

IMPLEMENTAZIONE E VALIDAZIONE DI
METODI DI REGISTRAZIONE AUTOMATICA
PER IL POSIZIONAMENTO E
MONITORAGGIO DEL PAZIENTE IN
ADROTERAPIA

GIOVANNI FATTORI



Laurea Magistrale

Dipartimento di Bioingegneria

Ingegneria dei Sistemi

Politecnico di Milano

Luglio 2010

Giovanni Fattori: *Implementazione e validazione di metodi di registrazione automatica per il posizionamento e monitoraggio del paziente in adroterapia*,
Laurea Magistrale, Luglio 2010

RELATORE:

Chiar.mo Prof. Guido Baroni

CO-RELATORE:

Marco Riboldi, PhD

Milano

Luglio 2010

SUMMARY

Ionizing radiation plays a key role in cancer therapy. Since 1895, the date of X-rays discovery, several trials have been performed to conform the dose deposition in order to involve only the malignant tissue and to improve the necrotizing power of radiation. At present, Intensity Modulated Radio Therapy (IMRT) techniques, employing several non co-planar therapeutic beams and dynamic collimators that are able to properly conform the treatment, represent the state of the art in cancer treatment with X rays. The use of proton beams to treat cancer was first proposed by Robert Wilson in 1946, when he studied the dose-depth profile of such particles and looked at the rapid increase in energy deposition at the end of their path in an absorbing material, similar to that observed for alpha particles by Bragg and known as the Bragg peak. Hadrontherapy is a type of radiation therapy performed with hadrons, i.e. particles made of quarks like protons pions, neutrons and light ions. In general, the transition from conventional radiation to heavy particles represents a major step in terms of treatment conformation and effectiveness of the delivered dose. At the microscopic level the increase in ionization density in the terminal part of particle's path into tissue leads to a significant increase in biological effectiveness (RBE) and, as a consequence, to the release of very high local dose to DNA strands that can hamper the tumoral cells reconstruction process. In particular, carbon ions feature a particularly favorable RBE curve compared to heavier elements, allowing to irradiate the tumor volume with very high doses while the cells located on the incoming path to reach the target undergo repairable damage.

For these reasons, the Italian Ministry of Health in 2001 created the National Center of Oncological Hadrontherapy (CNAO) foundation to realize and manage the first Italian hadrontherapy center in Pavia, that was designed for treating tumors up to 23 cm WEPL (water equivalent path length) deep with proton and carbon ion beams, using the new active scanning dose-delivery technique developed at the GSI (*Gesellschaft für Schwerionenforschung*) center in Darmstadt, Germany. The active raster scanning technique for dose delivery allows for better exploitation of ion beams by using magnetic deflection of narrow pencil-like beams to cover the cross sections of the target volume; the tumor volume is divided into iso-energy slices and within each slice a regular grid of raster points is

treated serially. In particle therapy the energy released by the treatment beam and the effective dose delivered to tissues are very sensitive to density variations along the beam pathway, as reported by Moyers et al. The dependence of dose deposition from density variations needs to be included in treatment planning algorithms, which makes the definition of an isotropic geometrical Planned Target Volume (PTV) as in conventional radiotherapy unsuitable for the compensation of organ motion and setup errors. Hence the need to reproduce with submillimetric accuracy the situation considered in the treatment planning step has important implications in patient positioning. This requires the development of an integrated positioning system for hadron therapy applications that can detect, monitor and compensate for the uncertainties in the geometrical irradiation setup.

In general, the upgrade of conventional radiation to heavy particles delivered by active scanning techniques is a major step forward in terms of conformality and effectiveness of the designed therapy. This implies however the need for new and advanced patient positioning and treatment planning system to ensure that the highest available dose is released only to malignant tissues. The technological challenge is to combine the most modern techniques of image guidance with an high accuracy positioning device in an automated procedure for real-time control of the irradiation session setup. This is the approach that was followed for the CAPH system (Computer Aided Positioning in Hadrontherapy) design in CNAO. Such approach is based on the integration of a non-contact Optical Tracking System (OTS) coupled with an in-room imaging device to monitor the patient position by means of external fiducial points and anatomical landmarks, that can provide quantitative information about the quality in the therapy session setup. In the treatment room a servo-controlled six degrees of freedom robotic Patient Positioning System (PPS) automatically drives the patient to the nominal position using the feedback provided by the OTS, that is able to verify the positional repeatability in the control points (radio-opaque markers) configuration during treatment. The presence of a programmable laser projector in the therapy bunker allows to sample through the same optical system the surface of the patient as a point cloud that can be used to refine the initial registration obtained with the markers. The setup is then verified, just before radiation is delivered, by using a dedicated software that performs image-based registration between images acquired in the treatment room through the Patient Verification System (PVS) and the corresponding DRR (Digitally Reconstructed Radiograph) extracted from the treatment planning CT.

The use of advanced optical tracking technologies for real-time patient monitoring during treatment is exploited for the compensation of breathing motion, and for updating at each session the geometric relationship between internal structures and external fiducials, whose positions is continuously checked.

This thesis describes the computational methods that are applied to solve the problem of on-line setup quality evaluation, and provides the software tools to quantify and monitor patient setup based on the hybrid acquisition of markers and surface patches as allowed by the optical tracking system installed in CNAO. The whole set of algorithms has been implemented in C++ using entirely multi-platform open source libraries. Specifically image processing and visualization is performed using VTK, VTK Edge, ITK and Gdcm; TNT and Jama has been the reference for linear algebra and Dcmtk has been used to implement the bi-directional communication with CNAO Information System through the DICOM protocol. The software comes with a Qt graphical user interface (GUI) that allows to localize markers coordinates from patient volumetric DICOM datasets and to use these fiducial points to perform point based patient setup correction, and finally refine such result with the acquisition of a surface patch.

The first step to achieve the desired level of automation consist in the development of an automatic segmentation algorithm able to localize in the treatment planning CT (Computed Tomography) the coordinates of radio-opaque markers with sub-millimetric accuracy. As a first step the iper-intense structures that are visible in cranial patients have been removed by subtracting from the original volume the skull mask obtained through region growing segmentation. Then, after a tresholded marching cubes at the Hounsfield Unit of the utilized markers, a series of geometrical filters has been designed to recognize among the identified surfaces the ones belonging to aluminium markers. The implemented localization procedure ends with the calculation of marker center coordinates ; for this purpose we have compared three different approaches, characterized by increasing computational needs, such as the center of the bounding box that circumscribes the surface, the centroid of tassellation vertices and an Iterative Closest Points (ICP) surface fitting procedure with a one centimeter diameter sphere. Results show how the centroid center calculation is able to provide sufficiently accurate results with an absolute maximum error within 0.3 mm in a DICOM dataset characterized by 3 mm slice thickness and 1.27x1.27 mm in-plane pixel spacing. A sensitivity (true positive rate) of 92.27% with no false positive has been reported in

the localization of 233 markers in 35 patients. This value was obtained as the result of selective filters aiming at the required sub-millimetric accuracy: these filters prevent the identification of markers that are not rendered as sufficiently spherical due to manufacturing defects or partial volume effects.

Following marker localization from CT images, specific registration algorithms to quantify the setup quality have been implemented, in order to calculate the patient setup corrections needed to align the tumor volume to nominal treatment position, using the information provided by the optical tracking system. At this purpose, a corresponding points closed form registration algorithm that exploits quaternions as proposed by Horn, and Singular Value Decomposition (SVD) with iterative calculation of the cross-covariance matrix eigenvalues using the Newton tangents method, were compared. Though computationally efficient, the Horn method reported errors in the centimeter scale and therefore has been proved unsuitable for hadrontherapy patient positioning, where errors of a few millimeters can badly deteriorate the quality of the therapy session. On the other hand, the algorithm based on SVD provided adequate results, showing an average error of 0.036 mm on a test dataset consisting of 180 simulations in which a rigid body transformation was applied in the 10mm and 10° range for translation and rotations, respectively. The reduced computational time allows for real time execution, consistently with the sampling frequency of the optical localizer (70Hz) and clinical procedure time constraint.

A further refinement of the result obtained with corresponding point is proposed by means of a constrained surface fitting procedure that is able to profit by three-dimensional point clouds acquisition in the treatment room as allowed by the OTS. The presented method is based on finding the rigid transformation, i.e. rotations and translations, such that the points cloud fits the corresponding patient surface model in an ICP sense, and whose evolution is constrained by the physical markers that need to be placed within a user defined range of tolerance. The algorithm implements an iteratively weighted least squares minimization where the weight of fiducial points is adjusted at each iteration in order to result in consistent constrained surface matching; this provides a much higher matching accuracy and almost no additional computational load is needed compared to a classical ICP. The implemented algorithm has been proved to be comparable with the Matlab® non-linear constrained optimization tools if at least two corresponding points are provided to the optimization function. In case of rigid phantoms we measured registration errors that

are compatible with the resolution of the utilized surface dataset. When clinical data with 4.2 mm resolution were used, which includes surface deformation effects, registration errors below about 4 mm were measured. Again, the opportunity to perform the calculation in a few tenths of a second can be exploited in patient positioning and monitoring without major implications in the clinical procedure.

The results obtained in this work may lead to several possible future developments. First of all, it is necessary to validate the ICP algorithm for surface registration on a large clinical dataset including different body areas and to investigate the relationship between the final registration error and the position of surface landmarks. The need of an alternative algorithm implementation has to be assessed, for example by using the OPT++ libraries developed by the Lawrence Berkeley National Laboratory (LBNL) and Sandia National Laboratories (SNL). These libraries include constrained optimization procedures that do not require the iterative update of landmark weights. This might represent a possibility to overcome the limitations identified in the implemented procedure that has been proved to be inaccurate with fewer than three fiducial points. The analysis should be comprehensive of computational load evaluation to ensure real-time execution performance.

Another aspect that deserves attention is the assessment of patient registration errors from the clinical point of view, analyzing the mismatch in dose distribution with respect to the treatment plan by means of algebraic or Monte Carlo dose calculation.

SOMMARIO

Le radiazioni ionizzanti giocano un ruolo chiave nella terapia oncologica. Dal 1895, data della scoperta dei raggi X si è cercato di modulare la deposizione della dose in modo da interessare solamente il tessuto maligno e migliorare il potere necrotizzante della radiazione. Allo stato attuale le tecniche di *Intensity Modulated Radio Therapy* (IMRT), utilizzando numerosi fasci terapeutici non co-planari e collimatori dinamici in grado di conformare adeguatamente il trattamento, rappresentano lo stato dell'arte nella cura dei tumori con radiazioni X. L'utilizzo di fasci di protoni per il trattamento dei tumori fu proposto per la prima volta da Robert Wilson che, nel 1946 studiandone il profilo dose-profondità, osservò un rapido aumento della deposizione di energia alla fine del loro cammino in un mezzo assorbente, analogamente a quanto osservato per le particelle alfa da Bragg e noto come "picco di Bragg". L'adroterapia è un tipo di radioterapia effettuata con adroni, particelle costituite da *quark*: rientrano in questa classe protoni, pioni, neutroni e ioni leggeri. In generale, il passaggio da radiazioni convenzionali ai fasci di particelle rappresenta un passo in avanti importante in termini di conformazione del trattamento ed efficacia della dose applicata. A livello microscopico l'aumento della densità di ionizzazione nella zona terminale del cammino della particella porta ad un incremento notevole dell'efficacia biologica; il conseguente rilascio di dosi locali molto elevate nelle catene di DNA è in grado quindi di ostacolare il processo di ricostruzione delle cellule tumorali. In particolare, gli ioni carbonio presentando una curva di efficacia biologica particolarmente favorevole rispetto ad elementi più pesanti, permettono di irradiare il volume tumorale con dosi molto elevate mentre le cellule situate nel tratto percorso dalle particelle per raggiungere l'obiettivo sono sottoposte a danni sostanzialmente riparabili.

Queste caratteristiche hanno spinto il Ministero Italiano della Salute nel 2001 a creare la fondazione CNAO per costruire ed amministrare il primo centro di adroterapia in Italia con l'obiettivo di permettere il trattamento di tumori fino ad una profondità di 23 cm WEPL (percorso equivalente in acqua) con fasci di protoni e ioni carbonio utilizzando la tecnica di deposizione della dose a scansione attiva sviluppata al centro di GSI (*Gesellschaft für Schwerionenforschung*) a Darmstadt, in Germania. Questa particolare tecnica permette di sfruttare l'alta conformabilità del

trattamento caratteristica dei fasci di particelle suddividendo il volume di destinazione in piani paralleli e muovendo un fascio sottile su ciascuno strato seguendo un percorso continuo costituito da un insieme di punti discreti molto ravvicinati in modo da deporre una distribuzione uniforme di energia. Nella terapia con particelle l'energia rilasciata dal fascio di trattamento e la dose efficace somministrata ai tessuti sono molto sensibili alle variazioni di densità nei tessuti attraversati, come esposto da Moyers et al. La dipendenza della dose rilasciata dalla densità del tessuto attraversato dal fascio terapeutico deve essere inclusa negli algoritmi di pianificazione del trattamento e questo rende inadatta la definizione di un volume pianificato di trattamento (PTV) isotropo, per compensare organ motion ed errori di setup. Da qui, la necessità di riprodurre con precisione millimetrica la situazione prevista in pianificazione del trattamento con conseguenti importanti implicazioni sul sistema di posizionamento del paziente che rende necessario lo sviluppo di un sistema di posizionamento integrato per applicazioni adroterapiche che sia in grado di rilevare, monitorare e compensare le incertezze geometriche del *setup* di irradiazione.

In generale, se da un lato il passaggio da radiazioni convenzionali a particelle pesanti rappresenta un notevole passo in avanti in termini di conformazione ed efficacia della terapia, questo comporta però la necessità di nuove tecniche di gestione del fascio radiante, di posizionamento del paziente e di pianificazione del trattamento in modo da assicurare che l'elevata dose disponibile sia rilasciata solamente al tessuto maligno. La sfida tecnologica è quella di combinare le più moderne tecniche di *image guidance* con un posizionatore ad elevata precisione nell'ambito di procedure automatiche per il controllo in tempo reale del *setup* della seduta. Questo è l'approccio che è stato seguito per la realizzazione del sistema C.A.P.H. (*Computer Aided Positioning in Hadrontherapy*) a CNAO. Tale approccio si basa sull'integrazione di tecnologie video di *tracking* ottico (OTS) per monitorare senza contatto la posizione del paziente che, accoppiate a tecniche di *imaging in-room* (PVS) per la localizzazione di reperi anatomici interni, siano in grado di fornire informazioni quantitative sulla qualità dell'allestimento della seduta terapeutica. In sala trattamento un sistema robotico di posizionamento servo-controllato a sei gradi di libertà (PPS) porta il paziente in modo automatico nella posizione nominale di trattamento servendosi del *feedback* fornito dal sistema di *tracking* optoelettronico in grado di verificare la riproduzione della configurazione dei punti di controllo (*marker* radio-opachi). La presenza di un proiettore laser programmabile in sala permette di campionare, mediante lo stesso

sistema ottico, la superficie del paziente con una nuvola di punti che può essere utilizzata per perfezionare la registrazione iniziale con i soli *marker*. Il *setup*, infine, è verificato immediatamente prima di eseguire l'irradiazione grazie ad un *software* dedicato che effettua una registrazione tra le immagini del paziente acquisite in sala con il PVS e le corrispondenti DRR (*Digitally Reconstructed Radiograph*) estratte dal volume utilizzato in pianificazione. L'impiego dei più avanzati sistemi di *tracking* ottico inoltre, grazie alla possibilità di monitorare in tempo reale l'accuratezza della geometria di irradiazione nel corso del trattamento, è uno strumento utile al fine di compensare la variabilità respiratoria e nel poter aggiornare ad ogni seduta la correlazione geometrica tra reperi esterni in base ai quali il *setup* viene continuamente verificato e le strutture interne.

Il presente lavoro di tesi descrive i metodi computazionali per affrontare il problema della valutazione del *setup* terapeutico e del posizionamento del paziente sfruttando l'acquisizione ibrida di *marker* e superfici permessa dal sistema di *tracking* ottico installato a CNAO. Gli algoritmi proposti sono stati implementati in C++ utilizzando interamente librerie open source multi-piattaforma; in particolare per l'elaborazione dell'immagine e la visualizzazione sono stati usati VTK, VTK Edge, ITK e Gdcm. TNT e Jama hanno rappresentato il riferimento per l'algebra lineare ed infine, Dcmtk è stata sfruttata per l'implementazione della comunicazione bidirezionale con il Sistema Informativo di CNAO mediante protocollo DICOM. Il software è corredato da una interfaccia utente grafica (GUI) scritta in Qt che permette a partire dai dataset volumetrici dei pazienti la localizzazione delle coordinate dei marcatori ed eseguire da questi punti fiduciali la registrazione del paziente in sala e raffinando il risultato con l'inclusione nella procedura delle nuvole tridimensionali acquisite in sala di terapia.

Il primo obiettivo è stato lo sviluppo di uno strumento in grado di ricavare dall'acquisizione TC (Tomografia Computerizzata) utilizzata per la pianificazione del trattamento, le coordinate dei *marker* applicati sul paziente implementando un algoritmo di segmentazione automatico in grado di fornire la posizione dei punti di reperi con una precisione sub millimetrica. A questo scopo nel caso di pazienti cranici, sono rimosse le strutture iperintense presenti nell'*imaging* sottraendo al volume iniziale una maschera dello scalpo ottenuta con una procedura di *region growing*. Sono quindi estratte tutte le superfici al valore di intensità dei *marker* e valutate da una serie di filtri geometrici progettati per riconoscere tra le superfici individuate quelle relative ai *marker* in alluminio. La localizzazione si conclude con il calcolo delle coordinate del centro dei *marker*;

a questo proposito, sono stati confrontati tre approcci diversi in ordine crescente di peso computazionale quali il centro del parallelepipedo che circoscrive la superficie, il baricentro dei vertici della tassellazione ed il fitting con un algoritmo ICP della sfera con una superficie di diametro unitario. E' stato valutato un errore massimo assoluto per la procedura di localizzazione automatica dei marker inferiore a 0.3 millimetri su un *dataset* DICOM con *slice thickness* di 3 mm e *pixel spacing* pari a 1.27x1.27 mm. E' stata inoltre misurata una sensibilità (percentuale di veri positivi) pari al 92.27% con nessun falso positivo nella localizzazione di 233 *marker* in 35 pazienti, a partire dai volumi TC con *slice thickness* pari 3 mm. Questo valore è determinato dalla presenza di filtri particolarmente selettivi necessari per garantire l'accuratezza sub-millimetrica richiesta, che impediscono di identificare *marker* resi non sufficientemente sferici nell'*imaging* a causa di difetti di fabbricazione o effetti di volume parziale.

A partire da questi punti fiduciali sono forniti gli algoritmi di registrazione necessari per valutare la qualità del *setup* terapeutico e determinare l'eventuale correzione da applicare al paziente per riportarsi alla situazione pianificata, sfruttando l'informazione fornita dal sistema di *tracking* ottico. A tal fine sono stati messi a confronto un algoritmo di registrazione per punti corrispondenti in forma chiusa, sfruttando i quaternioni come proposto da Horn e la decomposizione in valori singolari mediante la ricerca iterativa degli autovalori della matrice di cross-covarianza utilizzando il metodo delle tangenti di Newton. Anche se computazionalmente efficiente, il metodo di Horn per la registrazione con punti corrispondenti si è dimostrato inadeguato per il posizionamento del paziente in adroterapia in cui errori millimetrici possono danneggiare gravemente la qualità della seduta terapeutica, riportando errori dell'ordine dei centimetri. L'algoritmo basato su SVD si è invece dimostrato adeguato fornendo risultati con un errore medio di 0.036 mm sul *dataset* di test, costituito da 180 simulazioni in cui al corpo rigido è stata applicata una trasformazione composta di tre traslazioni e tre rotazioni intorno agli assi principali in un *range* di ± 10 mm e $\pm 10^\circ$ rispettivamente. Il basso carico computazionale richiesto permette l'esecuzione in tempo reale, compatibilmente con la frequenza di campionamento del localizzatore ottico (70Hz). Si è dimostrato quindi che i tempi di calcolo per la procedura di registrazione non influiscono sulle tempistiche relative alle procedure cliniche.

É infine proposto un ulteriore raffinamento del risultato ottenuto con i punti corrispondenti, registrando le nuvole di punti tridimensionali acquisite in sala con l'OTS sul modello del paziente ricavato dal *dataset* volumetrico. L'algoritmo implementato è un metodo ICP (*Iterative Closest*

Points) la cui evoluzione è vincolata dalla presenza dei *marker* fisici che devono risultare necessariamente posizionati entro *range* di tolleranza imposti dall'operatore. L'algoritmo implementa un metodo iterativo di minimizzazione della distanza tra le due superfici dove il peso dato alle coppie di punti corrispondenti è valutato in ciascuna iterazione e modificato al fine di ottenere un corretto matching tra le superfici nel rispetto dei vincoli; questo permette di migliorare la registrazione del paziente in sala con un carico computazionale pressochè nullo rispetto ad un algoritmo ICP classico. Fornendo alla funzione di ottimizzazione almeno due punti corrispondenti per corpi rigidi e tre per nuvole di punti sottoposte a deformazione, l'algoritmo implementato si è dimostrato paragonabile al *tool* di Matlab® per l'ottimizzazione non lineare vincolata utilizzato come riferimento. In particolare in caso di corpo rigido sono stati misurati errori massimi di registrazione per i marker e per la nuvola di punti compatibili con la risoluzione del dataset utilizzato. Nel *dataset* clinico utilizzato, che include effetti di deformazione della superficie, campionata con risoluzione pari a 4.2 mm, sono stato misurati errori di registrazione inferiore a circa 4 mm. Anche in questo caso, la possibilità di eseguire la registrazione in pochi decimi di secondo ne permette l'utilizzo nel processo di posizionamento e monitoraggio del paziente senza particolari implicazioni sulla procedura clinica.

Il presente lavoro lascia aperti numerosi sviluppi futuri. In primo luogo, è necessario validare l'algoritmo ICP per la registrazione di superfici proposto su un vasto *dataset* clinico comprensivo di distretti corporei differenti, considerando inoltre la relazione tra l'errore di registrazione e la posizione dei punti di repere sulla superficie forniti alla procedura di ottimizzazione. È possibile valutare la necessità di implementare un'algoritmo alternativo a quello proposto, servendosi ad esempio delle librerie OPT++ sviluppate dal Lawrence Berkeley National Laboratory (LBNL) e Sandia National Laboratories (SNL). Tali librerie consentono di implementare procedure ottimizzate di minimizzazione vincolata che non richiedano un aggiornamento iterativo dei pesi. Potrebbero quindi consentire di superare i limiti evidenziati dalla procedura implementata, per la quale la soluzione calcolata diverge con un numero di punti di vincolo inferiore a tre. L'analisi deve essere comprensiva della valutazione del carico computazionale per mantenere la possibilità di eseguire la registrazione in tempo reale.

Un altro aspetto che merita particolare attenzione è la quantificazione degli errori di registrazione degli algoritmi implementati dal punto di vista clinico, analizzando mediante analisi dosimetrica algebrica o Mon-

te Carlo quale sia la variazione nella distribuzione della dose rispetto a quella pianificata a causa degli errori di *setup* dovuti agli algoritmi implementati.

RINGRAZIAMENTI

Grazie al Prof. Guido Baroni che, con la passione e l'entusiasmo che lo distinguono, ha reso possibili le scelte che ho fatto in questo percorso di Laurea Specialistica.

Un ringraziamento particolare a Marco Riboldi che mi ha seguito, supportato e sostenuto nella compilazione della tesi con competenza e pazienza davvero encomiabili.

Grazie anche a tutto il gruppo del CART Lab, soprattutto a Paolo, Marta ed Andrea, che ci sono sempre stati per aiuti, suggerimenti e consigli con professionalità ed amicizia.

Infine grazie alla mia famiglia, che mi ha sempre sostenuto e permesso di arrivare fin qui; a Chiara per essermi stata vicina in questi anni ed a tutti i colleghi incontrati nel corso degli studi.

Grazie a tutti

INDICE

I LA TERAPIA CON ADRONI ED IL PROGETTO CNAO	1
1 INTRODUZIONE	2
1.1 Fisica delle particelle	6
1.1.1 Energia e dose	8
1.1.2 Range straggling	16
1.1.3 Scattering laterale	17
1.1.4 Frammentazione nucleare	19
1.2 Dose delivery	20
1.2.1 Metodi passivi e semi-attivi di conformazione del trattamento	21
1.2.2 Scansione attiva del volume bersaglio	26
1.3 Pianificazione	28
1.4 Posizionamento pazienti	34
1.4.1 Posizione nominale ed organ motion	36
2 CNAO	40
2.1 L'adroterapia in Europa e nel mondo	40
2.1.1 Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica	48
2.2 Sistema integrato di posizionamento del paziente	52
2.2.1 Sistema di posizionamento paziente	54
2.2.2 Sistema di tracking ottico	55
2.2.3 Sistema di imaging on-line	63
2.2.4 Integrazione dei dati	64
2.3 Sperimentazione clinica	72
2.3.1 Valutazione endpoint primari	72
2.3.2 Valutazione degli "end-point" secondari	74
2.3.3 Valutazione del Rapporto rischi benefici	75
2.3.4 Significatività statistica del trial	76
2.4 Procedure cliniche	79
2.4.1 Selezione e arruolamento pazienti	79
2.4.2 Acquisizione dati	80
2.4.3 Pianificazione	81
2.4.4 Trattamento	82
II ATTIVITÀ SPERIMENTALE	84
3 SOFTWARE DI POSIZIONAMENTO PAZIENTI	85
3.1 Introduzione ed obiettivi	85

3.2	Librerie utilizzate	86
3.3	Segmentazione automatica dei marker	89
3.3.1	Algoritmo	90
3.3.2	Risultati	96
3.4	Registrazione per punti corrispondenti	97
3.4.1	Metodo Horn	99
3.4.2	Metodo SVD	101
3.4.3	Risultati	103
3.5	Registrazione punti non corrispondenti e superfici	108
3.5.1	Risultati	110
3.6	Performance	116
4	CONCLUSIONE	118
	BIBLIOGRAFIA	121

ELENCO DELLE FIGURE

Figura 1	rapporto terapeutico nella terapia oncologica	3
Figura 2	profilo dose-profondità di raggi X, γ , neutroni, protoni e ioni carbonio	3
Figura 3	rappresentazione dell'efficacia biologica in funzione della profondità di penetrazione in acqua per particelle differenti. Fonte [61]	4
Figura 4	dipendenza della dose rilasciata in funzione della profondità di penetrazione per radiazioni differenti. Fonte [3]	6
Figura 5	schematico <i>setup</i> di valutazione della dose	9
Figura 6	rilascio di energia per particelle differenti in funzione della energia della particella stessa [86]	9
Figura 7	dipendenza dell'efficacia biologica dalla dose	11
Figura 8	efficacia biologica relativa (RBE) in funzione del trasferimento di energia (LET)	12
Figura 9	relazione RBE-LET di particelle con differenti pesi atomici. Fonte [61]	14
Figura 10	efficacia biologica relativa (RBE) e capacità di ripristino dei tessuti. Fonte [61]	14
Figura 11	<i>oxygen enhancement ratio</i> (OER) ed efficacia biologica relativa (RBE)	15
Figura 12	<i>range straggling</i> in funzione dell'energia[99]	17
Figura 13	FWHM del picco di Bragg per differenti energie del fascio di particelle	17
Figura 15	<i>scattering</i> laterale per protoni, fotoni e ioni carbonio	18
Figura 14	<i>Scattering</i> laterale	18
Figura 16	frammentazione del fascio di particelle. Fonte [50]	19
Figura 17	contributo dei frammenti alla dose rilasciata	20
Figura 18	installazione per doppio <i>scattering</i> . Fonte [24]	22
Figura 20	<i>wobbling</i> del fascio e profilo della dose somministrata nel piano trasversale	23
Figura 19	sovrapposizione di profili toroidali per ottenere una dose omogenea	23
Figura 21	<i>raster scanning</i>	24
Figura 22	<i>Spread Out</i> del Picco di Bragg (SOBP) e dose efficace per ioni carbonio	25
Figura 23	dispositivo <i>range shifter</i> passivo	25
Figura 24	sistema di scansione attiva	26
Figura 25	<i>pattern</i> di scansione di tipo <i>raster</i> e <i>spot</i>	27
Figura 26	scansione attiva ed omogeneità della dose	27
Figura 27	distribuzione della fluenza di particelle nelle tre <i>slice</i> corrispondenti alla Figura24	31

Figura 28	Passaggio dallo spazio delle <i>Hounsfield Unit</i> (HU) a quello del <i>Water Equivalent Path Length</i> (WEPL)	31
Figura 29	relazione empirica tra HU e WEPL	32
Figura 30	schematico del modello <i>ray tracing</i>	33
Figura 31	differenze tra fotoni e fasci di particelle	35
Figura 32	sistemi di posizionamento	37
Figura 33	sistema di compensazione <i>on-line</i> delle deviazioni rispetto alla posizione nominale di trattamento	39
Figura 34	ciclotrone da 30 pollici	40
Figura 35	184 pollici ciclotrone	43
Figura 36	Loma Linda	44
Figura 37	trend pazienti centri protoni. Fonte [24]	44
Figura 38	Centri adroterapici giapponesi	45
Figura 39	HIT	46
Figura 40	CNAO	48
Figura 41	CNAO e progetto PIMMS/TERA	50
Figura 42	Sistema CAPH	52
Figura 43	sale CAPH	52
Figura 44	sistemi dedicati di trasporto	54
Figura 45	PPS vs OTS	58
Figura 46	calibrazione	59
Figura 47	ricostruzione 3D e distorsione	60
Figura 48	distorsione radiale	61
Figura 49	fantoccio di calibrazione	62
Figura 50	PVS	63
Figura 51	schematico dati	66
Figura 52	DICOM Protocol. Fonte [76]	68
Figura 53	OPC client-server. Fonte [53]	69
Figura 54	iKVM	71
Figura 55	CTCAE v3.0	73
Figura 56	software posizionamento integrato	86
Figura 57	schematico di integrazione librerie	89
Figura 58	schematico localizzazione <i>marker</i>	90
Figura 59	pazienti cranici	91
Figura 60	profilo di intensità di un <i>marker</i>	92
Figura 61	filtro di riconoscimento <i>marker</i>	93
Figura 63	Distanza di Hausdorff da sfera di diametro unitario	94
Figura 62	distanza tra mesh	94
Figura 64	errori nella localizzazione di <i>marker</i>	96
Figura 65	fantoccio utilizzato per l'acquisizione dei dati di validazione	96
Figura 66	<i>marker</i> difettosi	97
Figura 67	metodo di Newton delle tangenti	103
Figura 68	parametro random	104
Figura 69	errori di registrazione paziente extra-cranico	105
Figura 70	errori di registrazione paziente cranico	106
Figura 71	fantocci	112

Figura 72	ottimizzazione vincolata, risultati su <i>dataset</i> senza deformazione	113
Figura 73	ottimizzazione vincolata, risultati su <i>dataset</i> con deformazione	114
Figura 74	convergenza algoritmo ICP	115
Figura 75	Relazione tra numero di superfici segmentate e tempo necessario alla localizzazione dei <i>marker</i>	117

ELENCO DELLE TABELLE

Tabella 1	trasferimento di energia (LET) di particelle differenti in funzione del percorso residuo in acqua	13
Tabella 2	differenze e similitudini nel <i>workflow</i> di trattamento con ioni e fotoni	29
Tabella 3	attualmente in funzione	41
Tabella 4	programmati o in costruzione	42
Tabella 5	partner istituzionali entrati nella Fondazione CNAO nel 2003	49
Tabella 6	performance clinica di CNAO	51
Tabella 7	specifiche tecniche PPS	56
Tabella 8	specifiche tecniche SMART-D e proiettore laser	57
Tabella 9	specifiche PVS	64
Tabella 10	KVM specifiche	71
Tabella 11	effetti collaterali acuti valutati	72
Tabella 12	criteri volumetrici di risposta al trattamento	74
Tabella 13	Test risposta locale	77
Tabella 14	Test tossicità G3 e G4	77
Tabella 15	Pazienti idonei	79
Tabella 16	numero di triangoli per quattro marker	95
Tabella 17	riepilogo risultati registrazione per punti corrispondenti	107
Tabella 18	<i>dataset</i> corpo rigido	112
Tabella 19	PC di riferimento	116

Parte I

LA TERAPIA CON ADRONI ED IL
PROGETTO CNAO

INTRODUZIONE

Le radiazioni ionizzanti giocano un ruolo chiave nella terapia oncologica. Dal 1895, data della scoperta dei raggi X si è cercato di modulare la deposizione della dose in modo da interessare solamente il tessuto maligno e migliorare il potere necrotizzante della radiazione sui tessuti.[96] Allo stato attuale le tecniche di *Intensity Modulated Radio Therapy* (IMRT), che impiegano numerosi fasci terapeutici non co-planari e collimatori dinamici in grado di conformare adeguatamente il trattamento, rappresentano lo stato dell'arte nella cura dei tumori con radiazioni X. [95] Il miglioramento in termini di efficacia terapeutica ottenuto dalla sostituzione della radiazione elettromagnetica con neutroni ad alta energia, caratterizzati da una efficacia biologica superiore rispetto ai raggi X, è reso vano dalle problematiche di conformazione del fascio che escludono l'adozione di questo tipo di terapia nella pratica clinica. [97]

L'utilizzo di fasci di protoni per il trattamento dei tumori fu proposto per la prima volta da Robert Wilson che, nel 1946 studiando il profilo dose-profondità di queste particelle, osservò un rapido aumento della deposizione di energia alla fine del loro cammino in un mezzo assorbente, analogamente a quanto osservato per le particelle alfa da Bragg e noto come "picco di Bragg".[104] L'utilizzo quindi di particelle più pesanti rispetto ai neutroni, come ioni e protoni, rappresenta una strada per superare i limiti biologici e fisici della radioterapia convenzionale permettendo un trattamento efficace ad alta conformazione. L'adroterapia è un tipo di radioterapia effettuata con adroni, particelle costituite da *quark*: rientrano in questa classe protoni, pioni, neutroni e ioni leggeri. I primi trattamenti adroterapici furono effettuati con neutroni accelerati nel *Lawrence Berkley Laboratory* (LBL) in California negli anni dal 1930 al 1940.

L'obiettivo della radioterapia è quello di impartire la dose pianificata al volume bersaglio risparmiando il più possibile i tessuti sani circostanti. Nella Figura 1 sono indicate in funzione della dose, la curva dose-effetto relativa alla capacità di controllo locale del tumore (A) e quella riguardante la probabilità di indurre complicazioni (B). Il grafico relativo al controllo locale deve essere posizionato a valori di dose più bassi rispetto a quello dell'insorgenza di complicazioni perché il trattamento radioterapico possa essere effettuato. Il rapporto terapeutico è il rapporto $\frac{D_2}{D_1}$

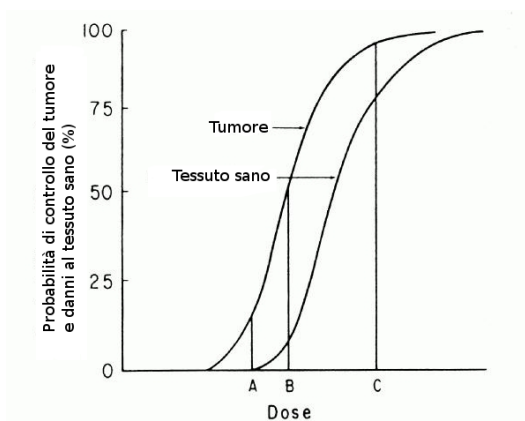


Figura 1: rapporto terapeutico nella terapia oncologica

tra la dose D_2 per cui si ha la probabilità di indurre complicazioni nel tessuto sano al 50% e la dose D_1 per cui si ha probabilità di controllare localmente il tumore nel 50% dei pazienti. L'incremento del rapporto terapeutico rispetto allo stato dell'arte delle tecniche radioterapiche in uso è un prerequisito per l'accettazione di qualsiasi terapia alternativa proposta: l'avanzamento tecnologico sarà clinicamente rilevante se la curva del controllo locale risulta traslata verso valori di dose più bassi. L'elevata precisione balistica della terapia con adroni, riferendosi alla capacità di deporre energia in modo accurato in punti arbitrari del volume bersaglio, è uno dei motivi per cui il rapporto terapeutico relativo a certi tipi di tumore, ad esempio in prossimità di organi particolarmente radio-sensibili, può aumentare molto rispetto alla terapia convenzionale con raggi X. [72, 64]

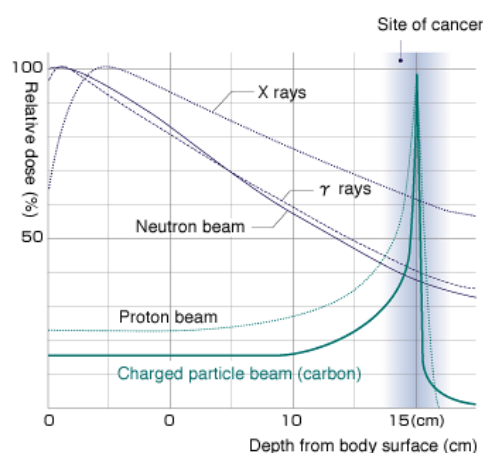


Figura 2: profilo dose-profondità di raggi X, γ , neutroni, protoni e ioni carbonio

Le curve di dose in profondità in acqua relative all'irradiazione con fasci singoli di diversi tipi di radiazione sono mostrate in Figura 2. Come si può vedere dal grafico, rispetto alle altre tecniche radioterapiche l'impiego di protoni e ioni leggeri, supponendo di centrare il picco di Bragg sull'obiettivo del trattamento, permette di minimizzare la dose ceduta ai tessuti nel tratto iniziale del loro percorso, così come

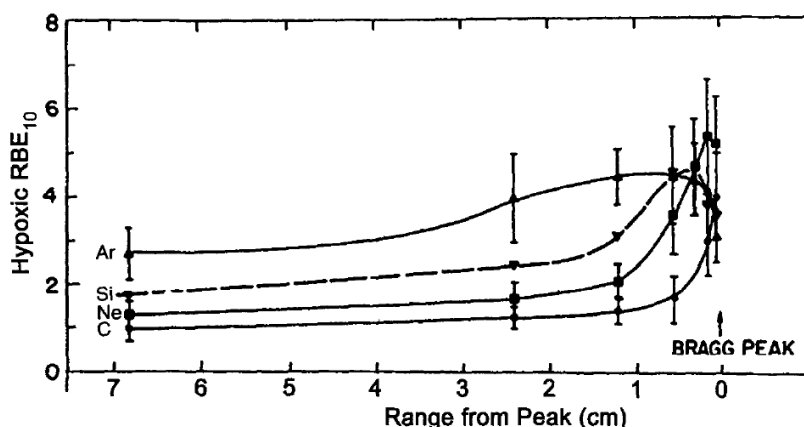


Figura 3: rappresentazione dell'efficacia biologica in funzione della profondità di penetrazione in acqua per particelle differenti. Fonte [61]

l'energia rilasciata in zone a profondità maggiori, distali rispetto al picco di Bragg. In base a queste considerazioni è possibile supporre un rapporto terapeutico almeno in linea teorica molto favorevole per la terapia con protoni e ioni.

A causa della loro alta efficacia biologica, ioni più pesanti dei protoni sono impropriamente chiamati in ambiente radioterapico "particelle pesanti" nonostante essi siano ioni leggeri nella terminologia fisica nucleare. Questo può essere giustificato considerando come a livello microscopico nel passaggio agli ioni l'aumento della densità di ionizzazione nella zona terminale del cammino della particella porti ad un incremento notevole dell'efficacia biologica che li differenzia in modo marcato da particelle più leggere come i protoni. Il conseguente rilascio di dosi locali molto elevate nelle catene di DNA è in grado quindi di ostacolare il processo di ricostruzione delle cellule tumorali.[58] In particolare, gli ioni carbonio presentando una curva di efficacia biologica particolarmente favorevole rispetto ad elementi più pesanti, permettono di irradiare il volume tumorale con dosi molto elevate mentre le cellule situate nel tratto percorso dalle particelle per raggiungere l'obiettivo sono sottoposte a danni sostanzialmente riparabili. (Figura 3)

Nei successivi paragrafi sarà esposto il razionale dell'impiego di ioni carbonio in terapia evidenziando tre proprietà fisiche e biologiche particolari [3]:

1. Gli ioni carbonio sono in grado di depositare la massima densità di energia alla fine del loro transito all'interno dei tessuti, producendo gravi danni alle cellule tumorali e risparmiando i tessuti sani
2. I fasci di ioni carbonio possono essere facilmente modellati e posizio-

nati in modo che ogni parte della lesione possa essere accuratamente irradiata con precisione ottimale. Lo *scattering* laterale (Paragrafo 1.1.3) e l'allargamento del *range* (Paragrafo 1.1.2) sono circa un terzo di quelli evidenziati nella terapia con protoni

3. I fasci di ioni carbonio rispetto ai protoni hanno un profilo di penetrazione nei tessuti favorevole in termini di efficacia biologica. Ad alte energie, nella prima parte del loro percorso sono prodotti danni riparabili ai tessuti corrispondenti, mentre negli ultimi 2-3 cm l'efficacia biologica relativa aumenta in modo significativo a valori compresi tra 2 e 5, a seconda del tipo di tumore.

In generale, se da un lato il passaggio da radiazioni elettromagnetiche a particelle pesanti rappresenta un notevole passo in avanti in termini di conformazione ed efficacia della terapia, questo comporta la necessità di nuove tecniche di gestione del fascio radiante, di posizionamento del paziente e di pianificazione del trattamento in modo da assicurare che l'elevata dose disponibile sia rilasciata solamente al tessuto maligno.[78] La possibilità di avere a disposizione energie molto elevate e la necessità di posizionare il fascio con precisione millimetrica nel volume bersaglio hanno importanti implicazioni sul sistema di posizionamento del paziente e rendono necessario lo sviluppo di un sistema di posizionamento integrato per applicazioni adroterapiche che sia in grado di rilevare, monitorare e compensare le incertezze geometriche del *setup* di irradiazione. La sfida tecnologica è quella di combinare le più moderne tecniche di *image guidance* con un posizionatore ad elevata precisione nell'ambito di procedure ad elevata automazione per il controllo in tempo reale del *setup* del paziente. Questo è l'approccio che è stato seguito per la realizzazione del sistema C.A.P.H. (*Computer Aided Positioning in Hadrontherapy*) presso il Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica (CNAO). Tale approccio si basa sull'integrazione di tecnologie video di *tracking* ottico per monitorare senza contatto la posizione del paziente che, accoppiate a tecniche di *imaging in-room* per la localizzazione di reperi anatomici interni, siano in grado di fornire informazioni quantitative sulla qualità dell'allestimento della seduta terapeutica.

Nella prima parte del presente lavoro (Capitoli 1 e 2) si porrà l'attenzione su come ottenere le specifiche di posizionamento imposte dalla necessità di una corretta somministrazione del trattamento adroterapico, evidenziando come differenti tecniche di deposizione della dose influiscano sulla precisione richiesta dal sistema di posizionamento del paziente. Verrà quindi presentato, in relazione al contesto europeo e mondiale, il

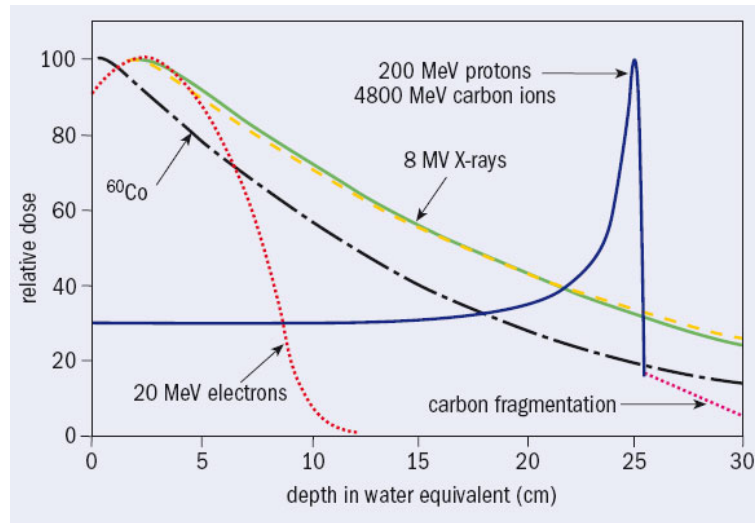


Figura 4: dipendenza della dose rilasciata in funzione della profondità di penetrazione per radiazioni differenti. Fonte [3]

Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica (CNAO) costruito a Pavia, illustrando la struttura e le tecnologie a disposizione del sistema integrato di posizionamento pazienti.

Il lavoro sperimentale che occupa la seconda parte del testo (Capitoli 3 e 4), è costituito da algoritmi e metodi necessari alla valutazione del *setup* di terapia sulla base delle informazioni fornite dal dispositivo di *tracking* ottico in sala. Verrà illustrato un algoritmo di segmentazione automatica dei *marker* necessario per determinare le coordinate dei punti di repere nei volumi CT del paziente. Infine saranno messi a confronto algoritmi di registrazione differenti in grado di utilizzare le informazioni relative a marker passivi e/o porzioni di superficie tridimensionale.

1.1 FISICA DELLE PARTICELLE

L'obiettivo principale dei trattamenti oncologici mediante radiazioni ionizzanti è il danneggiamento del DNA delle cellule tumorali. Il DNA è una struttura protetta da un sistema di riparazione estremamente elaborato, in grado di ripristinare rapidamente interruzioni singole o doppie della catena nucleotidica e di garantire così la sopravvivenza cellulare. Gli effetti biologici della terapia sono indotti dalla dose rilasciata ai tessuti irradiati ma la dose assorbita, di per sé, non è sufficiente per stimare gli effetti biologici provocati: si può sicuramente affermare che la stessa dose rilasciata da radiazioni differenti non produce uguali effetti biologici.

Con raggi X o γ la dose assorbita a livello cellulare è sostanzialmente omogenea. Per un mezzo attraversato da particelle cariche invece, la den-

sità di ionizzazione prodotta è funzione della carica e della velocità della particella. Quindi per gli ioni il calcolo della dose globale rilasciata deve tener conto della deposizione non lineare di energia lungo il percorso e della conseguente variazione di efficacia biologica: più alta è la densità di elettroni, e di conseguenza la densità di ionizzazione, maggiore sarà l'efficacia biologica della radiazione rispetto alla terapia convenzionale a raggi X, definendo così l'indice di efficacia biologica relativa (RBE- *Relative Biological Effectiveness*). È importante analizzare attentamente l'interazione tra il tessuto bersaglio ed il fascio terapeutico utilizzato così da poter determinare l'efficacia clinica teorica del trattamento. Considerando un fascio di particelle accelerate nel range di energie utili in ambito terapeutico, le interazioni con la materia sono di tre tipi:

- interazione anelastica con gli elettroni del tessuto: circa l'80% dell'energia totale disponibile è trasferita agli elettroni del mezzo che vengono movimentati con bassa energia cinetica e formano una "nube elettronica" intorno alla traiettoria del fascio data dalla ionizzazione degli atomi del tessuto.
- interazione anelastica con i nuclei del tessuto: frammentazione nucleare
- interazione elastica con gli atomi del paziente: variabilità nella distanza percorsa nei tessuti (*range straggling*) ed allargamento del fascio in direzione trasversale (*scattering*).

Gli effetti radiobiologici della terapia sono prodotti dalla ionizzazione degli atomi del bersaglio mentre lo *scattering*, la frammentazione nucleare e l'allargamento del *range* delle particelle sono importanti parametri da considerare in fase di pianificazione della terapia e di monitoraggio del paziente durante il trattamento.

L'indice RBE della terapia con protoni è generalmente 1 - 1.1, il loro effetto biologico è quindi di poco differente da quello delle radiazioni più convenzionali, mentre protoni accelerati nella parte distale del loro percorso possono avere RBE oltre 1.65.[27] La radiazione con protoni o ioni carbonio, grazie al profilo inverso della relazione tra la dose e la lunghezza percorsa nel mezzo, è in grado di deporre dosi molto elevate in profondità nel volume bersaglio. È più efficace rispetto a radiazioni sparsamente ionizzanti per cui l'indice RBE diventa molto maggiore di 1 in presenza del picco di Bragg (Figura 3): questa maggior efficacia biologica permette di incrementare il controllo delle cellule neoplastiche. Inoltre, nonostante l'analogo profilo di Bragg mostrato da fasci di protoni e ioni carbonio,

visibile in Figura 4, il maggior *scattering* laterale evidenziato dai protoni nell'attraversamento di un mezzo disomogeneo come il tessuto biologico, si traduce in una deposizione della dose più sfumata, con una penombra allargata a tutto vantaggio dell'utilizzo terapeutico degli ioni. D'altra parte, la frammentazione nucleare degli ioni carbonio produce una "coda" nel profilo di distribuzione della dose che comporta un'irradiazione dei tessuti immediatamente a valle del picco con una dose che è il 10-20% del suo valore massimo.

Nei paragrafi seguenti sarà evidenziato come il risultato delle interazioni tra le particelle del fascio e il tessuto biologico sia influenzato dal tipo di particella scelta per la terapia. Saranno inoltre analizzate differenti tecnologie di *dose-delivery* in grado di soddisfare la necessità di conformare il trattamento in modo ottimale, evidenziando come la scelta di un sistema di conformazione passivo del fascio, piuttosto che di un sistema di scansione attiva del volume bersaglio, si ripercuota sul sistema di posizionamento e monitoraggio del paziente.

1.1.1 Energia e dose

In fisica delle particelle, come unità di misura per l'energia invece del Joule [J] si utilizza l'elettron volt [eV], definito come l'energia cinetica acquistata da un elettrone libero sottoposto ad una differenza di potenziale di un Volt. Dato che l'energia di una particella, nota la carica q e la differenza di potenziale ΔV , è:

$$E = q * \Delta V \quad (1.1)$$

considerando che la carica q dell'elettrone è $1.602 * 10^{-19}$ [Coulomb] si ottiene che $1\text{MeV} = 1.602 * 10^{-12}$ [J]. A conferma della bontà di questa unità di misura si può notare come la forza dei legami elettrone-nucleo ($\sim eV$) e l'energia necessaria per rimuovere protoni o elettroni dal nucleo ($\sim \text{MeV}$) siano sicuramente meglio misurabili in elettron Volt piuttosto che in Joule.

Quando una particella accelerata è rallentata nel suo percorso in un materiale, la sua variazione di energia definita come energia media trasferita al mezzo per unità di lunghezza $[\frac{dE}{dx}]$ prende il nome di *Linear Energy Transfer* (LET) ed è negativa. La quantità positiva $S \equiv -\frac{dE}{dx} [\frac{\text{MeV}}{\text{cm}}]$ è chiamata *stopping power* del materiale e dipende dal materiale e dall'energia

della particella. Generalmente, per eliminare la dipendenza dalla densità del materiale, si parla di *mass stopping power*:

$$\frac{S}{\rho} \equiv -\frac{1}{\rho} \frac{dE}{dx} \left[\frac{\text{MeV}}{\text{g/cm}^2} \right] \quad (1.2)$$

Radiazioni con un alto valore di LET prendono il nome di radiazioni densamente ionizzanti, per differenziarle dalle radiazioni sparsamente ionizzanti caratterizzate da un basso valore di trasferimento energetico.

Definita la "fluenza" come $\Phi = \frac{dN}{dA} \left[\frac{\text{particelle}}{\text{cm}^2} \right]$, la dose fisica assorbita, o più semplicemente "dose", è l'energia per unità di massa ovvero il flusso di particelle per il *mass stopping power* visibile nell'Equazione 1.3 dove Δx , A ed N sono lo spessore e l'area del materiale ed il numero di particelle, come illustrato in Figura 5.

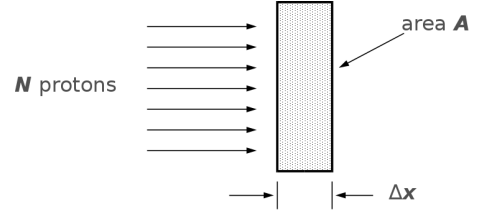


Figura 5: schematico *setup* di valutazione della dose

$$D \equiv \frac{dE}{dm} \left[\frac{\text{J}}{\text{Kg}} \right] = \frac{(dE/dx) * \Delta x * N}{\rho * A * \Delta x} = \Phi \frac{S}{\rho} \quad (1.3)$$

Come già descritto in precedenza, l'energia depositata dalla particelle cariche, come protoni o ioni pesanti, aumenta con l'avanzamento nel tessuto e raggiunge il suo massimo appena prima della fine del fascio. Questo comportamento è dovuto al fatto che il rilascio di energia (LET) dipende dalla energia della particella stessa e questa relazione è mostrata in Figura 6.

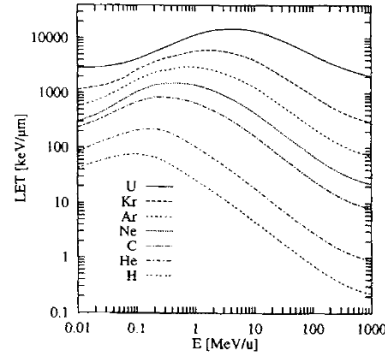


Figura 6: rilascio di energia per particelle differenti in funzione della energia della particella stessa [86]

Nel range di rilevanza per il trattamento terapeutico $[0,300] \left[\frac{\text{keV}}{\mu\text{m}} \right]$ il processo di perdita di energia è dominato dalla collisione elettronica e può essere descritto dalla formula di Bethe-Bloch[16, 19]:

$$\frac{dE}{dx} = \frac{4 * \pi * Z_{\text{eff}}^2 * Z * N}{m_e * v^2} \quad (1.4)$$

dove Z è il numero atomico del materiale attraversato, N la densità elettronica, m_e ed e massa e carica dell'elettrone, $v = \beta * c$ la velocità del proiettile e Z_{eff} la carica effettiva del proiettile che può essere approssimata mediante la formula di Barkas [11]:

$$Z_{eff} = Z * (1 - \exp(-125\beta Z^{-\frac{2}{3}})) \quad (1.5)$$

Dalla formula 1.4 è possibile notare come l'energia rilasciata aumenti al diminuire della velocità secondo un fattore $\sim \frac{1}{v^2}$ ed all'aumentare della carica come $\sim Z_{eff}^2$.

L'efficacia biologica (RBE) è definita rispetto a radiazioni sparsamente ionizzanti, per lo più raggi X o CO^{60} a 220 keV [49]. Per queste radiazioni la risposta biologica è una funzione non lineare della dose e per dosi fino ad alcuni Gray $\left[\frac{\text{Joules}}{\text{Kg}}\right]$ l'inattivazione cellulare può essere approssimata con buona precisione da una espressione lineare quadratica della dose D dove S è la frazione di cellule superstiti rispetto al totale:

$$S = S_0 \exp(\alpha D + \beta D^2) \quad (1.6)$$

La curvatura del grafico è dato dalla capacità rigenerativa dei tessuti, infatti utilizzando particelle come gli ioni carbonio, biologicamente più efficaci grazie all'aumento di perdita di energia $\frac{dE}{dx}$ nel tessuto bersaglio, il termine β diventa piccolo e la risposta alla radiazione assume caratteristiche lineari. L'RBE è definito formalmente come il rapporto tra la dose di raggi X di riferimento e particelle a parità di effetto biologico come indicato in Figura 7:

$$RBE = \frac{D_{X-ray}}{D_{particelle}} \quad (1.7)$$

L'equivalenza tra effetto massimo dal punto di vista biologico e la dose massima rilasciata è quindi valida solamente per radiazioni sparsamente ionizzanti. Per le particelle densamente ionizzanti, la qualità della radiazione e la densità di eventi ionizzanti variano col numero atomico e l'energia delle particelle stesse. Di conseguenza, la dose deve essere ponderata con l'efficacia biologica relativa (RBE). Al fine di descrivere la risposta biologica correttamente è definita una dose biologica efficace in Gray equivalenti come mostrato nell'Equazione 1.8:

$$D_{effettiva} = D * RBE \text{ [GyE]} \quad (1.8)$$

La definizione della dose efficace è fondamentale per il passaggio da una tecnica radioterapica tradizionale dove lo scopo è la deposizione di una dose omogenea a tecniche orientate ad un omogeneo effetto biologico

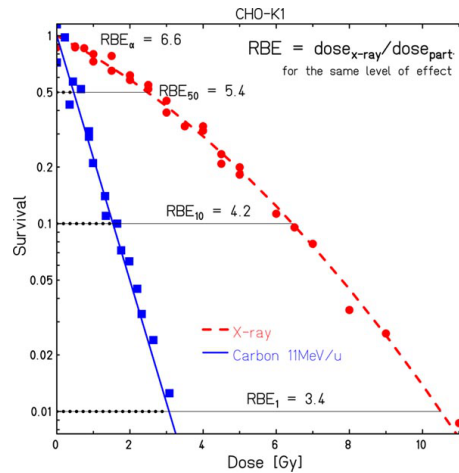


Figura 7: dipendenza dell'efficacia biologica dalla dose

pesando il trasferimento di energia ai tessuti per l'efficacia biologica relativa. Di conseguenza per il trattamento con ioni pesanti è necessario caratterizzare il fascio di trattamento in termini di energia e composizione atomica, ed avere a disposizione la corretta modellizzazione della sua interazione con la materia in modo da includere le variazioni di RBE nell'ottimizzazione della dose. Pertanto, per la dosimetria così come per la pianificazione della terapia è indispensabile valutare la dipendenza del valore di RBE da:

1. dose: RBE si riferisce ad una curva lineare quadratica funzione della dose come visto dalle equazioni 1.6, 1.7 e il suo valore dipende dalla dose stessa. In accordo con quanto mostrato in Figura 7, il valore di RBE è maggiore per dosi basse e diminuisce all'aumentare della dose.
2. LET: È stato osservato che l'efficacia biologica diventa maggiore di 1 in corrispondenza del picco di Bragg e, più precisamente, quando il valore di LET diventa più grande di $\sim 20 \frac{\text{keV}}{\mu\text{m}}$, ma rimane inferiore a $200 \frac{\text{keV}}{\mu\text{m}}$. [3] La prima soglia può essere qualitativamente compresa in quanto corrisponde a 40eV sulla scala del DNA ($\sim 2\text{nm}$), energia in grado di creare una coppia di ioni o anche ad un deposito di energia di 200eV sulla scala dell'elica della catena e delle molecole d'acqua che la circondano ($\sim 10\text{nm}$), che comporta la produzione di un cluster di 4-5 ionizzazioni. La soglia superiore è qualitativamente associabile ad un effetto di densità dei danni, che aumenta la probabilità di ricombinazione delle coppie nucleotidiche e riduce l'efficacia della radiazione. Il comportamento delle diverse specie di ioni è mostrato nella tabella 1 [21], dove è riportato il valore di LET a diversi livelli di profondità in un volume di acqua, per le

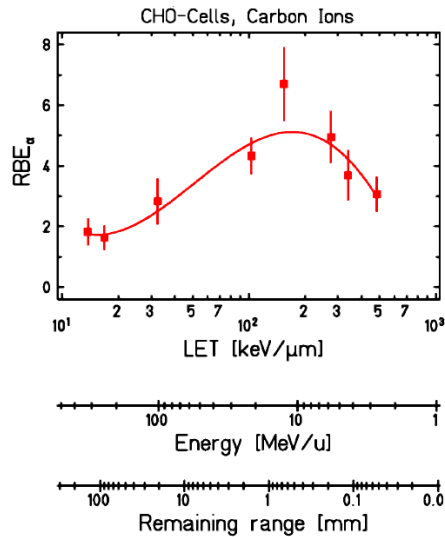


Figura 8: efficacia biologica relativa (RBE) in funzione del trasferimento di energia (LET). È visualizzata la sovrapposizione sull'asse x di LET, energia e percorso rimanente prima dell'arresto. Fonte [84]

particelle che incidono sulla superficie con l'energia necessaria a percorrere 26 cm. Lo ione carbonio presenta valori di LET al di sotto della soglia fino a circa 4 cm di residuo, ioni più pesanti invece mostrano valori superiori a $20 \frac{\text{keV}}{\mu\text{m}}$ ben prima del picco di Bragg e quindi anche nel tratto iniziale del loro percorso costituito da tessuti sani che devono essere risparmiati; per i protoni il range di elevata efficacia è limitato a pochi micrometri alla fine del tragitto, troppo piccolo per avere un significativo impatto clinico e quindi non molto diverso dalla radioterapia convenzionale in termini di qualità biologica. Questa particolarità degli ioni di carbonio ne fa la specie più interessante per l'utilizzo in applicazioni medicali ed in particolare per il trattamento di tumori profondi. Come mostrato dal grafico in Figura 8 all'aumentare dell'energia il valore di RBE aumenta fino a raggiungere un massimo per poi diminuire.

3. tipo di particella: nelle prove sperimentali, utilizzando fasci di deuterio ed elio è stato trovato un massimo nella curva RBE per valori di LET di $100 \frac{\text{keV}}{\mu\text{m}}$, valore che è stato confermato in seguito in molti altri esperimenti usando diversi tipi di cellule. [10] Per i fasci di protoni il massimo RBE è stato misurato a $25 \frac{\text{keV}}{\mu\text{m}}$ [13], per il carbonio si trova a $200 \frac{\text{keV}}{\mu\text{m}}$ [93] e per ioni più pesanti a valori più elevati di LET come mostrato in Figura 9. [57] Al crescere del numero atomico dell'elemento utilizzato, la posizione del massimo RBE si sposta verso valori di LET maggiori e la sua ampiezza decresce. La presenza di differenti massimi RBE per valori diversi di LET in elementi con

Particella	E [MeV/u]	LET [MeV/u.m] in funzione del range residuo [mm]				
		262	150	70	30	1
$M_N Z$	Range= 26 cm					
$^1H^{+1}$	200.0	0.5	0.6	0.8	1.1	4.8
$^4He^{+2}$	202.0	1.8	2.2	3.1	4.4	20.0
$^7Li^{+3}$	234.3	3.7	4.6	6.2	8.9	40.0
$^{11}B^{+5}$	329.5	8.5	10.0	13.5	19.0	87.5
$^{12}C^{+6}$	390.7	11.0	13.5	17.5	24.5	112.0
$^{14}N^{+7}$	430.5	14.5	17.5	22.5	31.5	142.0
$^{12}O^{+8}$	468.0	18.0	21.5	28.0	39.0	175.0

Tabella 1: trasferimento di energia (LET) di particelle differenti in funzione del percorso residuo in acqua

numeri atomici diversi sta ad indicare che la deposizione di energia di una particella non determina la risposta biologica da sola. La scoperta sperimentale può essere spiegata con l'ipotesi che la distribuzione locale di densità di ionizzazione lungo il percorso della particella è importante quanto l'energia del fascio. Il valore di LET fornisce la dose totale rilasciata mentre la distribuzione radiale di questa dose dipende dall'energia del proiettile. Di conseguenza è la combinazione dei due parametri, LET ed energia, che determina il valore di RBE e la sua posizione nello spettro LET. Fissato il numero atomico, la variazione di RBE a seconda della posizione nella traccia del fascio può essere facilmente spiegato qualitativamente [60]: ad alte energie il tracciato è allargato e il valore di LET è basso, e quindi gli eventi di ionizzazione avvengono grazie a particelle ben separate: elementi leggeri ad alta energia per lo più agiscono come le radiazioni sparsamente ionizzanti. Con la diminuzione dell'energia del fascio il tracciato si restringe ed il rilascio di energia o LET diventa più grande. Il danno prodotto ha così una densità locale via via maggiore con conseguente diminuzione della riparabilità della lesione ed un maggiore RBE.[44] Infine, al termine del percorso il fascio svanisce con un aumento ulteriore del LET, ottenendo una sovra-produzione di danno locale. [22] Pertanto il valore di RBE, definito come un rapporto di dose, diminuisce rapidamente oltre il massimo di Bragg. Questa diminuzione netta a valori molto piccoli al di sotto di 0.1 si trova anche in assenza di picco RBE come ad esempio per ioni molto pesanti come l'uranio o per cellule deficitarie dal punto di vista della riparazione. Per diversi numeri atomici, la

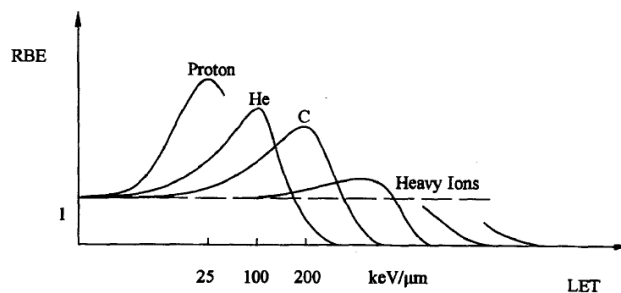
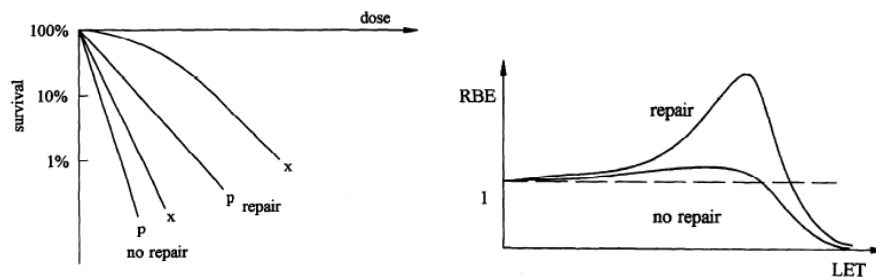


Figura 9: relazione RBE-LET di particelle con differenti pesi atomici. Fonte [61]



(a) percentuale di sopravvivenza per fotoni (p) e raggi X (x)

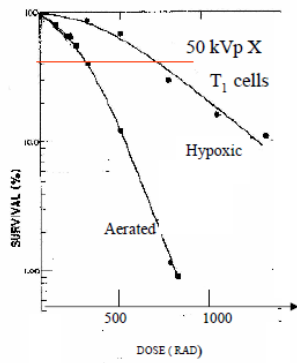
(b) RBE in funzione del LET

Figura 10: efficacia biologica relativa (RBE) e capacità di ripristino dei tessuti. Fonte [61]

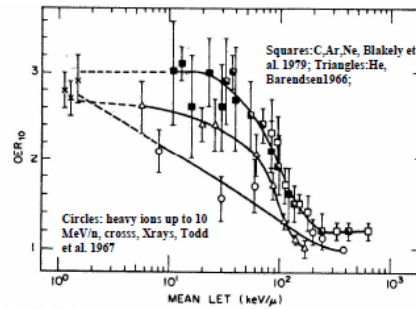
stessa densità di ionizzazione locale è ottenuta a diverse energie e valori di LET. Ogni numero atomico (Z) ha una propria dipendenza RBE-LET, all'aumentare di Z sono prodotti valori più grandi di LET e densità di ionizzazione comparabili sono realizzati in fasci di diametri più grandi, ossia a energie più elevate. Quantitativamente, questo può essere calcolato ad esempio con il modello di effetti locali (LEM) sviluppato al *Gesellschaft für Schwerionenforschung* (GSI) di Darmstadt (Germania). [85]

4. fattori biologici:

- a) capacità di ripristino: il valore massimo di RBE dipende molto dal sistema biologico. [60] È stato evidenziato sperimentalmente come i sistemi con una grande capacità di riparazione abbiano un massimo di RBE pronunciato, mentre i sistemi in cui la capacità di riparazione è ridotta o assente mostrano solo un picco superficiale. Nelle curve dose-effetto dei raggi X una curvatura pronunciata si trova se il sistema ha una forte capacità di riparazione, mentre le curve diventano più ripide se la riparazione è ridotta come mostrato in Figura 10. Questa constatazione è di grande importanza per il trattamento,



(a) confronto sopravvivenza cellulare di tessuti con assenza e disponibilità di ossigeno nella terapia con raggi X



(b) confronto tra OER del trattamento adroterapico e radioterapia convenzionale[17]

Figura 11: *oxygen enhancement ratio* (OER) ed efficacia biologica relativa (RBE)

perché normalmente nel campo di radiazione sono presenti diversi tipi di tessuto con capacità di riparazione diverse. Morte delle cellule e fibrosi sono due conseguenze delle radiazioni e sono causate da vie diverse di reazione biologica a livello cellulare. [46] Dal punto di vista clinico nel volume bersaglio è necessaria una elevata efficacia per garantire la necrosi delle cellule tumorali e si vuole evitare il danneggiamento dei tessuti sani circostanti; inoltre la presenza di effetti collaterali tardivi come la fibrosi dovrebbe essere ridotta al minimo, per quanto possibile.

- b) Ossigenazione: la presenza di ossigeno è un fattore che influenza fortemente l'efficacia della radiazione intervenendo direttamente nella capacità di ripristino dei tessuti. Con ragionamento analogo a quanto fatto per la definizione dell'efficacia biologica è possibile definire l'indice di *oxygen enhancement ratio* (OER) come il rapporto tra dose da somministrare ad un tessuto ipossico e la dose necessaria ad ottenere lo stesso effetto biologico in tessuto adeguatamente ossigenato:

$$\text{OER} = \frac{D_{\text{ipossico}}}{D_{\text{ossigenato}}} \quad (1.9)$$

Come mostrato in Figura 11a la differenza è marcata anche per il trattamento con raggi X che hanno un OER $\simeq 2.5 - 3$. Nella Figura 11b è messo a confronto l'OER per particelle pesanti e raggi X in funzione del valore di LET, evidenziando come

all'aumentare dell'energia depositata il valore di OER cali fino a scendere a valori minimi oltre i $200 \frac{\text{keV}}{\mu\text{m}}$.

Per le particelle pesanti la risposta biologica dipende in modo critico dall'energia delle particelle e dal numero atomico. L'efficacia biologica relativa (RBE) può prima aumentare di un fattore da 2 a 4 quando le particelle vengono rallentate, per poi scendere a valori inferiori a 1 oltre il picco di Bragg e la loro determinazione è cruciale per una corretta pianificazione del trattamento. [59]

Dopo il lavoro svolto a Berkeley con ioni di elio e neon, all'inizio degli anni '90, gli ioni carbonio sono stati scelti come ottimali per la terapia di tumori profondi per la maggior efficacia biologica data dalla favorevole variazione del LET lungo la traccia che permette di limitare il trattamento al volume bersaglio in modo accurato.

1.1.2 Range straggling

Data una particella con energia E , il *range* è l'integrale dell'inverso del *mass stopping power* (S/ρ) rispetto all'energia cinetica (T):

$$R = \int_0^E \frac{dT}{S/\rho} \quad (1.10)$$

Visto lo *scattering* relativamente basso delle particelle utilizzate in ambito medico, la profondità a cui si ferma il fascio è sostanzialmente uguale alla sua proiezione sull'asse longitudinale (parallelo all'asse del fascio); il *range* si può quindi considerare pari al percorso tracciato dalla particella.

Il *range straggling* si riferisce al fatto che, anche per fasci monoenergetici, la perdita di energia è un processo statistico che avviene per passi successivi discreti: questo comporta una notevole variazione nel tragitto percorso dalle particelle e dalle sue componenti secondarie generate dalla frammentazione e deviate da processi di *scattering*. La deformazione rispetto ad una condizione ideale in cui il picco di Bragg ha la forma di un impulso porta ad un profilo gaussiano con deviazione standard σ [20] [2]:

$$f(\Delta E) = \frac{1}{\sqrt{2 * \pi * \sigma}} * e^{-\frac{(\Delta E - \langle \Delta E \rangle)^2}{2 * \sigma^2}} \quad (1.11)$$

$$\sigma^2 = 4 * \pi * Z_{\text{eff}}^2 * Z_2 * N * \Delta x * \left(\frac{1 - \frac{\beta^2}{2}}{1 - \beta^2} \right) \quad (1.12)$$

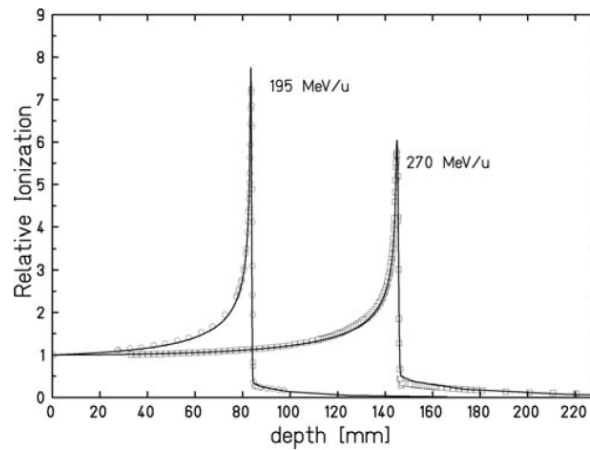


Figura 12: *range straggling* in funzione dell'energia[99]

Visto che la larghezza della campana σ_S dipende dalla profondità di penetrazione Δx della particella, per energie più alte e profondità di penetrazione maggiori la larghezza a metà altezza (FWHM) diventa più grande e l'altezza diminuisce come visibile in Figura 12.

Energia keV/ μ m	90	198	270	330
Posizione del picco [mm]	21.3	82.8	144.3	200.5
FWHM [mm]	0.7	2.3	5	7

Figura 13: FWHM del picco di Bragg per differenti energie del fascio di particelle

Valori tipici per ioni carbonio nei tessuti biologici sono presentati in Tabella 13.

Nel caso clinico di trattamento di tumori cerebrali considerando una profondità di circa 10 cm si ottiene una FWHM teorica dell'ordine dei 4-5 mm. Tuttavia a queste considerazioni nella pratica è necessario aggiungere informazioni relative alla distribuzione di densità dei tessuti attraversati che modificano ancora la dimensione del picco di dose efficace.

Nel caso di lesioni superficiali è necessario allargare artificialmente il fascio con materiali assorbenti passivi fino a raggiungere una FWHM dell'ordine dei 2 – 3 mm in modo da rendere il tempo di trattamento ragionevole per tecniche di scansione attive del volume da trattare. [100]

1.1.3 *Scattering laterale*

Per l'applicazione clinica lo *scattering* laterale del fascio assume particolare importanza. Incertezze relative al calcolo dell'allargamento laterale del fascio impediscono al pianificatore del trattamento di passare con il fascio troppo vicino a strutture critiche da salvaguardare; quanto vicino dipende dallo *scattering* laterale del fascio per lo più dovuto all'interazione di

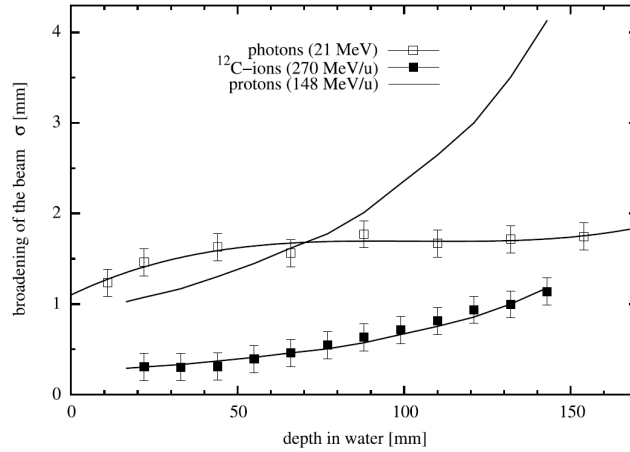


Figura 15: *scattering* laterale per protoni, fotoni e ioni carbonio

Coulomb tra il proiettile ed i nuclei del *target*. Anche la cinematica della reazione nucleare contribuisce alla larghezza laterale del fascio, prevalentemente nella parte distale della curva di Bragg dove le componenti primarie sono fermate e la dose residua è costituita dai contributi dei frammenti nucleari. [101]

Lo *scattering* di Coulomb dei proiettili è descritto in modo molto preciso dalla teoria di Molière [69]. Misure dello *scattering* di protoni hanno confermato questa teoria e la distribuzione angolare gaussiana del profilo visibile in Figura 14, per angoli piccoli valgono le relazioni:

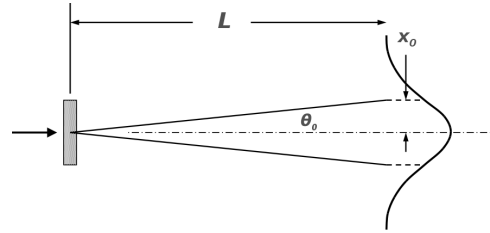


Figura 14: *Scattering* laterale

$$f(\alpha) = \frac{1}{\sqrt{2 * \pi * \sigma_{\alpha}}} \exp\left(-\frac{\alpha^2}{2\sigma_{\alpha}}\right) \quad (1.13)$$

$$\sigma_{\alpha} = \frac{14.1 \text{ MeV}}{\beta p c} Z_p \sqrt{\frac{d}{L_{rad}}} \left(1 + \frac{1}{9} \log_{10} \frac{d}{L_{rad}}\right) \quad (1.14)$$

dove p è il momento della particella, L_{rad} è la lunghezza della radiazione e d lo spessore del materiale assorbente.

Nella Figura 15 lo *scattering* laterale di un fascio di protoni ed uno di ioni con equivalente *range* sono messi a confronto con i fotoni: si può vedere come oltre i 7 cm lo *scattering* laterale dei protoni superi quello dei fotoni mentre per quanto riguarda gli ioni carbonio l'apertura del fascio è dell'ordine del millimetro ad una profondità di 20cm.

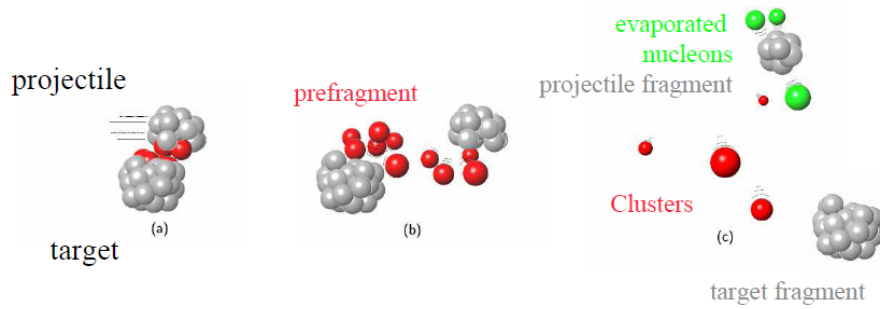


Figura 16: frammentazione del fascio di particelle. Fonte [50]

1.1.4 Frammentazione nucleare

Quando un fascio di particelle di ioni carbonio penetra in un mezzo, una piccola parte del fascio primario è soggetta a frammentazione nucleare.

Queste reazioni nucleari avvengono per lo più a energie alte di diverse centinaia di $\frac{\text{keV}}{\mu\text{m}}$ e possono essere approssimate in un processo a due fasi (Figura 16). La prima collisione che dura circa 10^{-23} sec. genera preframmenti parzialmente eccitati ed in secondo luogo, la de-eccitazione per evaporazione del nucleone e l'emissione di fotoni, formano il numero finale e la dimensione dei frammenti, che impiega da 10^{-21} a 10^{-16} sec. Senza entrare in un'analisi dettagliata dei diversi calcoli, alcune conclusioni rilevanti per la terapia possono essere tratte. [33] I fattori geometrici sono importanti e collisioni periferiche sono di gran lunga più frequenti di collisioni centrali. Nelle zone più laterali del fascio è presente solo una parziale sovrapposizione tra proiettile e nuclei bersaglio. Di conseguenza, i frammenti del proiettile rimangono di dimensioni rilevanti e viaggiano con quasi la stessa velocità in avanti. La frammentazione multipla dei prodotti di reazione in tanti frammenti è piuttosto rara. A causa della quasi imperturbata velocità dei frammenti, la frammentazione secondaria non può essere trascurata e deve essere presa in considerazione per spessori elevati di penetrazione. Infine, a causa della reazione cinematica, l'angolo di emissione dei frammenti è più grande della dispersione laterale del fascio primario elettronico data dallo *scattering* multiplo, e la coda di frammenti oltre il picco di Bragg risulta quindi piuttosto allargata. Per produrre la precisione che è indispensabile per la pianificazione del trattamento, la parametrizzazione del processo di frammentazione e la correzione di modelli tridimensionali del fascio deve basarsi su dati misurati del fenomeno piuttosto che su valori teorici. [36] Per ioni di neon la frammentazione è stata misurata da Schimmerling et al. [83] Per gli ioni carbonio, sono disponibili i dati sperimentali ricavati da Sihver et al. [89] e da Schall et al. [82].

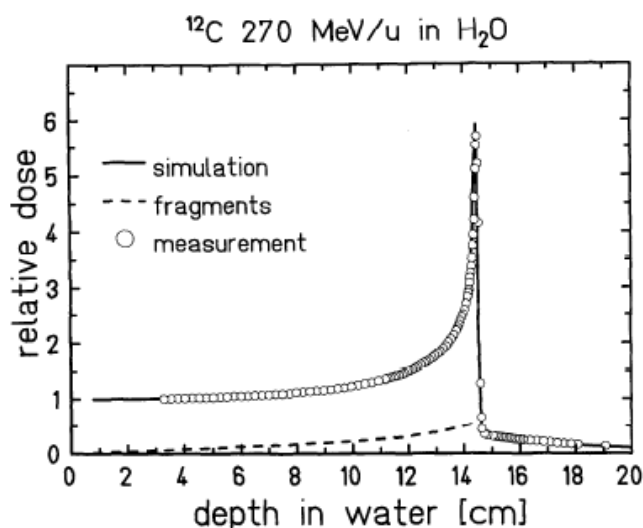


Figura 17: contributo dei frammenti alla dose rilasciata

Nella Figura 17 la curva di Bragg è divisa nel contributo portato dal fascio primario e dai frammenti. Evidentemente, la dose dei frammenti deve essere inclusa nel calcolo della dose in pianificazione del trattamento, soprattutto per una corretta descrizione della dose residua oltre il picco di Bragg.

In generale, la frammentazione del fascio tende a deteriorare le variazioni di dose a gradiente elevato, aumentando lo *scattering* laterale e longitudinale. Questo è un problema minore alle alte energie nel canale d'ingresso, ma diventa più importante nella coda costituita da frammenti leggeri a bassa energia. La frammentazione limita la scelta dell'elemento che costituisce il fascio, soprattutto nei casi in cui l'energia è variata molto grazie ad assorbitori passivi usati in terapia conformazionale. In particolare per gli ioni più pesanti come il neon è prodotta una quantità intollerabile di frammenti. Per ioni carbonio la quantità di frammenti rimane entro un limite di tolleranza quando l'energia del fascio viene regolata mediante l'acceleratore e non si utilizzano dispositivi passivi per la collimazione.

1.2 DOSE DELIVERY

Come è possibile comprendere dai risultati esposti nel paragrafo precedente, la larghezza del picco di Bragg e la dimensione laterale di un fascio di particelle sono molto più piccoli rispetto al volume del tumore da trattare. Il fascio deve quindi essere diffuso in direzione laterale e longitudinale al fine di coprire il volume target. A questo scopo sono adottate due strategie differenti: sistemi passivi per la conformazione del

fascio o, più di recente, sistemi dinamici che permettono la scansione del volume da trattare.

Nei sistemi passivi un fascio di energia pre-fissata in uscita dall'acceleratore viene modulato da materiali assorbitori e la diffusione laterale è realizzata con sistemi di *scattering*. Nel caso di sistemi di *active scanning* i *range* vengono cambiati variando attivamente l'energia delle particelle estratte, l'assenza di materiale lungo il percorso del fascio riduce i fenomeni di frammentazione e dispersione, e la dose è distribuita lateralmente per mezzo di deflessione magnetica. Entrambi i metodi hanno vantaggi e svantaggi: nei sistemi passivi, le fluttuazioni di intensità dell'estrazione del fascio non influenzano l'omogeneità della distribuzione della dose nella zona di destinazione; i sistemi attivi invece permettono una conformazione più corretta del volume irradiato nel volume bersaglio, ma sono molto sensibili ad errori di *setup* e posizionamento del paziente.

Nello sviluppo storico, i sistemi passivi sono stati i primi ad essere utilizzati a causa della scarsa qualità del fascio in uscita dai primi acceleratori e grazie alla stretta analogia con i sistemi per la conformazione della dose utilizzati in radioterapia convenzionale che ha permesso di adottare tecniche di *dose delivery* già ampiamente testate nella pratica clinica. I centri *Paul Scherrer Institute* (PSI) a Villigen (Svizzera) e *Gesellschaft für Schwerionenforschung* (GSI) di Darmstadt (Germania), hanno sviluppato per primi sistemi di gestione dinamica del fascio di protoni e ioni carbonio rispettivamente, ed hanno aperto la strada alla ricerca in questa direzione.

1.2.1 *Metodi passivi e semi-attivi di conformazione del trattamento*

La modulazione dell'energia del fascio nei sincrotroni meno recenti così come nei ciclotroni è difficile, pertanto è prodotto un fascio ad alta energia fisso in grado di soddisfare tutti i requisiti energetici per la terapia e successivamente è conformato alle necessità terapeutiche. Nella pratica quindi l'energia può essere ridotta in modo da ottenere la profondità di penetrazione massima necessaria per lo specifico paziente regolando ad esempio l'altezza di una colonna d'acqua attraversata dal fascio o mediante un *range shifter* binario.[25] I *range shifter* binari sono dischi di materiali a basso numero atomico equivalenti ai tessuti in termini di densità, come polimetil-meta-acrilato (PMMA), inseriti nel percorso della radiazione al fine di modulare l'energia. In entrambi i casi la qualità risultante del fascio è molto ridotta a causa dello *scattering* laterale, soprattutto nel caso dei protoni e della frammentazione nucleare per ioni più pesanti. Pertanto, materiali passivi di questo tipo sono di solito installati

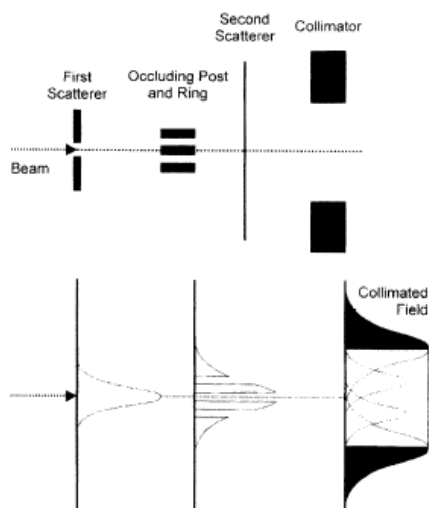


Figura 18: installazione per doppio *scattering*. Fonte [24]

prima di un magnete di curvatura utile per ripulire il fascio dai frammenti mediante selezione magnetica.

La diffusione passiva laterale del fascio è ottenuta utilizzando sistemi di *scattering* di diversa complessità. Una delle tecniche utilizzate è il metodo del doppio *scattering* in cui viene prodotta in uscita dal primo filtro una distribuzione di energia gaussiana. La parte centrale e la parte esterna di questa distribuzione è quindi eliminata da aperture ad anello e quello che rimane è reso omogeneo da un secondo filtro che fornisce una distribuzione piatta con un relativamente ripido profilo laterale (Figura 18). Questi tipi di filtri sono stati sviluppati a Berkeley e sono ora utilizzati in molte strutture. Una seconda tecnica utilizza filtri bi-materiale con materiali pesanti come il piombo nella parte centrale e leggeri all'esterno. Con una giusta combinazione di questi materiali la perdita di energia in tutta l'area del filtro rimane costante mentre la deflessione angolare al centro è più grande rispetto alle parti esterne portando così, dopo una certa distanza, ad una distribuzione sufficientemente piatta dell'energia. Questi tipi di filtri bi-materiale sono stati sviluppati ad Harvard e sono ora utilizzati anche in altri impianti. [25]

Nei sistemi passivi di conformazione del fascio una frazione importante di intensità del fascio primario è sprecata in collimatori e *range shifter*. Di conseguenza, tecniche di diffusione passiva necessitano non solo di energie più elevate di quanto richiesto per la sola necrosi dei tessuti, ma producono anche una grande quantità di neutroni scatterati. [73, 75] Nella terapia con fasci di particelle cariche, sono stati proposti vari sistemi di deflessione magnetica per produrre fasci allargati e puliti che vanno sotto il nome di metodi semi-attivi di *dose-delivery*.

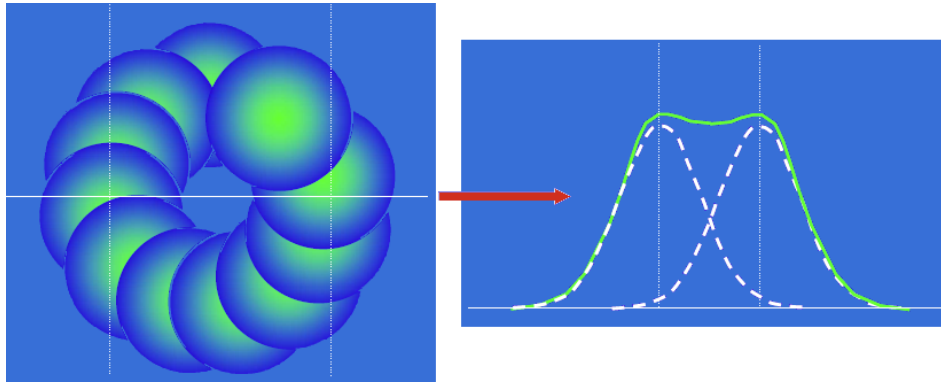


Figura 20: *wobbling* del fascio e profilo della dose somministrata nel piano trasversale

La maggior parte di questi sistemi sono costituiti da due magneti a campi perpendicolari tra loro ed ortogonali rispetto alla direzione del fascio. I magneti sono collegati ad alimentatori veloci in modo da poter accendere e spegnere separatamente i dispositivi di deflessione nelle due direzioni principali. Allo scopo di distribuire il fascio nel volume bersaglio sono utilizzati schemi differenti di attivazione: per i sistemi *wobblers* (oscillanti) le alimentazioni di entrambe le coppie di magneti sono modulate con due onde sinusoidali della stessa frequenza, per esempio di 60 Hz, sfasate di 90° . A causa dello sfasamento della corrente nei magneti, il fascio è disallineato e ruotato rispetto al suo asse e produce una distribuzione di dose a forma toroidale (Figura 20). Per raggiungere una forma sufficientemente piatta all'interno del toro sono utilizzati filtri *scatter* passivi o più spesso vengono sovrapposti tori di dimensioni differenti fino a raggiungere una distribuzione omogenea (Figura 19). In queste tecniche, il contributo di ciascun raggio deve essere adattato alla dose necessaria e l'omogeneità nel bersaglio è ottenuta percorrendo il volume molte volte, compensando così l'eventuale fluttuazione energetica del fascio in uscita dall'acceleratore.

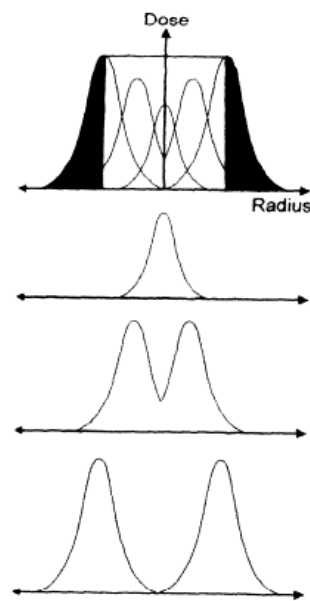


Figura 19: sovrapposizione di profili toroidali per ottenere una dose omogenea

Nella tecnica *raster-scan* sono creati dei profili di distribuzione rettangolari di diverse dimensioni modulando la corrente sui magneti in modo

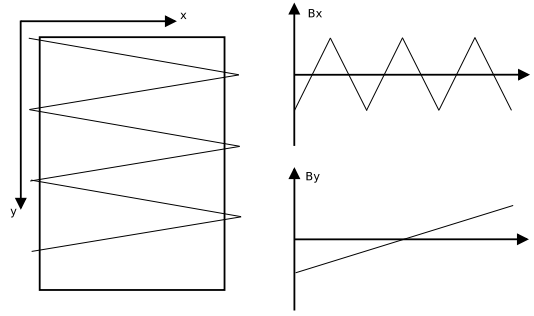


Figura 21: *raster scanning*, risultato della modulazione dei magneti di deflessione del fascio con dente di sega e rampa nelle due direzioni principali del piano trasversale

da avere una rampa su di uno e un dente di sega molto rapido sull'altro (Figura 21). Anche in questo caso, non c'è *feed-back* tra l'eventuale fluttuazione del fascio e le correnti che regolano il funzionamento dei magneti ed ancora una volta l'omogeneità del campo è garantita attraverso scansioni multiple del volume bersaglio. Nella pratica o la frequenza di scansione è alzata molto, fino a 1 kHz ad esempio, o l'intensità del fascio è ridotta al fine di realizzare un campo quanto più omogeneo possibile in seguito alla scansione ripetuta del volume. A causa dei vantaggi che portano sistemi semi-attivi di questo tipo, dispositivi *wobbler* o *raster-scan* hanno via via rimpiazzato i vecchi sistemi di *scattering* passivo.

L'obiettivo principale nella modulazione passiva del fascio è il controllo del *range* delle particelle, ovvero la sovrapposizione delle singole curve di Bragg a profondità differenti al fine di ottenere il profilo voluto dose-profondità. Nel caso di protoni, dove l'RBE gioca un ruolo di minor importanza, la sovrapposizione di numerosi picchi di Bragg consente di ottenere una distribuzione della dose sufficientemente omogenea. Per ioni più pesanti, la dipendenza dal valore di RBE deve essere inclusa nella ponderazione delle diverse curve di Bragg, al fine di conseguire un omogeneo effetto biologico. Il principio di questi modulatori di range è molto semplice: le curve di Bragg delle singole particelle con *range* diversi sono accumulate in modo da ottenere lo *spread out* /allargamento del picco di Bragg (Spread Out Bragg Peak, SOBP). In questa curva, la dose totale D ad ogni profondità z_i è una somma ponderata dei contributi d_j di n curve di Bragg il cui picco è centrato in posizioni differenti Z_i :

$$D(z_i) = \sum_{j=1}^n W_j * d_j(Z_i) \quad (1.15)$$

Questi fattori di ponderazione sono calcolati numericamente utilizzando opportuni modelli per il fascio e dipendono dalla necessità di ottenere una dose assorbita omogenea per la terapia con protoni e dalla dipendenza

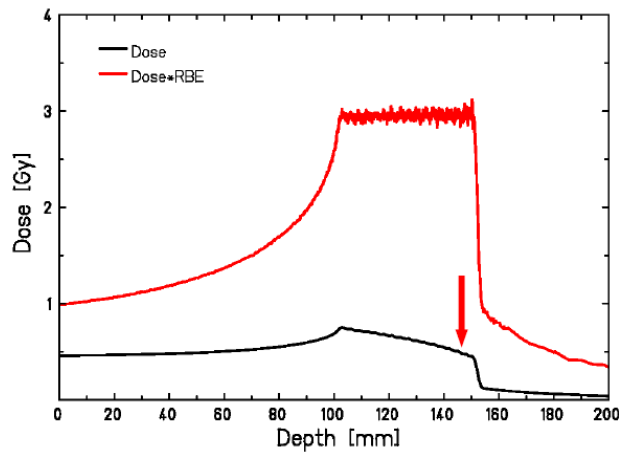


Figura 22: *Spread Out* del Picco di Bragg (SOBP) e dose efficace per ioni carbonio

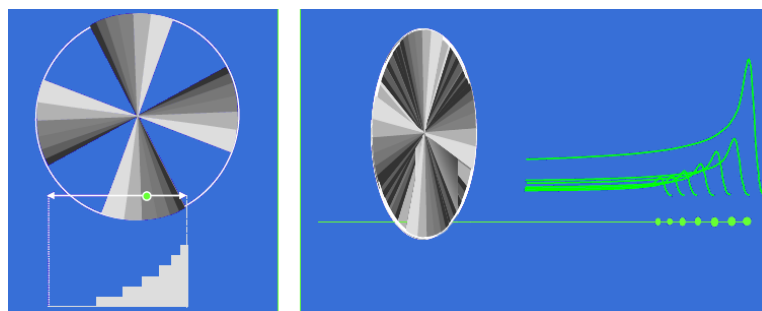


Figura 23: dispositivo *range shifter* passivo

del valore di RBE dalla profondità nel caso di ioni pesanti come ioni carbonio. Nella Figura 22 è possibile vedere come a causa della forte dipendenza dall'energia della particella sia necessario, al fine di ottenere una dose biologica effettiva uniforme, che la parte distale del *plateau* della radiazione somministrata al paziente sia inferiore rispetto a quella prossimale. Per produrre fisicamente dispositivi adatti allo scopo, questi fattori di ponderazione devono essere tradotti in una frazione di area di materiale assorbitore inserito nel percorso del fascio, al fine di spostare il picco di Bragg nella posizione voluta. Questo è realizzato attraverso la rotazione (Figura 23) o la traslazione lineare del sistema di assorbimento. Il principio di tutti questi filtri è che ogni punto della superficie da trattare sia coperta molteplici volte dalla quantità di materiale assorbitore necessaria a spostare il picco di Bragg dai punti distali del tumore alla parte prossimale del volume di destinazione (longitudinalmente). Sistemi passivi di questo tipo implicano che la forma della distribuzione della dose fisica sia specificata dalle proprietà meccaniche del filtro in uso, obbligando alla costruzione di filtri specifici per ogni paziente e per ogni frazione del trattamento.

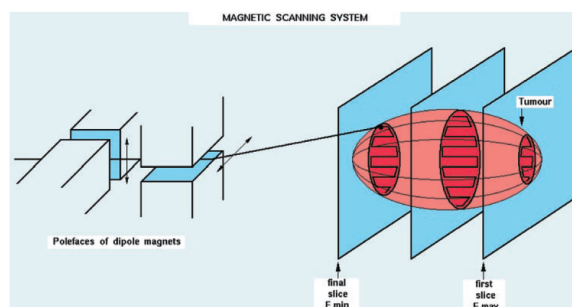


Figura 24: sistema di scansione attiva

1.2.2 Scansione attiva del volume bersaglio

I principi alla base della conformazione trattamento con modulazione attiva del fascio sono molto semplici. Il volume *target* è diviso in piccoli sotto-volumi chiamati *voxel* che devono essere riempiti con la dose appropriata o, nel caso di ioni pesanti, con l'opportuna dose efficace al fine di ottenere un effetto biologico omogeneo in tutto il volume di trattamento. Nella realizzazione pratica, ci sono alcuni vincoli, primo fra tutti il profilo particolare della curva di Bragg: il lento aumento della dose in funzione della profondità di penetrazione fa sì che ciascun *voxel* non possa essere considerato indipendente ed isolato dai suoi vicini. [51] A seconda delle dimensioni del volume di destinazione, tranne che per gli strati più distali, la pre-irradiazione, anche se parziale deve essere presa in considerazione. La dose in un *voxel* è costituita in larga parte dal picco di Bragg nel *voxel* considerato, ma anche da una componente dovuta al transito di particelle dirette a strati più profondi. Inoltre a causa della frammentazione nucleare il fascio sarà costituito non solamente da ioni primari di differenti energie ma anche da prodotti di frammentazione, tipicamente isotopi instabili del carbonio, protoni e neutroni. Questa specifica miscela di energia e componenti con numeri atomici differenti fa sì che il valore di RBE vari da *voxel* a *voxel*. [62] Tuttavia, modellizzando correttamente il fascio ed i relativi RBE, può essere calcolata la distribuzione della dose desiderata per l'effetto richiesto. Così, consegnando il numero calcolato di particelle in modo sequenziale a ciascun *voxel*, il volume di destinazione può accumulare la dose desiderata punto per punto.

La deflessione magnetica è la modalità più veloce per cambiare la direzione di un fascio di particelle cariche accelerate. Gli attuali sistemi di scansione sono basati su deviazione laterale magnetica in una sola direzione, come nel centro per la terapia a protoni PSI in Svizzera, o in due direzioni come al GSI di Darmstadt (Germania) per gli ioni di carbonio. [41, 18]

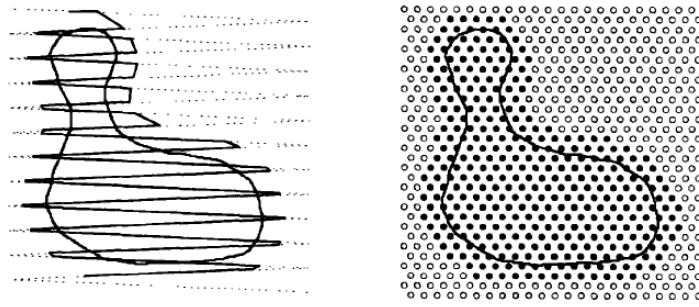


Figura 25: *pattern* di scansione di tipo *raster* e *spot*

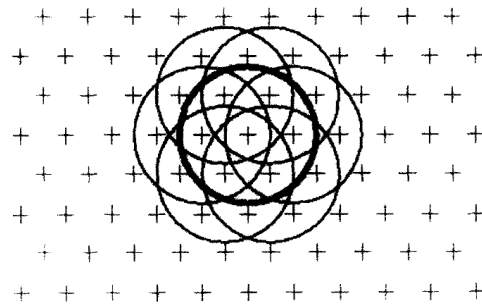


Figura 26: scansione attiva ed omogeneità della dose

Nella versione GSI, il volume di destinazione viene suddiviso in piani paralleli, perpendicolari all'asse longitudinale, su cui è necessario rilasciare lo stesso livello di energia (Figura 24) e un fascio sottile viene mosso su ciascuno strato seguendo un percorso continuo costituito da un insieme di punti discreti molto ravvicinati. L'approccio adottato al PSI è differente e prende il nome di *voxel scan*: i *voxel* sono larghi metà del diametro del fascio e distanziati l'uno dall'altro. (Figura 25) L'intensità del fascio è valutata in ciascun *voxel* ed il fascio è spento durante il passaggio da un *voxel* a quello successivo. Nell'approccio GSI i *pixel* sono molto più vicini l'uno all'altro ed il fascio viene spostato senza interruzione da *pixel* a *pixel* all'intero piano da irradiare. Per ogni punto è valutata la fluenza e raggiunta la quantità definita in fase di pianificazione il fascio è spostato al *pixel* successivo. Alle alte intensità il fascio si muove quasi continuamente lungo il percorso, mentre a basse intensità il fascio salta da *pixel* a *pixel* con piccoli passi in genere di 2 mm. La Figura 26 mostra schematicamente l'effetto della scansione con un fascio di questo tipo. Dalle simulazioni si può vedere come l'omogeneità ottimale sia ottenuta quando i *pixel* adiacenti sono distanziati circa un terzo la FWHM del singolo picco di Bragg in direzione trasversale. [41] Per ogni punto del volume saranno circa 5-6 posizioni del fascio a contribuire al rilascio della dose necessaria; questa sovrapposizione porta ad un alto grado di omogeneità, anche quando il fascio percorre una sola volta l'area. Adot-

tando una distanza maggiore tra i *pixel*, fino a metà della FWHM, piccole deviazioni nel posizionamento dell'organo bersaglio possono creare punti sovra- e sotto-esposti inficiando l'omogeneità dell'effetto biologico della terapia.

Una volta completata una *slice*, l'energia deve essere cambiata per trattare la fetta seguente che avrà necessità energetiche diverse. Anche in questo caso la variazione di energia deve essere piccola in modo da evitare di sotto-dosare delle porzioni di tessuto nella zona compresa tra i due piani. La distanza tra due fette deve essere quindi inferiore a metà larghezza del picco di Bragg in direzione longitudinale. Come già descritto in precedenza, il *range straggling* in direzione longitudinale è dell'ordine dei 5 mm oltre 10 cm di profondità: saranno quindi affiancati piani con uno *spacing* dell'ordine dei pochi millimetri. Per profondità di trattamento inferiori, le dimensioni del picco di Bragg sono ancora ridotte ed è necessario utilizzare uno *spacing* via via più basso, fino al sub millimetrico. In questo caso, per ovvi problemi di posizionamento sub millimetrico del paziente, risulta nella pratica più efficace ampliare la larghezza del picco di Bragg mediante filtraggio. [100]

L'energia del fascio può essere modificata da uno strato all'altro da assorbitori di spessore diverso o da variazioni rapide di energia nell'acceleratore. Nelle strutture per la terapia a protoni, in cui generalmente viene utilizzato un ciclotrone come fonte della radiazione, i sistemi passivi sono preferiti perché è tecnicamente difficile ottenere rapide variazioni di energia. D'altra parte, centri nati con lo scopo di effettuare terapia con particelle pesanti sono generalmente provvisti di un sincrotrone e l'energia è variata direttamente a livello dell'acceleratore, o meglio, è agevole estrarre dalla linea principale solamente le particelle con l'energia desiderata senza andare incontro a frammentazione del fascio.

1.3 PIANIFICAZIONE

Un soggetto che si deve sottoporre alla terapia adroterapica deve sottostare ad una procedura clinica simile, in linea generale, a quella della normale radioterapia: sulla base di un *dataset* volumetrico di pianificazione caratterizzato dallo stesso *setup* presente in sala di trattamento è definito un piano la cui efficacia è valutata mediante simulazione numerica prima dell'effettiva somministrazione.

La pianificazione del trattamento nella terapia con particelle inizia come la pianificazione convenzionale; sono utilizzati dispositivi di *imaging* come la risonanza magnetica (MR) e la tomografia computerizzata (CT)

#	TRATTAMENTO	C vs X
1	valutazione mediante <i>imaging</i> e test diagnostici	≈
2	registrazione dei dati di <i>imaging</i> disponibili con il volume acquisito nella stessa sede del trattamento	=
3	sulla CT di pianificazione vengono selezionati i volumi bersaglio (GTV,CTV,PTV)	≠
4	definizione degli obiettivi clinici del trattamento	=
5	creazione di diversi piani di trattamento variando l'ottimizzazione del design	≠
6	selezione del piano di trattamento o ritorno allo step precedente	=
7	finalizzazione del piano di trattamento	=
8	simulazione del piano per valutarne l'effettiva fattibilità	=
9	trattamento e verifica del trattamento	≈
10	<i>imaging</i> durante il trattamento e se necessario ritorno agli step 5 o 2	=
11	archiviazione del piano di trattamento	=
12	disponibilità per ulteriori cicli di terapia	=

Tabella 2: differenze e similitudini nel *workflow* di trattamento con ioni e fotoni

per generare un modello digitale della regione da irradiare. In questo caso però l'acquisizione dei volumi CT è obbligatoria ai fini del calcolo dosimetrico in quanto rappresenta essenzialmente la densità di elettroni nei tessuti, ed è proprio la densità di questi che determina lo *stopping power* degli ioni, e quindi la deposizione della dose ed il *range* della particella. Nella Tabella 2 sono messi a confronto i passi necessari al trattamento con fotoni e ioni carbonio; come è possibile vedere, la necessità di includere algoritmi per il calcolo della dose efficace e le differenti tecniche di *dose delivery* si riflettono in differenze ai passi di definizione del volume da trattare e pianificazione.

Il volume bersaglio in radioterapia non coincide precisamente con quello del tumore perché è necessario considerare una zona di rispetto dove possono trovarsi cellule ed infiltrazioni oncogene. Nella terapia convenzionale con radiazioni sparsamente ionizzanti, caratterizzate da un'efficacia biologica pressoché costante nel loro tragitto all'interno del corpo del paziente, è possibile compensare errori di *setup* ed *organ motion* espandendo in modo isotropo questa area di sicurezza aggiunta al volume da trattare.

Le alte dosi necessarie all'attacco delle cellule tumorali sono raggiunte sommando l'effetto di numerosi fasci di intensità opportunamente pesata.

In questo contesto sono stati definiti:

- *gross tumor volume* (GTV): estensione e posizione grossolanamente palpabile o visibile/dimostrabile della crescita tumorale
- *clinical target volume* (CTV): è il volume di tessuto che contiene il GTV e/o patologie maligne subcliniche microscopiche che devono essere eliminate
- *planning target volume* (PTV): il volume bersaglio pianificato è un concetto geometrico definito per decidere la tecnica di irradiazione appropriata in termini di numero e dimensioni dei fasci, considerando l'effetto di tutte le possibili variazioni geometriche e le incertezze al fine di assicurare che la dose prescritta sia effettivamente assorbita dal CTV

Nella terapia con particelle l'energia rilasciata dal fascio di trattamento e la dose efficace somministrata ai tessuti sono molto sensibili alle variazioni di densità nei tessuti attraversati. La necessità di considerare negli algoritmi di pianificazione la dipendenza del *range* delle particelle dal *mass stopping power* (Equazione 1.10) e la relativa variazione nel profilo RBE rende inadatta, al fine di compensare errori di *setup* ed *organ motion*, la definizione di un PTV geometrico isotropo limitandone l'utilizzo alla definizione della sola dimensione trasversale del fascio in sistemi di *dose delivery* passivi. [70, 31]

Mentre nella terapia con fotoni devono essere considerati solo alcuni campi di irradiazione, nel caso di tecniche a scansione attiva la possibilità di trattare in modo pressoché puntiforme il volume bersaglio rende necessaria una pianificazione "inversa", ovvero la valutazione della fluenza delle particelle, per ogni singolo punto da trattare. Questo si traduce nel dover determinare da diverse migliaia a decine di migliaia di posizioni in modo da ottenere una distribuzione uniforme della dose in tutto il volume di destinazione. Per comprendere l'ordine del problema si consideri come l'irradiazione di un obiettivo di 6 cm di diametro (Volume $\approx 110 \text{ cm}^3$) con *spot* distanziati di 2 mm e una FWHM del picco di Bragg di 2 mm in direzione longitudinale, richieda la determinazione dei valori di fluenza in circa 14 000 posizioni. La tecnica di scansione *raster* implica inoltre di dover determinare una distribuzione di particelle non uniforme al bersaglio: solo la porzione distale del volume ne riceve un numero molto elevato in modo omogeneo (Figura 27). Tutte le altre fette sono, a seconda

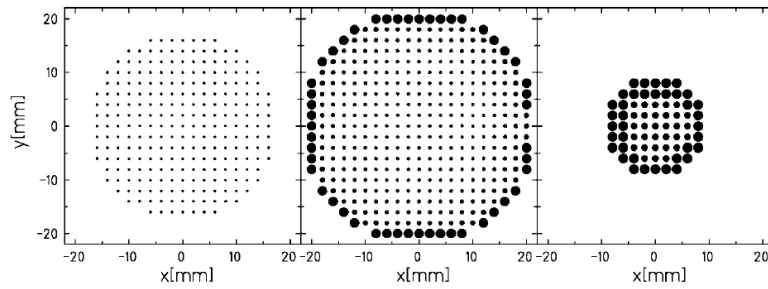


Figura 27: distribuzione della fluenza di particelle nelle tre *slice* corrispondenti alla Figura 24

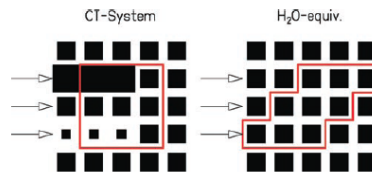


Figura 28: Passaggio dallo spazio delle *Hounsfield Unit* (HU) a quello del *Water Equivalent Path Length* (WEPL)

della geometria, in parte pre-irradiate dal passaggio delle particelle agli strati più profondi e quindi richiedono dosi più basse organizzate in modo irregolare. [62]

I punti fondamentali di un pianificatore inverso utilizzato in terapia con ioni carbonio si possono schematizzare in:

1. Rapporto tra Hounsfield Unit (HU) del volume e il range delle particelle: in generale il paziente è costituito da tessuto che comprende regioni con densità differente come acqua, ossa, muscoli, grasso, cavità d'aria e così via. Per considerare nel calcolo dell'energia da fornire alle particelle tali eterogeneità è possibile convertire le HU, relative all'attenuazione dei raggi X, in percorso equivalente della particella in acqua. In questo modo in linea di principio è possibile applicare modelli che descrivono bene il comportamento fisico osservato in acqua a qualsiasi geometria anatomica acquisita. Il volume CT del bersaglio, inizialmente regolare, viene deformato nel volume d'acqua equivalente rispetto allo specifico fascio di particelle. (Figura 28) Un importante passo per questo è la definizione della relazione tra le informazioni fornite dalla CT e la lunghezza del percorso equivalente in acqua (*Water Equivalent Path Length*, WEPL) per gli ioni. Non c'è una diretta dipendenza tra il numero di Hounsfield e la lunghezza del percorso equivalente in base di una legge teorica: il numero di Hounsfield riflette l'attenuazione dei raggi X, principalmente per effetto fotoelettrico, mentre la lun-

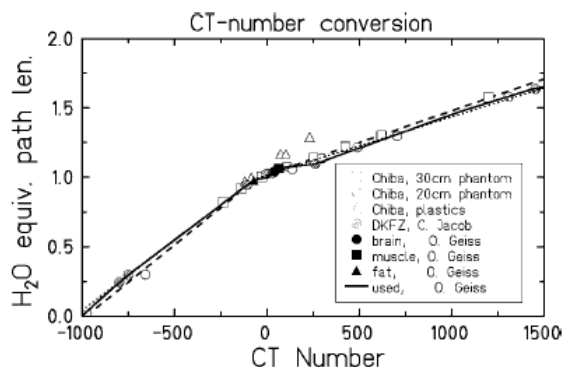


Figura 29: relazione empirica tra HU e WEPL

ghezza del percorso è caratterizzato dalla perdita di energia degli ioni, quindi la relazione desiderata non può essere ricavata dalla sola conoscenza del numero di HU. È stata dunque ricavata una relazione sperimentale, evidenziando come tessuti biologici differenti mostrino una relazione pressoché identica, lineare a tratti. A causa della dipendenza del valore di Hounsfield registrato dalla specifica curva di calibrazione caratteristica del particolare scanner CT il calcolo della WEPL dipende dal dispositivo utilizzato. Tuttavia è possibile evidenziare una buona corrispondenza per un vasto numero di scanner utilizzati oggi nella pratica clinica. La relazione è mostrata in Figura 29 e può essere scritta come:

$$\begin{aligned} 1.011 * 10^{-3} * HU + 1.052 & \quad HU < -60.81 \\ 4.190 * 10^{-4} * HU + 1.016 & \quad HU \geq -60.81 \end{aligned} \quad (1.16)$$

In questo modo è creata una tabella di *look-up* tra la posizione reale nello spazio *voxel* CT e la posizione nel sistema equivalente di percorso in acqua per ogni posizione. Nella pianificazione di trattamento con sistemi passivi di conformazione del fascio le variazioni di densità si traducono in forme diverse dei compensatori che verranno montati di fronte al paziente. I *software* utilizzati per calcolare le correzioni di densità locale necessarie sono interfacciati direttamente ad un fresatrice che produce compensatori di varia complessità. Devono essere prodotti compensatori specifici per ogni paziente e per ogni singolo trattamento. [25]

2. Modello fisico del fascio e algoritmi di pianificazione inversa in grado di determinare le energie delle particelle e la fluenza da una distribuzione di dose prescritta. È necessario descrivere l'interazione degli ioni con il tessuto in modo sufficientemente accurato. Tale

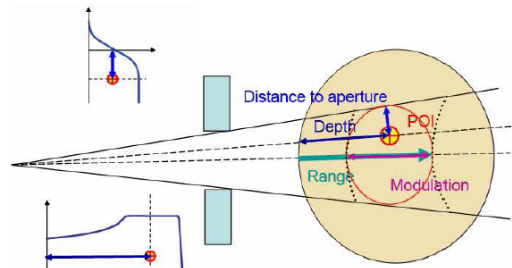


Figura 30: schematico del modello *ray tracing*

modello deve essere in grado di calcolare la distribuzione di particolato primario e secondario generato nelle collisioni nucleari e le loro energie in funzione della profondità (in riferimento alla Figura 16). I principali modelli in uso sono:

- *ray-tracing*: la forma del fascio è modulata variando la penombra in funzione della profondità di penetrazione e dell'apertura del collimatore come mostrato in Figura 30. Sono metodi molto rapidi ma mostrano notevoli imprecisioni nel caso di materiali non omogenei.
- *pencil-beam*: si formula il problema di ricerca della dose nell'Equazione integrale 1.17 che fornisce la distribuzione della dose risultante nel paziente data una sorgente di radiazione.

$$D(r) = \int \int_S \int \int \sum_m \pi^m(E, \Omega, r, \rho) * \Phi_{E, \Omega}^m(\rho) * dE * d\Omega * d^2\rho \quad (1.17)$$

dove $\pi^m(E, \Omega, r, \rho)$ è il kernel di deposizione dell'energia: energia media impartita ad r per una particella carica E , Ω è la direzione, m il tipo di particella, ρ il punto di incidenza, $\Phi_{E, \Omega}^m(\rho)$ la fluena della particella in arrivo[40]. Le curve isodose trovate sono *smooth* il che rappresenta un buon rapporto tra efficienza computazionale e correttezza del risultato fornito, per questo è il modello più utilizzato oggi nei TPS.

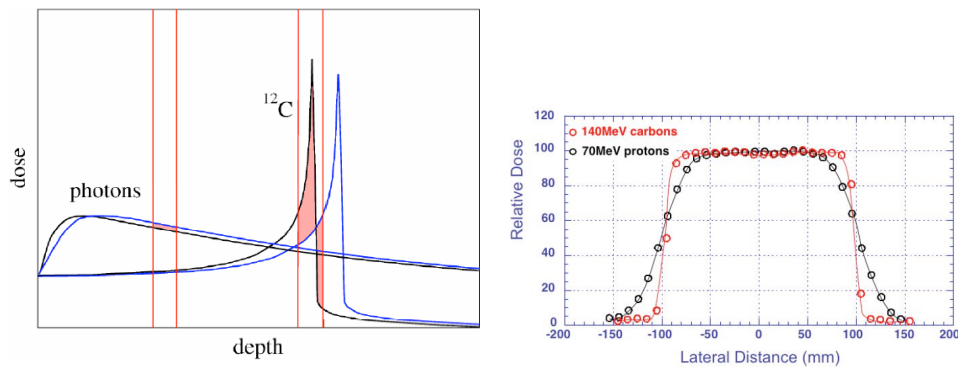
- Monte Carlo: ciascuna particella è valutata singolarmente considerando tutti i tipi di interazione nucleare ed elettronica. È sicuramente il metodo che fornisce più informazioni riguardanti la fisica del processo permettendo di caratterizzare a pieno l'andamento dell'RBE di ciascuna particella ma è computazionalmente molto pesante.
3. Generare i dati di *input* per l'acceleratore e per il sistema magnetico di deviazione del fascio

1.4 POSIZIONAMENTO PAZIENTI

Come illustrato al Paragrafo 1.3, analogamente alla radioterapia convenzionale, in adroterapia il paziente prima del trattamento è sottoposto ad una tomografia computerizzata (TC) priva di finalità diagnostiche ma volta ad ottenere le immagini ad elevata risoluzione della regione di interesse, sede della lesione da irradiare. Tale esame è effettuato nelle stesse condizioni di posizione ed immobilizzazione che il paziente dovrà assumere in ciascuna seduta di trattamento. Su tali immagini, il medico radioterapista individua e contorna i volumi bersaglio e gli organi critici: in base alla definizione ICRU 62 [71, 98] verranno identificati il GTV (malattia macroscopica) ed il CTV (area a rischio per la presenza di malattia microscopica). A partire da questi, il *software* di pianificazione del trattamento calcola il PTV (volume di trattamento pianificato) in maniera diversa per ogni campo di trattamento ed in modo anisotropo considerando la riproducibilità del sistema di posizionamento.

Nelle terapie ad alta conformazione incertezze sulla posizione relativa tra il fascio di trattamento ed il paziente comportano errori non trascurabili nella dose rilasciata ai tessuti, compromettendo gravemente la qualità del trattamento. Se da un lato la possibilità di somministrare dosi molto elevate in modo estremamente preciso è il principale vantaggio della terapia con fasci di particelle, d'altra parte differenze anche piccole tra la posizione relativa del paziente e fascio considerata in pianificazione e quella in sala di trattamento possono portare a punti caldi e freddi molto marcati. Nella Figura 31a si può vedere che, se nel caso dei fotoni un errore di localizzazione del bersaglio in profondità comporta un piccolo errore in termini di dose, al contrario per gli ioni un errore simile comporta problemi ben più rilevanti. A questa elevata sensibilità in direzione longitudinale si aggiunge la penombra¹ (Figura 31b) molto ristretta del fascio di particelle che, grazie allo *scattering* molto basso rispetto alla normale radioterapia, rende necessaria una elevata precisione anche in direzione trasversale. In particolare l'impiego di sistemi di deposizione della dose a scansione attiva, in grado di sfruttare a pieno la capacità degli adroni di focalizzare gli effetti radio biologici, rende necessario un ancor più elevato grado di corrispondenza tra la situazione pianificata e quella in sala di trattamento. Considerando la relazione tra la densità dei tessuti attraversati dal fascio e lo *stopping power* (Paragrafo 1.1.1) e la ridotta penombra laterale, è ragionevole richiedere un'accuratezza millimetrica nella riproduzione del piano di trattamento in sala, in modo da garantire

¹ In un piano normale all'asse del fascio posto ad una data profondità nel tessuto, la penombra coincide con la zona limitata tra l'80% e il 20% della dose massima



(a) sovra- e sotto-dosaggio in funzione di un(b) confronto penombra protoni e ioni
 errore di localizzazione del bersaglio carbonio

Figura 31: differenze tra fotoni e fasci di particelle

che i tessuti attraversati dal fascio siano esattamente gli stessi considerati in fase di pianificazione.

Le deviazioni geometriche rispetto al piano di trattamento sono di diversa natura e possono essere schematizzate come segue:

- errori di *setup*: inaccuratezze nel posizionamento del paziente rispetto al fascio di trattamento
- variazioni morfologiche inter-sessione nel volume bersaglio
- riduzione della massa tumorale inter-sessione
- mobilità d'organo (*organ motion*)
- movimenti casuali del paziente.

Il paziente, ad ogni frazione di terapia, è dunque riposizionato come in fase di simulazione tenendo conto delle eventuali modificazioni anatomo-patologiche tra una sessione e la successiva (variabilità inter-sessione) e all'interno di ogni singola frazione (variabilità intra-sessione). Nei centri già in funzione la procedura clinica prevede alternativamente il posizionamento del paziente in sala di trattamento oppure la preparazione del paziente in una sala a parte ed il trasporto nel bunker di terapia con un sistema di movimentazione dedicato, in modo da ottimizzare il tempo di utilizzo del fascio. In sala è generalmente presente un posizionario robotico (Patient Positioning System - PPS) seriale, pantografico o a cinematica esapodale in grado di prelevare il paziente ed allinearli alla posizione di trattamento servendosi del *feedback* di tecnologie di *imaging*. Il presupposto di riproducibilità del sistema di posizionamento alla base della corretta somministrazione di dose al paziente e la necessità di far

fronte alle incertezze geometriche sopra elencate, ha spinto la ricerca verso sistemi ibridi per il monitoraggio della posizione del paziente che affianchino ai dispositivi di *imaging in-room* (Patient Verification System - PVS) anche dispositivi in grado di acquisire informazioni in tempo reale e senza contatto. In questa direzione si muove l'integrazione di tecnologie video di *tracking* ottico (Optical Tracking System - OTS) per il monitoraggio esterno della posizione del paziente con tecniche di *imaging* CT per la localizzazione di reperi anatomici interni che siano in grado di fornire informazioni quantitative sulla qualità dell'allestimento della seduta terapeutica. L'impiego dei più avanzati sistemi di *tracking* ottico inoltre, grazie alla possibilità di monitorare in tempo reale l'accuratezza della geometria di irradiazione nel corso del trattamento, è uno strumento utile al fine di compensare la variabilità respiratoria e permette di aggiornare ad ogni seduta la correlazione geometrica tra reperi esterni in base ai quali il *setup* viene continuamente verificato e le strutture interne. [47, 52]

In Figura 32 sono mostrate le sale di trattamento di cinque importanti centri nel panorama mondiale, evidenziando come la presenza di un braccio robotico per il posizionamento del paziente guidato dal *feedback* proveniente dai dispositivi di *imaging* rappresenti lo stato dell'arte dei sistemi di posizionamento paziente.

1.4.1 Posizione nominale ed *organ motion*

Nella zona toracica ed addominale gli organi interni si muovono a causa della respirazione anche se il paziente è posto in posizione supina rilassata. Nel polmone, nelle parti più esterne è possibile registrare uno spostamento intorno ai 3 cm mentre al centro il movimento è di circa 2 cm o meno. Se il volume bersaglio è situato all'interno di queste regioni il movimento influenza drasticamente la precisione del trattamento. Nella terapia convenzionale con raggi X il problema dell'*organ motion* non assume la stessa importanza che ha invece per trattamenti con fasci di particelle in quanto la variazione di energia rilasciata in direzione longitudinale varia poco nel percorso e sono utilizzati campi in direzione laterale molto allargati. È evidente che il movimento del *target* influenza poco la precisione se il volume irradiato è molto più grande del volume di destinazione previsto e se il movimento del volume di destinazione non sposta parti del volume da trattare al di fuori del volume di irradiazione. Se il trattamento diventa molto localizzato come nel caso di terapia con fasci di particelle e si adottano tecniche di *dose-delivery* a scansione attiva, l'*organ motion* deve necessariamente essere preso in considerazione,

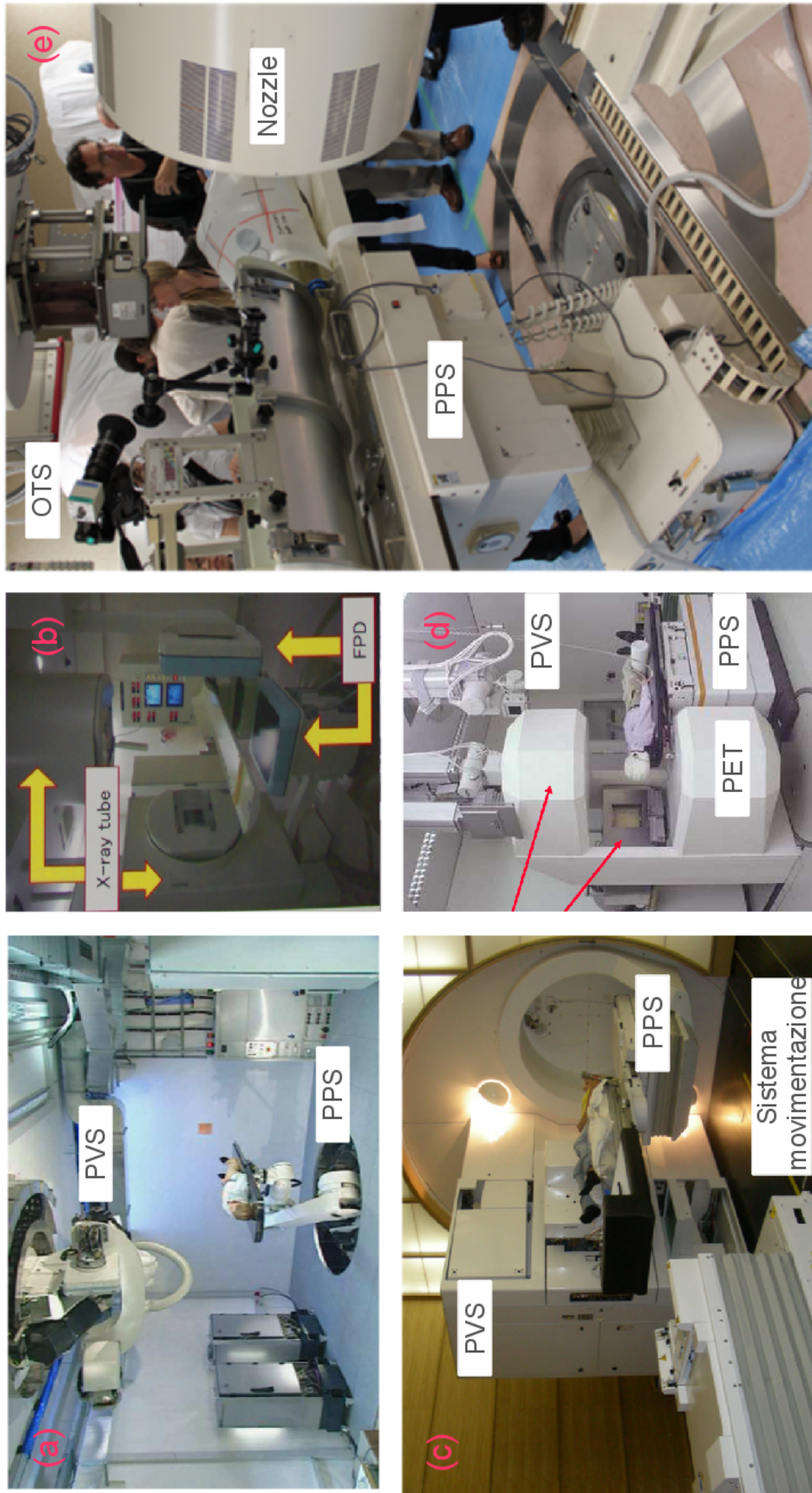


Figura 32: sistemi di posizionamento adottati in diversi centri attualmente in funzione. (a) HIT, Heidelberg; (b) GUNMA, Maebashi; (c) PSI, Villigen; (d) GSI, Darmstadt; (e) HIMAC, Chiba

in particolare per distretti extra-cranici.

Questo è già comune nella pratica clinica nel campo dell'*imaging* e dell'IMRT ed il metodo più semplice per arginare il problema è l'irradiazione con *gating*. Tuttavia, a causa delle lunghe interruzioni dell'irradiazione durante il movimento, questa tecnica prolunga il tempo complessivo del trattamento e non è quindi il metodo ottimale per trattamenti a scansione attiva in cui il tempo di terapia è già alto.

Finora con tecniche di *active-scanning* sono stati trattati tumori encefalici dove il problema dell'organ motion è piuttosto limitato. Per queste applicazioni il paziente deve essere fissato nella sua posizione con metodi adeguati, come blocchi a morso e maschere termoplastiche paziente specifiche. Dopo l'allineamento il paziente deve conservare la posizione nominale per tutto il tempo del trattamento ed in questo è aiutato dal sistema di immobilizzazione; è dunque proponibile solo in alcune regioni corporee. Il trattamento con sistemi di scansione attiva in regioni sottoposte a notevole movimento come il torace ad esempio, può portare a notevoli inhomogeneità di trattamento perché la griglia tridimensionale di punti immagine P_{ij} utilizzata per definire la pianificazione, non coincide con l'effettiva posizione del punto di tessuto corrispondente P_{ij}^I nella sala di trattamento. Ovviamente, queste deviazioni diventano più grandi minore è il diametro del fascio ed i *pixel* vicini ma pensare di allargare il fascio di trattamento è in chiara contrapposizione con l'importante vantaggio delle tecniche di scansione e cioè la grande possibilità di conformazione della deposizione della dose.

Un'altra soluzione possibile, a patto di conoscere il movimento interno del paziente come funzione del tempo in ogni punto del volume, è l'aggiornamento del piano di trattamento in tempo reale durante il trattamento. La flessione laterale del fascio con magneti può essere sufficientemente veloce per seguire il movimento così come la variazione di energia a livello del sincrotrone. Poiché il tempo di irradiazione di un *pixel* è molto rapido (\sim msec) rispetto al movimento del paziente, non è necessario cambiare la posizione del fascio durante la singola irradiazione del *pixel* e l'aggiornamento va quindi eseguito solo nel passaggio da un *pixel* all'altro. La posizione del $P_{i+1,j+1}$ (*pixel* successivo), deve essere modificata e sarà del tipo $P_{i+1,j+1}^I = \{x + \Delta x(t), y + \Delta y(t), z + \Delta z(t)\}$ e questo deve essere fatto per tutti i successivi punti rispettivamente. Anche se trattamenti di questo tipo sono difficili da realizzare nella pratica clinica, hanno un grande fascino, perché un tale sistema supera il problema dell'allineamento e della necessità di una perfetta immobilizzazione del paziente spostando il sistema di riferimento dalla sala al paziente stesso

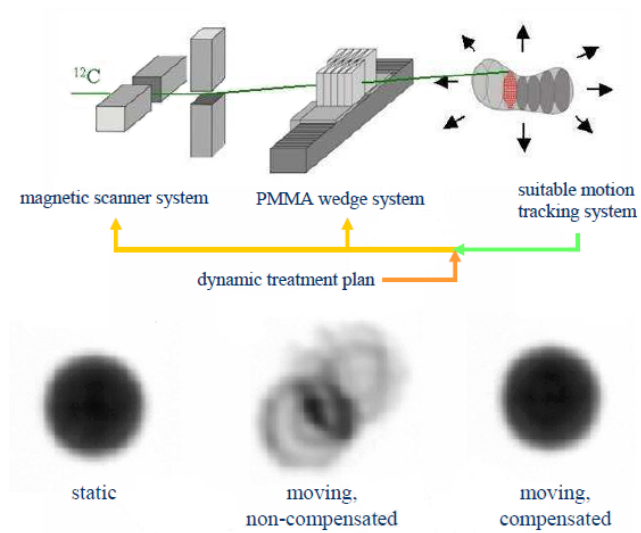


Figura 33: sistema di compensazione *on-line* delle deviazioni rispetto alla posizione nominale di trattamento

e correggendo la deviazione rispetto alla situazione pianificata durante l'irradiazione. (Figura 33)

2.1 L'ADROTERAPIA IN EUROPA E NEL MONDO

Verranno di seguito elencati i passi fondamentali dell'evoluzione della radioterapia a partire da quella convenzionale sino al trattamento con ioni carbonio, ponendo particolare attenzione allo sviluppo del primo Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica (CNAO) in Italia. Verranno descritti gli studi preliminari che hanno portato al *design* di CNAO, quali il progetto del CERN per la costruzione di un acceleratore di particelle destinato all'utilizzo in campo medico e la tecnica di scansione attiva *raster scanning* introdotta al GSI. [41, 74] Nelle tabelle 3,4 è possibile vedere l'elenco aggiornato a marzo 2010 dei centri attualmente in funzione e dei centri previsti per i prossimi anni.

NEUTRONI E PIONI I neutroni a bassa energia sono stati i primi adroni ad essere considerati come un'alternativa alla radioterapia convenzionale, in particolare per il controllo di tumori radio-resistenti, grazie alle favorevoli proprietà di penetrazione nei tessuti. A Berkeley, Ernest Lawrence, John Lawrence et al. utilizzarono neutroni per trattare tumori con un ciclotrone di 30" di diametro (Figura 34) al Lawrence Berkley Laboratory (LBL, USA fondato nel 1931) dal settembre 1938 al giugno 1939.[91] In Europa l'irraggiamento con neutroni è stato effettuato per la prima volta presso l'ospedale Hammersmith a Londra sotto la direzione di M. Catteral nel 1969. [23] Negli ultimi anni la terapia con neutroni è stata abbandonata in quasi tutti i paesi Europei, a causa della difficoltà nel conformare correttamente la terapia al volume tumorale e la conseguente dose efficace somministrata ai tessuti sani. I neutroni ad alta energia, pur garantendo il raggiungimento di bersagli più profondi, hanno un profilo di RBE basso e non raggiungono l'efficacia

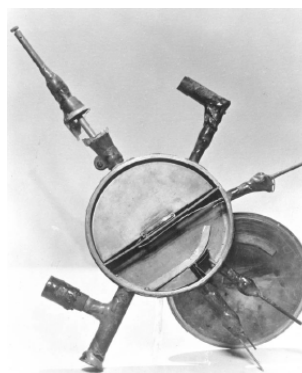


Figura 34: ciclotrone da 30 pollici

ISTITUTO, CITTÀ	PAESE	PARTICELLE	MAX. ENERGIA CLINICA (MeV)	DIREZIONE DEL FASCIO	INIZIO DEI TRATTAMENTI	TOTALE DI PAZIENTI TRATTATI	DATA DEL TOTALE
ITEP, Mosca	Russia	p	250	orizz.	1969	4162	Lug-09
St.Petersburg	Russia	p	1000	orizz.	1975	1353	Dic-09
PSI, Villigen	Svizzera	p	72	1 orizz.	1984	5300	Dic-09
Uppsala (2)	Svezia	p	200	1 orizz.	1989	929	Dic-08
Clatterbridge	Inghilterra	p	62	1 orizz.	1989	1923	Dic-09
Loma Linda	CA.,USA	p	250	3 gantry, 1 orizz.	1990	14000	Ott-09
Nizza	Francia	p	65	1 orizz.	1991	3935	Dic-09
Orsay	Francia	p	200	2 orizz.	1991	4811	Dic-09
iThemba Labs	Sud Africa	p	200	1 orizz.	1993	511	Dic-09
UCSF	CA.,USA	p	60	1 orizz.	1994	1200	Dic-09
HIMAC, Chiba	Giappone	C-ion	800/u	1 orizz.,vertical	1994	4504	Feb-09
TRIUMF, Vancouver	Canada	p	72	1 orizz.	1995	145	Dic-09
PSI, Villigen	Svizzera	p	250*	1 gantry	1996	542	Dic-09
G.S.I. Darmstadt	Germania	C-ion	430/u	1 orizz.	1997	440	Nov-09
HZB (HMI), Berlin	Germania	p	72	1 orizz.	1998	1437	Dic-09
NCC, Kashiwa	Giappone	p	235	2 gantry	1998	680	Dic-09
Dubna (2)	Russia	p	200	orizz.	1999	595	Dic-09
HIBMC,Hyogo	Giappone	p	230	gantry	2001	2382	Nov-09
PMRC(2), Tsukuba	Giappone	p	250	gantry	2001	1586	Dic-09
NPTC, MGH Boston	USA	p	235	2 gantry, 1 orizz.	2001	4270	Oct-09
HIBMC,Hyogo	Giappone	C-ion	320	orizz.,verticale	2002	638	Nov-09
INFN-LNS, Catania	Italia	p	60	1 orizz.	2002	174	Mar-09
WERC, Tsuruga	Giappone	p	200	1 orizz.,verticale	2002	56	Dic-08
Shizuoka	Giappone	p	235	gantry, orizz.	2003	852	Dic-09
MPRI(2)	IN.,USA	p	200	2 gantry, 1 orizz.	2004	890	Dic-09
WPTC, Zibo	Cina	p	230	2 gantry, 1 orizz.	2004	977	Dic-09
Anderson Cancer Center, Houston	USA	p	250	3 gantry, 1 orizz.	2006	1700	Dic-09
FPTI, Jacksonville, FL	USA	p	230	3 gantry, 1 orizz.	2006	1847	Dic-09
NCC, Ilisan	Sud Corea	p	230	2 gantry, 1 orizz.	2007	519	Dic-09
RPTC, Monaco	Germania	p	250	4 gantry, 1 orizz.	2009	78	Dic-09
ProCure Oklahoma City	USA	p	230	gantry, orizz.	2009	21	Dic-09
HIT, Heidelberg	Germania	p	250	2 orizz.	2009	trattamenti iniziati	Nov-09
HIT, Heidelberg	Germania	C-ion	430/u	2 orizz.	2009	trattamenti iniziati	Nov-09
UPenn, Philadelphia	USA	p	230	4 gantry, 1 orizz.	2010	trattamenti iniziati	Gen-10

Tabella 3: attualmente in funzione

ISTITUTO, CITTÀ	PAESE	PARTICELLE	MAX. ENERGIA CLINICA (MeV)	DIREZIONE DEL FASCIO	# DI SALE DI TRATTAMENTO	INIZIO PREVISTO DELLE ATTIVITÀ
PSI, Villigen	Svizzera	p	250 SC ciclotrone	Gantry	3	2010
CNAO, Pavia	Italia	p, C-ion	430/u sincrotrone	1 gantry, 3 orizz. 1 vertical	03/04/10	2010
HIT, Heidelberg	Germania	p, C-ion	430/u sincrotrone	1 gantry raster scan, 2 fasce fissi	3	2010
WPE, Essen	Germania	p	230 ciclotrone	3 gantries, 1 orizz.	4	2010
CPO, Orsay	Francia	p	230 ciclotrone	1 gantry, 4 fasce fissi	3	2010
PTC, Marburg	Germania	p, C-ion	430/u sincrotrone	3 orizz. fissi, 1 45 grad fissi	4	2010
Gunma University, Maebashi	Giappone	C-ion	400/u sincrotrone	1 90 grad fisso, 1 0 grad fisso, 1 0+90 grad fisso	3	2010
HUPBTC, Hampton	USA	p	230 ciclotrone	4 gantries, 1 orizz.	5	2010
PMHPTC, Protvino	Russia	p	250 sincrotrone	1 orizz.	1	2010
CCSR, Bratislava	Repubblica Slovacca	p	72 ciclotrone	1 orizz.	1	2010
CMHPTC, Ruzomberok	Repubblica Slovacca	p	250 sincrotrone	1 orizz.	1	2010
SJFH, Beijing	Cina	p	230 ciclotrone	1 gantry, 1 orizz.	2	2010
Trento	Italia	p	230 ciclotrone	1 gantry, 1 orizz fisso	2	2011
Illinois PT Res. Institute, Chicago	USA	p	250 SC ciclotrone	2 gantries, 2 fixed beams	4	2011
Chang Gung Memorial Hospital, Taipei	Taiwan	p	235 ciclotrone	4 gantries, 1 sperimentale	4	2011
ProCurePT Center, Chicago	USA	p	230 ciclotrone	2 orizz., 2 doppi fissi	4	2011
NRoCK, Kiel	Germania	p, C-ion	430/u sincrotrone	1 90 grad fisso, 1 90+45 grad fisso, 1 90+0 grad fisso	3	2012
PTC Czech s.r.o.	Repubblica Ceca	p	230 ciclotrone	3 gantries, 1 fisso orizz	4	2013
Med- AUSTRON, Wiener Neustadt	Austria	p, C-ion	400/u sincrotrone	1 gantry, 1 fisso 90 grad, 1 fisso 90 + 45 grad	3	2013
Skandion Clinic, Uppsala	Svezia	p	250 ciclotrone	2 gantries	2	2013
iThemba Labs	Sud Africa	p	230 ciclotrone	1 gantry, 2 orizz.	3	0
RPTC, Koeln	Germania	p	250 SC ciclotrone	4 gantries, 1 orizz.	5	0

Tabella 4: programmati o in costruzione

desiderata. Il trattamento con neutroni è quindi limitato al trattamento di aree superficiali come tumori alle ghiandole salivari[78] e la ricerca prosegue solo al reattore Garching FRM II a Monaco.[34]

Dopo i neutroni l'interesse si è spostato su fasci di pioni negativi, in grado di produrre un notevole aumento della dose rilasciata al termine del percorso nel mezzo. Anche se questo particolare profilo di energia in funzione della profondità è stato confermato da prove in laboratorio, gli studi clinici effettuati presso il Paul Scherrer Institute (Svizzera) presso il "Piotron" negli anni dal 1980 al 1993 non hanno potuto dimostrare un miglioramento della efficacia terapeutica, e le prove si sono concluse dopo il trattamento di circa 800 pazienti.[92, 18]

PROTONI La proposta di Robert Wilson nel 1946 di utilizzare fasci di protoni per il trattamento dei tumori riprende ed amplifica la peculiarità dei neutroni di rilasciare una dose efficace superiore rispetto alla radioterapia convenzionale, migliorando inoltre la possibilità di conformare il trattamento. I primi studi clinici furono effettuati presso l'LBL nel 1954 con un ciclotrone di 184" di diametro (Figura 35) in pazienti con problematiche all'ipofisi: la necessità

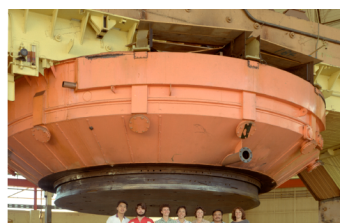


Figura 35: 184 pollici ciclotrone

di un elevato grado di accuratezza nella localizzazione del bersaglio ha limitato l'applicazione a patologie chiaramente visibili in acquisizioni a raggi X, la tecnica di *imaging* più avanzata disponibile. Nel 1956 i trattamenti alla ghiandola pituitaria furono ripresi con successo anche al ciclotrone di Uppsala in Svezia e all'Harvard Cyclotron (USA). Negli anni 60 i centri sopra menzionati, pionieri dell'adroterapia, svilupparono tecniche per il trattamento dei melanomi oculari, dei condrosarcomi¹, dei cordomi² e di varie patologie intracraniali, non potendo però sfruttare a pieno l'aumentata precisione balistica del fascio di trattamento per la mancanza di tecnologie di *imaging* diagnostico in grado di fornire delle acquisizioni del paziente ad alta risoluzione. Con l'avvento di *scanner* a risoluzione millimetrica, come la tomografia computerizzata (CT) e la risonanza magnetica (MR), si è aperta la possibilità per trattamenti adroterapici in molti altri distretti corporei.

Tutte le strutture sinora elencate svolgevano principalmente ricerca nucleare e solo parte del tempo era riservata alla pratica medica. Nel

¹ tumori ossei localizzati alla base del cranio

² tumore intracranico e/o spinale

1990 è nato il primo centro totalmente dedicato alla protonterapia a Loma Linda in California (Figura 36); il centro tratta circa 1500 nuovi pazienti all'anno e ad oggi sono stati trattati più di 11000 pazienti. La struttura si basa su un sincrotrone che produce fasci di protoni fino a 250 MeV: le linee di trasporto portano alle quattro sale di trattamento, tre delle quali dotate di *gantry*³, ed una con una linea orizzontale a cui si aggiunge una sala per la ricerca.



Figura 36: Loma Linda

Fino al 1997 (anno in cui il PSI ha introdotto una nuova tecnica di *dose-delivery* con primo *gantry* rotante per protoni a 250 MeV e un nuovo sistema di scansione attiva del volume di tipo *spot scanning*) sono stati usati unicamente sistemi passivi di conformazione del fascio sfruttando scattering e filtri compensatori. (Paragrafi 1.2.1 e 1.2.2)

Grazie all'elevato grado di affidabilità e sicurezza garantito dai moderni acceleratori di particelle, che ne permette l'adozione in ambito ospedaliero, il numero di strutture per la proton-terapia è aumentato molto nell'ultima decade come si può vedere in Figura 37.

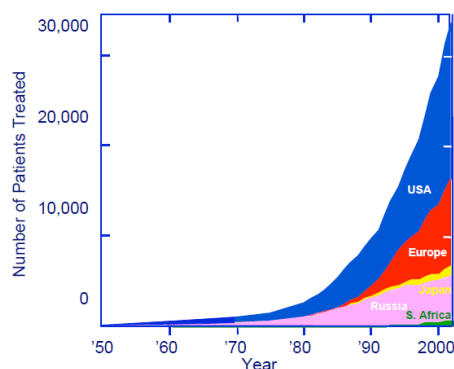
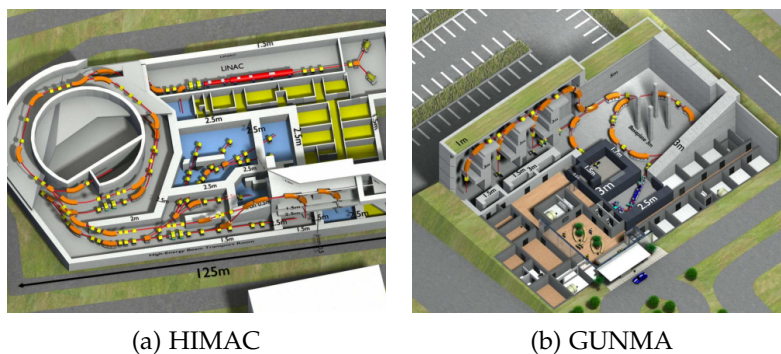


Figura 37: trend pazienti centri protoni. Fonte [24]

IONI A meno di considerare i primi esperimenti di trattamento con particelle alfa nel 1957 e con ioni neon nel 1979 all'LBL, la prima struttura ospedaliera dedicata al trattamento con ioni leggeri è entrata in attività nel 1994 all'Istituto Nazionale di Scienze Radiobiologiche (NIRS) a Chiba (Giappone). La struttura *Heavy Ion Medical Accelerator in Chiba* (HIMAC) è mostrata in Figura 38a: consiste in due sincrotroni in grado di produrre fasci di differenti ioni leggeri, ed in particolare ioni carbonio con un'energia fino a $400 \text{ MeV}/\mu$, che sono portati a tre sale di trattamento con una linea orizzontale ed una verticale, oltre ad altre linee attive a scopo di ricerca. Molti esperti addetti alla progettazione di HIMAC hanno portato avanti

³ strutture in grado di dirigere il fascio sul paziente da posizioni differenti



(a) HIMAC

(b) GUNMA

Figura 38: Centri adroterapici giapponesi

la costruzione della seconda struttura giapponese a Hyogo. Il sincrotrone ha un diametro di circa 29 m e accelera ioni carbonio fino a 320 MeV e protoni a 240 MeV. Sono attive cinque sale di trattamento, due delle quali dotate di *gantry* per protoni; di queste una è adibita alla terapia con ioni carbonio ed ha una linea obliqua per garantire più flessibilità nella scelta della direzione del fascio. Recentemente è stata elaborata una versione compatta di HIMAC presso l'università di Gunma che è divenuta operativa negli ultimi mesi del 2009 (Figura 38b).

In Germania l'interesse per la terapia con particelle pesanti è incominciato nel 1988 quando G. Kraft, G. Gademann e G. Hartmann hanno proposto un progetto in due stadi: l'installazione di una unità per il trattamento sperimentale di pazienti all'acceleratore di ioni pesanti (SIS) presso il GSI (Darmstadt) e la costruzione di un dipartimento dedicato di adroterapia all'ospedale universitario di Heidelberg. Nell'estate del 1993 è iniziata la costruzione della sala di trattamento al GSI e nel 1997 i primi due pazienti sono stati trattati con la nuova tecnica di scansione attiva di tipo *raster*. Il progetto GSI prevede quattro punti di fondamentale innovazione:

- sistema di scansione attiva di tipo *raster*
- interfacciamento semplificato con l'acceleratore in modo da permettere ad un medico radioterapista di interagire con la modulazione dell'energia del fascio di trattamento
- produzione di un algoritmo per valutare la distribuzione di RBE nei differenti tessuti in fase di pianificazione
- acquisizione di dati PET *on-line* sfruttando la produzione di nuclei radioattivi β^+ nel percorso che il fascio compie all'interno dei tessuti.

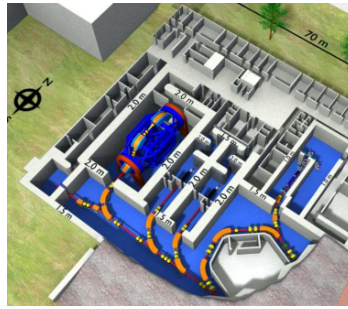


Figura 39: HIT

Il *know-how* maturato a GSI è stato applicato nella costruzione del nuovo centro per la terapia con ioni di Heidelberg (Heidelberger Ionenstrahl-Therapiezentrum, HIT) dotato di due sale di trattamento con linea orizzontale ed una con un *gantry* per ioni carbonio unico al mondo. HIT è un progetto dell'ospedale universitario di Heidelberg che fa capo al Governo tedesco che ha contribuito per la metà del costo di circa 100M€. All'inizio del 2007 è stata completata la fase di costruzione dell'edificio ed il primo paziente è stato trattato a Dicembre 2009. Un terzo centro tedesco in grado di trattare pazienti sia con protoni che con ioni è attualmente in costruzione a Marburg.

Alla fine del 1995 U. Amaldi, con l'aiuto di M. Regler, ha focalizzato l'attenzione del CERN sulla necessità di costruire un sincrotrone ottimizzato per la terapia con particelle. Una volta completato il progetto è stato reso disponibile per tutti i paesi Europei che intendessero investire nella costruzione di strutture sanitarie dedicate. Nel 1996 sono iniziate le attività al CERN sotto il nome di *Proton Ion Medical Machine Study* (PIMMS). PIMMS è una collaborazione tra CERN, Med-Austron (Austria), Oncology 2000 (Repubblica Ceca) e la fondazione "TERapia con Radiazioni Adroniche" fondata da U. Amaldi (TERA, Italia). A tali enti si è aggiunto il supporto degli esperti del GSI. Il risultato del progetto, concluso nel 2000, è un *design* che riunisce molti aspetti innovativi in una macchina terapeutica in grado di estrarre un fascio di particelle uniforme nel tempo e facilmente conformabile, nel contesto di una struttura con tre sale di trattamento ed un *gantry* per ioni carbonio. Il progetto, senza alcun vincolo economico, riunisce tutte le più recenti ottimizzazioni disponibili ad oggi e prevede un costo alto per la costruzione, di circa 150M€.

La fondazione di Amaldi ha proseguito gli studi sul progetto del CERN per arrivare al progetto PIMMS/TERA alla base del Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica in Italia e ripreso in altri paesi europei. Nel 1998 l'Università Claude Bernard di Lione ha richiesto a TERA la creazione di un prototipo per la creazione di un centro radioterapico con due *gantry* per

ioni carbonio ed una linea orizzontale. Il progetto è alla base di ulteriori studi condotti dall'Università di Lione e dal CNRS che hanno portato all'approvazione nel 2005 del centro ETOILE a Lione, la cui costruzione è iniziata nel 2007.[68] In Svezia il progetto PIMMS/TERA è stato per lungo tempo il cuore dell'iniziativa del Karolinska Institute.[21] Nel 1998 il team di Med-Austron ha proposto la costruzione di un centro a Wiener Neustadt basato su una modificazione relativa alla linea di estrazione del progetto PIMMS/TERA finanziato dal Governo nel 2004 e la cui costruzione è prevista per il 2012.[6, 39]

Nel 2002 cinque centri europei (Heidelberg, Pavia, Wiener Neustadt, Lione e Stoccolma) con ESTRO (European Society for Therapeutic Radiology & Oncology), EORTC (Organizzazione Europea per la Ricerca sul Cancro), CERN e GSI si sono uniti a formare l'"European Network for LIGHT ion Hadron Therapy" (ENLIGHT), finanziato per tre anni dalla Comunità Europea.[30] Le attività concluse nel 2005 possono essere suddivise in sei progetti paralleli:

- epidemiologia e selezione dei pazienti
- *design* ed esecuzione di prove cliniche
- pianificazione, somministrazione e dosimetria dei fasci
- radiobiologia
- PET *on-line*
- valutazione dei costi delle prestazioni

Nel 2006 è stato deciso di includere nella collaborazione nuovi *partner* per comprendere anche progetti di ricerca clinici. ENLIGHT ha condotto anche un importante lavoro di confronto tra studi eseguiti in paesi differenti circa l'eligibilità dei pazienti per il trattamento adroterapico. Considerando il numero di potenziali pazienti in Germania [29], Italia [63], Austria [79] e Francia[12] ha concluso che tra i pazienti trattati oggi con la radioterapia convenzionale:

- circa l'1% deve essere irradiato con protoni poiché i risultati sono decisamente migliori rispetto alla terapia tradizionale
- circa il 12% avrebbero beneficio da una terapia con protoni ma sono necessari ulteriori *test* clinici per quantificare sito per sito il vantaggio effettivo

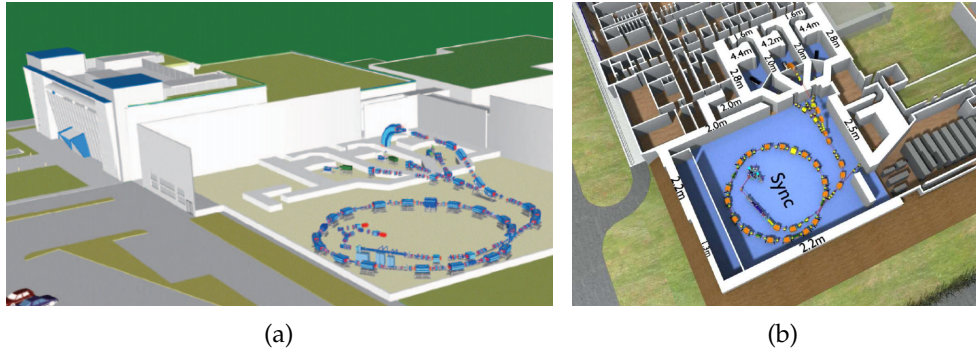


Figura 40: CNAO

- circa il 3% avrebbe benefici dal trattamento con ioni carbonio ma sono necessari ancora studi e prove cliniche relative all'incremento della dose terapeutica.

Dati di questo tipo sono stati confermati anche da uno studio indipendente condotto in Svezia che ha concluso che circa il 15% dei pazienti radioterapici rappresentano un possibile bacino d'utenza della terapia con particelle.[35] In generale si può affermare che il 15% dei 20000 pazienti trattati in Europa ogni 10 milioni di abitanti con radioterapia convenzionale potrebbe avere vantaggio dal trattamento con adroni. Questo corrisponde a 2600 trattamenti con protoni e 600 con ioni carbonio all'anno. Assumendo come veritiero questo tasso medio di reclutamento dei pazienti, questo comporta la necessità nel medio termine un centro di proton-terapia ogni 10 milioni di persone ed uno di ioni carbonio ogni 50 milioni.[4] Numeri di questo tipo sono stati anche confermati dall'Associazione Italiana per la Radioterapia Oncologica (AIRO)[63].

Tra il 2006 e il 2007 un grande numero di ospedali ed istituti di 15 Paesi si è unito a formare una nuova proposta per il Programma Europeo FP7 sotto il nome di ENLIGHT++. L'esistenza di questo *network* indica il crescente interesse della terapia con particelle in Europa, e che nuove strutture saranno presenti ed operative sul territorio.

2.1.1 Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica

Il Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica si trova a Pavia (Figura 40). Il Ministero della Sanità Italiano, che nel 2001 ha creato la fondazione CNAO per costruire ed amministrare la struttura, ha contribuito per la maggior parte al progetto. I soci fondatori sono cinque ospedali a Milano e Pavia e la fondazione TERA condotta da U. Amaldi, uno dei princi-

<i>Partner nazionali</i>	
INFN (Istituto Nazionale di Fisica Nucleare)	co-direzione, responsabilità e coinvolgimento in numerosi ambiti tecnici e formazione
Città di Pavia	suolo e approvazione
Università di Milano	coordinamento personale medico e formazione
Politecnico di Milano	posizionamento pazienti, radioprotezione ed autorizzazioni
Università di Pavia	sistema elettrico e particolari necessità di alimentazione
Provincia di Pavia	logistica ed autorizzazioni

<i>Partner internazionali</i>	
CERN	cura e misure del sincrotrone e dell'iniettore
GSI	linac e componenti speciali
LPSC (<i>Laboratoire de Physique Subatomique et de Cosmologie</i>)	ottiche, sistemi di controllo

Tabella 5: partner istituzionali entrati nella Fondazione CNAO nel 2003

pali promotori di CNAO. Dal 2003 si sono aggiunti partner istituzionali elencati nella Tabella 5.

Nel 2006 circa 65 ingegneri, fisici e tecnici, di cui almeno 40 appartenenti a CNAO, lavoravano al progetto per seguire e coordinare oltre 80 appalti partecipanti alla costruzione dell'edificio e delle componenti elettroniche. In questo modo è stato possibile unire intorno ad un unico progetto un insieme di esperti nel settore della fisica nucleare che hanno seguito tutta la costruzione e la fase di *commissioning* dei dispositivi, e che garantiranno il funzionamento degli acceleratori nel futuro.

Il *design* di CNAO è stato finalizzato al raggiungimento dei seguenti obiettivi:

- la struttura dovrà essere in grado di trattare tumori profondi fino a 23 cm di WEPL con fasci di ioni leggeri di protoni e principalmente ioni carbonio, garantendo l'accesso a progetti di ricerca clinica e radiobiologica

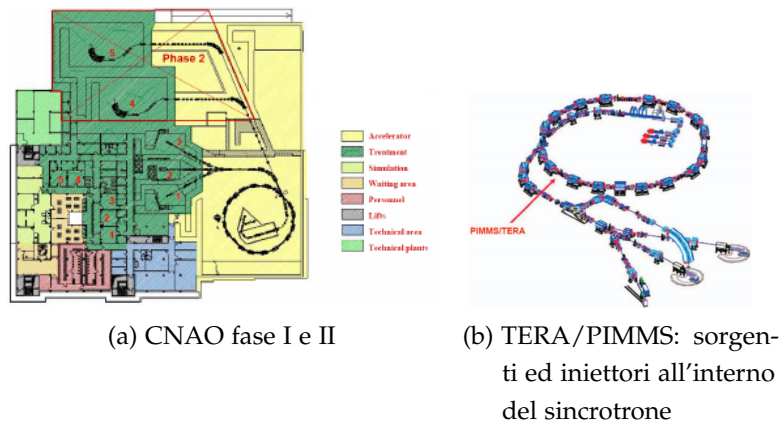


Figura 41: CNAO e progetto PIMMS/TERA

- per la prima fase verranno allestite tre sale di trattamento con quattro fasci fissi, tre orizzontali ed uno verticale. A pieno regime saranno cinque le sale di trattamento, due delle quali con *gantry* ed una sala di ricerca (Figura 41a).

Il *design* tecnologico è stato guidato dai requisiti del fascio terapeutico indicati in Tabella 6, definiti da radioterapisti, fisici sanitari e medici ed ampiamente discussi dettagliatamente dalla comunità internazionale.

Il *design* di base degli acceleratori e delle linee di trasporto dei fasci alle sale di trattamento è stato sostenuto al CERN nell'ambito del progetto PIMMS.[8, 9] Negli anni dal 1999 al 2003 TERA ha modificato il progetto PIMMS tentando di ottenere il design più compatto possibile, riducendo costi e spazi sino a giungere al progetto PIMMS/TERA mostrato in Figura 41b e caratterizzato da:

- adozione di un singolo acceleratore lineare (*linac*) adatto sia all'accelerazione di protoni che di ioni leggeri, costruito al GSI ed identico a quello utilizzato nella struttura di Heidelberg
- *design* compatto dell'iniettore, che è posto all'interno del cerchio del sincrotrone e della linea di estrazione e trasporto del fascio
- sistema di estrazione del fascio analogo a HIMAC e HIT
- tentativo di ridurre il più possibile le linee di trasporto del fascio in modo da soddisfare criteri economici
- possibilità di aggiungere in una seconda fase altre sale di trattamento senza interferire con la *routine* medica.

L'investimento totale fin'ora sostenuto è stato di 90 M€, di cui l'80% garantito dal Ministero della Salute Italiano.

Tipo di particelle	p, ,C ⁶⁺ (permessi He ²⁺ , Li ³⁺ , Be ⁴⁺ , B ⁵⁺ , O ⁸⁺)
Tempo di switching tra particelle	≤10 [min]
Range del fascio	da 1.0 a 27 [g/cm ²] in una sala, da 3 a 27 [g/cm ²] nelle altre, Fino a 20 [g/cm ²] per ioni O ⁸⁺
Passi di modulazione del picco di Bragg	0.1 [g/cm ²]
Controllo del range	0.1 [g/cm ²]
Accuratezza di controllo e modulazione	≤± 0.025 [g/cm ²]
Tasso medio di dose	2 [Gy/min] (per un volume di trattamento di 1000 cm ³)
Precisione della dose rilasciata	≤± 2.5%
Altezza del fascio rispetto al suolo	150 [cm] (linea per trattamento pazienti encefalici), 120 [cm] (nelle altre)
Dimensioni del fascio* FWHM	da 4 a 10 [mm] per ciascuna direzione indipendentemente
Passi di modifica delle dimensioni del fascio*	1.0 [mm]
Accuratezza delle dimensioni del fascio*	≤± 0.2 [mm]
Passi di modifica della posizione del fascio*	0.8 [mm]
Accuratezza nella posizione del fascio*	≤± 0.05 [mm]
Dimensioni del campo*	da 5 [mm] a 34 [mm] (diametro per trattamenti oculari) da 2*2 [cm ²] a 20*20 [cm ²] (per fasci fissi orizzontali e verticali)
Accuratezza nella posizione del campo*	≤± 0.5 [mm]
Passi di modifica del campo*	1 [mm]
Accuratezza nelle dimensioni del campo*	≤± 0.5 [mm]

*:all'isocentro o, per fasci fissi, alla distanza normale di trattamento

Tabella 6: performance clinica di CNAO

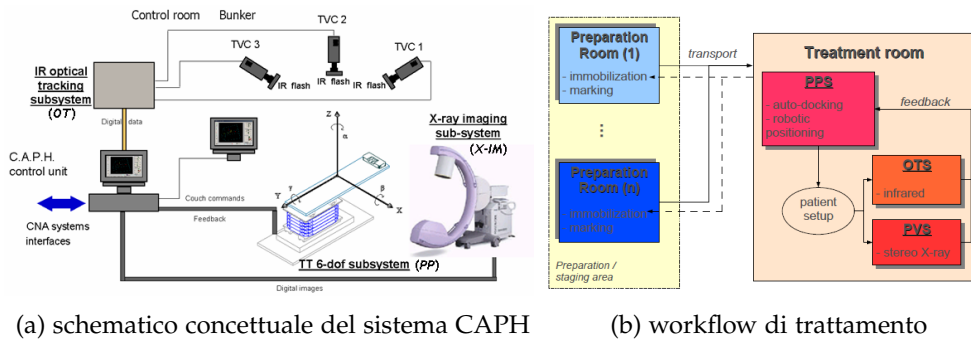


Figura 42: Sistema CAPH

Nel febbraio 2007 la sala del sincrotrone è stata completata ed è iniziato l'assemblaggio delle altre componenti. Ad oggi tutte le tecnologie sono installate e si sta procedendo al *commissioning* di ogni componente: è già stata ultimata l'accettazione dell'acceleratore lineare e dell'iniezione nell'anello e nei prossimi mesi si procederà con la verifica del sincrotrone, della linea di estrazione e trasporto fino alle sale di trattamento.

2.2 SISTEMA INTEGRATO DI POSIZIONAMENTO DEL PAZIENTE

Nell'ambito del progetto CNAO è stato implementato un sistema di posizionamento integrato in grado di rilevare e compensare le incertezze geometriche di *setup*, integrando un braccio robotico a sei gradi di libertà (PPS) con tecnologie di *tracking* ottico (OTS) e dispositivi di *imaging* (PVS) denominato "Computer Aided Positioning in Hadrontherapy" (CAPH) di cui è riportato il diagramma concettuale in Figura 42a.

Come è possibile vedere nel *workflow* di trattamento in Figura 42b, il processo prevede una prima fase di preparazione del paziente, in cui il soggetto è vincolato nella posizione di cura in modo ripetibile rispetto all'acquisizione TC di pianificazione e vengono applicati i *marker* utilizzati come punti di reperi per gli algoritmi di registrazione in sala. A seconda del distretto corporeo trattato è possibile far accomodare il soggetto in posizione clinostatica o seduta utilizzando per l'immobilizzazione morsi,

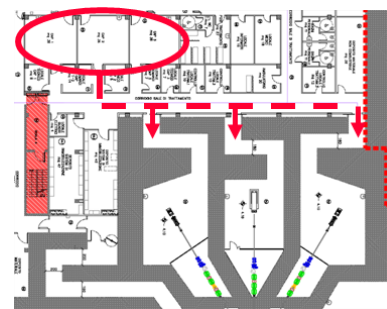


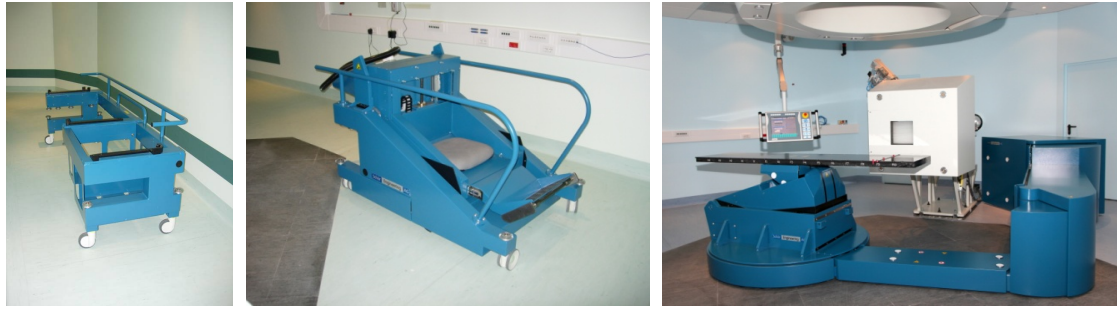
Figura 43: sale CAPH

maschere termoplastiche e supporti personalizzati. Il tempo necessario per completare l'intera procedura ha reso necessario predisporre una sala dedicata che prende il nome di "sala CAPH" nei pressi del *bunker* di trattamento (Figura 43), così da poter ottimizzare il tempo di utilizzo del fascio. La sala è provvista di un sistema di *tracking* ottico che può essere utilizzato per la verifica quantitativa della ripetibilità della configurazione dei punti di repere. Infine, una volta terminata la messa in opera dei dispositivi di contenzione, eventuali altri *marker* sono applicati sui dispositivi di immobilizzazione per verificarne la posizione e l'immobilità effettiva del paziente durante la seduta.

Il paziente opportunamente vincolato al supporto per la terapia è quindi ancorato ad un carrello di trasporto dedicato e portato nella sala di trattamento. Lì il sistema di trasporto viene agganciato al braccio robotico ed il paziente, una volta sganciato dal carrello, viene portato automaticamente nella posizione nominale di trattamento definita in fase di pianificazione. A questo punto la posizione del paziente viene verificata ed eventualmente corretta in funzione dei surrogati esterni (*marker*), grazie al *feedback* fornito da un sistema di *tracking* ottico (OTS in Figura 42b) presente nel bunker di terapia che valuta la disparità tra la posizione osservata dei *marker* e quella ricavata tramite segmentazione sul *dataset* di pianificazione. La presenza di un proiettore laser programmabile in sala permette inoltre di campionare mediante lo stesso sistema ottico la superficie del paziente con una nuvola di punti che può essere utilizzata per perfezionare la registrazione iniziale con i soli *marker*. Infine, prima dell'inizio del trattamento, il *setup* è verificato servendosi del sistema di *imaging in-room* (PVS in Figura 42b), che effettua il confronto tra due radiografie ortogonali con le corrispondenti DRR generate dal piano di trattamento. In base a tale confronto il *setup* viene ulteriormente corretto se necessario, e riverificato nuovamente tramite *imaging* fino al raggiungimento della posizione definitiva. Su questa acquisizione è possibile inoltre inizializzare eventuali modelli interno-esterno guidati nel corso della terapia dall'acquisizione superficiale ed utilizzati per governare il problema dell'*organ motion* o nell'ambito di irradiazione con *gating*.^[87]

L'intero sistema è quindi composto da:

1. Braccio robotico, posizionatore (PPS)
2. Sistema di *tracking ottico* (OTS), in grado di registrare simultaneamente e/o in modo esclusivo:
 - a) *marker* riflettenti ai raggi IR



(a) supporto lettino

(b) supporto sedia

(c) braccio posizionario

Figura 44: sistemi dedicati di trasporto

b) nuvole di punti superficiali risultato della scansione con un proiettore laser

3. Sistema di *imaging in-room* (PVS)

Di seguito sono presentati i tre componenti del sistema riportando le specifiche tecniche; viene poi analizzato come questi sono integrati per ottenere un sistema di posizionamento ad elevato grado di automazione.

2.2.1 Sistema di posizionamento paziente

Il sistema di posizionamento pazienti (PPS) presente a CNAO in ciascuna sala di trattamento è un prototipo progettato e costruito da “Schär Engineering Ltd” (Svizzera). Il risultato è un insieme di elementi che uniscono ad un alto grado di flessibilità, un’elevata precisione in un ampio range di movimento, garantita da un sistema ridondante di sensori per la verifica della posizione di ogni componente del braccio meccanico.

Si compone di quattro elementi:

1. lettino e sedia per il trattamento:
2. sistema di trasporto pazienti: è previsto un accoppiamento meccanico con il lettino (Figura 44a) o la sedia (Figura 44b) di trattamento. Sono mossi manualmente da un operatore, ma è previsto un alloggiamento per l’integrazione di un motore nell’ottica di un’evoluzione futura verso sistemi di movimentazione automatici controllati a distanza
3. braccio pantografico: costituito da due bracci che ruotano intorno a due centri di rotazione (Figura 44c).

4. unità di supporto paziente: 16 getti di aria compressa sollevano leggermente l'unità di supporto dal suolo in modo che il pantografo la possa muovere sul piano orizzontale in modo progressivo e con la minima resistenza. Una base di granito con un'uniformità inferiore o uguale a 0.02mm, 0.1mm e 0.3mm per una superficie con un raggio di 10mm, 500mm e 3000mm rispettivamente permette di ottenere il desiderato effetto di cuscinetto d'aria (Figura 44c).

L'unità include:

- a) sistema di aggancio alla sedia o al lettino di trattamento: un accoppiamento ottico verifica il corretto posizionamento del supporto paziente e del braccio meccanico in fase di aggancio. Mediante codice a barre viene inoltre riconosciuto se il trattamento si sta effettuando con un lettino o con una sedia.
- b) sistema di movimentazione che permette:
 - i. rotazione intorno all'asse verticale
 - ii. traslazione verticale
 - iii. rotazioni *pitch* e *roll*

Sensori ottici monitorano la posizione di tutti i pannelli che rivestono la struttura con una tolleranza di 15 mm in direzione normale al piano e 7 mm in direzione parallela e costituiscono il sistema di *collision-detection* necessario per soddisfare gli standard di sicurezza.

Una precisione dell'ordine di pochi decimi di millimetro e del decimo di grado per rotazioni e traslazioni rispettivamente, come visibile in Tabella 7, rende il braccio posizionario in oggetto adatto all'utilizzo nel sistema CAPH.

2.2.2 Sistema di tracking ottico

L'obiettivo del sistema di *tracking* ottico (OTS) è di acquisire informazioni relative al posizionamento del paziente in tempo reale ed in modo non invasivo durante tutta la seduta di terapia. Tenendo traccia della posizione di punti fiduciali posti sulla superficie esterna è possibile, grazie ad algoritmi di registrazione, valutare se è necessaria e quale sia la correzione da imporre al paziente per raggiungere la posizione nominale di trattamento.

L'OTS presente in ogni sala di terapia è caratterizzato da una componente di acquisizione costituita da tre telecamere (TVC) e da due sistemi

Altezza del fascio	1200 [mm]
--------------------	-----------

range di movimento	
X (rispetto a isocentro)	± 1000 [mm]
Y (rispetto a isocentro)	± 1000 [mm]
Z (rispetto al terreno)	700 - 1300 [mm]
Rotazione intorno all'asse verticale	$\pm 185^\circ$
Pitch (in funzione di Z variabile per couch o sedia)	$\pm 30^\circ$
Roll (in funzione di Z variabile per couch o sedia)	$\pm 15^\circ$

Precisione del PPS	
Traslazioni	$\leq \pm 0.3$ [mm]
Rotazioni	$\leq \pm 0.1^\circ$
Peso massimo del paziente	200 [Kg]

Tabella 7: specifiche tecniche PPS. Precisione ottenuta con misure ripetute ripetute con tracker laser (accuratezza 0.01 mm/m)

di illuminazione: i LED a infrarossi montati coassialmente a ciascuna TVC ed un proiettore laser programmabile. Applicando filtri a soglia e/o di correlazione al dato presente sul sensore delle telecamere è possibile localizzare nel riferimento immagine i *marker* riflettenti ed i punti evidenziati dal laser nel campo di vista. Una *workstation* dedicata e fornita unitamente alle telecamere da BTSBioengineering (Italia), permette di effettuare il *processing* necessario per la ricostruzione tridimensionale dei punti nello spazio.

Dalle specifiche tecniche del sistema SMART-D e del proiettore laser elencate nella Tabella 8 è possibile vedere come il sistema fornito da BTSBioengineering sia correttamente dimensionato per un utilizzo nell'ambito del progetto CAPH, mostrando una accuratezza sub millimetrica nella ricostruzione tridimensionale dei punti, così come il proiettore Laserent che, con una frequenza di 30000 punti/secondo, consente una sufficiente libertà nei *pattern* di scansione.

Nell'ambito di *test* preliminari si è confrontata la posizione imposta al PPS con quanto visto dall'OTS muovendo un fantoccio *markerizzato* sul lettino nei sei gradi di libertà permessi con un range di ± 5 mm e $\pm 3^\circ$ rispetto all'isocentro. La posizione finale misurata con l'OTS si è dimostrata coerente con la posizione finale restituita dal lettino (media \pm SD)

SMART-D	
Produttore	BTSBioengineering (Italia)
Telecamere a infrarossi	Fino a 16 TVC digitali
Frequenza di acquisizione	1 - 500Hz
Risoluzione	fino a 1.4Mp
Accuratezza	< 0.2mm su un volume di 3x2x2m
Ottiche	Intercambiabili focale fissa: da 4.5mm a 8mm zoom: 6-12mm e 25mm (zoom) C-mount compatibili
Tecnologia di trasmissione dati	GIGABIT Ethernet
Alimentazione TVC	Diretta dalla workstation
<i>Marker</i>	Passivi riflettenti \varnothing da 3 a 20mm
Riconoscimento del <i>marker</i>	Blob feature analysis su immagini a 256 livelli di grigio
Workstation	Compatta con elaborazione on-board
Architettura	Intel XEON® e PCI-X a banda larga

Proiettore laser	
Produttore	Laserent (Italia)
Frequenza [<i>points/sec</i>]	30.000
Potenza [mW]	10
Classe del laser	III B
Interfaccia	librerie proprietarie

Tabella 8: specifiche tecniche SMART-D e proiettore laser

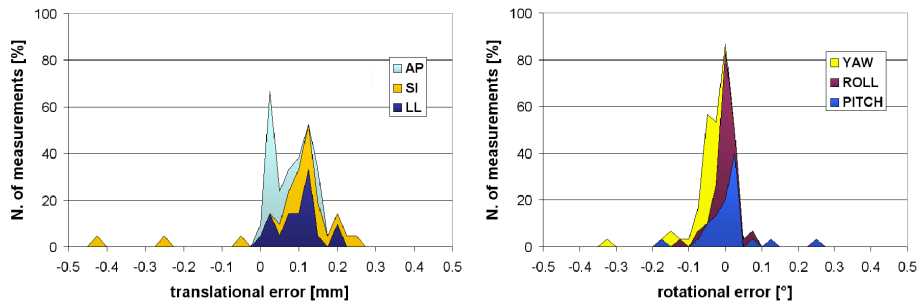


Figura 45: PPS vs OTS

entro 0.1 ± 0.1 mm e $0.06 \pm 0.07^\circ$ in 30 misure ripetute. In Figura 45 sono riportati gli istogrammi che mostrano la distribuzione statistica dell'errore nel movimento di traslazione e rotazione registrati sul fantoccio.[80]

RICOSTRUZIONE TRIDIMENSIONALE DI PUNTI: MODELLO STEREO-FOTOGRAMMETRICO Prima di poter ricostruire punti nello spazio tridimensionale della sala di trattamento è necessaria una procedura di calibrazione durante la quale sono determinati i parametri del modello stereo-fotogrammetrico di proiezione prospettica.[102]

Elaborando il dato presente sui sensori delle telecamere è possibile ricavare un flusso di coordinate 2D del punto da tracciare nel riferimento del piano immagine; l'insieme di due o più TVC permette di ricostruire la posizione tridimensionale dei punti nel riferimento definito in fase di calibrazione.

Nel modello di proiezione prospettica si impone che la posizione del punto nello spazio espresso rispetto nel sistema di riferimento assoluto, la sua proiezione sul piano del sensore e il centro di proiezione prospettica della telecamera siano allineati sulla retta che passa per il centro di proiezione prospettica.[42]

I sistemi di riferimento (SdR) considerati sono tre:

1. SdR bidimensionale del sensore della telecamera (riferimento dell'immagine)
2. SdR tridimensionale locale montato sulla telecamera, la cui origine è il centro di proiezione prospettica, con asse z perpendicolare al piano del sensore
3. SdR assoluto della sala rispetto al quale esprimere le coordinate dei punti ricostruiti

In accordo con la simbologia in Figura 46 applicare le due trasformazioni necessarie per passare dal sistema di riferimento bidimensionale del

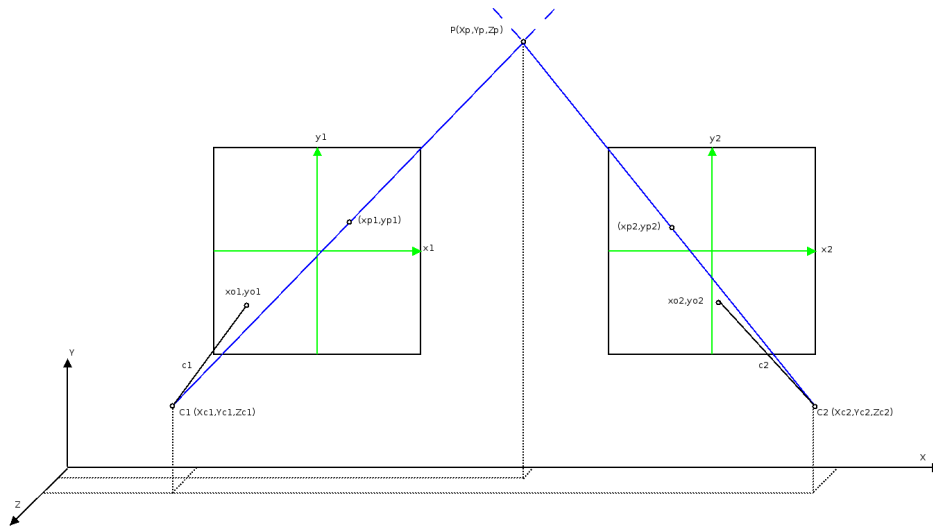


Figura 46: calibrazione

senso della telecamera (x_1, y_1) , (x_2, y_2) al riferimento della TVC con origine nel centro di proiezione prospettica $(X_{c1}, Y_{c1}, Z_{c1}), (X_{c2}, Y_{c2}, Z_{c2})$ e da lì al riferimento assoluto della sala (X, Y, Z) corrisponde all' eseguire le due operazioni di *mapping* necessarie per ricostruire la posizione del punto (X_p, Y_p, Z_p) nel sistema di riferimento assoluto della sala (X, Y, Z) . Questa operazione analiticamente si traduce nella risoluzione delle equazioni di colinearità che, una volta definiti i parametri di calibrazione, permettono di ricavare i coseni direttori della retta di colinearità. È quindi possibile intersecare le rette di colinearità di due o più TVC per ottenere la ricostruzione tridimensionale della posizione del punto.

Inizialmente è necessaria una conversione delle coordinate del punto sul piano del sensore da unità *pixel* allo spazio fisico (ad es. in millimetri). Imponendo che il sistema di riferimento della telecamera sia perpendicolare al piano del sensore ad una distanza da esso pari alla distanza focale, il primo *mapping* è una traslazione pari alla distanza focale (c_1, c_2) lungo l'asse z ed alla posizione relativa della proiezione del centro prospettico $(x_{o1}, y_{o1}; x_{o2}, y_{o2})$ rispetto al riferimento sul sensore nelle altre due direzioni principali. Il secondo *mapping* è una rototraslazione che tiene conto della posizione del centro di proiezione prospettica della telecamera e del suo orientamento nello spazio rispetto al SdR assoluto.

Le equazioni di colinearità per le due telecamere presenti nella Figura 46 hanno la forma:

$$\begin{cases} x_{p1} - x_{o1} = -c_1 \frac{m_{11}*(X_p - X_{c1}) + m_{12}*(Y_p - Y_{c1}) + m_{13}*(Z_p - Z_{c1})}{m_{31}*(X_p - X_{c1}) + m_{32}*(Y_p - Y_{c1}) + m_{33}*(Z_p - Z_{c1})} \\ y_{p1} - y_{o1} = -c_1 \frac{m_{21}*(X_p - X_{c1}) + m_{22}*(Y_p - Y_{c1}) + m_{23}*(Z_p - Z_{c1})}{m_{31}*(X_p - X_{c1}) + m_{32}*(Y_p - Y_{c1}) + m_{33}*(Z_p - Z_{c1})} \end{cases} \quad (2.1)$$

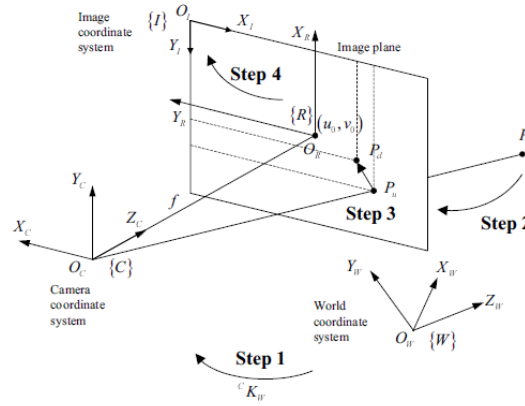


Figura 47: quattro passi per la ricostruzione tridimensionale considerando la distorsione delle lenti

$$\begin{cases} x_{p2} - x_{o2} = -c_2 \frac{m_{11}*(X_p - X_{c2}) + m_{12}*(Y_p - Y_{c2}) + m_{13}*(Z_p - Z_{c2})}{m_{31}*(X_p - X_{c2}) + m_{32}*(Y_p - Y_{c2}) + m_{33}*(Z_p - Z_{c2})} \\ y_{p2} - y_{o2} = -c_2 \frac{m_{21}*(X_p - X_{c2}) + m_{22}*(Y_p - Y_{c2}) + m_{23}*(Z_p - Z_{c2})}{m_{31}*(X_p - X_{c2}) + m_{32}*(Y_p - Y_{c2}) + m_{33}*(Z_p - Z_{c2})} \end{cases} \quad (2.2)$$

dove c_1, c_2 sono le lunghezze focali delle TVC; $(x_{o1}, y_{o1}), (x_{o2}, y_{o2})$ i punti principali, ovvero la posizione della proiezione del centro prospettico sul sensore espressa nel riferimento immagine. Tali grandezze costituiscono i tre parametri interni di ciascuna telecamera. I sei parametri esterni non dipendono dalle ottiche delle telecamera e sono costituiti dalla posizione $(X_{c1}, Y_{c1}, Z_{c1}), (X_{c2}, Y_{c2}, Z_{c2})$ del centro di proiezione prospettico nel riferimento assoluto e dall'orientamento del piano immagine della telecamera nella sala di acquisizione, ovvero dai tre angoli di rotazione intorno a X, Y, Z (Ω, Φ, κ) contenuti nei nove parametri $m_{ij} = m_{ij}(\Omega, \Phi, \kappa)$ della matrice di *mapping*. L'espressione analitica di colinearità quindi contiene 12 parametri, i 9 di calibrazione (6 esterni e 3 interni) e le coordinate del punto nello spazio tridimensionale assoluto. Per ogni TVC e per ogni punto si possono scrivere 2 equazioni di colinearità quindi, in fase di calibrazione, dovendo stimare i 9 parametri stereo fotogrammetrici sono necessari almeno 5 punti per calibrare ogni telecamera del sistema.

É possibile complicare il modello della videocamera prendendo in considerazione la distorsione introdotta dalle imperfezioni delle lenti e della telecamera, aggiungendo un'operazione di correzione della proiezione sul piano immagine in seguito all'applicazione del legame di colinearità. Utilizzando i pedici per indicare quale sia il SdR considerato in accordo con la notazione utilizzata nella Figura 47, le operazioni necessarie per passare dal punto nel riferimento assoluto P_w a quello sul sensore P_I possono essere riassunte come segue:

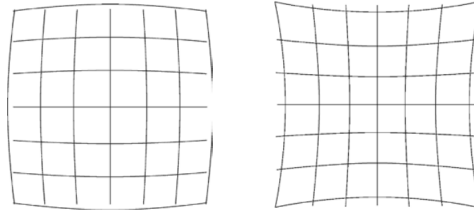


Figura 48: distorsione radiale

1. valutazione della trasformazione necessaria per passare dal punto nello spazio assoluto P_w allo stesso nel riferimento della TVC P_c
2. identificazione della proiezione del punto P_c sul piano immagine ottenendo il punto P_u , utilizzando la colinearità
3. modellizzazione della distorsione introdotta dalle lenti e ricerca della proiezione virtuale sul sensore nel caso di assenza di imperfezioni. Il punto P_u è trasformato nella proiezione reale P_d
4. trasformazione di coordinate per passare dai millimetri P_d ai pixel del piano sensore P_I .

Un esempio di modello largamente sfruttato è quello proposto da Weng [103] che considera tre tipi di distorsione: radiale (δ_{xr}, δ_{yr}), di decentramento (δ_{xd}, δ_{yd}) e da prisma sottile (δ_{xp}, δ_{yp}). La distorsione totale sarà la somma delle tre (Equazione 2.3) ed è applicata al passo 3 del precedente elenco al punto P_u individuato sul piano del sensore in seguito all'applicazione della colinearità ottenendo P_d , risultato di una proiezione ideale. [5]

$$\delta_x = \delta_{xr} + \delta_{xd} + \delta_{xp} \quad \delta_y = \delta_{yr} + \delta_{yd} + \delta_{yp} \quad (2.3)$$

Il fattore di ingrandimento della scena sul piano immagine è determinato dalla lunghezza focale dell'ottica e quando questo non è costante sul piano trasversale, a causa di imperfezioni nella fattura delle lenti sferiche, si verifica il fenomeno della distorsione radiale normalmente conosciuta come distorsione a botte o a cuscino a seconda di come si presenta (Figura 48): se la lunghezza focale diminuisce all'aumentare della distanza dall'asse ottico si verifica la distorsione a botte; al contrario, se la lunghezza focale aumenta, la distorsione risultante è del tipo a cuscino. Queste distorsioni sono considerate nella ricostruzione fornita dal sistema SMART-D in un modello lineare quadratico a due coefficienti, in modo da garantire che il reticolo ortogonale venga ricostruito senza deformazione. La distorsione di decentramento è dovuta al fatto che il centro ottico della lente spesso per imperfezioni costruttive non è correttamente allineato con il centro

della telecamera e questo introduce una distorsione radiale e tangenziale; quest'ultima viene generalmente trascurata, in quanto di diversi ordini di grandezza inferiore a quella radiale. Infine la distorsione per prisma sottile aumenta con l'aumentare delle imperfezioni nella fattura delle lenti e della TVC. Questo tipo di distorsione può essere modellizzato introducendo il passaggio attraverso un prisma sottile nel sistema ottico che causa distorsione radiale e tangenziale.

PROCEDURE DI CALIBRAZIONE Il primo passo della calibrazione consiste nel porre nell'origine del riferimento assoluto una terna cartesiana costituita da tre barre ortogonali ciascuna con *marker* sferici riflettenti in posizioni note. Questa prima calibrazione ha lo scopo di definire le coordinate spaziali del centro del sistema di riferimento definito dall'utente, oltre alla direzione degli assi (X,Y,Z) del sistema di riferimento assoluto. L'acquisizione statica della terna permette di definire dei valori di inizializzazione dei parametri esterni ed interni per ciascuna telecamera. La terna è quindi rimossa dal campo di vista della TVC e una sola barra è utilizzata per il secondo passo di calibrazione (*wand-dance*). Durante questa fase l'utente deve coprire il volume di calibrazione desiderato con movimenti della barra attorno ai tre assi. Dal punto di vista computazionale lo scopo di questa seconda fase è di rifinire i valori di calibrazione inizialmente calcolati, grazie alla distanza nota dei *marker* sulla barra.

Vista l'impossibilità di allineare manualmente la terna di calibrazione al riferimento assoluto della sala di terapia in modo sufficientemente accurato, a CNAO la calibrazione è effettuata ponendo il riferimento in un punto arbitrario della sala.

La trasformazione di *mapping* per passare dal riferimento dello SMART così definito all'isocentro è calcolata portando un fantoccio (Figura 49) con nove marcatori radio-pachi in una posizione di riferimento in cui le coordinate dei *marker* sono note e misurate con un localizzatore laser.

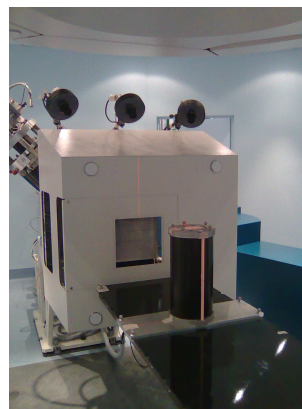
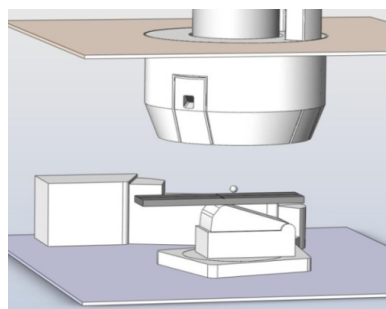


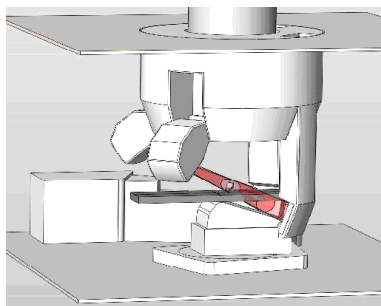
Figura 49: fantoccio di calibrazione



(a) PVS cad



(b) PVS foto



(c) PVS e flat panel cad



(d) PVS e flat panel foto

Figura 50: PVS

2.2.3 Sistema di imaging on-line

Immediatamente prima del trattamento è necessario verificare il *setup* di terapia con un sistema di *imaging* in sala in grado di fornire una descrizione sufficientemente dettagliata delle strutture interne del paziente, in modo da rifinire la posizione raggiunta con il *feedback* del sistema OTS.

Il dispositivo *Patient Verification System* (PVS) nel *bunker* acquisisce due radiografie ruotate di 40° l'una rispetto all'altra, centrate sull'isocentro. Individuando le DRR corrispondenti nel piano di trattamento è possibile ricavare, mediante algoritmi di registrazione tra immagini, i sei parametri (tre rotazioni e tre traslazioni) di correzione da applicare al paziente. A CNAO, nelle due sale provviste del solo fascio di trattamento orizzontale è stato installato un sistema fornito dai medesimi produttori del PPS in grado di integrarsi nel *workflow* del sistema CAPH; nella terza sala l'ingombro del fascio verticale non ha permesso l'inclusione di tale dispositivo e la ricerca è ancora aperta per metodi di *imaging* in room differenti.

pvs Il dispositivo è mostrato in Figura 50 ed è costituito da due generatori di raggi X e da due *flat panel* ad alta risoluzione che possono essere estratti per l'acquisizione e nascosti durante il trattamento. Questo

Flat Panel:		Range di movimento	
Varian 4030E digital flat panel	2 [#]	rotazione intorno all'asse verticale	$\pm 180^\circ$
risoluzione	3200x2300 [pixel]	precisione	$\leq 0.1\text{ř}^\circ$
dimensione del sensore	$\sim 30 \times 40$ [cm]	posizione dei flat panel	$\leq \pm 0.15$ [mm]
dimensione del pixel	0.127 [mm]	posizione dei generatori raggi X	$\leq \pm 0.15$ [mm]

Generatori raggi X	
numero generatori	2 [#]
voltaggio	150[kV]
corrente	800 [mA]

Tabella 9: specifiche PVS

permette al PVS di eseguire *imaging* senza dover spostare il paziente, riducendo la possibilità di introdurre deviazioni rispetto alla posizione nominale. Basandosi su queste acquisizioni e sulle DRR ad alta risoluzione estratte dal piano di trattamento, il *software* VeriSuite® fornito da Medcom, permette di calcolare il vettore di correzione da applicare al bersaglio in circa 20-40 sec e di interfacciarsi mediante protocollo DICOM Network con il sistema PACS della struttura.

Le specifiche tecniche del PVS sono mostrate nella Tabella 9:

2.2.4 Integrazione dei dati

Lo standard DICOM (*Digital Imaging and COmmunications in Medicine*), è il risultato di oltre vent'anni di sviluppo e costituisce lo standard universale nel trattamento dell'*imaging* digitale in ogni struttura sanitaria. Fornisce gli strumenti necessari per visualizzare i dati utili ai fini diagnostici e per la loro trasmissione all'interno di una rete informatica. Supporta visualizzazione, trasferimento e archiviazione di immagini e contenuti testuali, in modo da fornire le informazioni necessarie per caratterizzare acquisizioni provenienti da dispositivi differenti.

DICOM ha profondamente influenzato il panorama della medicina contemporanea fornendo:

1. uno *standard* universale per la medicina digitale: tutti i dispositivi di acquisizione ed elaborazione sfruttano un formato comune di

archiviazione e modalità *standard* per il trasferimento dei dati;

2. qualità di immagine adeguata: il formato garantisce 16 bit per immagini in scala di grigi, gli oltre 65000 livelli di intensità sono in grado di caratterizzare tutte le informazioni necessarie alla diagnostica;
3. supporto per parametri di acquisizione differenti e differenti tipi di dati: il formato DICOM, oltre alle immagini, permette di archiviare e catalogare moltissime altre informazioni in modo molto flessibile. Ad esempio i parametri di acquisizione (posizione del paziente, posizione del riferimento, *slice-thickness*, ...) fondamentali per la visualizzazione tridimensionale, e risultati dell'elaborazione dell'immagine come contorni e piani di trattamento;
4. supporto naturale alla catalogazione dei dati: i file DICOM dispongono di oltre 2000 attributi standard che coprono l'intero panorama dei dispositivi di *imaging* utilizzati correntemente, in modo da avere a disposizione modalità comuni per catalogare ed indicizzare le immagini;
5. descrizione chiara dei dispositivi di *imaging* e della loro funzionalità: ogni dispositivo è descritto in modo preciso e indipendente dal produttore, garantendo una completa compatibilità dei dati nell'ambito del sistema PACS;

I PACS (*Picture Archiving and Communication System*) sono sistemi medicali (*hardware* e *software*) progettati ed utilizzati per effettuare e gestire *imaging* digitale. Sono compresi quindi dispositivi di acquisizione (*scanner* CT, US, MRI, PET...), archivi e *workstation* per la visualizzazione e l'*image processing*. I PACS sono strettamente collegati al formato DICOM, che ne garantisce la comunicazione e la compatibilità all'interno di una struttura sanitaria e fuori da essa.

Il sistema di posizionamento integrato nel suo insieme ha necessità di comunicazione bidirezionale al suo interno e con il sistema PACS di CNAO, in Figura 51 è mostrato come questa integrazione è ottenuta evidenziando i protocolli utilizzati per i collegamenti.

Il processo inizia con la ricezione in sala di controllo del trattamento, a livello del *sequencer*, dei dati elaborati dal sistema di pianificazione (TPS). Il *sequencer* è un elemento che riceve il piano e le informazioni relative alla sequenza dei campi di trattamento e le indirizza alla *workstation* "PPVS+GCS" (*Patient Positioning Verification System and Geometry Control System*) che governa il sistema di posizionamento integrato CAPH. Lavora

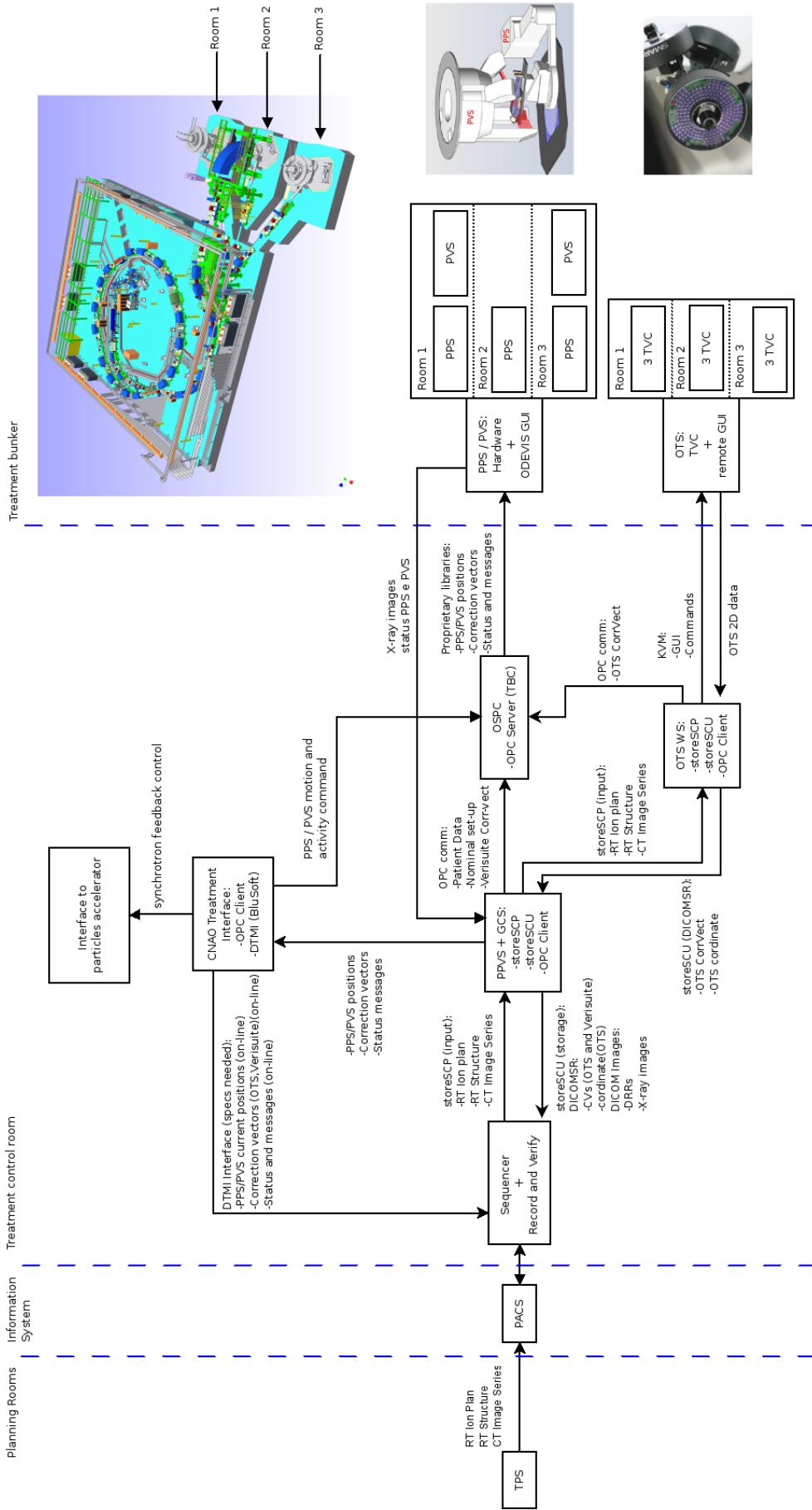


Figura 51: schematico dati

in costante comunicazione con il sistema di *Record & Verify* che ha il compito di monitorare e gestire i dati relativi alla seduta di trattamento.

Il componente "PPVS+GCS" ha il compito di propagare l'informazione al braccio meccanico di posizionamento, di integrare i dati provenienti dai sistemi di verifica del *setup* (PVS, OTS) e di comunicare con la *DICOM Treatment Interface* per controllare l'attività dell'acceleratore di particelle. Non appena il paziente è portato nel *bunker* il localizzatore ottico (OTS: TVC) in comunicazione con una macchina dedicata (OTS WS) è in grado di tracciare la posizione di *marker* applicati sul soggetto. Grazie ad un *server OPC*, dispositivo necessario per interfacciarsi con il braccio meccanico, il paziente è portato nella posizione nominale di trattamento servendosi del *feedback* ottico del sistema OTS. L'operatore nel *bunker* può valutare la qualità del *setup* in tempo reale grazie ad una replica dell'interfaccia grafica del *software* di posizionamento in sala di trattamento mediante un *KVM splitter*. In seguito è effettuata e trasmessa alla *workstation* di *Geometry Control System* (GCS) l'acquisizione *in-room* del PVS; lì con algoritmi di registrazione per immagini viene confrontata la situazione reale in sala con le DRR estratte dal piano di trattamento ricevuto dal PACS e la correzione è riportata al *server OPC* e quindi al lettino. Infine tutti i dati che permettono di caratterizzare il trattamento come *l'imaging in room* e la posizione dei punti di repere in sala sono inviati al PACS per l'archiviazione.

I protocolli utilizzati nella presente implementazione sono tre:

1. DICOM SCU, SCP: trasferimento di dati DICOM
2. OPC Client-Server: comunicazione con il braccio meccanico di posizionamento
3. DTMI: trasmissione di messaggi di stato e controllo

A questi si aggiunge il collegamento KVM che replica l'interfaccia grafica del *software* di posizionamento in sala di controllo e trattamento. Il proiettore laser sarà installato in una seconda fase e quindi non è incluso nell'attuale schema di integrazione; sarà comunque utilizzata la stessa macchina che gestisce il *software* di elaborazione dei dati OTS (OTS WS) per pilotarlo e per elaborare le superfici acquisite, fornendo un vettore di correzione da imporre al lettino analogo a quello ricavato dalla verifica con i *marker*.

Di seguito sono esposte le caratteristiche della comunicazione tra i componenti.

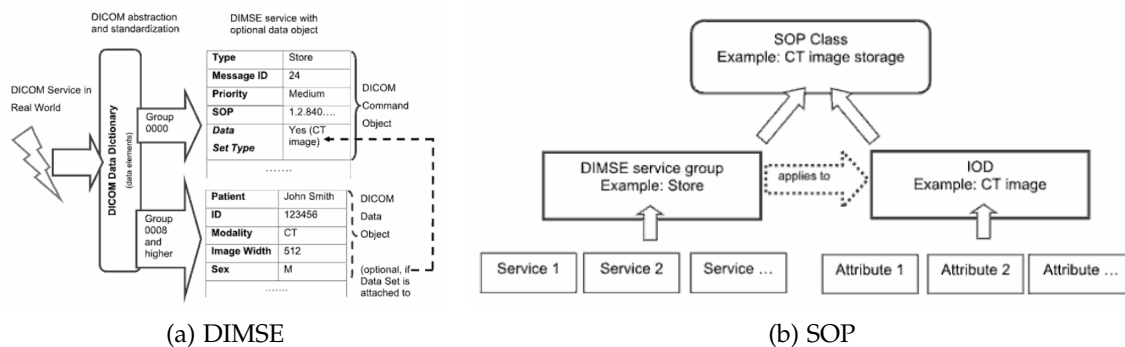


Figura 52: DICOM Protocol. Fonte [76]

scu,scp Un *file* DICOM comprende i dati dell'acquisizione, memorizzati in una matrice di *pixel* ed una intestazione testuale (*header*), dove sono riportate tutte le informazioni a corredo dell'immagine sotto forma di oggetti in accordo con il DICOM Information Object Definition (IODs). Gli IODs corrispondono quindi alle immagini ed ai dati necessari per caratterizzare un'acquisizione ottenuta con le differenti modalità di *imaging* supportate dal protocollo, e per ciascuno di essi è specificato quali siano gli attributi che devono essere presenti. La lista di attributi *standard* (oltre 2000), conosciuta come *DICOM data dictionary*, è alla base della consistenza nei nomi degli attributi dei file all'interno del protocollo, necessaria per implementare le funzionalità di archiviazione e catalogazione supportate.

Dati memorizzati in formato DICOM possono essere trasmessi e processati da differenti dispositivi e *software* compatibili (*Application Entities - AE*), grazie ad un processo di richiesta e fornitura di servizi: un servizio consiste nella richiesta di poter accedere o poter inviare dati su una rete informatica. Le AE comunicano tra loro con messaggi di servizio ai fini di richiedere o fornire informazioni sul servizio erogato o erogabile chiamati *DICOM Message Service Elements (DIMSE)*. L'incapsulamento dei messaggi nel protocollo DIMSE è alla base dello scambio di servizi DICOM e ne indica modalità e forma. Di conseguenza per ciascun servizio DIMSE saranno disponibili componenti in grado di richiedere servizi e rispondere alle richieste. Per distinguere gli attributi disponibili per i servizi da quelli per i dati il *DICOM data dictionary* ha gruppi riservati per *DICOM command object* e per *DICOM data object*. (Figura 52a)

Partendo dal fatto che con gli IODs si definiscono i dati DICOM e con il DIMSE si definiscono i comandi DICOM, è stata creata una lista di coppie DIMSE-IOD legando i dati alle istruzioni necessarie per processarli (servizi) che sono chiamate chiamate nello *standard DICOM Service-Object Pairs (SOPs)*, univocamente caratterizzate da un DICOM UID (*Unique*

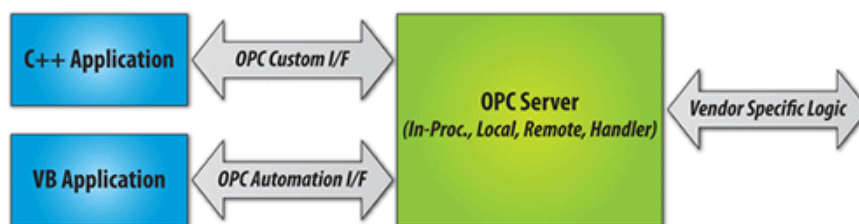


Figura 53: OPC client-server. Fonte [53]

Identifiers) (Figura 52b). Per differenziare chi richiede il servizio da chi lo fornisce, si chiamano i primi Service Class Users (SCUs) ed i secondi Service Class Providers (SCPs).

Ciascuna unità DICOM per essere inclusa nel PACS deve essere corredata dalla DICOM *Conformance Statement*, dove vengono specificati quali SOPs (servizi) l'unità sopporta e se da lato SCU o SCP o entrambi. [76]

A titolo esemplificativo si può considerare il semplice processo di archiviazione di un'acquisizione CT nel *database* del PACS: è necessario il servizio SOP "Storage" dello scanner CT. Lo scanner richiede il servizio di Storage all'archivio e l'archivio, in grado di erogare tale servizio, accetta i dati. Lo *scanner* CT agisce da Storage SCU e l'archivio digitale da Storage SCP.

OPC Il *Component Object Model* (COM) è un'interfaccia per componenti *software* implementata da Microsoft che permette la comunicazione tra processi e la creazione dinamica di oggetti con qualsiasi linguaggio di programmazione che supporta COM. L'*Object Linking and Embedding* (OLE) si basa su COM ed è una tecnologia *software* che permette di creare documenti composti integrando dati provenienti da applicazioni differenti. L'acronimo OPC deriva da *OLE for Process Control* e costituisce un'interfaccia standard basata su OLE (e quindi COM), che permette ad applicazioni *software* di interfacciarsi con *hardware* industriali come ad esempio bracci meccanici o macchine utensili. L'OPC prevede numerosi *standard*, quello sfruttato nel sistema CAPH è l'OPC *Data Access* (OPC DA), che fornisce gli strumenti per implementare la comunicazione di un flusso continuo di dati in tempo reale tra dispositivi differenti.

OPC implementa un'architettura *client-server* dove il *server* è un *software* che converte il messaggio giunto dai *client* tramite il protocollo OPC, in linguaggio (anche proprietario) in grado di gestire la logica programmabile che comanda l'*hardware*. Il *client* è una qualunque applicazione che utilizza il *server* per ricevere o inviare dati dall'*hardware*. (Figura 53) OPC è uno *standard* pubblico e liberamente disponibile per i produttori di *hardware* che in questo modo possono investire risorse nell'implemen-

tazione di funzionalità da aggiungere al protocollo partendo da una base già funzionale. La presenza di un Server OPC è sufficiente perché tutte le applicazioni in grado di includere un client OPC nelle loro caratteristiche possano comunicare con diverse periferiche.

Nel sistema CAPH è presente un OPC Server in grado di comunicare con il braccio posizionario ed integrare i dati provenienti da OTS, PVS e comandi impartiti dagli utenti.

DTMI La *DICOM Treatment Machine Interface* (DTMI) è un protocollo di comunicazione implementato da Elekta (*IMPAC Medical Systems*) necessario per interfacciarsi ai dispositivi di terapia che costituisce uno *standard* interattivo in grado di supportare la verifica e l'archiviazione dei dati. La DTMI è in grado di garantire una comunicazione bidirezionale tra la componente di *Record & Verify* ed il sistema di controllo (Therapy Control System, TCS) di CNAO, implementando nel protocollo DICOM le estensioni necessarie per la gestione dei dati coinvolti nella terapia con fasci di particelle.

Durante il workflow di gestione del paziente nel trattamento adroterapico la DTMI è coinvolta nelle seguenti quattro fasi principali:

1. *Download* dei dati: invio dei piani di trattamento dal PACS al *Treatment Delivery Control System* (TDCS) insieme all'*imaging* del paziente utile per la verifica del *setup* terapeutico
2. Autorizzazione alla terapia: autorizzazione all'inizio del trattamento una volta raggiunta la posizione nominale di trattamento e verificata la qualità del *setup* grazie al *feedback* CAPH
3. Interazione con il sistema di trattamento durante la seduta: è garantita al personale medico la possibilità di interagire col sistema e se necessario di interrompere la seduta in qualunque momento. Vengono inoltre archiviati tutti i dati acquisiti in sede di trattamento dal sistema di posizionamento integrato
4. *Upload* dei dati: al termine della terapia tutti i dati relativi alla seduta sono inviati al PACS ed archiviati per la verifica ed il *follow up* dei pazienti.

KVM Uno *switch* KVM (*Keyboard, Video, Mouse*) è un dispositivo *hardware* o *software* che permette all'utente di controllare più *computer*, connessi in rete o mediante una connessione dedicata, con una singola tastiera, un monitor e un *mouse*. Nel sistema CAPH è utilizzato uno *switch* inverso,

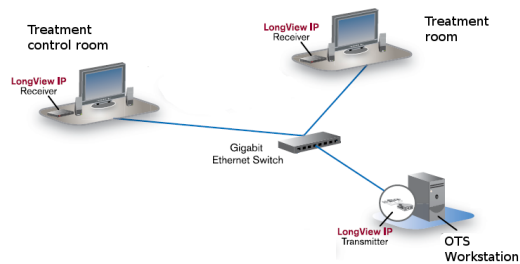


Figura 54: iKVM

Modello: LongView IP DH		
Connessioni	<i>Transmitter</i>	<i>Receiver</i>
PS/23	no	no
USB	1xUSB	2xUSB
VGA	no	2x(1600x1200 @ 60Hz)
DVI	2xDVI-D	2x DVI-I (1900x1200 @60Hz)
Jack stereo 3,5mm	stereo 24bit 44kHz	stereo 24bit 44kHz
Jack microfono mono	No	No
Rete	RJ45	RJ45
Velocità rete	100Mbps or 1Gbps	100Mbps or 1Gbps
Criptazione	SSL/AES 128 bit	SSL/AES 128 bit
Supporto USB	tastiera, mouse e HDD	tastiera, mouse e HDD

Tabella 10: KVM specifiche

detto KVM *splitter*, che permette cioè di replicare la macchina che esegue il *software* OTS in sala di controllo del trattamento e su di un dispositivo *touch-screen* posto nel *bunker* di terapia (Figura 54). Lo *switch* è di tipo digitale ma è prevista la possibilità di commutazione mediante una chiave apposita. Il particolare modello scelto implementa una soluzione di KVM *hardware over ip* (o *over ethernet*); questo permette di mantenere il fondamentale vantaggio dei commutatori fisici di non dipendere da software installato sulla macchina controllata, ed allo stesso tempo di sfruttare i cavi della rete LAN già stesi nella struttura senza richiedere la deposizione di ulteriori vie dedicate.

Le specifiche tecniche del *transmitter* e del *receiver* sono mostrate nella Tabella 10.

affaticamento	mucosite
alopecia locale	congiuntivite rinorea
xerostomia	sinusite
disgeusia	neuropatia,
disfagia	dolore e parestesie
nausea	proctite
eritema cutaneo desquamazione cutanea	diarrea
ulcerazioni cute alterazioni uditive	enterite
infezioni dell'orecchio medio	epigastralgie
otorrea	

Tabella 11: effetti collaterali acuti valutati

2.3 SPERIMENTAZIONE CLINICA

Il trial clinico è di tipo prospettico, osservazionale, monocentrico, di fase II, a singolo braccio e singola fase ed è costituito da una sperimentazione di trattamento con protoni e ioni carbonio di 80 e 150 pazienti rispettivamente, per un totale di 230 casi clinici. L'inizio è previsto per Dicembre 2010 e la durata è di 18 mesi.

L'obiettivo principale è la valutazione della risposta locale e della tolleranza (in termini di effetti collaterali acuti ed intermedi) nel trattamento radiante di tumori mediante particelle. Gli obiettivi secondari sono la valutazione dell'efficacia del trattamento in termini di controllo locale di malattia, di sopravvivenza libera da malattia, di sopravvivenza causa specifica, di sopravvivenza globale.

2.3.1 Valutazione endpoint primari

TOSSICITA' ACUTA Al fine di valutare la tossicità acuta il paziente verrà monitorato clinicamente in corso di trattamento almeno una volta alla settimana ed almeno una volta entro i primi tre mesi dal termine del trattamento. Lo studio utilizzerà la scala CTCAE versione 3.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events) per quantificare ed archiviare in modo univoco gli effetti collaterali riscontrati.[94]

L'elenco degli effetti collaterali acuti attesi valutati in corso di trattamento e fino a 90 giorni dalla conclusione sono indicati nella Tabella 11. Dove necessario la tossicità sarà documentata anche iconograficamente e con descrizioni qualitative. A scopo esemplificativo nella Figura 55 sono mostrate le classificazioni CTCAE di xerostomia, affaticamento ed eritema

evento avverso	Grado				
	1	2	3	4	5
Debolezza muscolare, generalizzata o limitata ad un'area specifica (non dovuta a neuropatia)	Deficit di forza rilevato all'esame clinico asintomatico	Sintomatica e interferisce con la funzione ma non con le attività della vita quotidiana	Sintomatica e interferisce con le attività della vita quotidiana	Mette in pericolo la vita o invalidante	Morte
Xerostomia	Sintomatica (secchezza o saliva addensata) senza alterazione significativa della dieta; flusso di saliva in assenza di stimolazione >0.2 ml/min	Sintomatica e significativa alterazione della alimentazione orale; flusso di saliva in asseza di stimolazione da 0.1 a 0.2 ml/min	Sintomi che determinano un'incapacità ad alimentarsi adeguatamente per via orale; sono indicati liquidi e.v., nutrizione enterale o parenterale; glusso di saliva in assenza di stimolazione <0.1 ml/min		
Rash: Dermatite associata a radiazioni -Chemioradiazioni -Radiazioni	Lieve eritema o desquamazione secca	Eritema da moderato ad intenso o desquamazione umida a chiazze, per lo più confinata alle pieghe cutanee; edema moderato	Desquamazione umida non confinata alle pieghe cutanee; sanguinamento indotto da trauma minore o abrasione	Necrosi cutanea o ulcerazione a tutto spessore del derma; sanguinamento spontaneo dal sito coinvolto	Morte

Figura 55: CTCAE v3.0

cutaneo. Il medico radioterapista si occuperà della gestione della tossicità correlata al trattamento radiante in corso attraverso la somministrazione di trattamenti topici e/o terapia sistemica adeguata all'entità dell'evento riscontrato.

Ai fini del presente trial gli *endpoint* primari saranno la persistenza di tossicità di grado G3 oltre i 90 giorni dalla fine della radioterapia e l'insorgenza di tossicità di grado G4 in qualunque istante dall'inizio del trattamento fino a 90 giorni oltre il termine.

RISPOSTA LOCALE L'entità della risposta locale verrà quantificata mediante esami radiologici analoghi e confrontabili con quelli effettuati prima del trattamento. Per la valutazione della risposta locale al trattamento verrà adottato un criterio volumetrico. Il volume tumorale verrà contornato in ogni slice del *dataset* acquisito, la sua ricostruzione tridimensionale mediante *software* dedicati permetterà il calcolo in centimetri cubici del volume e sarà tale valore ad essere registrato e confrontato nel *follow-up* del paziente. I criteri volumetrici di risposta al trattamento sono di seguito riportati nella Tabella 12.

L'*endpoint* primario dello studio sarà soddisfatto dall'assenza di progressione locale di malattia a tre mesi (CR+PR+SD). Per valutare meglio la risposta oltre al criterio volumetrico si farà riferimento anche all'*imaging* funzionale sia con TC-PET che con RM (diffusione, perfusione, spettroscopia). I pazienti che secondo il criterio volumetrico sono classificabili come SD o PR verranno valutati dal punto di vista funzionale e riceveranno un giudizio di risposta funzionale da parte del medico specialista. Tali risposte funzionali verranno confrontate con i risultati del *follow-up* a

	% volume
Risposta completa (CR)	Scomparsa tumore
Risposta parziale (PR)	Riduzione volume > 65%
Stabilità malattia (SD)	Volume compreso tra quello della PR e PD
Progressione malattia (PD)	Incremento volume > 44%

Tabella 12: criteri volumetrici di risposta al trattamento

lungo termine.

2.3.2 Valutazione degli “end-point” secondari

TOSSICITÀ TARDIVA La valutazione della tossicità tardiva data dagli effetti collaterali imputabili al trattamento radiante che si manifestano oltre i 90 giorni dal termine della radioterapia verrà effettuata mediante la scala CTCAE versione 3.0. La valutazione degli endpoint secondari proseguirà con il *follow-up* a lungo termine anche dopo il termine del *trial* e fino al 5° anno dal termine della radioterapia. I pazienti, terminato il trattamento radiante, verranno valutati clinicamente almeno una volta l'anno in assenza di sintomatologia specifica.

CONTROLLO LOCALE NEL TEMPO La valutazione del controllo locale proseguirà con il *follow-up* a lungo termine anche dopo il termine del *trial* e fino al 5° anno dal termine della radioterapia. Gli esami radiologici effettuati durante il follow up verranno posti a confronto con quelli effettuati in fase pre-trattamento. La progressione locale documentata con *imaging* e/o istologicamente verrà considerato un evento ai fini della valutazione del controllo locale. Il decesso del paziente (anche se per cause dovute alla malattia o alle complicanze della terapia) in assenza di recidiva locale farà diminuire la numerosità del campione di pazienti valutabili (paziente censurato) senza diminuire il controllo locale.

SOPRAVVIVENZA La valutazione della sopravvivenza proseguirà con il *follow-up* a lungo termine anche dopo il termine del *trial* e fino al 5° anno dal termine della radioterapia. Si calcolerà la sopravvivenza globale (ogni decesso costituisce un evento), la sopravvivenza causa specifica (solo i decessi dovuti al tumore costituiscono un evento) e la sopravvivenza libera da malattia (ogni decesso ed ogni progressione di malattia sia locale che a distanza costituiscono un evento).

2.3.3 Valutazione del Rapporto rischi benefici

Dal punto di vista clinico il trattamento con protoni permette una limitata tossicità grazie dall'elevata selettività fisica della radiazione. Questo consente il trattamento di tumori in sedi adiacenti ad organi a rischio o non aggredibili chirurgicamente. Nel caso di terapia con ioni carbonio si può aggiungere un'elevata efficacia biologica che permette di attaccare cellule radio resistenti (cellule ipossiche o quiescenti).

L'elevata conformazione della terapia comporta però notevoli rischi nel caso di inadeguata definizione dei volumi bersaglio. L'estrema versatilità di tale tecnica fa sì che tutti i tessuti non inclusi nel volume bersaglio non ricevano una dose terapeutica, a differenza delle tecniche di radioterapia convenzionale dove è possibile definire il PTV come una maggiorazione del volume bersaglio per compensare errori di *setup* ed *organ motion*. Nell'adroterapia la dipendenza del *range* di penetrazione delle particelle dalla densità dei tessuti attraversati rende inattuabile tale strategia e la precisione del posizionamento del paziente diventa ancor più un aspetto critico. Il problema dell' *organ motion* è particolarmente rilevante nell'impiego di tecniche attive di erogazione della dose che aumenta il rischio di sovra e sotto dosaggi (*hot* e *cold spot*).

Per minimizzare i rischi evidenziati, dal punto di vista operativo verrà utilizzato *imaging* multimodale e sarà sempre effettuata una revisione collegiale dei piani di trattamento: la definizione dei volumi bersaglio si avvarrà di diverse modalità di *imaging* integrate fra loro mediante fusione di immagini il che permetterà di identificare al meglio GTV ed organi critici. La definizione del CTV terrà conto dei dati istologici, delle vie preferenziali di diffusione della malattia, delle informazioni recate da altri esami strumentali (fibroscopio, *imaging* precedenti ad eventuali terapie neo adjuvanti, etc). La revisione collegiale dei piani permetterà un approccio omogeneo e limiterà la variabilità interindividuale. Per minimizzare il rischio dovuto all'errato posizionamento del paziente si procederà a verifiche pre-trattamento mediante una coppia di radiografie a Kilovoltaggio ortogonali che verranno poste a confronto con la TC di simulazione con tecniche di registrazione 2D-3D ed il *setup* verrà corretto in modo automatico mediante sistema robotico a sei gradi di libertà. Nella prima fase verranno scelti bersagli fissi permettendo di minimizzare l'effetto negativo introdotto dall'*organ motion*. La mobilità dei volumi bersaglio verrà comunque verificata e quantificata mediante tecniche optoelettroniche ed in tutti i casi dubbi questo verrà affiancato da *imaging* 4D.

2.3.4 Significatività statistica del trial

La radioterapia con protoni viene utilizzata da oltre 50 anni e quella con ioni carbonio da 15 nel trattamento dei tumori solidi, le dosi adeguate sono state individuate dagli studi condotti precedentemente e pubblicati in letteratura. Il presente *trial* non prevede alcun tipo di *dose escalation*. La progettazione del *trial* è di tipo non Bayesiano e si basa sull'approccio frequentistico classico descritto da Fleming [32] con le modifiche suggerite successivamente da A'Hern per il calcolo della distribuzione binomiale esatta.[1]

La numerosità del campione è prefissata a 80 pazienti per il trattamento con protoni e 150 per gli ioni carbonio. Lo studio vuole dimostrare la capacità di CNAO di somministrare trattamenti in modo efficace valutando, come già specificato, la tossicità acuta e la risposta tumorale locale.

RISPOSTA LOCALE Si valuterà la risposta dal punto di vista della assenza di progressione della malattia a 90 giorni dal termine della radioterapia con criteri volumetrici come indicato precedentemente. Si parte dal presupposto che se il tasso di risposta reale nella sperimentazione risultasse inferiore al 60% non sarebbe giustificato proseguire con l'applicazione della modalità terapeutica testata; si vuole inoltre minimizzare il rischio di abbandonare la radioterapia testata quale trattamento promettente se il tasso di risposta reale fosse superiore all'85% ($p_0 = 60\%$, $p_A = 85\%$). Il trial testerà quindi l'ipotesi nulla, ossia che il tasso di risposta reale sia inferiore al 60% (H_0) contro l'ipotesi alternativa che esso sia superiore all'85% (H_1). Nella Tabella 13 è possibile vedere come nel caso dei protoni il rischio di concludere che la radioterapia sperimentale è efficace quando invece il suo reale tasso di risposta è inferiore al 60% sarà inferiore all'1% (errore di tipo I⁴) e dello stesso ordine il rischio di concludere che la radioterapia con protoni non è efficace quando invece il suo reale tasso di risposta è superiore al 85% (errore di tipo II⁵). Nel caso degli ioni carbonio il rischio di commettere un errore di tipo I è inferiore allo 0.1% ed il rischio di commettere un errore di tipo II sarà sostanzialmente trascurabile.

TOSSICITÀ Dal punto di vista della tossicità si valuterà il tasso di persistenza di tossicità radio indotta di grado G3 o superiore a 90 giorni dal termine della radioterapia. Si considera che se il tasso reale di assenza di tossicità G3 a 90 giorni dal termine fosse inferiore al 80% non sarebbe

⁴ rischio di accettare l'ipotesi alternativa mentre in realtà è vera l'ipotesi nulla

⁵ rischio di accettare l'ipotesi nulla mentre in realtà è vera l'ipotesi alternativa

	protoni	ioni C
numerosità del campione [#]	80	150
Ipotesi nulla (H_0)	$P < 60\%$	
Ipotesi alternativa (H_1)	$P > 85\%$	
Valore di cut-off [#]	58/80	108/150
Errore di tipo I [%]	$< 1\% (\alpha = 0.00718)$	$< 0.1\% (\alpha = 0.00082)$
Errore di tipo II [%]	$< 1\% (1 - \beta = 0.99715)$	$< 0.01\% (1 - \beta = 0.99997)$

Tabella 13: Test risposta locale

G_3	protoni	ioni C
numerosità del campione [#]	80	150
Ipotesi nulla (H_0)	$P < 80\%$	
Ipotesi alternativa (H_1)	$P > 95\%$	
Valore di cut-off [#]	9/80	14/150
Errore di tipo I [%]	$< 2\% (\alpha = 0.013)$	$< 0.01\% (\alpha = 0.00012)$
Errore di tipo II [%]	$< 2\% (1 - \beta = 0.9816)$	$< 2\% (1 - \beta = 0.98131)$

G_4		
Ipotesi nulla (H_0)	$P < 90\%$	
Ipotesi alternativa (H_1)	$P > 99\%$	
Valore di cut-off [#]	3/80	7/150
Errore di tipo I [%]	$< 2\% (\alpha = 0.0107)$	$< 1\% (\alpha = 0.0056)$
Errore di tipo II [%]	$< 5\% (1 - \beta = 0.9534)$	$< 0.1\% (1 - \beta = 0.9992)$

Tabella 14: Test tossicità G_3 e G_4

giustificato proseguire lo studio di questa modalità terapeutica; si vuole inoltre minimizzare il rischio di abbandonare la radioterapia con ioni carbonio quale trattamento promettente se il tasso reale di assenza di tossicità G₃ a 90 giorni dal termine fosse superiore al 95% ($p_0 = 80\%$, $p_A = 95\%$). Il trial testerà quindi l'ipotesi nulla, ossia che il tasso di assenza di tossicità G₃ sia inferiore al 80% (H_0) contro l'ipotesi alternativa che esso sia superiore al 95% (H_1). Nella Tabella 14 è possibile vedere come nel caso dei protoni il rischio di concludere che la protonterapia è sicura quando invece il suo reale tasso di permanenza di tossicità G₃ a 90 giorni è superiore al 20% sarà inferiore al 2% e così anche di concludere che la radioterapia con ioni carbonio non è sicura quando invece il suo reale tasso di tossicità G₃ a 90 giorni è inferiore al 5% sarà inferiore al 2%. Nel caso degli ioni carbonio il rischio di commettere un errore di tipo I è inferiore allo 0.1% ed il rischio di commettere un errore di tipo II sarà del 2%.

Si valuterà inoltre il tasso di occorrenza di tossicità radio indotta di grado G₄ in qualunque istante di tempo durante il trattamento o nei 90 giorni successivi. Si considera che se il tasso reale di assenza di tossicità G₄ fosse inferiore al 90% non sarebbe giustificato proseguire lo studio di questa modalità terapeutica; si vuole inoltre minimizzare il rischio di abbandonare la radioterapia con ioni carbonio quale trattamento promettente se il tasso reale di assenza di tossicità G₄ fosse superiore all'99% ($p_0=90\%,p_A=99\%$). Il trial testerà quindi l'ipotesi nulla, ossia che il tasso assenza di tossicità G₄ sia inferiore al 90% ($H_0: P<90\%$) contro l'ipotesi alternativa che esso sia superiore al 99% ($H_1: P>99\%$). Nella Tabella 14 è possibile vedere come nel caso dei protoni il rischio di concludere che la radioterapia con protoni è sicura quando invece il suo reale tasso di tossicità G₄ è superiore al 10% sarà inferiore al 2% e il rischio di concludere che la radioterapia con ioni protoni non è sicura quando invece il suo reale tasso di tossicità G₄ è inferiore al 1% sarà inferiore al 5%. Nel caso degli ioni carbonio il rischio di commettere un errore di tipo I è inferiore al 1% ed il rischio di commettere un errore di tipo II sarà sostanzialmente trascurabile.

ENDPOINT SECONDARI Gli endpoint secondari dello studio sono il controllo locale, la sopravvivenza globale, la sopravvivenza libera da malattia, la sopravvivenza causa specifica e la tossicità tardiva. La sopravvivenza verrà calcolata dal giorno di inizio del trattamento. L'analisi dell'andamento temporale di tali *endpoint* verrà condotta con il metodo di Kaplan-Meier. Riguardo alla tossicità tardiva non si creeranno delle

protoni	ioni C
Cordomi e condrosarcomi del basicranio Cordomi e condrosarcomi della colonna Meningiomi, Carcinomi anaplastici della tiroide	Cordomi e condrosarcomi del basicranio Cordomi e condrosarcomi della colonna vertebrale Sarcomi (ossei e dei tessuti molli) della regione testa-collo Sarcomi (ossei e dei tessuti molli) del torace, del retro peritoneo, della pelvi e della colonna vertebrale Sarcomi ossei degli arti recidivi dopo chirurgia Tumori delle ghiandole salivari maggiori Tumori ad origine non mesenchimale della regione testa collo.

Tabella 15: Pazienti idonei

curve attuariali ma ci si limiterà a considerarne il grado massimo, l'epoca di insorgenza e la durata temporanea o permanente. Il presente trial si concluderà con il termine del trattamento; tutti i pazienti verranno seguiti comunque a lungo termine anche dopo la fine del trial per valutare gli *endpoint* secondari ad 1, 2 e 5 anni.

2.4 PROCEDURE CLINICHE

2.4.1 Selezione e arruolamento pazienti

Le tipologie di pazienti che possono partecipare alla sperimentazione sono indicate in Tabella 15 e devono soddisfare i seguenti criteri di inclusione:

- Tumore visibile agli esami di *imaging*
- Tumore misurabile
- Età compresa tra 14 ed 85 anni
- Sopravvivenza attesa di almeno 6 mesi
- Nessuna comorbidity severa e nessuna altra neoplasia attiva
- Il paziente (ed il suo tutore legale per pazienti minori) devono essere a conoscenza della diagnosi ed in grado di dare il consenso

I criteri generali di esclusione sono:

- Presenza di metastasi a distanza
- Precedente radioterapia a carico della zona interessata

- Presenza di condizioni mediche e/o psichiatriche che controindichino la radioterapia
- Incapacità ad assumere ed a mantenere la posizione di trattamento
- Chemioterapia concomitante
- Presenza di protesi metalliche tali da impedire un *imaging* adeguato all'individuazione del volume bersaglio ed al calcolo del piano di trattamento
- Estensione locale della malattia tale da non permettere la somministrazione della dose prevista senza superare i limiti di tolleranza degli organi sani

Al momento dell'arruolamento, il paziente, con diagnosi istologicamente accertata di uno dei tumori elencati sarà sottoposto ad una valutazione clinica che includerà la raccolta di un'anamnesi accurata (patologica prossima e remota) e l'esecuzione di un esame obiettivo completo. Tali informazioni verranno caratterizzate, archiviate ed utilizzate come *baseline* da confrontare con la situazione clinica riscontrata durante le visite in corso di trattamento e, successivamente di *follow-up*. Ciascun paziente considerato eleggibile all'ingresso nel protocollo completerà gli esami specifici differenziati per patologia presso CNAO e la diagnosi istologica sarà riconfermata da un'apposita commissione di revisione dei preparati istologici provenienti da altra sede.

La decisione ultima e definitiva sull'inclusione nel protocollo sarà presa dal comitato esecutivo dello studio. Ciascun medico radioterapista, acquisita tutta la documentazione necessaria ad inquadrare il caso, presenterà nella riunione settimanale di reparto i pazienti da lui selezionati e candidati ad entrare nello studio. A seguito dell'assenso all'ingresso nello studio da parte dei membri del *board*, si avvieranno le procedure che condurranno alla terapia.

2.4.2 *Acquisizione dati*

Dispositivi personalizzati verranno confezionati per garantire il posizionamento e l'immobilizzazione ottimale di ogni paziente al fine di rendere riproducibile il trattamento in ogni seduta mediante maschere termoplastiche, morsi *bite* e sistemi contenitivi conformati all'anatomia del paziente. Tale sistema di immobilizzazione personalizzato accompagnerà il paziente in ogni seduta di trattamento. Le procedure di confezionamento dei sistemi di immobilizzazione per il paziente vedranno impegnate

due figure professionali (tecnici di radiologia medica) con esperienza in ambito di radioterapia , affiancati da un medico radioterapista: la procedura impiegherà 30 minuti.

Il paziente prima del trattamento radiante verrà sottoposto ad una TC priva di finalità diagnostiche ma volta ad ottenere le immagini della regione di interesse, sede della lesione da irradiare. Tale esame verrà effettuato nelle stesse condizioni di posizione ed immobilizzazione del paziente di ciascuna seduta di trattamento. Le scansioni TC, senza mezzo di contrasto (mdc), verranno acquisite con una *slice thickness* di 2 mm al più. L'esecuzione dell'intera procedura di *imaging* vedrà impegnati due tecnici di radiologia medica ed un medico radioterapista e richiederà circa 15 minuti.

Al fine di ottenere un *imaging* ad elevata risoluzione che rechi informazioni di tipo anatomico e funzionale, le immagini TC necessarie per il calcolo della dose verranno fuse con immagini ottenute mediante altre tecniche che rechino maggiori informazioni sui tessuti per una più corretta definizione dei volumi bersaglio d'interesse. Verranno utilizzate RM con mdc e TC-PET. L'integrazione delle due metodiche, mediante la fusione dell'*imaging*, permette al radioterapista di identificare l'invasione delle strutture adiacenti al tumore e di effettuare un contornamento adeguato del reale volume da trattare. La RM che verrà fusa in fase di contornamento dei volumi, dovrà essere effettuata in condizioni di posizione del paziente analoghe a quelle della TC in modo da rendere più rapida e accurata la registrazione dei dataset. Il tempo necessario per l'esecuzione dell'esame, è mediamente di 40 minuti.

2.4.3 Pianificazione

Il medico radioterapista utilizzando il software di pianificazione del trattamento effettuerà la fusione tra le diverse modalità di *imaging*. Su tali immagini, il medico radioterapista individuerà e contornerà i volumi bersaglio e gli organi critici. Tra gli organi a rischio verrà sempre inclusa la porzione di cute compresa nelle porte di ingresso di tutti i campi erogati. In base alla definizione ICRU 62 [ICRU Report 50. Prescribing, recording and reporting photon beam therapy. Bethesda: International Commission on Radiation Units and Measurements; 1993] verranno identificati un GTV (malattia macroscopica) ed un CTV (area a rischio per la presenza di malattia microscopica), definiti sulle immagini TC con l'ausilio della RM. Il GTV includerà (a giudizio del radioterapista) tutte le aree con reperti sospetti per presenza di malattia, incluse le aree con elevata captazione

di contrasto in RM, le aree con variazioni sospette del coefficiente di diffusione e le aree con profili spettrali suggestivi di neoplasia. Nei casi dubbi il Medico radioterapista si avvarrà della consulenza dello specialista radio-diagnosta. Il PTV non verrà contornato ma sarà calcolato in fase di pianificazione in maniera diversa per ogni campo di trattamento ed in maniera anisotropa considerando la riproducibilità del sistema di posizionamento.

Per ogni paziente verrà studiata una pianificazione del trattamento specifica ed il medico radioterapista valuterà l'adeguatezza dei sistemi di posizionamento impiegati. In caso di accettabilità della posizione di simulazione il medico radioterapista insieme al fisico medico decideranno il numero e l'angolazione dei campi da impiegare. Il calcolo della dose biologica equivalente verrà eseguito dal fisico medico mediante il *software* di pianificazione del trattamento Syngo PT Planning (Siemens). Il piano di cura verrà valutato dal medico radioterapista mediante l'analisi delle curve di isodose sulle diverse sezioni TC e mediante lo studio degli istogrammi dose-volume dei volumi bersaglio e degli organi critici. Il piano di cura di ogni paziente verrà infine discusso collegialmente dal *board* esecutivo del *trial*.

La fusione di immagini ed il contornamento impiegheranno un medico radioterapista per 3 ore; la pianificazione impiegherà un medico radioterapista per un'ora ed un fisico medico per tre ore per ed il *board* esecutivo per un quarto d'ora.

2.4.4 *Trattamento*

Il paziente, ad ogni frazione di terapia, sarà riposizionato come in fase di simulazione, tenendo conto delle eventuali modificazioni anatomo-patologiche tra una sessione e la successiva (variabilità inter-sessione) e all'interno di ogni singola frazione (variabilità intra-sessione). Al fine di coniugare accuratezza nella riproducibilità del *setup* e tempistica nell'allestimento della seduta di terapia si procederà alla preparazione del paziente nella sala di pre posizionamento (sala CAPH) e solo successivamente il soggetto è portato nella sala di trattamento.

Lì, il paziente viene ancorato in modo automatico al sistema robotico di posizionamento del paziente che lo porta nella posizione nominale di trattamento servendosi del sistema di localizzazione optoelettronico installato in sala in grado di verificare la riproduzione della configurazione di punti di controllo applicati al paziente ed ai dispositivi di immobilizzazione e di fornire i parametri di correzione necessari per compensare eventuali sco-

stamenti rilevati rispetto alla posizione di riferimento. Immediatamente prima di eseguire l'irradiazione vengono acquisite due immagini radiografiche tramite il sistema di verifica per immagini installato nel bunker. Un software dedicato provvede a fondere automaticamente queste immagini con quelle ricostruite direttamente dalla TC di pianificazione (DRR) e fornisce le ulteriori correzioni al posizionamento. Le DRR fornite per il confronto con la situazione corrente saranno prodotte già in fase di pianificazione in modo da valutare a priori se nelle immagini siano presenti o meno strutture anatomiche affidabili per la fusione. Nell'eventualità che quest'ultime non fossero presenti, il sistema permette di effettuare un controllo radiografico delle zone limitrofe al volume bersaglio se più ricche di informazione. Una volta applicate le correzioni suggerite dal sistema verrà acquisito un altro set di immagini per verificare la perfetta corrispondenza tra seduta di trattamento e piano di cura ed è possibile dare inizio alla seduta radiante valutando l'immobilità del paziente e del suo sistema di immobilizzazione in tempo reale grazie al sistema ottico.

Parte II

ATTIVITÀ SPERIMENTALE

3.1 INTRODUZIONE ED OBIETTIVI

La strategia di posizionamento del paziente adottata al Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica (CNAO) per ridurre la discrepanza tra posizione effettiva di trattamento e posizione ideale definita in fase di pianificazione si basa sulla registrazione di punti corrispondenti, superfici e immagini permessa dalle tecnologie del sistema CAPH. La prima fase di allineamento fa affidamento sulla possibilità di poter applicare correzioni al paziente servendosi del lettino robotico a sei gradi di libertà (Paragrafo 2.2.1). Questo è fatto valutando l'errore residuo tra i *marker* localizzati nel *dataset* CT ed i medesimi acquisiti in sala, grazie al *feedback* fornito in tempo reale dal sistema di localizzazione ottico descritto nel Paragrafo 2.2.2 in grado di acquisire simultaneamente e/o in modo esclusivo *marker* riflettenti ai raggi IR e nuvole di punti superficiali. Il risultato ottenuto è verificato prima dell'inizio della terapia con il sistema di *imaging* in sala costituito da due tubi a raggi X (Paragrafo 2.2.3) mediante registrazione di immagini con le DRR corrispondenti estratte dal volume di pianificazione.

Il presente lavoro riguarda l'implementazione di un algoritmo di segmentazione automatica di *marker* in volumi TC e lo sviluppo di differenti metodi di registrazione in grado di considerare anche l'acquisizione ibrida di *marker* e superfici tridimensionali permessa dal dispositivo di localizzazione optoelettronico installato a CNAO. A questo scopo sono stati messi a confronto un algoritmo di registrazione per punti corrispondenti in forma chiusa, sfruttando i quaternioni come proposto da Horn [48] e la decomposizione in valori singolari mediante la ricerca iterativa degli autovalori della matrice di cross-covarianza utilizzando il metodo delle tangenti di Newton.[14] È stato inoltre proposto un ulteriore affinamento del risultato ottenuto con i punti corrispondenti, registrando le nuvole di punti tridimensionali acquisite in sala, sul modello del paziente ricavato dal *dataset* volumetrico. L'algoritmo implementato è un metodo ICP (Iterative Closest Points)[106] la cui evoluzione è vincolata dalla presenza dei *marker* fisici che devono essere necessariamente posizionati entro range di tolleranza imposti dall'operatore.

L'insieme degli algoritmi necessari per il posizionamento ed il moni-

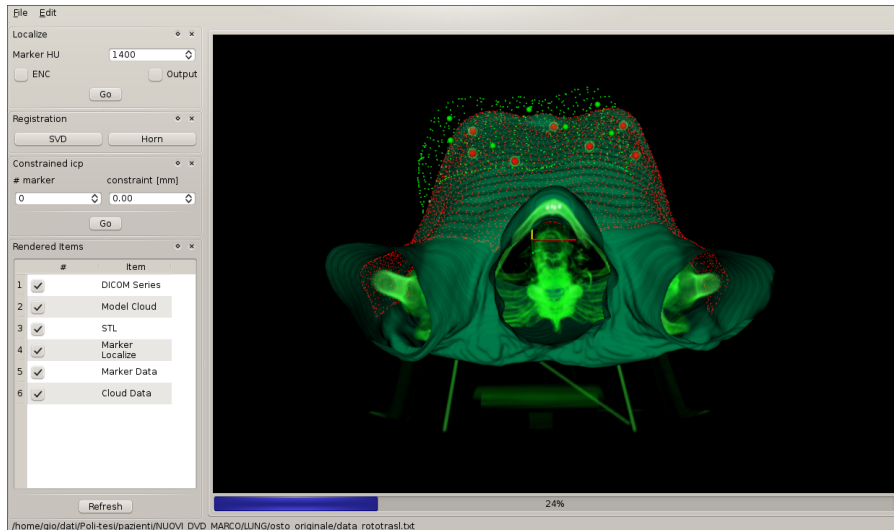


Figura 56: software posizionamento integrato

toraggio del paziente nel corso della terapia sono stati integrati in un *software* sviluppato *ad hoc* di cui è mostrata l'interfaccia grafica in Figura 56, in grado di valutare lo scostamento dalla posizione nominale di trattamento a partire dal *dataset* DICOM del paziente, dalle coordinate dei punti fiduciali e della superfici fornite dal localizzatore ottico.

3.2 LIBRERIE UTILIZZATE

Gli algoritmi proposti sono stati implementati sfruttando interamente le librerie *open source* multi piattaforma di seguito elencate e brevemente illustrate. Si è fatto largo uso di *toolkit* la cui modularità, unita ai vantaggi della programmazione orientata agli oggetti caratteristica del linguaggio C++, permette di sviluppare applicativi anche molto complessi a partire da componenti semplici ed evitare ridondanza nel codice.

IMAGE PROCESSING E VISUALIZZAZIONE:

- VTK [55]: *Visualization Toolkit* (VTK) è una libreria di classi per la grafica tridimensionale e la visualizzazione scritta in C++ fornita inoltre di *wrapper* Tcl, Perl, Python e Java. Fornisce le componenti per il *rendering* di scene tridimensionali ed una vasta serie di classi utili all'elaborazione delle immagini medicali che comprendono strutture dati standard e risolutori di equazioni numeriche.

Implementa nove oggetti alla base delle tecniche di *computer vision*:

1. *Render Master*: si occupa della gestione della *Render Window*

2. *Render Window*: gestisce una finestra a monitor. Uno o più *renderer* possono essere rappresentate in una stessa *render window* per generare una scena (immagine finale)
3. *Renderer*: coordina il *rendering* di luci, fotocamere ed attori
 - a) Attore: è un oggetto disegnato da un motore di *rendering* della scena. Gli attori sono definiti in termini di proprietà, *mapper* e trasformazione di oggetti
 - i. Proprietà: rappresenta gli attributi di un attore *renderizzato* in termini di colore, illuminazione (speculare, ambiente, diffusa), *texture map*, stile di disegno (*wireframe* / opaco), stile di ombreggiatura, etc
 - ii. *Mapper*: rappresenta la definizione geometrica di un attore. Più di un attore può essere incluso in uno stesso *mapper*
 - iii. Trasformazione: è un oggetto che consiste di una matrice di trasformazione e dei metodi per modificare la matrice: specifica la posizione e l'orientamento di attori, camere, e luci fondamentali per l'interazione con la scena
 - b) Luce: illumina gli attori in una scena
 - c) Camera: definisce il punto di vista, il punto focale, e altre caratteristiche della fotocamera

Questi oggetti sono collegati tra loro in una rete a costituire una o più *pipeline* ed eseguono operazioni sui dati che scorrono attraverso la rete in funzione delle richieste di dati (*demand-driven*) o in risposta agli input dell'utente (*event-driven*).

- VTK Edge[56]: VTK Edge è una libreria di visualizzazione ed elaborazione avanzata a complemento di VTK in grado di offrire funzionalità aggiuntive sperimentali. Nell'ambito del presente lavoro è stato sfruttato per la possibilità di avvantaggiarsi dell'accelerazione *hardware* su GPU nel *rendering* della scena mediante GLSL (OpenGL Shading Language).[38] Il *toolkit* offre inoltre un interessante *wrapper* alla Fast Fourier Transform (FFT) implementata in CUDA (Compute Unified Device Architecture), l'architettura di *parallel computing* sviluppata da NVIDIA.
- ITK [54]: *Insight Toolkit* è una libreria di classi per *image processing*, segmentazione e registrazione di immagini scritta in C++ e fornita di

wrapper Tcl, Python e Java. È stata sviluppata dal 1999 su iniziativa della US National Library of Medicine (NLM) dei National Institutes of Health (NIH). È alla base degli algoritmi di segmentazione e dei filtri morfologici di seguito esposti.

- GDCM [66]: Grassroots DICOM o GDCM è il nome che ha sostituito l'originale GNU DICOM in seguito all'integrazione in ITK. È una libreria multiplatforma scritta in C++ per *imaging* DICOM particolarmente adatta per leggere volumi DICOM ed accedere a campi particolari nell'intestazione dei file.

COMUNICAZIONE:

- DCMTK [28]: è una collezione di librerie ed applicazioni scritta in ANSI C e C++ che implementa una larga parte dello standard DICOM in termini di trattamento e comunicazione dei dati di *imaging* in una rete informatica ospedaliera. È stato utilizzato per implementare il modulo di interfaccia al PACS in termini di comunicazione bidirezionale.

CALCOLO:

- TNT e Jama [77]: il Template Numerical Toolkit (TNT) è un insieme di interfacce ed implementazioni di oggetti di riferimento per il calcolo scientifico. Definisce le interfacce di base per strutture di dati, come ad esempio array multidimensionali e matrici sparse, comunemente utilizzati in applicazioni numeriche.
Il Jama è una trascrizione in C++ della Java Matrix Library sviluppata da Mathworks e NIST (National Institute of Standards and Technology), ed implementa le funzioni matematiche alla base dell'algebra lineare quali le decomposizioni LU, QR, SVD (Singular Value Decomposition), Cholesky.
- ICP Iterative Closest Point: algoritmo ICP implementato in C++ basato sulla minimizzazione della somma ponderata dei quadrati delle distanze fra un set di punti assegnato ed i corrispondenti nella superficie di riferimento liberamente disponibile al Riferimento [15] e sviluppato da Per Bergstrom. [14]

INTERFACCIA GRAFICA

- Qt: è un *framework* di sviluppo per interfacce utente (GUI - Graphic User Interface) multiplatforma scritto in C++ originariamente sviluppato dalla società norvegese Trolltech e acquistato nel 2008 da

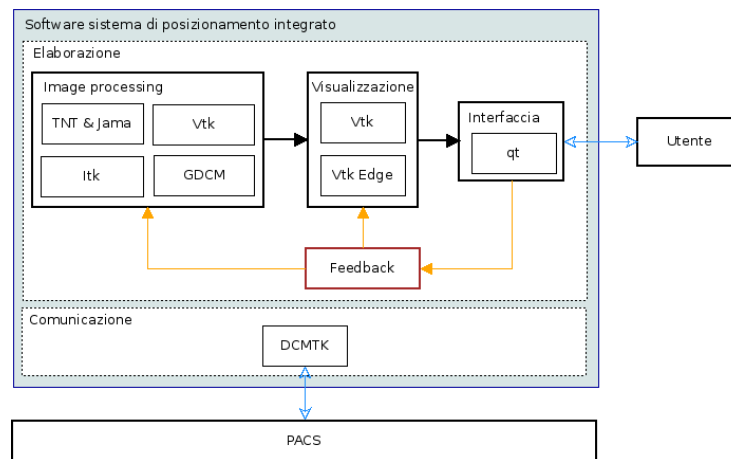


Figura 57: schematico di integrazione librerie

Nokia che ne ha comunque mantenuto la componente open source. Fornisce inoltre numerose strutture dati e funzioni ampiamente utilizzati nello sviluppo di applicazioni console. Qt adotta lo standard C++ ma fa ampio uso di uno pre-processor chiamato Meta Object Compiler (MOC) strumento che pre processa il codice sorgente di un'applicazione Qt ed interpreta alcune *macro* inserite dall'utente non riconosciute dal compilatore standard e le utilizza per generare ulteriore codice con meta informazioni circa le classi utilizzate nel programma. In questo modo è possibile implementare funzioni non immediatamente disponibili nativamente in C++ come ad esempio il sistema di slot /segnali per gestire l'interazione con l'utente, introspezione, polimorfismo e le chiamate a funzione asincrone.

In accordo con la classificazione fornita, in Figura 57 è riportato lo schematico del *software* implementato in cui è evidenziato il flusso dei dati all'interno della componente di elaborazione, la comunicazione bidirezionale con il PACS e l'interazione con l'utente.

3.3 SEGMENTAZIONE AUTOMATICA DEI MARKER

La registrazione del paziente in sala ed il suo monitoraggio sono basate sulla valutazione della disparità tra i punti di repere osservati durante il trattamento ed i corrispondenti nell'acquisizione volumetrica di pianificazione; è quindi necessario determinare con accuratezza sub millimetrica le coordinate in modo da evitare errori sistematici nella registrazione in sala. L'algoritmo di segmentazione ha lo scopo di determinare la posizione dei *marker* applicati al paziente al momento dell'*imaging* di pianificazione in modo automatico per poter fornire il set di punti di riferimento alla

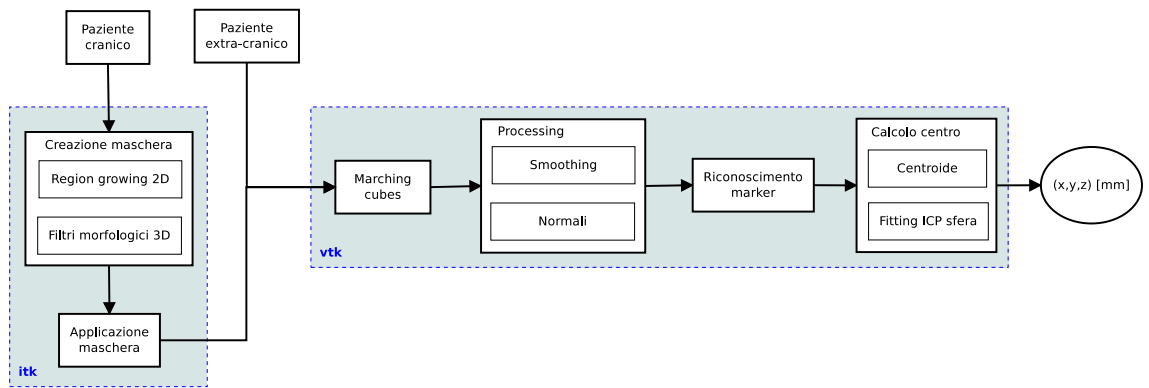


Figura 58: schematico localizzazione *marker*

base degli algoritmi di registrazione. A CNAO sono utilizzati *marker* radiopachi riflettenti in alluminio di forma sferica con diametro unitario (1 [cm]) di cui è necessario individuare la posizione del centro.

L'algoritmo ha necessità di ripetibilità e robustezza su *imaging* CT di risoluzione differente e relativo a distretti cranici ed extra cranici senza alcun intervento da parte dell'utente in modo da poter essere inserito in una procedura automatica di gestione del paziente al suo arrivo in sala di trattamento

3.3.1 *Algoritmo*

L'algoritmo di segmentazione dei *marker* è schematizzato nella Figura 58 e si può suddividere in quattro fasi:

1. sogliatura ed estrazione delle isosuperfici
2. elaborazione delle superfici
3. riconoscimento dei *marker*
4. calcolo delle coordinate del centro del *marker*

Per pazienti di distretti extra cranici non si evidenziano particolari strutture ad elevata attenuazione all'interno del volume in grado di confondere il riconoscimento dei *marker*. Tali strutture sono presenti invece in pazienti encefalici dove lo scalpo e la dentatura hanno reso necessario implementare una mascheratura del volume iniziale, in modo da evitare la presenza di falsi positivi nella fase di riconoscimento. In Figura 59a è possibile vedere come l'operazione di sogliatura al livello di intensità dei *marker* di alluminio da utilizzare porti, in pazienti encefalici, all'individuazione di numerose superfici interne alla scalpo ed è evidenziato come il dente

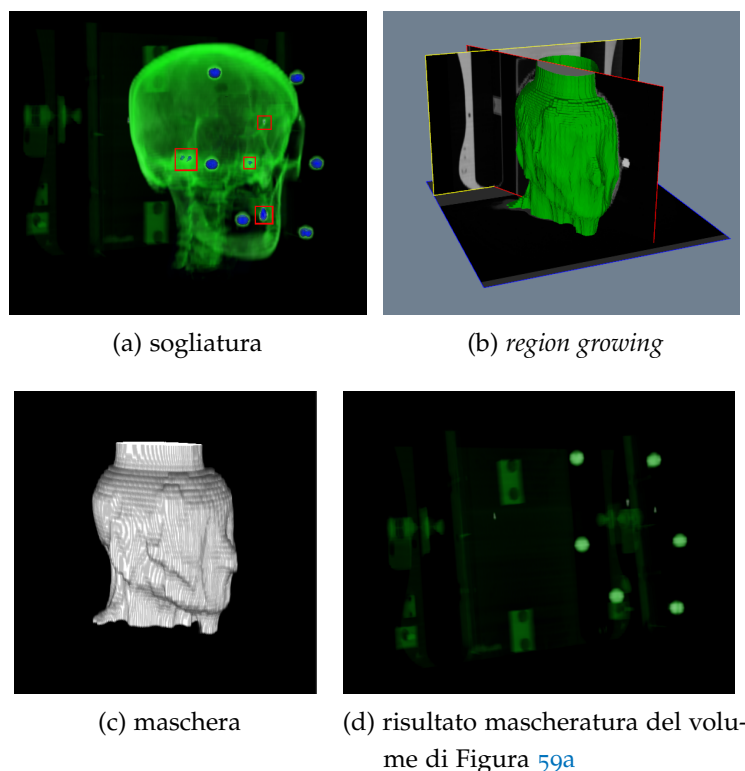


Figura 59: pazienti cranici

individuato sia di geometria analoga a quella sferica del *marker*. A questo scopo è stata implementata in ITK una procedura di *region growing*, ovvero una segmentazione *pixel-based*, che a partire da un seme iniziale si allarga progressivamente ai *pixel* vicini in base ad un criterio di inclusione basato su una doppia soglia di intensità 59b. Secondo l'ipotesi che le scansioni siano centrate rispetto al bersaglio da trattare, è stato posto il seme in modo automatico al centro del volume che corrisponde al centro del cranio e sono inclusi tutti i *pixel* nel *range* 0 - 800 HU in modo da segmentare lo scalpo del paziente. Per ragioni di efficienza computazionale è stata preferita una procedura bidimensionale che tratta singolarmente ogni *slice* del volume. Segue un filtro morfologico 3D di dilatazione ed erosione con un *kernel* sferico di raggio pari ad un centimetro in grado riempire i vuoti rimasti nel volume segmentato. Il risultato del filtro morfologico è utilizzato come maschera (Figura 59c) sul *dataset* iniziale, ponendo tutti i voxel all'interno della superficie segmentata pari a 0 HU e mantenendo il valore originale di intensità all'esterno come mostrato in Figura 59d.

L'algoritmo procede con l'estrazione delle isosuperfici al valore di HU dei *marker* applicati al paziente mediante *marching cubes*. Il *marching cubes* è un algoritmo per estrarre *mesh* poligonali di isosuperfici che procede valutando come un volume cubico definito da otto vertici vicini è attra-

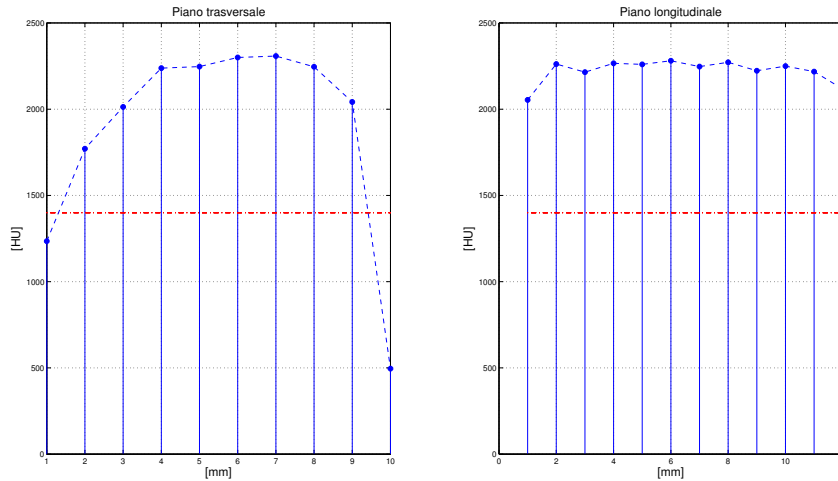


Figura 60: profilo di intensità di un *marker* tipo e livello di intensità della soglia

versato dalla isosuperficie considerata, determinando così la tassellazione necessaria per rappresentare la porzione in esame. Fatto questo per tutto il volume, le singole componenti sono unite a formare la superficie completa richiesta. [65] Per definire il livello di intensità della isosuperficie si è proceduto a calcolare per via teorica il valore di attenuazione in HU dell'alluminio, nelle scansioni effettuate con la TC presente a CNAO (Siemens SOMATOM Sensation Open). Le componenti con minor energia dello spettro allargato da alcuni KeV a 120KeV generato dalle sorgenti di radiazione del dispositivo sono maggiormente attenuate rispetto alle componenti a maggior energia e questo comporta uno spostamento della media dello spettro verso valori più alti (fenomeno di *beam hardening*). Considerando il valore efficace di energia dovuto al *beam hardening* pari a 80KeV ed i coefficienti di attenuazione corrispondenti si ricava [88]:

$$\begin{aligned}
 [\text{HU}]_{\text{Alu}} &= \frac{\mu_{\text{Alu}} - \mu_{\text{H}_2\text{O}}}{\mu_{\text{H}_2\text{O}}} * 1000 = \\
 &= \frac{(5.3974e-1)[1/\text{cm}] - (1.8341e-1)[1/\text{cm}]}{(1.8341e-1)[1/\text{cm}]} * 1000 = 1942.8
 \end{aligned}
 \tag{3.1}$$

La sezione trasversale e longitudinale di un *marker* tipo mostrato in Figura 60 evidenzia come il profilo sia lontano dall'ideale funzione a scalino con massimo nel valore calcolato nell'Equazione 3.1; per lo specifico tipo di *marker* utilizzato la soglia di 1400[HU] si è sperimentalmente dimostrata corretta per identificare un volume sferico di raggio unitario.

Il passo di elaborazione delle superfici inizia con lo *smoothing* della mesh mediante l'applicazione di un filtro laplaciano che varia le coordinate dei punti della superficie. L'effetto è quello di "rilassamento" della maglia che rende i vertici più uniformemente distribuiti. In questo modo, l'algoritmo

di riconoscimento al passo successivo che deve identificare la forma della isosuperficie a partire dai vertici della tassellazione potrà lavorare su una superficie più uniformemente campionata. Per ogni vertice v_i viene effettuata un'analisi topologica e geometrica per determinare quali vertici sono collegati ad esso e, successivamente, inizia una fase di iterazione su tutti i vertici in cui le coordinate di ogni punto sono modificate in base ad una media dei vertici ad esso collegati. Sono quindi calcolate le normali per ogni v_i della mesh poligonale e riordinati i poligoni in modo da assicurare l'orientamento coerente tra vicini ed eliminare gli spigoli vivi. Questo è inoltre utile ad un'efficace illuminazione nella visualizzazione dell'oggetto considerando il Gouraud shading [37], procedura per calcolare l'ombreggiatura durante la fase di rendering di superfici curve.

La fase di riconoscimento dei *marker* schematizzata in Figura 61 è costituita da una sequenza di quattro filtri geometrici che permettono di identificare, tra le superfici restituite dall'operazione di sogliatura, i punti di repere. Inizialmente è valutata la dimensione della diagonale del parallelepipedo (*bounding box*) che circonda ciascuna superficie; considerando *marker* sferici di 1 cm di diametro la dimensione teorica è pari a $10[\text{mm}] * \sqrt{3} = 17.32[\text{mm}]$, diagonale del cubo circoscritto alla sfera. In Figura 60 è mostrato il profilo di intensità di un *marker* tipo, questo risulta al di sopra della soglia di intensità utilizzata nel marching cubes per 8 e 12 millimetri sui piani trasversale e longitudinale passanti per il centro. Avendo come obiettivo

quello di eliminare dalla lista le superfici molto grandi, spesso attribuibili al lettino di trattamento o a sistemi di immobilizzazione del paziente, è stata scelta una soglia superiore di 22mm corrispondente ad una sfera di 13 mm di raggio, lasciando un margine di tolleranza di 3 mm rispetto al valore teorico. Il limite inferiore è stato invece scelto più largo lasciando agli step successivi e più raffinati il compito di valutare le superfici rimanenti.

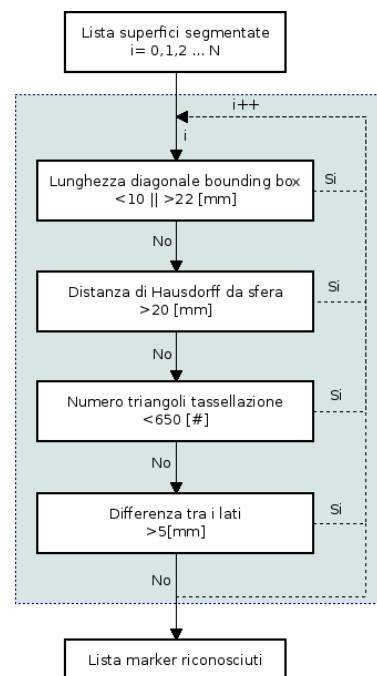


Figura 61: filtro di riconoscimento *marker*

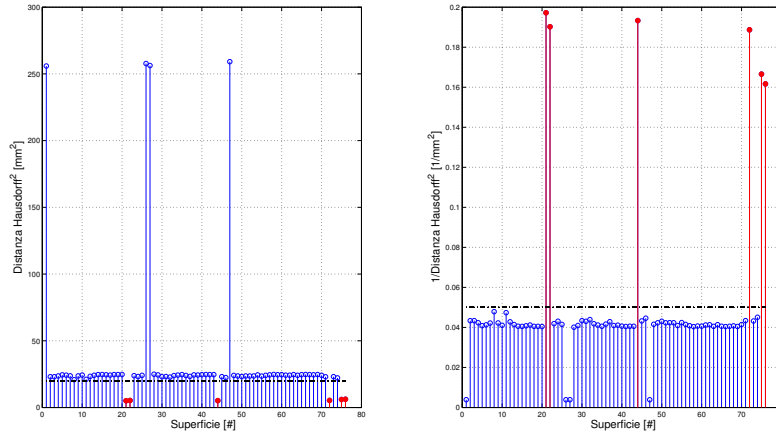


Figura 63: Distanza di Hausdorff da sfera di diametro unitario. A sinistra, sei *marker* (cerchi rossi) mostrano una distanza di Hausdorff inferiore ad uno e sono chiaramente identificabili nel grafico di destra del reciproco della distanza.

Facendo riferimento alla Figura 62 si può definire la distanza $d(p, S')$ tra un punto A appartenente alla superficie S e la superficie S' come:

$$d(A, S') = \min_{P' \in S'} \| A - A' \|_2 \quad (3.2)$$

dove $\| \cdot \|_2$ si riferisce alla norma Euclidea e con A' alla proiezione di A su S' . Da questa definizione la distanza di Hausdorff può essere definita come [26]:

$$d(S, S') = \max_{p \in S} d(p, S') \quad (3.3)$$

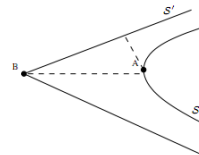


Figura 62: distanza tra mesh

Le superfici che mostrano una distanza di Hausdorff quadratica maggiore di 20 mm^2 (corrispondente a 4.47 mm) rispetto ad una sfera di diametro unitario sono state scartate. Questo valore è stato scelto in quanto tipicamente in grado di identificare correttamente i *marker* senza porre dei limiti troppo stretti che potrebbero comportare la perdita di superfici utili. La Figura 63 mostra un caso tipico in cui sei *marker*, caratterizzati da una distanza di Hausdorff rispetto alla sfera di riferimento inferiore ad uno, sono facilmente discriminati dal resto delle superfici.

Il terzo filtro è un controllo sul numero di triangoli che costituiscono la tassellazione delle superfici individuate. Questo è utile ai fini del riconoscimento dei *marker* poiché il numero di tasselli è strettamente legato

alla forma della superficie segmentata: a parità di *bounding box* la triangolazione di una superficie sferica necessita di un numero maggiore di triangoli (almeno 650 nel caso di diametro pari ad un centimetro) rispetto a forme più irregolari. Nella Tabella 16 è mostrato a titolo esemplificativo il numero di tasselli che formano la superficie dei *marker* segmentati in quattro pazienti.

Il riconoscimento si conclude valutando la disparità tra i lati che costituiscono il *bounding box* del *marker* segmentato; è stato scelto 5 mm come soglia in quanto permette di includere disparità date dalla differente risoluzione del *dataset* nel piano (x,y) e lungo l'asse z.

4	903	892	876	868	852	832	768
3	892	824	780	766	764	752	740
2	852	836	836	800	768	755	744
1	904	856	843	840	824	786	757

Tabella 16: numero di triangoli per quattro marker

Determinate le superfici dei *marker*, sono stati messi a confronto tre metodi per determinare le coordinate del centro dal peso computazionale crescente. Il metodo più semplice consiste nell'adottare come posizione del *marker* il centro del *bounding box* che contiene la superficie; supponendo di aver ricostruito una *mesh* sufficientemente sferica il risultato proposto coincide con il centro del *marker*. Il secondo metodo prevede il calcolo del centroide della superficie ottenuto facendo la media delle componenti sui tre assi anatomici:

$$\begin{aligned}
 x_{\text{marker}} &= \frac{1}{N_{\text{vertici}}} \sum_{i=0}^{N_{\text{vertici}}} (x_i) & y_{\text{marker}} &= \frac{1}{N_{\text{vertici}}} \sum_{i=0}^{N_{\text{vertici}}} (y_i) \\
 z_{\text{marker}} &= \frac{1}{N_{\text{vertici}}} \sum_{i=0}^{N_{\text{vertici}}} (z_i)
 \end{aligned}
 \tag{3.4}$$

Infine è stato implementato il fitting della superficie segmentata con una sfera di diametro unitario mediante algoritmo ICP (Iterative Closest Point). Iterativamente è calcolata la soluzione ai minimi quadrati in grado di minimizzare la distanza tra i punti della superficie segmentata ed i vertici della sfera, valutando ad ogni iterazione i set di punti corrispondenti. L'algoritmo arrivato a convergenza restituisce le coordinate del centro della sfera che meglio interpola i punti della superficie del *marker* segmentata dal *dataset* DICOM.

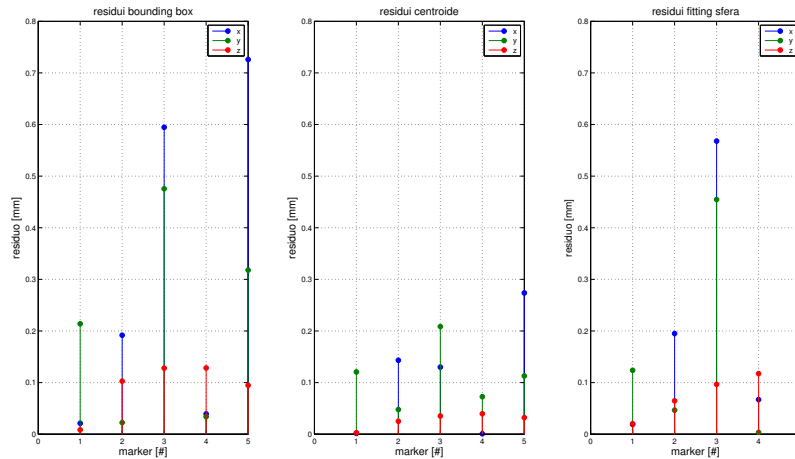


Figura 64: errori nella localizzazione di *marker* in volumi CT con differenti metodi per il calcolo del centro

3.3.2 Risultati

L'algoritmo è stato validato sull'acquisizione con *slice thickness* di 1mm e *pixel spacing* pari a 1.2695x1.2695 di un fantoccio con 5 *marker* coplanari visibile in Figura 65.

La Figura 64 mostra i residui del confronto tra le coordinate dall'algoritmo di localizzazione con i *marker* acquisiti in sala mediante un localizzatore laser con un'accuratezza dell'ordine dei 20 micrometri. Il confronto è effettuato registrando i due *dataset* con l'algoritmo di ottimizzazione per problemi non lineari "*lsqnonlin*" presente in Matlab®. Il calcolo del centro come centroide dei vertici della superficie che individua il *marker* si è rivelato essere il metodo più accurato, fornendo risultati con un errore massimo inferiore a tre decimi di millimetro. Gli errori maggiori rispetto alle direzioni x ed y sono giustificati dalla particolare forma dei *voxel* nel *dataset*, che rendono il volume maggiormente risoluto lungo la direzione z.

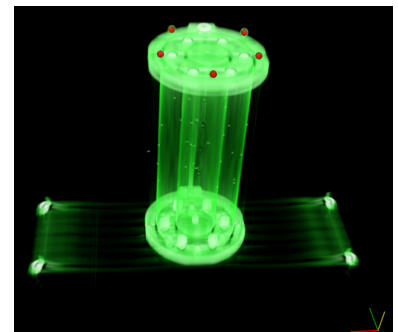


Figura 65: fantoccio utilizzato per l'acquisizione dei dati di validazione

Verificata l'accuratezza della localizzazione è stata valutata la sensibilità dell'algoritmo su 35 pazienti cranici ed extra cranici rilevando 215 *marker* su un totale di 233 presentati, pari al 92.27% e non fornendo nessun falso positivo. Tra quelli non riconosciuti sono presenti numerosi *marker* difettosi caratterizzati da una distribuzione di densità non uniforme e

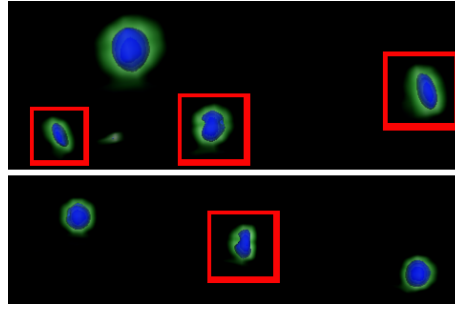


Figura 66: *marker* difettosi

dalla forma particolarmente schiacciata come mostrato in Figura 66 che vengono scartati dai filtri geometrici dell'algoritmo. È stato testato positivamente anche su tre pazienti senza *marker* evidenziando l'assenza di punti di repere alla soglia indicata.

3.4 REGISTRAZIONE PER PUNTI CORRISPONDENTI

L'obiettivo primario dell'*optical tracking* è quello di determinare la posizione di un volume di destinazione rispetto al riferimento della sala di trattamento sulla base del confronto tra le coordinate dei *marker* estratte dal volume CT del paziente e quelle acquisite nella seduta terapeutica; per il posizionamento è quindi necessario determinare la relazione tra questi due set di punti. [67]

Definiti i vettori che identificano le coordinate di ciascun *marker* nella scansione CT di pianificazione (\vec{p}_I) ed in sala di trattamento (\vec{p}_R) come:

$$\vec{p}_I = \begin{pmatrix} x_I \\ y_I \\ z_I \end{pmatrix} \quad \vec{p}_R = \begin{pmatrix} x_R \\ y_R \\ z_R \end{pmatrix} \quad (3.5)$$

Determinare la relazione tra i due set di punti corrisponde a determinare il disallineamento tra la posizione attuale del paziente e quella nominale.

Un arbitrario movimento imposto ad un corpo rigido può essere considerato come la somma di due movimenti indipendenti: una traslazione lineare dei punti ed una rotazione. È quindi possibile scrivere la trasformazione geometrica tra \vec{p}_I e \vec{p}_R come una matrice di rotazione 3×3 (\hat{R}) ed una di traslazione 3×1 (\hat{T}) tali che:

$$\vec{p}_R = \hat{R} * \vec{p}_I + \hat{T} \quad (3.6)$$

La trasformazione tra questi due sistemi di coordinate cartesiani quindi può essere vista come il risultato di un movimento rigido a sei gradi di libertà che necessita di altrettante equazione per risolvere tutti i gradi di vincolo. Nella pratica, l'inesattezza dei sistemi di misura rende necessario, per determinare i parametri di trasformazione, utilizzare più di tre punti in modo da ridurre il rumore statistico ed aumentare l'accuratezza della stima.[105] Inoltre non ci si aspetta di trovare la trasformazione che effettua esattamente il *mapping* dei punti da un sistema di riferimento ad un altro ma si minimizza la somma dei residui quadratici.

Assumendo di avere N punti, \hat{R} e \hat{T} sono la soluzione nel senso dei minimi quadrati della seguente equazione:

$$\varepsilon^2 = \sum_{k=1}^N \|\vec{p}_{R,k} - (\hat{R} * \vec{p}_{I,k} + \hat{T})\|^2 \quad (3.7)$$

È utile modificare l'Equazione 3.7 riferendo le coordinate dei punti al loro centroide $\vec{p}_{R,C}$ e $\vec{p}_{I,C}$ utilizzando il teorema della coincidenza del centroide. I centroidi sono determinati utilizzando la media geometrica dei punti in entrambi i sistemi di coordinate:

$$\vec{p}_{R,C} = \frac{1}{N} \sum_{k=1}^N \vec{p}_{R,k} \quad \vec{p}_{I,C} = \frac{1}{N} \sum_{k=1}^N \vec{p}_{I,k} \quad (3.8)$$

L'Equazione 3.7 può quindi essere riscritta in funzione di $\vec{p}'_{R,k} = \vec{p}_{R,k} - \vec{p}_{R,C}$ e $\vec{p}'_{I,k} = \vec{p}_{I,k} - \vec{p}_{I,C}$:

$$\varepsilon^2 = \sum_{k=1}^N \|(\vec{p}'_{R,k} - \hat{R} * \vec{p}'_{I,k}) + (\vec{p}_{R,C} - \hat{R} * \vec{p}_{I,C} - \hat{T})\|^2 \quad (3.9)$$

ovvero svolgendo il quadrato:

$$\begin{aligned} \varepsilon^2 = & \sum_{k=1}^N \|\vec{p}'_{R,k} - \hat{R} * \vec{p}'_{I,k}\|^2 - 2 * (\vec{p}_{R,C} - \hat{R} * \vec{p}_{I,C} - \hat{T}) \\ & * \sum_{k=1}^N (\vec{p}'_{R,k} - \hat{R} * \vec{p}'_{I,k}) + N * \|(\vec{p}_{R,C} - \hat{R} * \vec{p}_{I,C} - \hat{T})\|^2 \end{aligned} \quad (3.10)$$

Le somme $\sum_{k=1}^N \vec{p}'_{R,k}$ e $\sum_{k=1}^N (\hat{R} * \vec{p}'_{I,k})$ sono nulle e quindi rimangono solamente i due termini quadratici, l'equazione 3.7 si riduce quindi a:

$$\varepsilon^2 = \sum_{k=1}^N \|\vec{p}'_{R,k} - \hat{R} * \vec{p}'_{I,k}\|^2 + N * \|(\vec{p}_{R,C} - \hat{R} * \vec{p}_{I,C} - \hat{T})\|^2 \quad (3.11)$$

L'Equazione 3.11 è costituita da due termini di cui solo uno include la traslazione che, una volta nota la rotazione, è calcolabile come il vettore

differenza tra il centroide determinato nei punti di riferimento del *dataset* volumetrico e quello dei punti ricostruiti in sala:

$$\hat{T} = \overrightarrow{p'_{I,C}} - \hat{R} * \overrightarrow{p'_{I,C}} \quad (3.12)$$

Per determinare la rotazione è necessario minimizzare :

$$\varepsilon_{\hat{R}}^2 = \sum_{k=1}^N \|\overrightarrow{p'_{R,k}} - \hat{R} * \overrightarrow{p'_{I,k}}\|^2 \quad (3.13)$$

A questo scopo è utile costruire la matrice di cross-covarianza (S) che permette di includere in modo compatto tutte le informazioni necessarie per la risoluzione ai minimi quadrati del problema della rotazione nel corpo rigido:

$$S = \Sigma_{P_R, P_I} = \sum_{k=1}^N (P'_{R,k}) * (P'_{I,k})^T = \begin{bmatrix} S_{xx} & S_{xy} & S_{xz} \\ S_{yx} & S_{yy} & S_{yz} \\ S_{zx} & S_{zy} & S_{zz} \end{bmatrix} \quad (3.14)$$

La ricerca di \hat{R} è un problema di minimizzazione che è di seguito affrontato risolvendo il problema in forma chiusa formulato utilizzando i quaternioni unitari come proposto da Horn, e con un metodo diretto mediante la scomposizione SVD con ricerca iterativa degli autovalori della matrice M mediante il metodo delle tangenti di Newton. Nel caso degli algoritmi diretti invece, in un solo passo viene determinata la soluzione più vicina possibile alla soluzione reale senza iterazioni e senza dover definire un'inizializzazione come nel caso dei metodi iterativi.

3.4.1 Metodo Horn

Un metodo per minimizzare l'Equazione 3.13 è la soluzione in forma chiusa proposta da Horn sfruttando la teoria dei quaternioni.[48] I quaternioni possono essere definiti come numeri complessi con tre differenti componenti immaginarie:

$$\dot{q} = q_0 + i q_x + j q_y + k q_z \quad (3.15)$$

dove q_0 è la parte reale e q_x, q_y, q_z le tre componenti immaginarie. Il metodo considera quaternioni unitari, ovvero $\|\dot{q}\| = 1$, che possono essere sfruttati per esprimere rotazioni usando l'isomorfismo:

$$\overrightarrow{r_1} = \overrightarrow{R}_{r_0 \rightarrow r_1} = \dot{q} * r_0 * \dot{q}' \quad (3.16)$$

dove la rotazione R trasforma il punto r_0 nel punto r_1 è scritta come quaternione \dot{q} e suo coniugato \dot{q}' .

Espandendo l'Equazione 3.13 e sfruttando il fatto che le rotazioni sono trasformazioni lineari ortogonali, si trova che:

$$\varepsilon_R^2 = \sum_{k=1}^N \|\vec{p}_{R,k}\|^2 + \sum_{k=1}^N \|\vec{p}_{I,k}\|^2 - 2 * \sum_{k=1}^N \vec{p}_{R,k} * \hat{R} \vec{p}_{I,k} \quad (3.17)$$

Quindi, minimizzare l'Equazione 3.17 corrisponde a massimizzare l'ultimo termine nell'Equazione poiché i primi due sono definiti positivi:

$$\xi = \sum_{k=1}^N \vec{p}_{R,k} * \hat{R} \vec{p}_{I,k} = \sum_{k=1}^N \hat{R} \vec{p}_{I,k} * \vec{p}_{R,k} \quad (3.18)$$

che può essere riscritta sfruttando il quaternioni utilizzando l'isomorfismo definito nell'Equazione 3.16 come segue:

$$\xi = \sum_{k=1}^N \dot{q} * \dot{p}_{I,k} * \dot{q}' * \dot{p}_{R,k} \quad (3.19)$$

Sfruttando il fatto che esiste la rappresentazione matriciale della moltiplicazione dei quaternioni è possibile riscrivere l'Equazione 3.19 come:

$$\xi = \dot{q}^T * \left(\sum_{k=1}^N N_k \right) * \dot{q} = \dot{q}^T * N * \dot{q} \quad (3.20)$$

dove N_k è una matrice 4×4 formata dai coefficienti dei punti $p_{I,k}$ e $p_{R,k}$. Per trovare la rotazione che minimizza la somma quadratica degli errori è quindi necessario trovare il quaternioni unitario \dot{q} che massimizza l'Equazione 3.20.

É possibile costruire N a partire dalla matrice di cross-covarianza (S) definita nell'Equazione 3.14 come segue:

$$N = \begin{bmatrix} (S_{xx} + S_{yy} + S_{zz}) & S_{yz} - S_{zy} & S_{zx} - S_{xz} & S_{xy} - S_{yx} \\ S_{yz} - S_{zy} & (S_{xx} - S_{yy} - S_{zz}) & S_{xy} - S_{yx} & S_{zx} - S_{xz} \\ S_{zx} - S_{xz} & S_{xy} - S_{yx} & (-S_{xx} + S_{yy} - S_{zz}) & S_{yz} - S_{zy} \\ S_{xy} - S_{yx} & S_{zx} - S_{xz} & S_{yz} - S_{zy} & (-S_{xx} - S_{yy} + S_{zz}) \end{bmatrix} \quad (3.21)$$

La matrice N è una matrice simmetrica 4×4 che ha quattro autovalori reali $\lambda_1 \dots \lambda_4$. Può essere quindi costruito un set di quattro autovettori ortogonali $\dot{e}_1 \dots \dot{e}_4$ tali che:

$$N * \dot{e}_i = \lambda_i \dot{e}_i \quad i = 1 \dots 4 \quad (3.22)$$

Gli autovettori definiscono uno spazio in quattro dimensioni, quindi è possibile scrivere un arbitrario quaternionione \dot{q} come una combinazione lineare della forma:

$$\dot{q} = \alpha_1 * \dot{e}_1 + \alpha_2 * \dot{e}_2 + \alpha_3 * \dot{e}_3 + \alpha_4 * \dot{e}_4 \quad (3.23)$$

Visto che gli autovettori sono ortogonali si trova che:

$$\dot{q} \cdot \dot{q} = \alpha_1^2 + \alpha_2^2 + \alpha_3^2 + \alpha_4^2 \quad (3.24)$$

che è uguale a 1 poiché il quaternionione è unitario.

Si noti inoltre che:

$$N\dot{q} = \alpha_1 * \lambda_1 * \dot{e}_1 + \alpha_2 * \lambda_2 * \dot{e}_2 + \alpha_3 * \lambda_3 * \dot{e}_3 + \alpha_4 * \lambda_4 * \dot{e}_4 \quad (3.25)$$

siccome $\dot{e}_1 \dots \dot{e}_4$ sono gli autovettori di N. Si conclude che:

$$\dot{q}^T N \dot{q} = \dot{q} \cdot (N\dot{q}) = \alpha_1^2 * \lambda_1 + \alpha_2^2 * \lambda_2 + \alpha_3^2 * \lambda_3 + \alpha_4^2 * \lambda_4$$

Ora supponendo di aver ordinato gli autovalori in ordine decrescente ($\lambda_1 \geq \lambda_2 \geq \lambda_3 \geq \lambda_4$) si avrà:

$$\dot{q}^T N \dot{q} \leq \alpha_1^2 * \lambda_1 + \alpha_2^2 * \lambda_2 + \alpha_3^2 * \lambda_3 + \alpha_4^2 * \lambda_4 = \lambda_1 \quad (3.26)$$

Quindi la forma quadratica è maggiorata dall'autovalore di grado massimo. Inoltre, questo massimo è ottenuto quando scegliamo $\alpha_1 = 1$ e $\alpha_2 = \alpha_3 = \alpha_4 = 0$ che è $\dot{q} = \dot{e}_1$. Si può concludere che l'autovettore unitario corrispondente al massimo autovalore positivo massimizza la forma quadratica $\dot{q}^T N \dot{q}$.

Horn ha mostrato dunque che il quaternionione unitario che massimizza l'Equazione 3.20 è l'autovettore corrispondente all'autovalore massimo della matrice N. Visto che N è una matrice 4 x 4, questo corrisponde a trovare le radici del polinomio caratteristico di quarto grado che può essere fatto per via iterativa o non, come nel caso dell'algorithmo di Ferrari per la risoluzione di equazioni di quarto grado.[45] Questo quaternionione corrisponde alla soluzione in forma chiusa della minimizzazione nel senso dei minimi quadrati del problema posto nell'Equazione 3.13.

3.4.2 Metodo SVD

La soluzione ai minimi quadrati del problema esposto nell'Equazione 3.7 può essere calcolata con un metodo diretto che sfrutta la decomposizione a valori singolari (SVD) della matrice di cross-covarianza dei dati (S) definita nell'Equazione 3.14.

Data $S \in \mathbb{C}^{3 \times 3}$ esistono due matrici unitarie $U \in \mathbb{C}^{3 \times 3}$ ed $V \in \mathbb{C}^{3 \times 3}$ tali che:

$$U^H S V = \Sigma = \text{diag}(\sigma_1, \sigma_2, \sigma_3) \quad \sigma_1 \geq \sigma_2 \geq \sigma_3 \quad (3.27)$$

La 3.27 è detta decomposizione in valori singolari di S ed i σ_i sono i valori singolari di S . Data la matrice quadrata S 3×3 a coefficienti reali; il numero $\lambda \in \mathbb{C}$ è detto autovalore di S se esiste un vettore $x \in \mathbb{C}^3$, diverso da zero, tale che $Ax = \lambda x$. Il vettore x è detto autovettore associato all'autovalore λ . Gli autovalori sono le soluzioni dell'equazione caratteristica polinomiale di grado 3:

$$p_S(\lambda) = \det(S - \lambda I) = 0 \quad (3.28)$$

L'approssimazione numerica delle radici del polinomio caratteristico $p_S(\lambda)$ è affrontata per via iterativa sviluppando in serie di Taylor arrestata al primo ordine in un intorno di una radice σ la funzione, ottenendo la versione linearizzata del problema:

$$p_S(\sigma) = 0 = p_S(\lambda) + (\sigma - \lambda)p_S'(\xi) \quad (3.29)$$

per un opportuno ξ compreso tra α e λ . Per ogni $k \geq 0$, dato $\lambda^{(k)}$, si determina il valore all'iterazione successiva $\lambda^{(k+1)}$ risolvendo l'equazione $p_S(\lambda^{(k)}) + (\lambda^{(k+1)} - \lambda^{(k)})q_k = 0$, dove q_k è un'opportuna approssimazione della derivata prima $p_S'(\lambda^{(k)})$. Questo equivale a trovare il punto di intersezione tra l'asse λ e la retta di pendenza q_k passante per il punto $(\lambda^{(k)}, p_S(\lambda^{(k)}))$ e può essere quindi posto in modo più conveniente nella forma:

$$\lambda^{(k+1)} = \lambda^{(k)} - q_k^{-1} p_S(\lambda^{(k)}) \quad \forall k \geq 0 \quad (3.30)$$

Data l'ipotesi, del tutto ragionevole in questo caso, che $p_S \in C^1$ ed escludendo radici multiple assumendo che $p_S'(\sigma) \neq 0$ se si pone $q_k = p_S'(\lambda^{(k)}) \quad \forall k \geq 0$, una volta assegnato il valore iniziale $\lambda^{(0)}$, si ottiene il metodo di Newton-Raphson delle tangenti di cui è possibile vedere le prime iterazioni in Figura 67 :

$$\lambda^{(k+1)} = \lambda^{(k)} - \frac{p_S(\lambda^{(k)})}{p_S'(\lambda^{(k)})} \quad (3.31)$$

dove nell'implementazione pratica è stato approssimato il calcolo della derivata con il rapporto incrementale.

Determinati gli autovalori e considerata l'ortogonalità delle matrici è possibile dunque esprimere S come:

$$S = U \Sigma V^T \quad (3.32)$$

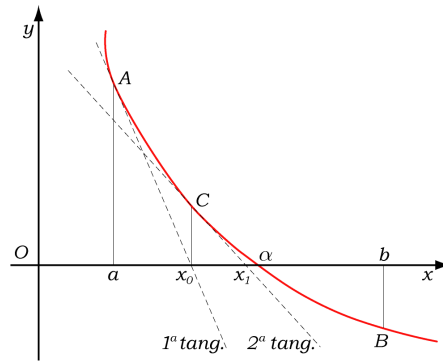


Figura 67: metodo di Newton delle tangenti

Data la decomposizione SVD della matrice di cross-covarianza è possibile valutare nel senso dei minimi quadrati la rotazione imposta al corpo rigido come:

$$R = U \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & \det(UV^T) \end{bmatrix} V^T \quad (3.33)$$

ed una volta nota R trovare la traslazione come mostrato nell'Equazione 3.12. [43, 90]

3.4.3 Risultati

I due metodi esposti sono stati confrontati su un *dataset* comune creato in modo da simulare le trasformazioni presenti in sala di trattamento. Considerando le seguenti matrici di rotazione intorno ai tre assi principali $\alpha_x, \alpha_y, \alpha_z$:

$$R_x = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & \cos(\alpha_x) & -\sin(\alpha_x) \\ 0 & \sin(\alpha_x) & \cos(\alpha_x) \end{bmatrix} \quad R_y = \begin{bmatrix} \cos(\alpha_y) & 0 & \sin(\alpha_y) \\ 0 & 1 & 0 \\ -\sin(\alpha_y) & 0 & \cos(\alpha_y) \end{bmatrix} \quad (3.34)$$

$$R_z = \begin{bmatrix} \cos(\alpha_z) & \sin(\alpha_z) & 0 \\ -\sin(\alpha_z) & \cos(\alpha_z) & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}$$

è possibile comporre la matrice di rotazione complessiva come $R =$

$R_z * R_y * R_x$ e la generica trasformazione rigida come:

$$M = \begin{bmatrix} & & & T_x \\ & R^{3 \times 3} & & T_y \\ & & & T_z \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \quad (3.35)$$

dove T_x, T_y, T_z sono le componenti del vettore di traslazione lungo i tre assi principali.

Sono state inizialmente testate rotazioni e traslazioni singolarmente: un vettore di venti elementi con distribuzione normale, media nulla e varianza pari a quattro risultato della funzione di Matlab® per la generazione di numeri pseudo random (Figura 68) è stato utilizzato come parametro nella composizione della trasformazione precedentemente esposta sostituendolo rispettivamente ai parametri $\alpha_x, \alpha_y, \alpha_z, T_x, T_y$ e T_z .

In questo modo sono state simulate traslazioni e rotazioni di circa $\pm 16\text{mm}$ e $\pm 16^\circ$ rispettivamente. Le matrici di trasformazione così ottenute sono state applicate a due configurazioni di *marker*, estratte dalla scansione TC di un paziente cranico ed extra-cranico, in modo da valutare la generalità dei risultati ottenuti rispetto alla disposizione dei punti di repere nello spazio. Nelle Figure 69 e 70 sono riportate le mediane dei residui tra i punti fiduciali di partenza e i punti rototraslati in base alla trasformazione fornita dai due algoritmi in funzione del parametro. In particolare si può vedere come il metodo di Horn non garantisca l'accuratezza sub-millimetrica necessaria, fornita invece dalla decomposizione SVD della matrice di cross-covarianza. Il *p-value* fornito dal test U di Mann-Whitney, adatto a confrontare due popolazioni corrispondenti, è inferiore ad 1% a conferma della sostanziale differenza nella qualità dei risultati forniti dagli algoritmi. Si è proceduto quindi ad applicare la composizione di tre traslazioni e tre rotazioni, funzione di altrettanti vettori di parametri creati in modo analogo al precedente, singolarmente ed unitamente.

In Tabella 17 sono riportate le mediane dei residui tridimensionali rispetto alle coordinate di riferimento per tutti i metodi e tutte le trasformazioni.

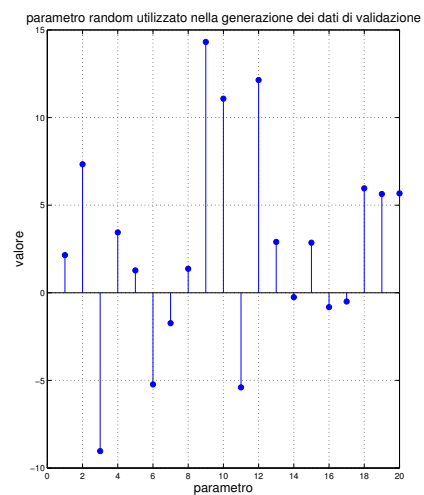
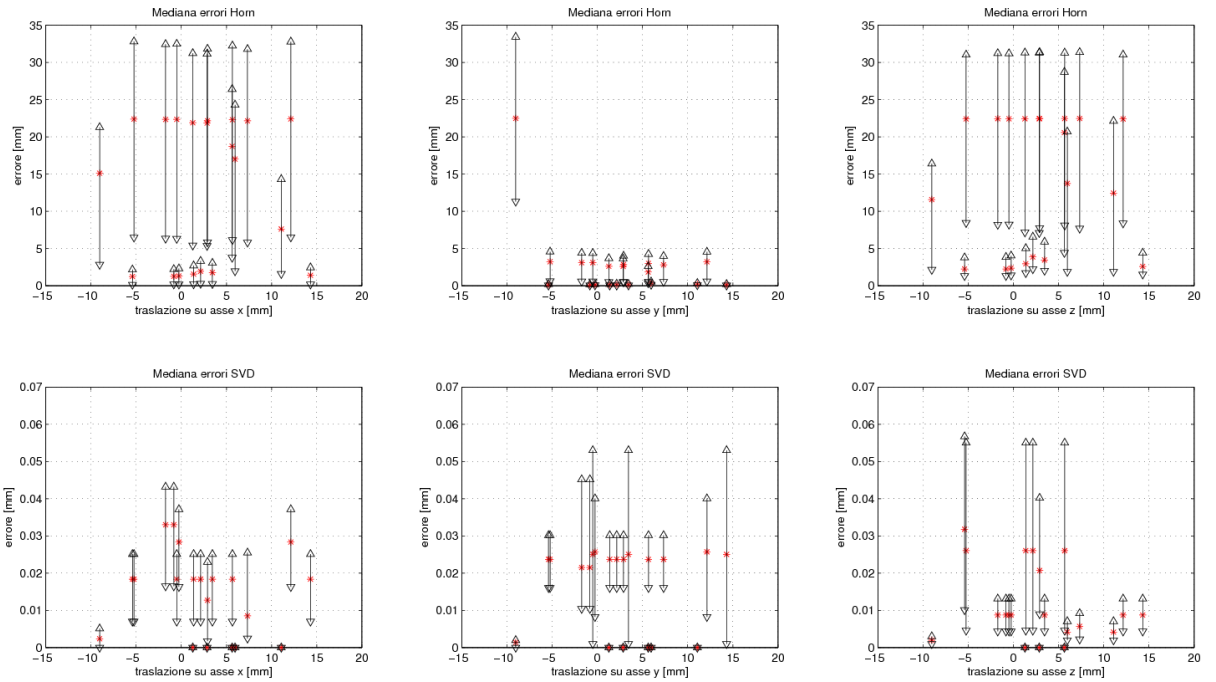
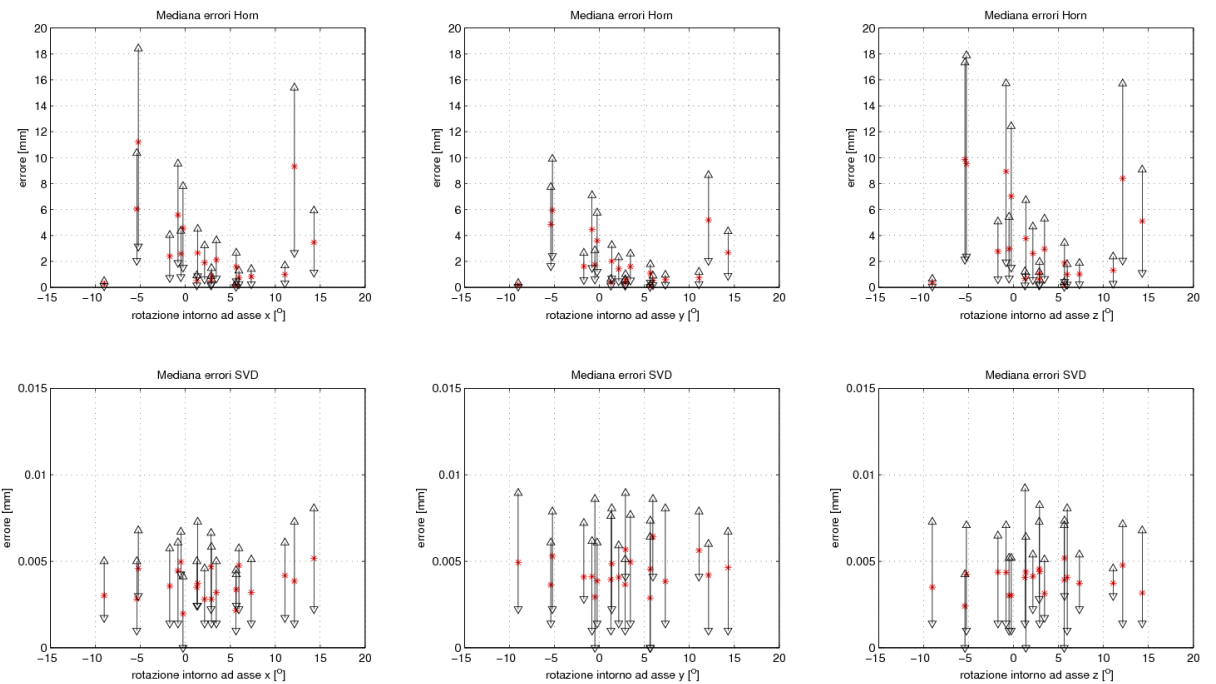


Figura 68: parametro random

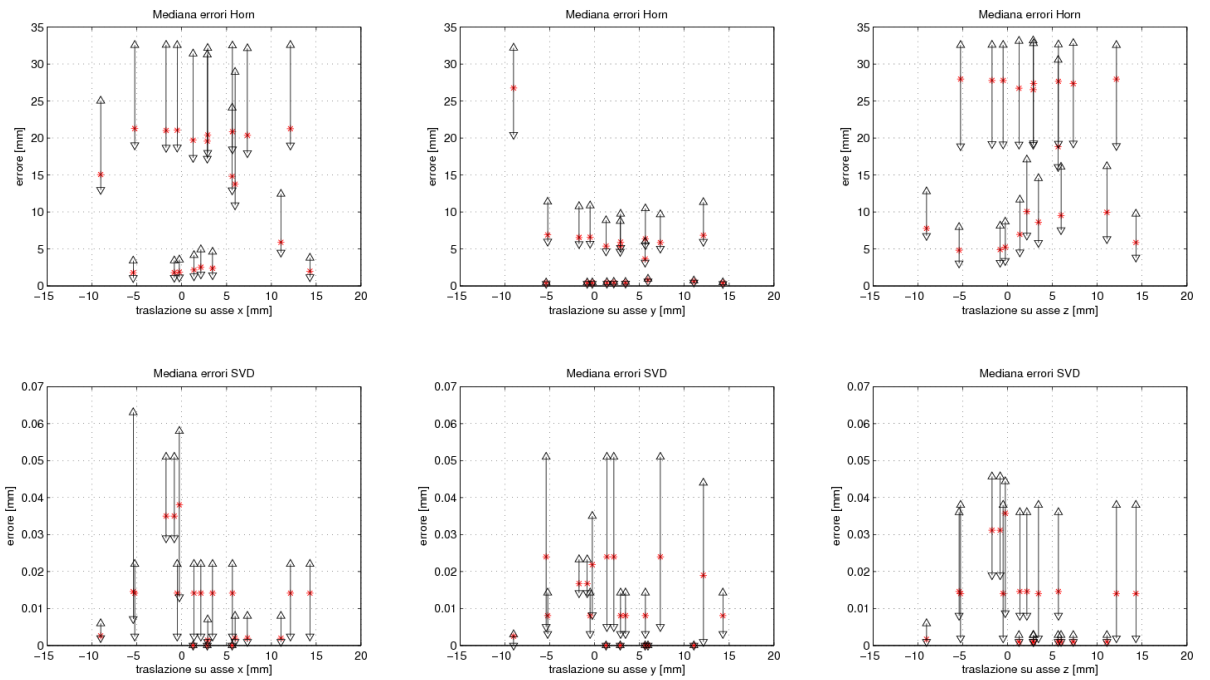


(a) traslazioni

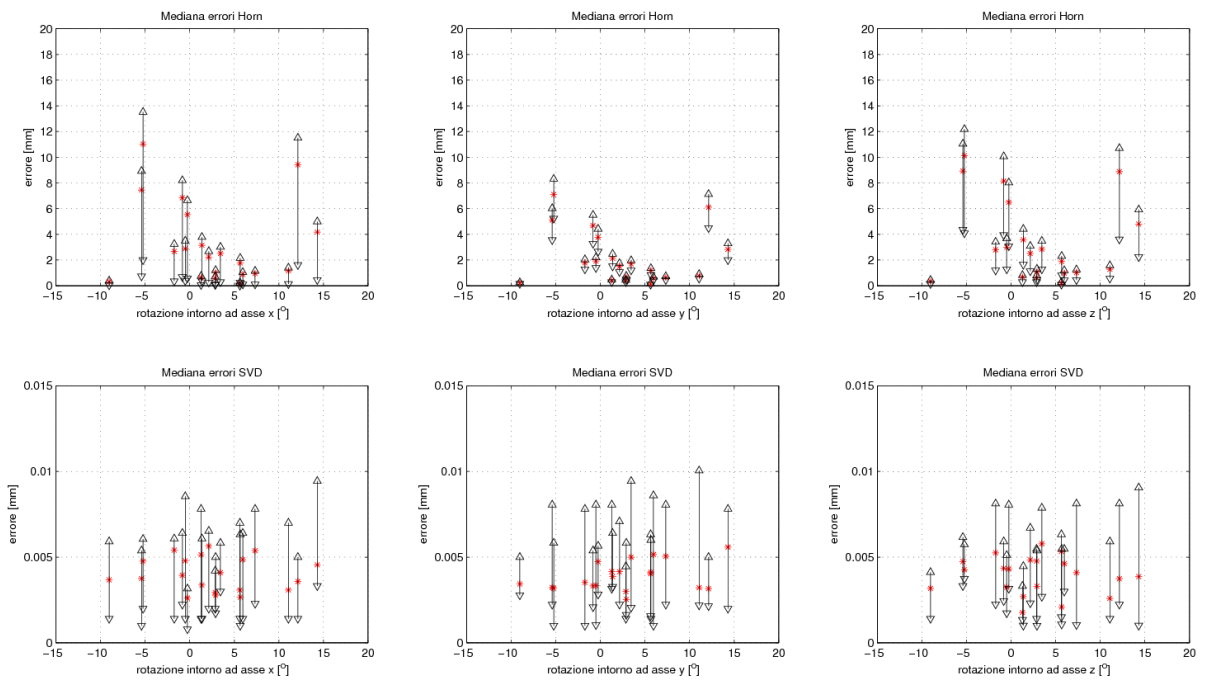


(b) rotazioni

Figura 69: mediane degli errori di registrazione con punti corrispondenti per una configurazione di sette *marker* tipica per il trattamento extra cranico. Le ascisse rappresentano il valore del parametro e le ordinate l'errore di registrazione in millimetri, si noti la scala millimetrica per il metodo di Horn e sub-millimetrica per SVD. Sono riportate le medie (x rosse) ed i valori di minimo e massimo (triangoli) del residuo sui sette punti fiduciali.



(a) traslazioni



(b) rotazioni

Figura 70: mediane degli errori di registrazione con punti corrispondenti per una configurazione di sei *marker* tipica per il trattamento cranico. Le ascisse rappresentano il valore del parametro e le ordinate l'errore di registrazione in millimetri, si noti la scala millimetrica per il metodo di Horn e sub-millimetrica per SVD. Sono riportate le medie (x rosse) ed i valori di minimo e massimo (triangoli) del residuo sui sette punti fiduciali.

trasformazione applicata		distretto cranico [mm]		distretto extra cranico [mm]	
		Horn	SVD	Horn	SVD
traslazioni	lungo x	14.9477	0.0142	17.8792	0.0184
	lungo y	4.4891	0.0081	2.2237	0.0237
	lungo z	14.4413	0.0141	17.1622	0.0087
rotazioni	intorno ad x	2.3792	0.0038	2.0161	0.0035
	intorno ad y	1.6050	0.0037	1.5165	0.0042
	intorno ad z	2.6581	0.0042	2.6954	0.0041
miste	traslazioni lungo x,y,z	6.8856	0.0300	5.8287	0.0342
	rotazioni intorno ad x,y,z	7.6846	0.0049	8.1867	0.0051
	rotazioni e traslazioni rispetto ad x,y,z	10.7395	0.0359	7.3967	0.0349

Tabella 17: riepilogo risultati registrazione per punti corrispondenti

Il risultato conferma la bontà del metodo SVD, in grado di garantire un errore medio massimo dell'ordine dei tre decimi di millimetro.

3.5 REGISTRAZIONE PUNTI NON CORRISPONDENTI E SUPERFICI

La possibilità di poter acquisire superfici in sala di trattamento, servendosi della scansione con un proiettore laser programmabile, pone il problema di come includere nella procedura di registrazione l'informazione portata da nuvole di punti non corrispondenti e generalmente sottoposte a deformazione, al fine di valutare la disparità dalla situazione nominale di trattamento in termini di posizionamento del volume bersaglio.

È proposto un algoritmo di ottimizzazione di tipo ICP (Iterative Closest Point) in grado di sfruttare i *marker* applicati al paziente come punti fiduciali corrispondenti e le superfici tridimensionali nel contesto di una soluzione ai minimi quadrati. Ad ogni iterazione sono forniti alla funzione di ottimizzazione i punti corrispondenti costituiti dai *marker* sul modello e sulla nuvola acquisita in modo da guidare l'evoluzione dell'algoritmo vincolando la soluzione all'interno di prefissati margini di tolleranza sull'errore tridimensionale rispetto ai *marker* corrispondenti.

Definito l'insieme delle rotazioni $\Omega = \{R \in \mathbb{R}^{3 \times 3} \mid R^T R = I_3, \det(R) = 1\}$, la trasformazione che descrive la differenza tra i punti acquisiti e quelli del modello è rappresentata da una matrice di rotazione $R \in \Omega$ ed una traslazione $T \in \mathbb{R}^3$. Questa trasformazione è calcolata risolvendo il problema pesato ai minimi quadrati duale dell'Equazione 3.7:

$$\min(\varepsilon^2) = \min_{R \in \Omega, T} \sum_{k=1}^N v_k \|\overrightarrow{p_{R,k}} - (\hat{R} * \overrightarrow{p_{I,k}} + \hat{T})\|^2 \quad (3.36)$$

dove $\{v_k\}$ è il vettore di pesi attribuiti a ciascuna coppia di punti considerata. Considerando come soluzione ideale quella in cui, rispettata la tolleranza, viene assegnato un peso dello stesso ordine di grandezza ai punti corrispondenti ed alla somma di tutti i punti della superficie, è stato individuato come inizializzazione ottimale per la convergenza dell'algoritmo un peso iniziale sui *marker* pari alla metà di quello attribuito ai punti della nuvola. L'algoritmo proposto procede per via iterativa minimizzando la distanza tra i punti del modello e quelli risultato della matrice di rototraslazione trovata all'iterazione precedente considerando come rotazione iniziale la matrice identità e un vettore di traslazioni nullo. Facendo riferimento alla simbologia utilizzata nell'Algoritmo 3.1, ad ogni

Algorithm 3.1 ICP pesato con vincoli

Ingressi:

set di punti:	parametri:
X =modello	n =numero massimo di iterazioni
X_M =marker nel modello	Toll= tolleranza sui marker
P =acquisizione	
P_M =marker nell'acquisizione	

$R = I_3, T = 0, n_{marker}$ =numero marker, N = somma del numero di punti di P e n_{marker}
creazione vettore di pesi iniziale v_i :

- pesatura iniziale di X_M e $P_M = 0.3$
- pesatura iniziale di X e $P = 1$

for $i=0, \dots, n$

- creazione del *dataset* modello:
 - X_M ,
 - P
 - creazione del *dataset* acquisito:
 - P_M
 - dati i punti $\tilde{P} = R * P + T$ trasformati in base ad R e T attuali dei P si determinano i punti $y = C(\tilde{P}, X)$, corrispondenti di \tilde{P} in X
 - ottimizzazione $[R, T] = \arg \min_{R \in \Omega, T} \sum_{j=0}^N v_i \| (R * P_j + T) - y_j \|_2^2$
 - for $ii=0, \dots, n_{marker}$
 - if $(\| X_{M,i} - (P_{M,i} R + T) \| > Toll)$
 $v_{ii} = v_{ii} * 1.2$
- end

end

return R, T

passo viene valutato il rispetto della tolleranza come distanza 3D per ciascun punto corrispondente come:

$$\|X_{M,i} - (P_{M,i}R + T)\| > \text{Toll} \quad (3.37)$$

Nel caso in cui l'Equazione 3.37 non sia rispettata il peso del relativo *marker* è incrementato del 20% in modo da guidare la convergenza verso la soluzione ideale.

Il passo di ottimizzazione è affrontato in modo diretto mediante decomposizione a valori singolari della matrice di cross-covarianza (S), analogamente a quanto mostrato nel Paragrafo 3.4.2 relativo al metodo SVD. In questo caso però è necessario considerare il fattore di peso nella costruzione della matrice S; definita la somma dei pesi $s_v = \sum_{i=0}^N v_i$, il teorema della coincidenza del centroide riferito ai punti del modello X e dell'acquisizione rototraslata Y considerando la pesatura diventa:

$$\overrightarrow{p_{Y,C}} = \frac{1}{s_v} \sum_{k=0}^N v_i \overrightarrow{p_{Y,k}} \quad \overrightarrow{p_{X,C}} = \frac{1}{s_v} \sum_{k=1}^N v_i \overrightarrow{p_{X,k}} \quad (3.38)$$

La matrice di cross-covarianza pesata sarà dunque:

$$S = \Sigma_{P_Y, P_X} = \sum_{k=1}^N v_i \left[(P'_{Y,k}) * (P'_{X,k})^T \right] = \begin{bmatrix} S_{xx} & S_{xy} & S_{xz} \\ S_{yx} & S_{yy} & S_{yz} \\ S_{zx} & S_{zy} & S_{zz} \end{bmatrix} \quad (3.39)$$

La ricerca dei punti corrispondenti, che può essere formalizzata come la ricerca della distanza $d(\vec{P}_i, X) = \min_{x \in X} \|x - \vec{P}_i\|_2$, è implementata sfruttando la struttura dati *kd-tree*. Un *kd-tree* (*k-dimensional tree*) è una struttura dati per il partizionamento e per l'organizzazione di punti in uno spazio a k dimensioni. Il *kd-tree* è formato da una sequenza di bisezioni dello spazio multidimensionale, con piani paralleli agli assi principali, in modo tale che ogni ad taglio successivo il piano che passa attraverso un punto scelto divida i restanti punti in nuvole di punti di numerosità uguale, producendo un figlio sinistro ed uno destro. Il partizionamento prosegue fino a che ulteriori divisioni produrrebbero un insieme vuoto. La ricerca del punto più vicino ad un punto dato mediante un albero 3D è implementato da una procedura ricorsiva che inizia dal nodo dell'albero che contiene le coordinate del punto assegnato e sfrutta la struttura ad albero per determinare il punto più vicino.[7]

3.5.1 Risultati

L'algoritmo implementato è stato messo a confronto con il fitting vincolato di superfici implementato servendosi del tool di ottimizzazione presente

in Matlab® come esposto nel Riferimento [81] dove il calcolo della trasformazione rigida necessaria per registrare una superficie di riferimento (D) su un modello (M) è effettuato minimizzando la distanza normale tra le due nuvole di punti non corrispondenti e vincolando l'evoluzione della procedura iterativa di convergenza grazie ad una tolleranza sulla distanza tra punti fiduciali corrispondenti in M e D. Definiti N_d numero di punti nel *dataset* D, m_k punto corrispondente di ogni punto di D sul modello M ed n_k vettore normale alla superficie M valutato in m_k , la matrice di rotazione R ed il vettore di traslazione \mathbf{t} necessari per allineare D sul modello di riferimento M sono date da:

$$[\mathbf{R}, \mathbf{t}] = \arg \left\langle \min \left\{ \frac{1}{N_d} \sqrt{\sum_{k=1}^{N_d} [(\mathbf{R} \cdot \mathbf{d}_k + \mathbf{T} - \mathbf{m}_k) \times \mathbf{n}_k]^2} \right\} \right\rangle \quad (3.40)$$

in cui la matrice R ed il vettore t devono rispettare il vincolo geometrico rispetto ai punti fiduciali:

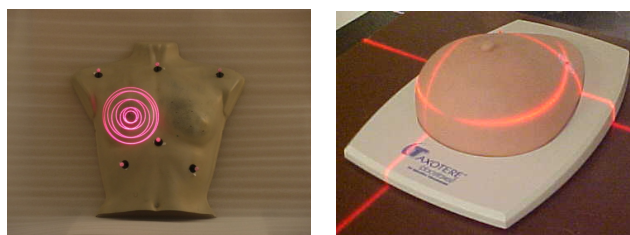
$$\| \mathbf{R} \cdot \mathbf{f}_j + \mathbf{t} - \mathbf{f}_{ref,j} \| < C \quad j = 1, \dots, N_f$$

dove \mathbf{f}_j e $\mathbf{f}_{ref,j}$ con $j = 1, \dots, N_f$ sono i vettori di coordinate dei punti corrispondenti su D ed M rispettivamente e C è la tolleranza concessa.

I dati di validazione si compongono di due nuvole di punti non corrispondenti, una rappresentante il modello e l'altra la superficie di riferimento, corredate dalle coordinate dei *marker* in entrambe. In primo luogo è stata verificata la stabilità rispetto alla soluzione reale nel caso estremo di tolleranza vicina allo zero, impedendo quindi alla superficie di muoversi, evidenziando residui tra le due superfici in accordo con la risoluzione di campionamento del *dataset*.

L'Algoritmo 3.1 è stato quindi testato nel caso di corpo rigido nella registrazione di nuvole di punti non corrispondenti rototraslate le une rispetto alle altre senza deformazione. La metodologia di test prevede una primaria registrazione basata sul metodo SVD esposto al Paragrafo 3.4.2, la rimozione progressiva dei *marker* a disposizione della procedura di ottimizzazione e la valutazione dell'errore definito come distanza tridimensionale tra i punti delle nuvole ed i *marker* separatamente. Per ciascuna configurazione di punti fiduciali è stato testato un range di tolleranza che va da 0.5 a 4 [mm] con passo di 0.5 [mm]. Sono stati utilizzati quattro *dataset*:

- (a) la superficie utilizzata come modello è stata ottenuta mediante segmentazione di un'acquisizione TC di un paziente; è stata quindi simulata un'acquisizione da utilizzare come riferimento applicando una traslazione di -20, 15, -20 millimetri rispetto



(a) fantoccio di busto femminile (b) fantoccio seno

Figura 71: fantocci

ID	marker [#]	punti modello [#]	punti acquisizione [#]	risoluzione [mm]
a	7	4777	523	3.8190
b	3	5000	500	2.0058
c	5	576	467	8.1247
d	7	715	300	6.3284

Tabella 18: *dataset* rigidi utilizzati. Sono specificati numero di *marker*, punti nella nuvola di modello e riferimento, campionamento

ad x,y,z rispettivamente ed una rotazione pari ad $1^\circ, 2^\circ, 3^\circ$ intorno agli assi principali ad una porzione sotto campionata del modello ed ai *marker*

- (b) il *dataset* è stato ottenuto in modo analogo al precedente partendo da una sola acquisizione del fantoccio mostrato in Figura 71a ed applicando una traslazione di -100, -100, -100 millimetri rispetto ad x,y,z rispettivamente e tre rotazioni pari a -1° intorno agli assi principali. Sono presenti tre marker riflettenti posizionati sul seno destro nella configurazione visibile in Figura 72 (b)
- (c) una nuova scansione del fantoccio in Figura 71a costituisce il modello e come riferimento è utilizzato un pattern acquisito dopo averlo arbitrariamente rototraslato. Sono presenti cinque marker nella configurazione visibile in Figura 72 (c)
- (d) il modello è costituito da un'acquisizione del fantoccio in Figura 71b ed il riferimento è la superficie acquisita dopo averlo arbitrariamente rototraslato. Sono stati selezionati manualmente sette punti fiduciali nella configurazione visibile in Figura 72 (d) servendosi della texture applicata alla nuvola di punti [81].

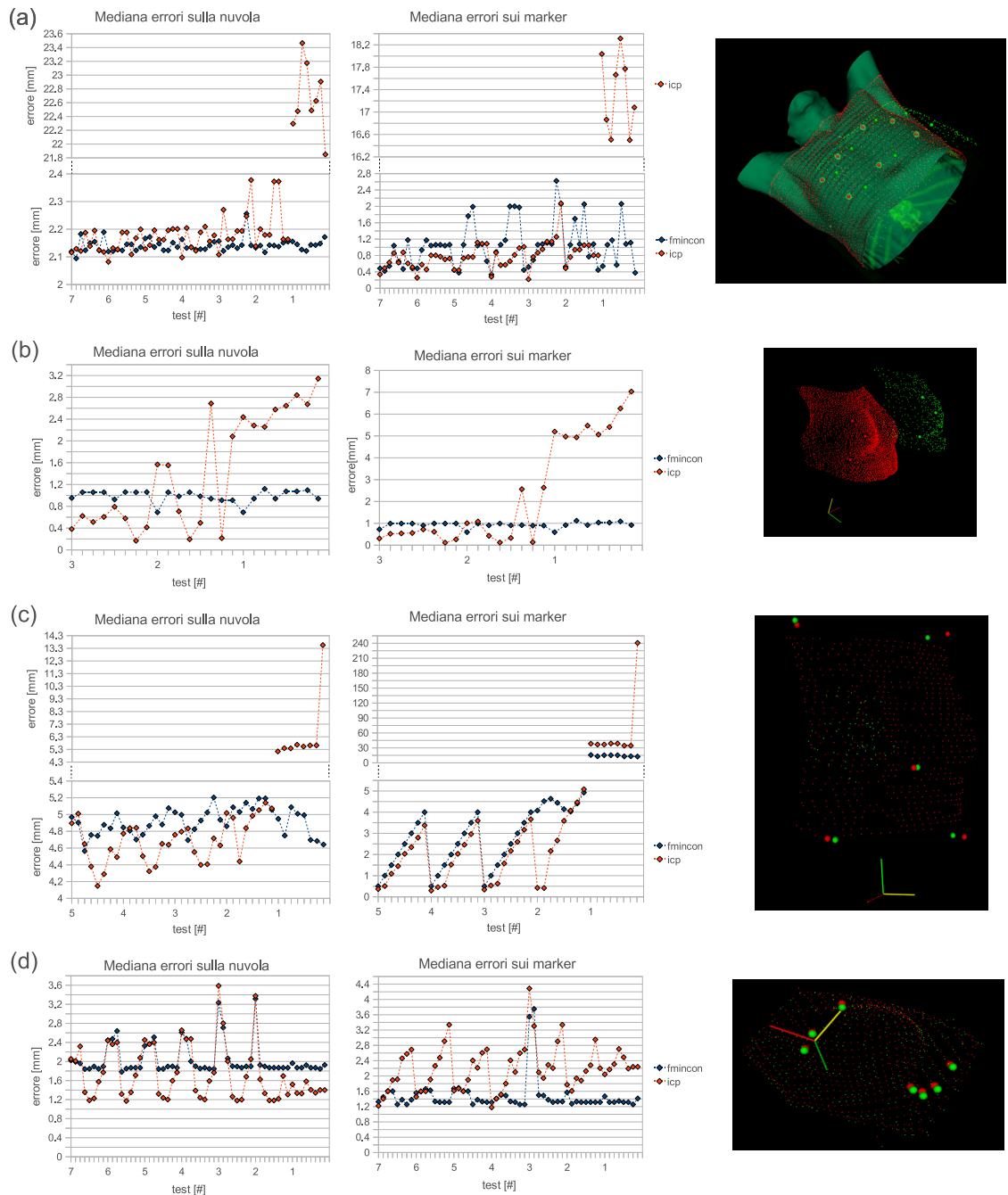


Figura 72: ottimizzazione vincolata su *dataset* senza deformazione. Per ciascun *dataset* è riportato a sinistra l'errore sulle superfici ed a destra quello sui *marker*. L'asse delle ascisse rappresenta il numero di *marker* utilizzati nella procedura di ottimizzazione e per ciascuna configurazione sono riportati i risultati di otto prove con tolleranza che va da 0.5 a 4 [mm] con passo di 0.5 [mm]. I *marker* non utilizzati nella minimizzazione sono inclusi nel valore dell'errore riportato. Per facilitare la leggibilità dei grafici si è preferito rappresentare su una scala differente i risultati nei casi in cui gli algoritmi divergono

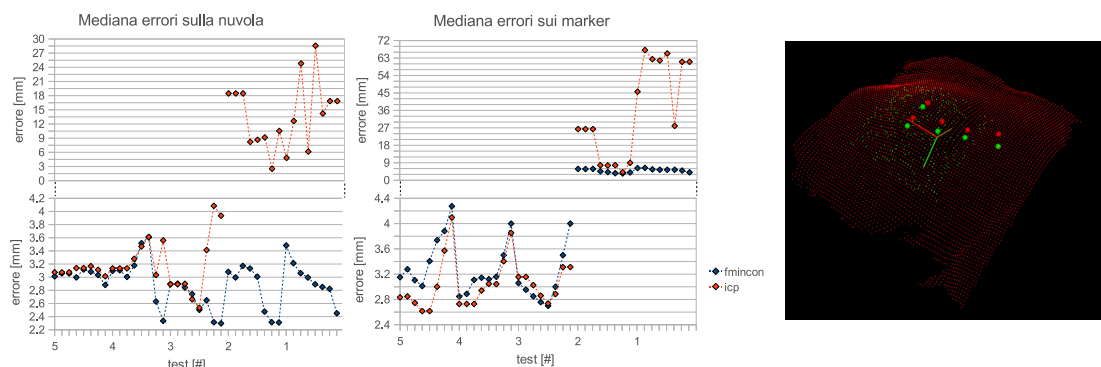


Figura 73: ottimizzazione vincolata, risultati su *dataset* con deformazione

Le caratteristiche dei *dataset* utilizzati sono presentate nella Tabella 18; i punti risultato della scansione con il proiettore laser utilizzato non sono uniformemente distribuiti sulla superficie scansionata quindi, per fornire un'idea della risoluzione della nuvola, al campo "risoluzione" è riportata la media delle distanze tra ciascun punto ed il suo corrispondente closest point sul modello.

In Figura 72 è confrontata la distanza tra le nuvole e tra i punti fiduciali applicando la trasformazione calcolata con l'algoritmo proposto e con la minimizzazione formalizzata nell'Equazione 3.40.

Dall'analisi dei risultati possono essere tratte le seguenti considerazioni:

- La risoluzione del *dataset* influenza notevolmente il risultato fornito: *dataset* più risolti come (a) e (b) mostrano infatti un errore medio inferiore rispetto a (c) e (d).
- Il profilo a dente di sega dell'errore sui *marker* evidenziato maggiormente nei *dataset* (c) e (d) è dovuto al progressivo allargamento della tolleranza di movimento concessa ai *marker* ed al convergere della soluzione a valori prossimi a questo limite.
- Entrambi gli algoritmi rispettano la tolleranza concessa sui *marker* utilizzati nell'ottimizzazione in modo analogo; il vincolo non è rispettato da entrambi solo nel caso in cui le nuvole siano caratterizzate da un campionamento molto rado come nel *dataset* (c).

Il metodo proposto nel caso di corpo rigido si dimostra paragonabile alla soluzione utilizzata come riferimento a patto di usare almeno due *marker*, al di sotto di questa soglia diverge con valori notevolmente più alti rispetto all'ottimizzazione Matlab®.

L'algoritmo è stato quindi testato su di un *dataset* con deformazione di un paziente con l'obiettivo di registrare su una superficie di riferimento

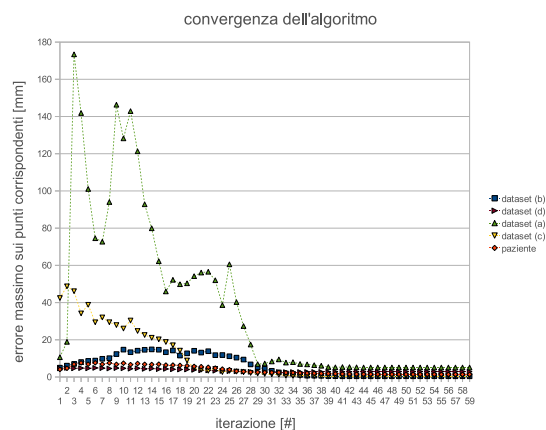


Figura 74: convergenza dell'algoritmo. Andamento dell'errore 3D dei punti fiduciali in funzione del numero di iterazioni

acquisita in fase di pianificazione del trattamento la topologia di superficie registrata durante una frazione di trattamento (Figura 73). I dati sono costituiti da un modello di 5131 punti ed un riferimento da 300 punti in cui i *marker* sono 5 punti fiduciali selezionati manualmente sulla *texture* applicata alla nuvola: la risoluzione in accordo con la definizione già utilizzata è pari a 4.1927 mm. A patto di fornire almeno tre punti fiduciali il metodo proposto risulta anche in questo caso confrontabile con il riferimento, considerando come gli errori tendenzialmente alti siano parzialmente dovuti alle incertezze nella localizzazione manuale dei punti di repere e all'eventuale deformazione della superficie nel corso del trattamento. La mediana degli errori di registrazione relativi alla nuvola è pari a 3 e 3.13 mm nell'algoritmo di riferimento ed in quello proposto, rispettivamente. Gli errori relativi ai punti di repere sono invece pari a 3.13 e 2.97 mm per il riferimento e per l'algoritmo implementato.

Per determinare il numero massimo di iterazioni da concedere all'algoritmo si è analizzato l'andamento della distanza 3D tra i punti fiduciali utilizzati nell'ottimizzazione. Il profilo di convergenza dipende particolarmente dal *dataset* utilizzato mentre variazioni sul numero di *marker* utilizzati e valore di tolleranza non modificano sostanzialmente la curva. Come si può vedere nella Figura 74, che mostra tale curva sui *dataset* già presentati nel caso dell'utilizzo di tutti i *marker* disponibili ed una tolleranza di 0.5 mm, la scelta di circa 100 iterazioni è un valore sicuramente in grado di assicurare la convergenza dell'algoritmo.

Hardware		Software	
CPU	Intel i7-820QM	SO	Gentoo GNU/Linux x86_64
RAM	4GB DDR3 1.333MHz	kernel	2.6.34
GPU	Nvidia GTX260M	driver video	nvidia-drivers-256.29
HD	S.Ata II - 7200 rpm		

Tabella 19: PC di riferimento

3.6 PERFORMANCE

I FLOP (Floating Point OPeration) sono un'efficace cifra di merito per valutare le necessità computazionali di un algoritmo di calcolo. Generalmente ci si riferisce ad un FLOP come ad una somma ed una moltiplicazione eseguite dal calcolatore.

Sono di seguito elencati il numero di FLOP degli algoritmi implementati:

- Horn: l'algoritmo richiede 144 FLOPs a meno del calcolo degli autovalori, fortemente dipendente dalle coordinate dei punti corrispondenti utilizzate
- SVD: definito n_{marker} il numero di punti corrispondenti forniti, l'algoritmo richiede:

$$\text{FLOPs} = (15 + n_{\text{marker}} + 13) + 4241 \quad (3.41)$$

A scopo esemplificativo nel caso in cui $n_{\text{marker}} = 7$ l'ottimizzazione ha un costo di 4359 FLOPs che possono essere teoricamente eseguiti dalla CPU del Personal Computer (PC) di riferimento descritto in Tabella 19, in 87nsec

- Constrained ICP: il calcolo del numero di operazione a virgola mobile richieste dall'algoritmo proposto è funzione dei parametri i_{max} numero massimo di iterazioni, n_{rif} ed n_{model} numero di punti nella nuvola di riferimento e nel modello rispettivamente e del numero di *marker* n_{marker} utilizzati come vincolo e segue la seguente Equazione:

$$\text{FLOPs} = i_{\text{max}} ((31 + \text{FLOPs}_{\text{KD-Tree}}) * n_{\text{rif}} - (16 - \text{FLOPs}_{\text{KD-Tree}}) * n_{\text{marker}} + 4254) \quad (3.42)$$

dove $\text{FLOPs}_{\text{KD-Tree}}$ è il costo computazione della ricerca di punti corrispondenti utilizzando il Kd-Tree implementato in VTK. Questo

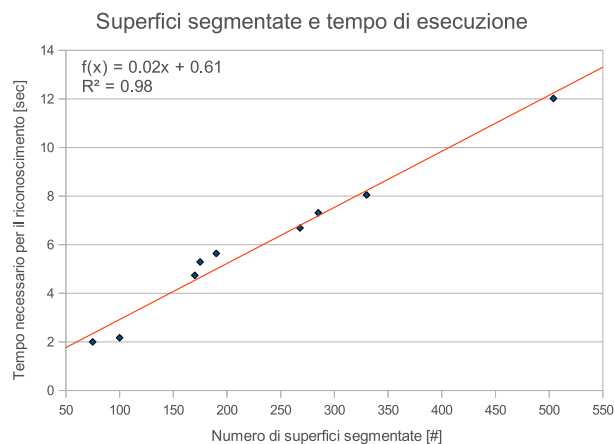


Figura 75: Relazione tra numero di superfici segmentate e tempo necessario alla localizzazione dei *marker*

può essere maggiorato dal costo necessario alla valutazione della minore tra le distanze di un punto e tutti quelli della nuvola per tutti i punti della superficie considerata pari a $3 * n_{model}$. A scopo esemplificativo nel caso in cui $i_{max} = 100$, $n_{rif} = 500$, $n_{model} = 5000$ ed $n_{marker} = 7$ l'ottimizzazione ha un costo di $742 * 10^6$ FLOPs che possono essere teoricamente eseguiti dal PC di riferimento in 0.014 sec.

La complessità dell'algoritmo di localizzazione, il fatto che si basi profondamente su librerie di *computer vision* e l'estrema variabilità dei dati in ingresso rendono di fatto inefficace il numero di FLOP come metrica di valutazione della procedura; si è quindi in questo caso preferito fornire i tempi medi di esecuzione sui *dataset* utilizzati per la validazione. Facendo riferimento alla macchina di riferimento la prima fase di *region growing* richiede mediamente 1-2 min ed il tempo necessario al successivo riconoscimento dei *marker*, mostrato in Figura 75, mostra una dipendenza lineare dal numero di superfici individuate dalla sogliatura.

CONCLUSIONE

Il presente lavoro si inserisce nel contesto di sviluppo del sistema di Computer Aided Positioning in Hadrontherapy (CAPH), che raggruppa l'insieme delle tecnologie per il posizionamento del paziente installate al Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica (CNAO). L'obiettivo specifico del lavoro è quello di fornire gli strumenti *software* necessari per la valutazione del *setup* della seduta terapeutica ed il monitoraggio del paziente durante il trattamento, sfruttando l'acquisizione ibrida di *marker* e superfici permessa dal localizzatore ottico presente nel sistema C.A.P.H.

In adroterapia, ed in particolare utilizzando tecniche di *dose-delivery* a scansione attiva, viene sfruttata la peculiarità dei fasci di particelle di focalizzare il rilascio della dose in un *voxel* di alcuni millimetri di lato all'interno del volume bersaglio, dovuta al particolare profilo dose-profondità degli adroni caratterizzato da un massimo pronunciato in profondità detto picco di Bragg. La forte dipendenza della posizione di questo massimo dalla densità dei tessuti attraversati dal fascio radiante rende necessario riprodurre al momento della terapia la situazione considerata in fase di pianificazione di trattamento con precisione sub-millimetrica.

A questo scopo la procedura clinica adottata a CNAO prevede l'applicazione di alcuni *marker* radiopachi al paziente al momento dell'acquisizione TC (Tomografia Computerizzata) di pianificazione, in modo da includere nell'*imaging* i punti di repere necessari per il posizionamento in sala. In sostituzione della segmentazione manuale dei *marker*, l'algoritmo proposto è in grado di fornire le coordinate dei punti di repere nel *dataset* DICOM con una precisione sub-millimetrica. Tale caratteristica ha importanti implicazioni sulle procedure cliniche, costituendo uno strumento rapido, ripetibile ed indipendente dall'operatore, di localizzazione dei punti di repere. L'accuratezza di localizzazione della procedura implementata è stata valutata mediante una campagna specifica di acquisizioni con un localizzatore laser, capace di rilevare coordinate con un'incertezza massima di circa 20 micrometri. È stato valutato un errore massimo assoluto per la procedura di localizzazione automatica dei marker inferiore a 0.3 millimetri su un *dataset* DICOM con *slice thickness* di 3 mm e *pixel spacing* pari a 1.27x1.27 mm. È stata inoltre misurata una sensibilità (percentuale di veri positivi) pari al 92.27% con nessun falso positivo nella localizzazione di

233 *marker* in 35 pazienti, a partire dai volumi TC con *slice thickness* pari 3 mm. Questo valore è determinato dalla presenza di filtri particolarmente selettivi necessari per garantire l'accuratezza sub-millimetrica richiesta, che impediscono di identificare *marker* resi non sufficientemente sferici nell'*imaging* a causa di difetti di fabbricazione o effetti di volume parziale. E' stato verificato sperimentalmente che la non identificazione dei *marker* risulta correlata alla non sfericità delle strutture, confermando l'efficacia dei filtri implementati nel riconoscimento dei reperi. Il mancato riconoscimento di alcuni *marker* può inoltre indicare la presenza di artefatti nell'immagine e quindi il potenziale bisogno di ri-acquisire il paziente e/o di verificare i *marker* utilizzati.

A partire dalle coordinate dei punti di reperi individuate, sono stati implementati gli algoritmi di registrazione necessari per valutare la qualità del *setup* terapeutico e determinare l'eventuale correzione da applicare al paziente per riportarsi alla situazione pianificata, sfruttando l'informazione fornita in tempo reale dal sistema di tracking ottico. A questo scopo sono stati messi a confronto un algoritmo di registrazione per punti corrispondenti in forma chiusa, sfruttando i quaternioni come proposto da Horn e la decomposizione in valori singolari (SVD) mediante la ricerca iterativa degli autovalori della matrice di cross-covarianza, utilizzando il metodo delle tangenti di Newton. Il metodo di Horn, seppur computazionalmente efficiente, ha riportato errori dell'ordine dei centimetri ed è dunque inadeguato ad un utilizzo nell'ambito adroterapico, dove errori di pochi millimetri possono deteriorare in modo marcato la qualità della seduta terapeutica. L'algoritmo basato su SVD si è invece dimostrato adeguato fornendo risultati con un errore medio di 0.036 mm sul *dataset* di test, costituito da 180 simulazioni in cui al corpo rigido è stata applicata una trasformazione composta di tre traslazioni e tre rotazioni intorno agli assi principali in un *range* di ± 10 mm e $\pm 10^\circ$ rispettivamente. Il basso carico computazionale richiesto permette l'esecuzione in tempo reale, compatibilmente con la frequenza di campionamento del localizzatore ottico (70Hz). Si è dimostrato quindi che i tempi di calcolo per la procedura di registrazione non influiscono sulle tempistiche relative alle procedure cliniche.

É stato infine proposto un ulteriore raffinamento del risultato ottenuto con i punti corrispondenti, registrando le nuvole tridimensionali acquisite in sala sul modello del paziente ricavato dal *dataset* volumetrico. L'algoritmo implementato è un metodo ICP (Iterative Closest Points) la cui evoluzione è vincolata dalla presenza dei *marker* fisici che, al termine della registrazione, devono essere posizionati entro il *range* di tolleranza impo-

sto dall'operatore. Fornendo alla funzione di ottimizzazione almeno due punti corrispondenti per corpi rigidi e tre per nuvole di punti sottoposte a deformazione, l'algoritmo implementato si è dimostrato paragonabile al *tool* di Matlab® per l'ottimizzazione non lineare vincolata utilizzato come riferimento. In particolare in caso di corpo rigido sono stati misurati errori massimi di registrazione per i marker e per la nuvola di punti compatibili con la risoluzione del dataset utilizzato. Nel *dataset* clinico utilizzato, che include effetti di deformazione della superficie, campionata con risoluzione pari a 4.2 mm, sono stato misurati errori di registrazione inferiore a circa 4 mm. Anche in questo caso, la possibilità di eseguire la registrazione in pochi decimi di secondo ne permette l'utilizzo nel processo di posizionamento e monitoraggio del paziente senza particolari implicazioni sulla procedura clinica.

Il presente lavoro di tesi lascia aperti numerosi sviluppi futuri. In primo luogo, è necessario validare l'algoritmo ICP per la registrazione di superfici proposto su un vasto *dataset* clinico comprensivo di distretti corporei differenti, considerando inoltre la relazione tra l'errore di registrazione e la posizione dei punti di repere sulla superficie forniti alla procedura di ottimizzazione. È possibile valutare la necessità di implementare un'algoritmo alternativo a quello proposto, servendosi ad esempio delle librerie OPT++ sviluppate dal Lawrence Berkeley National Laboratory (LBNL) e Sandia National Laboratories (SNL). Tali librerie consentono di implementare procedure ottimizzate di minimizzazione vincolata che non richiedano un aggiornamento iterativo dei pesi. Potrebbero quindi consentire di superare i limiti evidenziati dalla procedura implementata, per la quale la soluzione calcolata diverge con un numero di punti di vincolo inferiore a tre. L'analisi deve essere comprensiva della valutazione del carico computazionale per mantenere la possibilità di eseguire la registrazione in tempo reale.

Un altro aspetto che merita particolare attenzione è la quantificazione degli errori di registrazione degli algoritmi implementati dal punto di vista clinico, analizzando mediante analisi dosimetrica algebrica o Monte Carlo quale sia la variazione nella distribuzione della dose rispetto a quella pianificata a causa degli errori di *setup* dovuti agli algoritmi implementati.

BIBLIOGRAFIA

- [1] RP A'hern. Sample size tables for exact single-stage phase II designs. *Statistics in medicine*, 20(6):859–866, 2001. (Citato a pagina [76](#).)
- [2] S.P. Ahlen. Theoretical and experimental aspects of the energy loss of relativistic heavily ionizing particles. *Reviews of Modern Physics*, 52(1):121–173, 1980. (Citato a pagina [16](#).)
- [3] U. Amaldi and G. Kraft. Radiotherapy with beams of carbon ions. *Reports on Progress in Physics*, 68:1861, 2005. (Citato alle pagine [xvii](#), [4](#), [6](#), e [11](#).)
- [4] U. Amaldi and G. Kraft. European developments in radiotherapy with beams of large radiobiological effectiveness. *Journal of Radiation Research*, 48(Suppl. A):27–41, 2007. (Citato a pagina [48](#).)
- [5] X. Armangué, J. Salvi, and J. Batlle. A comparative review of camera calibrating methods with accuracy evaluation. *Pattern Recognition*, 35(7):1617–1635, 2002. (Citato a pagina [61](#).)
- [6] T. Auberger, R. Potter, and M. Regler. Med-AUSTRON-Ein Österreichisches Krebsforschungs-und Behandlungszentrum zur Hadronentherapie in Europa. *Wiener Neustadt*, 1998. (Citato a pagina [47](#).)
- [7] M.A. Audette, F.P. Ferrie, and T.M. Peters. An algorithmic overview of surface registration techniques for medical imaging. *Medical Image Analysis*, 4(3):201–217, 2000. (Citato a pagina [110](#).)
- [8] L. Badano, M. Benedikt, PJ Bryant, M. Crescenti, P. Holy, P. Knaus, A. Meier, M. Pullia, and S. Rossi. Proton-Ion Medical Machine Study (PIMMS). *Part I*, *CERN/PS*, 10:2000–007, 1999. (Citato a pagina [50](#).)
- [9] L. Badano, M. Benedikt, PJ Bryant, M. Crescenti, P. Holy, P. Knaus, A. Meier, M. Pullia, and S. Rossi. Proton-Ion Medical Machine Study (PIMMS)–Part II. *CERN/PS*, 7, 2000. (Citato a pagina [50](#).)
- [10] GW Barendsen and HMD Walter. Effects of Different Ionizing Radiations on Human Cells in Tissue Culture: IV. Modification of Radiation Damage. *Radiation Research*, 21(2):314–329, 1964. (Citato a pagina [12](#).)
- [11] W.H. Barkas and D.A. Evans. *Nuclear research emulsions*. Academic Press New York, 1963. (Citato a pagina [10](#).)

- [12] M.H. Baron, P. Pommier, V. Favrel, G. Truc, J. Balosso, and J. Rochat. A One-day surge: As a reliable estimation of the potential recruitment for proton-and carbon-ion therapy in France. *Radiotherapy and Oncology*, 73(2):15, 2004. (Citato a pagina 47.)
- [13] M. Belli, R. Cherubini, S. Finotto, G. Moschini, O. Saporita, G. Simone, and MA Tabocchini. RBE-LET relationship for the survival of V79 cells irradiated with low energy protons. *International journal of radiation biology*, 55(1):93–104, 1989. (Citato a pagina 12.)
- [14] Per Bergstrom. Computational methods for on-line shape inspection. *Technology*, . (Citato alle pagine 85 e 88.)
- [15] Per Bergstrom. Iterative closest point in c++ - <http://www.mathworks.nl/matlabcentral/fileexchange/16766-iterative-closest-point-method-c>, . (Citato a pagina 88.)
- [16] H. Bethe. Zur theorie des durchgangs schneller korpuskularstrahlen durch materie. *Annalen der Physik*, 397(3):325–400, 2006. (Citato a pagina 9.)
- [17] E.A. Blakely. Cell inactivation by heavy charged particles. *Radiation and Environmental Biophysics*, 31(3):181–196, 1992. (Citato a pagina 15.)
- [18] H. Blattmann. Pions at Los Alamos, PSI and Vancouver. *Hadrontherapy in Oncology*, Eds Amaldi, U. and Larsson, B, pages 199–207, 1994. (Citato alle pagine 26 e 43.)
- [19] F. Bloch. Zur Bremsung rasch bewegter Teilchen beim Durchgang durch Materie. *Annalen der Physik*, 408(3):285–320, 2006. (Citato a pagina 9.)
- [20] N. Bohr. *The penetration of atomic particles through matter*. Munksgaard, 1948. (Citato a pagina 16.)
- [21] A. Brahme, R. Lewensohn, U. Ringborg, U. Amaldi, F. Gerardi, and S. Rossi. Design of a centre for biologically optimised light ion therapy in Stockholm. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*, 184(4): 569–588, 2001. (Citato alle pagine 11 e 47.)
- [22] JJ Butts and R. Katz. Theory of RBE for heavy ion bombardment of dry enzymes and viruses. *Radiation research*, pages 855–871, 1967. (Citato a pagina 13.)
- [23] M. Catterall. Fast neutrons in oncology. *Br J Hosp Med*, 12:853, 1974. (Citato a pagina 40.)
- [24] William T Chu. Lawrence berkeley national treatment of human cancer using relativistic hadron beams treatment of human cancer

- using relativistic hadron beams. 2003. (Citato alle pagine [xvii](#), [xviii](#), [22](#), e [44](#).)
- [25] WT Chu, BA Ludewigt, and TR Renner. Instrumentation for treatment of cancer using proton and light-ion beams. *Review of Scientific Instruments*, 64:2055, 1993. (Citato alle pagine [21](#), [22](#), e [32](#).)
- [26] Ieee International Conference. Mesh : Measuring errors between surfaces using the hausdorff distance signal processing institute (its) swiss federal institute of technology (epfl) - lausanne - switzerland. 1:705–708, 2002. (Citato a pagina [94](#).)
- [27] G. Coutrakon, J. Cortese, A. Ghebremedhin, J. Hubbard, J. Johanning, P. Koss, G. Maudsley, CR Slater, C. Zuccarelli, and J. Robertson. Microdosimetry spectra of the Loma Linda proton beam and relative biological effectiveness comparisons. *Medical Physics*, 24:1499, 1997. (Citato a pagina [7](#).)
- [28] DCMTK. DcmTk - dicom toolkit - <http://dicom.offis.de/>. (Citato a pagina [88](#).)
- [29] J. Debus, KD Gross, and M. Pavlovic. Proposal for a dedicated ion beam facility for cancer therapy. *GSI Darmstadt, Germany*, 1998. (Citato a pagina [47](#).)
- [30] M. Dosanjh, H.F. Hoffmann, and G. Magrin. Status of hadron therapy in Europe and the role of ENLIGHT. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 571(1-2):191–194, 2007. (Citato a pagina [47](#).)
- [31] M. Engelsman and H.M. Kooy. Target volume dose considerations in proton beam treatment planning for lung tumors. *Medical physics*, 32:3549, 2005. (Citato a pagina [30](#).)
- [32] T.R. Fleming. One-sample multiple testing procedure for phase II clinical trials. *Biometrics*, 38(1):143–151, 1982. (Citato a pagina [76](#).)
- [33] E.M. Friedlander. Relativistic heavy ion collisions: experiment. 1985. (Citato a pagina [19](#).)
- [34] W. Glaser. The new neutron source FRM II. *Applied Physics A: Materials Science & Processing*, 74:23–29, 2002. (Citato a pagina [43](#).)
- [35] B. Glimelius, A. Ask, G. Bjelkengren, T. Bjork-Eriksson, E. Blomquist, B. Johansson, M. Karlsson, and B. Zackrisson. Number of patients potentially eligible for proton therapy. *Acta Oncologica*, 44(8):836–849, 2005. (Citato a pagina [48](#).)
- [36] MS Golovkov, DV Aleksandrov, LV Chulkov, G. Kraus, and D. Schardt. Fragmentation of 270 a MeV carbon ions in water. 1997. (Citato a pagina [19](#).)

- [37] H. Gouraud. Continuous shading of curved surfaces. *IEEE transactions on computers*, 20(6):623–628, 1971. (Citato a pagina 93.)
- [38] Silicon Graphics. Opendgl shading language-<http://www.opengl.org/documentation/glsl/>. (Citato a pagina 87.)
- [39] E. Griesmayer, T. Schreiner, and M. Pavlovic. The MedAustron project. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*, 258(1):134–138, 2007. (Citato a pagina 47.)
- [40] A. Gustafsson, B.K. Lind, and A. Brahme. A generalized pencil beam algorithm for optimization of radiation therapy. *Medical physics*, 21:343, 1994. (Citato a pagina 33.)
- [41] T. Haberer, W. Becher, D. Scharadt, and G. Kraft. Magnetic scanning system for heavy ion therapy. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 330(1-2):296–305, 1993. (Citato alle pagine 26, 27, e 40.)
- [42] EL Hall, JBK Tio, CA McPherson, and FA Sadjadi. Measuring curved surfaces for robot vision. *Computer*, 15(12):42–54, 1982. (Citato a pagina 58.)
- [43] R.J. Hanson and M.J. Norris. Analysis of measurements based on the singular value decomposition. *SIAM Journal on Scientific and Statistical Computing*, 2:363, 1981. (Citato a pagina 103.)
- [44] J. Heilmann, G. Taucher-Scholz, T. Haberer, M. Scholz, and G. Kraft. Measurement of intracellular DNA double-strand break induction and rejoining along the track of carbon and neon particle beams in water. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 34(3):599–608, 1996. (Citato a pagina 13.)
- [45] D. Herbison-Evans. Solving quartics and cubics for graphics. *Graphics gems V*, pages 3–15, 1995. (Citato a pagina 101.)
- [46] C. Herskind, S.M. Bentzen, J. Overgaard, M. Overgaard, M. Bamberg, and H.P. Rodemann. Differentiation state of skin fibroblast cultures versus risk of subcutaneous fibrosis after radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology*, 47(3):263–269, 1998. (Citato a pagina 15.)
- [47] T.S. Hong, W.A. Tome, R.J. Chappell, P. Chinnaiyan, M.P. Mehta, and P.M. Harari. The impact of daily setup variations on head-and-neck intensity-modulated radiation therapy. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 61(3):779–788, 2005. (Citato a pagina 36.)

- [48] Berthold K. P. Horn. Closed-form solution of absolute orientation using unit quaternions. *Journal of the Optical Society of America A*, 4 (4):629, 1987. doi: 10.1364/JOSAA.4.000629. (Citato alle pagine 85 e 99.)
- [49] P. ICRU and P. Electron. Neutron Interaction Data for Body Tissues. *ICRU Report*, 46. (Citato a pagina 10.)
- [50] O Jakel. Treatment planning for scanned beam of carbon ions. 2008. (Citato alle pagine xvii e 19.)
- [51] O. Jakel and M. Kramer. Treatment planning for heavy ion irradiation. *Physica Medica*, 14:53–62, 1998. (Citato a pagina 26.)
- [52] A. Kaiser, T.E. Schultheiss, J.Y.C. Wong, D.D. Smith, C. Han, N.L. Vora, R.D. Pezner, Y.J. Chen, and E.H. Radany. Pitch, roll, and yaw variations in patient positioning. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 66(3):949–955, 2006. (Citato a pagina 36.)
- [53] Kepware. Kepware technologies - <http://www.kepware.com/>. (Citato alle pagine xviii e 69.)
- [54] Kitware. Insight toolkit - <http://www.itk.org/>, . (Citato a pagina 87.)
- [55] Kitware. Visualization toolkit (vtk) - <http://www.vtk.org/>, . (Citato a pagina 86.)
- [56] Kitware. Vtk edge - <http://www.vtkedge.org/>, . (Citato a pagina 87.)
- [57] G. Kraft. Radiobiological effects of very heavy ions: inactivation, induction of chromosome aberrations and strand breaks. *Nucl. Sci. Appl*, 3(1), 1987. (Citato a pagina 12.)
- [58] G. Kraft. The radiobiological and physical basis for radiotherapy with protons and heavier ions. *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Rontgengesellschaft ...[et al]*, 166(1):10–13, Jan 1990. LR: 20081121; JID: 8603469; o (Ions); o (Protons); OID: NASA: 90141329; ppublish. (Citato a pagina 4.)
- [59] G. Kraft. Radiobiology of heavy charged particles. *Amaldi U., Larsson B., Lemoigne Y.(Hrg.) Advances in Hadrontherapy, Elsevier, Amsterdam, 1997*. (Citato a pagina 16.)
- [60] G. Kraft. RBE and its interpretation. *Strahlentherapie und Onkologie*, 175:44–47, 1999. (Citato alle pagine 13 e 14.)
- [61] G Kraft. Tumor therapy with heavy charged particles. *Science*, 45, 2000. (Citato alle pagine xvii, 4, e 14.)

- [62] M. Kramer, O. Jakel, T. Haberer, G. Kraft, D. Schardt, and U. Weber. Treatment planning for heavy-ion radiotherapy: physical beam model and dose optimization. *Physics in Medicine and Biology*, 45(11):3299–3318, 2000. (Citato alle pagine 26 e 31.)
- [63] M. Krengli and R. Orecchia. Medical aspects of the national centre for oncological hadrontherapy (CNAO–Centro nazionale adroterapia oncologica) in Italy. *Radiotherapy and Oncology*, 73:S21–S23, 2004. (Citato alle pagine 47 e 48.)
- [64] R.P. Levy. Evolving role of hadron irradiation: Potential and risks of hadrons heavier than protons. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*, 261(1-2):763–767, 2007. (Citato a pagina 3.)
- [65] W.E. Lorensen and H.E. Cline. Marching cubes: A high resolution 3D surface construction algorithm. In *Proceedings of the 14th annual conference on Computer graphics and interactive techniques*, page 169. ACM, 1987. (Citato a pagina 92.)
- [66] Mathieu Malaterre and Jean-Pierre Roux et al. Gdcm: Grassroots dicom library - <http://sourceforge.net/apps/mediawiki/gdcm/index.php>. (Citato a pagina 88.)
- [67] S Meeks, W Tome, T Willoughby, P Kupelian, T Wagner, J Buatti, and F Bova. Optically guided patient positioning techniques. *Seminars in Radiation Oncology*, 15(3):192–201, 2005. doi: 10.1016/j.semradonc.2005.01.004. (Citato a pagina 97.)
- [68] F. Meot, B. Laune, A. Tkatchenko, and M. Bajard. ETOILE Hadrontherapy Project, Review of Design Studies. 2002. (Citato a pagina 47.)
- [69] G. Moliere. Theorie der Streuung schneller geladener Teilchen II. Mehrfach-und Vielfachstreuung. *Zeitschrift Naturforschung Teil A*, 3: 78, 1948. (Citato a pagina 18.)
- [70] M.F. Moyers, D.W. Miller, D.A. Bush, and J.D. Slater. Methodologies and tools for proton beam design for lung tumors. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 49(5):1429–1438, 2001. (Citato a pagina 30.)
- [71] International Commission on Radiation Units and Measurements. ICRU report 50: prescribing, recording, and reporting photon beam therapy. 1993. (Citato a pagina 34.)
- [72] R. Orecchia, M. Krengli, B.A. Jerezek-Fossa, S. Franzetti, and J.P. Gerard. Clinical and research validity of hadrontherapy with ion beams. *Critical reviews in oncology/hematology*, 51(2):81–90, 2004. (Citato a pagina 3.)

- [73] H. Paganetti. Monte Carlo method to study the proton fluence for treatment planning. *Medical Physics*, 25:2370, 1998. (Citato a pagina [22](#).)
- [74] E. Pedroni, R. Bacher, H. Blattmann, T. Bohringer, A. Coray, A. Lomax, S. Lin, G. Munkel, S. Scheib, U. Schneider, et al. The 200-MeV proton therapy project at the Paul Scherrer Institute: conceptual design and practical realization. *Medical Physics*, 22:37, 1995. (Citato a pagina [40](#).)
- [75] A. Perez-Andujar, W.D. Newhauser, and M.D.L. Paul Jr. Neutron production from beam-modifying devices in a modern double scattering proton therapy beam delivery system. *Physics in medicine and biology*, 54:993, 2009. (Citato a pagina [22](#).)
- [76] O.S. Pinykh. *Digital imaging and communications in medicine (DICOM): a practical introduction and survival guide*. Springer Verlag, 2008. (Citato alle pagine [xviii](#), [68](#), e [69](#).)
- [77] Roldan Pozo. Template numerical toolkit, jama - <http://math.nist.gov/tnt/overview.html>. (Citato a pagina [88](#).)
- [78] MR Raju. *Heavy particle radiotherapy*. Academic Pr, 1980. (Citato alle pagine [5](#) e [43](#).)
- [79] M. Ramona, M. Ulrike, J. Robert, P. Richard, V. Christian, E. Helmut, K. Kristine, H. Josef, H. Brigitte, H. Robert, et al. Epidemiological aspects of hadron therapy: A prospective nationwide study of the Austrian project MedAustron and the Austrian Society of Radiooncology (OEGRO). *Radiotherapy and Oncology*, 73:S24–S28, 2004. (Citato a pagina [47](#).)
- [80] M. Riboldi, A. Pella, B. Tagaste, G. Baroni, M. Ciocca, S. Rossi, and R. Orecchia. Installation and testing of a newly designed patient setup and monitoring system for particle beam therapy. *Proceedings of the 48 Annual Meeting of the Particle Therapy Co-Operative Group, September 28 - October 3 2009 PTCOG161 Heidelberg*, DOI 10.3205/09ptcog161, 2009. (Citato a pagina [58](#).)
- [81] Marco Riboldi, David P. Gierga, George Ty Chen, and Guido Baroni. Accuracy in breast shape alignment with 3d surface fitting algorithms. *Medical Physics*, 36(4):1193, 2009. doi: 10.1118/1.3086079. (Citato alle pagine [111](#) e [112](#).)
- [82] D. Schardt, I. Schall, H. Geissel, H. Irnich, G. Kraft, A. Magel, MF Mohar, et al. Charge-changing nuclear reactions of relativistic light-ion beams ($5 \leq Z \leq 10$) passing through thick absorbers. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research B*, 117:221–234, 1996. (Citato a pagina [19](#).)

- [83] W. Schimmerling, J. Miller, M. Wong, M. Rapkin, J. Howard, H.G. Spieler, and B.V. Jarret. The Fragmentation of 670A MeV Neon-20 as a Function of Depth in Water: I. Experiment. *Radiation research*, 120(1):36–71, 1989. (Citato a pagina 19.)
- [84] M Scholz. Biological plan optimization of carbon ion therapy. 2008. (Citato a pagina 12.)
- [85] M. Scholz and G. Kraft. Track structure and the calculation of biological effects of heavy charged particles. *Advances in Space Research*, 18(1-2):5–14, 1996. (Citato a pagina 14.)
- [86] T. Schwab. *Transport von Schwerionen durch Materie innerhalb ionenoptischer Systeme*. PhD thesis, Dissertation, Universit "at Gießen, 1991. (Citato alle pagine xvii e 9.)
- [87] Gregory C Sharp, Steve B Jiang, Shinichi Shimizu, and Hiroki Shirato. Prediction of respiratory tumour motion for real-time image-guided radiotherapy. *Physics in Medicine and Biology*, 49(3):425–440, 2004. (Citato a pagina 53.)
- [88] Siemens-Aktienges. *Imaging Systems for Medical Diagnostics*. E. Krestel (ed), 1990. (Citato a pagina 92.)
- [89] L. Sihver, D. Schardt, and T. Kanai. Depth-dose distributions of high-energy carbon, oxygen and neon beams in water. *Journal of Medical Physics*, 1998. (Citato a pagina 19.)
- [90] I. Soderkvist. Perturbation analysis of the orthogonal Procrustes problem. *BIT Numerical Mathematics*, 33(4):687–694, 1993. (Citato a pagina 103.)
- [91] RS Stone, JH Lawrence, and PC Aebbersold. A preliminary report on the use of fast neutrons in the treatment of malignant disease. *Radiology*, 35:322–327, 1940. (Citato a pagina 40.)
- [92] U.E. Studer, E. Gerber, A. Zimmermann, R. Kraft, and C.F. Von Esen. Late results in patients treated with pi-mesons for bladder cancer. *Cancer*, 71(2):439–447, 2006. (Citato a pagina 43.)
- [93] P.W. Todd. Heavy-ion irradiation of human and Chinese hamster cells in vitro. *Radiation Research*, 61(2):288–297, 1975. (Citato a pagina 12.)
- [94] A. Trotti, A.D. Colevas, A. Setser, V. Rusch, D. Jaques, V. Budach, C. Langer, B. Murphy, R. Cumberlin, C.N. Coleman, et al. CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment 1. In *Seminars in Radiation Oncology*, volume 13, pages 176–181. Elsevier, 2003. (Citato a pagina 72.)

- [95] D. Verellen, M.D. Ridder, and G. Storme. A (short) history of image-guided radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology*, 86(1):4–13, 2008. (Citato a pagina 2.)
- [96] A. Wambersie. The future of high-let radiation in cancer therapy. In *Chauvel P. and Wambersie A., Eulima Workshop on the Potential Value of Light Ion Beam Therapy, Publication No. EUR*, volume 12165. (Citato a pagina 2.)
- [97] A. Wambersie. Neutron therapy: from radiobiological expectation to clinical reality. *Radiation Protection Dosimetry*, 44(1):379, 1992. (Citato a pagina 2.)
- [98] A. Wambersie and T. Landberg. ICRU Report 62: Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy (supplement to ICRU report 50). *Bethesda, MD: International Commission on Radiation Units and Measurements*, 1999. (Citato a pagina 34.)
- [99] U. Weber. Volumenkonforme Bestrahlung mit Kohlenstoffionen. *PhDThesis, Universit* "at Gh Kassel, 1996. (Citato alle pagine xvii e 17.)
- [100] U. Weber and G. Kraft. Design and construction of a ripple filter for a smoothed depth dose distribution in conformal particle therapy. *Physics in Medicine and Biology*, 44:2765–2775, 1999. (Citato alle pagine 17 e 28.)
- [101] U. Weber, D. Schardt, P. Heeg, and G. Kraft. An Improved 3D-Model for a Therapeutic Carbon Beam. *Scientific Report*, pages 129–130, 1998. (Citato a pagina 18.)
- [102] G.Q. Wei and S. De Ma. Implicit and explicit camera calibration: Theory and experiments. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, 16(5):469–480, 1994. (Citato a pagina 58.)
- [103] J. Weng, P. Cohen, and M. Herniou. Camera calibration with distortion models and accuracy evaluation. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, 14(10):965–980, 1992. (Citato a pagina 61.)
- [104] R. R. Wilson. Radiological use of fast protons. *Radiology*, 47(11):487–491, 1946. (Citato a pagina 2.)
- [105] C C Yang, J Y Ting, a Markoe, F J Bova, W M Mendenhall, and W a Friedman. A comparison of 3-d data correlation methods for fractionated stereotactic radiotherapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 43(3):663–70, 1999. (Citato a pagina 98.)
- [106] Z. Zhang. Iterative point matching for registration of free-form curves. *Int. J. Comp. Vis*, 7(3):119–152, 1994. (Citato a pagina 85.)

23 giugno 2010