell'algoritmo della back-propagation le variazioni degli errori commessi dalla rete per ciascuna uscita i di ciascuna configurazione μ di ingressi-uscite vengono utilizzati per aggiornare i pesi della rete. Il nome dell'algoritmo deriva dal fatto che esso parte dallo strato di uscita aggiornando i pesi delle connessioni tra ogni neurone di questo strato e ciascun neurone dello strato precedente e procede con l'aggiornamento muovendosi all'indietro verso l'ingresso.

Per questo studio sono state create tre reti indipendenti, una per ogni coordinata della posizione della lesione da stimare. Le reti neurali sono state implementate usando il toolbox *Neural Network* di Matlab. In particolare, è stata usata la funzione *newff* per la creazione di reti neurali feed-forward a singolo strato. I parametri di configurazione delle reti sono stati settati sulla base dei precedenti lavori riguardanti l'applicazione delle reti neurali nell'ambito del tumour tracking in radioterapia [Torshabi 2010, Seregni 2011]. La funzione di trasferimento scelta è rappresentata dalla funzione iperbolica non lineare, definita nella formula (2.7), per poter includere nel modello le caratteristiche fortemente non-lineari e di isteresi che caratterizzano la correlazione interno-esterno [Ruan 2008]. Inoltre, tale funzione di trasferimento consente una maggior stabilità della rete, in quanto grazie alla proprietà di saturazione della tangente iperbolica i possibili picchi nel segnale di ingresso (legati a rumore o a irregolarità respiratorie) influenzano solo marginalmente l'uscita [Seregni 2012]. Poiché per l'addestramento delle reti si hanno a disposizione coppie di ingressi (movimento della superficie) e uscite desiderate (traiettorie della lesione), si è scelto di implementare un apprendimento supervisionato mediante l'algoritmo di Back-propagation. La rete è stata inizializzata con pesi e soglie di attivazione casuali. L'addestramento di tali parametri si è basato sul metodo di *Levenberg – Marquardt*, implementato in Matlab con la funzione *trainlm*, per la minimizzazione della funzione errore tra l'uscita corrente della rete e l'uscita desiderata. Rispetto al metodo di discesa del gradiente, l'algoritmo di *Levenberg – Marquardt* rappresenta una tecnica di ottimizzazione non lineare più veloce e robusta. La funzione *trainlm* utilizza il 70% delle coppie fornite di ingresso-uscita per l'addestramento dei pesi e delle soglie della rete, il 15% è utilizzato per la validazione, cioè per stimare la performance della rete in presenza di ingressi non noti e evitare un overfitting della rete, mentre il 15% è usato per il testing dell'errore di generalizzazione finale della rete. Per la fase di addestramento sono stati introdotti

i seguenti criteri di terminazione proposti in [Torshabi 2010]:

- numero massimo di iterazioni uguale a 1000;
- numero massimo di fallimenti all'interno del dataset di validazione uguale a 6;
- valore ottimo della cifra di merito da minimizzare (rappresentata dalla media quadratica dell'errore tra l'uscita simulata e quella desiderata) uguale a 0.

E' stata inoltre effettuata un'analisi di sensitività per valutare la performance della rete in funzione del numero dei neuroni nel singolo strato, che è stato variato da 1 a 10. Il numero di neuroni utilizzato rappresenta infatti il parametro che maggiormente influisce sulla performance della rete. Una volta addestrate le reti con le coppie di ingresso-uscita ricavate dalla prima scansione CBCT, si è utilizzata la funzione *sim* per simulare con le reti addestrate le traiettorie della lesione durante la seconda CBCT a partire dal segnale sincrono di superficie. I valori ottenuti in uscita dalle reti sono stati poi confrontati con le effettive posizioni 3D della lesione stimate dalle proiezioni CBCT.

2.3.3 Sistemi Fuzzy

L'ultimo tipo di modello di correlazione interno-esterno testato nel presente lavoro di tesi è basato su un sistema di inferenza fuzzy, che consente di ottenere una mappatura non lineare dei dati di movimento della superficie esterna del soggetto in uscite che rappresentano la traiettoria del tumore interno, utilizzando un approccio a logica fuzzy. Secondo tale approccio, i dati di ingresso vengono convertiti in grandezze fuzzy non deterministiche, che specificano la probabilità di appartenenza a determinate classi sulla base di specifiche funzioni di appartenenza (processo di fuzzificazione). Le regole che legano gli ingressi e le uscite sono solitamente basati su modelli di induzione, che utilizzano predicati di connessione *IF – THEN*.

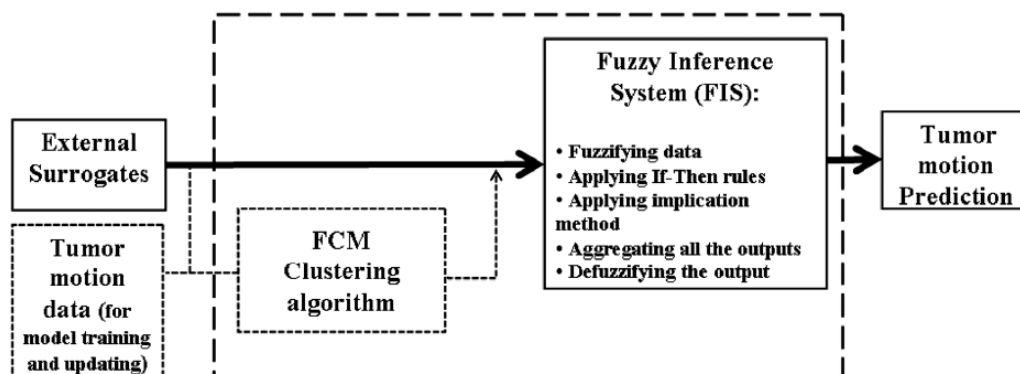


Figura 2.22: Schema a blocchi del modello di correlazione creato con il sistema Fuzzy.

Come mostrato in Figura 2.22, le fasi del processo di inferenza fuzzy consistono nella fuzzificazione dei dati in ingresso, nell'applicazione del modello di induzione e nella defuzzificazione delle uscite ottenute. La struttura del sistema di inferenza fuzzy utilizzata per il nostro modello di correlazione interno-esterno si basa sul modello di Sugeno, caratterizzato da funzioni di appartenenza lineari per l'uscita, che risulta computazionalmente più efficiente e fornisce in tal modo una risposta più veloce [Takagi 1985]. Per la definizione delle funzioni di appartenenza e per la suddivisione dei dati di ingresso in classi con caratteristiche simili è stato utilizzato l'algoritmo di *FuzzyC-Means* (*FCM*), come proposto in [Torshabi 2010]. In particolare, secondo tale algoritmo i dati di ingresso vengono suddivisi in gruppi in base ad uno specifico intervallo di influenza. Più è piccolo il range di influenza scelto, maggiore sarà il numero di cluster generati. Nel modello implementato in questo lavoro, il valore ottimo dell'intervallo di influenza è stato impostato pari ad un terzo della massima estensione del dataset in ingresso, cioè della massima ampiezza di movimento della superficie [Torshabi 2010]. Ogni dato in input viene successivamente assegnato a ciascun gruppo creato con una certa probabilità che dipende dalla sua distanza dai centri delle classi. Un dato che si trova vicino al centro di un gruppo avrà quindi un'alta probabilità di appartenere a tale gruppo, mentre un dato a distanza maggiore avrà un grado inferiore di probabilità. La procedura di generazione delle funzioni di appartenenza e di raggruppamento dei dati si basa sulla minimizzazione di una funzione obiettivo, che rappresenta la somma delle distanze di ogni punto del dataset di ingresso al centro di ciascun gruppo, pesata per il suo grado di appartenenza. La formula della funzione obiettivo è la seguente:

$$J_m = \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^C u_{ij}^m |x_i - c_j|^2 \quad (2.11)$$

dove il parametro m è un numero reale > 1 e definisce il numero di funzioni di appartenenza che deve essere settato a priori, u_{ij} è il grado di appartenenza del dato x_i al cluster j e c_j è il centro del cluster j -esimo. L'algoritmo *FCM* inizia con la definizione casuale dei centri delle classi, assegnando sempre casualmente ad ogni punto in ingresso una certa probabilità di appartenenza alle varie classi. I centri delle classi vengono successivamente spostati in modo iterativo sulla base della minimizzazione della funzione obiettivo (2.10), aggiornando anche i gradi di appartenenza di ciascun punto. Tale procedura viene ripetuta finché non si converge in una situazione stabile, cioè fino a quando la differenza tra i gradi di appartenenza associati a ciascun punto tra un'iterazione e l'altra risulta inferiore ad una certa soglia. In Matlab queste operazioni sono state implementate tramite le seguenti funzioni appartenenti al *Fuzzy Logic Toolbox*:

- *Genfis3*: genera un sistema di inferenza fuzzy di tipo Sugeno mediante l'algoritmo *FCM*, estraendo una serie di regole che modellano il comportamento dei dati in ingresso, rappresentati dalle coppie corrispondenti di input (spostamento della superficie) e output (traiettorie della lesione);

- *Anfis*: permette l'addestramento del sistema fuzzy di tipo Sugeno, cioè l'identificazione dei parametri ottimi delle funzioni di appartenenza che consentono di emulare le uscite desiderate. Questa funzione utilizza un algoritmo di apprendimento ibrido, applicando cioè una combinazione tra il metodo dei minimi quadrati e il metodo di discesa del gradiente. La funzione *Anfis* richiede in ingresso il numero pre-definito di funzioni di appartenenza da creare, che rappresenta il parametro che influisce maggiormente sulla performance del sistema di inferenza fuzzy. Nel nostro caso, è stata effettuata un'analisi di sensitività per valutare le differenze nelle uscite del sistema in corrispondenza di un diverso numero di funzioni di appartenenza, variando tale parametro tra 2 e 10;

- *Evalfis*: produce l'uscita del sistema fuzzy precedentemente addestrato in corrispondenza di uno specifico ingresso.

Anche in questo caso, come per le reti neurali e i modelli di stato, sono stati creati tre sistemi di inferenza fuzzy diversi per ciascuna direzione spaziale di movimento del target interno. I sistemi fuzzy sono stati creati usando i dati di movimento interno-esterno acquisiti durante la prima scansione CBCT, mentre sono stati testati utilizzando i dati acquisiti durante la seconda CBCT di verifica del corretto posizionamento del paziente.

Capitolo 3

Database

3.1 Protocollo clinico di acquisizione

Come introdotto nel capitolo precedente, il metodo di tumour tracking proposto è stato implementato e testato su un database disponibile di 6 pazienti affetti da tumore ai polmoni, trattati presso il centro Léon Bérard (CLB) di Lione, uno dei maggiori istituti per la cura delle lesioni tumorali in Francia. Tutti i pazienti sono stati trattati con radioterapia stereotassica a fotoni (stereotactic body radiation therapy - SBRT), una procedura altamente efficace nel controllo dei tumori situati nelle regioni extracraniche in fase iniziale. La tecnica SBRT si basa sulla somministrazione di un'elevata dose di radiazione, concentrata in un massimo di 5 frazioni di trattamento, al fine di garantire un alto effetto radiobiologico. L'ipofrazionamento della dose, che comporta un numero ridotto di sedute di trattamento nelle quali viene però erogata un'elevata dose di radiazione, è stata oggetto di grande attenzione negli ultimi tempi, soprattutto per le lesioni ai polmoni [Lagerwaard 2008]. L'efficacia di tale terapia richiede tuttavia una accuratezza molto elevata nella distribuzione conformazionale dei fasci e nell'individuazione della lesione per evitare disallineamenti tra target e fascio. In base al protocollo clinico adottato presso il CLB, il trattamento mediante radioterapia stereotassica viene prescritto in caso di lesioni polmonari non a piccole cellule (non small cell lung cancer - NSCLC), con un diametro superiore a 5 cm e distanti almeno 2 cm dall'albero bronchiale prossimale [Timmerman 2010].

La pianificazione del trattamento SBRT per tali lesioni presso il CLB prevede l'acquisizione di una 4D CT, effettuata mediante il sistema Philips Brilliance CT Big Bore (Figura 3.1). Lo scanner, usato in helical mode, acquisisce 16 slice contemporaneamente, e ruota intorno al paziente con un periodo di rotazione di 0.5 secondi e un passo, definito dal rapporto tra la traslazione del lettino in una rotazione completa del gantry rispetto allo spessore del fascio a raggi X, di 0.1. La risoluzione spaziale delle slice ac-

quisite è di 512×512 pixel, con spessore di 3 mm e dimensioni dei pixel di 1.17×1.17 mm. Il numero di slice acquisite varia tra 100 e 170, a seconda della dimensione del torace del soggetto. Il volume totale medio ricostruito corrisponde a circa $60 \times 60 \times 40$ cm³. L'acquisizione del segnale respiratorio usato per la suddivisione delle slice acquisite in intervalli di fase è ottenuta con il sistema Pneumo Chest Bellows, che consiste in una cintura collocata intorno al torace del paziente. Le slice acquisite vengono in particolare raggruppate suddividendo il ciclo respiratorio in 10 intervalli, ottenendo in uscita la ricostruzione 4D di 10 volumi CT corrispondenti a 10 diverse fasi respiratorie.



Figura 3.1: Scanner Brilliance CT Big Bore, Philips, usato per l'acquisizione della 4D CT nella fase di pianificazione.

Il trattamento delle lesioni polmonari con radioterapia stereotassica presso il CLB ha una durata di due settimane, nelle quali vengono somministrate 4 frazioni da 12 Gy l'una, per una dose totale di 48 Gy, corrispondente ad una dose biologica equivalente di 105 Gy. Ciascuna frazione di trattamento è veicolata tramite l'acceleratore lineare Elekta SynergyS, che ha un sistema altamente preciso di modulazione del fascio costituito da un collimatore multi-lamellare, composto da 40 lamelle intrecciate di 4 mm l'una, a cui è integrato il sistema di imaging XVI per le acquisizioni di immagini Cone-Beam. Il protocollo clinico adottato presso il centro Léon Bérard prevede che i pazienti vengano immobilizzati durante il trattamento radioterapico con il sistema stereotactic body frame (SBF) dell'Elekta. All'inizio di ogni seduta di trattamento il paziente è collocato nella corretta posizione nel sistema di riferimento stereotassico tramite l'allineamento dei laser isocentrici della sala con i tatuaggi disegnati sulla pelle paziente in fase di pianificazione. Per verificare la corrispondenza del posizionamento del paziente con il piano di trattamento viene acquisita una prima scansione CBCT e ricostruito il volume tridimensionale del torace del paziente. Tale volume viene registrato con il volume di pianificazione della 4D CT, mediante algoritmi di registrazione

rigida basati sull'anatomia ossea e sui tessuti molli del paziente, ottenendo la matrice di roto-traslazione che permette di riallineare la posizione corrente della lesione da trattare con l'isocentro della macchina. Se l'entità della traslazione o della rotazione ricavate dalla registrazione con il volume CT supera una determinata soglia almeno in una direzione, rispettivamente 3 mm o 1° in base al protocollo clinico applicato al CLB, la posizione del paziente è corretta applicando la roto-traslazione misurata al lettino di trattamento. Il sistema Elekta SynergyS è equipaggiato con il lettino robotico HexaPOD, che possiede 6 gradi di libertà ed è quindi in grado di compensare sia gli errori traslazionali che rotazionali con un'accuratezza rispettivamente sub-millimetrica e sub-angolare. Un sistema di telecamere ad infrarossi (Polaris, NDI, Waterloo, Ontario) permette di verificare che il lettino di trattamento si trovi nella posizione corretta dopo l'applicazione delle roto-traslazioni di setup, monitorando le coordinate 3D di una serie di marker passivi rigidamente connessi al lettino. Dopo aver applicato al lettino le correzioni misurate nella prima scansione CBCT, il protocollo clinico prevede l'acquisizione di una seconda CBCT per un'ulteriore verifica del corretto posizionamento del paziente. Se gli errori roto-traslazionali misurati nella seconda scansione sono inferiori alla soglia stabilita, inizia il trattamento, che per la radioterapia stereotassica di lesioni al polmone è solitamente composto da 8-10 campi di radiazione non co-planari, per una durata totale di circa 30 minuti. Come visibile in Figura 2.1, nella stessa sala del centro CLB in cui vengono effettuati i trattamenti di lesioni al polmone con tecnica stereotassica è installato anche il sistema ottico Vision RT di surface imaging. Tale sistema non viene generalmente utilizzato nella pratica clinica, ma è stato impiegato specificatamente per i pazienti inclusi nel database per acquisire il movimento della superficie esterna durante le scansioni CBCT. Il dispositivo VisionRT è stato opportunamente sincronizzato con il sistema CBCT per poter esprimere gli istanti temporali di acquisizione delle proiezioni interne e delle superfici esterne in un sistema di riferimento comune.

I dati a disposizione per ciascun paziente per lo sviluppo e il testing dei modelli di correlazione interno-esterno comprendono:

- un'acquisizione 4D CT di pianificazione, utilizzata per la costruzione del modello di movimento respiratorio paziente-specifico impiegato nella ricostruzione della traiettoria 3D della lesione a partire dalla sua posizione identificata dalle immagini CBCT, come descritto nella sezione 2.3.1.

- due scansioni CBCT effettuate consecutivamente nella fase di pre-trattamento di una specifica seduta di terapia, durante le quali è stata acquisita contemporaneamente la superficie toraco-addominale del paziente utilizzando il sistema VisionRT sincronizzato. Le informazioni del movimento legato alla respirazione della lesione interna

e della superficie esterna del paziente ricavate durante le scansioni CBCT sono state utilizzate per la costruzione e la verifica dei modelli di correlazione interno-esterno.

3.2 Caratteristiche dei pazienti

Il database considerato per l’implementazione e la validazione del modello di tumour tracking proposto in questo lavoro di tesi include 6 pazienti affetti da non small lung cancer, con tumori nel lobo superiore dei polmoni. Nel database non è stato possibile includere pazienti con lesioni nel lobo inferiore, che presentano un’ampiezza maggiore di movimento respiratorio, in quanto il protocollo clinico adottato presso il centro CLB prevede per tali pazienti l’applicazione di una piastra orizzontale per la compressione addominale, che impedirebbe l’acquisizione della superficie esterna del paziente mediante il sistema VisionRT. Le caratteristiche dei singoli pazienti del database analizzato, in termini di età, sesso, posizione del tumore, dimensioni e distanza dall’apice del polmone lungo la direzione assiale sono descritte nella Tabella 3.1. Il gruppo dei pazienti è costituito da 5 uomini e una donna, con età media di 77 anni (range: 65 – 85). In 4 pazienti la lesione si trova nel lobo superiore destro dei polmoni, in 2 nel lobo sinistro. La distanza del centro della lesione dall’apice del polmone varia tra i 3.5 e i 7.5 cm lungo la direzione SI. La dimensione media del GTV segmentato sulle immagini Mid-Position ricostruite dalla 4D CT, è di 2.23, 2.26, 1.93 cm rispettivamente lungo le direzioni ML, AP e SI. Il volume del tumore, descritto dal numero di voxel compresi nel GTV moltiplicato per il volume di un singolo voxel, varia da 1.7 a 5.1 cm³, con un valore medio di 3.1 cm³.

Tabella 3.1: Caratteristiche dei pazienti che costituiscono il dataset clinico per lo sviluppo del metodo di tumour tracking proposto in questo lavoro di tesi.

Pazienti	Sesso	Età	Lato tumore	Distanza lesione-apice polmone (dir SI, [cm])	Dimensione tumore MLxAPxSI [cm]	Volume tumore [cm ³]
P1	M	79	DX	3.5	2.2x2.2x2.3	3.7
P2	M	85	DX	7.5	3.1x3.3x1.8	5.1
P3	F	71	SX	4.1	1.8x1.9x1.9	3.0
P4	M	77	DX	5.1	2.4x2.0x1.8	3.0
P5	M	65	SX	7.2	2.0x2.2x1.7	1.7
P6	M	84	DX	7.1	1.9x2.0x2.1	2.0

La forma e la posizione della lesione all’interno dei polmoni sono mostrate per ciascun paziente in Figura 3.2, nella quale è rappresentato il volume Mid-Position CT di pianificazione sui tre piani ortogonali che si intersecano nel centroide del tumore.

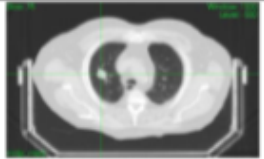
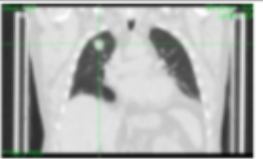
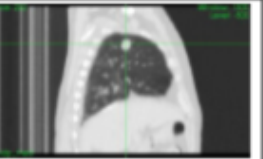
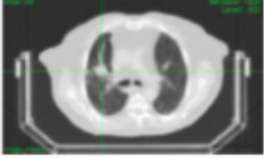
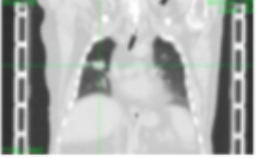
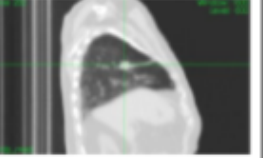
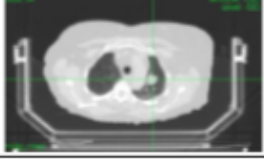
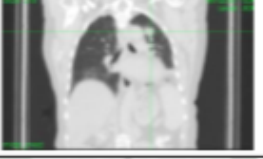
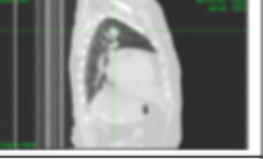
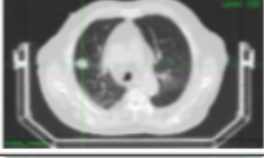

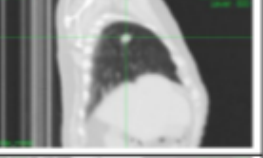
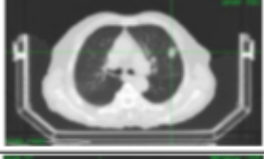

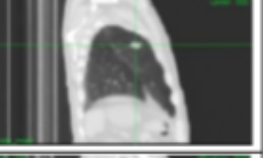
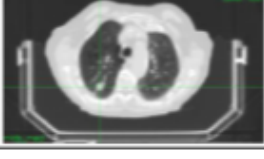
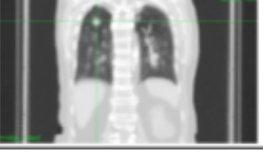
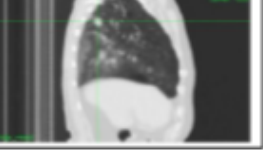
Patient	Transverse plane	Coronal plane	Sagittal plane
P1			
P2			
P3			
P4			
P5			
P6			

Figura 3.2: Immagine Mid-Position ricostruita dalla 4D CT. Il volume è rappresentato sui tre piani ortogonali che si intersecano nel centroide del tumore, indicato dalla x verde.

Capitolo 4

Risultati

4.1 Segnali di movimento interno-esterno

In questa sezione vengono riportate per ciascun paziente del database analizzato le caratteristiche dei segnali di movimento della lesione identificata sulle immagini CBCT e della superficie toraco-addominale acquisita in modo sincrono con sistemi ottici, utilizzati per la costruzione e il testing dei modelli di correlazione interno-esterno. Nella Tabella 4.1 è riportato il numero complessivo di punti che compongono la ROI toraco-addominale della superficie esterna acquisita per ogni singolo soggetto con il sistema ottico VisionRT, dalla cui traiettoria è stato estratto il segnale surrogato respiratorio usato come ingresso per i modelli di correlazione. La tabella mostra anche la suddivisione dei punti nei due cluster, torace e addome, identificati con l'algoritmo k-means clustering. Il numero di punti riportato è stato mediato sulle due scansioni CBCT. L'intervallo di punti complessivo della superficie toraco-addominale va da un minimo di 806 per il paziente P5 ad un massimo di 1834 per il paziente P1, con un valore medio di 1262.

Tabella 4.1: Numero di punti compresi nella ROI selezionata sulla superficie toraco-addominale dei pazienti per l'estrazione del segnale respiratorio surrogato, mediato sulle due scansioni CBCT

Pazienti	Numero di punti della superficie ottica		
	Torace	Addome	Totale
P1	1555	280	1834
P2	932	170	1101
P3	828	208	1036
P4	983	501	1484
P5	655	152	806
P6	1135	177	1311

Nella tabella 4.2 è riportato per ciascun paziente il numero di proiezioni CBCT, sia per la prima e per la seconda scansione, in cui è stato possibile individuare la lesione, all'interno del periodo di non occlusione della superficie toraco-addominale del paziente per effetto del passaggio dei componenti rotanti di imaging davanti alle telecamere del sistema Vision RT. I numeri riportati corrispondono al numero di campioni ingresso-uscita utilizzati per la costruzione (prima CBCT) e per il testing (seconda CBCT) dei modelli di correlazione interno-esterno. Nella tabella è elencato anche il tempo corrispondente valutato, ottenuto moltiplicando il numero di proiezioni CBCT per l'intervallo di tempo tra l'acquisizione di due proiezioni consecutive, cioè 182 ms. Il numero medio di campioni utilizzato per la costruzione dei modelli di correlazione interno-esterno è di 163, corrispondente ad un tempo di acquisizione di 30 secondi. Il testing dei modelli costruiti è stato invece effettuato in media su un numero di campioni pari a 135, corrispondente ad un tempo valutato di 25 secondi. Il numero medio di cicli respiratori su cui si è basata la stima e la valutazione dei modelli di correlazione è risultato di 7 cicli, con un massimo di 10 e un minimo di 5 cicli.

Tabella 4.2: Numero di proiezioni CBCT e corrispondente tempo di acquisizione della prima e della seconda scansione usate per ogni singolo paziente rispettivamente per la costruzione e per il testing dei modelli di correlazione interno-esterno.

Pazienti	Prima scansione CBCT		Seconda scansione CBCT	
	Numero di proiezioni	Tempo valutato [sec]	Numero di proiezioni	Tempo valutato [sec]
P1	163	30	144	27
P2	174	32	128	24
P3	189	35	133	25
P4	143	26	131	24
P5	157	29	143	26
P5	135	25	147	27

Come descritto nella sezione 2.4, i modelli di correlazione interno-esterno sono stati costruiti dopo aver corretto lo sfasamento il segnale surrogato di superficie e la traiettoria della lesione, calcolato separatamente per ciascuna coordinata spaziale di movimento. Gli sfasamenti ricavati dalla prima scansione CBCT sono stati poi utilizzati per stimare la traiettoria della lesione nella fase di testing dei modelli di correlazione sulla seconda CBCT, assumendo che lo sfasamento si mantenga costante all'interno della stessa seduta di trattamento. Nella Tabella 4.3 sono riportati i valori degli sfasamenti misurati per ciascun paziente tra il movimento della lesione interna e della superficie esterna nelle tre coordinate spaziali. Il segno degli sfasamenti, che indica se il segnale di superficie è in anticipo (segno negativo) o in ritardo (segno positivo) rispetto alla traiettoria della lesione, è risultato paziente-specifico, anche se si è registrata una

prevalenza di segni negativi. I valori medi degli sfasamenti in direzione ML, SI e AP sono risultati rispettivamente di -167, 25 e 147 msec. Per tutti i pazienti, lo sfasamento di entità maggiore è stato registrato per il movimento della lesione in direzione antero-posteriore, con un valore massimo di -750 msec per il paziente P5. Un'altra caratteristica specifica per ciascun paziente è il fatto che il movimento della superficie esterna sia in fase o in contro-fase rispetto alla traiettoria della lesione interna lungo le tre direzioni. Nella Tabella 4.4 sono elencati per ciascun paziente i coefficienti calcolati per ogni direzione di movimenti che indicano se i segnali interno-esterno sono in fase (coefficiente +1) o in contro-fase (coefficiente -1). Nelle fase di testing dei modelli di correlazione, il segnale di ingresso estratto dalla superficie esterna è stato moltiplicato per il coefficiente corrispondente per ottenere le traiettorie della lesione lungo le tre coordinate spaziali.

Tabella 4.3: Sfasamenti della traiettoria tridimensionale della lesione rispetto al segnale estratto dalla superficie espressi per le tre coordinate separatamente.

Pazienti	Sfasamenti [msec]		
	Direzione ML	Direzione SI	Direzione AP
P1	-500	-250	-500
P2	-50	150	700
P3	50	50	-450
P4	-200	-50	-650
P5	-300	-300	-750
P6	0	100	-350
Totale	-167	-50	-334

Tabella 4.4: Coefficienti di fase (+1) o contro-fase (-1) per i quali è stato moltiplicato il segnale surrogato di superficie per ottenere in uscita la traiettoria in fase della lesione lungo le tre direzioni di movimento.

Pazienti	Direzione ML	Direzione SI	Direzione AP
P1	1	-1	-1
P2	-1	-1	1
P3	1	-1	-1
P4	1	-1	-1
P5	-1	-1	-1
P6	1	-1	-1

Nella Tabella 4.5 sono riportati per ciascun paziente i valori di variazione della baseline della lesione nelle tre coordinate, calcolati come differenza tra le posizioni dei centroidi del volume tumorale ricostruito a partire dalla prima e dalla seconda Cone-Beam. Il valore medio delle variazioni assolute della linea di base del target

misurate lungo le direzioni ML, SI e AP è risultato rispettivamente di 2.85, 6.1, 3.52 mm. Tali variazioni sono dovute alla correzione del posizionamento del paziente tra le due scansioni CBCT, realizzate mediante la traslazione e la rotazione del lettino di trattamento. Queste correzioni della linea di base vengono utilizzate nella fase di testing dei modelli di correlazione: una volta ottenuto come output la stima della posizione della lesione, tale segnale viene scalato per i valori riportati nella tabella 4.5, in modo da tener conto delle variazioni nel posizionamento del paziente.

Tabella 4.5: Variazioni della linea di base nella posizione dei centroidi della lesione, tra la prima e la seconda acquisizione CBCT, descritte per le tre coordinate.

Pazienti	Variazioni della baseline della lesione [mm]		
	Direzione ML	Direzione SI	Direzione AP
1	-6.0	-5.4	0.9
2	-0.1	-10.5	4.4
3	0.9	0.7	-0.8
4	-2.6	-10.4	-4.4
5	2.2	-6.1	-0.3
6	-4.9	-3.5	-10.3

Nella Figura 4.1 sono rappresentati il segnale respiratorio surrogato di superficie e la traiettoria della lesione nelle tre coordinate spaziali estratti dalla prima scansione CBCT per il paziente P3, dopo che sono stati sottoposti all'operazione dei rifasamento temporale e sottrazione della baseline.

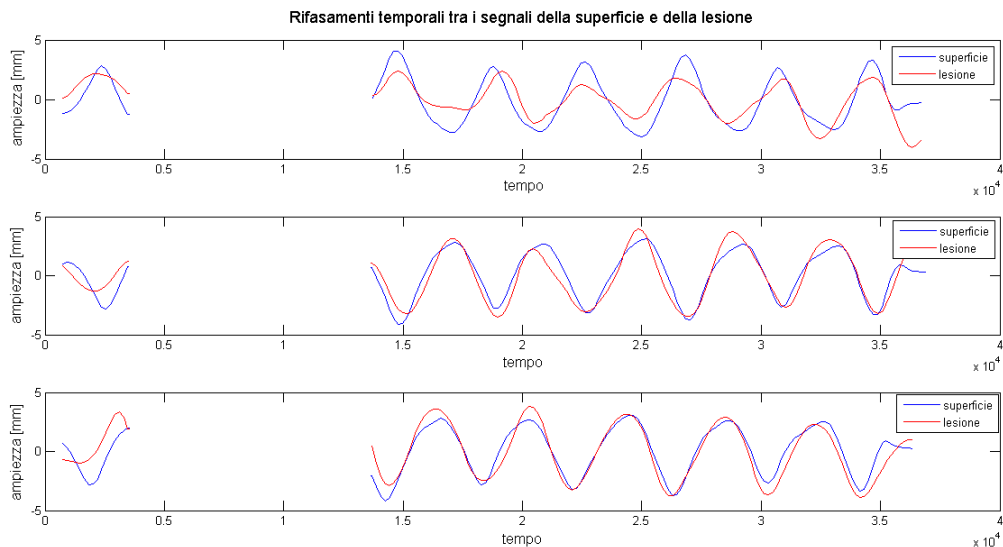


Figura 4.1: Rappresentazione del segnale respiratorio surrogato di superficie in blu e della traiettoria della lesione in rosso, ricavati a seguito della procedura di rifasamento temporale dalla prima acquisizione CBCT per il paziente P4.

Nella Figura 4.2 sono rappresentati per lo stesso paziente i segnali della superficie e della lesione corrispondenti alla seconda scansione CBCT, ai quali è stato applicato lo sfasamento temporale calcolato sui dati della prima CBCT ed è stata corretta la variazione della linea di base tra le due scansioni.

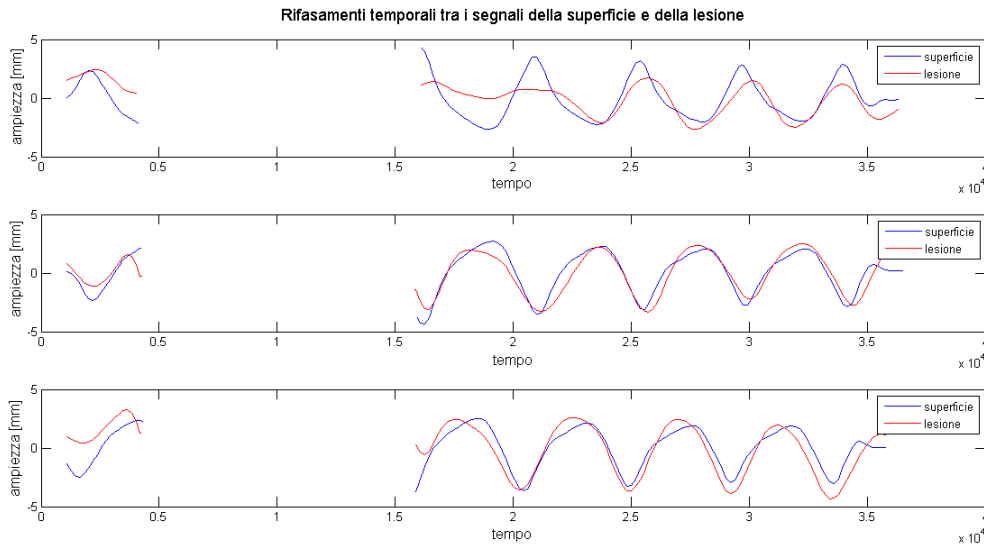


Figura 4.2: Rappresentazione del segnale respiratorio surrogato di superficie in blu e della lesione in rosso relativi alla seconda acquisizione CBCT, corretti per le variazioni della baseline e sfasati secondo lo sfasamento temporale calcolato rispetto ai dati della prima acquisizione, sempre per il paziente P4.

4.2 Modelli di correlazione

In questa sezione sono riportati i risultati del metodo di tumour tracking proposto in questo lavoro di tesi sui 6 pazienti inclusi nel dataset clinico. Per determinare l'accuratezza dei diversi modelli di correlazione interno-esterno implementati si è valutata la differenza tra la posizione della lesione stimata dal modello a partire dai dati di superficie e la posizione di riferimento della lesione identificata sulle proiezioni CBCT. È stata calcolata sia la differenza assoluta tra posizione effettiva e stimata del target per ciascuna direzione di movimento, sia la distanza 3D, descritta dalla formula seguente:

$$dist_{3D} = \sqrt{(x_1 - x_2)^2 + (y_1 - y_2)^2 + (z_1 - z_2)^2} \quad (4.1)$$

dove (x_1, y_1, z_1) sono le coordinate della posizione effettiva della lesione, mentre (x_2, y_2, z_2) quelle della posizione stimata dal modello.

Per ciascun modello testato, è stata valutata l'accuratezza di stima della posizione della lesione sia per la prima scansione CBCT, ottenendo l'errore di correlazione sugli stessi dati di ingresso-uscita usati per la costruzione del modello, sia sulla seconda

CBCT, per determinare la capacità di generalizzazione del modello in corrispondenza di nuovi dati di superficie in ingresso. Poiché gli errori calcolati non presentano una distribuzione gaussiana (Kolmogorov-Smirnov test con $p\text{-value} < 0.001$), è stata impiegata una rappresentazione non parametrica dei risultati. In particolare è stato riportato il valore della mediana della distribuzione degli errori di tracking della lesione e il range inter-quartile, calcolato come differenza tra il terzo quartile (75-esimo percentile) e il primo quartile (25-esimo percentile).

4.2.1 Analisi di sensitività dei parametri

In questa sezione è riportata l'analisi di sensitività effettuata per la scelta del valore ottimo di due parametri costitutivi dei modelli di correlazione non lineari testati, rappresentati da:

- numero di neuroni delle tre reti neurali a singolo strato, implementate per modellizzare la relazione tra il segnale surrogato di superficie e la traiettoria della lesione nelle tre direzioni spaziali;
- numero di funzioni di appartenenza dei tre sistemi di inferenza fuzzy, che modellizzano la relazione interno-esterno per ciascuna direzione di movimento della lesione.

Per la scelta del valore ottimo di tali parametri si sono analizzati i risultati in termini di distanza 3D calcolata tra la posizione della lesione stimata con il modello di correlazione al variare del parametro valutato e la posizione di riferimento della lesione identificata sulle proiezioni della seconda CBCT di testing. Per ognuna delle configurazioni di parametri testati è stata calcolata la mediana delle distanze 3D stimate per ogni paziente del database. Nel caso delle reti neurali, si è partiti da una configurazione a 1 neurone fino ad un massimo di 10 neuroni, oltre il quale si riduce la capacità di generalizzazione della rete stessa. L'uscita delle reti neurali varia a seconda delle inizializzazioni dei pesi e delle soglie in ingresso e in uscita, che per default in Matlab si basano su inizializzazioni casuali. Per rendere i risultati il più riproducibili possibili, i pesi e le soglie in ingresso sono stati inizializzati manualmente a zero, lasciando casuale solo l'inizializzazione dei pesi e delle soglie in uscita. Per ogni configurazione della rete con uno specifico numero di neuroni sono state generate 5 diverse uscite della rete, calcolando l'errore complessivo come mediana delle distanze 3D ottenute in corrispondenza di ciascuna delle 5 uscite. La Figura 4.3 mostra l'andamento dell'errore complessivo di stima della posizione della lesione mediato su tutti i pazienti al variare del numero di neuroni delle reti neurali impiegate per costruire il modello di correlazione interno-esterno. Come si può osservare nella Figura 4.3, non si è riscontrata una variabilità significativa dell'errore complessivo della rete al variare del numero di neuroni da 1 a 10, ottenendo una differenza massima degli errori pari a 0.1 mm. Il

valore minimo dell'errore (1.58 mm) si è registrato in corrispondenza di 2 neuroni. Tale numero è stato quindi scelto come parametro ottimo per la configurazione delle reti neurali nella costruzione dei modelli di correlazione interno-esterno.

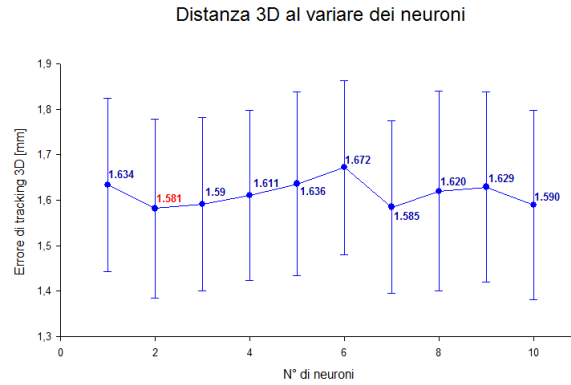


Figura 4.3: Variabilità delle distanze 3D tra la posizione di riferimento della lesione identificata sulle proiezioni della seconda scansione CBCT e la posizione stimata mediante reti neurali con diverso numero di neuroni. Per ciascun numero di neuroni testato, è riportato il valore mediano e il range inter-quartile (primo e terzo quartile) delle distanze calcolate per tutti i pazienti.

Per quanto riguarda invece i modelli di correlazione costruiti sui sistemi a logica fuzzy, il numero di funzioni di appartenenza per la suddivisione dei dati di ingresso in classi è stato variato tra 2 e 10. L'andamento dell'errore complessivo di tracking mediato su tutti i pazienti in funzione del numero di funzioni di appartenenza è visualizzato in Figura 4.4. Anche nel caso dei sistemi fuzzy, non si è registrata una variabilità significativa dell'errore di tracking al variare del numero di funzioni di appartenenza. Il valore minimo dell'errore (1.65 mm) è stato ottenuto in corrispondenza del numero minimo di funzioni, pari a 2. La configurazione ottima dei sistemi fuzzy per la costruzione dei modelli di correlazione interno-esterno è stata quindi scelta con 2 funzioni di appartenenza.

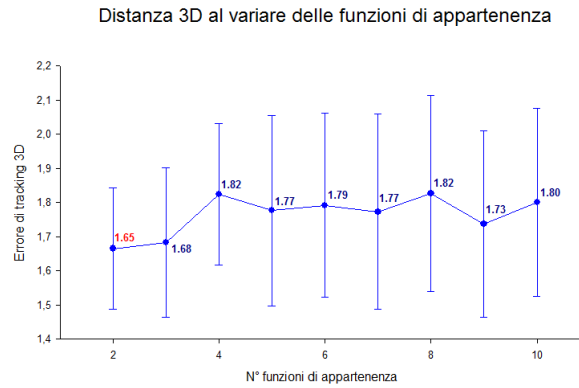


Figura 4.4: Variabilità delle distanze 3D tra la posizione di riferimento della lesione identificata sulle proiezioni della seconda scansione CBCT e la posizione stimata mediante modelli fuzzy al variare del numero di funzioni di appartenenza. Per ciascun numero di neuroni testato, è riportato il valore mediano e il range inter-quartile (primo e terzo quartile) delle distanze calcolate per tutti i pazienti.

4.2.2 Errore di tumour tracking

In questa sezione sono riportati i risultati relativi all'errore di stima della posizione della lesione con i diversi modelli di correlazione interno-esterno testati:

- modelli di stato lineari e quadratici, che approssimano la relazione tra movimento della superficie e della lesione con un polinomio di primo e secondo grado, rispettivamente;
- reti neurali, rappresentate da percettrore a singolo strato con un numero di neuroni ottimizzato pari a 2;
- sistemi di inferenza fuzzy con 2 funzioni di appartenenza per la classificazione dei dati di ingresso.

Nella Tabella 4.6 sono riportati per ciascun paziente del database i risultati delle distanze 3D calcolate con l'equazione (4.1) tra le coordinate di riferimento della lesione e quelle stimate con i vari modelli di correlazione sulla prima scansione CBCT. Questi risultati consentono di verificare la bontà dei modelli sugli stessi dati utilizzati per la loro costruzione, in quanto descrivono l'accuratezza nella stima delle stesse uscite del modello impiegate come uscite desiderate per modellizzare la correlazione interno-esterno. Nella Tabella 4.7 sono invece elencate per ciascun paziente le distanze 3D ottenute tra la posizione di riferimento del target e la posizione stimata con i vari modelli sulla seconda scansione CBCT. Tali risultati consentono di valutare la capacità di generalizzazione dei modelli di correlazione interno-esterno, in quanto definiscono l'accuratezza nella stima delle uscite del modello in corrispondenza di ingressi nuovi non utilizzati per la generazione stessa dei modelli. Tale situazione simula la condizione di trattamento vero e proprio, in cui occorre stimare la traiettoria di movimento

della lesione interna a partire dallo spostamento della superficie esterna sulla base di modelli di correlazione costruiti su dati acquisiti precedentemente nella fase di setup del paziente.

Tabella 4.6: Valore mediano \pm range inter-quartile delle distanze 3D calcolate tra la posizione di riferimento del target identificato sulle immagini acquisite durante la prima scansione CBCT e la posizione stimata con i vari modelli di correlazione costruiti sui dati della stessa CBCT.

Pazienti	Modello lineare	Modello quadratico	Reti neurali	Sistema fuzzy
P1	1.89 \pm 0.86	1.17 \pm 0.92	1.21 \pm 0.80	1.13 \pm 0.88
P2	1.59 \pm 0.84	1.54 \pm 0.78	1.53 \pm 0.98	1.47 \pm 0.92
P3	0.60 \pm 0.36	0.59 \pm 0.36	0.60 \pm 0.40	0.62 \pm 0.42
P4	1.23 \pm 0.90	1.16 \pm 0.94	1.12 \pm 0.94	1.15 \pm 0.98
P5	0.96 \pm 0.70	0.95 \pm 0.70	0.85 \pm 0.70	0.85 \pm 0.64
P6	1.10 \pm 0.80	1.09 \pm 0.82	1.02 \pm 0.74	1.00 \pm 0.78
Totale	1.16 \pm 0.50	1.12 \pm 0.18	1.07 \pm 0.30	1.06 \pm 0.26

Tabella 4.7: Valore mediano \pm range inter-quartile delle distanze 3D calcolate tra la posizione di riferimento del target identificato sulle proiezioni CBCT e la posizione stimata con i vari modelli di correlazione in corrispondenza della seconda scansione di testing.

Pazienti	Modello lineare	Modello quadratico	Reti neurali	Sistema fuzzy
P1	1.93 \pm 1.18	1.86 \pm 1.12	1.86 \pm 1.04	1.84 \pm 1.19
P2	1.57 \pm 0.96	1.55 \pm 0.98	1.60 \pm 1.14	1.72 \pm 1.28
P3	1.41 \pm 0.72	1.44 \pm 0.70	1.40 \pm 0.74	1.40 \pm 0.72
P4	1.69 \pm 0.54	1.67 \pm 0.82	1.53 \pm 0.90	1.61 \pm 0.80
P5	2.11 \pm 1.06	2.11 \pm 1.16	2.06 \pm 1.14	2.14 \pm 1.16
P6	1.36 \pm 0.68	1.34 \pm 0.70	1.35 \pm 0.64	1.33 \pm 0.68
Totale	1.63 \pm 0.42	1.61 \pm 0.34	1.56 \pm 0.36	1.66 \pm 0.36

Come si nota dalle Tabelle 4.6 e 4.7, per qualsiasi modello di correlazione interno-esterno testato l'errore di tracking 3D calcolato sulla prima CBCT utilizzata per la costruzione dei modelli stessi è risultato inferiore rispetto all'errore di tracking 3D calcolato sulla seconda CBCT di testing. L'errore mediato su tutti i modelli implementati è risultato di 1.11 mm per la prima CBCT e 1.60 mm per la seconda CBCT. Applicando il test non parametrico di Kruskal-Wallis non sono state registrate differenze significative nei risultati di accuratezza di stima della posizione della lesione tra i vari modelli di correlazione, sia per il testing sulla prima scansione CBCT (p-value =0.83) sia sulla seconda (p-value =0.98). Tuttavia, i modelli di correlazione non lineari hanno mostrato generalmente performance migliori rispetto al modello di stato lineare, con il quale si sono ottenuti i maggiori errori di tracking (1.14 mm e 1.63 mm in media per la

prima e la seconda CBCT, rispettivamente). Nella maggior parte dei casi, gli errori di tracking minori si sono ottenuti con le reti neurali o con i sistemi fuzzy. In particolare, gli errori mediati su tutti i pazienti sono risultati minimi per i modelli basati su reti neurali, con valori di 1.07 mm per la prima CBCT e 1.56 mm per la seconda CBCT. Questo risultato è confermato graficamente dalla Figura 4.5, che mostra la distribuzione di probabilità cumulativa (PDF) degli errori di tracking 3D calcolati per ogni tipologia di modello di correlazione interno-esterno. Tale distribuzione esprime il numero, in termini percentuali, di osservazioni che presentano un errore minore o uguale al valore x , come descritto dalla formula:

$$F(x) = \begin{cases} 0 & x < x_1 \\ F_i = \sum_{j \leq i} f_j & x_i \leq x < x_{i+1} \\ 1 & x \geq x_n \end{cases} \quad (4.2)$$

dove $\{x(1), \dots, x(n)\}$, sono le osservazioni con frequenze relative $f(i)$. Nel nostro caso, le osservazioni sono rappresentate dalle distanze 3D tra la posizione effettiva della lesione identificata sulle proiezioni CBCT e la posizione stimata con i diversi modelli di correlazione per tutti i 6 pazienti del database. Come si può notare dall'ingrandimento riportato nella Figura 4.5, i modelli basati su reti neurali forniscono errori di tracking 3D più bassi rispetto agli altri modelli implementati.

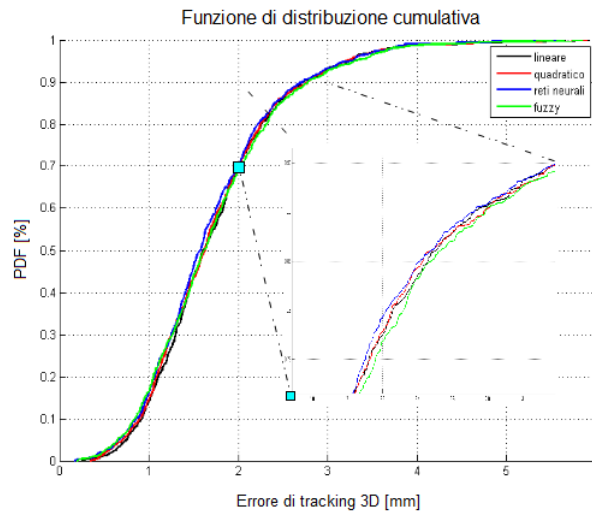
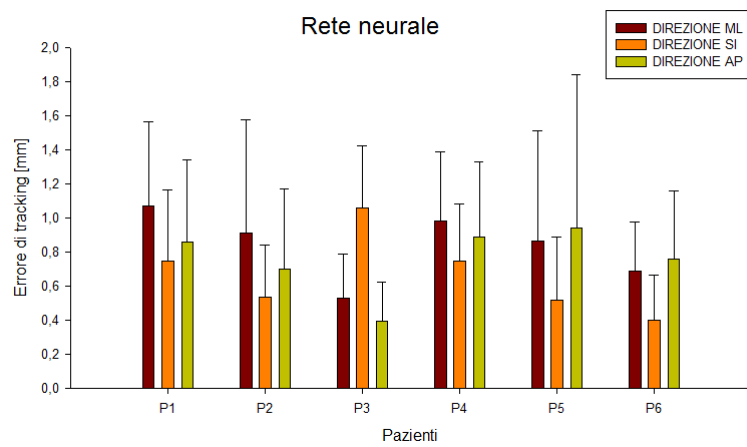
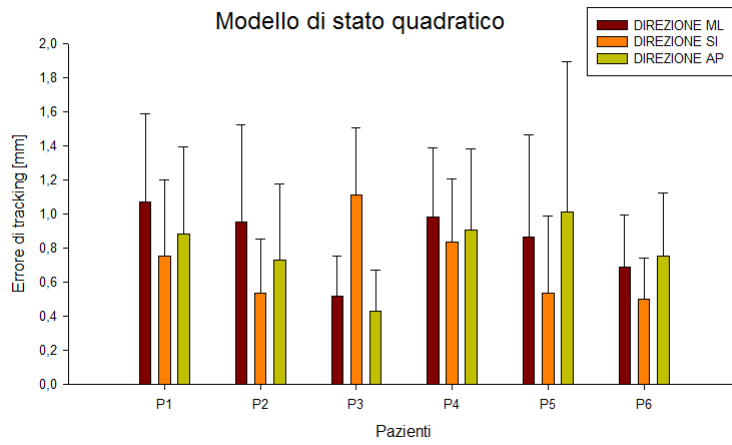
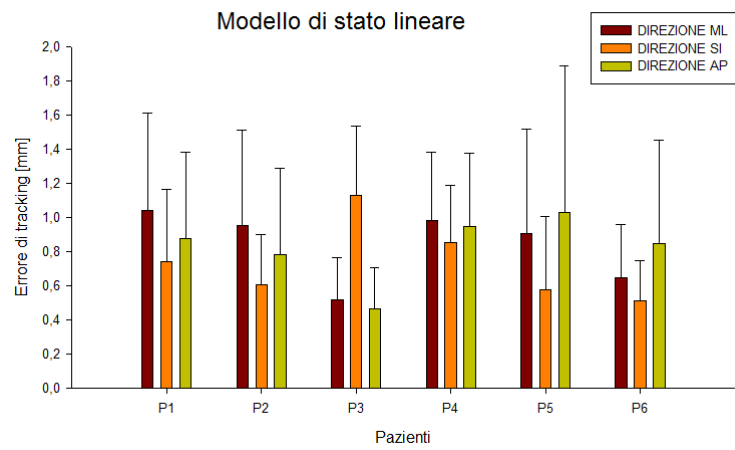


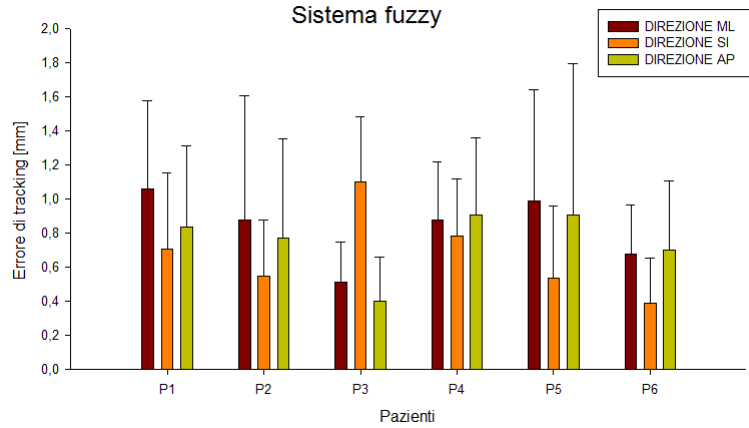
Figura 4.5: Rappresentazione delle funzioni di distribuzione cumulativa per le distanze 3D calcolate tra il segnale stimato in uscita dal modello di correlazione e l'effettiva posizione della lesione. Nel riquadro è mostrato un ingrandimento delle curve calcolate in corrispondenza della parte lineare degli errori compresi tra, tra i valori in ascissa di 0.4 e 0.85 mm, in modo da poter discriminare meglio le funzioni per i diversi modelli.

4.2.3 Variazione dell'errore in funzione della direzione spaziale

L'andamento degli errori di tracking al variare della direzione spaziale di movimento della lesione è mostrato nella Figura 4.6, che riporta per ciascun paziente la distribuzione delle differenze assolute tra le coordinate di riferimento del target e quelle stimate con i vari modelli di correlazione per la seconda CBCT in direzione ML, SI e AP. Per tutti e quattro i modelli testati, gli errori sono risultati generalmente minori per la stima della traiettoria della lesione lungo la direzione superiore-inferiore. Gli errori maggiori si sono invece registrati in direzione medio-laterale e antero-posteriore. Nella Tabella 4.8 sono elencati per ciascun paziente i valori delle distanze assolute calcolate tra la posizione effettiva e stimata della lesione lungo le tre direzioni spaziali, ottenuti con il modello basato sulle reti neurali sulla seconda scansione CBCT. L'errore di tracking mediato su tutti i pazienti è risultato inferiore a 1.1 mm per ciascuna coordinata spaziale. In particolare gli errori medi di stima della traiettoria del target sono risultati di 0.78, 0.52 e 0.76 mm in direzione medio-laterale, superiore-inferiore e antero-posteriore. La tabella riporta anche per ciascuna direzione di movimento l'ampiezza della traiettoria di riferimento del target identificata sulle proiezioni CBCT della seconda scansione. Tale ampiezza è stata calcolata come la differenza tra 95-esimo e il quinto percentile della distribuzione delle coordinate ML, SI e AP della lesione identificata sulle immagini CBCT. Come riportato nella Tabella, l'ampiezza è risultata minima per la direzione medio-laterale (3.72 mm) e massima per la direzione antero-posteriore (5.09 mm). Per valutare la presenza di eventuali legami tra l'ampiezza di spostamento del tumore e l'errore di stima della posizione della lesione con i modelli di correlazione, è stata calcolata la correlazione lineare tra l'ampiezza della traiettoria in ciascuna direzione spaziale e l'errore di tracking corrispondente. La correlazione è risultata significativa solo per la direzione AP (coefficiente di Pearson=0.8, p-value < 0.1), dove si concentra il movimento respiratorio, confermando il fatto che ampiezze di spostamento maggiori generano errori di tracking maggiori.



NUM mediato su tutti i



modelli

Figura 4.6: Valore mediano \pm range inter-quartile delle differenze assolute tra le coordinate ML, SI e AP di riferimento della lesione e quelle stimate con i vari modelli di correlazione per la seconda scansione CBCT.

Tabella 4.8: Distanze assolute nelle tre direzioni spaziali tra la posizione effettiva e stimata della lesione nella seconda scansione CBCT, mediate sui quattro modelli di correlazione, e ampiezza di movimento del target identificato sulle corrispondenti proiezioni CBCT.

Pazienti	Errori di tracking [mm]			Ampiezza di movimento [mm]		
	Direzione ML	Direzione SI	Direzione AP	Direzione ML	Direzione SI	Direzione AP
P1	0.69	0.40	0.76	5.43	4.65	4.86
P2	0.91	0.53	0.70	4.85	5.10	5.22
P3	0.53	1.06	0.39	3.02	3.81	2.60
P4	0.98	0.75	0.89	4.42	5.81	6.69
P5	0.87	0.52	0.94	2.51	3.37	6.74
P6	0.69	0.40	0.76	2.74	4.58	4.96
Totale	0.78 ± 0.20	0.52 ± 0.23	0.76 ± 0.14	3.72 ± 0.97	4.61 ± 1.80	5.09 ± 0.72

Nella Figura 4.7 è rappresentata graficamente l'uscita dei vari modelli di correlazione valutata sui dati della seconda CBCT di testing per il paziente P4, che presenta un respiro regolare. In particolare sono mostrate le traiettorie della lesione stimate a partire dall'andamento della superficie, confrontandole con le traiettorie di riferimento del target identificato sulle proiezioni CBCT; si è scelto di rappresentare solo le direzioni SI e AP per le quali è registrata una maggior ampiezza di movimento della lesione. Nella Figura 4.8 sono invece rappresentate le traiettorie della lesione stimate nelle stesse due direzioni per il paziente P2, che mostra invece forti irregolarità sia nella fase che nell'ampiezza respiratoria.

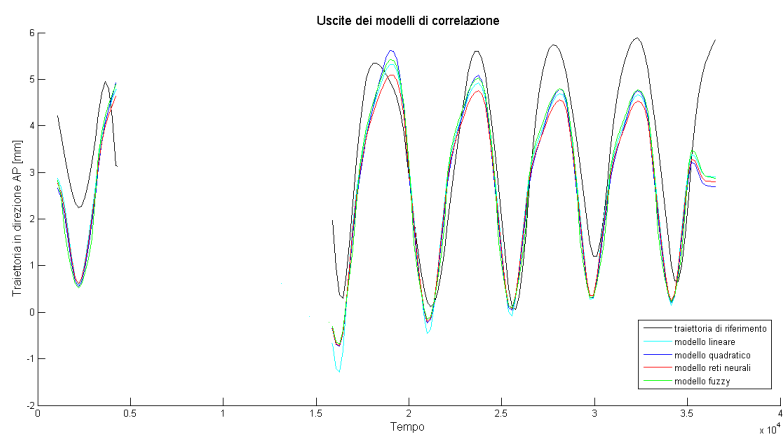
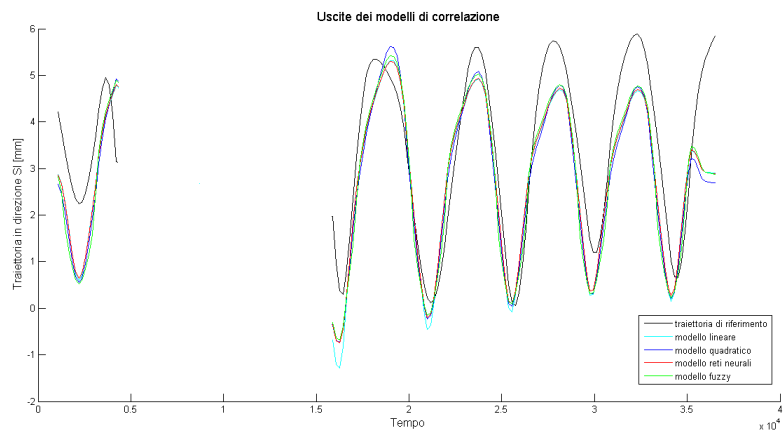
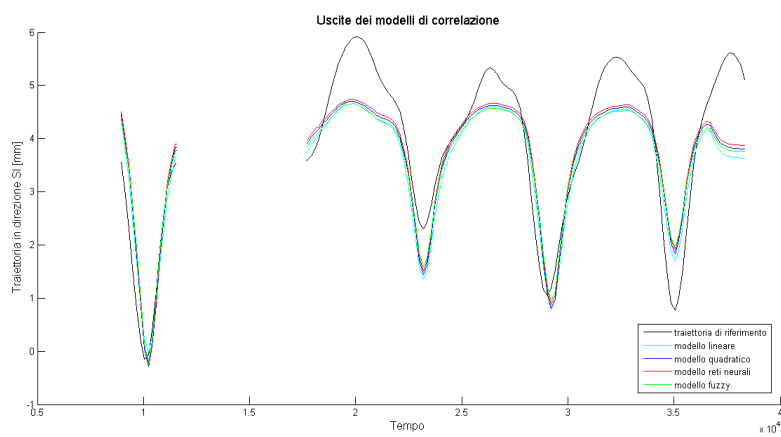


Figura 4.7: Confronto tra la traiettoria di riferimento della lesione identificata sulle proiezioni della seconda scansione CBCT e l'uscita stimata con i vari modelli di correlazione nelle tre direzioni spaziali per il paziente P4.



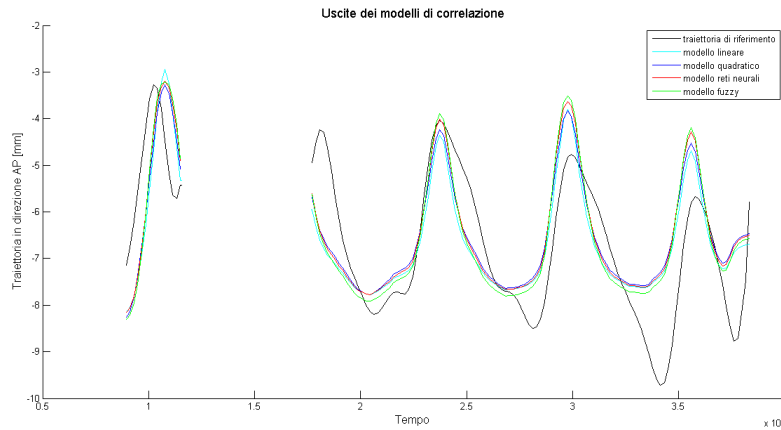


Figura 4.8: Confronto tra la traiettoria di riferimento della lesione identificata sulle proiezioni della seconda scansione CBCT e l'uscita stimata con i vari modelli di correlazione nelle tre direzioni spaziali per il paziente P2.

4.2.4 Suddivisione torace-addome

Oltre alla costruzione dei modelli di correlazione interno-esterno utilizzando il segnale respiratorio surrogato complessivo ottenuto dallo spostamento dell'intera superficie toraco-addominale del soggetto, si sono valutati gli stessi modelli separando i segnali respiratori relativi ai due cluster, torace e addome, identificati con l'algoritmo di k-means clustering. Prima dell'implementazione dei modelli sono state effettuate le stesse operazioni di elaborazione dei segnali, tra cui il rifasamento temporale tra la traiettoria 3D della lesione e il segnale respiratorio surrogato. I valori di sfasamento ottenuti tra lo spostamento della superficie, per il torace e per l'addome, e il movimento della lesione identificato sulla prima CBCT nelle tre direzioni spaziali sono riportati nella Tabella 4.9. In Figura 4.9 sono rappresentati graficamente il segnale surrogati estratti dalle porzioni toracica e addominale per i pazienti P4 e P2. Come si nota dalla Figura, i segnali di movimento ottenuti dal torace e dall'addome presentano un diverso pattern respiratorio in termini dei parametri di fase ampiezza. In particolare, lo spostamento della superficie toracica presenta generalmente un'ampiezza minore e un ritardo temporale rispetto alla superficie addominale. Lo sfasamento medio tra i segnali di torace e addome calcolati su tutti i pazienti è risultato di -283 msec (Tabella 4.9).

Tabella 4.9: Sfasamenti tra la traiettoria tridimensionale della lesione rispetto al segnale estratto dalla superficie considerando solo i punti del torace e dell'addome espressi per le tre coordinate separatamente.

Pazienti	Sfasamento [msec]					
	Direzione ML		Direzione SI		Direzione AP	
	Torace	Addome	Torace	Addome	Torace	Addome
P1	-750	-400	-750	-150	-750	-400
P2	0	-100	100	150	600	700
P3	-200	100	-500	100	-700	-450
P4	-750	-200	-550	0	-750	-650
P5	-450	-250	-500	-250	-750	-750
P6	-350	0	-200	100	-650	-350
Totale	-417	-142	-400	-9	-500	-317

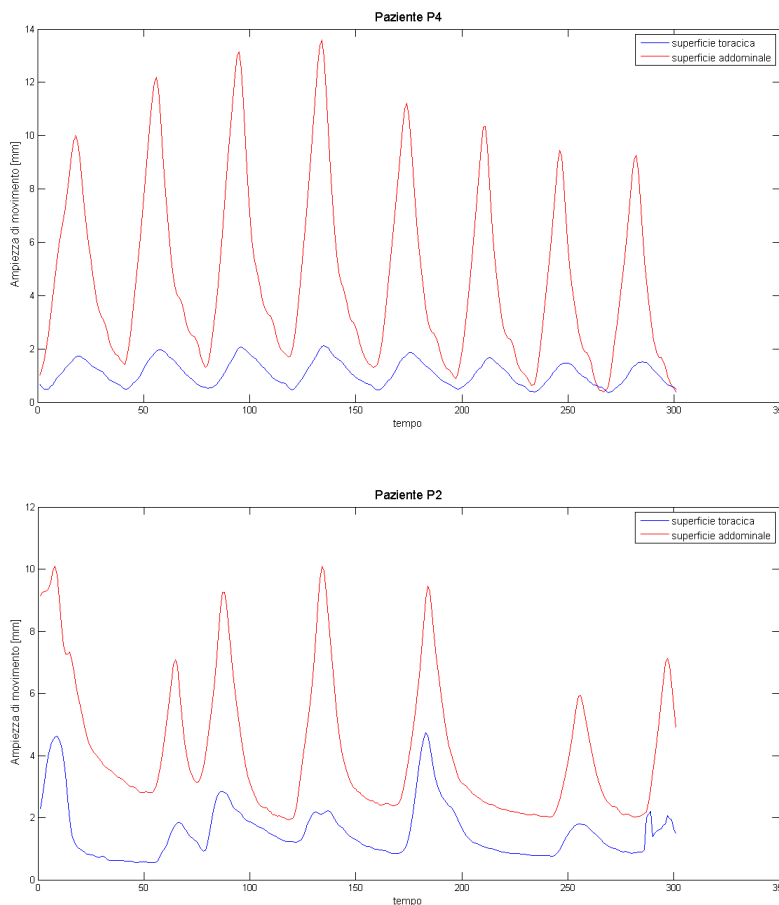


Figura 4.9: Rappresentazione del segnale surrogato di superficie ottenuto considerando solo i contributi dei punti appartenenti alla porzione toracica (linea blu) e addominale (linea rossa) per i pazienti P4 e P2.

Nella Tabella 4.10 sono riportati per ciascun paziente gli errori di tracking 3D ottenuti sulla seconda CBCT di testing utilizzando come segnale respiratorio surrogato

l'informazione proveniente separatamente dai punti appartenenti alla superficie toracica e addominale del soggetto. In particolare, sono presentati i risultati stimati sulla base del modello di correlazione che ha ottenuto le migliori performance, cioè le reti neurali. Applicando il test non parametrico di Wilcoxon, gli errori mediani di stima della posizione della lesione utilizzando separatamente la porzione toracica e addominale della superficie dei pazienti non sono risultati significativamente diversi (p-value <0.97). Tuttavia, l'errore di tracking mediato su tutti i pazienti è risultato leggermente inferiore usando il surrogato addominale (1.66 mm) rispetto al surrogato toracico (1.76 mm).

Tabella 4.10: Valore mediano \pm range inter-quartile delle distanze 3D calcolate tra la posizione di riferimento del target identificato sulle proiezioni della seconda CBCT e la posizione stimata con i modelli di rete neurale utilizzando come segnale surrogato lo spostamento della superficie toracica e addominale.

Pazienti	Errore di tracking 3D [mm]	
	Surrogato toracico	Surrogato addominale
P1	1.77 \pm 1.12	1.91 \pm 1.10
P2	1.84 \pm 0.90	1.59 \pm 1.00
P3	1.26 \pm 0.86	1.36 \pm 0.62
P4	2.12 \pm 1.26	1.73 \pm 0.88
P5	1.75 \pm 1.06	2.18 \pm 1.12
P6	1.34 \pm 0.64	1.37 \pm 0.70
Totale	1.76 \pm 0.38	1.66 \pm 0.44

Nella Figura 4.10 è rappresentato graficamente il confronto tra la distribuzione degli errori 3D ottenuta con le reti neurali usando il segnale surrogato complessivo, dato dalla combinazione del segnale del torace e dell'addome, e la distribuzione degli errori 3D stimata separando il contributo delle due diverse porzioni di superficie. Come si può notare dalla Figura 4.10, l'accuratezza di tumour tracking migliore è stata ottenuta con il segnale surrogato complessivo che tiene conto dell'informazione di movimento della superficie toracica e addominale. In particolare, utilizzando il surrogato complessivo estratto da tutta la superficie esterna del paziente si è registrato una diminuzione dell'errore di tracking mediato su tutti i pazienti di 0.1 mm rispetto al surrogato addominale e di 0.2 mm rispetto a quello toracico. Questo risultati confermano che la predizione della posizione del target interno migliora costruendo dei modelli di correlazione sulla base dell'informazione più completa di movimento proveniente da una porzione più ampia della superficie esterna, che comprende sia la regione toracica che addominale caratterizzate da diversi pattern respiratori.

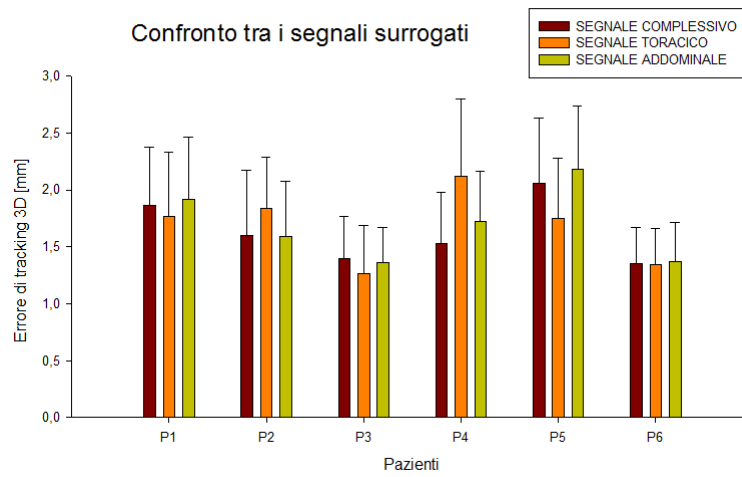


Figura 4.10: Distribuzione in termini di $\text{mediana} \pm \text{range inter-quartile}$ degli errori di tracking 3D stimati sulla seconda scansione CBCT con i modelli di rete neurale usando il segnale surrogato complessivo di tutta la superficie toraco-addominale e i segnali surrogati ottenuti separatamente dal torace e dall'addome.

Capitolo 5

Discussioni e Conclusioni

In questo lavoro di tesi si è sviluppata e valutata una tecnica di tumour-tracking per la compensazione dell'organ motion intra-frazione nei trattamenti di lesioni extra-craniche, basata sulla costruzione di modelli di correlazione interno-esterno. I tumori situati nei distretti toracici ed addominali sono affetti da movimenti fisiologici, dovuti prevalentemente alla respirazione, che comportano errori geometrici nella localizzazione della lesione, compromettendo l'efficacia del trattamento radioterapico. L'organ motion può infatti causare disallineamenti tra il target e il fascio di radiazione, sottoponendo i tessuti tumorali ad un sotto-dosaggio e quelli sani circostanti ad un'elevata dose di radiazione [Bert 2011]. Nella pratica clinica vengono utilizzate diverse tecniche per la compensazione degli spostamenti intra-frazione del target legati al respiro, come il respiratory gating o il breath-hold. La tecnica più efficiente e potenzialmente più accurata è rappresentata dal tumour-tracking, che consiste nell'inseguimento in tempo reale della posizione della lesione mediante riposizionamenti dinamici del fascio di radiazione, favorendo una continua erogazione della dose di trattamento.

Nel metodo di tumour tracking proposto, la posizione della lesione da irradiare durante il trattamento radioterapico è stimata a partire da un segnale respiratorio surrogato estratto dal monitoraggio dello spostamento della superficie toraco-addominale del paziente tramite un sistema ottico di sala non invasivo. Il tracking indiretto, basato su segnali surrogati esterni, presuppone che vi sia una correlazione tra il movimento della superficie esterna del paziente e quello del tumore [Kilby 2010]. Tale correlazione è stata indagata nel presente lavoro tramite la costruzione di modelli matematici, partendo dai più semplici modelli di stato lineari e quadratici, fino a modelli più complessi basati su reti neurali e sistemi fuzzy. I segnali utilizzati per la costruzione dei modelli di correlazione vengono ricavati dalle scansioni Cone-Beam CT acquisite nella fase di pre-trattamento radioterapico per il posizionamento del paziente. L'ingresso dei modelli corrisponde al segnale respiratorio surrogato estratto dalle traiettorie dei punti delle su-

perfici toracico-addominali acquisite dal sistema ottico di sala. Tali traiettorie vengono sintetizzate in un unico segnale surrogato mediante l'algoritmo di k-means clustering, che fornisce la traiettoria media dei centroidi dei due cluster, torace e addome, nei quali vengono suddivisi i punti della superficie esterna del paziente. L'uscita desiderata dei modelli di correlazione corrisponde invece alla traiettoria 3D della lesione ottenuta partendo dalle proiezioni CBCT acquisite per verificare il corretto posizionamento del paziente prima dell'inizio del trattamento.

Il metodo di tumour tracking proposto è stato implementato e testato su un database disponibile di 6 pazienti con lesioni nel lobo superiore dei polmoni, trattati presso il Centro Léon Bérard di Lione. Per ciascun paziente sono state acquisite due scansioni CBCT a distanza di qualche minuto all'interno della stessa seduta di trattamento. Per ogni scansione, la superficie toraco-addominale del paziente è stata acquisita con sistemi ottici di sala in modo sincrono rispetto alle immagini CBCT. La prima scansione CBCT è stata utilizzata per l'inizializzazione dei modelli di correlazione interno-esterno. L'accuratezza di stima della posizione lesione in presenza di nuovi ingressi di superficie è stata poi testata sulla seconda scansione CBCT, simulando la situazione di trattamento. Di seguito vengono discussi con maggior dettaglio le due principali attività che sono state sviluppate nel presente lavoro di tesi, che riguardano la ricostruzione della traiettoria tridimensionale del target a partire dalle coordinate 2D individuate sulle immagini CBCT e la costruzione dei modelli di correlazione interno-esterno.

5.1 Ricostruzione della traiettoria 3D della lesione

La soluzione adottata per la ricostruzione della traiettoria tridimensionale della lesione a partire dalla sua posizione 2D identificata sulle proiezioni CBCT si è ispirata alla tecnica proposta da Becker et al. Tale tecnica si basa sulla retroproiezione delle coordinate 2D del target individuato sulle immagini, cioè sull'individuazione della retta che congiunge la sorgente e la posizione del target sul detettore. Le coordinate 3D della lesione vengono quindi calcolate come il punto appartenente alla retta retroproiettata che minimizza la distanza rispetto alla posizione media della lesione assunta durante la scansione CBCT nella fase respiratoria associata all'immagine. La strategia implementata presenta tuttavia alcune ottimizzazioni e vantaggi rispetto al metodo di Becker et al, che riguardano la stima della posizione media della lesione nelle diverse fasi del ciclo respiratorio e il calcolo della fase corrispondente alle singole proiezioni CBCT.

Nel lavoro di Becker et al, sia la posizione media della lesione che la fase respiratoria per ciascuna immagine vengono estratte a partire dalle immagini CBCT stesse, sulle quali è stata precedentemente identificata la lesione. La fase associata a ciascuna

proiezione viene calcolata dalla traiettoria della lesione individuata lungo la direzione verticale dell'immagine, che corrisponde alla direzione superiore-inferiore di movimento. In particolare, il valore di fase viene ricavato facendo un'interpolazione lineare tra i picchi di fine espirazione identificati sulla traiettoria della lesione. Per il calcolo della posizione media della lesione per ogni fase respiratoria, invece, le proiezioni acquisite durante tutta la scansione CBCT vengono suddivise in dieci intervalli in base alla fase associata. Per ogni intervallo di fase la posizione media 3D della lesione viene calcolata facendo l'intersezione tra le rette retroproiettate per le immagini appartenenti a quell'intervallo. Tale approccio richiede che la procedura di tracking 2D della lesione sulle immagini CBCT venga effettuata a priori su tutte le proiezioni acquisite durante l'intera scansione e risulta inoltre fortemente dipendente dall'accuratezza con cui viene identificato il target sulle immagini. A causa del basso contrasto delle lesioni polmonari e della sovrapposizione delle strutture anatomiche circostanti, il tracking 2D può però risultare poco accurato e limitato ad un range ristretto di proiezioni CBCT.

Nel presente lavoro di tesi, invece, per la ricostruzione della posizione media assunta dalla lesione durante la scansione CBCT viene utilizzato un modello di movimento respiratorio paziente-specifico ricavato dalla 4D CT di pianificazione e adattato alla specifica seduta di trattamento per compensare possibili variazioni inter-frazioni della linea di base del tumore. Tale approccio sfrutta quindi le informazioni di movimento ricavate in fase di pianificazione da immagini CT ad alta qualità, che forniscono una descrizione dettagliata e paziente-specifica del pattern della lesione durante i vari cicli respiratori, senza dipendere dal tracking della lesione in 2D sulle immagini CBCT, che può invece risultare poco accurato a causa del basso contrasto del target. Oltre alla maggior accuratezza, la strategia implementata consente anche di effettuare una ricostruzione in tempo reale, e non a posteriori, della traiettoria 3D della lesione durante scansioni CBCT. Per quanto riguarda invece il calcolo della fase respiratoria associata a ogni proiezione, in questo lavoro si utilizza il segnale di superficie acquisito con sistemi ottici in modo sincrono alle immagini CBCT, opportunamente correlato al movimento della superficie esterna ricostruita dai volumi della 4D CT di pianificazione. Nello specifico, la fase per ciascuna immagine viene calcolata applicando al segnale di superficie la Trasformata di Hilbert, che consente di tener conto dell'isteresi e delle possibili irregolarità nel movimento respiratorio, che invece non vengono considerate con l'interpolazione lineare.

5.2 Modelli di correlazione

Nel presente lavoro di tesi sono stati confrontati diversi modelli con complessità crescente per correlare lo spostamento della superficie esterna e il movimento della lesione interna. Tali modelli includono metodi più semplici basati su modelli di stato lineari o quadratici, implementati anche nei sistemi attuali di tumour tracking applicati clinicamente in trattamenti di radioterapia convenzionale [Kilby 2010]. Sono stati inoltre testati modelli più complessi basati su reti neurali e sistemi fuzzy, proposti in letteratura per aumentare l'accuratezza e la robustezza di stima della lesione rispetto ai modelli lineari, soprattutto in presenza di irregolarità respiratorie [Torshabi 2010]. Per tutte le diverse strategie analizzate, i modelli di correlazione sono stati costruiti fornendo in ingresso il segnale respiratorio surrogato e la corrispondente traiettoria 3D della lesione estratta dai dati della prima CBCT. In particolare, sono stati costruiti tre modelli per correlare separatamente il segnale surrogato di superficie con le singole direzioni spaziali di movimento della lesione. L'errore di stima della traiettoria della lesione con i modelli di correlazione è stato calcolato sia sulla prima scansione CBCT utilizzata per la costruzione dei modelli stessi, sia sulla seconda scansione CBCT, per valutare la capacità di generalizzazione dei modelli in presenza di nuovi ingressi. L'errore è stato calcolato come distanza 3D tra la posizione della lesione stimata con i modelli di correlazione e la posizione di riferimento identificata sulle immagini CBCT.

Per la scelta dei parametri ottimi che definiscono i modelli di correlazione basati su reti neurali e sistemi fuzzy, è stata effettuata un'analisi di sensitività iniziale per valutare l'errore di tracking al variare del numero di neuroni delle reti e del numero di funzioni di appartenenza per la classificazione dei dati nei sistemi fuzzy. Gli errori sono risultati minimi in corrispondenza di architetture più semplici dei modelli, rappresentate da reti neurali con due neuroni e sistemi fuzzy con due funzioni di appartenenza. In generale, per tutti i modelli proposti, gli errori di tracking valutati rispetto alla traiettoria 3D della lesione ricostruita a partire dai dati della prima acquisizione CBCT, utilizzati per l'addestramento dei modelli stessi, sono risultati minori rispetto a quelli valutati sui dati della seconda CBCT di testing (Tabelle 4.6 e 4.7). Anche se non si sono ottenute differenze significative tra le uscite dei diversi metodi di correlazione analizzati, i modelli di stato lineari hanno mostrato generalmente prestazioni peggiori rispetto ai metodi non lineari, sia per il testing sulla prima che sulla seconda CBCT. Le distanze 3D calcolate tra la posizione effettiva e stimata della lesione per i modelli lineari sono risultate in media su tutti i pazienti pari a 1.14 e 1.63 mm per il testing sulla prima e sulla seconda CBCT, rispettivamente. Tra i modelli non lineari, quelli che hanno mostrato i risultati migliori sono state le reti neurali, con le quali si sono registrati errori medi di tracking 3D pari a 1.07 mm per la prima scansione CBCT e

1.56 mm per la seconda CBCT. L'errore massimo di stima della posizione 3D della lesione ottenuto con le reti neurali è risultato di 2.06 mm per il paziente P5, come risulta dalla Tabella 4.7. La tecnica proposta ha mostrato buone prestazioni anche in presenza di irregolarità respiratorie. Ad esempio, per il paziente P2, che mostra andamenti irregolari della fase e dell'ampiezza del respiro (Figura 4.9), si sono registrati errori di tracking 3D con le reti neurali pari a 1.60 mm.

L'accuratezza di tracking è stata inoltre valutata per ogni singola direzione spaziale di movimento della lesione (Figura 4.6). Come risulta dalla Tabella 4.8, gli errori maggiori si sono registrati in direzione medio-laterale (0.78 mm) e antero-posteriore (0.76 mm), che è maggiormente influenzata dal movimento respiratorio. Lo spostamento delle lesioni nei pazienti analizzati è infatti risultato generalmente maggiore lungo la direzione AP, con valori medi di ampiezza pari a 5.09 mm. È stata inoltre riscontrata una correlazione significativa tra l'errore di tracking per la coordinata antero-posteriore e la corrispondente ampiezza di movimento della lesione, indicando quindi che l'errore di stima della posizione del target aumenta al crescere della sua ampiezza di movimento. L'errore maggiore lungo la direzione AP è stato registrato per il paziente P5 (0.94 mm), che presenta l'ampiezza massima in tale direzione di 6.74 mm (Tabella 4.8). I valori di ampiezza limitati che si sono ottenuti nei pazienti considerati è legato al fatto che le lesioni sono localizzate nel lobo superiore del polmone, dove il range di movimento legato al respiro è più contenuto rispetto alla regione addominale a causa della presenza della gabbia toracica che limita l'espansione dei polmoni. Non è stato tuttavia possibile includere nel presente studio pazienti con lesioni nel lobo inferiore dei polmoni, che presentano quindi maggiori ampiezze di movimento, in quanto, come specificato nella Sezione 3.1, il protocollo clinico adottato presso il CLB prevede per il paziente con lesioni nel lobo inferiore l'utilizzo della compressione addominale, che impedisce l'acquisizione della superficie esterna con i sistemi ottici di sala. In futuro, si prevede di testare la tecnica proposta su un numero maggiore di pazienti con lesioni posizionate nelle diverse regioni polmonari, per valutare l'accuratezza di tracking anche in presenza di ampiezze di movimento della lesione maggiori.

Nell'attività di tesi sono stati inoltre valutati gli errori di stima della posizione della lesione utilizzando come ingresso ai modelli di correlazione non solo il segnale surrogato complessivo estratto dall'intera superficie esterna del paziente, ma anche i segnali ricavati considerando separatamente i contributi dei punti appartenenti alle regioni toracica e addominale. Nonostante tali regioni presentino diversi pattern respiratori in termini di ampiezza e fase (Figura 4.9), non è stata riscontrata nessuna differenza significativa tra le performance dei modelli considerando separatamente il surrogato estratto dal torace e dall'addome. Gli errori di tracking 3D ottenuti in media con le

reti neurali sulla seconda CBCT di testing sono risultati leggermente inferiori per il segnale addominale (1.66 mm) rispetto a quello toracico (1.76 mm). Ciò può essere legato al fatto che l'informazione di movimento legato alla respirazione si concentra prevalentemente nella porzione addominale della superficie esterna del paziente, che fornisce quindi un segnale surrogato respiratorio più significativo e robusto per implementare la correlazione interno-esterno. Dalla Figura 4.10 si può osservare comunque che la miglior accuratezza di tracking della lesione si ottiene considerando l'informazione proveniente da tutta la superficie toraco-addominale del soggetto, rispetto al considerarne solamente alcune porzioni. Questo risultato conferma quindi che la stima della posizione del target migliora costruendo i modelli di correlazione sulla base di una porzione più ampia della superficie esterna, che comprende sia la regione toracica che addominale.

5.3 Vantaggi e svantaggi della tecnica sviluppata

In questa sezione sono analizzati i vantaggi e gli svantaggi della tecnica di tumour tracking implementata nel presente lavoro di tesi rispetto ai metodi attualmente impiegati nella pratica clinica per i trattamenti radioterapici di lesioni in distretti extra-cranici. Rispetto alle tecniche alternative per la compensazione dell'organ motion basati sul breath-hold o sul gating, la strategia di tumour tracking consente di avere un'erogazione continua e più efficiente della dose di radiazione, non limitata a determinati intervalli del ciclo respiratorio. Oltre a ridurre la durata complessiva della seduta di trattamento, la tecnica di tumour tracking permette anche al paziente di respirare liberamente senza dover eseguire alcuna manovra forzata, che potrebbe risultare complicata in pazienti affetti da disturbi respiratori [Sregni 2012]. La tecnica proposta si differenzia anche dalle tecniche di tumour tracking dirette, che si basano su acquisizioni radiografiche singole o doppie per la localizzazione in 2D o 3D della lesione. Tali metodi possono essere applicati solamente per un limitato intervallo di tempo, a causa dell'invasività delle radiazioni ionizzanti impiegate [Rottmann 2010]. Nell'approccio di tumour tracking proposto, invece, la posizione 3D della lesione è stimata in modo indiretto a partire dallo spostamento della superficie esterna del soggetto, che è rilevato tramite sistemi ottici non invasivi montati in sala di trattamento. Sono previste acquisizioni radiografiche all'inizio del trattamento per l'inizializzazione dei modelli di correlazione interno-esterno e anche periodicamente durante il trattamento stesso per l'aggiornamento dei modelli, con una frequenza però non superiore a un'immagine al minuto. Tale metodo indiretto di tumour tracking risulta quindi meno invasivo rispetto alle tecniche dirette, in quanto prevede una minor quantità di dose rilasciata la pazien-

te, permettendo il continuo monitoraggio real-time del movimento intra-frazione della lesione per tutta la durata della seduta di trattamento.

Rispetto ai metodi di tumour tracking indiretto utilizzati attualmente nella pratica clinica, come ad esempio i sistemi commerciali CyberKnife e VERO, la tecnica proposta in questo lavoro presenta alcuni vantaggi. Nell’approccio implementato, la costruzione dei modelli di correlazione interno-esterno si basa sulle immagini CBCT, la cui acquisizione è solitamente prevista nei trattamenti radioterapici ad alta precisione per verificare, all’inizio di ogni seduta, il corretto posizionamento del paziente rispetto alla fase di pianificazione. Non sono quindi necessarie ulteriori acquisizioni radiografiche che introdurrebbero una dose aggiuntiva rispetto a quella già convenzionalmente erogata al paziente, come avviene invece nei sistemi attuali di tumour tracking, nei quali vengono acquisite doppie proiezioni a raggi X prima dell’inizio del trattamento per l’inizializzazione dei modelli di correlazione.

Un altro vantaggio del metodo investigato è rappresentato nel numero di campioni disponibili per la costruzione dei modelli di correlazione interno-esterno. Mentre nei sistemi attuali si utilizza solitamente un massimo di 15 campioni ingresso-uscita, sia per la fase di inizializzazione che di aggiornamento dei modelli, nella tecnica proposta si hanno a disposizione tutte le 650 proiezioni di una scansione CBCT completa, corrispondente a circa 2 minuti di acquisizione. In realtà nel nostro caso abbiamo potuto utilizzare solo i primi 40 secondi della scansione CBCT a causa dell’interposizione nel restante periodo dei componenti rotanti del sistema CBCT tra il paziente e le stereo-camere del sistema ottico, che quindi non hanno potuto acquisire il movimento della superficie esterna. Questo nostro limite è legato al fatto che il sistema ottico è montato lateralmente rispetto al paziente, alla stessa altezza dei componenti CBCT. Posizionando invece il sistema ottico di fronte al paziente, la superficie esterna sarebbe visibile alle stereo-camere per l’intera durata della scansione CBCT, rendendo disponibili per la costruzione dei modelli tutti i dati di movimento interno-esterno acquisiti nei 2 minuti di acquisizione con una frequenza di circa 5.5 Hz. La maggior ampiezza del dataset in ingresso permette di catturare meglio la dinamica complessa della correlazione tra il movimento del target interno e della superficie esterna legato al respiro. Ciò si traduce potenzialmente in una maggiore accuratezza nella costruzione dei modelli di correlazione e nella stima della posizione della lesione, aumentando anche la robustezza rispetto alle irregolarità del respiro, in quanto si tiene conto di un numero maggiore di cicli respiratori.

Nel presente lavoro i modelli di correlazione sono stati testati per un periodo limitato di tempo, rappresentato dai 40 secondi iniziali della seconda scansione CBCT. Per tale motivo non è stata valutata la necessità di aggiornare i modelli di correlazione, che

dovrà invece essere considerata all'aumentare del tempo esaminato, come ad esempio per l'intera durata di un trattamento radioterapico, per rispondere a eventuali variabilità e irregolarità del segnale respiratorio interno e esterno. Come nei sistemi attuali di tumour tracking, l'aggiornamento dei modelli richiederà l'acquisizione di immagini radiografiche per la localizzazione diretta della lesione. Tuttavia, poiché nel presente approccio basato su scansioni CBCT si hanno a disposizione un maggior numero di campioni ingresso-uscita per la costruzione dei modelli di correlazione, si può ipotizzare una minore necessità di aggiornamento dei modelli durante l'intero trattamento rispetto ai sistemi correnti. Il fatto di richiedere potenzialmente una minor frequenza di acquisizione delle immagini a raggi X per l'aggiornamento dei modelli limita ulteriormente la dose di radiazione somministrata al paziente. Tale ipotesi dovrà essere tuttavia verificata sperimentalmente su dati clinici, acquisendo dati di movimento interno-esterno per durate di tempo prolungate.

Un altro aspetto vantaggioso del metodo di tumour tracking proposto è rappresentato dal numero di punti utilizzati per l'analisi del movimento della superficie esterna. La tecnica presentata in questo lavoro prevede l'utilizzo di un sistema di imaging della superficie 3D markerless, basato su tecniche stereo-fotogrammetriche, che permette l'acquisizione dinamica dell'intera superficie toraco-addominale del paziente. Il segnale respiratorio surrogato usato come ingresso dei modelli di correlazione è estratto da una porzione più ampia della superficie esterna che comprende sia il torace che l'addome, fornendo informazioni sui diversi pattern respiratori inclusi nel movimento stesso della superficie. I sistemi di tumour tracking attualmente impiegati nella pratica clinica, acquisiscono invece la posizione nel tempo di un numero limitato (solitamente tre) di marcatori posti sulla superficie del paziente, fornendo una stima limitata della complessa deformazione puntuale della superficie toraco-addominale legata alla respirazione [Kilby 2010]. I risultati ottenuti nel presente lavoro (Tabella 4.7) dimostrano infatti che considerare l'informazione proveniente da tutta la superficie toraco-addominale del soggetto consente di ottenere migliori prestazioni in termini di accuratezza di stima della lesione rispetto a considerare solamente alcune porzioni di superficie.

Un possibile limite del presente metodo di tumour tracking riguarda l'approccio adottato per ottenere i dati relativi al movimento interno della lesione, necessari sia per ricavare l'uscita desiderata per l'addestramento dei modelli di correlazione sulla prima CBCT, sia per ottenere la posizione di riferimento del target per valutare l'accuratezza dei modelli sulla seconda CBCT di testing. Nel metodo implementato, la localizzazione tridimensionale della lesione viene stimata a partire dalle immagini CBCT bidimensionali, sulle quali viene identificata la lesione tumorale. Tale approccio introduce potenzialmente degli errori relativi sia alla fase di individuazione del target

sulle singole proiezioni a raggi X, sia alla fase di ricostruzione della traiettoria tridimensionale della lesione. L'entità di tali errori non è stata valutata in questo progetto di tesi, ma si è fatto riferimento a lavori scientifici simili presenti in letteratura. Nello studio di Yang et al [Yang 2012], è stato implementato un metodo di riconoscimento della lesione su immagini CBCT simile alla tecnica di esaltazione del contrasto utilizzata nel presente lavoro, che ha mostrato un'accuratezza di circa 1 mm per misure su fantoccio e 2 mm per dati di pazienti con lesioni al polmone. Becker et al, al quale ci si è ispirati per l'implementazione della tecnica di ricostruzione 3D, riporta invece un errore quadratico medio sulla traiettoria ricostruita di marcatori fiduciali impiantati di 0.2 mm per simulazioni di diversi pattern respiratori [Becker 2010].

Nonostante le incertezze introdotte per l'utilizzo dei dati CBCT, l'accuratezza di stima della posizione del target ottenuta con i modelli di correlazione interno-esterno implementati è risultata comparabile con lo stato dell'arte dei metodi di tumour tracking indiretto basati sull'acquisizione ottica di superfici. Per quanto riguarda i modelli di stato, gli errori di tracking 3D ottenuti (compresi tra 1.3 e 2.1 mm) sono confrontabili con le prestazioni dei sistemi di tumour tracking usati nella pratica clinica, basati su modelli semplici lineari o polinomiali. . Ad esempio, l'accuratezza del sistema CyberKnife, valutata in studi clinici retrospettivi su pazienti con lesioni al polmone, varia tra 0.2 e 1.9 mm nella direzione SI, tra 0.1 e 1.9 nella direzione ML e tra 0.2 e 2.5 mm in quella AP [Hoogeman 2009]. Anche i risultati ottenuti nel presente lavoro con modelli più complessi basati su reti neurali e sistemi fuzzy, che hanno mostrato errori 3D mediati su tutti i pazienti pari a 1.6 e 1.7 mm rispettivamente, risultano in linea con le performance degli stessi modelli valutati sempre su dati registrati durante una seduta di trattamento con il sistema CyberKnife. L'errore 3D medio riportato in letteratura per le reti neurali è di circa 1 mm, che però aumenta a 3.6 mm in pazienti con irregolarità respiratorie [Seregni 2013]. Per quanto riguarda i sistemi fuzzy, gli errori 3D valutati sui pazienti di controllo e con respiro irregolare sono risultati rispettivamente pari a 2.1 e 7.8 mm [Torshabi 2013].

In conclusione, questo lavoro di tesi ha confermato che l'uso di un modello di correlazione interno-esterno per la stima del movimento della lesione a partire dallo spostamento della superficie esterna è da considerarsi un'alternativa valida ai metodi di localizzazione diretta del tumore. Rispetto alle tecniche dirette, che necessitano di un continuo monitoraggio della posizione del target tramite acquisizioni di immagini a raggi X [Seppenwoolde 2007, Kilby 2010], l'approccio indiretto proposto porta ad una riduzione della dose di radiazione non terapeutica fornita al paziente. Nonostante il presente studio sia limitato ad un numero ristretto di pazienti utilizzato per la verifica sperimentale, i risultati ottenuti dimostrano la fattibilità del metodo investi-

gato di tumour tracking basato sulla costruzione dei modelli di correlazione a partire dalle scansioni CBCT di setup del trattamento. La tecnica implementata introduce dei benefici sostanziali rispetto alle tecniche di tumour tracking indirette applicate attualmente nella pratica clinica. Tali vantaggi sono legati principalmente all'utilizzo di un maggior numero di campioni per la costruzione dei modelli di correlazione interno-esterno, senza richiedere dosi aggiuntive di radiazione rispetto a quella già prevista per la fase di posizionamento del paziente, e all'utilizzo di una porzione più estesa di superficie per ricavare il surrogato respiratorio esterno. I vantaggi riportati si traducono potenzialmente in una maggior robustezza dei modelli di correlazione e in una maggiore accuratezza di stima della posizione del target.

Attualmente i metodi di tumour tracking sono applicati solamente nei trattamenti di radioterapia convenzionale a fotoni e non all'adroterapia., in quanto l'accuratezza geometrica delle tecniche attuali di localizzazione della lesione non soddisfa i requisiti più stringenti dei trattamenti con particelle cariche. Nell'ambito dell'adroterapia è infatti necessaria una maggior accuratezza di stima della posizione del target da irradiare a causa dell'elevate dosi di radiazione rilasciata dal fascio di particelle, che se non perfettamente allineato con il bersaglio può provocare danni più consistenti ai tessuti sani circostanti. I vantaggi introdotti dalla tecnica di tumour tracking proposta potrebbero migliorare la precisione nella stima della posizione intra-frazione della lesione, rappresentando quindi una possibile soluzione per estendere i metodi di compensazione dell'organ motion basati sul tumour tracking anche nell'ambito dell'adroterapia. Ciò consentirebbe di sfruttare la miglior selettività geometrica e conformazione della dose dei fasci di particelle anche per i trattamenti di lesioni soggette a movimenti respiratori, come le lesioni al polmone, fegato o pancreas, garantendo un miglior controllo locale del tumore e minimizzando l'irradiazione dei tessuti sani nelle regioni circostanti.

Bibliografia

Abdelnour AF, Nehmeh SA, Pan T. Phase and amplitude binning for 4D-CT imaging. *Phys Med Biol* 52, pp. 3515-3129 (2007).

Aliverti A, Dellacà R, Pelosi P. Compartmental analysis of breathing in the supine and prone positions by optoelectronic plethysmography. *Ann Biomed Eng* 29, pp. 60-70 (2001).

Amberg B, Romdhani S, Vetter T. Optimal step non-rigid ICP algorithms for surface registration. *Proc IEEE Conf Computer Vision and Pattern Recognition*, pp. 1-8 (2007).

Becker N., Smith WL., Quirk S. Using cone-beam CT projection images to estimate the average and complete trajectory of a fiducial marker moving with respiration, *Phys. Med. Biol.* 55 , pp. 7439–7452 (2010).

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

Bissonnette JP, Moseley D, White E, et al. Quality assurance for the geometric accuracy of cone-beam CT guidance in radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 71, pp. S57-S61 (2008).

Cheung PCF, Sixel KE, Tirona R, Ung YC. Reproducibility of lung tumor position and reduction of lung mass volume within the planning target volume using active breathing control (ABC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 57, pp. 1437-1442 (2003).

Durante M, Loeffler JS. Charged particles in radiation oncology. *Nat Rev Clin Oncol* 7, pp. 37-43 (2010).

Elekta. Management of respiratory motion?- Do hold your breath. *European Oncological Disease*, (2006).

Evans PM. Anatomical imaging for radiotherapy. *Phys Med Biol* 53, pp. R151 (1998).

- Fang Q, Boas D. Tetrahedral mesh generation from volumetric binary and gray-scale images. Proc IEEE international Symposium on Biomedical Imaging, pp. 1142-1145 (2009).
- Fassi A, Schaerer J, Riboldi M, et al. A novel CT-based contrast enhancement technique for markerless lung tumor tracking in X-ray projection images. Radiother Oncol 99, pp. S217 (2011).
- Ford EC, Mageras GS, Yorke E, et al. Evaluation of respiratory movement during gated radiotherapy using film and electronic portal imaging. Int J Radiat Oncol Biol Phys 52, pp. 522-531 (2002).
- Fuzzy Logic Toolbox User's Guide, The MathWorks (2012).
- Gabor D. Theory of communications. Journal of Institution of Electrical Engineers 93, pp. 429-457 (1946).
- Gokas SM, Yorke E. Deep inspiration breath-hold and respiratory gating strategies for reducing organ motion in radiation treatment. Semin Radiat Oncol 14, pp. 65-75 (2004).
- Hanley J, Debois MM, Mah D, et al. 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).
- Hertz J, Krogh A, Palmer RG. Introduction to the theory of neural computation, Addison Wesley Ed. (1997).
- Hiraoka M, Matsuo Y, Takayama K. Stereotactic body radiation therapy for lung cancer: achievements and perspectives. Jpn J Clin Oncol 40, pp. 846-854 (2010).
- Hoisak JD, Sixel KE, Tirona R, et al. Correlation of lung tumour motion with external surrogate indicators of respiration. Int J Radiat Oncol Biol Phys 60, pp. 1298-1306 (2004).
- Hoogeman M, Prévost JB, Nuyttens J, et al. Clinical accuracy of the respiratory tumor tracking system of the cyberknife: assessment by analysis of log files. Int J Radiat Oncol Biol Phys 74, pp. 297-303 (2009).
- Hsu A, Miller NR, Evans PM, et al. Feasibility of using ultrasound for real-time tracking during radiotherapy. Med Phys 32, pp. 1500-1512 (2005).
- Hu S, Hoffman EA, Reinhardt JM. Automatic lung segmentation for accurate quantitation of volumetric X-ray CT images. IEEE Trans Med Imaging 20, pp. 490-498 (2001).

- Hudson Beale M, Hagan MT, Demuth HB. Neural Network Toolbox User's Guide , The MathWorks (2012).
- Hughes S, McClelland J, Tarte S, et al. Assessment of two novel ventilatory surrogates for use in the delivery of gated/tracked radiotherapy for non-small cell lung cancer. *Radiation Oncology* 91, pp. 336-341 (2009).
- Hugo GD, Liang J, Yan D. Marker-free lung tumour trajectory estimation from a cone beam CT sinogram. *Phys Med Biol* 55, pp. 2637-2650 (2010).
- Ionascu D, Jiang SB, Nishioka S, et al. Internal-external correlation investigations of respiratory induced motion of lung tumors, *Med. Phys.* 34, pp. 3893-3903 (2007).
- Jaffray DA, Siewerdsen JH, Wong JW, Martinez AA. Flat-panel cone-beam computed tomography for image-guided radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 53, pp. 1337-1349 (2002).
- Jaffray DA. Image-guided radiation therapy: From concept to practice. *Semin Radiat Oncol* 17, pp. 243-244 (2007).
- Keall PJ, Kini VR, Vedam SS, Mohan R. Potential radiotherapy improvements with respiratory gating. *Australas Phys Eng Sci Med* 25, pp. 1-6 (2002).
- Keall PJ, Mageras GS, Balter JM, et al. The management of respiratory motion in radiation oncology report of AAPM Task Group 76. *Med Phys* 33, pp. 3874-3900 (2006).
- Keall PJ, Todor AD, Vedam SS, et al. On the use of EPID-based implanted marker tracking for 4D radiotherapy. *Med Phys* 31, pp. 3492-3499 (2004).
- Kilby W, Dooley JR, Kuduvalli G, et al. The CyberKnife Robotic Radiosurgery System in 2010. *Technol Cancer Res Treat* 9, pp. 433-452 (2010).
- Kim DJ, Murray BR, Halperin R, Roa WH. Held-breath self gating technique for radiotherapy of non-small-cell lung cancer: a feasibility study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 49, pp. 43-49 (2001).
- Lagerwaard FJ, Haasbeek CJ, Smit EF, et al. Outcomes of risk-adapted fractionated stereotactic radiotherapy for stage I non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 70, pp. 685-692 (2008).
- Lehmann J, Perks J, Semon S, et al. Commissioning experience with cone-beam computed tomography for image-guided radiation therapy. *J Appl Clin Med Phys* 8, pp. 21-36 (2007).

- Lewis JH, Li R, Watkins WT, et al. Markerless lung tumor tracking and trajectory reconstruction using rotational cone-beam projections: A feasibility study. *Phys Med Biol* 55, pp. 2505-2522 (2010).
- Liu HH, Balter P, Tutt T, et al. Assessing respiration-induced tumor motion and internal target volume using four- dimensional computed tomography for radiotherapy of lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 68, pp. 531-540 (2007).
- Lu W, Parikh PJ, Hubenschmidt JP, et al. A comparison between amplitude sorting and phase-angle sorting using external respiratory measurement for 4D CT. *Med Phys* 33, pp. 2964-2974 (2006).
- MacQueen JB. Some methods for classification and Analysis of Multivariate Observations. *Proc V Berkley Symposium on Mathematical Statistics and Probability* 1, pp. 281-297 (1967).
- Murphy MJ. Tracking moving organs in real time. *Semin Radiat Oncol* 14, pp. 91-100 (2004).
- Murphy MJ, Dieterich S. Comparative performance of linear and nonlinear neural networks to predict irregular breathing. *Phys Med Biol* 51, pp. 5903-5914 (2006).
- Murphy MJ, Balter j, Balter S, et al. The management of imaging dose during image-guided radiotherapy: report of the AAPM Task Group 75. *Med Phys* 34, pp. 4041-4063 (2007).
- Murphy MJ, Pokherel D. Optimization of an adaptive neural network to predict breathing. *Med Phys* 36 (2009).
- Nestle U, Weber W, Hentschel M, Grosu AL. Biological imaging in radiation therapy. role of positron emission tomography. *Phys Med Biol* 54, pp. R1-R25 (2009).
- Newhauser WD, Koch NC, Fontenot JD, et al. Dosimetric impact of tantalum markers used in the treatment of uveal melanoma with proton beam therapy. *Phys Med Biol* 52, pp. 3979-90 (2007).
- Ohara K, Okumura T, Akisada M, et al. Irradiation synchronized with respiratory gate. *Int Radiat Oncol Biol Phys* 17, pp. 853-857 (1989).
- Orecchia R, Zurlo A, Loasses A, et al. Particle Beam Therapy (Hadrontherapy): Basis for Interest and Clinical Experience. *Eur J Cancer* 34, pp. 459-468 (1998).

Pedersen An, Korreman S, Nystrom H, Specht L. Breathing adapted radiotherapy of breast cancer: reduction of cardiac and pulmonary dose using voluntary inspiration breath-hold. *Radiother Oncol* 72, pp. 53-60 (2004).

Pepin EW, Wu H, Sandison GA, et al. Site-specific volumetric analysis of lung tumour motion. *Phys Med Biol* 55, pp. 3325-3337 (2010).

Riboldi M, Orecchia R, Baroni G. Real-time tumour tracking in particle therapy: technological developments and future perspectives. *Lancet Oncol* 13, pp. e383-e391 (2012).

Rottmann J, Aristophanous m, Chen A, et al. A multi-region algorithm for markerless beam's-eye view lung tumor tracking. *Phys Med Biol* 55, pp. 5585-5598 (2010).

Ruan D, Fessler JA, Balter JM, Keall PJ. Real-time profiling of respiratory motion: baseline drift, frequency variation and fundamental pattern change. *Phys Med Biol* 54, pp. 4777-4792 (2009).

Ruan D, Fessler JA, Balter JM. Mean position tracking of respiratory motion. *Med Phys* 35, pp. 782-792 (2008).

Schaerer J, Fassi A, Riboldi M, et al. Multi-dimensional respiratory motion tracking from markerless optical surface imaging based on deformable mesh registration. *Phys Med Biol* 57, pp. 357-373 (2012).

Schardt D, Elsässer T, Schulz-Ertner D. Heavy-ion tumor therapy: Physical and radiobiological benefits. *Rev Mod Phys* 82, pp. 383-425 (2010).

Schulz-Ertner D, Jäkel O, Schlegel W. Radiation therapy with charged particles. *Semin Radiat Oncol* 16, pp. 249-259 (2006).

Seppenwoolde Y, Shirato H, Kitamura K, et al. Precise and real-time measurement of 3D tumor motion in lung due to breathing and heartbeat, measured during radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 53, pp. 822-834 (2002).

Seppenwoolde Y, Berbeco RI, Nishioka S, et al. Accuracy of tumor motion compensation algorithm from a robotic respiratory tracking system: a simulation study. *Med Phys* 34, pp. 2774-2784 (2007).

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, pp. 7053-7074 (2012).

- Seregni M, Pella A, Riboldi M, et al. Real-time tumor tracking with an artificial neural networks-based method: A feasibility study. *Phys Med*, in press (2011).
- Setiono R, Chi Kwong Hui L. Use of a Quasi-Newton Method in a Feedforward Neural Network Construction Algorithm, *Transactions on neural networks*, vol 6, no 1 (1995).
- Shackleford JA, Kandasamy N, Sharp GC. On developing B-spline registration algorithms for multi-core processors. *Phys Med Biol* 55, pp. 6329-6351 (2010).
- Sharp GC, Li R, Wolfgang J, et al. Plastimatch - An Open Source Software Suite for Radiotherapy Image Processing. *Proc XVI Int Conf on the Use of Computers in Radiation Therapy* (2009).
- Sherouse GW, Novins K, Chaney EL. Computation of digitally reconstructed radiographs for use in radiotherapy treatment design. *Int J radiat Oncol Biol Phys* 18, pp. 651-658 (1990).
- Shewchuk JR. Delaunay refinement algorithms for triangular mesh generation. *Comput Geom* 22, pp.21-74 (2002).
- Shirato H, Seppenwoolde Y, Kitamura K, et al. Intrafractional tumor motion: lung and liver. *Semin Radiat Oncol* 14, pp. 10-18 (2004).
- Shirato H, Onimaru R, Ishikawa M, et al. Real-time 4D radiotherapy for lung cancer. *Cancer Sci* 103, pp. 1-6 (2012).
- Sonke JJ, Zijp L, Remeijer P, et al. Respiratory correlated cone beam CT. *Med Phys* 32, pp 1176-1186 (2005).
- Sonke JJ, Lebesque J, van Herk M. Variability of four-dimensional computed tomography patient models. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 70, pp. 590-598 (2008).
- Spadea MF, Baroni G, Riboldi M, et al. Patient set-up verification by infrared optical localization and body surface sensing in breast radiation therapy. *Radiother Oncol* 79, pp. 170-178 (2006).
- Stergiou C, Siganos D. Neural Networks, disponibile online
http://www.doc.ic.ac.uk/~nd/surprise_96/journal/vol4/cs11/report.html.
- Takagi T, Sugeno M. Fuzzy identification of systems and its application to modeling and control. *IEEE Trans Syst Man Cybern* 15, pp. 116-132 (1985).

- Timmerman R, Paulus R, Galvin J, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for Inoperable Early Stage Lung Cancer. *JAMA*, 303 pp.1070–1076, (2010).
- Torshabi AE, 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).
- Torshabi AE, Riboldi M, Fooladi AAI, Mosalla SMM, Baroni G. An adaptive fuzzy prediction model for real time tumor tracking in radiotherapy via external surrogates. *Journal of applied clinical medical physics* 14, (2013).
- Van der Weide L, Van Sornsen de Koste JR, Lagerwaard FJ. Analysis of carina position as surrogate marker for delivering phase-gated radiotherapy. *int J Radiat Oncol Biol Phys* 71, pp. 1111-1117 (2008).
- Van Herk M. Errors and margins in radiotherapy. *Semin Radiat Oncol* 14, pp. 52-64 (2004).
- Vandemeulebroucke J, Rit S, Kybic J, et al. Spatiotemporal motion estimation for respiratory-correlated imaging of the lungs *Med Phys* 38, pp. 166-178 (2011).
- Watrous RL. Learning algorithms for connectionist networks: applied gradient methods of nonlinear optimization. *Proc IEEE First Int Conf Neural Net.* vol 2, pp. 619-627 (1987).
- Wink N, Pankin C, Solberg TD. Phase versus amplitude sorting of 4D CT data. *J Appl Clin Med Phys* 7, pp. 77-85 (2006).
- Wolthaus JW, Sonke JJ, van Herk M, Damen EM. Reconstruction of a time-averaged midposition CT scan for radiotherapy planning of lung cancer patients using deformable registration. *Med Phys* 35, pp. 3998-4011 (2008).
- Yang Y, Zhong Z, Guo X, et al. A novel markerless technique to evaluate daily lung tumor motion based on conventional cone-beam CT projection data. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 82, pp. e749-e756 (2012).