

POLITECNICO DI MILANO

Facoltà di Ingegneria dei Sistemi

Corso di Laurea in Ingegneria Biomedica



Stima della correlazione interno/esterno nella radioterapia ad
alta precisione per la compensazione dei movimenti
respiratori

Relatore: Prof. Guido Baroni

Correlatori: Dott. Marco Riboldi

Ing. Andrea Pella

Tesi di Laurea di:

Lisa Giovene

Matricola: 709187

Anno Accademico 2009-2010

INDICE

SOMMARIO	3
SUMMARY	9
CAPITOLO 1 – ORGAN MOTION IN RADIOTERAPIA E SUA COMPENSAZIONE	15
1.1 LA RADIOTERAPIA	15
1.2 L'ITER DI TRATTAMENTO DEL PAZIENTE IN RADIOTERAPIA	17
1.3 ORGAN MOTION IN RADIOTERAPIA	18
1.3.1 VALUTAZIONE DELL'ORGAN MOTION IN FASE DI PIANIFICAZIONE.....	19
1.3.2 COMPENSAZIONE DELL'ORGAN MOTION INTER-FRAZIONE	21
1.3.3 COMPENSAZIONE DELL'ORGAN MOTION INTRA-FRAZIONE.....	25
1.3.3.1 <i>Metodi di Breath Hold (BH)</i>	26
1.3.3.2 <i>Respiratory Gating</i>	27
1.3.3.3 <i>Tumor Tracking</i>	28
CAPITOLO 2 – MATERIALI E METODI	36
2.1 CYBERKNIFE	36
2.2 DESCRIZIONE DATABASE UTILIZZATO	40
2.3 SYNCHRONY RESPIRATORY TRACKING SYSTEM (RTS)	42
2.3.1 COSTRUZIONE DEL MODELLO DI CORRELAZIONE	43
2.4 METODI DI CORRELAZIONE INTERNO/ESTERNO	48

2.4.1 MODELLO DI STATO	49
2.4.1.1 Implementazione del modello di stato	52
2.4.2 RETI NEURALI	60
2.4.2.1 Architettura delle reti neurali.....	62
2.4.2.2 Addestramento	63
2.4.2.3 Applicazione delle reti neurali per la predizione del segnale respiratorio.....	67
CAPITOLO 3 – RISULTATI E DISCUSSIONE	73
3.1 MODELLO DI STATO: RISULTATI.....	74
3.2 RETI NEURALI: RISULTATI	82
3.3 CONFRONTO DEI RISULTATI	90
CAPITOLO 4 - CONCLUSIONI.....	93

SOMMARIO

Lo scopo di questo lavoro è stato quello di confrontare diversi metodi di stima della correlazione interno/esterno nel trattamento di forme tumorali extra-craniche.

La problematica ha origine dal fatto che, nel trattamento radioterapico di tumori della zona addominale e toracica, l'*organ motion*, ovvero il movimento cui gli organi sono soggetti in conseguenza a processi fisiologici, inficia in modo sostanziale la riuscita del trattamento.

L'*organ motion* può essere di 2 tipi:

1. *Organ motion inter-frazione*, ovvero movimenti che sono apprezzabili solo tra una seduta di trattamento e l'altra (cioè in un tempo sull'ordine dei giorni) e non all'interno della stessa seduta. Esso può essere causato da fenomeni come la perdita di peso del paziente, accrescimenti o riduzioni della massa tumorale, modificazioni dovute a processi fisiologici riguardanti organi quali vescica o intestino.
2. *Organ motion intra-frazione*, ovvero dovuto a processi i cui effetti sono apprezzabili anche all'interno dell'arco temporale di una singola seduta di trattamento, come la pulsazione del cuore e dell'aorta o il movimento respiratorio.

Nel nostro studio abbiamo analizzato con maggior attenzione le problematiche derivanti dall'*organ motion* intra-frazione ed abbiamo esposto brevemente alcune tra le tecniche a disposizione per quantificare e compensare il movimento della massa tumorale, ovvero le tecniche basate sul *Breath Hold*, il *Respiratory Gating* o il *Tumor Tracking*.

In particolare, il *tumor tracking* è una tecnica che prevede di tener traccia della posizione del tumore in real time e di riposizionare il fascio radiante dinamicamente in modo da seguire costantemente la lesione. Per far ciò, è necessario identificare la posizione del tumore in tempo reale e sviluppare modelli predittivi, in grado di anticipare il movimento del tumore, per tener conto delle latenze nel posizionamento del fascio.

Un esempio di sistema per il tracking del respiro è rappresentato dal sistema *SynchronyTM Respiratory Tracking System*, un sottosistema del dispositivo robotico di trattamento *Cyberknife* (Accuray, Inc., Sunnyvale CA) per il trattamento di tumori extracranici che si muovono in conseguenza della respirazione. Il sistema RTS combina l'informazione

proveniente da un sistema di sensori di posizione ad infrarossi, che monitora il movimento dell'addome del paziente, con quella fornita da coppie di immagini a raggi X, che forniscono invece un'informazione accurata sulla posizione interna del tumore, grazie a marker radiopachi impiantati nella lesione e visibili nelle immagini a raggi X. Gli emettitori ad infrarossi vengono posizionati sul petto e sull'addome del paziente ed il sistema di tracking ad infrarossi registra il movimento degli emettitori a frequenze molto elevate. Anche se il sistema di tracking fornisce un'informazione real time riguardo il movimento respiratorio del paziente, ciò potrebbe non essere sufficiente a determinare la posizione precisa della lesione, in quanto i marker esterni da soli non possono riflettere adeguatamente lo spostamento interno causato dal movimento respiratorio. Di conseguenza, vengono acquisite una serie di immagini a raggi X all'inizio del trattamento, che mostrano i marker interni ed esterni simultaneamente, e viene stabilita la correlazione esistente tra il movimento esterno e quello interno. Dato che il movimento respiratorio può variare anche considerevolmente nel corso della seduta, vengono acquisite ulteriori immagini durante il trattamento e fornite al modello di correlazione affinché venga aggiornata la corrispondenza interno/esterno.

Il sistema RTS costruisce la correlazione utilizzando un modello lineare, se vi è una corrispondenza semplice tra i marker interni ed esterni, o un modello quadratico altrimenti.

Una volta analizzato il funzionamento del sistema RTS, abbiamo preso in considerazione diversi metodi utilizzati in bibliografia per calcolare la correlazione interno/esterno, ovvero, filtri lineari e quadratici, filtri di Kalman, modelli ARMA, modelli di stato e reti neurali e, tra questi, abbiamo deciso di sviluppare gli ultimi due.

Il *modello di stato* inferisce la posizione del tumore a partire non solo dall'informazione corrente della posizione dei surrogati esterni, ma anche da osservazioni ritardate di un tempo τ degli stessi. In questo modo è possibile cogliere la dinamica di primo ordine del segnale respiratorio.

Una volta analizzate le equazioni che governano il modello, abbiamo implementato diversi modelli ed analizzato le loro performance al variare di alcuni parametri, ovvero, l'ingresso fornito al modello, il numero di campioni da utilizzare per l'addestramento, la frequenza di controllo dell'uscita, la soglia dell'errore oltre la quale considerare la corrispondenza non

più valida ed il numero di campioni utilizzati per il conseguente riaddestramento, il ritardo τ .

In base alle valutazioni effettuate abbiamo deciso di implementare i seguenti 3 modelli (dove I indica l'ingresso e O l'uscita):

1. modello quadratico con I: prima componente principale di movimento di ogni marker e O: tutte e 3 le coordinate del modeler;
2. modello quadratico con controllo lineare con I: prima componente principale calcolata sulle 3 coordinate del marker 1, O: tutte e 3 le coordinate del modeler;
3. modello quadratico con I: prima componente principale calcolata sulle 3 coordinate del marker 1, O: tutte e 3 le coordinate del modeler;

Tutti i modelli implementati sono di tipo quadratico, ad eccezione del secondo modello in cui abbiamo provato ad aggiungere anche un modello lineare in modo che venga utilizzato l'uno o l'altro in base al valore assunto dal segnale esterno.

Gli altri parametri sono stati mantenuti costanti per tutti e 3 i modelli e sono i seguenti:

- ❖ *Numero di campioni per l'addestramento iniziale: 500;*
- ❖ *Numero di campioni per il riaddestramento durante la seduta: 500;*
- ❖ *Soglia dell'errore oltre la quale riaddestrare: 3 mm; l'errore è stato valutato in termini di errore quadratico medio;*
- ❖ *Frequenza di controllo dell'errore commesso: ogni 500 campioni (quindi ogni 20 s circa).*

Per quanto riguarda le *reti neurali*, il procedimento è stato simile: abbiamo testato diversi tipi di reti, variando l'ingresso, il numero di campioni da utilizzare per l'addestramento, la frequenza di controllo dell'uscita della rete, la soglia dell'errore oltre la quale considerare la corrispondenza non più valida ed il numero di campioni utilizzati per il conseguente riaddestramento, l'algoritmo di addestramento, la funzione di trasferimento, il numero di strati nascosti ed il numero di neuroni per strato.

Le reti che hanno fornito i migliori risultati e che sono state quindi scelte per il nostro studio sono le seguenti:

1. rete a 3 strati nascosti più uno d'uscita, 2 neuroni per ogni strato nascosto (1 per quello d'uscita), funzione di trasferimento sigmoideale negli strati nascosti e lineare tra l'ultimo strato e l'uscita e algoritmo di apprendimento quasi-Newtoniano. L'ingresso è costituito da tutte le coordinate dei marker (quindi la matrice d'ingresso risulta avere dimensioni $9 \times N$, dove N rappresenta la durata della seduta espressa in n° di campioni acquisiti alla frequenza di 26 HZ) e l'uscita dalle 3 coordinate della lesione (dimensioni $3 \times N$). Sono stati utilizzati 1000 campioni per l'addestramento iniziale, 200 campioni per il riaddestramento della rete esistente (nel caso l'errore commesso sia compreso tra 3 e 5 mm) e 1000 campioni per l'addestramento della nuova rete (nel caso l'errore sia superiore ai 5 mm);
2. Come la precedente, ma in questo caso sono stati utilizzati 500 campioni anziché 1000 per l'addestramento iniziale e 500 campioni per l'addestramento della nuova rete (nel caso l'errore sia superiore ai 5 mm);
3. In questo caso sono state implementate 3 diverse reti, ognuna a 3 strati nascosti più uno d'uscita, 2 neuroni per ogni strato nascosto (1 per quello d'uscita), funzione di trasferimento sigmoideale negli strati nascosti e lineare tra l'ultimo strato e l'uscita e algoritmo di apprendimento quasi-Newtoniano. L'ingresso di ogni rete è costituito dalle coordinate di 1 marker (quindi la matrice d'ingresso risulta avere dimensioni $3 \times N$) e l'uscita dalle 3 coordinate della lesione (dimensioni $3 \times N$); l'uscita finale è quindi costituita dalla media delle 3 stime effettuate separatamente dalle 3 reti. Sono stati utilizzati 1000 campioni per l'addestramento iniziale, 200 campioni per il riaddestramento della rete esistente (nel caso l'errore commesso sia compreso tra 3 e 5 mm) e 1000 campioni per l'addestramento della nuova rete (nel caso l'errore sia superiore ai 5 mm);
4. Uguale alla precedente, ma sono stati utilizzati 500 campioni anziché 1000 per l'addestramento iniziale e 500 campioni per l'addestramento della nuova rete (nel caso l'errore sia superiore ai 5 mm).

I 3 tipi di modelli e le 4 reti sono quindi stati utilizzati per stimare la corrispondenza in 20 frazioni provenienti da 16 pazienti del Database del *Georgetown University Medical Center* (Washington, DC). Tra questi vi sono 10 casi indicati come Control (C) caratterizzati da movimenti respiratori con una bassa deviazione standard e 10 casi indicati come Worst (W) in cui la deviazione standard è molto maggiore.

I risultati si possono riassumere nei seguenti punti (in cui i modelli e le reti sono indicati secondo i numeri dell'indice sopra riportato):

- ❖ I risultati ottenuti, in termini di errore quadratico medio, sono peggiori per i pazienti della classe W con tutti i metodi indagati;
- ❖ Tra i modelli di stato indagati, il numero 1 è risultato il più accurato nella stima dell'uscita in tutti i casi di controllo, probabilmente grazie al fatto che riceve in ingresso le prime componenti principali di movimento di ogni marker; esso commette però errori molto consistenti in quasi tutti i pazienti della classe W. Per questi è invece il modello 2 a fornire la stima migliore, ovvero l'unico che utilizza sia un modello quadratico che uno lineare, in base al valore del segnale esterno.
- ❖ Tra le reti neurali, la numero 2 ha effettuato la stima migliore nei pazienti di controllo in quasi tutti i casi, mentre nei pazienti della classe W non è stata riscontrata una prevalenza netta di una delle 4 reti indagate. Ciò che si è osservato è che le due reti a cui sono stati forniti 500 campioni per l'addestramento iniziale ed il riaddestramento durante la seduta hanno commesso errori inferiori rispetto alle reti corrispondenti a cui ne sono stati invece forniti 1000, utilizzando una porzione totale di segnale minore per addestrare.
- ❖ Confrontando tra loro i modelli e le reti che hanno fornito i migliori risultati, si è osservato che queste ultime hanno riportato performance migliori rispetto ai modelli, soprattutto nei pazienti della classe W, per i quali, in alcuni casi, esse hanno commesso un errore quadratico medio inferiore di un ordine di grandezza.

Analizzando i risultati ottenuti in rapporto alla deviazione standard del segnale respiratorio si può concludere che:

- ❖ se la deviazione standard è inferiore a 3 mm circa l'utilizzo della rete 2 o del modello 1 risulta equivalente;

- ❖ per una deviazione standard compresa tra 3 e 5 mm circa le reti 2 e 4 ed il modello 2 hanno fornito i risultati migliori;
- ❖ se la deviazione standard supera i 5 mm i risultati migliori sono stati ottenuti con l'utilizzo delle reti 2 e 4 in quasi tutti i casi.

Eventuali sviluppi futuri del lavoro potrebbero riguardare:

- ❖ l'implementazione del controllo lineare anche per il modello di stato numero 1;
- ❖ il calcolo della predizione con diversi modelli con valutazione in linea degli errori, implementando opportuni criteri di scelta basati sull'errore;
- ❖ selezionare i parametri che definiscono l'architettura della rete utilizzando criteri di ottimizzazione delle condizioni iniziali.

SUMMARY

The goal of this work is to compare different methods to estimate the internal/external correlation during the radiation treatment of extra-cranial tumors.

The problem is generated by the fact that during radio-therapy treatment of tumors located in the abdominal and thoracic regions, *organ motion* (i.e. the movement of the organs caused by physiological processes) negatively affects the treatment efficacy.

There are 2 different kinds of organ motion:

1. *Inter-fractional organ motion*: movements that can be only detected between one fraction and the following ones. This type of organ motion can be generated by phenomena like patient weight loss, tumor shrinkage or growth, modifications due to bladder or intestine physiological processes.
2. *Intra-fractional organ motion*: it is generated by processes that are detectable during a single therapy fraction as well, i.e. heart or aorta pulsation or breathing movement.

In our research we have focused our attention on intra-fractional organ motion, in particular breathing motion, and we have briefly summarized some of the existing techniques to quantify and compensate tumor movements: *Breath Hold*, *Respiratory Gating* or *Tumor Tracking*.

In particular, tumor tracking techniques try to track the tumor position in real-time and dynamically re-position the radiation beam. In order to do that, it's necessary to follow the tumor position in real time and develop a predictive model that can anticipate tumor motion; this is necessary to take into account the latencies in beam positioning.

An example of such approach is the *SynchronyTM Respiratory Tracking System*, a sub-system of the treatment robotic device *Cyberknife* (Accuray, Inc., Sunnyvale CA) used for the treatment of extra-cranial tumors, which move due to respiration. The RTS system combines the information coming from an infra-red positioning system, that monitors patient abdominal movements, with the information coming from a couple of X-ray

imagers, that provide accurate information on the internal tumor position; this is possible thanks to gold markers which are implanted near the lesion, and which are clearly visible in the X-ray images.

The infrared emitters are placed on the chest and abdomen of the patient, and the infrared tracking system records the emitters' movements at very high frequency. Even if the system provides a real-time information about the breathing movement of the patient, this could be not enough to determine the exact position of the lesion, because the external markers alone may reflect improperly the internal displacement generated by breathing motion. Consequently, X-ray images are acquired at the beginning of each fraction; these images show both the internal and the external markers and are therefore used to compute the existing correlation between internal and external movement. Due to the fact that breathing movements can severely change during the fraction, additional X-ray images are acquired during treatment and are used to update the model parameters.

The RTS system builds the correlation using a linear model, if a simple correspondence exists between internal and external markers, or a quadratic model otherwise.

Following the RTS system analysis, we have considered different methods for the computation of the internal/external correlation: linear and quadratic filters, Kalman filters, ARMA models, state models and neural networks. We have then decided to implement the state models and the neural networks for our application.

The *state model* infers tumor position by using information about the current coordinates of the external surrogates and a delayed observation where τ is the time delay. In this way it is possible to detect the first order breathing signal dynamics.

Once analyzed the equations that control the model, we have implemented different models and analyzed their performance varying the model parameters, such as the input signal provided to the model, the number of samples to be used for training, the control frequency of the output, the error threshold beyond which the correspondence is considered invalid and the time delay τ .

Starting from a preliminary evaluation, we chose to implement the following 3 models (I=input, O=output):

1. Quadratic model with I: first principal component of each marker coordinate, O: the modeler (x, y, z) coordinates;
2. Quadratic model with linear control and I: first principal component of marker 1 coordinates, O: the modeler (x, y, z) coordinates;
3. Quadratic model with I: first principal component of marker 1 coordinates, O: the modeler (x, y, z) coordinates;

The 3 models have been implemented by using quadratic equations, except for model number 2, where a linear model has been added as well; in this case, the linear or quadratic model are used according to specific positions of the external surrogate.

The other parameters were set as follows, for all models:

- *Initial training samples number*: 500;
- *Intra-fraction training samples number*: 500;
- *Error threshold (above which a re-training is required)*: 3 mm;
- *Output control frequency*: each 500 samples (i.e. every 20 seconds)

The procedure has been similar for the *neural networks* as well: we have tested different types of networks, changing the input, the number of samples to be used for training, the network output check frequency, the error threshold, the number of samples used for intra-fraction training, the transfer function, the number of hidden layers and the number of neurons per layer.

The networks that provided the best results and that have been chosen for our analysis are the following:

1. Network with 3 hidden layers and 1 output layer, 2 neurons for each hidden layer (1 for the output layer), sigmoidal transfer function for the hidden layers and linear between the last layer and the output, quasi-Newton learning algorithm, input composed by all marker coordinates (the input matrix dimension is $9 \times N$, where N represents the fraction duration in number of samples acquired at 26 Hz) and output

consisting of the 3 coordinates of the lesion (dimension $3 \times N$); the network was provided with 1000 samples for initial training, 200 samples for the re-training of the existing network (if the error is between 3 and 5 mm) and 1000 samples for the training of a new network (if the error exceeds the 5mm threshold);

2. Similar as above, but in this case the network was provided with 500 samples instead of 1000 for initial training and 500 samples for the training of the new network (in case the error exceeds the 5 mm threshold);
3. In this case we have implemented 3 different networks, each one with 3 hidden layers and 1 output layer, 2 neurons for each hidden layer (1 for the output layer), sigmoidal transfer function for hidden layers and linear between the last layer and the output, quasi-Newton learning algorithm. The input for each network consisted of one marker coordinates (that is, the input matrix dimension is $3 \times N$) whereas the output consisted of the 3 coordinates of the lesion ($3 \times N$ dimension); the final output is obtained by computing the average of the 3 estimations calculated by the 3 different networks. The network was provided with 1000 samples for initial training, 200 samples for the re-training of the existing network (if the error is between 3 and 5 mm) and 1000 samples for the training of a new network (if the error exceeds the 5mm threshold);
4. Similar as above, but in this case the network was provided with 500 samples instead of 1000 for initial training and 500 samples for the training of the new network (in case the error exceeds the 5mm threshold);

The 3 models and the 4 networks described above have been then used to estimate the correspondence in 20 fractions coming from 16 patients of the *Georgetown University Medical Center* (Washington, DC) database. Among those, there are 10 cases indicated as Control (C), which are characterized by a low standard deviation breathing signal and 10 cases indicated as worst (W) where the standard deviation is significantly higher.

The results can be summarized as follows (where the models and the networks are referred using the numbers listed above):

- ❖ The results obtained, in terms of mean square error, are worse for patients in the W class with all the analyzed methods;
- ❖ Among the implemented state models, model number 1 has provided the most accurate output estimation in all the control cases; however, it features consistent errors in almost all the patients belonging to the W class. For these patients, the best results were given by model number 2, which is the only one that uses a mixed quadratic and a linear method;
- ❖ As far as neural networks are concerned, network number 2 has computed the best estimation for most of C patients. For the W class patients the situation is different, and there is no real prevalence of one of the investigated networks. What can be seen in those cases is that the 2 networks provided with 500 samples (for initial training and for the re-training during treatment) have smaller errors if compared to the corresponding networks provided with 1000 samples; in addition to this, they have also used a smaller portion of the signal for the intra-fraction training;
- ❖ By comparing the models and the networks that have provided the best results, it can be noticed that neural networks obtained better performance if compared to state models, especially for the W class patients, where in some cases the mean square error was one order magnitude smaller.

By observing the breathing signal standard deviation it can be inferred that:

- ❖ If the standard deviation is smaller than 3 mm the use of network 2 or model 1 is more or less equivalent;
- ❖ For those patients where the standard deviation is in the range of 3 – 5 mm, networks 2 and 4 and model 2 have provided the best results;
- ❖ If the standard deviation is greater than 5 mm, then the best results have been obtained with networks 2 and 4 in more or less all cases.

Possible future developments may include:

- ❖ The implementation of a linear control for state model number 1;

- ❖ The simultaneous prediction with multiple models/networks with on-line computation of prediction errors, in order to implement error-based selection criteria;
- ❖ To select the architecture parameters for ANN models by implementing optimization criteria for the initialization conditions.

CAPITOLO 1 – Organ Motion in radioterapia e sua compensazione

Scopo di questo capitolo è introdurre brevemente la radioterapia ed il percorso che affronta un paziente che si sottopone a questo tipo di trattamento. Verrà poi presentata la problematica dell'*organ motion* intra- e inter-frazione e le principali tecniche per la sua compensazione, con particolare attenzione al *Tumor Tracking*.

1.1 La radioterapia

La radioterapia è una metodologia di trattamento di forme tumorali che utilizza radiazioni ionizzanti al fine di danneggiare o distruggere cellule tumorali. Essa può essere eseguita sfruttando sorgenti radioattive o radiazioni esterne [1]. L'effetto biologico delle radiazioni consiste nel danneggiamento del corredo genetico della cellula, che porta a morte cellulare (apoptosi) o agisce inibendone la replicazione.

Negli scorsi 50 anni la radioterapia è stata utilizzata con considerevole successo per trattare una vasta gamma di lesioni cerebrali, compresi tumori maligni, benigni e malformazioni vascolari. E' stata inoltre utilizzata per trattare nevralgie del trigemino ed epilessia [1]. Ad oggi lo standard di accuratezza richiesto nel rilascio della radiazione nel trattamento di lesioni cerebrali si aggira nell'intervallo di 1-2 mm [2]; risulta quindi evidente che anche il più piccolo movimento da parte del paziente può compromettere il trattamento. Tale livello di accuratezza è stato tradizionalmente ottenuto immobilizzando rigidamente il paziente in una struttura (*frame*) che definisce un sistema di coordinate solidale al paziente per configurare il fascio di radiazioni incidente (figura 1.1).

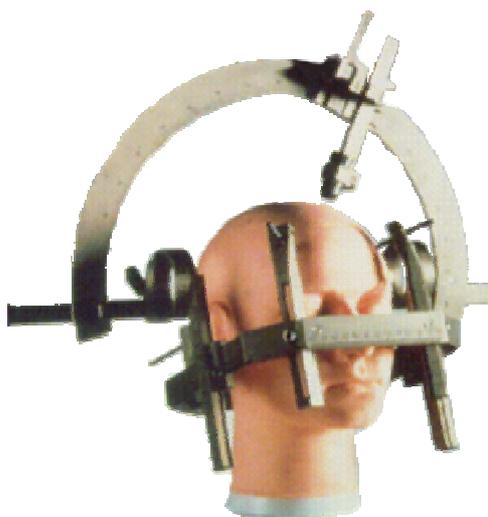


Figura 1.1: esempio di frame per radioterapia cranica.

I test eseguiti con fantocci hanno dimostrato che tale approccio è caratterizzato da una precisione di 1-2 mm nell'allineamento della distribuzione della dose, ma che presenta altresì alcuni aspetti negativi: è invasivo ed è utilizzabile solo nei distretti corporei nei quali è possibile ipotizzare un legame di corpo rigido tra anatomia del distretto e frame di riferimento [1].

Sono stati quindi sviluppati metodi alternativi per superare tali limitazioni, che verranno successivamente presentati, anche se va tenuto presente che eventuali movimenti del paziente possono comunque compromettere la corretta distribuzione della dose. E' quindi importante caratterizzare il movimento che verosimilmente potrebbe presentarsi durante il trattamento *frameless* (senza l'ausilio di un *frame*) [1], non solo nel caso di lesioni cerebrali, ma ancor più nel trattamento di lesioni extracraniche. Infatti, negli ultimi anni la radioterapia sta trovando largo utilizzo anche nel trattamento di tumori dei distretti toracico e addominale, per i quali è però necessario adottare strategie di gestione del movimento interno degli organi, dato che l'efficacia del trattamento è strettamente correlata alla capacità di colpire il bersaglio (paragrafo 1.3).

1.2 L'iter di trattamento del paziente in radioterapia

Il paziente, al quale è stato diagnosticato un tumore curabile con la radioterapia con fasci esterni, dopo una prima visita del radioterapista, effettua una seduta di simulazione. Il primo passo durante la simulazione è quello di effettuare una scansione TAC al paziente al fine di valutare l'anatomia interna della lesione tumorale e delle strutture critiche circostanti. Infatti, prima di sottoporre il paziente alle sedute di radioterapia, è necessario valutare margini di sicurezza tali da assicurare una copertura del target per tutta l'estensione del movimento. In generale, per trattamenti di lesioni polmonari, viene in primo luogo determinato il volume della massa tumorale (*Gross Target Volume, GTV*), al quale viene aggiunto un margine di sicurezza che includa eventuali estensioni microscopiche (che aggiunto al GTV dà luogo al *Clinical Target Volume, CTV* [3]). Seguendo le linee guida ICRU 62 (*International Commission on Radiation Units and Measurements*, [3]) viene definito il *Planning Target Volume (PTV)* aggiungendo al CTV anche l'*Internal Margin* ed il *Setup Margin*, ovvero dei margini di sicurezza che considerino le variazioni di setup ed i movimenti degli organi e del paziente stesso. L'*internal margin* comprende quindi per definizione sia il movimento inter-frazione che quello intra-frazione (che verranno esposti nel paragrafo 1.3) [4][5][6].

E' fondamentale per questa fase che al paziente sia associato un sistema di assi cartesiani centrato su punti riproducibili. L'apparecchiatura deve quindi essere dotata di un sistema di laser mobili di centratura ed il paziente posizionato con un opportuno sistema di immobilizzazione.

Le moderne tecnologie permettono la verifica e la correzione della posizione del paziente con sistemi sempre più accurati; essi si basano *sull' image guidance* e verranno trattati nel paragrafo 1.3.2.

Al termine di questa fase si ottiene una ricostruzione tridimensionale dell'anatomia interna del paziente, utile per lo studio dosimetrico, la definizione di un set up univoco ed un sistema di coordinate solidale con il paziente e non con le apparecchiature.

Sulle sezioni TAC vengono poi disegnati dal medico radioterapista i volumi degli organi critici ed il CTV e viene definito il PTV; la scelta della posizione dell'isocentro e della geometria dei campi completa la fase di pianificazione della terapia. Al momento del

trattamento è necessario calcolare quindi gli spostamenti da eseguire sul paziente lungo le direzioni cranio-caudale, latero-laterale e antero-posteriore per passare dal centro di coordinate individuato in TAC all'isocentro di trattamento.

1.3 Organ motion in radioterapia

Si definisce *organ motion* il movimento che alcuni organi compiono in condizioni basali per effetto di processi fisiologici [7]. Il fenomeno si presenta quindi nei distretti corporei nei quali i processi fisiologici implicano spostamenti o deformazioni delle strutture interne. E' quindi evidente che il distretto cranico non sia soggetto ad *organ motion*, mentre lo siano le zone toraciche e addominali dove l'apparato digerente, l'apparato respiratorio, il sistema cardiocircolatorio e l'apparato escretore generano, durante la loro attività, spostamenti non trascurabili. Dal momento che le lesioni tumorali sono solidali con la struttura sulla quale si trovano, anch'esse risultano soggette a movimento qualora si trovino in posizione toracica o addominale; l'ampiezza di tale movimento dipende dalla corrispondente collocazione anatomica del tumore. E' stato stimato che lesioni della zona addominale e toracica possono muoversi fino a 40 mm durante la respirazione [7].

Analizzando la problematica dal punto di vista radioterapico, si tende a classificare i fenomeni di *organ motion* su base temporale [8]:

- *Organ motion inter-frazione*, ovvero movimenti che sono apprezzabili solo tra una seduta di trattamento e l'altra (cioè in un tempo sull'ordine dei giorni) e non all'interno della stessa seduta. Si ritiene che questa tipologia di *organ motion* riguardi per lo più organi appartenenti all'apparato digerente o che sono prossimi ad esso [9]. Un esempio emblematico si osserva durante il trattamento della prostata: infatti, la sua posizione dipende in gran parte dal riempimento di retto e vescica e ciò fa sì che cambi giorno per giorno in modo strettamente correlato con le funzioni intestinali. Oltre a ciò, i movimenti inter-frazione sono anche causati da eventuali riduzioni (*tumor shrinkage*) o accrescimenti (*tumor growth*) della massa tumorale, rotazioni e traslazioni della stessa rispetto alle strutture ossee e perdita o aumento del peso del paziente a causa della radioterapia stessa o di altre terapie in corso [4].

- *Organ motion intra-frazione*, ovvero dovuto a processi i cui effetti sono apprezzabili anche all'interno dell'arco temporale di una singola seduta di trattamento. In questo caso si ritiene che i principali responsabili del movimento siano il ciclo respiratorio, la contrazione cardiaca e la pulsazione dell'aorta [9]. Di questi 3 fattori la respirazione costituisce la causa principale dell'*organ motion* intra-frazione. Durante l'inspirazione si ha infatti la contrazione del diaframma e dei muscoli intercostali; il diaframma si muove conseguentemente verso il basso, aumenta il volume della cavità toracica fino al 75% e si ha un'espansione polmonare[10][11]. Gli intercostali esterni si contraggono per elevare le costole inferiori e lo sterno si muove verso l'esterno, facendo aumentare la dimensione antero-posteriore della cavità toracica [10][12][13]. L'espirazione avviene invece in modo passivo.

Appare quindi chiaro come l'anatomia interna possa cambiare significativamente sia durante il trattamento che tra un trattamento e l'altro. Queste modifiche anatomiche non vengono tenute in considerazione esplicitamente nella radioterapia a fasci esterni e per questo vengono introdotti errori nel rilascio della dose [4].

Se il movimento respiratorio non viene considerato durante l'acquisizione TAC, tale movimento fa sì che diverse parti dell'oggetto si muovano dentro e fuori dalla finestra di acquisizione dello scanner TAC, causando artefatti che producono una distorsione del Target Volume ed un'informazione volumetrica e di posizione non corretta [4]. Per questo motivo la scansione pretrattamento ottimale si ottiene utilizzando modalità di acquisizione dinamiche come la TAC 4D (paragrafo 1.3.1).

1.3.1 Valutazione dell'organ motion in fase di pianificazione

La TAC 4D è una scansione TAC 3D risolta in tempo, con la quale è possibile cioè incorporare direttamente il movimento degli organi nella pianificazione e decidere quindi quale tipologia di trattamento utilizzare [14].

Nella TAC 4D vengono acquisite immagini volumetriche in diverse fasi del ciclo respiratorio, idealmente in ogni fase. Le tecnologie TAC attuali acquisiscono le fette in modo seriale, ovvero fetta dopo fetta (anche se gli scanner multidetettore attuali possono

acquisire fino a 16 fette alla volta, in linea di principio l'acquisizione in diverse posizioni del lettino è ancora seriale; nelle le scansioni TAC elicoidali i dati in corrispondenza di diverse posizioni del lettino sono acquisiti continuativamente, ma comunque in modo consequenziale). Di conseguenza, per ottenere un'informazione risolta in tempo durante movimenti periodici, è necessario ricostruire diverse immagini in ogni posizione del lettino, in un intervallo temporale che sia equivalente alla durata di un ciclo respiratorio completo [14]. Durante il processo di acquisizione delle immagini, mentre il paziente viene scansionato viene acquisito il segnale respiratorio simultaneamente. Le immagini ottenute vengono elaborate in insiemi di immagini 3D individuali in base alla fase respiratoria durante la quale sono state acquisite; vengono cioè assemblati i dati che sono spazio-temporalmente coerenti [4][14].

Tramite questa tecnica è quindi possibile non solo ridurre gli artefatti da movimento che caratterizzano le scansioni TAC 3D, ma anche includere nell'imaging 4D l'informazione di movimento del tumore e degli organi [4].

E' importante sottolineare che, poiché la quantità di immagini derivanti da una scansione TAC 4D è circa 10 volte maggiore rispetto ad una normale acquisizione TAC, il processo di pianificazione necessita di un'automatizzazione, ottenuta ad esempio tramite la *deformable image registration*. Tale tecnica permette di mappare un'immagine 3D relativa ad una fase respiratoria (ad es. l'inspirazione) ad un'altra fase (ad es. l'espiazione). Una volta stimate le trasformazioni tra le varie fasi, è possibile automatizzare la definizione dei contorni, la pianificazione e la valutazione sui diversi insiemi di dati (figura 1.2) [4].

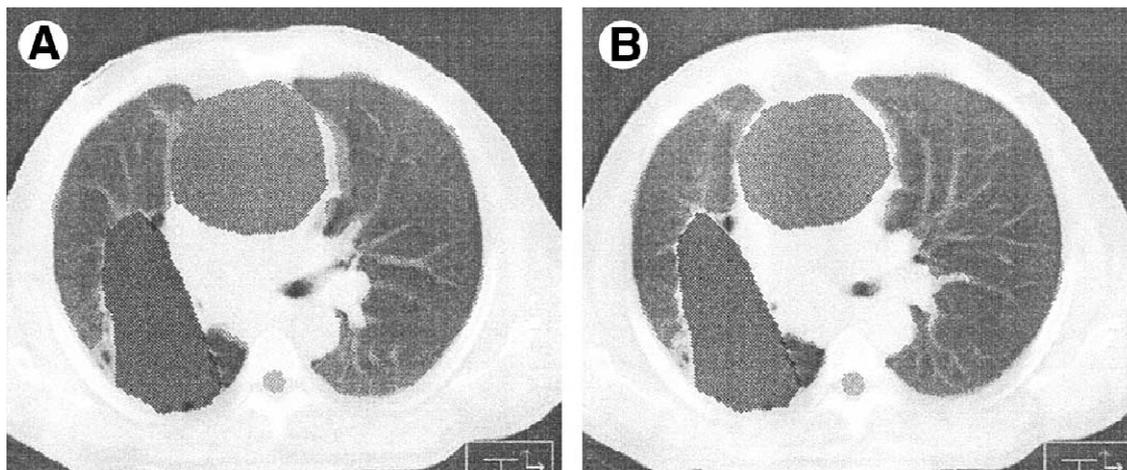


Figura 1.2: esempio di scansione TAC in cui sono visibili il PTV, i polmoni, il cuore e la colonna vertebrale. L'anatomia ricavata dalla scansione TAC in fase di inspirazione (pannello B) è stata mappata nelle altre scansioni delle altre fasi usando le matrici di trasformazione della deformable registration [4].

1.3.2 Compensazione dell'organ motion inter-frazione

Le strategie adottate per ridurre gli effetti dell'*organ motion* inter-frazione sfruttano metodi basati sull'*image guidance*, i quali prevedono l'acquisizione di immagini (radiografiche o ad ultrasuoni) del paziente immediatamente prima della somministrazione della dose, con lo scopo di identificare quotidianamente l'esatta posizione della lesione. Infatti, nonostante gli sforzi effettuati per immobilizzare il paziente al momento della terapia, vi sono incertezze residue riguardanti la posizione del tumore e dei tessuti sani. Senza l'ausilio dell'*image guidance* pre-trattamento eventuali spostamenti della lesione dovuti a movimenti del paziente, modifiche dell'anatomia interna o della forma del tumore potrebbero far sì che la dose desiderata non venga rilasciata correttamente [15].

Le principali tecniche *image guided* adottate per minimizzare l'*organ motion* inter-frazione sono le seguenti:

- ❖ *Immagini radiografiche a mega-voltaggio*: un primo metodo per acquisire immagini dell'anatomia interna del paziente che deve essere radio-trattato utilizzava immagini prodotte dal fascio di trattamento stesso, ovvero con radiazioni X dell'ordine dei mega-elettronvolt. Tali immagini sono comunemente chiamate immagini portali. Le radiografie ottenute usando raggi X di tale energia sono però caratterizzate da un contrasto minore rispetto a quelle utilizzate per l'imaging

diagnostico convenzionale [15]. Usando il fascio di trattamento la posizione dei riferimenti ossei in relazione al campo di trattamento viene comparata con immagini di riferimento prodotte durante il processo di pianificazione, ed è quindi possibile effettuare una correzione della posizione del paziente. Molti tumori non sono però in diretta correlazione con la struttura ossea e alcuni tessuti molli possono muoversi considerevolmente rispetto ad essa. Un metodo efficiente per individuare la posizione di tessuti molli consiste nell'impiantare marker radiopachi in prossimità della lesione, metodo che viene utilizzato per perfezionare la localizzazione di organi quali prostata [16], polmoni [17], pancreas [18] e fegato [15][19].

- ❖ *Immagini radiografiche dell'ordine dei kilo-voltaggio*: essendo le strutture tumorali o i surrogati non sempre individuabili nelle immagini portali, a causa del loro scarso contrasto, sono stati introdotti nella pratica clinica tubi a raggi X di tipo diagnostico (tensione fra anodo e catodo dell'ordine dei kV) e rilevatori di raggi X efficienti (pannelli a stato solido). Tali apparecchiature forniscono un miglior contrasto per le strutture ossee e per i marker metallici, i quali vengono discriminati a dosi molto inferiori. La fluoroscopia a kV viene utilizzata invece per registrare con continuità il movimento dei marker prima di ogni frazione [20] o durante la frazione stessa [15][17]. Una volta nota la posizione del bersaglio, il paziente viene posizionato in modo che il fascio radiante sia centrato sul target. Il posizionamento avviene tramite un lettino di trattamento dotato di 4 o 6 gradi di libertà e in grado di muoversi sotto il controllo diretto degli operatori.
- ❖ *Imaging a doppia proiezione*: Questa tecnica sfrutta le coppie di immagini acquisite da 2 tubi a raggi X ortogonali. Il vantaggio di tale tecnica è la possibilità di localizzare le strutture visualizzate (ad esempio i marker radio-opachi) nello spazio 3D, sfruttando algoritmi di ricostruzione stereoscopica. Una delle possibili implementazioni di questa tecnica è rappresentata dal sistema *ExacTrac X-Ray 6D*, il quale risulta da un'integrazione di 2 sottosistemi: 1) un sistema di localizzazione ottico (*ExacTrac*) basato su infrarossi (IR) per posizionare il paziente e controllare in modo preciso i movimenti del lettino di trattamento e 2) un sistema di imaging a raggi X dell'ordine dei kV (*X-Ray 6D*) tramite il quale è possibile verificare e

riaggiustare la posizione attraverso l'anatomia interna o marker impiantati [21] (figura 1.3).



Figura 1.3: sistema a raggi X con configurazione obliqua delle proiezioni dei 2 dispositivi di imaging a raggi X [21].

- ❖ *Computed Tomography (CT) on rails*, sviluppata per effettuare scansioni del paziente in modo che il *gantry CT* si muova su una coppia di rotaie orizzontali anziché essere il paziente a muoversi attraverso il *gantry* su di un lettino mobile, come avviene nelle ordinarie scansioni TAC diagnostiche [22]. La CT on rails, posizionata direttamente in sala di trattamento, permette di effettuare un'acquisizione CT immediatamente prima dell'irradiazione, senza muovere il paziente dal lettino di trattamento sul quale è posizionato.
- ❖ *Conebeam Computed Tomography*, che permette l'acquisizione dell'informazione volumetrica del paziente subito prima del trattamento. Vi sono 2 diverse tipologie

di *conebeam*: la prima utilizza il fascio di trattamento stesso [22][23] ed è detta *Megavoltage conebeam CT (MVCBCT)*; essa sfrutta il fascio radiante dell'acceleratore lineare ed un sensore *flat panel* per acquisire una serie di proiezioni 2D a basso dosaggio dalle quali vengono ricostruite le informazioni volumetriche 3D, che vengono poi confrontate con la scansione TAC di pianificazione. La seconda tecnica, detta *kV conebeam (kVCBCT, figura 1.4)*, è quella più utilizzata e sfrutta invece un tubo a raggi X dell'ordine dei kV ed un pannello addizionali, i quali vengono montati sulla struttura rotante del LINAC.



Figura 1.4: esempio di kVCBCT.

- ❖ Un altro metodo utilizzato per ovviare agli errori di setup nel caso di trattamento della prostata prevede l'utilizzo di tecniche basate sugli ultrasuoni [24], ad esempio tramite il sistema BAT (*B mode Acquisition and Targeting*). Il processo inizia con il trasferimento al sistema ad ultrasuoni dei dati riguardanti l'isocentro ed il contorno degli organi, provenienti dalle scansioni TAC. L'operatore cattura in sequenza immagini trasversali e sagittali ed il sistema mostra i contorni TAC sulle

immagini ad ultrasuoni. Gli eventuali disallineamenti vengono corretti manovrando i contorni TAC sagittali e trasversali tramite un menu *touch screen* in modo da sovrapporre correttamente le immagini US e TAC. Dopo l'allineamento il sistema mostra gli spostamenti del lettino di trattamento necessari per allineare i campi [24].

La possibilità di utilizzare tecniche di radioterapia altamente conformazionale, limitando il rilascio di dose al di fuori del target, porta ad una esigenza ancora maggiore di localizzare con accuratezza il target, sia in fase di pianificazione che nelle sedute di trattamento. È necessario inoltre evitare di fornire una dose insufficiente al tessuto tumorale. Infine, l'accuratezza nella localizzazione richiesta aumenta ancora di più nel caso venga ridotto il numero di frazioni e la dose per frazione venga quindi aumentata [15].

1.3.3 Compensazione dell'organ motion intra-frazione

Abbiamo visto come nella pianificazione dei trattamenti radioterapici sia necessario adottare un appropriato margine di sicurezza al volume da irradiare; ciò comporta un aumento considerevole del volume trattato, soprattutto nel caso di lesioni toraciche ed addominali soggette a movimenti conseguenti alla respirazione. Se consideriamo ad esempio un tumore di 1 cm di raggio, essendo il rapporto tra il raggio ed il volume di una sfera cubico, un margine di sicurezza di 1 cm comporterebbe un aumento di circa 8 volte del volume irradiato. Data l'entità dello spostamento, tale margine potrebbe comunque non essere sufficiente in alcuni casi; aumentando il margine a 2 cm si avrebbe così un incremento di 27 volte del volume irradiato [25].

L'obiettivo della radioterapia è quello di rilasciare un'elevata dose al tumore minimizzando quanto più possibile la dose ricevuta dai tessuti sani circostanti; si vuole quindi irradiare solo il CTV, dove risiede effettivamente la lesione neoplastica. Per fare ciò, risulta estremamente importante monitorare l'eventuale movimento del CTV, in modo da assicurare la corretta distribuzione della dose e, in base all'informazione di movimento acquisita, adattare la posizione del fascio con una delle tecniche che verranno successivamente esposte [25][26].

1.3.3.1 Metodi di Breath Hold (BH)

Il *deep inspiration breath hold (DIBH)* è una tecnica che prevede la sospensione dell'atto respiratorio in una fase predefinita, compatibilmente con le capacità respiratorie del paziente. Vi sono diverse implementazioni, che differiscono per come viene realizzata l'interruzione del respiro:

- ❖ Nel *self held breath hold* il paziente esegue sedute di simulazione nelle quali viene istruito verbalmente affinché effettui respiri riproducibili, inalazioni profonde e sospenda quindi la respirazione in una determinata fase del ciclo respiratorio; deve quindi restare immobile per 10-15 secondi, tempo durante il quale viene erogata la dose, potendo considerare la posizione del tumore fissa in questo lasso temporale [27]. Se il *self held breath hold* viene eseguito senza monitoraggio respiratorio viene fornito al paziente un interruttore che può premere quando è pronto a trattenere il respiro, in modo che il terapeuta possa accendere il fascio; rilasciando lo stesso pulsante il fascio viene disabilitato. Per monitorare invece il segnale respiratorio viene generalmente utilizzato un dispositivo in commercio, il *Real-time Position Management (RPM)*, Varian Medical Systems, Palo Alto, CA), nel quale un parallelepipedo di plastica con alcuni marker riflettenti su uno o più lati viene posizionato sull'addome del paziente. Tramite il sistema RPM vengono monitorate la respirazione del paziente ed il rilascio della dose. Questa tecnica richiede che il paziente trattienga il respiro volontariamente durante una specifica fase del ciclo respiratorio. Il principale vantaggio è dato dal fatto che la respirazione del paziente viene costantemente controllata ed il fascio viene automaticamente spento se la dinamica del *breath hold* devia da quella prestabilita [27].
- ❖ Il controllo della respirazione può anche avvenire per mezzo di apparecchiature (*Active Breathing Control, ABC*, [28]) le quali arrestano automaticamente la respirazione al momento opportuno, rendendo la sospensione del respiro più riproducibile. L'apparecchiatura ABC è composta da uno spirometro che misura la traccia respiratoria, connesso ad una valvola a palloncino che controlla l'inspirazione e l'espiazione del paziente, il quale respira normalmente attraverso l'apparato. L'operatore specifica il volume polmonare e la fase del ciclo respiratorio ai quali attivare il sistema; il segnale respiratorio viene quindi

processato e al raggiungimento della fase prestabilita la valvola viene gonfiata tramite un compressore per un determinato tempo, bloccando così il movimento respiratorio del paziente [28].

1.3.3.2 Respiratory Gating

Il *respiratory gating* è una tecnica in cui, come nel caso del *breath hold*, il movimento respiratorio non viene compensato direttamente, ma viene invece erogata la dose solo durante una specifica porzione del ciclo respiratorio. Ciò significa che, anziché muovere il fascio radiante durante l'attivazione, viene monitorato il ciclo respiratorio del paziente tramite l'acquisizione di un segnale esterno (ad es. con metodi spirometrici od ottici) o marker impiantati internamente ed il fascio viene spento ogni qualvolta il target esca da una finestra prestabilita, detta appunto *gate*. La dose viene quindi erogata solo in una determinata frazione del ciclo (figura 1.5) [27][29]. Nelle tecniche di gating si definisce *duty cycle* il rapporto tra il tempo in cui il fascio radiante è attivo rispetto al tempo totale del trattamento e rappresenta un indice dell'efficienza della tecnica. Viene invece detto *movimento residuo* [30] il movimento che il tumore effettua durante la finestra temporale in cui idealmente si considera nota e fissa la sua posizione. La scelta dell'ampiezza del gate risulta quindi un compromesso tra l'esigenza di avere un *duty cycle* elevato e quella di minimizzare il movimento residuo [27].

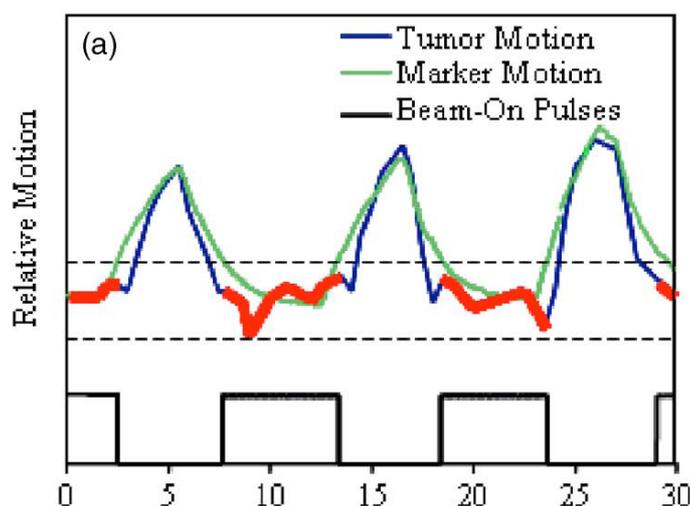


Figura 1.5: comparazione del movimento del marker esterno (verde) con quello della lesione tumorale (blu). La soglia di gating viene settata sulla base del movimento del blocco esterno dei marker. Sono indicati in rosso gli istanti temporali in cui il fascio radiante viene acceso [27].

I metodi appena descritti possono ottenere lo stesso scopo, ognuno con diversi vantaggi e svantaggi [4]. Ad esempio, l'applicabilità delle tecniche di DIBH è limitata dal paziente e dalla sua capacità di collaborazione; è stato calcolato che circa il 60% dei pazienti affetti da cancro ai polmoni presso il *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (MSKCC) non sono in grado di eseguire la manovra richiesta con una riproducibilità sufficiente da consentire l'utilizzo delle tecniche di breath hold. Queste tecniche presentano però il vantaggio che sia la simulazione che i trattamenti risultano più efficienti rispetto alle tecniche di gating con *free breathing*, in quanto la radiazione viene rilasciata continuamente durante la sospensione del respiro [27].

Un metodo alternativo ai precedenti per far fronte alle problematiche derivanti dal movimento respiratorio è rappresentato dal *tumor tracking*.

1.3.3.3 Tumor Tracking

Il *tumor tracking* è una tecnica che prevede di tener traccia della posizione del tumore in real time e di riposizionare il fascio radiante dinamicamente in modo che segua il movimento della lesione, dovuto all'organ motion intra-frazione. Ciò permette, in condizioni ideali, di diminuire l'entità del volume di sicurezza da considerare, mantenendo però un duty cycle ideale del 100% nel rilascio della dose [31].

Per mettere in pratica questo metodo con successo è però necessario [27]:

1. identificare la posizione del tumore in tempo reale;
2. sviluppare modelli predittivi in grado di anticipare il movimento del tumore per tener conto delle latenze nel posizionamento del fascio;
3. riposizionare il fascio tenendo conto dei ritardi di riposizionamento del gantry o di scansione;
4. adattare la dosimetria ai cambiamenti del volume polmonare e della posizione delle strutture critiche durante il ciclo respiratorio.

Determinazione della posizione del tumore

La localizzazione della posizione del tumore è alle base delle procedure di tracking in tempo reale. Ad oggi ci sono 4 possibili tecniche di localizzazione del tumore durante il trattamento:

1. Imaging del tumore stesso tramite fluoroscopia;
2. Imaging dei marker impiantati in prossimità del tumore;
3. Ricostruzione della posizione del tumore a partire da un segnale surrogato del movimento respiratorio;
4. Tracciamento non radiografico di un dispositivo attivo o passivo impiantato nel tumore.

Per quanto riguarda la prima alternativa, è possibile talvolta localizzare il tumore direttamente tramite immagini radiografiche o fluoroscopiche acquisite durante il trattamento [32]. Questo però vale di norma solo per lesioni isolate che presentino un elevato contrasto rispetto al background, e richiede l'implementazione di tecniche di segmentazione automatica per rilevare il movimento della lesione.

In seconda istanza, è possibile sfruttare marker radiopachi ad elevato numero atomico (figura 1.6) [33][34]. Le limitazioni in questo caso sono legate alle procedure di impianto, che possono determinare rischi non trascurabili per il paziente nel caso di lesioni polmonari. Inoltre, i marker impiantati possono migrare rispetto alla posizione originale di impianto, rendendo di fatto i marker stessi dei surrogati meno affidabili per la localizzazione del tumore. Se viene utilizzato un solo marker, non è possibile determinare attraverso le immagini se esso si sia mosso rispetto al tumore; utilizzando invece 3 o più marker, è possibile quantificare rotazione e traslazione del tumore e un eventuale migrazione del marker, monitorando la distanza tra i marker stessi. Marker in oro sono visibili nelle immagini fluoroscopiche con esposizioni di circa 0,18 mGy per immagine [27][34].

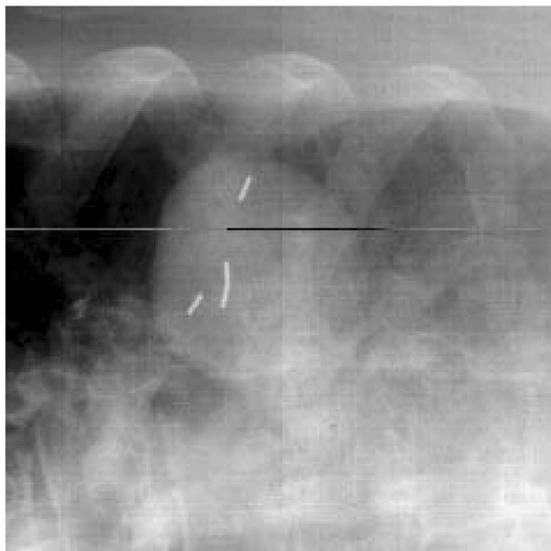


Figura 1.6: tumore polmonare osservato tramite detettori di tipo *flat panel* di silicio amorfo, facenti parte del *CyberKnife image-guided radiosurgery system*. Sono visibili 4 marker in oro[27].

Per minimizzare l'esposizione del paziente alle radiazioni, possono essere adottate tecniche di tracking ibride che combinano un imaging radiografico saltuario con un monitoraggio continuo del segnale respiratorio esterno, basandosi sull'ipotesi che il movimento dei surrogati esterni possa predire accuratamente la posizione interna del tumore nell'intervallo temporale tra 2 acquisizioni successive [27][35].

La terza tecnica (facendo riferimento all'elenco sopra riportato) prevede di predire la posizione del tumore a partire da surrogati esterni del segnale respiratorio. In situazioni in cui le tecniche fluoroscopiche non sono applicabili, è necessario infatti dedurre la posizione del tumore dal segnale respiratorio esterno. Se la correlazione fosse semplice e stazionaria potrebbe essere sufficiente misurare tale segnale prima del trattamento tramite un fluoroscopio e utilizzarlo per predire successivamente la posizione tumorale durante la seduta. La fisiologia del movimento respiratorio suggerisce tuttavia che una correlazione stazionaria non rispecchia, in molti casi, il vero andamento del segnale respiratorio [35][36][37]. Una correlazione non stazionaria deve essere monitorata ed aggiornata continuamente durante il trattamento tramite l'acquisizione di immagini della posizione tumorale sincronizzata con il segnale respiratorio [27].

Un esempio di sistema ibrido per il tracking del respiro è rappresentato dal sistema *SynchronyTM Respiratory Tracking System*, un sottosistema del dispositivo robotico di trattamento *Cyberknife* (Accuray, Inc., Sunnyvale CA) per il trattamento di tumori extracranici che si muovono in conseguenza della respirazione [38]. Il sistema RTS combina l'informazione proveniente da un sistema di sensori di posizione ad infrarossi, che monitora il movimento dell'addome del paziente, con quella fornita da coppie di immagini a raggi X, che forniscono invece un'informazione accurata sulla posizione interna del tumore, similmente a quanto accade nel sistema ExacTrac precedentemente descritto. Gli emettitori ad infrarossi vengono posizionati sul petto e sull'addome del paziente ed il sistema di tracking ad infrarossi registra il movimento degli emettitori. I marker esterni posizionati possono essere rilevati automaticamente con metodi di localizzazione ottica a frequenze molto elevate: le posizioni aggiornate vengono trasmesse all'unità di controllo più di venti volte al secondo [39].

Anche se il sistema di tracking fornisce un'informazione real time riguardo il movimento respiratorio del paziente, ciò potrebbe non essere sufficiente a determinare la posizione precisa della lesione, in quanto i marker esterni da soli non possono riflettere adeguatamente lo spostamento interno causato dal movimento respiratorio. Ad uno spostamento esterno molto ampio può corrispondere uno interno molto contenuto o potrebbe accadere che la superficie toracica si muova in direzione verticale ed il diaframma si muova internamente in direzione orizzontale nello stesso istante. Sono state osservate escursioni degli emettitori esterni di 2 mm associate a movimenti della lesione di 20 mm [39]. Inoltre, il movimento respiratorio può variare considerevolmente da paziente a paziente e anche nello stesso paziente l'inalazione può avere pattern di movimento diversi dall'esalazione (isteresi, figura 1.7) [25].

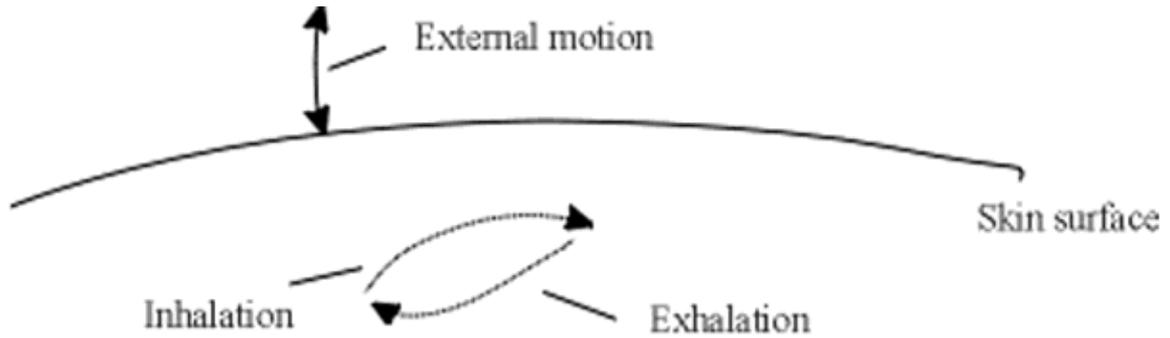


Figura 1.7: movimento dei marker esterni in corrispondenza dell'inspirazione/espiazione [25].

Per risolvere questi problemi è necessario avere dei riferimenti solidali alla lesione grazie ai quali effettuare procedure di navigazione e tracking. Mentre ad esempio in chirurgia ortopedica è possibile fare riferimento alle strutture ossee, nel caso dei tessuti molli non vi è una struttura analoga cui far riferimento. I tessuti molli sono infatti deformabili e difficili da rilevare tramite radiografie X. Per ovviare a questo problema prima del trattamento vengono impiantati dei marker radiopachi vicino alla lesione; al sistema ad infrarossi viene quindi affiancato un sistema di 2 tubi a raggi X, con assi di visualizzazione ortogonali, che registrano la posizione di marker radiopachi solidali alla lesione tumorale (figura 1.8).

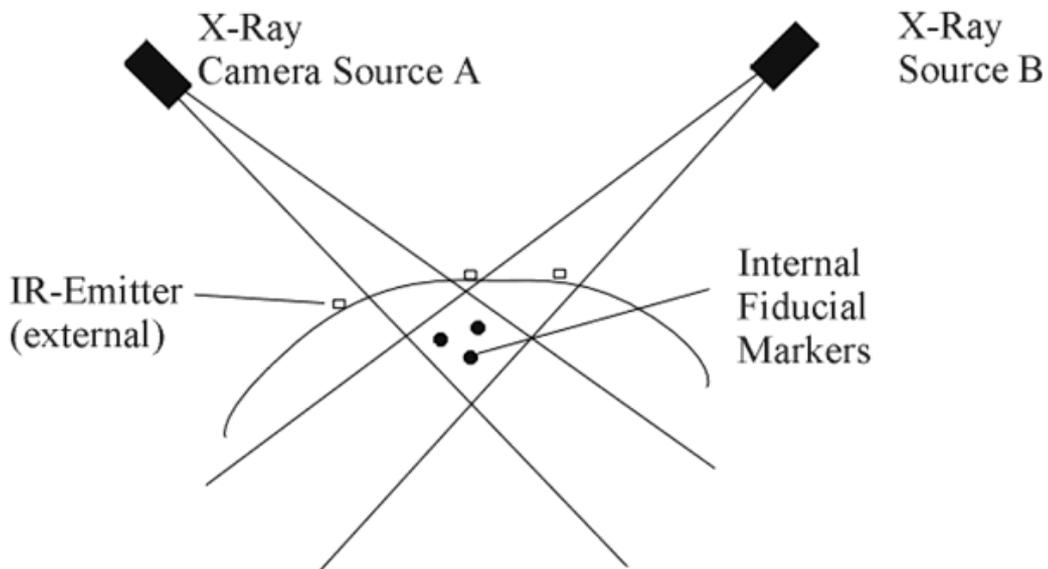


Figura 1.8: sistema d'integrazione tra emettitori ad infrarossi, tubi a raggi X stereotassici e marker interni impiantati [25].

Al momento del trattamento le stereo immagini a raggi X vengono quindi utilizzate per determinare la posizione precisa dei marker, e quindi della lesione. La loro posizione non può essere monitorata in real time, ma viene determinata circa ogni 10 secondi, per evitare un'eccessiva esposizione del paziente alle radiazioni ed una frequenza di attivazione del generatore di raggi X troppo elevata. Poiché né i marker esterni né quelli interni acquisiti a bassa frequenza sono sufficienti da soli ad assicurare un tracciamento adeguato del tumore, le immagini a raggi X vengono sincronizzate con il tracking ottico dei marker esterni (figura 1.9). Il primo passo durante il trattamento consiste quindi nello stabilire la correlazione esistente tra il movimento esterno e quello interno sfruttando una serie di immagini a raggi X che mostrano i marker interni ed esterni simultaneamente [39].

Il principale vantaggio associato a questo metodo sta nel fatto che il paziente può respirare normalmente durante l'intera seduta, mentre il braccio robotico Cyberknife compensa attivamente il movimento respiratorio.

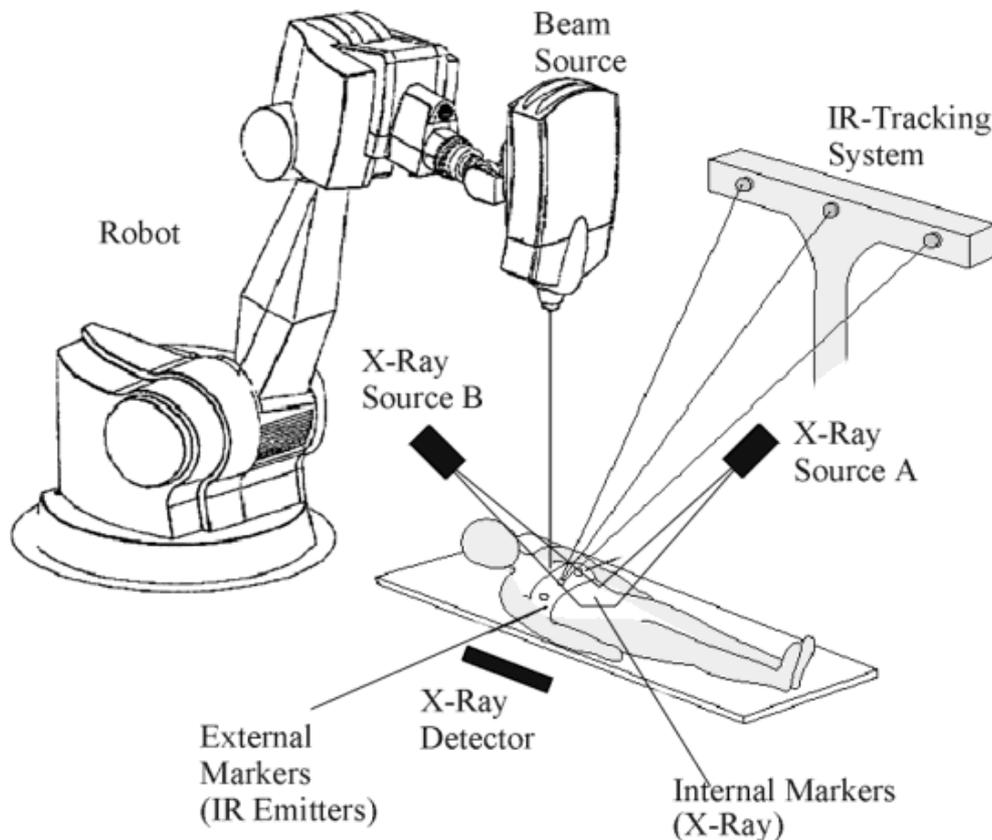


Figura 1.9: schema del sistema infrarossi/stereo fotocamera X [39].

Il tracciamento si basa su una curva che interpola un set discreto di punti, ognuno dei quali corrisponde ad una posizione interna del tumore misurata ed alla corrispondente posizione dei marker esterni. Viene quindi stimato un modello di corrispondenza o di predizione grazie al quale il fascio radiante segue il movimento interno della lesione trasformando tramite tale modello il movimento dei marker esterni, che viene continuamente monitorato [38].

Il modello di corrispondenza rappresenta un fit lineare o polinomiale tra le posizioni 3D del target e le posizioni scalari dei marker esterni. Durante il trattamento il modello viene controllato ed aggiornato acquisendo ulteriori immagini X. La procedura di aggiornamento si basa sul principio di *first-in, first-out*, ovvero, ogni volta che viene acquisita una nuova coppia di immagini ortogonali viene costruito un nuovo modello di corrispondenza usando quest'ultima coppia di immagini e tutte quelle utilizzate per stabilire il modello corrente, eccetto la coppia acquisita per prima [38].

Per la trattazione del modello di correlazione si rimanda al capitolo 2.

Compensazione dei ritardi temporali nel posizionamento del fascio

La risposta del sistema di posizionamento del fascio al movimento tumorale non può essere istantanea a causa del tempo computazionale per localizzare il marker nell'immagine ed il ritardo nel posizionamento ed accensione del fascio. Seppenwoolde *et al* [40] hanno calcolato un latenza di circa 90 ms tra il riconoscimento del marker nell'immagine fluoroscopia e l'inizio dell'irradiazione all'interno del gate predefinito. Per i sistemi di riposizionamento meccanici, come ad esempio Cyberknife, il ritardo tra l'acquisizione delle coordinate del tumore e il riposizionamento dell'acceleratore lineare è invece di circa 115 ms nella versione più recente. Tale latenza non comprende l'acquisizione dell'immagine e l'elaborazione dei dati [27].

La presenza di questi ritardi temporali richiede che la posizione del tumore venga predetta in anticipo, in modo da poter sincronizzare lo spostamento del fascio con il movimento della lesione. Il problema è ulteriormente complicato dal fatto che il segnale respiratorio, nonostante sia periodico, presenta significanti fluttuazioni di posizione tra un ciclo e l'altro

e di posizione e frequenza a lungo termine [35][41]. Tuttavia, queste fluttuazioni non sono completamente casuali [42] e ciò suggerisce la possibilità di predire un determinato ciclo respiratorio osservando le caratteristiche dei suoi predecessori, idea che sta alla base delle predizioni tramite filtri adattativi. Murphy *et al.* [42] hanno analizzato le predizioni ottenibili da diversi filtri adattativi ed hanno scoperto che la posizione tumorale può essere predetta con un'accuratezza dell' 80% in presenza di un ritardo di circa 200 ms, ma essa decresce rapidamente con intervalli di ritardo maggiori [27][42].

CAPITOLO 2 – MATERIALI E METODI

Gli organi che si trovano nella zona addominale e toracica possono muoversi fino a 40 mm durante la respirazione [7]. Come visto nel capitolo 1, per limitare la quantità di radiazioni rilasciata negli organi critici e nei tessuti sani e contemporaneamente massimizzare la dose rilasciata al tumore, è necessario, durante la radioterapia ad alta precisione, considerare ed eventualmente compensare gli effetti del movimento respiratorio [44]. Sono state descritte nel precedente capitolo diverse tecniche utilizzate per diminuire l'errore dovuto all' *organ motion intra-frazione*: è possibile minimizzare lo spostamento della lesione facendo trattenere il respiro al paziente (*breath holding*), oppure rilasciare la dose solo in una determinata fase del ciclo respiratorio (*respiratory gating*) o tenere traccia della posizione del tumore in tempo reale, permettendo così al paziente di respirare liberamente (*tumor tracking*).

E' possibile effettuare il tracking del tumore tramite diverse metodologie; tra queste troviamo quella sviluppata nel sistema *SynchronyTM* (Accuray Inc., Sunnyvale, CA), ovvero un sistema di compensazione del movimento respiratorio integrato al robot *Cyberknife®* (Accuray Inc.), in cui la posizione del tumore viene stimata a partire dalla localizzazione nel volume di lavoro di marker esterni [44]. Nei paragrafi seguenti verrà descritto il sistema e il suo funzionamento in modo dettagliato. Verrà inoltre illustrato il database utilizzato e verranno esposti i metodi impiegati per calcolare la correlazione interno/esterno secondo diversi modelli.

2.1 Cyberknife

Cyberknife (CK) è un sistema di radiochirurgia che consiste di un acceleratore lineare (LINAC) a 6 MV montato su un braccio robotico accoppiato ad un sistema di acquisizione di immagini diagnostiche digitali a raggi X, utilizzate per ricostruire la posizione 3D del target [24][44][45]. Il LINAC è più piccolo e più leggero degli acceleratori lineari utilizzati per la radioterapia convenzionale [46][47]. Le sue dimensioni gli permettono di essere montato su un manipolatore robotico a 6 gradi di libertà, il che consente un insieme di possibili orientazioni molto maggiore rispetto ai dispositivi per la radioterapia

convenzionale [46]. Infatti, il braccio permette di puntare il fascio verso la massa tumorale da qualunque direzione nello spazio (figura 1.9).

I principali componenti di Cyberknife sono:

- ❖ *Acceleratore lineare*: sfrutta un campo elettrico caratterizzato da 6 MV di tensione fra anodo e catodo per generare il fascio di raggi X. La versione più recente del LINAC è in grado di rilasciare una dose di 1000 MU/min [48] (dove 1 MU è equivalente ad un cGY) tramite 12 collimatori circolari di 5 - 60 mm di diametro (figura 2.1).



Figura 2.1: acceleratore lineare a 6 MV [48].

1. *Braccio robotico*: è un robot industriale KUKA KR 240 (Kuka, Ausburg, Germania) dotato di 6 gradi di libertà, che permette di puntare il fascio radiante in qualunque direzione nello spazio. Il braccio permette di compensare i movimenti inter e intra-frazione durante il rilascio della radiazione e di raggiungere lesioni in qualsiasi distretto corporeo con elevata precisione [49] (figura 2.2).

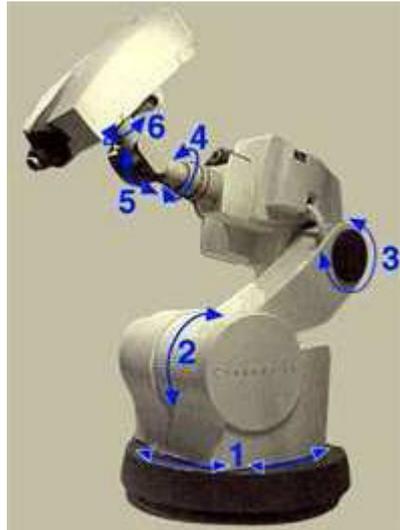


Figura 2.2: braccio robotico di CK con evidenziati i 6 Gradi di Libertà [8].

2. *Due pannelli detettori di raggi X al silicio amorfo con una risoluzione di 0.4 mm/pixel. Per ogni detettore vi è una sorgente di raggi X montata sul soffitto in modo che il fascio radiante sia approssimativamente perpendicolare alla superficie del detettore [44] (figura 2.3).*

I due tubi a raggi X sono posizionati ortogonalmente e acquisiscono immagini dell'anatomia interna del paziente durante il trattamento. Le immagini vengono processate automaticamente per individuare alcune caratteristiche radiografiche (come ad es. punti di riferimento del cranio o marker impiantati), che vengono confrontate con le scansioni TAC eseguite durante la pianificazione del trattamento. Il sistema è in grado di adattarsi alle variazioni della posizione del paziente acquisendo immagini ripetutamente; la posizione del tumore viene comunicata in tempo reale al manipolatore robotico, il quale allinea il fascio radiante in modo coerente a quanto definito in fase di pianificazione sulla scansione TAC [46].



Figura 2.3: sistema di detettori e sorgenti di raggi X [8].

3. *Synchrony tracking vest*, una veste disegnata appositamente per essere utilizzata con i marker (tipicamente 3). Cyberknife utilizza diodi emettitori di luce fissati alla veste tramite etichette di velcro (Velcro Industries, B.V.) come illustrato nella figura 2.4 [44] .

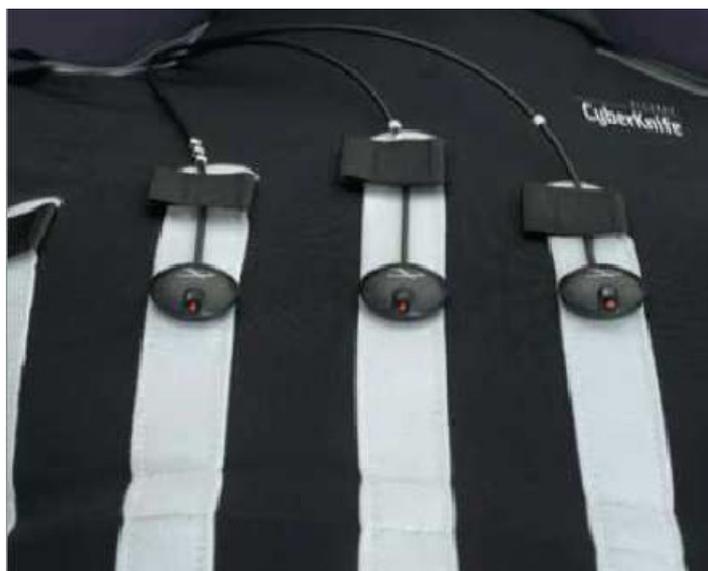


Figura 2.4: veste elastica su cui sono fissati i marker [8].

4. 3 *sensori CCD* montati sul soffitto che possono registrare la posizione dei LED attaccati alla veste del paziente ad una frequenza di 25-40 Hz (figura 2.5).

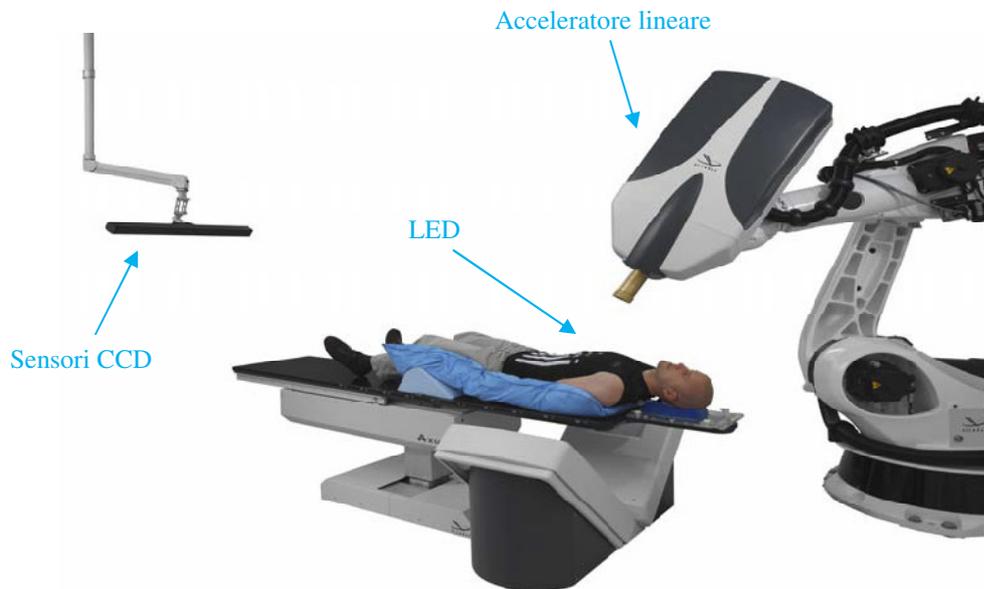


Figura 2.5: sistema di detettori ad IR – diodi LED [48]

5. Un sistema computerizzato che integra il software per il tracciamento del tumore utilizzando le coordinate dei marker acquisite in tempo reale e comunica con le componenti restanti del sistema di CK (controllo del robot, sistema di localizzazione del target, ecc.) [44].

2.2 Descrizione database utilizzato

I dati utilizzati per lo studio dei modelli di correlazione provengono dal database dei trattamenti effettuati tramite *Synchrony RTS* condotti presso il *Georgetown University Medical Center* (Washington, DC). Il database comprende 130 pazienti trattati tra luglio 2005 e giugno 2007. Tra questi, solo negli ultimi 86 è riportata la collocazione della lesione. Per ogni paziente viene riportato il numero della frazione (ogni paziente è stato sottoposto a 3-5 sedute di trattamento) e la data e l'ora di inizio di ogni frazione. Inoltre, per ogni frazione sono disponibili 5 file che documentano, istante per istante, il funzionamento dei vari componenti del sistema, come riportato di seguito:

1. *Markers.log*: contiene le informazioni provenienti dal sistema di controllo Synchrony, riguardanti le coordinate tridimensionali dei diodi LED posizionati sull'addome del paziente.
2. *ModelPoints.log*: questo file contiene le coordinate delle clip impiantate acquisite tramite le immagini a raggi X. Tali coordinate indicano la posizione di riferimenti radioopachi posizionati nel tumore e sono quindi un surrogato della posizione reale della lesione negli istanti in cui vengono effettuate le radiografie. Queste informazioni sono quindi utilizzate in due momenti distinti: all'inizio del trattamento per costruire il modello di correlazione; durante il trattamento per verificare l'accuratezza dei modelli nella stima della posizione della massa tumorale.
3. *Modeler.log*: contiene le uscite del modello di correlazione, ovvero, le coordinate stimate della lesione. Il modello viene continuamente aggiornato durante tutta la durata del trattamento.
4. *Predictor.log*: qui sono raccolte le coordinate della lesione stimate dal predittore e l'errore con cui vengono predette. Le coordinate della lesione vengono stimate con 115-200 ms di anticipo (sulla base delle informazioni provenienti dal *modeler*) per compensare i tempi di latenza dovuti all'inerzia del sistema.
5. *ERSIdata.log*: contiene informazioni relative allo stato del robot. In questo file vi sono infatti registrati gli spostamenti effettuati dal braccio robotico per seguire i movimenti della lesione. Tali dati sono stati utilizzati, ad esempio, per individuare l'intervallo temporale in cui il robot ha effettivamente erogato la dose, che corrisponde all'intervallo in cui esso ha ricevuto dati validi provenienti dal modulo Synchrony.

I dati contenuti nei file relativi a *modeler* e *predictor* sono espressi in un sistema di riferimento ruotato di 45° intorno all'asse longitudinale del paziente, rispetto a quello identificato dalle direzioni anatomiche (Figura 2.6). Per esprimere le coordinate dei punti registrati nei file *modeler.log* e *predictor.log* in questo sistema di riferimento è necessario applicare una roto-traslazione di correzione. Inoltre, il sistema optoelettronico registra le posizioni dei marcatori esterni in un sistema di assi diverso da entrambi i precedenti e con posizione/orientamento relativi non noti (figura 2.6) [8].



Figura 2.6: il sistema di riferimento identificato dalle direzioni anatomiche del paziente è indicato in verde, quello del sistema di imaging in blu ed in rosso quello utilizzato dal sistema optoelettronico [8].

2.3 Synchrony Respiratory Tracking System (RTS)

Il tracciamento real time del tumore è ottenuto da Cyberknife tramite il sistema *Synchrony Respiratory Tracking System* (RTS). Come anticipato nel capitolo 1, il tracciamento si basa su una curva che interpola un insieme discreto di punti, ognuno dei quali corrisponde ad una posizione interna del tumore misurata ed alla corrispondente posizione dei marker esterni. Viene quindi stimato un modello di correlazione grazie al quale il fascio radiante segue il movimento interno della lesione, interpretando il movimento dei marker esterni,

che viene monitorato in modo continuo, ed effettuando la compensazione tramite il robot [38]. Il modello di correlazione viene costruito subito prima dell'inizio di ogni frazione di trattamento, viene aggiornato durante la seduta, catturando una coppia di immagini X ortogonali ogni 1-6 minuti, e viene ricalcolato se necessario (ovvero, ogni qualvolta l'errore commesso superi i 5 mm) [50].

Se il fascio radiante ed il tumore seguono la stessa traiettoria nello spazio tridimensionale (in direzione cranio-caudale, antero-posteriore e latero-laterale) a livello dosimetrico ciò è equivalente ad avere un fascio statico che incide su una lesione statica, ignorando rotazioni e deformazioni del target. Di conseguenza, il piano di trattamento può essere generato in base alla geometria statica rispetto al fascio radiante [44].

2.3.1 Costruzione del modello di correlazione

Per costruire il modello di correlazione viene determinata la posizione dei marker interni in diverse fasi del ciclo respiratorio, catturando immagini X stereoscopiche in sequenza. Il segnale esterno, che rappresenta il movimento dei marker per effetto del respiro, viene calcolato proiettando la traiettoria tridimensionale di ciascun marker nello spazio delle componenti principali, in modo tale da considerare il movimento nella direzione di massima escursione picco-picco. Il movimento dei marker interni (posizione 3D del target) viene quindi correlato al segnale respiratorio (scalare) esterno tramite 3 funzioni: lineare, quadratica e quadratica duale [50].

Se c'è una correlazione semplice tra i marker esterni ed interni, senza effetti di isteresi, viene costruita un'interpolazione lineare tra le posizioni del target e le posizioni interne scalari dei marker (r) secondo la formula:

$$\begin{pmatrix} X \\ Y \\ Z \end{pmatrix}_{target} = \begin{pmatrix} A_x \\ A_y \\ A_z \end{pmatrix} r + \begin{pmatrix} B_x \\ B_y \\ B_z \end{pmatrix} \quad (2.1)$$

nella quale i coefficienti A_i e B_i vengono calcolati tramite minimizzazione dell'errore quadratico medio (figura 2.7) [38][44].

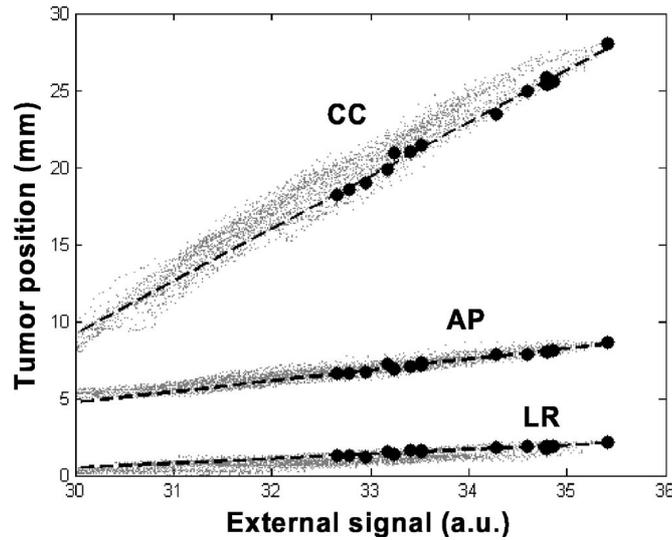


Figura 2.7: modello di corrispondenza lineare basato su 15 immagini a raggi X simulate (cerchi neri) acquisite nei primi 15 s del trattamento, ovvero circa 2 o 3 cicli respiratori [38].

Quando invece si hanno correlazioni più complesse, è necessario costruire un modello non lineare [44]: viene determinato un modello polinomiale con due funzioni del secondo ordine, separatamente per la fase di inspirazione ed espirazione, secondo la formula [38][44]:

$$\begin{pmatrix} X \\ Y \\ Z \end{pmatrix}_{target} = \begin{pmatrix} A_x \\ A_y \\ A_z \end{pmatrix} r^2 + \begin{pmatrix} B_x \\ B_y \\ B_z \end{pmatrix} r + \begin{pmatrix} C_x \\ C_y \\ C_z \end{pmatrix} \quad (2.2)$$

le funzioni quadratica e quadratica duale (inspirazione/espirazione) vengono infatti utilizzate per considerare l'isteresi della traiettoria interna e gli shift di fase tra i marker interni ed esterni [40][50] (figura 2.8).

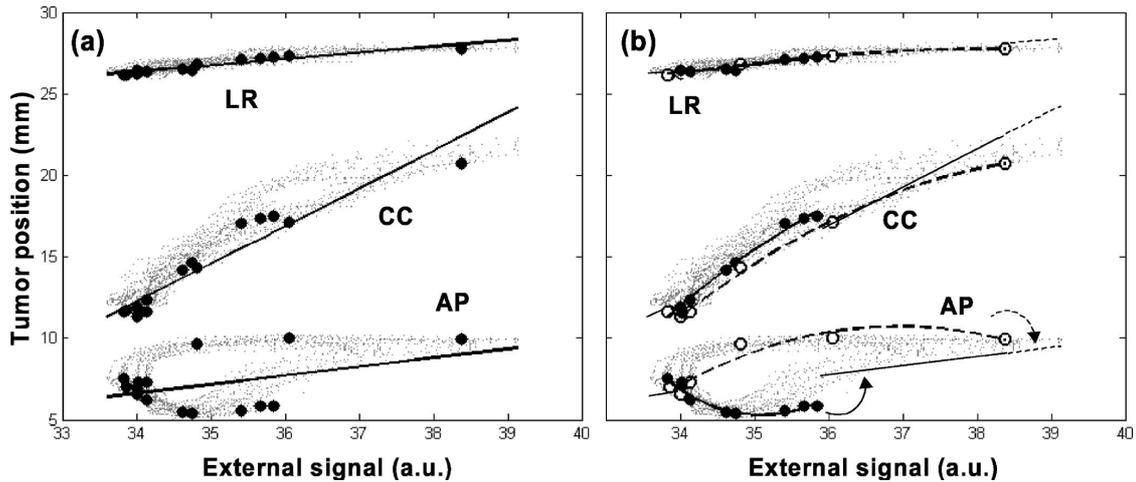


Figura 2.8: modelli di corrispondenza lineare (a) e polinomiale (b) per un paziente che presenta isteresi tra il segnale interno ed esterno. I punti tratteggiati rappresentano il movimento vero in funzione dei marker esterni. Nel modello polinomiale i punti vengono interpolati con 2 funzioni quadratiche, una per l’inspirazione (cerchi pieni, linea continua) e una per l’espirazione (cerchi vuoti, linea tratteggiata) [38].

Per determinare quale modello è più appropriato per ogni paziente, il sistema RTS applica il seguente protocollo: ogni volta che viene acquisita una nuova immagine a raggi X vengono calcolati tutti i tipi di modelli per trovare quello ottimale. Ad ogni modello viene applicata la minimizzazione dell’errore per trovare i parametri ottimali e viene calcolato un indice di merito per ognuno secondo la formula:

$$e_m = [\sum e_i^2 / (n - m)]^{-2}$$

dove e_i rappresenta la differenza tra il modello e il punto i -simo, n è il numero dei punti dell’insieme dei dati e m rappresenta il numero di parametri che definiscono univocamente il modello ($m=2$ nel modello lineare ed $m=3$ in quello polinomiale) [38]. La scelta finale di quale modello utilizzare si basa su di un confronto pesato di questi indici di merito; i pesi sono definiti a priori e calcolati in modo da favorire il modello più semplice (il modello lineare ha un peso doppio rispetto a quello polinomiale).

L’uscita dei modelli è rappresentata dalla stima delle coordinate del tumore. Per ogni direzione (CC, AP, LL) viene utilizzato un modello diverso, non necessariamente dello stesso tipo [38] [44]. Inoltre, per alcuni pazienti la correlazione interno/esterno durante l’inspirazione è diversa da quella dell’espirazione; in questi casi è dunque necessario

stimare un modello diverso per ogni fase del ciclo respiratorio, che può essere lineare per entrambe le fasi, lineare per una e non lineare per l'altra oppure non lineare (e diversa) per entrambe. Le tre funzioni vengono quindi interpolate sui dati per ogni marker separatamente e viene calcolato l'errore su ognuno per selezionare automaticamente la miglior funzione per ogni marker. La selezione viene effettuata ogni volta che viene aggiunto un nuovo punto. Per ogni componente direzionale separatamente, le funzioni dei marker esterni vengono mediate e questa sarà l'uscita del modello di correlazione. Per questa operazione vengono tipicamente utilizzati due o tre marker. L'operatore continua ad acquisire immagini X fintantoché non viene coperto l'intero ciclo respiratorio. Generalmente si necessita di circa sei/otto acquisizioni [50]. Per costruire un modello affidabile il protocollo standard prevede di acquisire un'immagine alla fine dell'espiazione, una alla fine dell'inspirazione, 3 immagini in diversi istanti dell'inspirazione e 3 in diverse fasi dell'espiazione (8 immagini in totale) [44]. Ogni volta che viene acquisita una nuova coppia di immagini ortogonali sincronizzate, esse vengono digitalizzate, viene registrata la posizione dei marker interni e un riferimento temporale. In definiti istanti temporali si dispone quindi di due informazioni complementari per la costruzione dei modelli di correlazione:

1. la configurazione e le coordinate dei punti esterni, registrati dal sistema di localizzazione ottica;
2. la posizione dei riferimenti interni, surrogati della posizione del target.

Combinando queste informazioni, è possibile costruire il modello matematico di corrispondenza stimando così la posizione del tumore da quella degli indicatori LED [44].

E' tuttavia possibile che le escursioni del movimento respiratorio del paziente possano subire scostamenti non trascurabili durante il trattamento. In questi casi è necessario un aggiornamento dei modelli utilizzati per la stima della posizione del tumore. Per controllare l'accuratezza del modello e per valutare scostamenti del set up dalle condizioni iniziali, durante la seduta vengono acquisite nuove immagini, fino ad un massimo di 15 [44][50]. Nonostante il sistema Synchrony permetta di ottenere fino a un'immagine ogni 30 s circa [44], per un trattamento convenzionale le acquisizioni avvengono tipicamente ogni 1-2 minuti.

Come detto, dopo l’acquisizione di una nuova coppia di immagini a raggi X viene controllata l’accuratezza nella predizione ed eventualmente costruito un nuovo modello di corrispondenza. Se sono disponibili più di 15 acquisizioni, la prima viene cancellata, secondo una logica first-in, first-out [38]. Di conseguenza, il modello si basa principalmente sullo stato respiratorio più recente del paziente e non su quello iniziale. Nel caso considerato pessimo, in cui lo scarto tra la posizione dedotta dalle immagini e quella predetta superi i 5 mm, il trattamento viene interrotto ed è necessario costruire un nuovo modello rimuovendo tutti i dati esistenti e acquisendo una nuova serie di immagini X [50].

La figura 2.9 mostra un esempio dei parametri del modello di corrispondenza riportati durante il trattamento di un paziente affetto da tumore ai polmoni, riguardanti l’inizio e la fine del trattamento [44].

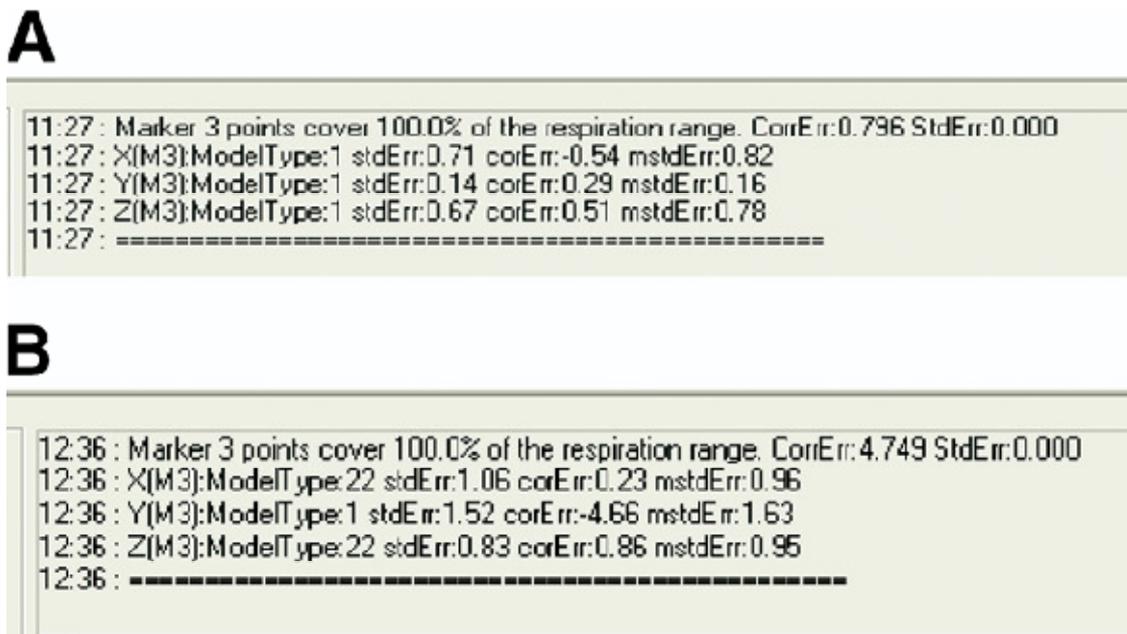


Figura 2.9: parametri del modello di corrispondenza riportati dal sistema Synchrony riguardanti l'inizio (pannello A) e la fine del trattamento (pannello B) di un paziente affetto da tumore ai polmoni [44].

Si può notare che all’inizio del trattamento il modello è lineare (*model type 1*) per tutte e 3 le direzioni di movimento (figura 2.9, pannello A), dove X, Y e Z rappresentano gli spostamenti in direzione CC, LL e AP rispettivamente; diversamente, alla fine del

trattamento il modello di corrispondenza per la direzione X (CC) è non lineare e diverso tra l'inspirazione e l'espiazione (figura 2.9, pannello B), lo stesso vale per Z (AP) mentre solo per l'asse Y il modello è ancora lineare. Mentre l'errore di correlazione era solo di 0.796 mm all'inizio del trattamento, alla fine il suo valore è aumentato fino a 4.749 mm (dove per errore di correlazione si intende la differenza tra la posizione vera del tumore ricavata dalle immagini radiografiche e quella stimata dal modello di corrispondenza) [44].

Al momento Synchrony è l'unico sistema a largo utilizzo clinico che sia in grado di tracciare il tumore in 3 dimensioni usando una retroazione dal paziente senza fare uso di tecniche di fluoroscopia durante il trattamento [44][51][52]. Rispetto ad altri sistemi, come il gating o il controllo attivo della respirazione, un altro vantaggio di questo sistema, oltre al fatto che il paziente può respirare liberamente, è che la localizzazione del tumore viene verificata con una determinata frequenza anche durante il trattamento e vengono quindi compensati anche eventuali shift nella posizione del paziente. Durante il trattamento la correlazione tra il movimento esterno e la posizione interna viene sempre tenuta in considerazione e viene regolarmente ricalcolata ed aggiornata. Tuttavia, la precisione può essere inficiata nel caso di movimenti irregolari del tumore [38].

2.4 Metodi di correlazione Interno/Esterno

Nei precedenti paragrafi è stata esposta la strategia utilizzata da Cyberknife per monitorare gli spostamenti di lesioni tumorali dovuti all' *organ motion* intra-frazione registrando il movimento di marker esterni solidali al torace del paziente. L'assunzione di base è che esista una forte correlazione tra lo spostamento interno della lesione ed il movimento esterno dei marker. Scopo del presente lavoro è quello di stimare tale corrispondenza testando diversi metodi, nel tentativo di valutare e minimizzare l'errore commesso.

Dall'analisi bibliografica [26,38,53,54] è emerso che i principali metodi utilizzati per stimare la correlazione interno/esterno si basano sull'utilizzo di:

1. filtri lineari o quadratici [38, 54], nei quali può essere però necessario stimare 2 modelli separati per la fase di ispirazione e di espiazione per tenere in considerazione l'isteresi che caratterizza il movimento respiratorio;

2. modelli ARMA [26], i quali vengono tipicamente utilizzati per predire la posizione dei marker interni in modo da diminuire la frequenza con cui viene verificata la loro posizione tramite imaging;
3. modelli di stato lineari o quadratici: Ruan et al. [53] hanno proposto un metodo alternativo per caratterizzare la proprietà di “dipendenza dal cammino” dei sistemi caratterizzati da isteresi; questo metodo si basa su un aumento dello spazio di stato del segnale esterno tramite l’utilizzo di osservazioni ritardate. Tale procedura cattura le dinamiche del sistema fornendo al modello una sorta di “memoria”, che contiene quindi implicitamente le informazioni di fase;
4. filtro di Kalman e reti neurali, entrambi indagati da Sharp et al. [54]; dal loro confronto è emerso che il filtro di Kalman ha performance peggiori rispetto alle reti neurali ad ogni frequenza di acquisizione e latenza indagata.

Abbiamo quindi scelto di sviluppare 2 tra i precedenti 5 metodi elencati per stimare la correlazione interno/esterno del segnale respiratorio, ovvero un metodo basato sul modello di stato ed uno che utilizza una rete neurale. Abbiamo escluso il filtro di Kalman, in quanto presenta performance peggiori rispetto alle reti neurali ed i modelli ARMA, perché vengono utilizzati per diminuire la frequenza di acquisizione delle immagini più che per predire l’andamento del segnale respiratorio in ogni istante in funzione di marker esterni. Abbiamo ritenuto migliore il modello di stato rispetto ai filtri lineari e quadratici perché con esso è possibile includere la dinamica del sistema senza dover implementare 2 modelli distinti per l’inspirazione e l’ espirazione, come vedremo in seguito.

2.4.1 Modello di stato

In questo paragrafo verrà illustrato il modello di stato e le equazioni che lo governano.

Il modello descritto permette di stimare la posizione 3D del tumore $\{\mathbf{p}=(x,y,z)\}$ all’istante n a partire da tutta l’informazione passata proveniente dai surrogati esterni, ovvero $\underline{r}(n)=\{r(m) : 0 \leq m \leq n\}$, dove \underline{r} rappresenta la traiettoria del surrogato esterno scalare r . Poiché l’ammontare dei dati disponibili cresce sensibilmente con il passare del tempo, una scelta più pratica prevede di considerare solo una certa porzione dell’informazione di r [53].

Sia il movimento interno che quello esterno possono essere approssimati con delle funzioni polinomiali; di conseguenza, ci concentriamo sulla stima di classi di modelli di corrispondenza che siano lineari nei coefficienti come segue:

$$\mathbf{p}^{\wedge}(\mathbf{r}) = \mathbf{A} \mathbf{f}(\mathbf{r}) \quad (2.3)$$

dove \mathbf{f} è un vettore funzione del surrogato esterno \mathbf{r} e tutti i parametri che devono essere ottimizzati sono contenuti nella matrice \mathbf{A} . In particolare, vi sono 2 forme semplici, introdotte nel paragrafo 2.3.1, che rappresentano 2 casi particolari di queste classi di modelli, ovvero:

1. *Modelli lineari*, i quali assumono che ogni coordinata interna di movimento sia linearmente dipendente da $r(t)$. In questo caso \mathbf{f} e \mathbf{A} si possono scrivere

$$\mathbf{f}(\mathbf{r}) = \begin{bmatrix} r \\ 1 \end{bmatrix} \quad \mathbf{A} = \begin{bmatrix} bx & cx \\ by & cy \\ bz & cz \end{bmatrix} \quad (2.4)$$

2. *Modelli quadratici*, che utilizzano funzioni di secondo grado per mappare il movimento del surrogato esterno coordinata alla traiettoria interna del tumore, ovvero:

$$\mathbf{f}(\mathbf{r}) = \begin{bmatrix} r^2 \\ r \\ 1 \end{bmatrix} \quad \mathbf{A} = \begin{bmatrix} bx & cx & dx \\ by & cy & dy \\ bz & cz & dz \end{bmatrix} \quad (2.5)$$

L'equazione (2.4) è lineare nei coefficienti del modello \mathbf{A} e conduce ad una soluzione prossima a quella ottimale in termini di errore quadratico medio (LSE). Dati N campioni $(\mathbf{r}_n, \mathbf{p}_n)$, $n = 1, 2, \dots, N$, la soluzione al problema ai minimi quadrati

$$\mathbf{A}^{\wedge} = \arg \min E(\mathbf{A}),$$

dove $E(\mathbf{A}) = \sum_{n=1}^N \|\mathbf{p}_n - \mathbf{A} \mathbf{f}(\mathbf{r}_n)\|^2$ si ottiene risolvendo l'equazione normale (Luenberg 1969) e

$$\mathbf{A}^{\wedge} = \mathbf{P}^T \mathbf{F} (\mathbf{F}^T \mathbf{F})^{-1},$$

in cui

$$F = \begin{bmatrix} \mathbf{f}(\mathbf{r1})^{\wedge T} \\ \cdot \\ \cdot \\ \cdot \\ \mathbf{f}(\mathbf{rN})^{\wedge T} \end{bmatrix} \quad \text{e} \quad P = \begin{bmatrix} \mathbf{p1}^{\wedge T} \\ \cdot \\ \cdot \\ \cdot \\ \mathbf{pN}^{\wedge T} \end{bmatrix} \quad (2.6)$$

Gli approcci convenzionali prevedono di segmentare esplicitamente il ciclo respiratorio nelle fasi di espirazione ed inspirazione; tale metodica presenta delle limitazioni a causa delle transizioni di fase e delle variazioni che possono presentarsi continuamente durante la seduta. Per superare questa difficoltà intrinseca nello stimare le fasi respiratorie, con il modello di stato è possibile studiare le dinamiche del sistema direttamente, che in un sistema discreto si stimano considerando un intervallo di ritardo [53].

Dato un surrogato esterno acquisito a tempo discreto $r(n)$, $n = 1, 2, \dots, N$, la tecnica prevede di aumentare lo stato di ogni surrogato esterno con un campione ritardato di un tempo τ , ovvero $r(n) = (r(n), r(n - \tau))$; ciò permette di catturare le dinamiche di primo grado del sistema. Applicando i metodi precedentemente descritti per determinare i coefficienti del modello di stato, si può stabilire un modello lineare che sia comparabile a quello descritto nell'equazione (2.4) e uno quadratico comparabile con l'equazione (2.5) [53].

Il modello lineare rappresenta ogni coordinata come combinazione lineare di $r(n)$, $r(n - \tau)$ ed un offset costante, il che corrisponde a

$$\mathbf{p}^{\wedge} = \mathbf{A} \mathbf{f}(\mathbf{r}), \quad \text{dove} \quad \mathbf{f}(\mathbf{r}) = \begin{bmatrix} r(n) \\ r(n - \tau) \\ 1 \end{bmatrix} \quad (2.7)$$

con una matrice dei coefficienti \mathbf{A} di 3 x 3 elementi.

Nel modello quadratico le coordinate della lesione sono invece ricavate dalla combinazione lineare di $r^2(n)$, $r(n)r(n - \tau)$, $r^2(n - \tau)$, $r(n)$, $r(n - \tau)$, 1, ovvero:

$$\mathbf{p}^{\wedge} = \mathbf{A} \mathbf{f}(\mathbf{r}), \quad \text{dove} \quad \mathbf{f}(\mathbf{r}) = \begin{bmatrix} r^2(n) \\ r^2(n - \tau) \\ r(n)r(n - \tau) \\ r(n) \\ r(n - \tau) \\ 1 \end{bmatrix} \quad (2.8)$$

dove \mathbf{A} è la matrice dei coefficienti di dimensione 3 x 6 [53].

2.4.1.1 Implementazione del modello di stato

A partire dalle equazioni appena descritte, abbiamo implementato diversi modelli di stato, variando alcuni parametri. E' stato necessario prevedere una valutazione delle coppie di set di valori da fornire come ingressi e uscite corrispondenti. Gli ingressi sono funzioni delle coordinate dei marcatori esterni, contenuti nel file markers.log precedentemente descritto. Le uscite sono invece funzioni dei valori delle coordinate stimate del tumore (file modeler.log). In questo modo è stato possibile avere a disposizione un segnale campionato a 26 Hz su cui testare i vari modelli ed individuare la scelta ottimale tra quelle indagate.

A partire da tali dati abbiamo effettuato diverse prove, fornendo al modello le seguenti coppie ingresso (I) / uscita (O):

1. I: La prima componente principale calcolata sulle 3 coordinate del marker 1, O: tutte e 3 le coordinate del modeler;
2. I: la prima componente principale calcolata su tutte e 3 le coordinate dei 3 marker e le coordinate del centro di massa (la PCA è stata calcolata quindi su una matrice di $12 \times N$, dove N rappresenta la durata della seduta espressa in n° di campioni acquisiti alla frequenza di 26 HZ), O: tutte e 3 le coordinate del modeler;
3. I: abbiamo calcolato la prima componente principale di ognuno dei 3 marker e fornito in ingresso al modello la media delle 3, O: tutte e 3 le coordinate del modeler;
4. Anziché utilizzare un unico modello, abbiamo implementato 3 diversi modelli che stimassero ognuno una coordinata della lesione, ricevendo in ingresso la prima componente principale calcolata sulle 3 coordinate corrispondenti dei 3 marker e come uscita la coordinata corrispondente del modeler; ad es. al modello che stima la coordinata x è stata data in ingresso la prima componente principale delle 3 coordinate x dei 3 marker ed in uscita solo la coordinata x del modeler;
5. Abbiamo utilizzato 3 modelli separati, come nel caso precedente, ma ad ognuno sono state date in ingresso tutte e 3 le coordinate di un marker ed in uscita tutte e 3 le coordinate del modeler; in questo modo abbiamo ottenuto 3 stime per ogni coordinata e le abbiamo mediate per ottenere la stima finale;

6. Infine, abbiamo calcolato la prima componente principale di movimento per ogni marker e le abbiamo fornite tutte e 3 come ingresso ad un unico modello, il quale aveva come uscita tutte e 3 le coordinate del modeler.

Sono state valutate inoltre diverse strategie per l'addestramento, valutazione in linea e ri-addestramento del modello:

- ❖ Come descritto in precedenza, abbiamo considerato come uscita del modello le coordinate contenute nel modeler. Il segnale complessivo contenuto nel file è di circa 30 – 160 minuti, campionato a 26 Hz. L'ottimizzazione del numero di campioni da utilizzare per addestrare i modelli è stata parte di questo lavoro di tesi, indagando differenti intervalli. Idealmente si vorrebbe avere un numero molto elevato di campioni su cui effettuare l'addestramento, in quanto maggiore è il numero di campioni che il modello ha a disposizione e maggiore è l'accuratezza con cui predirà successivamente l'andamento del segnale. D'altro canto è necessario minimizzare quanto più possibile tale numero, dato che per ottenere dati certi riguardo la posizione del tumore il paziente deve assorbire dosi ulteriori di radiazioni non terapeutiche. E' stato quindi indispensabile individuare un compromesso tra queste 2 esigenze (massimizzare l'informazione e minimizzare l'invasività) e per questo motivo abbiamo effettuato diverse prove utilizzando 10, 100, 200, 500, 1000 e 2000 campioni (corrispondenti ad un intervallo tra 0.4 s e 77 s).
- ❖ Poiché il ciclo respiratorio può variare considerevolmente sia in termini di frequenza che di ampiezza nel corso della seduta, è necessario effettuare un controllo a scadenze regolari per accertarsi dell'entità dell'errore commesso dal modello. Come nel caso precedente, il compromesso tra l'esigenza di minimizzare l'esposizione del paziente alle radiazioni e quella di controllare il più spesso possibile le performance della predizione ha richiesto di valutare diverse soluzioni. Abbiamo pertanto effettuato prove con aggiornamenti ogni 100, 200, 500, 1000 e 2000 campioni (da 4 a 77 s);
- ❖ Un ulteriore aspetto preso in considerazione riguarda la valutazione della soglia dell'errore oltre la quale l'uscita del modello non viene più considerata

sufficientemente accurata ed è quindi necessario acquisire nuovi campioni e riaddestrare con essi il modello, come viene fatto all'inizio della seduta;

- ❖ Per quanto riguarda la scelta del ritardo τ , è importante sottolineare che ritardi troppo lunghi forniscono un'informazione minima riguardo la dinamica locale, mentre ritardi troppo brevi rendono la stima troppo sensibile al rumore. Nel nostro studio abbiamo scelto un ritardo τ di 1.5 s, che corrisponde a circa metà di un ciclo respiratorio medio.

Per testare i diversi modelli ed effettuare quindi la scelta ottimale dei vari parametri abbiamo utilizzato i dati provenienti dalla prima frazione del paziente numero 126 del database, affetto da cancro al fegato. Tale paziente presenta uno shift marcato in corrispondenza del campione 1.4×10^5 , indipendente dal movimento respiratorio, riscontrabile sia nell'andamento delle coordinate dei marker che nella predizione da parte del modeler di Cyberknife; per tale motivo il paziente 126 è stato scelto come caso pessimo su cui effettuare un test preliminare sulle abilità di generalizzazione dei modelli. Nelle figure 2.10 e 2.11 sono riportati gli andamenti delle coordinate z dei 3 marker del paziente numero 126 e la predizione della posizione della lesione nel tempo lungo l'asse z da parte del modeler.

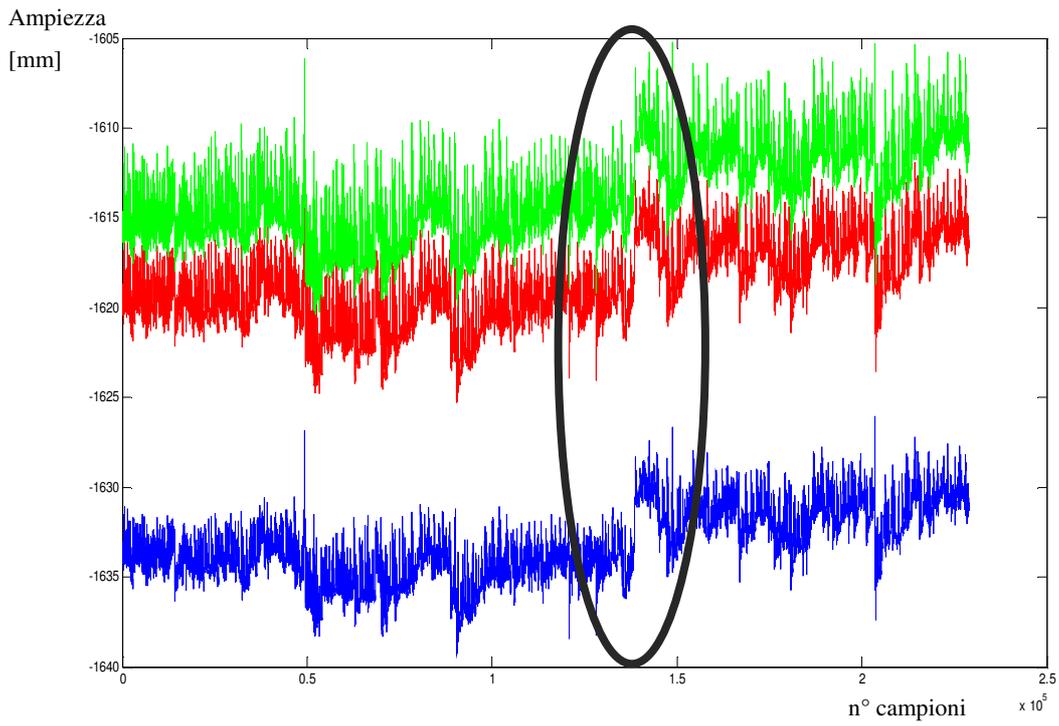


Figura2.10: coordinate z dei 3 marker; è indicato in blu l'andamento della coordinata z del marker 1, in rosso quella del marker 2 ed in verde quella del marker 3. E' inoltre evidenziato il punto in cui si presenta lo shift.

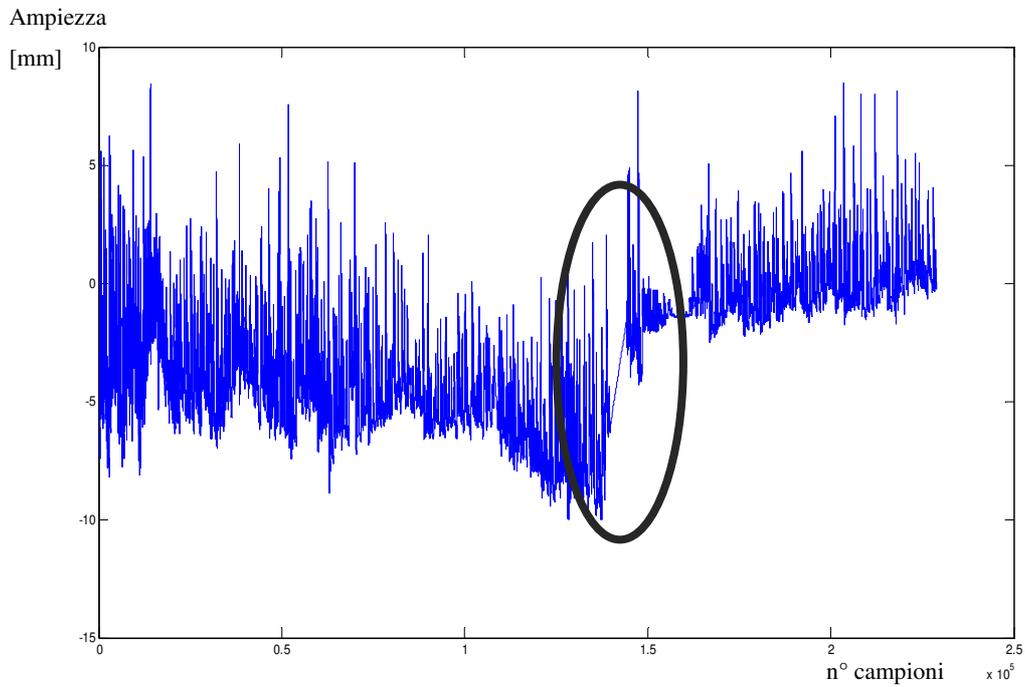


Figura2.11: predizione della coordinata z del tumore da parte del modeler con indicato il punto dove si presenta lo shift.

I diversi modelli presi in considerazione sono stati valutati in base all'errore quadratico medio commesso sulla predizione rispetto al modeler, al numero di riaggiornamenti effettuati ed all'errore massimo commesso sulle 3 coordinate.

La tabella 2.1 mostra i risultati dei test preliminari ottenuti sul paziente 126 durante alcune prove effettuate per la valutazione dei parametri, nelle quali è stato utilizzato il modello quadratico sopra descritto, con un ritardo pari a 1.5 s e 1000 campioni per l'addestramento iniziale del modello.

INGRESSO	contr err	RMSE (mm)	nRMSE (mm)	max_x (mm)	max_y (mm)	max_z (mm)	add_ iniz	add
1	100	3.98	0.96	29.41	22.85	9.12	1000	-
1	500	6.66	1.47	53.44	44.23	17.28	1000	-
1	1000	7.36	1.60	47.67	39.95	15.97	1000	-
2	100	4.00	0.96	27.17	21.21	9.45	1000	-
2	500	6.78	1.49	51.65	43.06	18.35	1000	-
2	1000	7.59	1.64	45.86	38.61	16.74	1000	-
3	100	3.98	0.97	31.49	24.32	9.47	1000	-
3	500	6.29	1.41	48.51	40.03	14.57	1000	-
3	1000	7.03	1.56	47.42	39.15	13.94	1000	-
4(Z)	100	1.97	0.69	-	-	19.34	1000	-
4(Z)	500	2.46	0.86	-	-	30.43	1000	-
4(Z)	1000	3.44	1.2	-	-	27.87	1000	-
5	500	43.12	13.66	440.34	102.85	854.84	500	-
6	500	5.92	1.29	41.47	35.39	13.16	1000	-
6	1000	6.24	1.33	53.03	34.56	17.21	1000	-
1 + controllo errore	500	2.36	0.57	16.05	15.11	8.97	500	5x500

Tabella 2.1: dati utilizzati per l'analisi delle performance ottenute dai diversi modelli testati. La prima colonna indica il tipo di ingresso (il numero fa riferimento all'elenco sopra descritto), la seconda specifica ogni quanti campioni è stato aggiornato il modello con una nuova acquisizione (ed è stato quindi controllato l'errore commesso), RMSE è l'errore quadratico medio commesso dalla predizione, nRMSE rappresenta il RMSE ma normalizzato rispetto alla deviazione standard del segnale, max_x, max_y e max_z sono gli errori massimi commessi sulle 3 coordinate x, y e z, add indica il numero di riaddestramenti. Soglia per cui il modello veniva riaddestrato: errore > 3 mm, nei casi in cui tale opzione è prevista.

Dall'osservazione dei dati si può notare che alcuni modelli hanno dato risultati comparabili; abbiamo quindi effettuato un'analisi più accurata dell'uscita dei modelli che hanno dato risultati migliori nella precedente analisi, fissando il controllo dell'errore ogni 500 campioni (essendo questo un buon compromesso tra l'esigenza di aggiornare il modello molto spesso e quella di non esporre il paziente ad eccessive radiazioni, dato che per aggiornare il modello è necessario acquisire una nuova coppia di immagini a raggi X dalle quale ottenere la posizione certa del tumore).

In tabella 2.2 sono riportati i dati relativi a questa seconda analisi: come si può vedere, l'errore è stato ora valutato separatamente nella prima parte (ovvero prima della rampa che si osserva nell'andamento delle coordinate dei marker e della predizione del modeler) e nella seconda parte del segnale; inoltre, è stato valutato l'errore commesso in corrispondenza dei campioni [1.412e04, 3.836e04, 5.17e04, 6.99e04, 9.02e04, 1.019e05, 1.425e05, 1.47e05, 1.582e05, 1.668e05, 2.012e05, 2.035e05, 2.122e05], dove la predizione da parte di tutti i modelli risultava avere picchi massimi di errore.

	1	2	3	6	1, con controllo errore (soglia 3 mm)	6, con controllo errore (soglia 3 mm)
Errore prima parte	1.5270	1.5585	1.4056	1.3825	0.8578	0.7624
Errore dopo rampa	2.5941	2.5785	2.7375	2.0952	0.9604	1.1841
1.412e04	5.3	6.57	6.81	4.5	2.68	0.715
3.836e04	7.76	7	8.31	5.7	1.24	1.95
5.17e04	8.4	8.53	10.51	11.48	1.47	2.68
6.99e04	10.14	11.15	10.82	9.38	1.58	1.59
9.02e04	17.3	21.71	14.2	12.63	6.07	1.992
1.019e05	10.27	10.17	8.46	6.73	3.68	3.08
1.425e05	11.93	11.2	11.01	7.97	-10.54	-11.75
1.47e05	8.45	8.25	8.85	2.79	1.44	3.45
1.582e05	13.8	16.35	13.55	3.25	6.09	-17
1.668e05	7.37	11	8.51	4.26	2.64	3.6
2.012e05	5.61	10.07	6.85	-0.4	3.08	3
2.035e05	12.52	11.65	12.65	4.71	1.48	9.6
2.122e05	9.06	9	7.8	6.09	2.28	10

Tabella 2.2: La prima riga indica il tipo di ingresso dato al modello, con riferimento all’elenco sopra riportato. Vengono poi riportati gli errori commessi prima e dopo la rampa ed in corrispondenza dei campioni caratterizzati da picchi massimi dell’errore commesso.

Come si può osservare dalla tabella 2.2, non ci sono grosse differenze nell’utilizzo, come ingresso, della prima componente principale calcolata sulle coordinate di un marker (1) o di tutti e 3 i marker (3), mentre utilizzando tutti e 3 i marker e il centro di massa (2) la predizione peggiora. Se invece al modello vengono dati 3 ingressi (le prime componenti principali delle coordinate dei 3 marker, 6) la stima risulta molto migliore, sia in termini di errore medio sul segnale che di errore commesso nei punti “critici”. Inoltre, introducendo un ri-aggiornamento del modello nel caso l’errore commesso sia superiore ad una certa soglia (qui posta a 3 mm), la predizione migliora ulteriormente, sia dando in ingresso una sola componente principale che 3.

In base a queste valutazioni abbiamo deciso di implementare i seguenti 3 modelli (dove I indica l'ingresso e O l'uscita):

4. modello quadratico con I: prima componente principale di movimento di ogni marker e O: tutte e 3 le coordinate del modeler (ingresso numero 6 dell'elenco precedente);
5. modello quadratico con controllo lineare con I: prima componente principale calcolata sulle 3 coordinate del marker 1, O: tutte e 3 le coordinate del modeler (ingresso numero 1 dell'elenco precedente);
6. modello quadratico con I: prima componente principale calcolata sulle 3 coordinate del marker 1, O: tutte e 3 le coordinate del modeler (ingresso numero 1 dell'elenco precedente);

Tutti i modelli sono stati implementati utilizzando le equazioni precedentemente descritte relative al modello quadratico, ma nel secondo abbiamo provato ad aggiungere anche un modello lineare in modo che se il valore di $f(\mathbf{r})$ esce da un certo intervallo stimato l'uscita del modello viene calcolata utilizzando le equazioni lineari anziché quadratiche. Tale scelta è stata fatta per cercare di diminuire l'errore commesso nella stima della posizione in alcuni punti critici dove il segnale respiratorio risultava essere molto irregolare.

Gli altri parametri sono stati mantenuti costanti per tutti e 3 i modelli e sono:

- ❖ *Numero di campioni per l'addestramento iniziale: 500;*
- ❖ *Numero di campioni per il riaddestramento durante la seduta: 500;*
- ❖ *Soglia dell'errore oltre la quale riaddestrare: 3 mm; l'errore è stato valutato in termini di errore quadratico medio secondo la formula:*

$$e = \{ [(x_{\text{out}} - x_{\text{mod}})^2 + (y_{\text{out}} - y_{\text{mod}})^2 + (z_{\text{out}} - z_{\text{mod}})^2] / 3 \}^{-2}$$

dove x_{out} , y_{out} e z_{out} indicano l'uscita calcolata dal modello di correlazione, mentre x_{mod} , y_{mod} e z_{mod} indicano le coordinate stimate dal modeler e considerate come posizione "vera" della lesione.

- ❖ *Frequenza di controllo dell'errore commesso: ogni 500 campioni (quindi ogni 20 s circa).*

2.4.2 Reti neurali

Le reti neurali (*Artificial Neural Network, ANN*) sono un modello matematico caratterizzato da un'architettura che si ispira all'organizzazione del sistema nervoso naturale. Esse sono in grado di predire valori in uscita a partire da una serie di valori in ingresso, classificare un oggetto all'interno di un insieme, riconoscere delle caratteristiche comuni in una serie di variabili, ecc. Ogni strato di una ANN è costituito da unità base (neuroni artificiali) interconnessi gli uni agli altri. Ogni connessione è caratterizzata da una grandezza (i pesi) che possono assumere idealmente qualsiasi valore: positivo (connessione eccitatoria) oppure negativo (connessione inibitoria). Analogamente al caso naturale, le reti neurali artificiali imparano attraverso gli esempi, ovvero, quando una rete viene configurata per una specifica applicazione, come ad esempio la classificazione di dati, essa deve essere sottoposta ad un processo di apprendimento, tramite il quale vengono adattati i pesi esistenti tra i diversi neuroni [55].

Un neurone artificiale, come i neuroni del sistema nervoso, riceve molti input ed invia un solo output; esso ha due modalità di funzionamento: addestramento, ovvero il processo attraverso il quale il neurone apprende il proprio stato di uscita per un determinato input, e utilizzo, in cui viene presentato al neurone un input ignoto e, in base alle regole apprese durante l'addestramento, il neurone determina la propria uscita [55].

Nella figura 2.12 osserviamo un modello di neurone artificiale detto MCP (McCulloch e Pitts, figura 2.12), che calcola la somma pesata degli ingressi e produce in uscita un segnale binario 0/1, a seconda che tale somma sia superiore o inferiore ad una certa soglia μ , secondo la formula:

$$n_i(t + 1) = \Theta[\sum_j w_{ij}n_j(t) - \mu_i] \quad (2.9)$$

in cui n_i rappresenta lo stato del neurone (0 o 1), Θ è la funzione di attivazione del neurone ed i pesi w_{ij} rappresentano la forza della connessione tra il neurone i -simo ed il neurone j -simo. McCulloch e Pitts dimostrarono che l'unione sincrona di tali neuroni è in grado di risolvere qualsiasi tipo di calcolo che un computer digitale possa risolvere, anche se non necessariamente in maniera così veloce e conveniente [56].

$$\Theta(x) = \begin{cases} 1 & \text{se } x \geq 0 \\ 0 & \text{altrimenti} \end{cases}$$

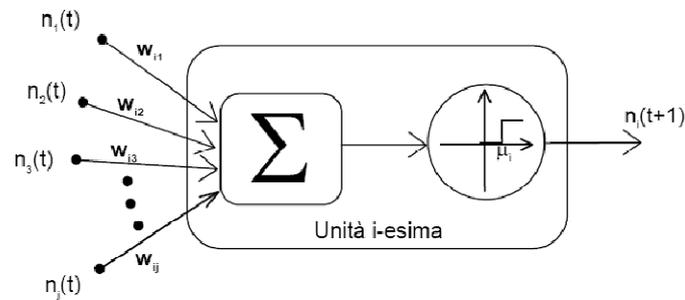
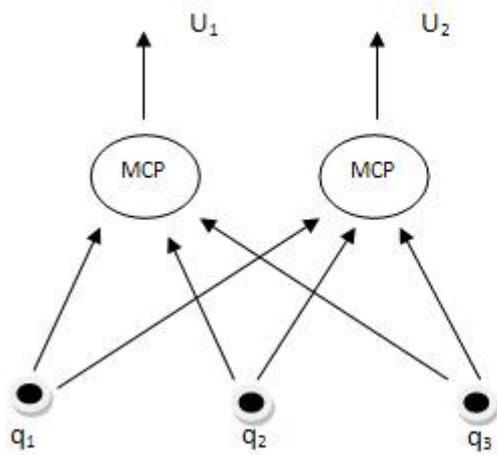


Figura2.12: neurone di McCulloch e Pitts con funzione di attivazione θ [56].

Nel 1958 Rosenblatt, partendo dal neurone MCP, elaborò un progetto che venne chiamato *perceptrone* semplice (Figura 2.13): esso è costituito da reti a singolo strato non retroazionate di neuroni MCP, con un numero variabile di ingressi, e le uscite che ciascun MCP produce; il perceptrone semplice è ancora oggi l'elemento base di tutte le reti neurali.



$$U_i = \Theta \left(\sum_{j=1}^N w_{ij} q_j^\mu - \vartheta_i \right) \quad (14)$$

Figura2.13: schema di un perceptrone semplice e legge dinamica che regola il suo funzionamento, in cui U_i sono le uscite, q_j^μ rappresenta l'entrata j della configurazione μ , w_{ij} sono i pesi delle connessioni tra l'entrata j e l'uscita i , Θ è la funzione di trasferimento, ϑ_i è la soglia di ciascun neurone [56].

Il perceptrone è regolato dalla stessa formula matematica che descrive l'MCP, ad eccezione del termine di *bias*, un ingresso aggiuntivo che va ad agire direttamente sulla funzione di trasferimento facendo variare la soglia di attivazione del neurone.

Questo tipo di rete è in grado di risolvere problemi linearmente separabili, ma per problemi che non lo sono è necessaria l'interazione di più strati di neuroni.

2.4.2.1 Architettura delle reti neurali

Le architetture delle reti neurali possono essere di diverso tipo [56]:

- ❖ Reti a singolo strato, in cui tutte le unità sono direttamente collegate all'ingresso e all'uscita;
- ❖ Reti multistrato, in cui vi sono delle unità, dette unità nascoste, che non sono direttamente collegate all'ingresso o all'uscita;
- ❖ Reti *feed forward*, che hanno la proprietà di non avere retroazioni (figura 2.14 a);
- ❖ Reti retroazionate, in cui il valore dell'uscita è riportato all'ingresso dopo un certo ritardo ζ (figura 2.14 b).

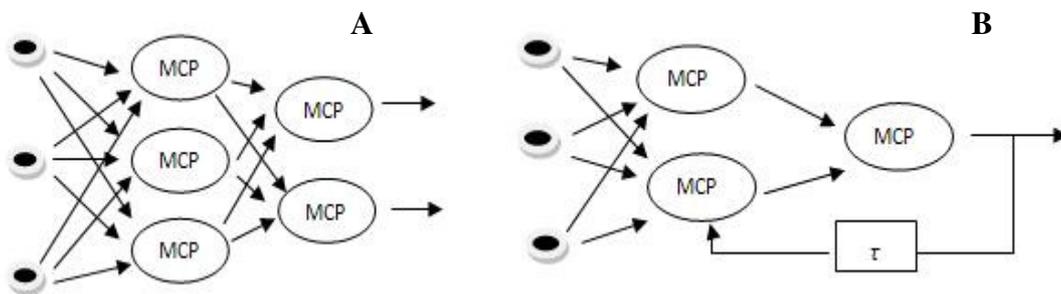


Figura 2.14: schematizzazione di una rete feed forward (A) e di una retroazionata (B) [56].

Il numero di strati e di neuroni per strato dipende dal tipo di problema per cui si vuole utilizzare le reti. Più sono complesse le relazioni che si vogliono studiare, maggiore sarà il numero di neuroni utilizzato ed il numero di strati nascosti.

Il comportamento di una rete neurale dipende anche dalla funzione di trasferimento tra l'ingresso e l'uscita specifica dell'unità considerata. Generalmente le funzioni utilizzate sono [55]:

- ❖ *Lineare* (o a rampa), in cui l'attività è proporzionale all'uscita pesata del neurone;

- ❖ *A soglia*, in cui l'uscita può assumere solo 2 valori, a seconda che l'ingresso totale sia minore o maggiore di una determinata soglia;
- ❖ *Sigmoidale*, dove l'uscita varia con il variare dell'ingresso, ma non linearmente. Le unità che utilizzano tale funzione emulano molto di più il comportamento di un neurone reale rispetto a quelle con funzione lineare o a soglia.

Le reti considerate per questo studio sono tutte reti multistrato, con 3 stadi *feedforward*. Ciò significa che ci saranno 4 stadi computazionali eseguiti sequenzialmente: il primo stadio calcola un vettore di valori iniziali a partire dalle N posizioni più recenti dei marker, vi sono poi 2 stadi computazionali intermedi ed un ultimo stadio (strato di uscita) che calcola le posizioni predette della lesione tumorale, a partire dai dati ricevuti dagli strati nascosti.

I primi 3 strati sono caratterizzati da una funzione di trasferimento di tipo sigmoidale; se consideriamo ad esempio il primo strato nascosto ed indichiamo con x_i gli ingressi delle reti e con y_j i valori nascosti, l'equazione per il primo strato è data da:

$$y_j = 1 / [1 + \exp(-\sum_i v_{ij}x_i)].$$

In questo stadio i parametri da ottimizzare sono i pesi v_{ij} . La situazione è la stessa per i 2 strati successivi, mentre nell'ultimo strato della rete vengono predette le posizioni finali della lesione a partire dagli strati nascosti; per predire n_0 future posizioni 3D vengono quindi generate $3n_0$ valori d'uscita tramite una funzione di trasferimento questa volta lineare. L'equazione per quest'ultimo strato è data da

$$Z_k = \sum_i w_{jk}y_j$$

In cui z_k sono le uscite finali della rete, w_{ij} i pesi da ottimizzare e y_j le uscite dell'ultimo strato nascosto [55].

2.4.2.2 Addestramento

Affinché una rete neurale svolga un determinato compito è necessario scegliere come sono connesse tra loro le varie unità e settare i pesi relativi ad ogni connessione in modo appropriato. Le connessioni determinano se un'unità è in grado di influenzarne un'altra ed i pesi specificano l'entità di tale influenza.

A questo punto la rete va sottoposta al processo di addestramento, durante il quale vengono modificati iterativamente i pesi ed i termini di bias di ciascuna connessione affinché l'uscita della rete si avvicini quanto più possibile all'uscita desiderata. L'apprendimento può essere di 2 tipi:

- ❖ *Apprendimento supervisionato*, nel quale vanno presentati alla rete una serie di campioni, che comprendono sia i campioni per le unità d'ingresso sia le uscite desiderate corrispondenti a tali ingressi. In questo caso va stabilito qual è l'approssimazione tollerata per la stima dell'uscita; in base a questa vengono modificati i pesi di ogni connessione in modo che la rete produca un'approssimazione migliore dell'uscita [55].
- ❖ *Apprendimento non supervisionato*, in cui non sono disponibili coppie ingresso/uscita da fornire alla rete, ma è la rete stessa che deve estrarre dai dati in ingresso delle caratteristiche in base alle quali classificare gli ingressi [56];

Algoritmi di addestramento

Introduciamo in questo paragrafo un metodo, definito *backpropagation*, in grado di modificare per ciascuno degli strati presenti i pesi delle relative interconnessioni. Esso rappresenta un algoritmo di addestramento delle reti neurali valido per l'apprendimento supervisionato e permette un aggiornamento dei pesi w_{ij} di una qualsiasi rete *feed forward* in base alle coppie ingresso/uscita (u_i, q_i) presentate alla rete [56]. L'algoritmo si basa sulla regola di discesa del gradiente, ovvero, esso prevede che il valore Δ di aggiornamento dei pesi sia proporzionale al gradiente di $E(w)$, il quale rappresenta una funzione di errore che permette di valutare la prestazione della rete. Ciò significa che l'algoritmo calcola la variazione dell'errore ogni volta che un peso viene aumentato o diminuito per minimizzare la differenza tra l'uscita calcolata dalla rete e quella desiderata [55].

Nella prima iterazione la rete calcolerà l'uscita a partire dagli ingressi e da una configurazione casuale di pesi. A partire da questa, viene calcolata la funzione di errore E secondo la formula del *Mean Square Error* (MSE):

$$E(w) = MSE = \frac{1}{P} \sum_{\mu=1}^P \sum_{i=1}^N (U_{di}^{\mu} - U_i^{\mu})^2 = \frac{1}{P} \sum_{\mu=1}^P \sum_{i=1}^N \left(U_{di}^{\mu} - \Theta(\sum_j w_{ij} q_j - \vartheta_i) \right)^2$$

(2.10)

nella quale P rappresenta il numero di configurazioni degli ingressi, N il numero delle uscite della rete, U_{di}^μ l'uscita desiderata corrispondente alla configurazione p degli ingressi, U_i^μ l'uscita ottenuta dalla rete con valori dei pesi casuali. La funzione appena descritta può essere definita anche *funzione di costo*, in quanto rappresenta una misura dell'errore commesso dalla rete nello stimare l'uscita. Essa è una funzione positiva che si avvicina tanto più allo zero quanto più ci si avvicina alla soluzione desiderata, ovvero quando $U_{di}^\mu = U_i^\mu$.

L'algoritmo di discesa del gradiente è così detto perché prevede che l'aggiornamento dei pesi Δ ad ogni passo sia proporzionale al gradiente della funzione errore E:

$$\Delta w_{ij} = -\eta \frac{\delta E}{\delta w_{ij}} = -\eta \sum_{\mu} (U_{di}^\mu - U_i^\mu) q_j \quad (2.11)$$

Se consideriamo una sola configurazione per volta la (2.11) può essere riscritta come:

$$\Delta w_{ij} = -\eta \delta_i^\mu q_j^\mu \quad \text{con} \quad \delta_i^\mu = U_{di}^\mu - U_i^\mu \quad (2.12)$$

dove il termine η rappresenta il *learning rate* ed è un parametro con il quale è possibile variare la velocità di convergenza della rete, ovvero delle variazioni applicate ai valori dei pesi ad ogni iterazione.

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

Consideriamo ad esempio una rete feed forward a 2 strati come quella rappresentata nella figura 2.15.

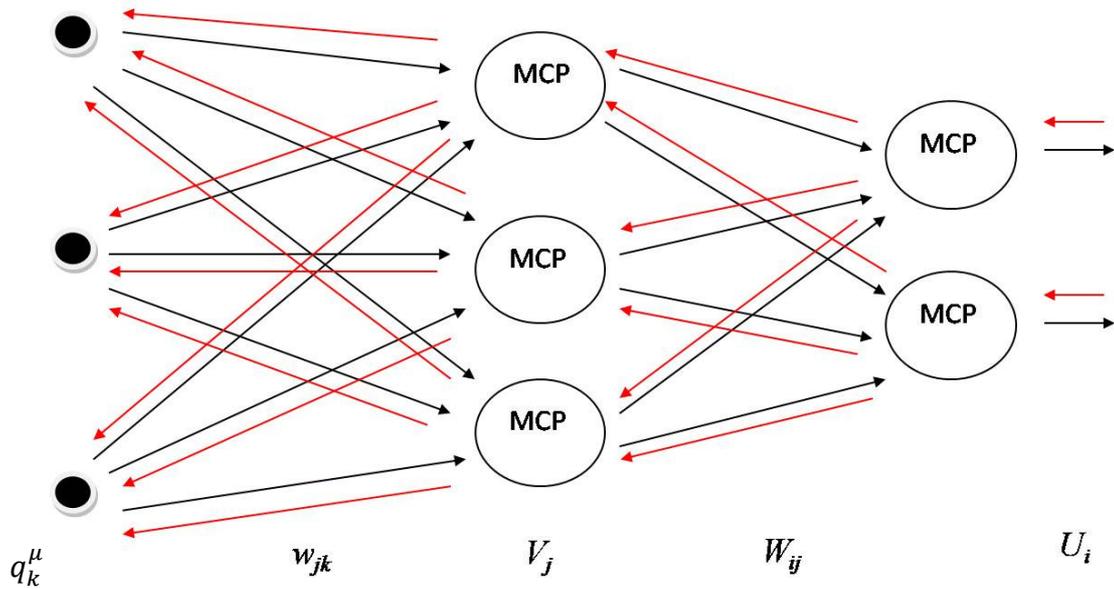


Figura 2.15: rete feed forward a 2 strati, dove sono indicate in nero le connessioni tra i neuroni ed in rosso le direzioni di propagazione dell'aggiornamento dei pesi secondo l'algoritmo di backpropagation.

le uscite U_i rappresentano le uscite dei due neuroni dello strato di uscita e derivano da due strati di neuroni ciascuno con la sua funzione di attivazione che può essere anche diversa tra gli strati:

$$U_i = \theta_1(\sum_j W_{ij} V_j^\mu) = \theta_1[\sum_i W_{ij} \theta_2(\sum_j w_{jk} q_k^\mu)] \quad (2.13)$$

Di conseguenza l'aggiornamento dei pesi dei due strati, sempre utilizzando l'algoritmo di discesa del gradiente sarà:

$$\Delta W_{ij} = -\eta \frac{\delta E}{\delta W_{ij}} = -\eta \delta_i^\mu V_j^\mu \quad (2.14)$$

$$\Delta w_{jk} = -\eta \frac{\delta E}{\delta w_{jk}} = -\eta \delta_j^\mu q_k^\mu \quad (2.15)$$

Vi sono poi altri metodi, oltre a quello della discesa del gradiente, per la ricerca del minimo della funzione di errore. Poiché non è scopo di tale lavoro la loro descrizione, verrà di seguito riportato solo il metodo utilizzato per l'implementazione delle reti utilizzate nel nostro studio, ovvero ovvero uno dei metodi quasi-Newtoniani, rimandando il lettore alla bibliografia [57, 58] per ulteriori approfondimenti.

Metodo quasi-Newtoniano (BFG)

Watrus [59] ha testato un metodo quasi-Newtoniano, detto BFG, il quale converge molto più velocemente del metodo standard di *backpropagation* [60].

Con il metodo newtoniano il vettore dei pesi aggiornato w_{k+1} viene calcolato nel seguente modo:

$$w_{k+1} = w_k - H_k^{-1} g_k \quad (2.16)$$

dove w_k è il vettore corrente dei pesi, g_k il gradiente dell'errore rispetto al vettore dei pesi e H_k è la matrice Hessiana (derivate seconde) dell'indice delle performance al valore corrente dei pesi e dei bias [61].

Il metodo newtoniano si basa quindi sul calcolo delle derivate seconde della funzione di errore ed in questo modo porta a convergenza in maniera più veloce l'algoritmo rispetto al metodo del gradiente, in cui vengono calcolate le derivate prime. Tuttavia, tale metodo risulta essere computazionalmente molto oneroso, a causa delle necessità di calcolare ed invertire la matrice hessiana delle derivate seconde, perciò nelle reti si utilizzano dei metodi quasi-newtoniani, nei quali viene calcolata solo un'approssimazione della matrice H [61].

2.4.2.3 Applicazione delle reti neurali per la predizione del segnale respiratorio

Studi precedenti [62][63] hanno analizzato le performance delle reti neurali per predire il segnale respiratorio, dimostrando che la predizione effettuata tramite un filtro adattativo lineare ha un'accuratezza maggiore rispetto ad uno stazionario e che le reti neurali adattative danno risultati migliori dei filtri lineari adattativi. Murphy et al. [64] hanno continuato lo studio della predizione del segnale respiratorio tramite reti neurali utilizzando una rete *feed forward* a 2 strati, con 2 neuroni nello strato nascosto e un neurone d'uscita, connessi da una funzione di trasferimento sigmoideale. Hanno fornito in ingresso ad entrambi i neuroni del filtro N campioni consecutivi del segnale respiratorio, addestrando e aggiornando la rete tramite *backpropagation* ed ottimizzato i pesi tramite minimizzazione dell'errore quadratico medio.

Partendo da queste premesse, abbiamo testato le performance di alcune reti sullo stesso paziente utilizzato nelle prove preliminari del modello di stato; nelle reti analizzate abbiamo mantenuto costanti i seguenti parametri:

- ❖ Tutte le reti utilizzate sono reti di tipo *feed forward*;

- ❖ L'addestramento delle reti è stato effettuato tramite *backpropagation* ed i pesi sono stati aggiornati secondo la formula [56][57]

$$w_i(t + 1) = w_i(t) + 2 \mu \xi(t) D(t - i)$$

dove $\xi(t) = P(t) - D(t)$ è l'errore commesso nella stima del campione corrente $P(t)$ e il parametro μ determina la velocità di convergenza.

- ❖ La fase di addestramento termina se si verifica una delle seguenti condizioni: cifra di merito da minimizzare pari a zero; numero di epoche di addestramento pari a 100; gradiente pari a $1e-6$.

Mantenendo stabili i parametri sopra descritti, abbiamo valutato diverse reti, variando:

- ❖ L'ingresso e l'uscita da fornire alla rete; abbiamo effettuato prove utilizzando
 1. come ingresso tutte le coordinate dei 3 marker e come uscita una sola coordinata della lesione (quindi 3 reti diverse per le 3 coordinate);
 2. come ingresso le coordinate di un solo marker e come uscita tutte e 3 le coordinate del tumore (indicheremo questa rete come 3x3); in questo modo abbiamo ottenuto 3 stime delle coordinate e considerato la media di queste come uscita finale del modello;
 3. come ingresso tutte le coordinate dei 3 marker e come uscita tutte le coordinate del target (indicheremo questa rete come 9x3);
 4. come ingresso le prime 3 componenti principali delle coordinate dei marker e come uscita le coordinate della lesione.

Una volta effettuate tali prove su una rete semplice (1 strato, 10 neuroni), abbiamo scelto il secondo ed il terzo metodo per fornire alla rete l'input e l'output e abbiamo proceduto variando l'architettura della rete:

- ❖ Il numero di strati nascosti, da 1 a 3;
- ❖ Il numero di neuroni per strato nascosto, da 1 a 10;
- ❖ La funzione di trasferimento, lineare o sigmoideale;
- ❖ L'algoritmo di apprendimento; abbiamo valutato l'algoritmo di Levenberg-Marquardt (LM) ed il BFG;
- ❖ Il numero di campioni per l'addestramento iniziale e per il riaddestramento;
- ❖ La frequenza di controllo dell'errore commesso dalla rete nella stima dell'uscita;

- ❖ La soglia dell'errore oltre cui considerare la rete non più accurata nella stima della posizione della lesione.

Da tali prove abbiamo valutato quali reti risultavano avere performance migliori in termini di errore quadratico medio, errore massimo commesso sulle 3 coordinate e numero di riaddestramenti effettuati a parità di soglia d'errore (come nel caso del modello di stato il numero di riaddestramenti fa riferimento al numero di volte che la rete commette un errore di stima dell'uscita maggiore di una certa soglia ed acquisisce quindi nuovi campioni per effettuare nuovamente l'addestramento).

Il primo passo è stato quello di utilizzare reti con un solo strato nascosto, ma ciò che abbiamo osservato è stato che, anche variando il numero di neuroni per strato, la funzione di trasferimento o l'algoritmo di addestramento, esse non erano in grado di predire l'andamento irregolare che caratterizza il segnale respiratorio in esame. A titolo d'esempio riportiamo nella figura 2.16 la predizione effettuata da una rete ad uno strato con 10 neuroni, algoritmo di addestramento LM, funzione di trasferimento sigmoideale, controllo dell'errore effettuato ogni 500 campioni, soglia dell'errore posta a 2 mm per il riaddestramento della rete esistente e 4 mm per la creazione di una nuova rete.

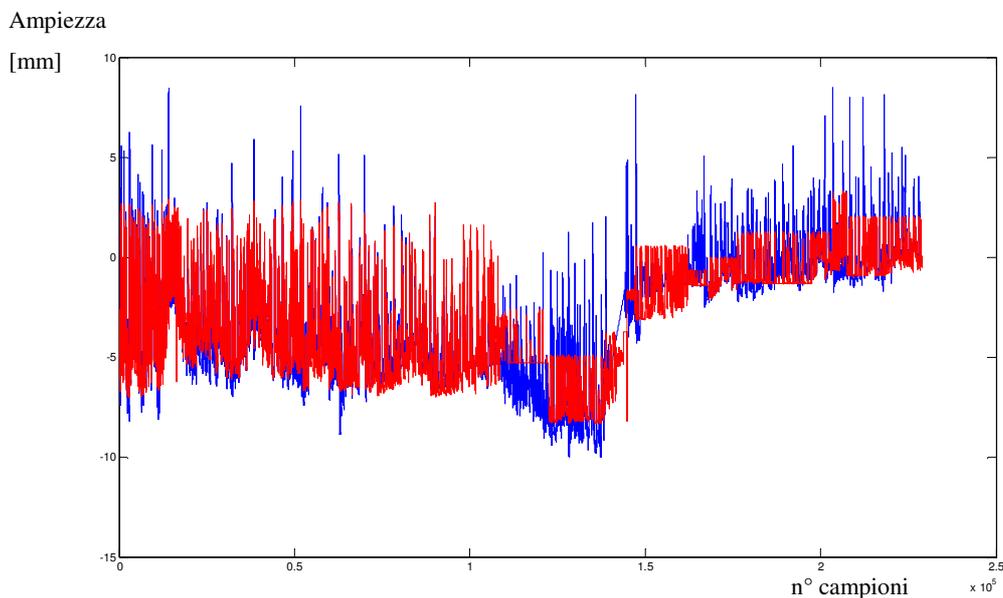


Figura 2.16: rappresentazione delle coordinate della lesione stimate dal modeler, in blu, e dalla rete neurale a 1 strato 10 neuroni, in rosso.

Di conseguenza sono state valutate reti con 2 e 3 strati nascosti ed algoritmo di addestramento LM; variando il numero di neuroni per strato i risultati ottenuti sul paziente 126 sono riportati nella tabella 2.3.

f. TF	N° STRAT I	N° NEURONI	RMSE (mm)	nRMSE (mm)	max_x (mm)	max_y (mm)	max_z (mm)	add	add_max
1.tan sig 2.tan sig	2	10	4.29	0,8789	51,13	35,46	16,46	23x1000	16x1000
		2	14,08	2,88	268,2	189,27	84,22	9x1000	8x1000
		3	3,86	0,8073	105,16	76,91	35,65	16x1000	7x1000
		4	4,45	0,9022	56,25	36,16	11,58	21x1000	12x1000
		5	8,32	1,7247	116,64	91,75	30,85	18x1000	8x1000
1.tan sig 2.tan sig 3.tan sig	3	10	3,8	0,7936	31,12	27,31	11,4	18x1000	16x1000
		2	2,59	0,5864	113,78	89,13	42,77	11x1000	5x1000
		3	7,88	1,6495	96,19	61,38	35,98	14x1000	7x1000
		4	3,79	0,7975	47,48	43,85	13,53	11x1000	10x1000
		5	4,4	0,9098	61,34	45,18	15,82	19x1000	11x1000

Tabella 2.3: risultati dell'analisi preliminare di reti con 2 o 3 strati e 1, 2, 3, 4, 5 o 10 neuroni.

Nella tabella 2.2 sono indicate nella prima colonna le funzioni di trasferimento utilizzate per ogni strato nascosto, nella terza e quarta colonna il numero di strati nascosti e di neuroni per strato rispettivamente, RMSE è l'errore quadratico medio commesso dalla predizione, nRMSE rappresenta il RMSE ma normalizzato rispetto alla deviazione standard del segnale, max_x, max_y e max_z sono gli errori massimi commessi sulle 3 coordinate x, y e z, add indica il numero di volte che la rete riaddestra perché l'errore commesso è superiore a 3 mm ed infine add_max rappresenta il numero di volte che la rete commette un errore maggiore di 5 mm e costruisce quindi una nuova rete .

Tutte le prove riportate in tabella sono state effettuate utilizzando tutte e 9 le coordinate dei marker come ingresso (rete 9x3), controllando l'errore commesso dalla rete ogni 1000 campioni ed utilizzando 1000 campioni sia nel caso del riaddestramento (errore superiore ai 2 mm) della rete esistente sia nel caso di creazione di una nuova rete ex novo (se l'errore supera i 4 mm).

Dai dati riportati si nota che la rete che risulta dare i risultati migliori è quella a 3 strati nascosti e 2 neuroni per strato, la quale predice il segnale con un errore quadratico medio inferiore a tutte le altre (2,48 mm) effettuando un numero di riaddestramenti pari o inferiore. Considerazioni simili possono essere tratte per il parametro nRMSE, il quale è interessante perché tiene in considerazione, nel calcolo dell'errore, anche la deviazione standard del segnale, ovvero quanto è irregolare il movimento respiratorio.

Avendo individuato il numero di strati nascosti e neuroni ottimale (3 e 2 rispettivamente), abbiamo proceduto a testare tale rete variando l'algoritmo di addestramento e la funzione di trasferimento dei vari strati. Nella tabella 2.4 vengono riportati i dati ottenuti con algoritmo BFG e tutte le funzioni di trasferimento sigmoidali, algoritmo BFG e LM testati con le prime 2 funzioni sigmoidali e la terza lineare.

A	f. TF	N° STRATI	N° NEURONI	RMSE (mm)	nRMSE (mm)	max_x (mm)	max_y (mm)	max_z (mm)	Add	add_max
LM	1.tsig	3	2	11,56	2,4266	127,5	106,39	45,47	11x1000	5x1000
	2.tsig									
	3.lin									
bfg	1.tsig	3	2	2,29	0,517	31,07	26,67	10,77	10x1000	5x1000
	2.tsig									
	3.lin									
	1.tsig	3	2	1,88	0,4448	16,48	13,9	8,16	11x1000	3x1000
	2.tsig									
	3.tsig									

Tabella 2.4: risultati dell'analisi svolta sulle reti con 3 strati, 2 neuroni e diversi algoritmi di addestramento e funzioni di trasferimento.

Come appare evidente dai dati riportati, l'algoritmo BFG effettua predizioni migliori sia in termini di errore che di numero di riaddestramenti; inoltre, si può osservare che sia con LM che con BFG le reti con uno strato lineare commettono errori sensibilmente maggiori rispetto a quelle con tutte le funzioni di trasferimento sigmoidali.

Le reti che hanno fornito i migliori risultati e che sono state quindi scelte per il nostro studio sono le seguenti:

1. Rete a 3 strati nascosti più uno d'uscita, 2 neuroni per ogni strato nascosto (1 per quello d'uscita), funzione di trasferimento sigmoideale negli strati nascosti e lineare tra l'ultimo strato e l'uscita e algoritmo di apprendimento quasi-Newtoniano. L'ingresso è costituito da tutte le coordinate dei marker (quindi la matrice d'ingresso risulta avere dimensioni $9 \times N$, dove N rappresenta la durata della seduta espressa in numero di campioni acquisiti alla frequenza di 26 HZ) e l'uscita dalle 3 coordinate della lesione (dimensioni $3 \times N$).
2. Utilizzo di 3 diverse reti, ognuna a 3 strati nascosti più uno d'uscita, 2 neuroni per ogni strato nascosto (1 per quello d'uscita), funzione di trasferimento sigmoideale negli strati nascosti e lineare tra l'ultimo strato e l'uscita e algoritmo di apprendimento quasi-Newtoniano. L'ingresso di ogni rete è costituito dalle coordinate di 1 marker (quindi la matrice d'ingresso risulta avere dimensioni $3 \times N$, dove N rappresenta la durata della seduta espressa in n° di campioni acquisiti alla frequenza di 26 HZ) e l'uscita dalle 3 coordinate della lesione (dimensioni $3 \times N$); l'uscita finale è quindi costituita dalla media delle 3 stime effettuate separatamente dalle 3 reti.

Per quanto riguarda gli altri parametri, abbiamo scelto di considerare gli stessi valori utilizzati nel modello di stato, in modo da poter poi effettuare un confronto diretto sulle performance delle 2 tecniche. Per questo motivo abbiamo scelto di addestrare le reti con 500 campioni ed effettuare un controllo sull'errore ogni 500 campioni (considerando il segnale d'uscita fornito dal modeler). L'errore commesso è stato calcolato con la stessa formula del modello di stato, ma nel caso delle reti abbiamo deciso di porre 2 soglie d'errore, una a 3 mm (come nel modello di stato) oltre la quale vengono acquisiti 200 nuovi campioni con cui riaddestrare la rete già esistente, ed una, posta a 5 mm per analogia con quella posta dal sistema di Cyberknife, oltre la quale vengono acquisiti 500 campioni e viene però creata una nuova rete.

Per quanto riguarda i campioni utilizzati per l'addestramento, in bibliografia sono stati utilizzati i primi 40 s di segnale respiratorio per la fase di addestramento [54][56]; abbiamo quindi scelto di effettuare gli stessi test appena riportati, ma con 1000 campioni, che, ad una frequenza di acquisizione di 26 Hz, corrispondono appunto a circa 40 s di segnale.

CAPITOLO 3 – RISULTATI E DISCUSSIONE

Nel capitolo precedente abbiamo illustrato 2 metodi, basati sui modelli di stato quadratici o lineari e sulle reti neurali, utilizzati per calcolare la correlazione interno/esterno nel tracking di lesioni tumorali a partire da surrogati esterni. I metodi sono stati testati su un totale di 20 frazioni provenienti da 16 pazienti (tabella 3.1). Per avanzare considerazioni sulle capacità predittive dei diversi modelli sono state selezionate 20 frazioni di cui 10 nelle quali il sistema Synchrony® commette errori consistenti (W = Worst) e 10 in cui invece la predizione effettuata è buona (C = Control). Gli errori riportati nella tabella 3.1 si riferiscono ai dati di imaging contenuti nel file *ErsiData.log*.

Caso	Paziente	N° frazione	sito	Movimento ext [mm]	Movimento tumore [mm]			Errore Synchrony ® [mm]		Durata trattamento [min]
					CC	LL	AP	media	STD	
W	DB114	1	PSI	20,3	45,9	12,9	7,8	7,5	5,7	93,1
W	DB114	2	PSI	20,2	54,1	9,2	4,6	6,4	7,7	93,5
W	DB114	3	PSI	96,9	70,5	75,7	31,9	11,3	12,6	97,8
W	DB080	2	PDI	14,8	28,4	11,8	24,3	7,9	12,9	38,1
W	DB080	1	Polmone sx	95,9	23,4	24,5	37,2	6,2	10,5	27,0
W	DB080	3	Polmone sx	27,0	55,8	25,8	40,7	5,5	6,1	105,4
W	DB050	3	Arteria polmonare sx	8,6	9,1	33,5	20,1	5,9	11,7	87,1
W	DB076	2	Polmone dx	29,2	17,3	4,4	6,2	5,4	7,3	38,5
W	DB104	3	PSI	23,6	32,4	14,5	16,8	5,1	4,9	85,7
W	DB070	2	PDS	12,2	24,7	18,9	21,2	5,0	3,6	118,8
C	DB084	2	PDI	3,4	31,1	5,0	3,8	3,2	3,2	78,0
C	DB103	1	PSI	4,4	11,6	6,1	10,2	2,7	1,1	68,1
C	DB064	2	PANCREAS	3,3	15,8	15,9	12,0	2,2	2,3	90,1
C	DB097	2	llo dx	1,4	18,2	12,4	7,7	1,8	1,9	61,4
C	DB117	4	PSI	2,7	23,8	3,1	1,8	1,7	1,2	68,3
C	DB127	4	Cassa Toracica	1,9	2,6	3,2	7,7	1,4	0,9	59,4
C	DB072	5	Fegato	5,5	18,7	3,3	7,8	1,2	0,7	41,9
C	DB082	1	PDS	5,8	4,0	1,8	6,4	1,2	0,7	70,0
C	DB086	2	Milza	6,0	2,0	3,5	4,3	0,9	0,4	61,3
C	DB060	2	Fianco sx	1,6	3,0	2,2	2,4	0,5	0,3	69,7

Tabella 3.1: pazienti utilizzati per testare i metodi di correlazione indagati nel nostro studio. Nella prima e seconda colonna sono indicati la classe a cui appartiene il paziente (Control o Worst) ed il sito in cui si trova la lesione (PSI = Polmone sinistro inferiore, PDS = Polmone destro inferiore, PDI = Polmone Destro Inferiore). Viene poi indicato il movimento effettuato dai marker esterni e dalla lesione tumorale in direzione CC, LL e AP, la media e deviazione standard dell'errore commesso dal sistema Synchrony e la durata del trattamento.

3.1 Modello di stato: risultati

Riportiamo di seguito (tabella 3.2) i risultati ottenuti effettuando la predizione della posizione del tumore tramite il modello di stato sui pazienti sopra elencati. I modelli di stato utilizzati sono descritti nel capitolo 2. In particolare, i risultati presentati sono stati

ottenuti i modelli selezionati nel capitolo 2 e verranno indicati con i numeri 1 – 2 – 3 secondo il seguente indice:

7. modello quadratico con ingresso (I): prima componente principale di movimento di ogni marker e uscita (O): tutte e 3 le coordinate del modeler (numero 6 dell’elenco riportato nel cap. 2);
8. modello quadratico con controllo lineare con I: prima componente principale calcolata sulle 3 coordinate del marker 1, O: tutte e 3 le coordinate del modeler (numero 1 dell’elenco riportato nel cap. 2);
9. modello quadratico con I: prima componente principale calcolata sulle 3 coordinate del marker 1, O: tutte e 3 le coordinate del modeler (numero 1 dell’elenco riportato nel cap. 2);

PAZIENTE- N° frazione	TIPO MODE LLO	RMSE (mm)	Dev. St. Segnale Respirat	nRMSE (mm)	Dev. St. Rumore (mm)	N° riadde strame nti	Segn. usato per addestra mento (min)	Durata tratta mento (min)
DB60	1	0.51	0.46	1.11	0.24	-	-	69.7
DB60	2	0.89		1.93	0.32	-	-	
DB60	3	0.80		1.74	0.33	-	-	
DB64	1	2.11	2.40	0.88	1.18	4	1.28	90.1
DB64	2	2.48		1.03	1.20	6	1.92	
DB64	3	2.39		1.00	1.19	7	2.24	
DB72	1	1.10	2.81	0.39	0.46	-	-	41.9
DB72	2	1.37		0.49	0.62	-	-	
DB72	3	1.36		0.48	0.61	-	-	
DB82	1	0.99	0.70	1.41	0.48	-	-	70.0
DB82	2	1.13		1.61	0.49	-	-	
DB82	3	1.00		1.43	0.46	-	-	
DB84	1	2.36	3.80	0.62	1.08	7	2.24	78.0
DB84	2	2.56		0.67	1.20	13	4.17	
DB84	3	2.76		0.73	1.33	16	5.13	

DB86	1	0.91	0.69	1.32	0.38	-	-	61.3
DB86	2	1.31		1.90	0.41	-	-	
DB86	3	1.29		1.63	0.42	-	-	
DB97	1	1.35	1.94	0.70	0.73	-	-	61.4
DB97	2	1.40		0.72	0.76	-	-	
DB97	3	1.42		0.73	0.76	-	-	
DB103	1	1.46	1.80	0.81	0.81	-	-	68.1
DB103	2	2.32		1.29	0.91	-	-	
DB103	3	2.33		1.29	1.04	-	-	
DB117	1	1.56	3.86	0.40	0.79	-	-	68.3
DB117	2	1.56		0.40	0.79	1	0.32	
DB117	3	1.49		0.39	0.66	-	-	
DB127	1	0.87	0.65	1.34	0.49	-	-	59.4
DB127	2	0.96		1.48	0.51	-	-	
DB127	3	0.84		1.29	0.47	-	-	
DB50	1	28.43	6.86	4.14	15.70	29	9.29	87.1
DB50	2	10.35		1.51	5.95	21	6.73	
DB50	3	56.44		8.22	31.06	18	5.77	
DB70	1	4.05	4.78	0.85	2.31	18	5.77	118.8
DB70	2	3.54		0.74	1.95	28	8.97	
DB70	3	4.15		0.87	2.32	26	8.33	
DB76	1	10.58	5.72	1.85	5.52	7	2.24	38.5
DB76	2	10.22		1.79	5.38	8	2.56	
DB76	3	10.93		1.91	6.06	7	2.24	
DB80-F1	1	4722.6	11.81	399.88	2.56e03	24	7.69	27.0
DB80-F1	2	195.80		16.58	106.25	23	7.37	
DB80-F1	3	1136.3		96.21	590.95	20	6.41	
DB80-F2	1	2125.6	6.51	326.51	1.12e03	35	11.22	38.1
DB80-F2	2	16.97		2.61	9.16	34	10.90	
DB80-F2	3	318.35		48.90	155.13	33	10.58	
DB80-F3	1	13.36	9.23	1.45	7.65	12	7.69	105.4
DB80-F3	2	8.96		0.97	5.08	16	5.13	
DB80-F3	3	10.50		1.14	5.92	15	4.81	
DB104	1	4.00	3.96	1.01	2.29	9	2.88	85.7

DB104	2	3.70		0.93	2.06	17	5.45	
DB104	3	5.01		1.26	2.85	14	4.49	
DB114-F1	1	12.71	4.83	2.63	6.03	35	11.22	93.1
DB114-F1	2	4.44		0.92	2.14	48	15.38	
DB114-F1	3	7.84		1.62	3.75	49	15.70	
DB114-F2	1	9.53	7.07	1.35	4.87	23	7.37	93.5
DB114-F2	2	9.34		1.32	4.54	134	42.95	
DB114-F2	3	55.06		7.79	26.59	101	32.37	
DB114-F3	1	756.85	8.21	92.19	351.84	74	23.71	97.8
DB114-F3	2	9.30		1.13	4.56	76	24.36	
DB114-F3	3	23.04		2.81	11.12	79	25.32	

Tabella 3.2: dati relativi all’analisi delle 20 frazioni della tabella 3.1 con il modello di stato. La prima colonna indica il numero del paziente nel database ed eventualmente il numero della frazione, nel caso ne fossero state utilizzate più di una; nella seconda colonna è riportato il numero del modello utilizzato, secondo l’indice riportato nel testo. Sono poi riportati l’ RMSE e l’ nRMSE, la deviazione standard dell’errore commesso ed il numero di volte che l’errore commesso ha superato i 3 mm e che il modello ha conseguentemente acquisito 500 nuovi campioni per effettuare nuovamente l’addestramento. Nelle ultime 2 colonne vengono indicate la porzione di segnale utilizzata per il riaddestramento nel corso della seduta e la durata del trattamento rispettivamente.

Come si osserva nella tabella 3.2, per analizzare le performance dei diversi modelli sono state calcolate 2 tipologie di errore: l’errore quadratico medio (RMSE) e l’errore quadratico medio normalizzato rispetto alla deviazione standard del segnale (nRMSE). Questo secondo metodo di calcolo dell’errore è stato utilizzato perché nella predizione del segnale respiratorio è importante considerare non solo l’errore commesso dall’uscita del modello, ma anche la variazione del segnale nel tempo. Infatti, la stima della posizione della lesione tumorale risulta tanto migliore quanto più il movimento respiratorio, e quindi quello dei marker posti sull’addome del paziente, è regolare. Se si osserva la tabella 3.2, si nota infatti che nei pazienti classificati come casi pessimi (Worst) la deviazione standard del segnale è molto maggiore rispetto a quella dei pazienti di controllo. Tramite il calcolo della deviazione standard del segnale respiratorio è quindi possibile stimare quanto esso sia irregolare; di conseguenza, l’errore normalizzato rispetto ad essa rappresenta un possibile metodo per valutare le performance del modello rispetto alla variabilità del segnale.

Dall'osservazione della tabella si può notare che in 10 casi su 10, tra i pazienti di controllo, il modello numero 1, ovvero il modello che riceve in ingresso le prime componenti principali di movimento di ogni marker, è quello che fornisce i migliori risultati in termini di errore quadratico medio (nel paziente 117 il modello 2 commette un errore pari al modello 1, ma effettuando 1 riaddestramento in più). In 7 pazienti (numero 60, 72, 82, 86, 97, 103, 127) tutti e 3 i modelli effettuano la predizione senza mai riaddestrare durante il corso della seduta. Durante il trattamento ogni 500 campioni viene acquisito un nuovo punto, il quale viene fornito al modello affinché aggiorni i parametri in base allo stato respiratorio corrente del paziente; in questi istanti la posizione del tumore è nota con certezza ed è quindi possibile effettuare un controllo sull'errore: in questi 7 pazienti l'errore quadratico medio commesso nella predizione dell'uscita è risultato sempre inferiore ai 3 mm e, di conseguenza, non è stato necessario acquisire nuovi campioni per ricalcolare la corrispondenza interno / esterno. Nei rimanenti 3 pazienti (numero 64, 84 e 117) è stato necessario riaddestrare durante la seduta ed in questi casi il modello 1 ha effettuato la predizione migliore riaddestrando un numero inferiore di volte rispetto agli altri 2.

Riportiamo di seguito (figura 3.1 e 3.2), a titolo d'esempio, l'andamento della predizione della coordinata y eseguita dal modello numero 1 per il paziente 72, appartenente alla classe di controllo. L'errore quadratico medio e l'errore normalizzato commessi sono pari a 1.10 mm e 0.44 mm rispettivamente, senza aver effettuato e alcun riaddestramento durante la seduta.

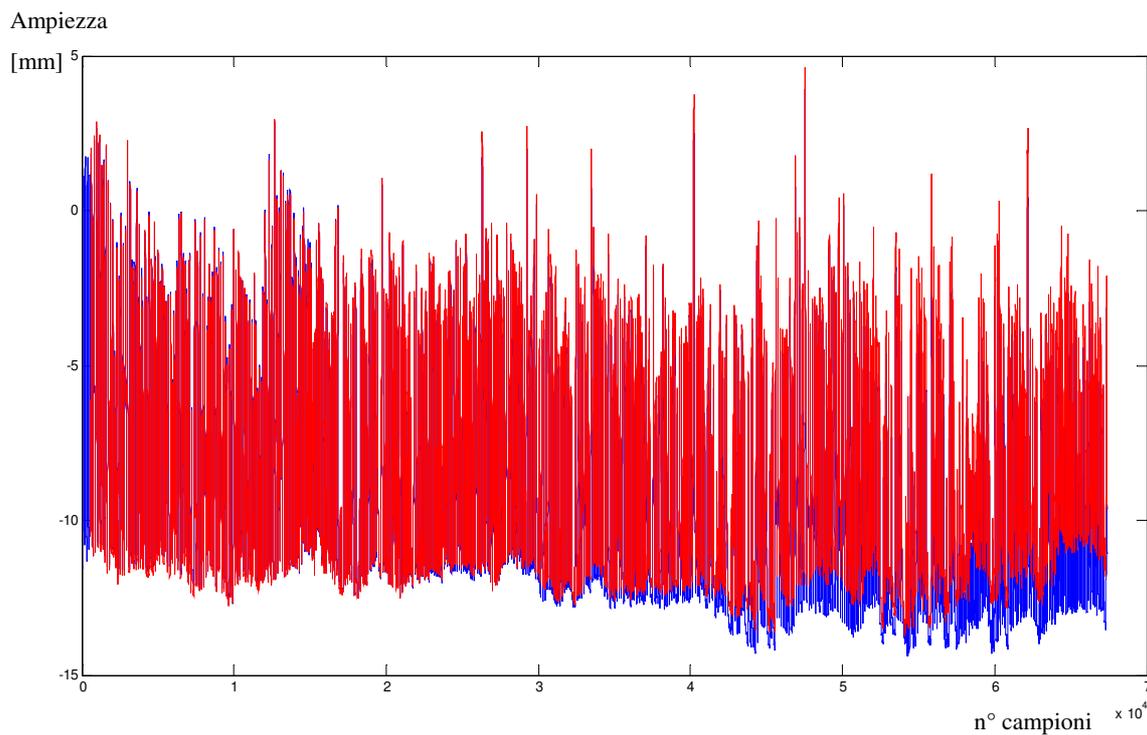


Figura 3.1: : coordinata y del paziente 72 del modeler (blu) e predizione del modello di stato numero 1 (rosso).

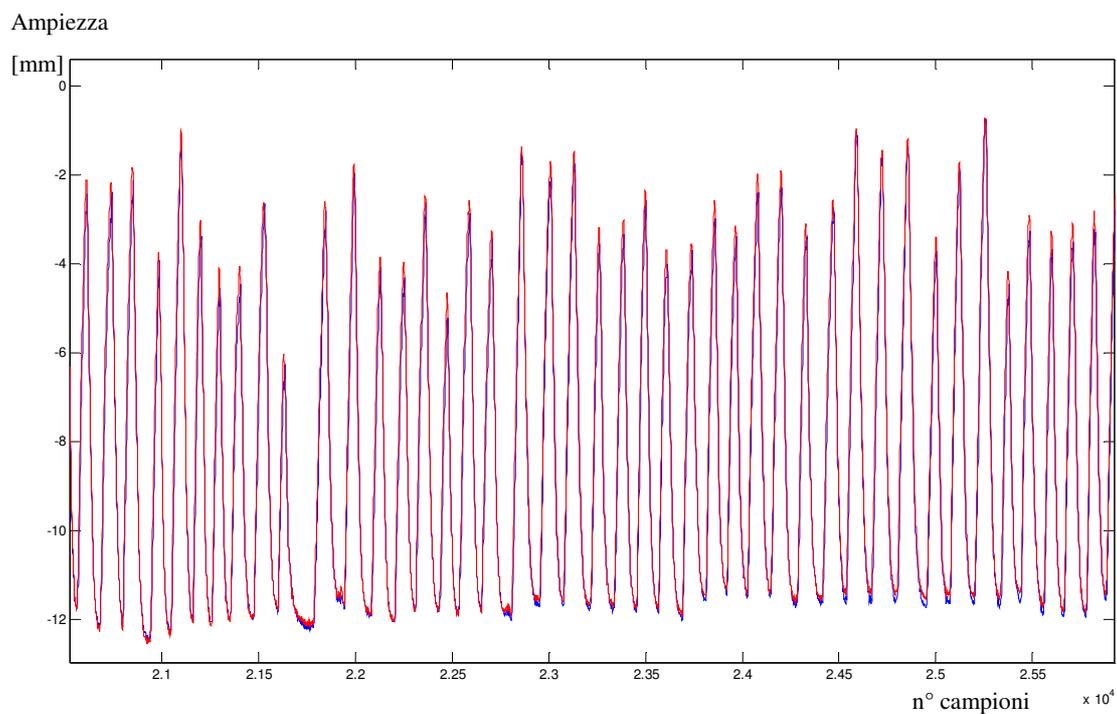


Figura 3.2: dettaglio della coordinata y mostrata nella figura 3.1.

Il modello numero 1, che dava i risultati migliori nei pazienti di controllo, non risulta essere però la scelta migliore per la classe dei pazienti considerati casi pessimi; per questi è invece il modello numero 2 a fornire la stima migliore. Tale modello effettua la predizione migliore in termini di errore quadratico medio in 10 pazienti su 10, ma è necessario sottolineare che in alcuni casi tale risultato è stato raggiunto effettuando un numero maggiore di riaddestramenti. Ad esempio, nel paziente numero 70 il modello 2 commette un errore di 3.54 mm riaddestrando 28 volte nel corso della seduta (con 500 campioni per volta), mentre il modello 1 effettua un errore di 4.05 mm, ma con 18 riaddestramenti; in questo caso, a fronte di un errore quadratico medio di poco superiore, risultano migliori le performance del modello 1 in quanto, grazie al minor numero di acquisizioni durante il trattamento, limita l'esposizione del paziente alle radiazioni. La stessa considerazione vale per il paziente numero 104 e per la seconda frazione del numero 114. In altri casi invece, come quello dei pazienti 80 (prima e seconda frazione) e 114 (terza frazione), il modello 2 effettua un numero maggiore di riaddestramenti, ma, essendo tale numero di poco superiore, è comunque preferibile agli altri due modelli se si considera che l'errore quadratico medio commesso è di un ordine di grandezza inferiore rispetto agli altri 2.

Per quanto riguarda i pazienti considerati casi pessimi, riportiamo l'andamento della predizione della coordinata y eseguita dal modello numero 2 per il paziente 76 (figura 3.3 e 3.4). L'errore quadratico medio e l'errore quadratico medio normalizzato commessi nella predizione sono pari a 10.22 mm e 1.60 mm rispettivamente, vengono effettuati 8 riaddestramenti con 500 campioni durante la seduta, per un totale di 2.56 minuti di segnale utilizzato su 38.5 minuti in totale.

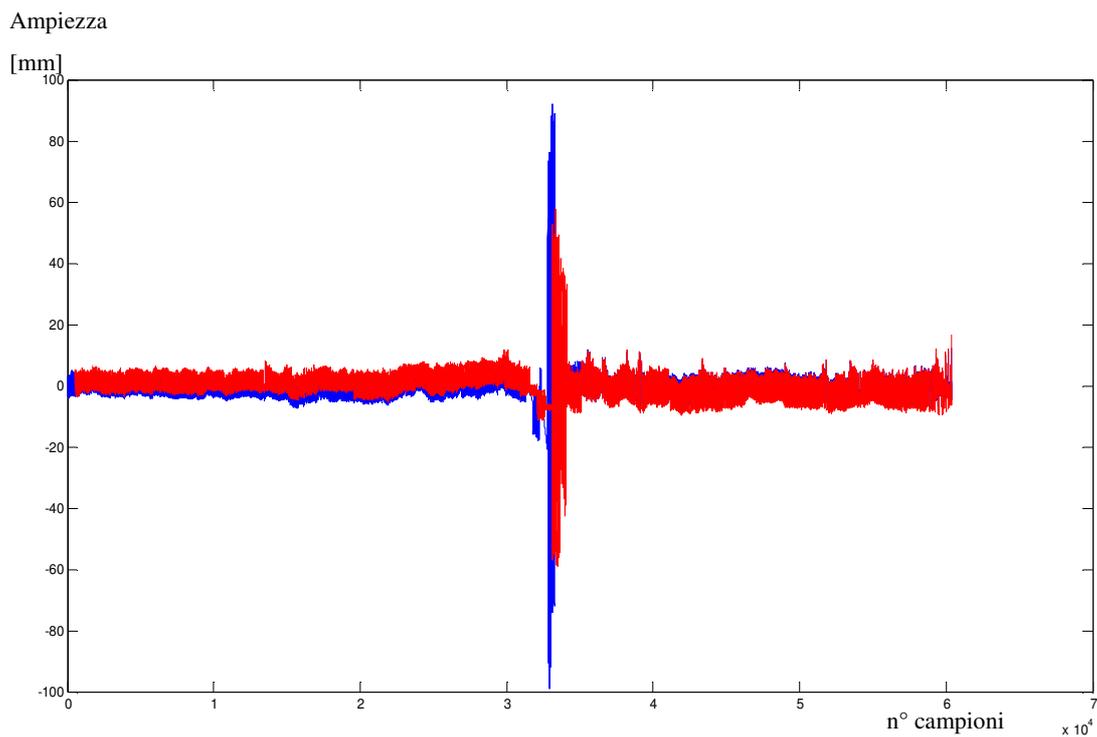


Figura 3.3: coordinata y del paziente 76 del modeler (blu) e predizione del modello di stato numero 2 (rosso).

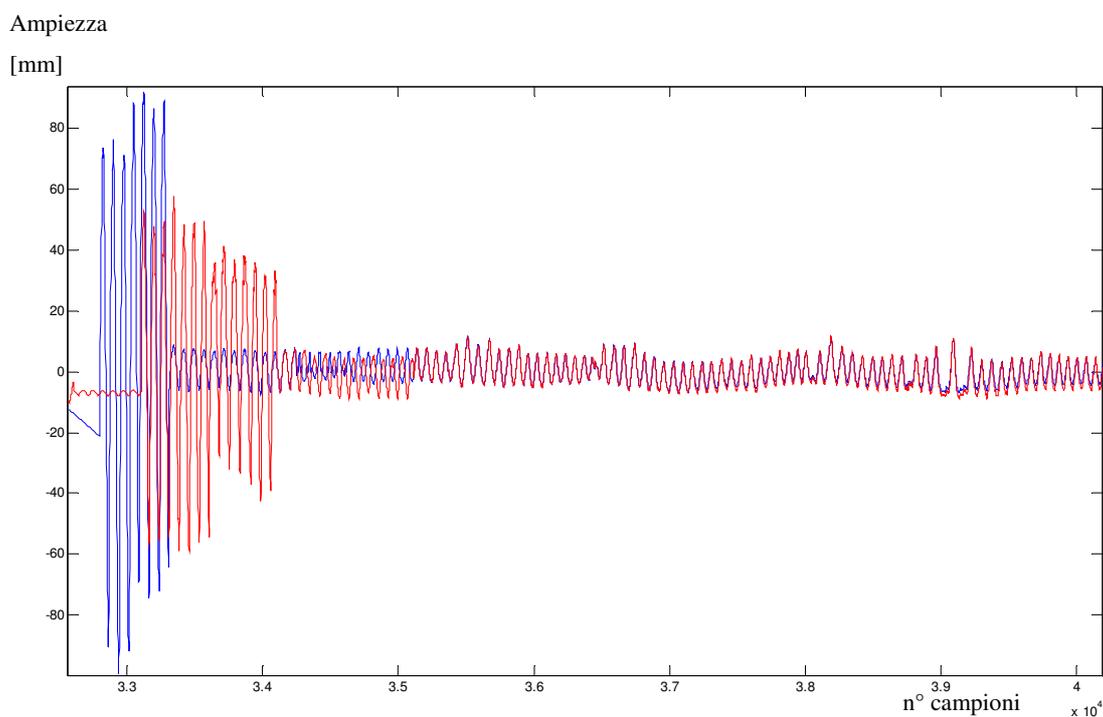


Figura 3.4: dettaglio della predizione mostrata nella figura 3.3, corrispondente al punto in cui il paziente presenta un movimento respiratorio molto irregolare.

Come si può osservare dalle figure 3.3 e 3.4, il modello non è in grado di seguire l'andamento del segnale nel punto di massima irregolarità del respiro, ma torna ad effettuare una predizione eccellente dopo circa 1000 campioni dalla fine dell'irregolarità.

3.2 Reti neurali: risultati

In questo paragrafo vengono mostrati i dati relativi all'analisi eseguita con le reti neurali artificiali (Tabella 3.3). Le reti utilizzate corrispondono a quelle selezionate nel capitolo 2 e verranno indicate con i numeri 1 – 2 – 3 – 4 secondo il seguente indice:

1. Caso 1 dell'elenco riportato nel cap. 2, ovvero, rete a 3 strati nascosti più uno d'uscita, 2 neuroni per ogni strato nascosto (1 per quello d'uscita), funzione di trasferimento sigmoideale negli strati nascosti e lineare nello strato di uscita (figura 3.5); algoritmo di apprendimento BFG; ingresso costituito da tutte le coordinate dei marker (quindi la matrice d'ingresso risulta avere dimensioni $9 \times N$, dove N rappresenta la durata della seduta espressa in n° di campioni acquisiti alla frequenza di 26 HZ) ed uscita dalle 3 coordinate della lesione (dimensioni $3 \times N$); sono stati utilizzati 1000 campioni per l'addestramento iniziale, 200 campioni per il riaddestramento della rete esistente (nel caso l'errore commesso sia compreso tra 3 e 5 mm) e 1000 campioni per l'addestramento della nuova rete (nel caso l'errore sia superiore ai 5 mm);
2. Come la precedente (figura 3.5), ma in questo caso sono stati utilizzati 500 campioni anziché 1000 per l'addestramento iniziale e 500 campioni per l'addestramento della nuova rete (nel caso l'errore sia superiore ai 5 mm);

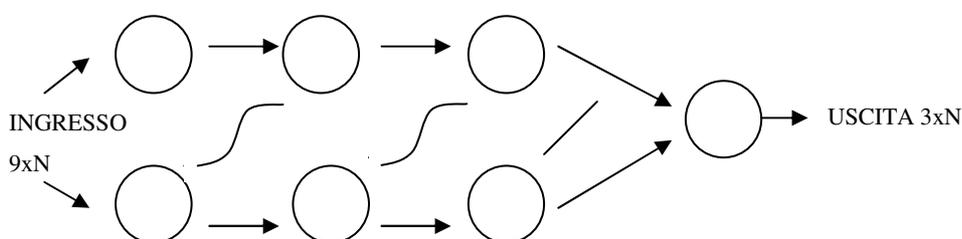


Figura 3.5: schema dell'architettura delle reti 1 e 2 dell'elenco riportato nel testo; la rete ha 3 strati nascosti con 2 neuroni ciascuno e funzione di trasferimento sigmoideale; lo strato d'uscita ha un solo neurone e funzione di trasferimento lineare.

3. 3 diverse reti, ognuna a 3 strati nascosti più uno d'uscita, 2 neuroni per ogni strato nascosto (1 per quello d'uscita), funzione di trasferimento sigmoideale negli strati nascosti e lineare tra l'ultimo strato e l'uscita e algoritmo di apprendimento BFG; l'ingresso di ogni rete è costituito dalle coordinate di 1 marker (quindi la matrice d'ingresso risulta avere dimensioni $3 \times N$, dove N rappresenta la durata della seduta espressa in n° di campioni acquisiti alla frequenza di 26 HZ) e l'uscita dalle 3 coordinate della lesione (dimensioni $3 \times N$); l'uscita finale è quindi costituita dalla media delle 3 stime effettuate separatamente dalle 3 reti (figura 3.6). Sono stati utilizzati 1000 campioni per l'addestramento iniziale, 200 campioni per il riaddestramento della rete esistente (nel caso l'errore commesso sia compreso tra 3 e 5 mm) e 1000 campioni per l'addestramento della nuova rete (nel caso l'errore sia superiore ai 5 mm);
4. Uguale alla precedente (figura 3.6), ma sono stati utilizzati 500 campioni anziché 1000 per l'addestramento iniziale e 500 campioni per l'addestramento della nuova rete (nel caso l'errore sia superiore ai 5 mm);

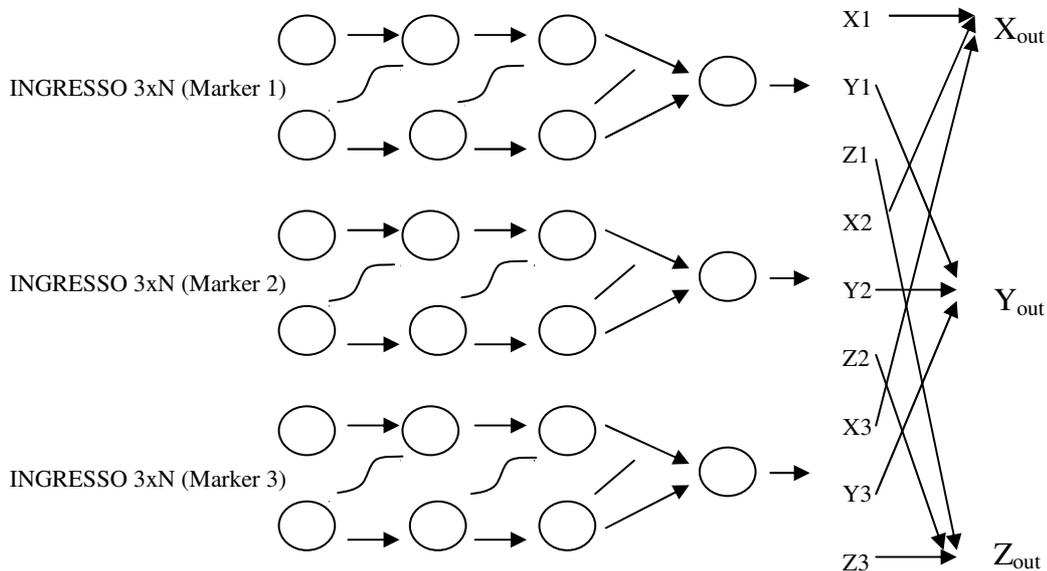


Figura 3.6: schema dell'architettura delle reti 3 e 4 dell'elenco riportato nel testo; ogni rete ha 3 strati nascosti, con 2 neuroni ciascuno e funzione di trasferimento sigmoideale, e lo strato d'uscita con un solo neurone e funzione di trasferimento lineare. Le tre stime di ogni coordinata in uscita dalle 3 reti vengono poi mediate a dare X_{out} , Y_{out} e Z_{out} .

PAZIENTE-FRAZ.	TIPO RETE	RMSE (mm)	Dev. St segnale	nRMSE (mm)	Dev. St. Rumore	add_3	Add_5	Segn. usato per addestramento (min)	Durat a trattamento (min)
DB60	1	0.87	0.46	1.95	0.32	-	-	-	69.7
DB60	2	0.66		1.44	0.30	-	-	-	
DB60	3	0.78		1.70	0.35	-	-	-	
DB60	4	0.74		1.63	0.30	-	-	-	
DB64	1	2.27	2.80	1.05	1.13	2	-	0.25	90.1
DB64	2	1.94		0.93	1.08	1	1	0.45	
DB64	3	2.27		1.06	1.12	2	-	0.25	
DB64	4	1.89		0.90	1.02	2	-	0.25	
DB72	1	1.12	2.81	0.44	0.41	-	-	-	41.9
DB72	2	1.01		0.39	0.39	-	-	-	
DB72	3	1.24		0.49	0.42	-	-	-	
DB72	4	1.06		0.41	0.39	-	-	-	
DB82	1	1.19	0.70	1.73	0.41	-	-	-	70.0
DB82	2	1.08		1.56	0.40	-	-	-	
DB82	3	1.25		1.81	0.47	-	-	-	
DB82	4	1.12		1.62	0.42	-	-	-	
DB84	1	2.33	3.80	0.70	1.10	4	2	1.8	78.0
DB84	2	2.05		0.83	0.99	4	4	1.8	
DB84	3	2.65		0.81	1.14	3	2	1.7	
DB84	4	2.14		0.69	0.96	4	3	1.5	
DB86	1	1.07	0.69	1.41	0.42	-	-	-	61.3
DB86	2	0.96		1.33	0.41	-	-	-	
DB86	3	1.17		1.47	0.44	-	-	-	
DB86	4	1.12		1.43	0.42	-	-	-	
DB97	1	1.50	1.94	0.89	0.81	-	-	-	61.4
DB97	2	1.38		0.83	0.76	1	-	0.13	
DB97	3	2.90		1.54	1.58	-	-	-	
DB97	4	1.48		0.90	0.80	-	-	-	
DB103	1	1.90	1.80	1.14	0.94	-	-	-	68.1
DB103	2	2.40		1.43	0.91	-	-	-	
DB103	3	2.80		1.65	1.02	-	-	-	

DB103	4	2.38		1.41	0.91	2	-	0.25	
DB117	1	1.73	3.86	2.00	0.88	1	-	0.13	68.3
DB117	2	1.15		0.95	0.62	2	-	0.25	
DB117	3	1.81		1.17	0.95	-	2	0.64	
DB117	4	1.19		0.92	0.62	-	1	0.32	
DB127	1	1.26	0.65	2.02	0.67	-	-	-	59.4
DB127	2	1.11		2.07	0.51	-	-	-	
DB127	3	1.20		2.07	0.63	-	-	-	
DB127	4	1.08		1.91	0.55	-	-	-	
DB50	1	11.66	6.86	1.68	6.69	2	15	9.87	87.1
DB50	2	9.72		1.40	5.57	5	20	7.05	
DB50	3	11.42		1.64	6.51	3	14	9.35	
DB50	4	9.56		1.38	5.49	7	19	6.99	
DB70	1	3.24	4.78	0.69	1.87	11	8	6.54	118.8
DB70	2	3.36		0.70	1.91	14	8	4.36	
DB70	3	3.21		0.67	1.81	9	6	5	
DB70	4	2.85		0.60	1.64	14	6	3.72	
DB76	1	12.94	5.72	1.88	6.58	1	5	3.33	38.5
DB76	2	10.80		1.59	5.55	1	8	2.69	
DB76	3	12.21		1.79	6.24	-	5	3.20	
DB76	4	9.83		1.49	5.11	1	5	1.73	
DB80-F1	1	34.16	11.81	2.79	16.67	6	9	6.54	27.0
DB80-F1	2	10.40		0.83	5.68	15	12	5.77	
DB80-F1	3	16.24		1.29	8.85	7	10	7.30	
DB80-F1	4	9.88		0.80	5.44	10	14	5.78	
DB80-F2	1	4.45	6.51	0.70	2.55	16	8	7.18	38.1
DB80-F2	2	3.76		0.58	2.13	20	9	5.45	
DB80-F2	3	4.51		0.69	2.57	8	12	8.72	
DB80-F2	4	3.94		0.60	2.26	22	12	6.67	
DB80-F3	1	15.69	9.23	1.58	8.55	5	10	7.05	105.4
DB80-F3	2	10.01		1.04	5.63	6	15	5.58	
DB80-F3	3	12.06		1.26	6.75	6	7	5.26	
DB80-F3	4	10.08		1.05	5.68	8	17	6.47	
DB104	1	2.93	3.96	0.86	1.64	3	4	2.95	87.5

DB104	2	3.58		1.00	2.01	7	6	2.82	
DB104	3	3.15		0.90	1.72	3	4	2.95	
DB104	4	3.07		0.93	1.75	6	7	3.01	
DB114-F1	1	6.87	4.83	1.13	3.32	12	16	11.79	93.1
DB114-F1	2	4.21		0.76	2.06	39	20	11.41	
DB114-F1	3	5.47		0.94	2.65	13	15	11.28	
DB114-F1	4	4.62		0.80	2.25	32	22	11.15	
DB114-F2	1	4.31	7.07	0.79	2.16	6	9	6.54	93.5
DB114-F2	2	5.98		1.12	3.00	7	14	5.38	
DB114-F2	3	4.94		1.36	2.60	6	11	7.82	
DB114-F2	4	5.12		0.83	2.55	14	15	6.60	
DB114-F3	1	11.01	8.21	1.26	5.39	11	31	21.28	97.8
DB114-F3	2	8.34		1.05	4.12	24	39	15.58	
DB114-F3	3	9.72		1.16	4.78	14	29	20.38	
DB114-F3	4	8.14		1.02	4.03	19	44	16.53	

Tabella 3.3: dati relativi all'analisi delle 20 frazioni con le reti neurali. La prima colonna indica il numero del paziente nel data base ed eventualmente il numero della frazione se dovessero essercene più di una; nella seconda colonna è riportato il numero della rete utilizzata, secondo l'indice riportato nel testo. Nella terza colonna è riportato l'errore quadratico medio RMSE, mentre nRMSE indica l'errore quadratico medio normalizzato rispetto alla deviazione standard del segnale. Vengono poi indicati nella quinta colonna la deviazione standard dell'errore commesso, nella sesta il numero di volte che l'errore commesso ha superato i 3 mm e che conseguentemente il modello ha acquisito 500 nuovi campioni per effettuare nuovamente l'addestramento. Nelle ultime 2 colonne viene indicato la porzione di segnale utilizzato per il riaddestramento nel corso della seduta e la durata del trattamento rispettivamente.

Dall'analisi dei dati riportati nella tabella 3.3 si osservano risultati diversi tra le 2 classi di pazienti. Tra i pazienti di controllo la rete che fornisce risultati migliori in termini di errore quadratico medio è la numero 2 in 7 casi su 10 (in 2 casi è la 4 e solo in uno la prima). In 7 pazienti (numero 60, 72, 82, 86, 97, 103, 127) tutte e 4 le reti effettuano la predizione senza mai riaddestrare durante il corso della seduta (solo la rete 2 effettua 1 riaddestramento utilizzando 200 campioni nel paziente 97 e la 4 nel paziente 103 con 400 campioni), come avveniva anche nel modello di stato. In questi 7 pazienti i risultati ottenuti sono quindi coerenti, le predizioni effettuate sia utilizzando i modelli di stato che le reti neurali non commettono praticamente mai, negli istanti in cui viene controllata la loro

uscita rispetto alla posizione reale, un errore quadratico medio superiore ai 3 mm. Nei rimanenti 3 pazienti (64, 84 e 117) è stato necessario invece riaddestrare a fronte di un errore commesso sopra soglia, ma comunque un numero limitato di volte.

Riportiamo di seguito l'andamento della predizione della coordinata y eseguita dalla rete numero 2, (rete 9x3 con addestramento su 500 campioni) per il paziente numero 72, lo stesso riportato nel modello di stato (figura 3.7 e 3.8). Essa commette un errore quadratico medio di 1.01 mm ed un errore normalizzato di 0.39 mm, senza effettuare alcun riaddestramento durante la seduta. Si nota che l'errore commesso è inferiore rispetto a quello riportato dal modello di stato esposto.

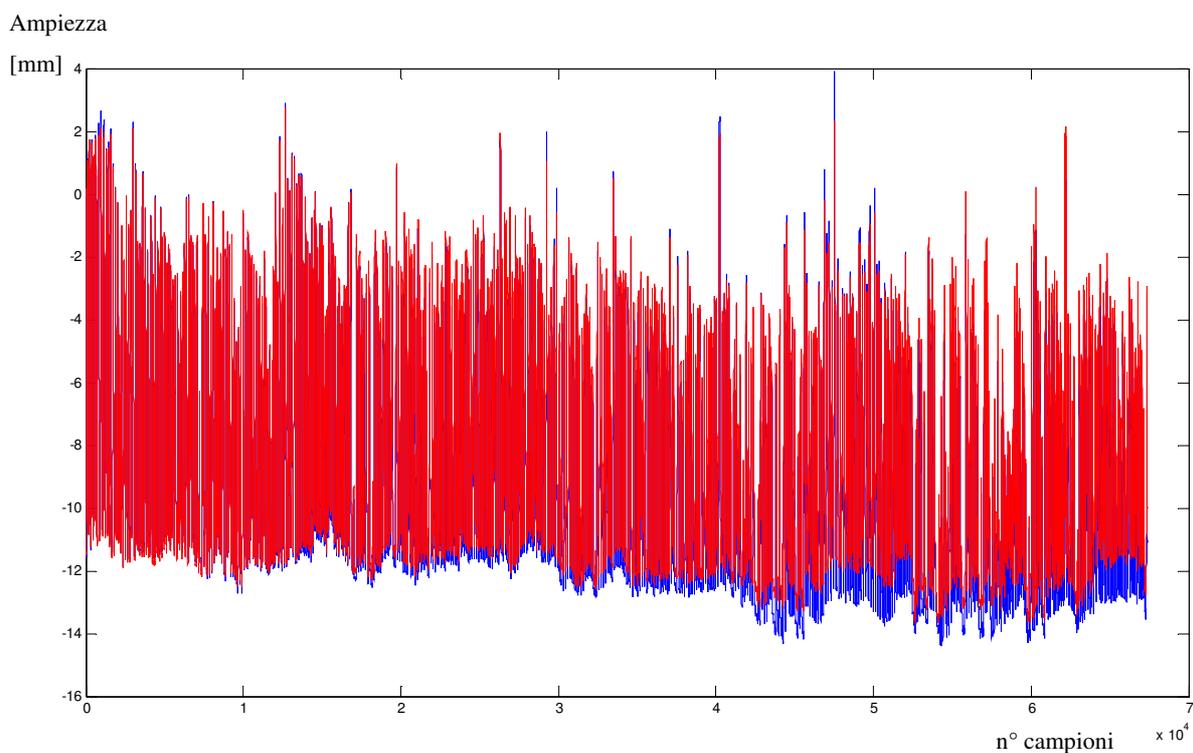


Figura 3.7: coordinata y del paziente 72 del modeler (blu) e predizione effettuata dalla rete neurale numero 2 (rosso).

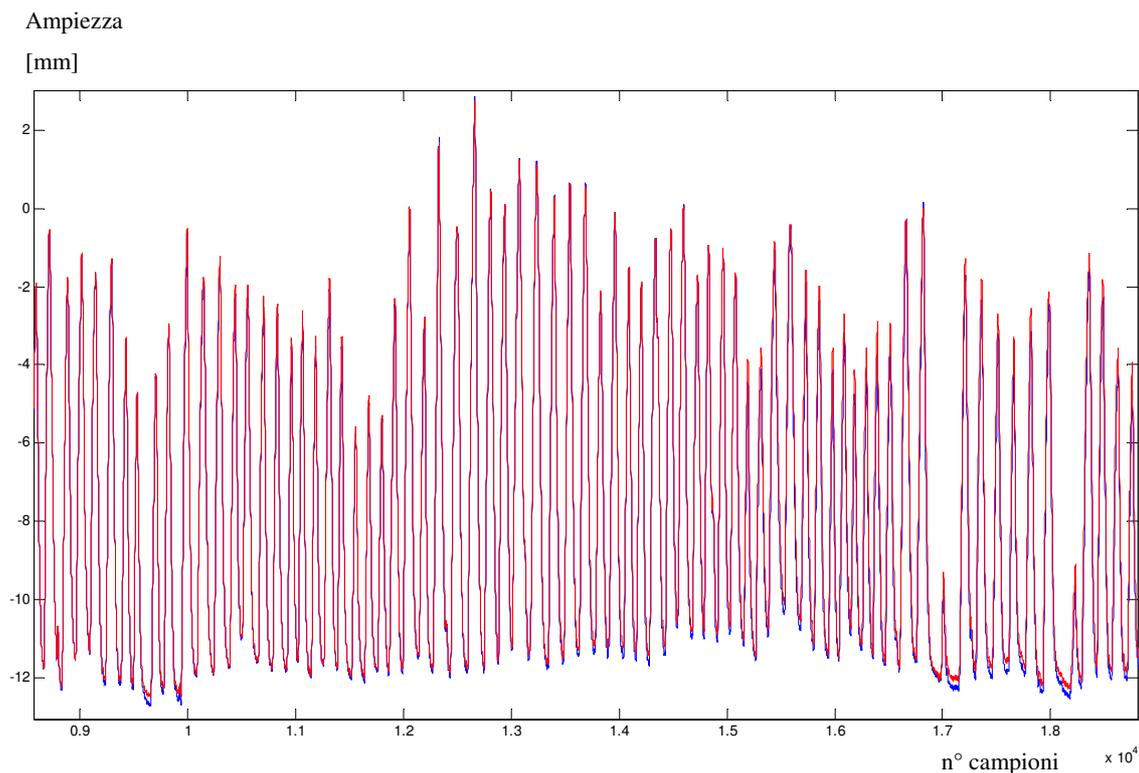


Figura 3.8: dettaglio della coordinata y mostrata nella figura 3.5.

Nei 10 pazienti appartenenti alla classe *Worst* si osserva una situazione più disomogenea; le reti che danno risultati migliori in termini di errore quadratico medio sono la 4 in 5 casi, la 2 in 3 casi e la 1 in 2 casi. Inoltre, per tutti i pazienti in cui la rete 4 ha dato risultati migliori essa è anche quella che ha effettuato un minor numero di riaddestramenti.

Per quanto riguarda il paziente 76, mostrato precedentemente come esempio della classe dei casi pessimi, la rete neurale che effettua la predizione migliore è la numero 4 (rete 3x3, addestramento con 500 campioni), la quale commette un errore quadratico medio di 9.83 mm ed un errore normalizzato di 1.49 mm. Le figure 3.9 e 3.10 mostrano l'andamento della coordinata y del caso appena descritto. Le figure 3.9 e 3.10 riportano l'uscita ottenuta.

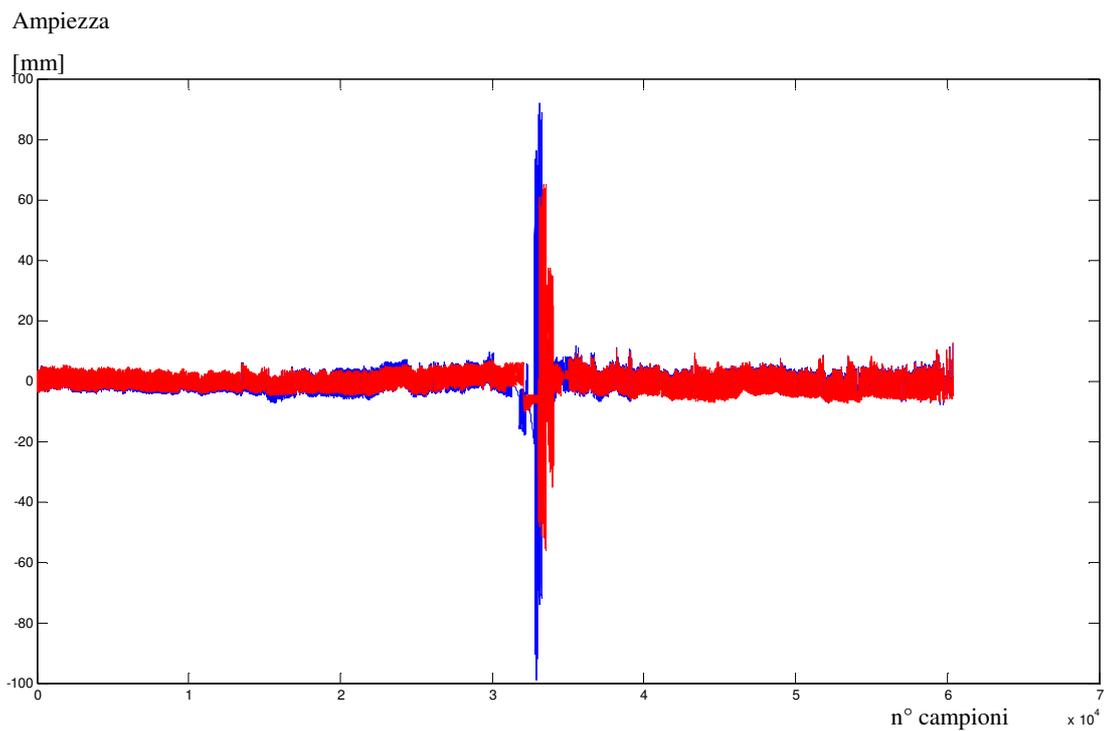


Figura 3.9: coordinata y del paziente 76 del modeler (blu) e predizione effettuata dalla rete neurale numero 4 (rosso).

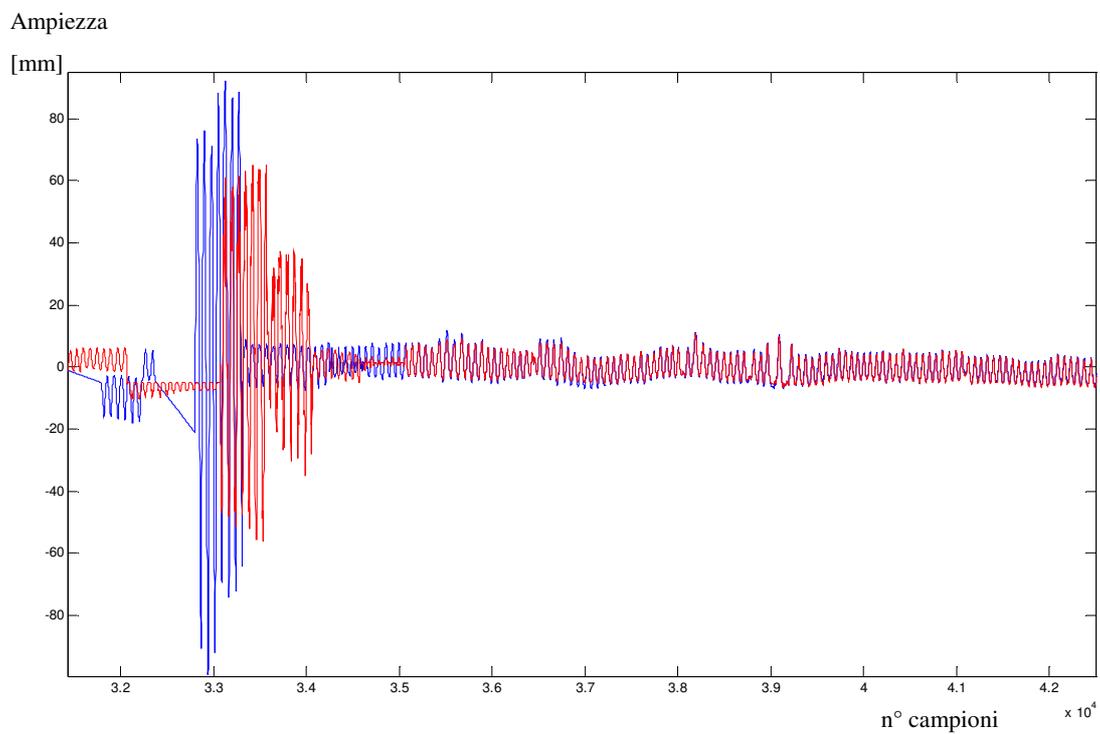


Figura 3.10: dettaglio della coordinata y mostrata nella figura 3.7.

Ciò che si può osservare dai dati relativi alle performance delle reti utilizzate è che in tutti i pazienti, ed in maniera ancora più spiccata nei 10 casi pessimi considerati, le reti numero 2 e 4 che utilizzano 500 campioni per l'addestramento risultano commettere errori mediamente inferiori rispetto alle reti corrispondenti che utilizzano però 1000 campioni; inoltre, esse usano una porzione minore del segnale a disposizione. Le reti numero 2 e 4 danno in quasi tutti i casi risultati simili sia in termini di errore commesso che di porzione di segnale utilizzato; poiché la rete numero 4 risulta essere computazionalmente più onerosa (a causa del calcolo di 3 reti separate che vanno poi mediate per dare l'uscita finale) potrebbe essere quindi preferibile utilizzare la numero 2.

3.3 Confronto dei risultati

Partendo dai risultati presentati nei precedenti paragrafi sono stati individuati i modelli di stato e le reti che risultano avere performance migliori nella predizione della posizione delle lesioni tumorali prese in considerazione in termini di errore quadratico medio commesso e numero di riaddestramenti. A questo punto abbiamo deciso di mettere a confronto i risultati migliori ottenuti con il modello di stato e con le reti per ogni paziente; i dati sono riportati nella tabella 3.4.

PAZIENTE-N° frazione	TIPO MODELLO / RETE	RMSE (mm)	Dev. St. Segnale Respirat	Segn. usato per addestramento (min)
DB60	Mod. 1	0.51	0.46	-
	Rete 2	0.66		-
DB64	Mod. 1	2.11	2.40	1.28
	Rete 4	1.89		0.25
DB72	Mod. 1	1.10	2.81	-
	Rete 2	1.01		-
DB82	Mod. 1	0.99	0.70	-
	Rete 2	1.08		-
DB84	Mod. 1	2.36	3.80	2.24
	Rete 2	2.05		1.8
DB86	Mod. 1	0.91	0.69	-

	Rete 2	0.96		-
DB97	Mod. 1	1.35	1.94	-
	Rete 2	1.38		0.13
DB103	Mod. 1	1.46	1.80	-
	Rete 1	1.90		-
DB117	Mod. 1	1.56	3.86	-
	Rete 2	1.15		0.25
DB127	Mod. 1	0.87	0.65	-
	Rete 4	1.08		-
DB50	Mod. 2	10.35	6.86	6.73
	Rete 4	9.56		6.99
DB70	Mod. 1	4.05	4.78	5.77
	Rete 4	2.85		3.72
DB76	Mod. 2	10.22	5.72	2.56
	Rete 4	9.83		1.73
DB80-F1	Mod. 2	195.80	11.81	7.37
	Rete 4	9.88		5.78
DB80-F2	Mod. 2	16.97	6.51	10.90
	Rete 2	3.76		5.45
DB80-F3	Mod. 2	8.96	9.23	5.13
	Rete 2	10.01		5.58
DB104	Mod. 1	4.00	3.96	2.88
	Rete 1	2.93		2.95
DB114-F1	Mod. 2	4.44	4.83	15.38
	Rete 2	4.21		11.41
DB114-F2	Mod. 1	9.53	7.07	7.37
	Rete 1	9.53		93.5
DB114-F3	Mod. 2	9.30	8.21	24.36
	Rete 4	8.14		16.53

Tabella 3.4: confronto dei risultati migliori ottenuti con il modello di stato e con le reti neurali indagati.

Dal confronto emerge che in 6 pazienti su 10 il modello di stato numero 1 ha performance migliori rispetto alla rete neurale, ma in generale i 2 metodi si possono considerare quasi equivalenti sia in termini di errore quadratico medio commesso che di porzione di segnale utilizzata per il riaddestramento, dato che le differenze sono minime tra i 2 metodi. Nei pazienti appartenenti alla classe Worst la situazione è invece diversa: in 8 casi su 10 le reti effettuano infatti predizioni considerevolmente migliori rispetto ai modelli di stato. Le differenze più consistenti si osservano nella prima e seconda frazione del paziente numero 80, nelle quali anche il modello di stato che ha fornito i migliori risultati ha comunque commesso un errore 20 e 40 volte maggiore rispettivamente.

In linea generale si può quindi affermare che nel caso di trattamenti di pazienti caratterizzati da un movimento respiratorio regolare (con deviazione standard inferiore a 3) le reti neurali numero 2 e 4 ed il modello di stato numero 1 forniscono risultati comparabili e sembrano essere utilizzabili indistintamente. Per pazienti con segnale respiratorio caratterizzato da deviazione standard elevata l'unico modello di stato utilizzabile è risultato essere il numero 2, mentre sia la rete 2 che 4 hanno fornito buoni risultati, in alcuni casi apprezzabilmente migliori rispetto al modello di stato citato.

CAPITOLO 4 - CONCLUSIONI

Nel presente studio sono state analizzate alcune possibili implementazioni del modello di stato e delle reti neurali al fine di predire la posizione di lesioni tumorali extra-craniche che si muovono in conseguenza alla respirazione a partire da surrogati esterni. Nel paragrafo 2.4 sono stati esposti i diversi metodi e le analisi effettuate per individuare quali fossero i modelli, le reti ed i valori dei vari parametri potenzialmente ottimali per tale scopo. Nel terzo capitolo sono stati esposti i risultati ottenuti dai modelli e dalle reti utilizzate su 20 frazioni (10 di controllo, C, e 10 casi pessimi, W) provenienti da 16 pazienti del database, risultati che si possono riassumere nei seguenti punti:

- ❖ I risultati ottenuti, in termini di errore quadratico medio, sono peggiori per i pazienti della classe W con tutti i metodi indagati: la predizione della posizione di tumori in pazienti caratterizzati da respirazione molto irregolare risulta quindi in generale meno accurata ed è inoltre necessario in questi casi aggiornare i parametri e ricalcolare la corrispondenza interno/esterno con una frequenza molto maggiore. La necessità di verificare la posizione della lesione più frequentemente si traduce in una maggiore esposizione a radiazioni da parte del paziente.
- ❖ Tra i modelli di stato indagati, il numero 1 è risultato il più accurato nella stima dell'uscita in tutti i casi di controllo, probabilmente grazie al fatto che riceve in ingresso le prime componenti principali di movimento di ogni marker; esso commette però errori molto consistenti in quasi tutti i pazienti della classe W. Per questi è invece il modello 2 a fornire la stima migliore, ovvero l'unico che utilizza sia un modello quadratico che uno lineare, in base al range di valori del segnale esterno.
- ❖ Tra le reti neurali, la numero 2 ha effettuato la stima migliore nei pazienti di controllo in quasi tutti i casi, mentre nei pazienti della classe W non è stata riscontrata una prevalenza netta di una delle 4 reti indagate. Ciò che si è osservato è che le due reti a cui sono stati forniti 500 campioni per l'addestramento iniziale ed il riaddestramento durante la seduta hanno commesso errori inferiori rispetto alle reti corrispondenti a cui ne sono stati invece forniti 1000, utilizzando inoltre una porzione totale di segnale minore per addestrare.

- ❖ Confrontando tra loro i modelli e le reti che hanno fornito i migliori risultati, si è osservato che queste ultime hanno riportato performance migliori, soprattutto nei pazienti della classe W, per i quali, in alcuni casi, esse hanno commesso un errore quadratico medio inferiore di un ordine di grandezza.

Analizzando i risultati ottenuti in rapporto alla deviazione standard del segnale respiratorio si può concludere che se questa è inferiore a 3 mm indicativamente l'utilizzo della rete 2 (rete 9x3 con 500 campioni per l'addestramento) o del modello 1 (modello che riceve in ingresso la prima componente principale di ogni marker) risulta equivalente, per una deviazione standard compresa tra 3 e 5 mm circa le reti 2 e 4 (rete 3x3 con 500 campioni per l'addestramento) ed il modello 2 (modello con controllo lineare che riceve in ingresso solo la prima componente principale del marker 1) hanno fornito risultati migliori, mentre nei casi in cui la deviazione standard supera i 5 mm i risultati migliori sono stati ottenuti con le reti 2 e 4 in quasi tutti i casi.

Possibili sviluppi futuri potrebbero prevedere:

- ❖ L'utilizzo del modello lineare affiancato a quello quadratico nel modello di stato numero 1, che riceve in ingresso le prime componenti principali di movimento dei 3 marker;
- ❖ L'implementazione di diversi modelli separando il contributo di ciascuno dei marker esterni considerati; in questo caso la predizione può essere calcolata separatamente per ognuno dei modelli, in modo da poter valutare gli errori di predizione di ciascun modello, permettendo di scegliere quello ottimale nel corso del trattamento.
- ❖ Poiché le performance delle reti neurali possono variare in base all'inizializzazione dei pesi w_{ij} , che in questo lavoro è stata implementata in modo random, si potrebbero sviluppare metodi di ottimizzazione delle condizioni iniziali.

BIBLIOGRAFIA

- [1] M. J. Murphy, S. D. Chang, I. C. Gibbs, Q.T. Le, J. Hai, D. Kim, D. P. Martin and J. R. Adler, Patterns Of Patient Movement During Frameless Image guided Radiosurgery, *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 55, No. 5, pp. 1400–1408, 2003
- [2] M. C. Schell, F. J. Bova, D. A. Larson *et al.* Stereotactic radiosurgery. In: AAPM Task Group 42 Report. Boston: American Association of Physicists in Medicine; 54:6–8, 1995.
- [3] ICRU-62. Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (supplement to ICRU report 50): International Commission on Radiation Units and Measurements, Bethesda, MD, 1999
- [4] P. Keall, 4-Dimensional Computed Tomography Imaging and Treatment Planning, *Seminars in Rad. Oncology*, 2004.
- [5] J. A. Purdy, Current ICRU Definitions of Volumes: Limitations and Future Directions, *Seminars in Rad. Oncology*, 2004
- [6] L. Eckberg *et al.*, What margin should be added to the clinical target volume in radiotherapy treatment planning for lung cancer? *Rad. And Oncology*, (48)1: 71-77, 1998
- [7] J. Seco, G. C. Sharp, Z. Wu, D. Guerga, F. Buettner and H. Paganetti, Dosimetric Impact of motion in free-breathing and gated lung radiotherapy: a 4D Montecarlo study of intrafraction and interfraction effects, 2008
- [8] Elaborato di M. Seregni, relatore prof. G. Baroni, Valutazione dell'errore di puntamento nell'inseguimento del respiro mediante acceleratore lineare robotizzato in trattamenti di radioterapia extra-cranica, anno accademico 2007-2008
- [9] K.M. Langen, D.T.M. Jones, Organ motion and its management, *Int J Radiat Oncol Biol. Phys.*; 50:265-278, 2001
- [10] Y. Seppenwoolde, K. Kitamura, R. Onimura, H. Shirato and S. Shimizu, Intrafractional Tumor Motion: Lung and Liver, *seminars in radiation oncology*, vol. 3, 2004

- [11] Mead J, Loring SH: Analysis of volume displacement and length changes of the diaphragm during breathing. *J Appl Physiol* 53:750-755, 1982
- [12] A. De Troyer, M. Estenne: Coordination between rib cage muscles and diaphragm during quiet breathing in humans. *J Appl Physiol* 57:899-906, 1984
- [13] C. M. Kenyon, S. J. Cala, S. Yan et al: Rib cage mechanics during quiet breathing and exercise in humans. *J Appl Physiol* 83:1242-1255, 1997
- [14] E. Rietzel, T. Pan, G. T. Y. Chen, Four-dimensional computed tomography: Image formation and clinical protocol, American Association of Physicists in Medicine, 2005
- [15] Laura A. Dawson, David A. Jaffray, *Advances in Image-Guided Radiation Therapy*, *Journal Of Clinical Oncology*, volume 25, number 8, p. 938-946, 2007
- [16] Balter JM, Lam KL, Sandler HM, et al: Automated localization of the prostate at the time of treatment using implanted radiopaque markers: Technical feasibility. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 33:1281-1286, 1995
- [17] Shirato H, Shimizu S, Kitamura K, et al: Fourdimensional treatment planning and fluoroscopic realtime tumor tracking radiotherapy for moving tumor. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48:435-442, 2000
- [18] Murphy MJ, Adler JR Jr, Bodduluri M, et al: Image-guided radiosurgery for the spine and pancreas. *Comput Aided Surg* 5:278-288, 2000
- [19] Balter JM, Dawson LA, Kazanjian S, et al: Determination of ventilatory liver movement via radiographic evaluation of diaphragm position. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51:267-270, 2001
- [20] Balter JM, Brock KK, Litzenberg DW, et al: Daily targeting of intrahepatic tumors for radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 52:266-271, 2002
- [21] Yue Jin, Fang-Fang Yin, Stephen E. Tenn, Paul M. Medin and Timothy D. Solberg, Use Of The Brainlab Exactrac X-Ray 6d System In Image-Guided Radiotherapy, *Medical Dosimetry*, Vol. 33, No. 2, pp. 124-134, 2008

- [22] C. Amies, A. Bani-Hashemi, J. C. Celi, G. Grousset, F. Ghelmansarai, D. Hristov, D. Lane, M. Mitschke, A. Singh, H. Shukla, J. Stein, M. Wofford, A multi-platform approach to Image Guided Radiation Therapy (IGRT), *Medical Dosimetry* Volume 31, Issue 1, 2006
- [23] J. Pouliot, A. Bani-Hashemi, J. Chen *et al.* Low-dose megavoltage cone-beam CT for radiation therapy, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 61; 552—60; 2005
- [24] J. Lattanzi, S. Mcneeley, A. Hanlon, T. E. Schultheiss and G. E. Hanks, Ultrasound-based stereotactic guidance of precision conformal external beam radiation therapy in clinically localized prostate cancer, *Urology* 55: 73–78, 2000.
- [25] A. Schweikard, G. Glosser, M. Bodduluri, Martin J. Murphy and John R. Adler, Motion Compensation for Respiratory Movement, *Computer Aided Surgery*, 5:263–277, 2000
- [26] Q. Ren, S. Nishioka, H. Shirato and R. I. Berbeco, Adaptive prediction of respiratory motion for motion compensation radiotherapy, *Phys. Med. Biol.* 52, 6651–6661, 2007
- [27] P. J. Keall, G. S. Mageras, J. M. Balter, R. S. Emery, K. M. Forster, S. B. Jiang, J. M. Kapatoes, D. A. Low, M. J. Murphy, B. R. Murray, C. R. Ramsey, M. B. Van Herk, S. Sastry Vedam, J. W. Wong, E. Yorke, The management of respiratory motion in radiation oncology, Report of AAPM Task Group 76, 2006
- [28] J. W. Wong, M. B. Sharp, D. A. Jaffray, V. R. Kini, J. M. Robertson, J. S. Stromberg, and A. A. Martinez, The use of active breathing control (ABC) to reduce margin for breathing motion, *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* 44(4), 911–919, 1999.
- [29] V. R. Kini, S. S. Vedam, P. J. Keall, S. Patil, C. Chen and R. Mohan, Patient training in respiratory-gated radiotherapy, *Med. Dosim.* 28(1), 7–11, 2003
- [30] R. I. Berbeco, S. Nishioka, H. Shirato, G. T. Chen and S. B. Jiang, Residual motion of lung tumors in gated radiotherapy with external respiratory surrogates, *Phys. Med. Biol.* 50(16), 3655–3667, 2005.
- [31] K. Kitamura, H. Shirato, R. Onimaru, T. Shimizu, Y. Kodama, H. Endo, S. Shimizu, and K. Miyasaka, Feasibility study of hypofractionated gated irradiation using a real-time

tumor-tracking radiation therapy system for malignant liver tumors, *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* 54(2) 125–126, 2002.

[32] M. J. Murphy, Tracking moving organs in real time, *Semin. Radiat. Oncol.* 14(1), 91–100, 2004.

[33] H. Shirato, S. Shimizu, T. Kunieda, K. Kitamura, M. van Herk, K. Kagei, T. Nishioka, S. Hashimoto, K. Fujita, H. Aoyama, K. Tsuchiya, K. Kudo, and K. Miyasaka, Physical aspects of a real-time tumor-tracking system for gated radiotherapy, *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* 48(4), 1187–1195 2000.

[34] M. J. Murphy, J. R. Adler, Jr., M. Bodduluri, J. Dooley, K. Forster, J. Hai, Q. Le, G. Luxton, D. Martin, and J. Poen, Image-guided radiosurgery for the spine and pancreas, *Comput. Aided Surg.* 5(4), 278–288, 2000.

[35] C. Ozhasoglu and M. J. Murphy, Issues in respiratory motion compensation during external-beam radiotherapy, *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* 52(85), 1389–1399, 2002.

[36] S. Ahn, B. Yi, Y. Suh, J. Kim, S. Lee, S. Shin, S. Shin and E. Choi, A feasibility study on the prediction of tumor location in the lung from skin motion, *Br. J. Radiol.* 77(919), 588–596, 2004.

[37] J. D. Hoisak, K. E. Sixel, R. Tirona, P. C. Cheung, and J. P. Pignol, Correlation of lung tumor motion with external surrogate indicators of respiration, *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* 60(4), 1298–1306, 2004.

[38] Y. Seppenwoolde, R. Berbeco, S. Nishioka, H. Shirato, B. Heijmen, Accuracy of tumor motion compensation algorithm from a robotic respiratory tracking system: a simulation study, *American Association of Physicists in Medicine*, 2007

[39] A. Schweikard, H. Shiomi, J. Adler, Respiration tracking in radiosurgery, *American Association of Physicists in Medicine*, 2004

[40] Y. Seppenwoolde, H. Shirato, K. Kitamura, S. Shimizu, M. van Herk, J. V. Lebesque, and K. Miyasaka, Precise and real-time measurement of 3D tumor motion in lung due to breathing and heartbeat, measured during radiotherapy, *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* 53(4), 822–834, 2002.

- [41] P. Liang, J. J. Pandit, and P. A. Robbins, Nonstationarity of breath-by-breath ventilation and approaches to modeling the phenomenon, in *Modeling and control of ventilation*, edited by S. J. G. Semple, L. Adams, and B. J. Whipp _Plenum, New York, pp. 117–121, 1995.
- [42] G. Benchetrit, Breathing pattern in humans: Diversity and individuality, *Respir. Physiol.* 122(2–3), 123–129 2000.
- [43] M. J. Murphy, J. Jalden and M. Isaksson, Adaptive filtering to predict lung tumor breathing motion during image-guided radiation therapy, *Proceedings of the 16th International Congress on Computer-assisted Radiology and Surgery*, pp. 539–544, 2002.
- [44] C. Ozhasoglu, C. B. Saw, H. Chen, S. Burton, K. Komanduri, N. J. Yue, S. M. Huq, D. E. Heron, Synchrony – Cyberknife Respiratory Compensation Technology, *Medical Dosimetry*, Vol. 33, No. 2, pp. 117-123, 2008
- [45] J. R. Adler, M. J. Murphy, S. Chang *et al.* Image-guided robotic Radiosurgery, *Neurosurgery* 44:1299–306; 1999.
- [46] P. C. Gerszten, C. Ozhasoglu, S. A. Burton, W. C. Welch, W. J. Vogel, B. A. Atkins, And S. Kalnicki, CyberKnife frameless single-fraction stereotactic radiosurgery for tumors of the sacrum, *Neurosurg Focus* 15 (2): Article 7, 2003
- [47] J. R. Adler, S. D. Chang, M. J. Murphy et al, The Cyberknife: a frameless robotic system for Radiosurgery, *Stereotact. Funct. Neurosurg.* 69:124–128, 1997
- [48] Accuray Inc., Cyberknife® brochure, disponibile online: http://www accuray.com/uploadedFiles/Products/CyberKnife_System/500691.A%20CK%20SellSheet.pdf
- [49] S. Dieterich and T. Pawlicki, Cyberknife Image-Guided Delivery and Quality Assurance, *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 71, No. 1, Supplement, pp. S126–S130, 2008
- [50] M. Hoogeman, J.B. Pre´Vost, J. Nuyttens, J. Po, P. Levendag and B. Heijmen, Clinical accuracy of the respiratory tracking system of the Cyberknife: assessment by

analysis of log files, *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 74, No. 1, pp. 297–303, 2009.

[51] H. Shirato, S. Shimizu, T. Kunieda, et al. Physical aspects of a real-time tumor-tracking system for gated radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 48:1187–95; 2000.

[52] H. Shirato, Seppenwoolde, Y.; Kitamura, K.; et al. Intrafractional tumor motion: Lung and liver. *Semin. Radiat. Oncol.* **14**:10–18; 2004.

[53] D. Ruan, J. A. Fessler, J. M. Balter, R. I. Berbeco, S. Nishioka and H. Shirato, Inference of hysteretic respiratory tumor motion from external surrogates: a state augmentation approach, *Physics In Medicine And Biology* 2923–2936, 2008

[54] G. C. Sharp, S. B. Jiang, S. Shimizu and H. Shirato, Prediction of respiratory tumor motion for real-time image-guided radiotherapy, *Phys. Med. Biol.* 49 425–440, 2004.

[55] C. Stergiou and D. Siganos, Neural Networks, disponibile online http://www.doc.ic.ac.uk/~nd/surprise_96/journal/vol4/cs11/report.html

[56] J. Hertz, A. Krogh, R. G. Palmer, Introduction to the theory of neural computation, Addison Wesley Ed., 1997

[57] I. A. Manolis I. A. Lourakis, A Brief Description of the Levenberg-Marquardt Algorithm Implemened by levmar, February 11, 2005

[58] C. Charalambous, Conjugate gradient algorithm for efficient training of artificial neural networks, *IEE Proceedings-G*, Vol. 139, No. 3, June 1992

[59] R. L. Watrous, Learning algorithms for connectionist networks: applied gradient methods of nonlinear optimization, in *Proc. IEEE First Int. Conf. Neural Net.*, San Diego, CA, 1987, vol. 2, pp. 619-627.

[60] R. Setiono and L. Chi Kwong Hui, Use of a Quasi-Newton Method in a Feedforward Neural Network Construction Algorithm, *Transactions on neural networks*, vol. 6, no. 1, january 1995

- [61] R. Zayani, R. Bouallegue, D. Roviras, Levenberg-marquardt learning neural network for adaptive predistortion for time-varying hpa with memory in of dm systems, 16th European Signal Processing Conference (EUSIPCO 2008), Lausanne, Switzerland, August 25-29, 2008.
- [62] M. J. Murphy, J. Jalden and M. Isaksson, Adaptive filtering to predict lung tumor breathing motion during image-guided radiation therapy, in Proceedings of the 16th International Congress on Computer-assisted Radiology and Surgery, Paris, pp. 539–544, 2002.
- [63] M. J. Murphy and S. Dieterich, Comparative performance of linear and nonlinear neural networks to predict irregular breathing, *Phys. Med. Biol.* **51**, 5903–5914, 2006.
- [64] M. J. Murphy and D Pokhrel, Optimization of an adaptive neural network to predict breathing, *Med. Phys.* 36(1), January 2009

RINGRAZIAMENTI

Desidero ringraziare il Prof. Guido Baroni per avermi concesso quest'opportunità e avermi seguito e consigliato con estrema disponibilità; grazie all Dott. Marco Riboldi e all'ing. Andrea Pella per la pazienza e la disponibilità con cui mi hanno aiutato durante tutto lo svolgimento del lavoro.

Un grazie enorme alla mia famiglia per avermi sostenuta in tutte le mie decisioni, consigliata e consolata. Mami, sei davvero fantastica, hai una forza interiore che ti distingue da tutti, tu e Sara siete la mia forza!

Grazie Andrea, perché se non fosse per te non avrei mai trovato la spinta per fare tutto questo; grazie di avermi supportata in tutti i momenti di sconforto e di aver condiviso con me le mie gioie, sei il mio motivo.

Vorrei ringraziare inoltre tutti i miei amici e compagni:

Grazie Romina per essere la mia confidente e consigliarmi sempre pensando al mio bene; ringrazio ogni giorno il caro Frengo per averci presentate perché da allora sei diventata ogni giorno più importante per me.

Grazie Morena, perché sei la persona più spontanea e sincera che io abbia mai conosciuto; sei stata davvero una sorpresa meravigliosa. E Gabro..sono davvero grata a facebook per averci fatto ritrovare, dopo così tanti anni averti di nuovo nella mia vita è fantastico.

Grazie a Francesca e Ilaria, siete meravigliose e quando siamo insieme siamo ancora un trio perfetto dopo tutto questo tempo; mi siete vicine in ogni momento da quando abbiamo iniziato la nostra esperienza universitaria e non so cosa farei senza di voi.

Grazie a Francesca Pavan, sono onorata di essere entrata a far parte della tua famiglia e spero di essere sempre all'altezza di stare accanto ai tuoi bambini.

Grazie a Michela per essere sempre presente e sostenermi, per avermi aiutata in molti momenti e per aver condiviso con me tutte le vicissitudini lavorative e non...

Grazie Giulia per essermi ancora accanto dopo tutti questi secoli, sei davvero una persona speciale.

Grazie a Linda e Sergio, ve lo dico sempre che siete i miei genitori adottivi, spero di rendervi orgogliosi con questo passo tanto atteso.

Grazie Arianna perché anche se siamo lontane riesci sempre a farmi sentire che ci sei. E guarda che l'erasmus a Ospedaletto Euganeo prima o poi lo faccio.....

Un grazie enorme a Somesh, Anshul e Jelena, se non fosse stato per voi non sarei sopravvissuta 5 mesi in India..anche se siamo lontani siete sempre nei miei pensieri!

Ringrazio tutti gli amici che mi sono stati vicini, che mi hanno fatto sorridere, divertire e che mi hanno aiutata in questi anni.