

POLITECNICO DI MILANO

INGEGNERIA INDUSTRIALE E  
DELL'INFORMAZIONE

LAUREA MAGISTRALE  
INGEGNERIA BIOMEDICA - TECNOLOGIE ELETTRONICHE



---

**Ottimizzazione del posizionamento di un  
dispositivo di *eye tracking* dedicato alla  
protonterapia oculare**

---

**Relatore:**

Prof. Guido Baroni

**Correlatori:**

Dott. Ing. Riccardo Via

Dott. Ing. Andrea Pella

**Candidato:**

Giovanni ELISEI

ANNO ACCADEMICO 2017-2018





# Indice

<i>Sommario</i> . . . . .	v
<i>Abstract</i> . . . . .	xv
<i>Elenco delle figure</i> . . . . .	xxxiv
<b>1. Introduzione</b> . . . . .	<b>1</b>
1.1 Adroterapia Oncologica . . . . .	1
1.2 Protonterapia Oculare . . . . .	5
1.2.1 Melanoma oculare . . . . .	5
1.2.2 Terapia con linea dedicata . . . . .	5
1.3 Protonterapia oculare in CNAO . . . . .	10
1.3.1 Strumentazione . . . . .	11
1.3.2 Workflow clinico . . . . .	15
1.3.3 Tecnologie per il Workflow clinico . . . . .	19
1.3.4 Applicazione per la generazione dei modelli ETS (CNAO_ETS) . . . . .	22
1.4 Obiettivi del progetto . . . . .	25
<b>2. Materiali e Metodi</b> . . . . .	<b>29</b>
2.1 Software per il posizionamento ottimizzato del dispositivo . . . . .	30
2.1.1 Calcolo delle collisioni . . . . .	30
2.1.2 Rappresentazione degli ingombri . . . . .	32
2.1.3 Ottimizzazione del posizionamento dell'ETS . . . . .	40
2.2 Validazione del Modello . . . . .	43
2.2.1 Obiettivi e rationale . . . . .	43

2.2.2	Materiali . . . . .	44
2.2.3	Protocollo di Sperimentazione . . . . .	50
3.	<i>Risultati</i> . . . . .	57
3.1	Calibrazione geometrica dell'ETS . . . . .	58
3.2	Calibrazione del PVS in sala . . . . .	58
3.3	Validazione del Modello . . . . .	59
4.	<i>Discussione dei Risultati e Conclusioni</i> . . . . .	69
4.1	Discussione dei risultati . . . . .	69
4.1.1	Messa a punto del nuovo dispositivo . . . . .	69
4.1.2	Software e verifica di collisioni in sala . . . . .	70
4.1.3	Validazione del modello con quantificazione dell'errore di posizio- namento . . . . .	73
4.2	Sviluppi Futuri . . . . .	75
4.2.1	Migliorie da apportare al software . . . . .	75
4.2.2	Messa in funzione del nuovo ETS . . . . .	77
4.2.3	Monitoraggio automatico dell'occhio in tempo reale . . . . .	79
4.3	Conclusioni . . . . .	80

# Sommario

Il tumore intraoculare è una patologia rara, che rappresenta circa il 5% delle neoplasie diagnosticate, ma altamente maligna. Lo standard di terapia per il melanoma oculare è stato per molti anni l'enucleazione, successivamente sostituito da terapie che si propongono di distruggere la massa tumorale preservando integre le capacità visive dell'occhio. Tra queste le terapie più efficaci sono la brachiterapia, la radioterapia stereotassica e la protonterapia. La brachiterapia è una particolare forma di radioterapia che consiste nel posizionamento di sorgenti radioattive direttamente sulla zona interessata al trattamento. Una caratteristica peculiare della brachiterapia è che colpisce solo organi e cellule situati intorno alla sorgente, preservando i tessuti sani posti più lontano dalla fonte. Nella radioterapia stereotassica il tumore viene investito da un fascio di fotoni provenienti da diverse direzioni, in modo da ottenere una maggior deposizione della dose (intersezione dei fasci) in corrispondenza della lesione. In protonterapia, invece, il tumore viene irradiato con fasci di protoni capaci di una maggiore selettività rispetto ai fotoni: i fasci presentano infatti un picco di energia ad una profondità di penetrazione specifica, determinata dall'energia del fascio, e da una bassa deposizione di dose in ingresso. La protonterapia permette, quindi, una distribuzione del dosaggio più conforme alla massa tumorale rispetto ai trattamenti con fotoni ed è per questo considerata la terapia più adatta al trattamento di lesioni oculari.

Per determinare la posizione della lesione vengono impiantate delle clip sulla superficie esterna della sclera dell'occhio malato a contorno della massa tumorale. Queste clip sono realizzate in tantalio, un materiale inerte e radiopaco, visibile quindi su immagini radiografiche. L'acquisizione di tali immagini e il riconoscimento delle clip in tantalio permette di identificare la geometria ottimale di trattamento allo scopo di irradiare in maniera completa il volume del tumore, risparmiando il più possibile i tessuti sani circostanti. Questo è effettuato

tramite un software dedicato (TPS - Treatment Planning System) che contiene un modello geometrico dell'occhio del paziente e della posizione della lesione al suo interno. Il TPS è in grado di fornire la deviazione da apportare all'occhio per allineare la massa al fascio espressa tramite una coppia di angoli (polare e azimutale). In fase di trattamento questo si traduce in una partecipazione attiva del paziente che deve mantenere quella direzione dello sguardo predeterminata affinché la massa sia correttamente allineata al fascio.

Il Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica di Pavia (CNAO) ha attivato un protocollo di trattamento di lesioni intraoculari dall'Agosto del 2016 ed il presente lavoro di tesi si inserisce all'interno di un più ampio progetto di sviluppo ad esso dedicato. In CNAO è utilizzato un dispositivo ETS (*Eye Tracker System*) al duplice scopo di ausilio alla fissazione del paziente e di monitoraggio dell'occhio durante il trattamento. Il punto di fissazione viene fornito al paziente tramite un LED rosso che si riflette su uno specchio montato a 45° sulla parte distale del dispositivo. Attraverso lo stesso specchio l'occhio viene monitorato in tempo reale grazie alla presenza di una stereocamera posta alla base dell'ETS collegata ad un display su cui vengono proiettate le immagini dell'occhio trattato che permettono al radioterapista, da remoto, di monitorare l'occhio durante il trattamento ed interrompere l'irradiazione nel caso di movimenti involontari ritenuti eccessivi.



Fig. 1: Dispositivo ETS collegato al sistema di posizionamento (braccio robotico) e maschera termoplastica in sala TAC.

È necessario, dunque, posizionare accuratamente il punto di fissazione (immagine virtuale generata dalla riflessione del LED sullo specchio dell'ETS), e di conseguenza tutto il

dispositivo, in modo da fornire al paziente un ausilio allo sguardo conforme con la prescrizione di direzione del piano di trattamento. Allo scopo di controllare e verificare il corretto posizionamento del dispositivo, esso è stato munito di un set di marcatori radiopachi con una particolare geometria che, dopo un'accurata calibrazione, consente la determinazione univoca delle coordinate 3D del punto di fissazione interno al dispositivo. Questo è possibile poichè il dispositivo è progettato in modo tale che marcatori radiopachi, luce LED di fissazione e specchio presentino una geometria fissa e, quindi, il punto di fissazione si comporta come un elemento del corpo rigido rappresentato dall'ETS. La verifica del corretto posizionamento del dispositivo avviene tramite un sistema ottico (OTS - Optical Tracking System) che monitora in tempo reale la posizione della configurazione dei marcatori installata sul dispositivo e conseguentemente la posizione della luce di fissazione fornita al paziente.

Durante il trattamento in sala il paziente è seduto di fronte al collimatore su una sedia robotica (PPS - *Patient Positionig System*) a sei gradi di libertà che ne consente il corretto posizionamento. La sedia è predisposta al fissaggio della testa del paziente tramite una maschera termoplastica realizzata sulla fisionomia del paziente. La posizione del paziente è monitorata da un sistema di *imaging* radiografico (PVS - *Patient Verification System*) costituito da due sorgenti e due pannelli che, acquisendo immagini dell'occhio e rilevando la posizione delle clip in tantalio è in grado di determinare le correzioni da apportare alla sedia per raggiungere la posizione pianificata per il trattamento.

Per determinare la corretta configurazione dei marcatori da inseguire con l'OTS in sala di trattamento per fornire il punto di fissazione pianificato, viene utilizzato in CNAO un ambiente di simulazione chiamato CNAO\_ETS. Questo software dedicato sfrutta le informazioni di pianificazione per fornire la configurazione dei marcatori che garantisce un corretto allineamento del punto di fissazione alla direzione dello sguardo pianificato. Inoltre, tale applicazione fornisce la possibilità di apportare modifiche manuali sulla configurazione del dispositivo allo scopo di ottimizzarne il posizionamento. Con ciò si intende evitarne collisioni con il collimatore e fare in modo che non ostruisca il passaggio di protoni verso il tumore. Queste modifiche di posizionamento vengono apportate manualmente dall'operatore, tramite delle trasformazioni che mantengono il punto di fissazione inalterato. Questa procedura presenta dei limiti su diversi fronti. Il primo luogo l'applicazione CNAO\_ETS non presenta alcun riferimento alla presenza del paziente in sala, non permettendo all'utente di evitare

che il dispositivo collida con la maschera, ma considerando come ingombro solamente il collimatore. L'apertura del collimatore è generica mentre in clinica vengono utilizzati collimatori con aperture basate sulla forma e dimensione del tumore da trattare. Inoltre, ogni modifica apportata alla posizione del dispositivo necessita di una rigenerazione del modello con conseguente verifica in sala di trattamento. Tutto ciò rallenta molto la processo di preparazione del *setup* di trattamento, causando inoltre un impiego aggiuntivo della sala che potrebbe essere invece utilizzata per altri scopi.

Il presente progetto di tesi ha come obiettivo di apportare delle migliorie all'applicazione CNAO\_ETS in modo che il software preveda ed eviti eventuali collisioni in maniera automatica alleggerendo quindi in modo significativo le procedure di preparazione del *setup* di trattamento. In particolare, l'obiettivo si traduce nell'automatizzare la fase di ottimizzazione del posizionamento dell'ETS fornendo in uscita una configurazione di marcatori che:

- eviti collisioni sia con il collimatore che con il paziente;
- eviti l'ostruzione del fascio di protoni;
- massimizzi le distanze tra il dispositivo e gli ingombri in sala.

Per il raggiungimento di tali obiettivi è stata innanzitutto necessaria l'implementazione di un software di calcolo delle collisioni tra due o più oggetti modellizzati in ambiente virtuale, in modo da poter escludere le configurazioni dei marcatori che portano l'ETS ad urtare contro gli ingombri di sala. Inoltre, per avere un riferimento sulla posizione del paziente in sala, si è implementato un ulteriore algoritmo in grado di ricostruire il profilo della maschera termoplastica adibita al bloccaggio della testa, a partire dal volume TAC acquisito durante l'iter di trattamento. Il cilindro che rappresenta il fascio di protoni è stato sostituito da una struttura che tiene conto della forma e della dimensione del tumore. Le informazioni necessarie alla definizione di tale struttura vengono estrapolate direttamente dal piano di trattamento. Infine, tramite una simulazione che comprende circa 620 diversi posizionamenti del dispositivo, viene scelta dall'algoritmo la configurazione di marcatori che evita collisioni con ingombri, che non ostruisce il passaggio di protoni e che massimizza le distanze tra maschera, collimatore e dispositivo.

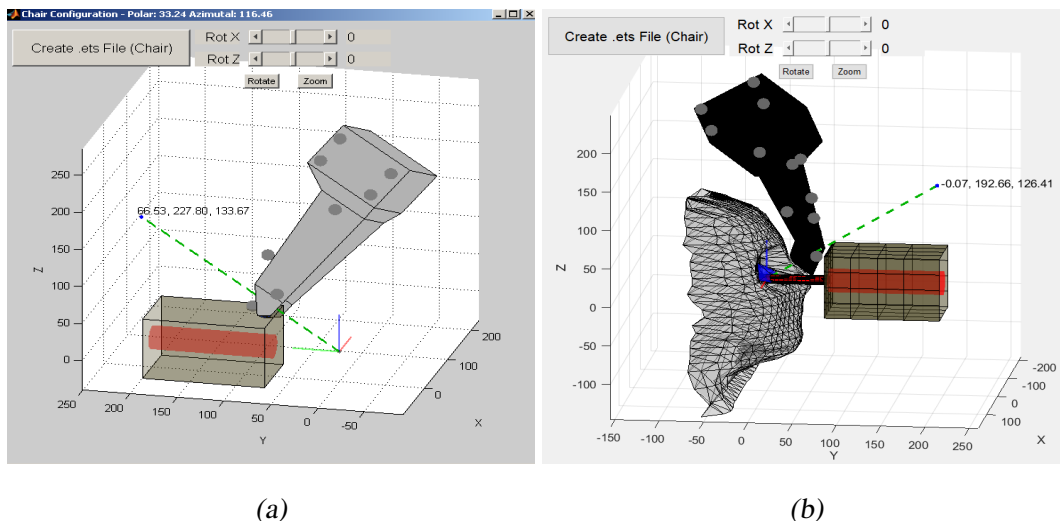


Fig. 2: Differenza tra applicazione attualmente in uso in CNAO (pannello a) e l'output grafico relativo al nuovo algoritmo di generazione di modelli ETS (pannello b)

Inoltre, in concomitanza con il lavoro di tesi CNAO ha progettato e realizzato un nuovo dispositivo ETS da sostituire a quello attualmente utilizzato in clinica. Per evitare di verificare l'affidabilità del nuovo algoritmo su un dispositivo che a breve non verrà più utilizzato, si è optato per effettuare delle misure di validazione usufruendo del nuovo ETS. Per rendere possibile ciò è stato necessario effettuare delle procedure di verifica della conformità realizzativa del dispositivo, di modellizzazione geometrica in ambiente software e di calibrazione, volta ad una corretta gestione e posizionamento sia in sala TAC che in sala di trattamento.

Per la validazione del modello si è proceduto ad una campagna di acquisizioni a partire dai dati di 11 pazienti trattati in CNAO tra Ottobre 2017 e Luglio 2018, con lo scopo di quantificare l'affidabilità del nuovo algoritmo in vista di una futura implementazione in clinica. La validazione si può suddividere in:

- verificare che la configurazione generata dall'applicazione non causi in sala di trattamento collisioni non previste;
- quantificare la differenza tra il posizionamento di ETS e maschera ottenuto in sala di trattamento e quello predetto dall'applicazione.

Per quanto riguarda il primo obiettivo è stato sufficiente ricostruire il *setup* di trattamento in sala, portando in posizione la sedia con il PPS, nel quale sono registrate le coordinate

di ogni paziente, e l'ETS, inseguendo con l'OTS la configurazione dei marcatori generata dall'algoritmo. Una volta in posizione si inseriscono maschera e collimatore avendo la possibilità di rilevare la presenza o meno di collisioni con il dispositivo. Delle 11 configurazioni studiate 10 non hanno presentato collisioni, mentre una ha riportato un urto tra dispositivo e collimatore. Considerando il fatto che, in fase di preparazione del trattamento, tutti modelli degli 11 pazienti avevano necessitato di più di una modifica manuale del posizionamento, si può constatare un abbattimento della percentuale di verifiche ulteriori in sala dal 100% al 9%. Il paziente che ha riportato la criticità presenta una fisionomia particolare che amplifica un limite del software di rilevamento delle collisioni. Esso consiste nella capacità di gestire solamente strutture convesse, il che causa una chiusura della regione della maschera termoplastica tra gli zigomi e il naso. In questo caso particolare la regione scartata dall'algoritmo è troppo estesa, portando il dispositivo troppo a ridosso del collimatore.

Passando al secondo obiettivo, le acquisizioni per la validazione consistono in delle immagini ottenute tramite il sistema radiografico installato in sala di trattamento (PVS) corrispondente a quello utilizzato in clinica per verificare il corretto posizionamento del paziente in sala. Il PVS è costituito da due sorgenti e due pannelli, la cui geometria in sala è accuratamente calibrata; questo permette, a partire da una coppia di immagini radiografiche, di ricostruire le coordinate tridimensionali di due punti corrispondenti nei due pannelli attraverso una triangolazione. Per usufruire al meglio di questo strumento di *imaging* si è optato per l'inserimento di punti di repere sia sulla superficie della maschera che sulla parte distale dell'ETS (parte che più facilmente è a rischio di collisione) con delle sferette di piombo di diametro di 1 mm, per ottenere dei riferimenti su entrambi gli oggetti che siano ben visibili al PVS. Inserendo la posizione di tali punti di repere nell'algoritmo, oltre a determinare la configurazione dei marcatori radiopachi per il posizionamento in sala di trattamento, l'applicazione è in grado di fornire anche coordinate 3D delle sferette in piombo relative a tale posizione.

Si ottengono così due set di coordinate, il primo relativo alla posizione dei marcatori predetta dall'algoritmo e il secondo alla configurazione ottenuta in sala, acquisita tramite PVS. Da questi due set di punti è possibile determinare degli scostamenti tra marcatori corrispondenti che quantifica la bontà della predizione del posizionamento da parte dell'applicazione, sia dell'ETS che della maschera.





(a)

(b)

Fig. 3: (a) Sala di trattamento in CNAO durante l'acquisizione di immagini radiografiche. Sono visibili sia il sistema X-ray con la coppia di sorgenti e pannelli abbassate che il sistema ottico con le tre camere sopra la *nozzle*. (b) Setup di trattamento con maschera, ETS (con i punti di reperi in piombo e i marcatori radiopachi) e collimatore. La configurazione non presenta collisioni ed è pronta per essere acquisita con il PVS.

Avendo inserito un alto numero di punti di reperi su entrambi gli oggetti è stato possibile ottenere più misure relative al loro posizionamento in sala, facilitando dunque il confronto tra le due configurazioni. Anche in questo caso un posizionamento ha riportato delle criticità. Vi sono infatti dei particolari angoli di trattamento che causano l'interposizione del braccio robotico dedicato al posizionamento dell'ETS tra sorgente e relativo pannello del PVS. Ciò causa l'oscuramento parziale o totale delle immagini radiografiche non consentendo il riconoscimento dei punti di reperi da ricostruire.

Per i 9 pazienti restanti sono stati ottenuti degli scostamenti tra i punti tridimensionali in media di  $1.3 \text{ mm}$  per l'ETS e di  $1.5 \text{ mm}$  per la maschera che sono stati ritenuti soddisfacenti considerando le incertezze introdotte dai sistemi di *imaging* utilizzati. In particolare, la migliore risoluzione di ricostruzione del volume TAC utilizza voxel di  $(0.98 \times 0.98 \times 0.6) \text{ mm}^3$  mentre il PVS introduce un errore di calibrazione di circa  $0.4 \text{ mm}$  e le immagini radiografiche hanno una risoluzione di  $(0.25 \times 0.25) \text{ mm}^2$ . Per verificare che questi risultati siano clinicamente accettabili sono stati tradotti gli scostamenti rilevati per maschera ed ETS in deviazioni angolari dallo sguardo di trattamento pianificato, in modo da capire quanto tali

residui vadano a modificare la direzione dello sguardo del paziente. Abitualmente in clinica si considerano accettabili deviazioni dalla direzione pianificata inferiori ad un grado. Gli scostamenti ottenuti durante la validazione portano a deviazioni abbondantemente sotto il grado con una media di  $0.26^\circ$  e dei picchi massimi di  $0.6^\circ$ .

Vi sono molteplici risvolti futuri legati a questo lavoro di tesi che impegneranno le attività di ricerca in CNAO. Va specificato che il presente lavoro di tesi segue un approccio prettamente geometrico, senza considerare alcuna informazione sulla visibilità dell'occhio da parte delle camere interne all'ETS dedicate al monitoraggio dell'occhio. A tale scopo è già dato inizio alla messa a punto di un nuovo *setup* sperimentale, che permetta di ottenere dei feedback sulla visibilità dell'occhio da parte delle camere a seguito del posizionamento proposto dall'algoritmo. Si è dunque proceduto nell'installazione delle camere e dell'elettronica necessaria all'interno del nuovo dispositivo con il quale si effettueranno delle misure analoghe a quelle riportate per la validazione del modello. Inoltre, per studiare un campione di pazienti più significativo sono già state collezionate altre 9 maschere termoplastiche, così da raggiungere le 20 unità. Se questa nuova attività sperimentale porterà buoni risultati sarà possibile inserire nell'algoritmo un ulteriore vincolo sul posizionamento del dispositivo che imponga la visibilità dell'occhio tramite la definizione di una struttura rappresentante il *field of view* dell'ETS.

Durante il trattamento è fondamentale che le clip in tantalio applicate all'occhio del paziente siano visibili dal PVS, così da monitorare il corretto posizionamento del paziente. Come accennato, la presenza del braccio robotico può essere problematica nel caso in cui si interponga tra gli elementi del sistema radiografico impedendo la visibilità delle clip. Per questo motivo l'inserimento di un modello che rappresenti il braccio robotico potrebbe permettere all'algoritmo di prevedere per quali configurazioni si presenta l'oscuramento delle immagini radiografiche in corrispondenza delle clip. Ciò è possibile conoscendo sia la geometria del PVS in sala che le coordinate isocentriche delle clip in tantalio. Apportando le modifiche appena descritte l'algoritmo sarebbe in grado di fornire all'utente tutti gli strumenti, hardware e software, per evitarne l'intervento in ogni fase dell'iter, rendendo sufficiente un controllo finale. L'output dell'algoritmo consisterebbe in una configurazione del dispositivo che:

- fornisce un punto di fissazione conforme alla direzione dello sguardo pianificata;
- evita collisioni con il collimatore e la maschera specifica per il paziente in trattamento;
- evita di ostruire il fascio di protoni, la cui apertura è specifica per il tumore da trattare;
- massimizza le distanze con gli ingombri in sala;
- non causa l'interposizione del braccio robotico tra sorgenti e pannelli del PVS, consentendo la visibilità di tutte le clip impiantate nell'occhio del paziente;
- permette alle camere al suo interno il monitoraggio dell'occhio durante il trattamento.

Infine, un progetto di CNAO è quello di rendere automatico il monitoraggio dell'occhio tramite l'implementazione di un algoritmo di *eye tracking* che possa essere di ausilio al radioterapista durante il trattamento. Il dispositivo ETS in uso in CNAO è stato realizzato con lo scopo di funzionare da *eye tracker* non rendendo necessarie modifiche all'hardware che lo rendino più adatto a questo scopo.

In conclusione il posizionamento approssimativo, descritto in precedenza, tramite modifiche manuali del dispositivo è stato sostituito da un algoritmo di ottimizzazione automatico che stima le distanze tra l'ETS e gli ingombri di sala e di conseguenza è in grado di rilevarne eventuali collisioni. L'applicazione di generazione dei modelli è divenuta paziente specifica, considerando sia le caratteristiche della fisionomia del paziente che la forma del tumore d'interesse. Tali vantaggi, assieme agli sviluppi previsti nel breve termine, porteranno ad una maggiore uniformità del *workflow* clinico relativo al trattamento di tumori oculari in CNAO, escludendo il più possibile la necessità di apportare modifiche al *setup*, con conseguente occupazione di sala per la verifica della correttezza del modello.



# Abstract

Intraocular cancer is a rare and aggressive disease, which represents about 5% of the diagnosed neoplasms. Whilst in the past decades a standard approach was represented by enucleation, the current approach is to maintain, if possible, the visual capabilities of the eye bulb. Among the most recent therapies brachytherapy, stereotactic radiotherapy and proton therapy were found to be the most effective. Brachytherapy is a particular form of radiotherapy that consist in the placement of radioactive sources directly into the eye bulb, in correspondence of the lesion. A peculiar feature of brachytherapy is that it only affects organs and cells located around the source, preserving healthy tissues placed farther away from the source. In stereotactic radiotherapy, high energy X-ray beams are conformed in order to concentrate the dose deposition in the target. Ocular Proton therapy (OPT) is the newest and the gold standard nowadays, because it combines the benefits of external radiotherapy with higher doses and better geometrical selectivity.

A standard image guided radiation therapy approach is foreseen in the clinical workflow of the OPT, Since the segmentation of the eye bulb is challenging due to the soft tissue of the organ, radiopaque fiducials are sutured in correspondence of the lesion according with medical indications. These clips, made of tantalum (an inert and radiopaque material) are used both during the planning phases and the treatment delivery. Clips are implanted on the outer surface of the sclera around the tumor mass. A dedicated software (Treatment Planning System, TPS) proposes an optimal solution to prevent unwanted deposition of dose in the healthy tissue in the proximity of the target. The treatment plan returned also the deviation of the sight view to align the tumor mass to the room isocenter through a pair of angles (polar and azimuthal). To guarantee the repeatability of the setup and a correct outcome of the treatment, patients are required to maintained the direction of the predetermined gaze so that

the mass is correctly aligned to the beam. This approach implicitly required a collaboration and an active participation of the patient during all the phases.

The "Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica" of Pavia (CNAO) has activated a treatment protocol for intraocular lesions since August 2016 and the present thesis work is part of a larger development project dedicated to it. An ETS (Eye Tracker System) device has been developed and used with the dual purpose of aiding patient fixation and eye monitoring during treatment. The fixation point is provided to the patient via a red LED which is reflected on a mirror mounted at  $45^\circ$  on the distal part of the device. Through the same mirror the eye is monitored in real time thanks to the presence of a stereocamera placed at the base of the ETS connected to a display where the images of the treated eye are projected. This solution allows the radiotherapist, , to monitor the eye during treatment and to interrupt the irradiation in case of misalignment or involuntary movements.



*Fig. 4: ETS device connected to the positioning system (robotic arm) and thermoplastic mask in the TAC room.*

It is therefore necessary to correctly position the fixation point, and consequently the whole device, in order to provide the patient with a gaze as the direction prescribed by the treatment plan. In order to check and measure the right device position, it has been provided by a set of radiopaque markers with a particular geometry that, after an accurate calibration, allows the univocal determination of the 3D coordinates of the fixation point inside the device. This is possible because the device is designed so that radiopaque markers, the fixation light and the mirror presents a fixed geometry and so the fixation point behaves

as an element of a rigid body represented by the ETS. This is the way the device is able to operate clearly, LED fixation light and mirror is a fixed geometry and, therefore, the fixation point involves an 'ETS body' element. The verification of the correct positioning takes place through an optical system (OTS - Optical Tracking System) that monitors in real time the position of markers configuration installed on the device and consequently the position of fixation light provided to the patient.

During the treatment in room the patient is seated in front of the collimator on a robotic chair (PPS - Patient Positioning System) with six degrees of freedom that allows correct positioning. The chair is predisposed to fix the patient's head through a thermoplastic mask realized on the patient's physiognomy. The patient's position is monitored by a radiographic imaging system (PVS - Patient Verification System) consisting of two sources and two panels which, by acquiring images of the eye and detecting the position of the tantalum clips, is able to determine the necessary corrections to reach the planned position of the patient.

To determine the correct configuration of the markers to be tracked with the OTS in the treatment room to provide the planned fixation point, a simulation environment called CNAO\_ETS is used in CNAO. This dedicated software takes advantage of the planning information to provide the configuration of markers that ensures correct alignment of the fixation point to the planned gaze direction. Moreover, this application provides the possibility to make manual changes to the device configuration in order to optimize its positioning. This means avoiding collisions with the collimator and making sure that it does not obstruct the passage of protons towards the tumor. These positioning changes are made manually by the operator, through transformations that maintain the fixation point unaltered. This procedure presents some limitations in the clinical routine. Firstly, CNAO\_ETS application does not present any feedback or information regarding the patients' disposition. The collimator opening is generic, while collimators with openings based on the shape and size of the tumor to be treated are used in the clinic. Furthermore, any modification made to the position of the device requires a regeneration of the model with subsequent verification in the treatment room. All this greatly slows the process of preparing the treatment setup, also causing an additional use of the room that could be used for other purposes.

The present thesis project aims to make improvements to the CNAO\_ETS application so that the software provides and avoids any collision in to automatic way, thus significantly

simplifying the procedures for the preparation of the treatment setup. In particular, the target of the thesis project is automate the optimization phase of the ETS positioning by providing a configuration of markers that:

- avoid collisions both with the patient and with the collimator;
- avoid obstruction of the proton beam;
- maximise the distances between the device and the space occupied in the treatment room.

To achieve these objectives, it was first necessary to implement a collision calculation software between two or more objects modelled in a virtual environment, so as to be able to exclude the configurations of the markers that lead the ETS to collide with the encumbrances in room. In order to have a reference to the position of the patient in room, a further algorithm was implemented to reconstruct the profile of the thermoplastic mask used to immobilize the head, starting from the CT volume acquired during the treatment procedure. The cylinder representing the proton beam has been replaced by a structure that consider the shape and size of the tumor. The information necessary for defining this structure is extrapolated directly from the treatment plan. Finally, through a simulation that includes about 620 different positions of the device, the algorithm chooses to configure markers that avoid collisions with encumbrances, which does not obstruct the passage of protons and that maximises the distances between the mask, the collimator and the device.

During the thesis work, CNAO designed and implemented a new ETS device to be replaced with the one currently used in the clinic. To avoid checking the reliability of the new algorithm on a device that will not be used in the short term, it was decided to carry out validation measures using the new ETS. To make this possible, it was necessary to carry out procedures to verify the conformity of the device, of geometric modeling in software and calibration environment, aimed at a correct management and positioning both in the TAC room and in the treatment room.

In order to validate the model, a campaign of acquisitions was carried out starting from the data of 11 patients treated in CNAO between October 2017 and July 2018, with the



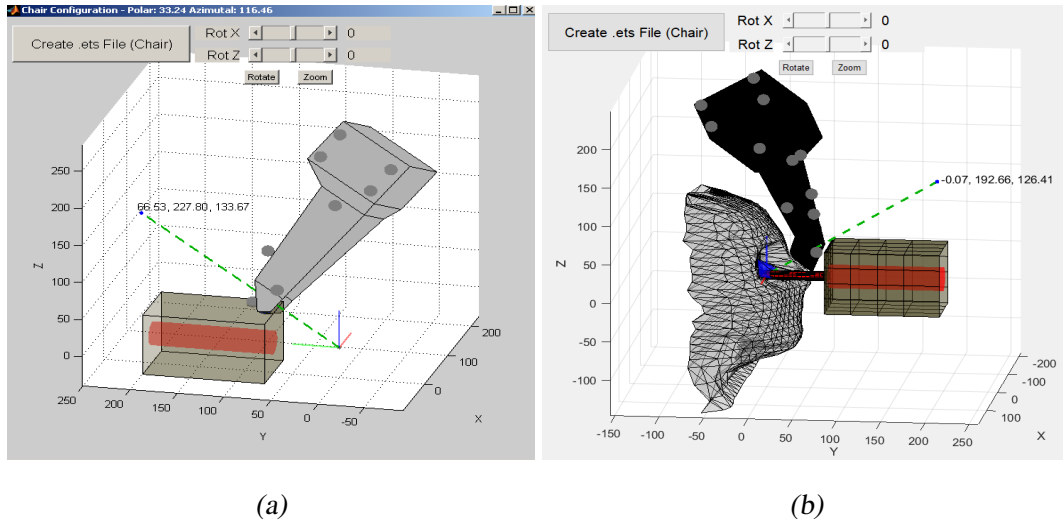


Fig. 5: Differences between the application actually in use in CNAO (panel a) and the graphic output related to the new ETS model generation algorithm (panel b)

purpose of quantifying the reliability of the new algorithm in view of a future implementation in the clinic. The validation can be divided into:

- verify that the configuration generated by the algorithm does not cause unexpected collisions in the treatment room;
- quantify the difference between the ETS positioning and the mask obtained in the treatment room and that predicted by the application.

Regarding the first objective, it was sufficient to reconstruct the treatment setup in room, bringing the chair in position with the PPS, in which the coordinates of each patient are registered, and the ETS, tracking with the OTS the configuration of the markers generated by the algorithm. Once in position, mask and collimator were inserted, having the possibility of detecting the presence or absence of collisions with the device. Of the 11 configurations studied, 10 did not present collisions, while one reported a collision between the device and the collimator. Considering the fact that, during the preparation of the treatment, all the models of the 11 patients had needed more than a manual modification of the positioning, we can see a reduction in the percentage of further checks in the room from 100% at 9%. The critically patient has a particular physiognomy that amplifies a limit of the collision detection software that will be described in the paragraph 2.1.1. It consists in the ability to manage

only convex structures, which causes a closure of the thermoplastic mask region between the cheekbones and the nose. In this particular case the region discarded by the algorithm is too large, leading to an excessive approach of the device to the collimator.

For the second target, the acquisitions for validation consist of images obtained through the radiographic system installed in the treatment room (PVS) corresponding to that used in the clinic to verify the correct positioning of the patient in room. The PVS consists of two sources and two panels, whose geometry in the room is carefully calibrated; this allows, starting from a pair of X-ray images, to reconstruct the three-dimensional coordinates of two corresponding points in the two panels through a triangulation. In order to make the best use of this imaging tool, it was decided to insert fiducial points both on the surface of the mask and on the distal part of the ETS (part that is more easily at risk of collision) with lead spheres with diameters of 1 *mm*, to obtain references on both objects that are clearly visible to the PVS. By inserting the position of these reputative points in the algorithm, in addition to determining the configuration of radiopaque markers for positioning in the treatment room, the application is also able to provide 3D coordinates of the lead spheres relative to this position.

Two sets of coordinates are obtained in this way, the first relative to the position of the markers predicted by the algorithm and the second to the configuration obtained in the room, acquired through PVS. From these two sets of points it's possible to evaluate the deviations between corresponding markers that quantifies the goodness of the positioning prediction performed by the algorithm, both of the ETS and of the mask.

Having inserted a high number of fiducial points on both objects it was possible to obtain more measurements relating to their positioning in the room, thus facilitating the comparison between the two configurations. Also in this case, a positioning has shown some critical issues. In fact, there are particular treatment angles that cause the interposition of the robotic arm dedicated to the positioning of the ETS between the source and the relative PVS panel. This causes the partial or total obscuring of the X-ray images not allowing recognition of fiducials to be reconstruct.

For the remaining 9 patients, there were discrepancies between the three-dimensional points on average of 1.3 *mm* for the ETS and 1.5 *mm* for the mask that were considered satisfactory pondering the uncertainties introduced by imaging systems used. In particular,

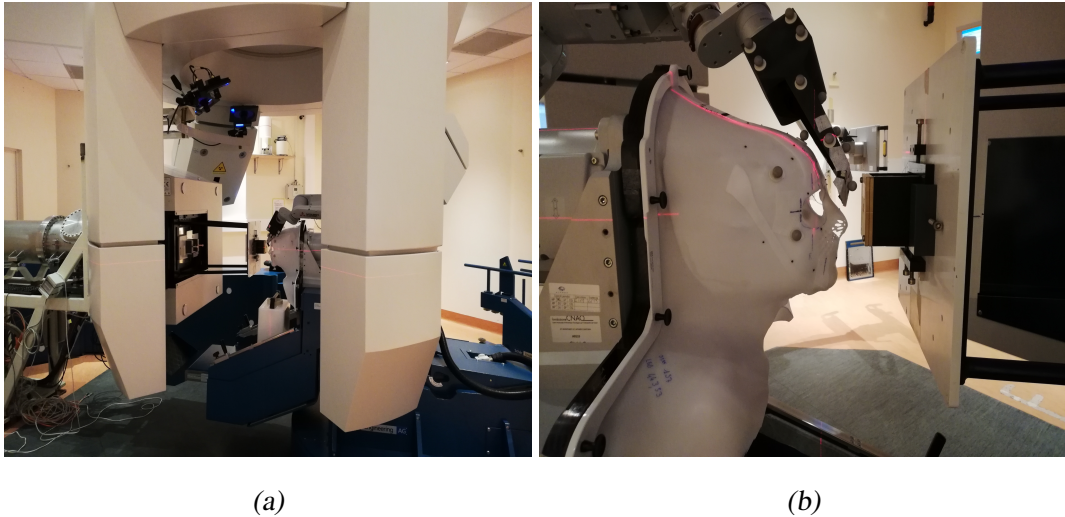


Fig. 6: (a) CNAO treatment room during radiographic images acquisition. Are visible both the X-ray imaging system with the lower couple of sources and panels and the optical tracking system with three cameras above the nozzle. (b) Treatment setup with mask, ETS (both equipped with lead fiducials and radiopaque markers) and collimator. The configuration does not show any collision and is ready to be acquired with the PVS.

the best TAC volume reconstruction resolution uses voxel of  $(0.98 \times 0.98 \times 0.6) \text{ mm}^3$  while the PVS introduces a calibration error of approximately  $0.4 \text{ mm}$  and X-ray images have a resolution of  $(0.25 \times 0.25) \text{ mm}^2$ . To verify that these results are clinically acceptable, the deviations detected by mask and ETS have been translated into angular deviations from the planned treatment look, in order to understand how much these residues modify the direction of the patient's gaze. Usually deviations less than one degree from the planned direction are considered acceptable in the clinic. The deviations obtained during the validation lead to deviations abundantly below the degree with an average of  $0.26^\circ$  and the maximum peaks of  $0.6^\circ$ .

There are many future implications related to this thesis work that will engage the research activities in CNAO. It should be specified that this thesis work follows a purely geometric approach, without considering any information on the visibility of the eye by the ETS internal cameras dedicated to eye monitoring. The setting up of a new experimental setup has already begun, which allows obtaining feedback on the visibility of the eye by the cameras following the positioning proposed by the algorithm. The cameras and the necessary elec-

tronics have been installed in the new device with which measures similar to those shown in the thesis validation will be carried out. Furthermore, to study a more significant sample of patients, 9 other thermoplastic masks have already been collected, so as to reach 20 units. If this new experimental activity will bring good results, it will be possible to insert in the algorithm a further constraint on the positioning of the device that imposes the visibility of the operator by defining a structure representing the field of view of the ETS.

During treatment it is essential that the tantalum clips applied to the patient's eye are visible from the PVS, so that the correct positioning of the patient is monitored. As mentioned, the presence of the robotic arm can be problematic if it is interposed between the elements of the radiographic system, preventing the visibility of the clips. For this reason, the insertion of a model that represents the robotic arm could allow the algorithm to predict for which configurations the obscuration of the X-ray images corresponds to the clips. This is possible by knowing both the PVS geometry in the room and the isocentric coordinates of the tantalum clips. By making the changes just described, the algorithm would be able to provide the user with all means, hardware and software, to avoid intervention in every phase of the process, making a final check sufficient. The output of the algorithm would consist of a device configuration that:

- provides a fixation point in accordance with the direction of the planned gaze;
- avoids collisions with the collimator and the specific mask for the patient being treated;
- avoids obstructing the proton beam, whose opening is specific to the tumor to be treated;
- maximizes distances with room encumbrances;
- does not cause the interposition of the robotic arm between PVS sources and panels, allowing the visibility of all clips implanted in the patient's eye;
- allows the chambers inside to monitor the eye during treatment.

Finally, a CNAO project is to improve eye monitoring by implementing an eye tracking algorithm that can assist the radiotherapist during the treatment with an automatic control

of the eye in real time. The ETS device in use in CNAO has been designed to work as an eye tracker needing no hardware modifications to make it suitable for this purpose.

In conclusion, the row positioning, described previously, through manual modifications of the device has been replaced by an automatic optimization algorithm that estimates the distances between the ETS and the room encumbrances and consequently is able to detect any collisions. The modeling application has become specific patient, considering both the characteristics of the patient's physiognomy and the form of the tumor of interest. These advantages, together with the developments expected in the short term, will lead to a greater uniformity of the clinical workflow related to the treatment of ocular tumors in CNAO, excluding as much as possible the need to make changes to the setup, resulting in the occupation of room for the verification of the correctness of the model.



# Elenco delle figure

1	Dispositivo ETS collegato al sistema di posizionamento (braccio robotico) e maschera termoplastica in sala TAC. . . . .	vi
2	Differenza tra applicazione attualmente in uso in CNAO (pannello a) e l'output grafico relativo al nuovo algoritmo di generazione di modelli ETS (pannello b) . . . . .	ix
3	(a) Sala di trattamento in CNAO durante l'acquisizione di immagini radiografiche. Sono visibili sia il sistema X-ray con la coppia di sorgenti e pannelli abbassate che il sistema ottico con le tre camere sopra il <i>nozzle</i> . (b) <i>Setup</i> di trattamento con maschera, ETS (con i punti di repere in piombo e i marcatori radiopachi) e collimatore. La configurazione non presenta collisioni ed è pronta per essere acquisita con il PVS. . . . .	xi
4	ETS device connected to the positioning system (robotic arm) and thermoplastic mask in the TAC room. . . . .	xvi
5	Differences between the application actually in use in CNAO (panel a) and the graphic output related to the new ETS model generation algorithm (panel b) . . . . .	xix
6	(a) CNAO treatment room during radiographic images acquisition. Are visible both the X-ray imaging system with the lowerd couple of sources and panels and the optical tracking system with three cameras above the nozzle. (b) Treatment setup with mask, ETS (both equipped with lead fiducials and radiopaque markers) and collimator. The configuration does not show any collision and is ready to be acquired with ths PVS. . . . .	xxi

7	Curve di Bragg relative a ioni carbonio a diverse energie. Si può notare come incrementando l'energia aumenti la profondità di penetrazione nel tessuto (?).	2
8	(a) Curva di distribuzione della dose in funzione della profondità del tessuto per raggi X (usati in radioterapia convenzionale) e fasci ionici; questi ultimi mostrano il cosiddetto picco di Bragg (?); (b) Generazione del SOBP tramite la sovrapposizione di picchi di Bragg. . . . .	3
9	Sistema di modulazione passiva del fascio dove si possono osservare superiormente i profili di intensità, mentre nella parte sottostante i profili di dosaggio (?). . . . .	6
10	(a) <i>modulator wheel</i> . Ogni fase del modulatore corrisponde ad una diversa profondità di deposizione della dose di protoni. Tipicamente, i centri di trattamento sono dotati di un numero di modulatori sufficiente a coprire tutti i possibili casi clinici. (b) Collimatore in ottone con apertura modellata sulla sezione trasversale della massa tumorale. . . . .	7
11	Sala di trattamento adibita alla protonterapia oculare nel centro PSI (Paul Scherrer Institute) in Svizzera. . . . .	8
12	Sincrotrone di CNAO. . . . .	11
13	Sala di trattamento CNAO in cui è possibile osservare: il sistema di posizionamento del paziente (PPS) collegato alla sedia, il PVS da cui scendono le due coppie tubo-pannello per acquisizioni radiografiche, l'OTS composto da tre camere a infrarossi ed infine il <i>nozzle</i> da cui proviene il fascio. . . . .	13
14	<i>Eye Tracker System</i> (ETS), utilizzato in clinica per fornire il punto di fissazione al paziente e monitorare l'occhio durante il trattamento (?). . . . .	14
15	Rappresentazione schematica del <i>workflow</i> clinico in CNAO. Il paziente viene sottoposto ad una acquisizione TAC di pianificazione seguita da una TAC di verifica una volta definito il piano di trattamento. Dopo aver verificato la riproducibilità dell'angolo di fissazione e la fattibilità del <i>setup</i> , il paziente può essere sottoposto al trattamento. . . . .	16
16	Rappresentazione convenzionale degli angoli, polare ( $\rho$ ) e azimutale ( $\theta$ ), riferiti al sistema di riferimento RCS. . . . .	17



17	(a) Sala CT in CNAO predisposta per l'acquisizione di una CT0. Si possono notare l'ETS collegato al braccio robotico, posizionato per fornire uno sguardo diritto, e la maschera termoplastica fissata al lettino. In alto a destra si può notare l'OTS composto da tre camere calibrate. (b) Interfaccia grafica del software <i>gLocalize</i> dedicato alla localizzazione dei marcatori radiopachi.	21
18	Rappresentazione schematica delle rotazioni applicate all'ETS per soddisfare i requisiti di direzionamento dello sguardo definiti dal piano di trattamento. La prima rotazione (pannello a) consente la regolazione della posizione della luce di fissazione secondo l'angolo polare e consiste in una rotazione attorno all'asse z dell'RCS. La seconda rotazione (pannello b) attorno la direzione del fascio viene eseguita secondo l'angolo azimutale prescritto (?).	23
19	Output grafico fornito dall'applicazione CNAO_ETS relativo al posizionamento in sala di trattamento dell'ETS. In particolare vengono evidenziati i casi in cui la configurazione comporta una collisione tra dispositivo e collimatore (pannello a) e in cui vi è ostruzione del fascio di protoni (pannello b).	24
20	Diagramma a blocchi delle funzioni principali dell'algoritmo di calcolo delle collisioni.	30
21	(a) Rappresentazione grafica del calcolo dei punti di collisione (rossi) a partire dai punti interni (verdi) e dai punti esterni a Obj1 adiacenti ai punti interni (blu). (b) Limite del software di calcolo delle collisioni; si può notare che i due oggetti sono compenetrati, ma non viene rilevata alcuna collisione per l'assenza di vertici appartenenti ad Obj2 interni ad Obj1.	32
22	(a) Nuovo dispositivo ETS con 17 marcatori radiopachi collegato al robot di sala TAC. (b) Modello Matlab dell'ETS con relativa configurazione di marcatori.	33
23	Maschera termoplastica realizzata sulla fisionomia del paziente al fine di immobilizzarne la testa in tutte le fasi dell'iter clinico.	35

24	(a) Algoritmo di riconoscimento dei <i>pixel</i> dedicato all'extrapolazione del profilo esterno della maschera. Sono evidenziati in rosso i punti scartati dall'algoritmo in quanto appartenenti al profilo interno della maschera, e in verde quelli di interesse per la successiva analisi delle collisioni. (b) Si può osservare come l'algoritmo risolve il problema dovuto alla discontinuità del profilo della maschera, considerando come appartenenti al profilo $Pix_2$ nel caso di $d$ minore della soglia, oppure $Pix_{new}$ per $d$ maggiori. . . . .	37
25	(a) <i>Slice</i> dell'acquisizione CT con profilo della maschera e sezione dell'ETS. (b) Immagine elaborata con sogliatura, operatori morfologici di chiusura ed extrapolazione del perimetro. (c) Punti che delimitano la superficie esterna della maschera. (d) Modello finale della maschera del paziente, risultante da sottocampionamento, interpolazione e triangolazione dei punti riportati nel pannello c. . . . .	38
26	(a) Progetto di fabbricazione del collimatore in ottone, solitamente affiancato da un file di testo che riporta le coordinate 2D dei punti che segmentano l'apertura da praticare. (b, c) Modello del fascio di protoni paziente-specifico per l'analisi delle collisioni in ambiente Matlab. . . . .	39
27	Diagramma a blocchi che riassume l'algoritmo di ottimizzazione del posizionamento dell'ETS in sala. . . . .	41
28	(a) Output grafico del nuovo algoritmo di generazione dei modelli ETS. (b) Particolare dell'output grafico sull'apertura del collimatore e sul <i>field of view</i> dell'ETS. . . . .	42
29	Maschera ed ETS muniti di entrambe le tipologie di marcatori. . . . .	44
30	(a) Schematico dei vincoli necessari alla determinazione della configurazione dei marcatori necessaria a fornire al paziente in sala TAC un punto di fissazione per sguardo diritto. In particolare è necessario che lo specchio sia inclinato di $45^\circ$ rispetto al piano xy e che le coordinate dell'immagine virtuale siano nulle lungo x e z. (b) Fase di applicazione dei segni sul dispositivo allineati ai laser di sala TAC per una corretta riproducibilità della configurazione di CT0. . . . .	46

31	(a) Fantoccio utilizzato per la verifica della geometria del sistema X-ray, il quale presenta 37 marcatori incorporati nell'involucro cilindrico, uno dei quali corrisponde all'isocentro di sala. (b) Geometria del PVS per trattamenti oculari rispetto al sistema di coordinate isocentrico. (c) Esempio di una coppia di immagini acquisite per la calibrazione del PVS, in cui i marcatori sono riconoscibili come punti scuri nell'immagine. . . . .	49
32	Tabella che riporta i dati del piano di trattamento degli 11 pazienti studiati in fase di validazione del modello. In particolare sottolinea per ogni paziente: l'occhio trattato, l'angolo di fissazione (polare e azimutale), le modifiche apportate alla posizione dell'ETS espresse in traslazioni lungo e rotazioni attorno l'asse di fissazione, ed infine le modifiche apportate alla sedia, come traslazioni lungo la direzione del fascio (asse y in RCS). . . . .	50
33	Diagramma a blocchi relativo al protocollo di sperimentazione utilizzato per la validazione del modello. . . . .	51
34	Interfaccia grafica del software CNAO_OTTS dedicato alla gestione dell'OTS in sala di trattamento. Nella parte centrale è presente una simulazione grafica che riporta la posizione in sala delle due configurazioni di marcatori (quella monitorata dall'ottico e quella obiettivo). Nella parte destra è possibile visionare gli scostamenti tra le due configurazioni, marker per marker, sia lungo i tre assi dell'RSC che nello spazio. I marcatori che non presentano scostamenti (M12, M13, M15, M16 ed M17) sono al di fuori del campo di vista dell'ottico. Infine nella parte sinistra dell'interfaccia sono presentati i vettori di correzione totali, utili a calcolare la matrice di rototraslazione che permette l'allineamento tra le due configurazioni di marcatori. Il comando sottostante ai vettori di correzione " <i>Send correction to ETS-ROBOT</i> " permette di inviare direttamente le correzioni calcolate da CNAO_OTTS al sistema robotico di posizionamento del dispositivo ETS. . . . .	53

35	Coppia di immagini radiografiche relative al Paziente 1 con ETS e maschera. Si notano distintamente le sfere in piombo applicate sia alla maschera termoplastica che al dispositivo. Un volta selezionati manualmente tramite un'applicazione dedicata in Matlab sarà possibile la ricostruzione delle coordinate 3D dei marcatori presenti in entrambe le immagini. . . . .	55
36	Quattro immagini che riassumono il protocollo di sperimentazione utilizzato per la validazione del modello. (a) CT0 con maschera ed ETS equipaggiati sia con marcatori radiopachi che con punti di repere in piombo. (b) Interfaccia grafica dell'applicazione di generazione dei modelli ETS con l'aggiunta della rappresentazione delle sfere in piombo in coordinate isocentriche di sala. Sono presenti sia i punti di repere in piombo applicati all'ETS (punti blu) che quelli applicati alla maschera (punti rossi). (c) <i>Setup</i> in sala di trattamento per l'acquisizione delle immagini X-ray con maschera fissata alla sedia, ETS in posizione, agganciato al robot di sala, e collimatore. (d) Interfaccia grafica del software per la selezione manuale dei punti di repere e successiva ricostruzione delle coordinate 3D nel sistema RCS a partire da una coppia di immagini radiografiche acquisite con il PVS. . . . .	56
37	Risultati ottenuti a seguito della procedura di calibrazione geometrica del nuovo ETS. Si può notare come sia le coordinate del punto di fissazione che l'angolo polare rientrino negli intervalli prefissati. Inoltre, la normale allo specchio ne indica un'inclinazione di $44.93^\circ$ rispetto al piano xy. . . . .	58
38	Errore di calibrazione del PVS di sala di trattamento. L'errore è indicato come scostamento in millimetri tra la posizione delle 19 sfere interne al fantoccio acquisite e quelle relative alla posizione nominale. Sono stati utilizzati 7 QA acquisiti con la stessa geometria di PVS e lettino. I <i>box</i> contengono i valori tra il primo e il terzo quartile, mentre la linea rossa rappresenta la mediana. I segmenti raggiungono i valori minimi e massimi acquisiti, mentre le "x" rosse sono gli <i>outliers</i> . Il grafico presenta un valore massimo attorno agli $0.45\text{ mm}$ e un valore medio di $0.21\text{ mm}$ ; valori in accordo con le specifiche richieste per la calibrazione del sistema di <i>imaging</i> radiografico. . . . .	59

39	Interfaccia grafica dell'applicazione di generazione dei modelli ETS che rappresenta le configurazioni fornite per il Paziente 1 (pannello a), caratterizzato da un occhio malato sinistro e una coppia di angoli di fissazione $33^\circ$ polare e $115^\circ$ azimutale, e per il Paziente 8 (pannello b), caratterizzato da un occhio malato destro e una direzione di fissazione definita dagli angoli $33^\circ$ polare e $80^\circ$ azimutale. . . . .	60
40	Vettori di correzione calcolati dall'ottico di sala durante l'allineamento dell'ETS per ogni paziente. Vengono espressi da tre traslazioni e tre rotazioni che, per indicare un corretto allineamento del dispositivo, devono presentare valori massimi di circa $0.1\text{ mm}$ in traslazione e di $0.1^\circ$ in rotazione. . . . .	61
41	Immagini in sala di trattamento relative alle stesse configurazioni riportate in Fig. 3.5 per Paziente 1 (pannello a) e Paziente 8 (pannello b). . . . .	62
42	Rilevamento di collisioni in sala di trattamento una volta configurato il <i>setup</i> relativo ad ognuno dei 10 pazienti. Si distinguono con le due colonne le collisioni dell'ETS con maschera o con collimatore; la croce indica la presenza di collisione, mentre il <i>tick</i> ne indica l'assenza. . . . .	62
43	Acquisizione X-ray relativa al Paziente 11 in cui si può notare l'oscuramento dell'immagine laterale (destra) che rende impossibile la selezione manuale dei marcatori. . . . .	63
44	Diagrammi di dispersione relativi agli sostamenti determinati per il Paziente 4 sia per i marcatori applicati all'ETS (pannello a) che per quelli applicati alla maschera (pannello b). I <i>box</i> contengono i valori tra il primo e il terzo quartile, mentre la linea rossa rappresenta la mediana. I segmenti raggiungono i valori minimi e massimi acquisiti, mentre le "x" rosse sono gli <i>outliers</i> . Per le distribuzioni dei dati acquisiti per gli altri pazienti si rimanda all'Appendice A. . . . .	64
45	Scostamenti in <i>mm</i> relativi ai marcatori applicati all'ETS per tutti i pazienti. Sono rappresentati sia gli scostamenti lungo le tre direzioni che definiscono l'RCS che la distanza tra i marcatori nello spazio 3D. . . . .	65

46	Scostamenti in <i>mm</i> relativi ai marcatori applicati alla maschera per tutti i pazienti. Sono rappresentati sia gli scostamenti lungo le tre direzioni che definiscono l'RCS che la distanza tra i marcatori nello spazio 3D. . . . .	66
47	Deviazione tra lo sguardo ideale richiesto dalla pianificazione del trattamento e quello determinato a partire dalle acquisizioni in sala. Tutti gli scostamenti angolari sono abbondantemente sotto il grado, con un massimo di 0.6° e una media di 0.26°. . . . .	68
48	Interfaccia grafica dell'applicazione di generazione dei modelli ETS rappresentante la configurazione del dispositivo relativa al Paziente 9. Si può notare che l'ETS è molto vicino al collimatore nonostante ci sia spazio sia verso la maschera che verso il fascio di protoni. Ciò potrebbe essere dovuto al limite dovuto al fatto che l'algoritmo rende convessa la struttura relativa alla maschera, che nel caso specifico di questo paziente causa l'esclusione di una porzione di spazio eccessiva, spingendo l'ETS a ridosso del collimatore. . .	72
49	Rappresentazione grafica delle strutture relative alle regioni di spazio che non devono essere ostruite dal braccio robotico affinché tutte e 4 le clip siano visibili in entrambi i pannelli del sistema PVS. Il funzionamento dell'algoritmo sarebbe lo stesso di quello di rilevamento delle collisioni: se si rileva una collisione tra il braccio robotico e tali strutture almeno una clip non sarà rappresentata in almeno uno dei due pannelli, indicando un posizionamento non favorevole al trattamento in sala. . . . .	76
50	Scostamenti ETS - Paziente 1 . . . . .	83
51	Scostamenti ETS - Paziente 2 . . . . .	84
52	Scostamenti ETS - Paziente 3 . . . . .	84
53	Scostamenti ETS - Paziente 5 . . . . .	85
54	Scostamenti ETS - Paziente 7 . . . . .	85
55	Scostamenti ETS - Paziente 8 . . . . .	86
56	Scostamenti ETS - Paziente10 . . . . .	86
57	Scostamenti maschera - Paziente 1 . . . . .	87
58	Scostamenti maschera - Paziente 2 . . . . .	88

59	Scostamenti maschera - Paziente 3 . . . . .	88
60	Scostamenti maschera - Paziente 5 . . . . .	89
61	Scostamenti maschera - Paziente 7 . . . . .	89
62	Scostamenti maschera - Paziente 8 . . . . .	90
63	Scostamenti maschera - Paziente10 . . . . .	90





# 1

## Introduzione

### 1.1 Adroterapia Oncologica

La radioterapia è una delle terapie più comuni ed efficaci contro il cancro. Circa il 50% dei pazienti con tumori maligni localizzati viene trattato con radiazioni, solitamente con raggi X ad alta energia (?; ?). In linea teorica qualsiasi tumore può essere controllato erogando una dose di radiazione opportuna, ma essa è tanto dannosa per le cellule malate quanto per quelle sane, quindi la presenza di tessuti sani circostanti alla massa tumorale limita il dosaggio utilizzabile. Inoltre vi sono dei fattori non prevedibili legati a caratteristiche fisiologiche o genetiche individuali che possono amplificare gli effetti negativi delle radiazioni su tessuti o organi sani (?). Nel 1946 Robert R. Wilson propose un'alternativa alla radioterapia a raggi X, che consisteva nel trattamento con protoni accelerati sulla base di una migliore distribuzione del dosaggio al variare della profondità di penetrazione (?; ?). Il vantaggio è dato dal fatto che le particelle cariche depositano poca energia sulla superficie irradiata, ossia quando hanno alta velocità, erogandone invece la gran parte appena prima di fermarsi all'interno del tessuto (?). Un andamento di questo tipo è definito picco di Bragg, e si differenzia notevolmente dalla diminuzione esponenziale di dosaggio caratteristica dei raggi X e raggi  $\gamma$ . Modulando opportunamente l'energia cinetica degli ioni incidenti, il picco di Bragg può essere posizionato accuratamente alla profondità desiderata del tessuto trattato (Figura 7). Come si nota dal grafico (Figura 8, pannello a) il picco è caratterizzato da una distribuzione molto stretta; volendo invece ottenere una distribuzione omogenea su tutto

il volume della massa tumorale si rende necessaria la sovrapposizione di fasci di energie diverse per produrre un picco di Bragg diffuso denominato *Spread-Out Bragg Peak* (SOBP) (Figura 8, pannello b).

Per generare un SOBP vengono utilizzate due diverse modalità (? ?):

- modulazione passiva: produce curve di Bragg a diverse profondità di penetrazione tramite un fascio ad energia fissa che può essere regolato e diretto tramite delle piastre di assorbimento di spessore variabile (dette *range shifter*);
- modulazione attiva: si utilizzano fasci ad energie diverse. Non si ha più bisogno di attenuatori passivi, ma si cambia l'energia del fascio direttamente nell'acceleratore.

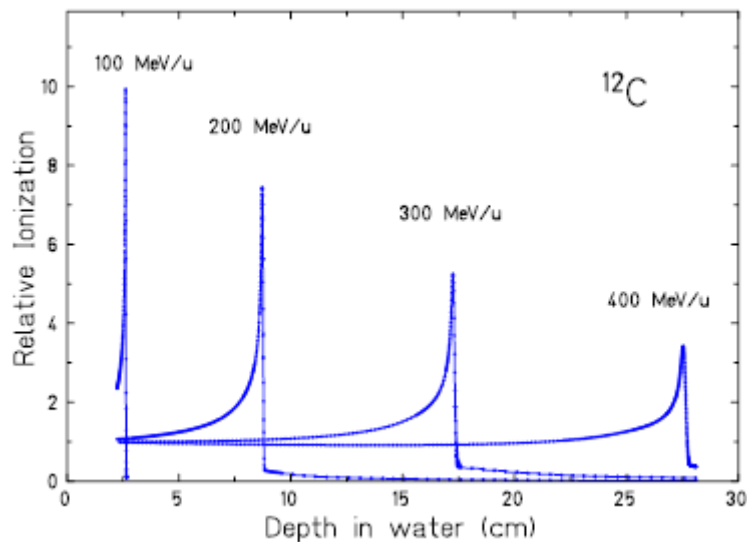


Fig. 7: Curve di Bragg relative a ioni carbonio a diverse energie. Si può notare come incrementando l'energia aumenti la profondità di penetrazione nel tessuto (?).

L'utilizzo di particelle presenta degli effetti radiobiologici molto più vantaggiosi nell'interazione con i tessuti (?), i quali vengono quantificati grazie ad un indice, noto come RBE (*Relative Biological Effectiveness*). L'RBE è definito come il rapporto tra il dosaggio di raggi X e quello di particelle che producono uno stesso effetto biologico (?). Questo indice aumenta insieme al trasferimento lineare di energia (LET, *linear energy transfer*), solitamente espresso in  $keV$  per  $\mu m$  di acqua, che dipende a sua volta dalla carica e dalla velocità della

particella. Un basso LET si ha in presenza di ioni veloci e leggeri aventi un effetto biologico confrontabile con quello dei raggi X, mentre ioni lenti e pesanti sono caratterizzati da valori elevati di LET e RBE, e conseguentemente più adatti al trattamento di tumori (?).

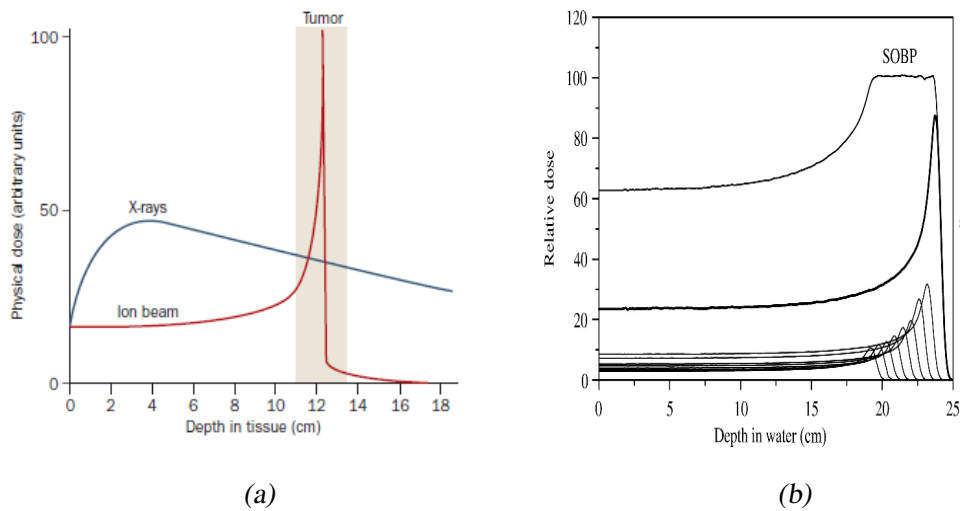


Fig. 8: (a) Curva di distribuzione della dose in funzione della profondità del tessuto per raggi X (usati in radioterapia convenzionale) e fasci ionici; questi ultimi mostrano il cosiddetto picco di Bragg (?); (b) Generazione del SOBP tramite la sovrapposizione di picchi di Bragg.

A partire dagli anni '70 è stata perciò introdotta una terapia basata su ioni pesanti che ha introdotto ulteriori vantaggi (?). Innanzitutto, la maggiore massa rispetto ai protoni permette un miglior controllo della dispersione laterale, portando ad una distribuzione del dosaggio più accurata. Inoltre, mentre i protoni presentano un effetto radiobiologico simile a quello dei raggi X con un valore di RBE generalmente approssimato a 1.1, indipendentemente dal tessuto in cui si deposita l'energia, gli ioni carbonio sono caratterizzati da un andamento di RBE con un effetto radiobiologico nel picco di Bragg tra 2 e 5 volte (a seconda del tessuto attraversato) superiore rispetto al valore in ingresso (?). Gli ioni carbonio a 300 MeV sono particolarmente adatti per trattare tumori profondi presentando all'ingresso del canale un LET basso, di circa  $10 \frac{keV}{\mu m}$ , e un LET molto alto ( $50 - 80 \frac{keV}{\mu m}$ ) nella regione del picco di Bragg, nella zona della massa tumorale (?). Ioni più pesanti del carbonio sono difficilmente utilizzabili in terapia, sia per l'alto valore del LET già a poca profondità di penetrazione, sia per la forma sfavorevole del picco di Bragg (?). Possiamo dunque riassumere i vantaggi

fisici dell'utilizzo di particelle cariche (?):

1. i tessuti posti all'ingresso del canale di particelle (bassa profondità di penetrazione) sono preservati visto l'andamento costante che caratterizza la curva di Bragg a quelle profondità;
2. le particelle rilasciano la massima energia in corrispondenza del picco di Bragg, potendo così causare la maggior parte del danno in un intervallo di profondità ristretto;
3. la profondità di penetrazione in cui si presenta il picco di Bragg può essere controllata tramite una modulazione dell'energia del fascio;
4. il tessuto posto dietro il volume obiettivo assorbe una dose limitata, poichè seguito del picco il valore dell'assorbimento presenta una coda che raggiunge valori addirittura inferiori rispetto a quelli presenti all'ingresso del canale;
5. la limitata dispersione laterale preserva i tessuti sani al di fuori del volume obiettivo e del percorso del raggio;
6. le particelle cariche sono facilmente indirizzate in fasci sottili e possono essere guidate magneticamente per irradiare tutto il volume d'interesse.

I protoni risultano quindi particolarmente indicati per il trattamento di lesioni intraoculari considerati il loro volume limitato e la vicinanza ad organi a rischio. Uno dei trattamenti più efficaci riguarda il melanoma oculare con un controllo locale nell'arco di cinque anni, riportato in vari centri, che oscilla tra i 91 – 96% (?; ?; ?; ?; ?; ?; ?; ?; ?). L'utilizzo di protoni però comporta effetti negativi sull'integrità visiva del paziente, con un deterioramento nel 33 – 46% dei casi in cui il tumore è localizzato nelle vicinanze della macula o del disco ottico (?; ?). Nella sezione successiva verranno analizzati gli aspetti della protonterapia necessari allo svolgimento e comprensione del presente lavoro di tesi.

## 1.2 Protonterapia Oculare

### 1.2.1 Melanoma oculare

Il melanoma all'occhio è un tumore maligno che causa disabilità visive, perdita dell'occhio e, infine, malattia metastatica. L'incidenza di melanomi oculari è rara, rappresenta circa il 5% dei melanomi diagnosticati (?). Questa tipologia di tumori è caratterizzata da una crescita lenta e resistente alla radioterapia. Da studi statistici effettuati da *American Cancer Society* si è constatato che l'85% dei melanomi oculari si presenta nell'uvea, dividendosi per il 90% circa nel Corioide, per il 3% nell'iride e per il 7% nel corpo ciliare (?). Le modalità di diagnosi e di gestione di questa tipologia di tumori si sono evolute velocemente nell'ultimo mezzo secolo. Fino a 50 anni fa la scelta terapeutica più utilizzata era quella della enucleazione dell'occhio. Oltre all'invasività della tecnica, in quegli anni si riscontrava una scarsa accuratezza diagnostica, infatti nel 20% dei casi la malattia veniva diagnosticata erroneamente (?). Il primo passo per evitare questa problematica si è basato sull'uso di tecniche di imaging a supporto della diagnostica del melanoma oculare. Le tecniche utilizzate sono le seguenti: Tomografica Computerizzata (CT), Tomografia Ottica (OTC), Risonanza Magnetica (MRI), biopsia e angiografia intraoculare, che permettono di avere una panoramica completa sulla presenza e sulle caratteristiche del tumore, abbattendo a circa l'1% la percentuale di errori in fase diagnostica. Il forte aumento di affidabilità dal punto di vista diagnostico è stato affiancato da un miglioramento delle tecniche terapeutiche che si sono concentrate sulla brachiterapia e sulla radioterapia (?, ?). Nel 1975 nel *Massachusetts General Hospital* di Boston è stata effettuata la prima terapia oculare, segnando l'inizio di un incremento che ora vede oltre 20 centri specializzati a livello mondiale con una linea di protoni dedicata al trattamento oculare (?).

### 1.2.2 Terapia con linea dedicata

#### 1. Caratteristiche del fascio

Generalmente i centri di protonterapia oculare utilizzano sistemi di modulazione passiva del fascio. La strumentazione necessaria alla modulazione, seguendo prossimamente il percorso del fascio di protoni è la seguente (Figura 9).

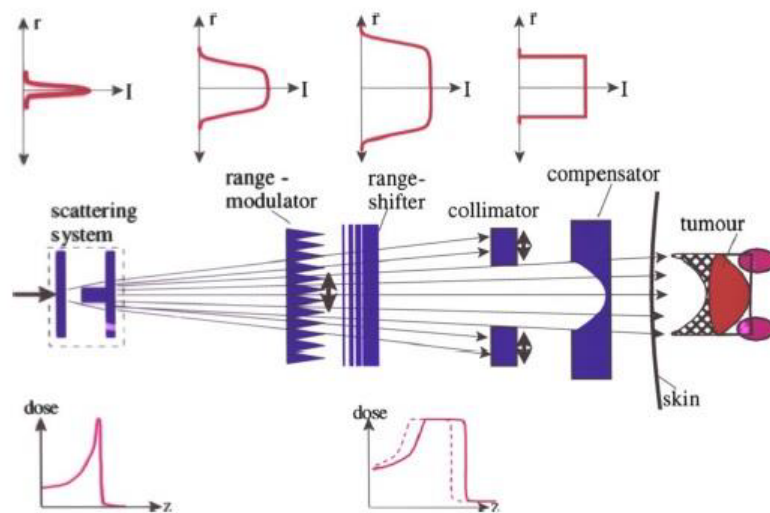
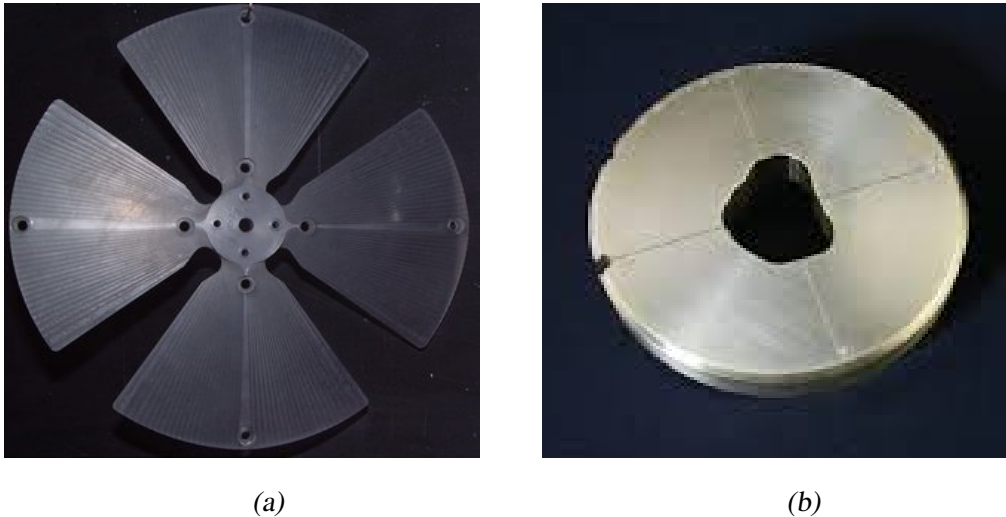


Fig. 9: Sistema di modulazione passiva del fascio dove si possono osservare superiormente i profili di intensità, mentre nella parte sottostante i profili di dosaggio (?).

Innanzitutto è necessario un acceleratore di particelle, solitamente un ciclotrone, che fornisce il fascio direttamente nelle sale di trattamento. Un *range shifter*, costituito da una serie di piastre di assorbimento che permettono di regolare la profondità di formazione del picco di Bragg, garantisce di non superare l'energia pianificata per il trattamento che nel caso della terapia oculare è compresa tra i 60 e gli 75 MeV (?). Il raggio in uscita dal *range shifter* viene quindi allargato ed appiattito tramite piastre di dispersione per poi passare attraverso un modulatore (*Modulator wheel*) (Figura 10, pannello a) per la generazione del SOBP pianificato. Ogni fase del modulatore corrisponde ad un picco di Bragg ad una profondità del tessuto differente, quindi facendo ruotare il modulatore ad alta velocità si ottiene il plateau desiderato. Infine, grazie a collimatori in ottone (Figura 10, pannello b), con aperture modellate a seconda del profilo trasversale della massa tumorale, è possibile raggiungere la forma finale del campo di irradiazione (?).

Essendo l'occhio di piccole dimensioni le energie previste per il trattamento sono relativamente basse. Per garantire il 90% dei trattamenti sono sufficienti energie intorno ai 60MeV con una profondità di penetrazione di circa 27mm (?; ?). Quindi, al variare dell'anatomia dell'occhio del paziente e della posizione del tumore, l'intervallo

di energie utilizzate in ambito di protonterapia oculare è  $60 - 75 \text{ MeV}$  con profondità di penetrazione massime di  $30 - 36 \text{ mm}$ . La presenza di strutture radiosensibili nei pressi della lesione, come la macula o il disco ottico, rende necessario un gradiente di dosaggio molto elevato. Si è osservato un dosaggio dell'80% - 20% ad una distanza laterale di  $0.9 \text{ mm} - 1.9 \text{ mm}$  e del 90% - 10% ad una distanza longitudinale di  $0.7 \text{ mm} - 2.3 \text{ mm}$  (?).



*Fig. 10:* (a) *modulator wheel*. Ogni fase del modulatore corrisponde ad una diversa profondità di deposizione della dose di protoni. Tipicamente, i centri di trattamento sono dotati di un numero di modulatori sufficiente a coprire tutti i possibili casi clinici. (b) Collimatore in ottone con apertura modellata sulla sezione trasversale della massa tumorale.

## 2. Iter clinico classico

Il seguente iter clinico racchiude i passaggi a cui viene sottoposto il paziente in un qualsiasi centro di protonterapia oculare con linea dedicata (in Figura 11 un esempio di sala di trattamento con linea dedicata).



Fig. 11: Sala di trattamento adibita alla protonterapia oculare nel centro PSI (Paul Scherrer Institute) in Svizzera.

### Intervento chirurgico

Come prima cosa il paziente viene sottoposto ad un intervento chirurgico volto all'inserimento di clip sulla superficie della sclera. Queste clip hanno come scopo quello di fornire dei punti di riferimento attorno alla massa tumorale, visibili tramite sistemi X-ray. Infatti queste clip sono sostanzialmente dei marcatori radiopachi, in tantalio, di spessore  $0.25\text{ mm}$  e di diametro  $2.5\text{ mm}$ . Durante la pratica chirurgica vengono effettuate manualmente alcune misurazioni importanti per la pianificazione del trattamento: vengono misurate dal chirurgo sia le distanze relative all'anatomia dell'occhio (ad esempio diametro e lunghezza dell'occhio, spessore del cristallino), sia quelle relative alla geometria dei riferimenti inseriti, ossia distanze *clip-to-clip* e distanze tra le clip e punti di reperi dell'occhio.

### Allineamento provvisorio

Durante il trattamento il paziente è seduto di fronte al collimatore, per cui ogni sala di trattamento è munita di una sedia robotica con tre gradi di libertà che permette il corretto posizionamento del paziente. La sedia è predisposta per la fissazione della



testa tramite una maschera di materiale termoplastico progettata sulla fisionomia del paziente. Il corretto posizionamento del paziente è verificato tramite un sistema di imaging radiografico ortogonale, costituito da due tubi e due pannelli. Il centro dei pannelli è indicato dall'intersezione di due fili di tungsteno che, a seguito di un'accurata calibrazione, coincide con la proiezione dell'isocentro di sala sul pannello stesso. Solitamente tubi e pannelli del sistema di imaging a raggi X sono retraibili per ridurre al minimo l'esposizione durante il trattamento ed evitare eventuali interferenze con il raggio di protoni (?). Una volta immobilizzato il paziente si procede ad una fase in sala di trattamento dedicata all'acquisizione di immagini X-ray che consentano di determinare le coordinate isocentriche delle clip. Queste informazioni, assieme alle distanze misurate nella fase chirurgica, rappresentano tutte le informazioni necessarie per stilare il piano di trattamento. Viene posizionata la sedia in modo tale che l'occhio malato sia il più possibile allineato al fascio e viene richiesto al paziente di mantenere uno sguardo dritto.

#### Pianificazione del trattamento

In fase di pianificazione del trattamento viene modellizzato l'occhio come un ellissoide successivamente corretto grazie alle misure anatomiche effettuate dal chirurgo e alle immagini radiografiche acquisite durante la simulazione in sala (?, ?). Dopo aver verificato la correttezza del piano, viene determinata la rotazione da apportare all'occhio in modo tale che la massa tumorale sia allineata al fascio durante il trattamento. Tale rotazione viene espressa da una coppia di angoli, polare e azimutale, che definisce quindi la direzione dello sguardo che il paziente dovrà tenere in fase di irradiazione. Una volta definito l'angolo di fissazione è possibile effettuare un calcolo del dosaggio determinando un intervallo di energie che consente la copertura totale della massa obiettivo nella nuova configurazione. Successivamente è possibile procedere alla produzione del collimatore, con apertura equivalente alla sezione trasversale del tumore.

### Posizionamento del paziente

Durante il trattamento è necessario che il paziente sia collaborativo, mantenendo la direzione dello sguardo stabilita in fase di pianificazione, in modo che la massa tumorale venga raggiunta dal fascio di protoni. A questo scopo in sala è presente una luce di fissazione, solitamente emessa da un LED rosso, come ausilio al mantenimento dello sguardo corretto da parte del paziente. La configurazione dell'occhio ruotato definisce una nuova posizione delle clip in sala, per cui è necessario apportare delle correzioni alla seduta che tengano conto di queste variazioni. Viene perciò effettuato un confronto tra l'immagine X-ray acquisita in fase di allineamento provvisorio e la posizione delle clip previste dal piano. Si determina così la trasformazione per passare dalla seduta provvisoria a quella definitiva, e contestualmente viene posizionata la luce di fissazione in modo che la direzione dello sguardo sia quella definita dal piano.

### Irradiazione e Monitoraggio

Stabilita la geometria di sala si procede con l'irradiazione. Durante tale fase, i movimenti dell'occhio trattato sono catturati da una telecamera dedicata e monitorati visivamente dal radioterapista in remoto. Per garantire la ripetibilità della direzione dello sguardo mantenuta dal paziente vengono sovrapposti a tali immagini, durante la fase di posizionamento definitivo, i contorni di iride e pupilla relativi alla corretta angolazione dell'occhio. Nel caso in cui, durante l'irradiazione, vi siano dei movimenti involontari dell'occhio che causano degli scostamenti eccessivi tra il posizionamento corrente e tali contorni, il radioterapista ferma manualmente il fascio (? , ?).

## **1.3 Protonterapia oculare in CNAO**

Il CNAO, Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica, di Pavia è un centro clinico specializzato in trattamenti adroterapici. La sua costruzione è stata completata all'inizio del 2010 e la sua struttura è stata suddivisa in due macroaree: quella ospedaliera e quella tecnica (?). Nella parte ospedaliera sono concentrati gli ambulatori, le macchine di imaging diagnostico e le stanze dedicate ai pazienti, mentre nell'area tecnica si trovano l'acceleratore di parti-



Fig. 12: Sincrotrone di CNAO.

celle e le sale di trattamento. L'acceleratore di CNAO è un sincrotrone (Figura 12) con un diametro di 25 m realizzato grazie al lavoro di CERN (Organizzazione europea per la ricerca nucleare), GSI (Società per la ricerca sugli ioni pesanti, Darmstadt), LPSC (*Laboratory of Subatomic, Physics and Cosmology*, Grenoble), INFN (Istituto Nazionale di Fisica Nucleare) e Università di Pavia (?). All'interno dell'anello si trovano le sorgenti, le linee di iniezione e l'acceleratore lineare, mentre all'esterno vi sono quattro linee di estrazione, lunghe circa 50 m che forniscono il fascio alle tre sale di trattamento attraverso la loro parte terminale, detta *nozzle*. Una sala presenta due linee, una verticale e una orizzontale, mentre le altre due dispongono solo di una linea orizzontale. Dall'Agosto del 2016 CNAO ha attivato un protocollo di trattamento adroterapico per tumori intraoculari con linea non dedicata.

Una prima differenza tra il centro CNAO e i centri con linea dedicata è data dall'utilizzo di sistemi di modulazione attiva del fascio, le cui caratteristiche sono già state affrontate in precedenza.

### 1.3.1 Strumentazione

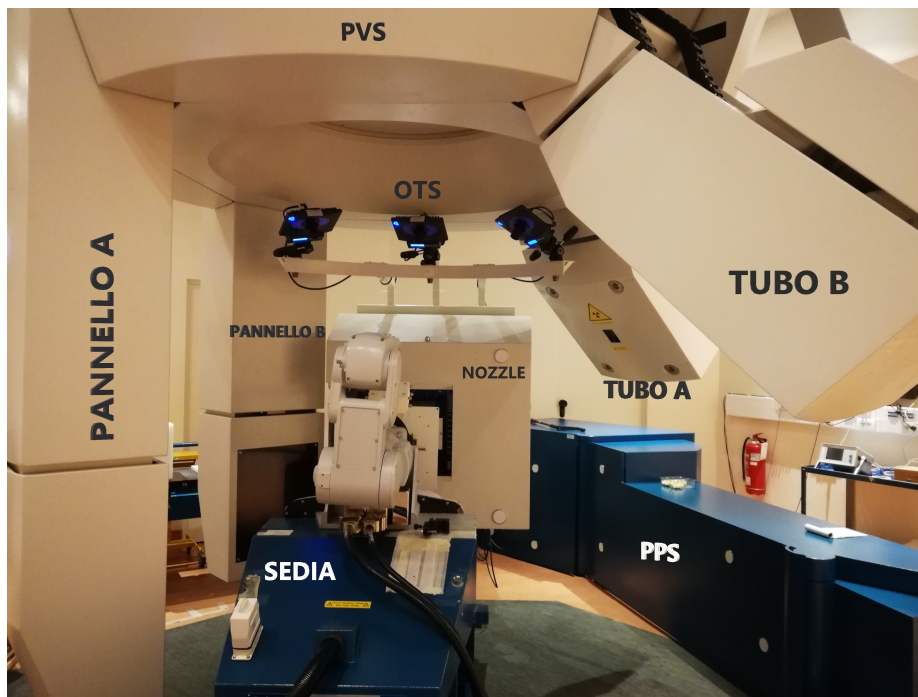
Le sale di trattamento in CNAO prevedono sistemi di posizionamento e di controllo riferiti ad una terna destrorsa centrata nell'isocentro di sala, con l'asse y parallelo alla direzione del fascio e rivolto verso il *nozzle*, l'asse z verso il soffitto e l'asse x orientato di conseguenza (*RCS - Room Coordinate System*).

#### Sistemi di Posizionamento

Le sale di trattamento sono dotate di sistemi robotici di posizionamento del paziente (PPS - *Patient Positioning System*) volti a guidare il paziente nella posizione di trattamento con un'accuratezza di  $0.3\text{ mm}$  e  $0.3^\circ$ , rispettivamente per traslazioni e rotazioni (?). Il PPS consente una gestione del paziente estremamente precisa a sei gradi di libertà. Il sistema prevede l'aggancio automatico della seduta del paziente da un sistema di trasporto manuale e la sedia è predisposta per l'immobilizzazione della testa tramite la maschera paziente-specifica. Il posizionamento corretto della seduta del paziente è fondamentale sia per evitare l'interessamento di zone extraoculari che per facilitare la fissazione.

### Sistemi di Controllo

- Sistema Ottico di *Tracking* (OTS - *Optical Tracking System*): come accennato nella sezione precedente a CNAO viene utilizzato un sistema ottico di *tracking* che consiste in tre camere a infrarossi calibrate posizionate sopra il *nozzle*. La funzione dell'OTS è quella di rilevare la posizione 3D dei marcatori radiopachi presenti in un volume di  $500 \times 500 \times 300\text{ mm}^3$  attorno all'isocentro di sala. Le coordinate 3D vengono acquisite con un errore massimo di circa  $0.5\text{ mm}$ .
- Sistema di Verifica del Posizionamento (PVS - *Position Verification System*): sistema radiografico inserito in una struttura pendente dal soffitto della sala di trattamento, sopra la seduta del paziente. Quando è necessaria l'acquisizione di immagini X-ray vengono estratti due tubi (sorgenti) e due pannelli la cui geometria può essere osservata in Figura 13. Il sistema è calibrato in modo tale che la linea passante per il tubo e per l'isocentro di sala intersechi il centro del relativo pannello e sia inclinata di  $20^\circ$  rispetto alla direzione del fascio di protoni, inoltre l'angolo tra le due sorgenti è di  $85^\circ$ . Le immagini acquisite con questo metodo sono volte alla determinazione di correzioni del setup che vengono inviate direttamente al PPS per migliorare il posizionamento del paziente.



*Fig. 13:* Sala di trattamento CNAO in cui è possibile osservare: il sistema di posizionamento del paziente (PPS) collegato alla sedia, il PVS da cui scendono le due coppie tubo-pannello per acquisizioni radiografiche, l'OTS composto da tre camere a infrarossi ed infine il *nozzle* da cui proviene il fascio.

### ETS (Eye Tracker System)

Per quanto riguarda il mantenimento da parte del paziente del punto di fissazione in CNAO viene utilizzato un dispositivo chiamato ETS (*Eye Tracker System*) (?). Questo dispositivo ha una doppia funzionalità, sia di ausilio alla fissazione che di monitoraggio dell'occhio durante il trattamento.

Come si può osservare in Figura 14 il dispositivo presenta all'interno della base una scheda elettronica predisposta per una stereocamera e una luce di fissazione. Il punto di fissazione è fornito al paziente tramite la riflessione di un LED rosso attraverso uno specchio. Lo specchio, inclinato di 45° rispetto alla verticale, genera un'immagine virtuale in direzione perpendicolare alla direzione di emissione del LED (?). Il posizionamento dell'ETS avviene mediante un braccio robotico a cui è collegato tramite un aggancio posto alla base.

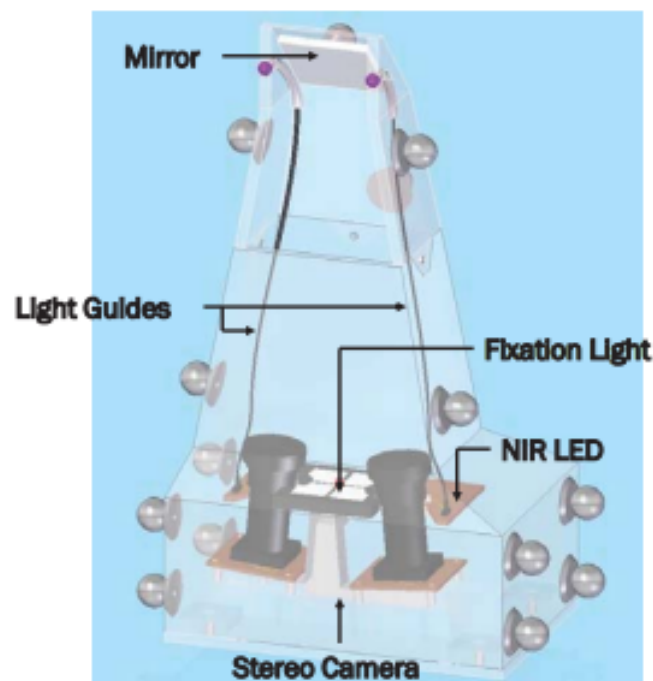


Fig. 14: *Eye Tracker System* (ETS), utilizzato in clinica per fornire il punto di fissazione al paziente e monitorare l'occhio durante il trattamento (?).

Come evidenziato in precedenza, per la mancanza di un sistema di imaging con geometria ortogonale e per la presenza dell'ETS, l'iter clinico seguito in CNAO si differenzia dall'iter classico. Infatti il *workflow* clinico in CNAO comprende due fasi: la prima di simulazione

in sala TAC con il paziente in posizione supina e la seconda di irradiazione nella quale il paziente è seduto in sala di trattamento. L'utilizzo della sala TAC è reso necessario dal fatto che il TPS (*Treatment Planning System*) non è in grado di gestire immagini con geometrie non ortogonali. L'acquisizione di un volume CT, detto di pianificazione, dell'occhio malato permette di generare una coppia di DRR (*Digital Reconstructed Radiograph*) compatibili con il software di pianificazione del trattamento (?). L'ETS viene utilizzato durante entrambe le fasi per fornire al paziente il punto di fissazione desiderato e monitorare qualitativamente eventuali movimenti involontari dell'occhio.

### 1.3.2 Workflow clinico

In questa sezione si analizzerà passo per passo quello che è il *workflow* in CNAO, mettendo dettagliatamente in risalto le differenze dall'iter classico. In Figura 15 vi è una rappresentazione schematica del *workflow* clinico a cui vengono sottoposti i pazienti affetti da tumore intraoculare.

#### CT0 + Confezionamento

Il primo passo consiste in una acquisizione di immagini in sala TAC. L'acquisizione di un volume CT (*Computed Tomography*) dell'occhio malato consente di generare una coppia di DRR compatibili con la geometria richiesta dal sistema di pianificazione del trattamento. In questa fase vi è un allineamento provvisorio del paziente, posto supinamente su un lettino e bloccato tramite la maschera, a cui è proposto un punto di fissazione diritto tramite l'ETS. È per questo motivo che viene chiamata CT a zero. Le traslazioni effettuate con lettino e robot per raggiungere l'allineamento vengono salvate applicando dei segni sulla maschera corrispondenti ai laser di sala, per quanto riguarda il lettino, e direttamente nell'interfaccia utente, per quanto riguarda il robot. Le due DRR, assieme alle misure anatomiche prese dal chirurgo durante l'installazione delle clip, sono consegnate al clinico per la pianificazione del trattamento. Il centro delle DRR viene impostato lungo l'asse antero-posteriore e definito come isocentro provvisorio. Il secondo passaggio si svolge in sala trattamento e consiste nell'allineamento corretto della seduta in modo tale che l'isocentro provvisorio sia perfettamente allineato al fascio. Vengono dunque definiti dei parametri, quali l'altezza della sedia,

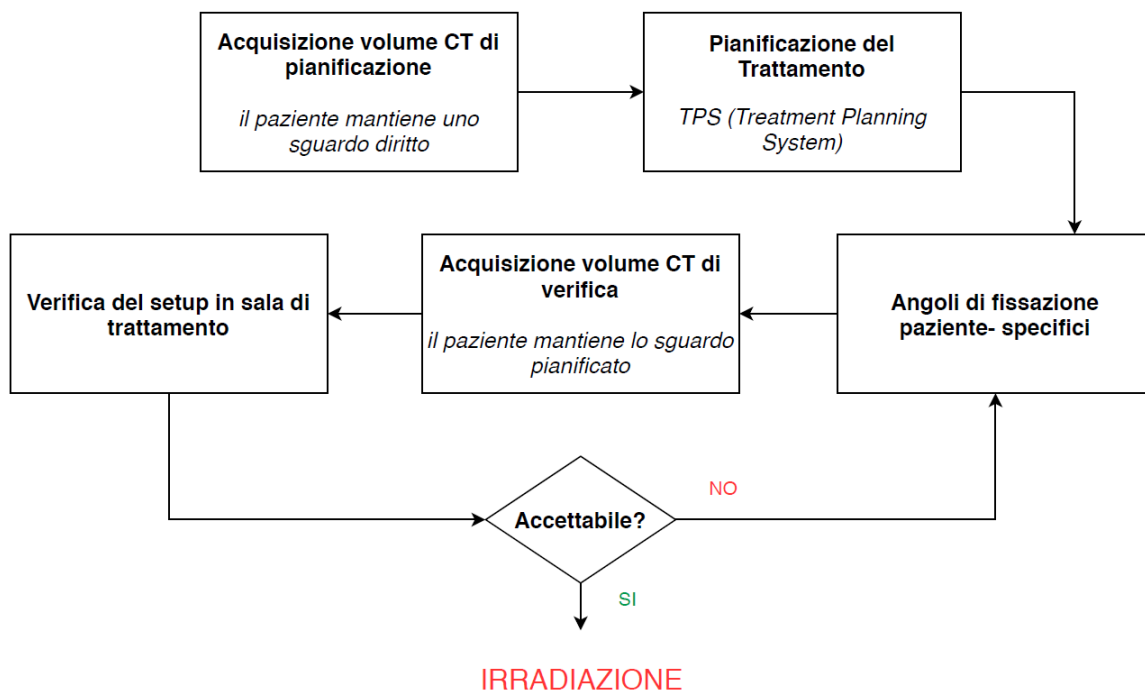


Fig. 15: Rappresentazione schematica del *workflow* clinico in CNAO. Il paziente viene sottoposto ad una acquisizione TAC di pianificazione seguita da una TAC di verifica una volta definito il piano di trattamento. Dopo aver verificato la riproducibilità dell'angolo di fissazione e la fattibilità del *setup*, il paziente può essere sottoposto al trattamento.



in modo tale che il paziente arrivi correttamente agli attacchi della maschera, e la lunghezza delle gambe, per un maggior confort. L'interfaccia grafica del PPS permette il salvataggio della posizione della seduta per il paziente specifico.

### Pianificazione del Trattamento

La pianificazione del trattamento consiste nella definizione, a partire dalle due DRR e dalle caratteristiche anatomiche dell'occhio malato, di una coppia di angoli (polare, azimutale) che rappresentano la direzione del punto di fissazione (Figura 16). Il TPS permette inoltre di determinare la posizione definitiva del paziente affinché il centro della massa tumorale sia correttamente allineato all'isocentro di sala. Questa posizione è determinata tramite delle traslazioni rispetto all'isocentro provvisorio che definiscono un nuovo riferimento centrato sulla lesione detto isocentro definitivo. L'apertura del collimatore e l'energia del raggio di protoni vengono progettate in base al volume *target* definito in questa fase.

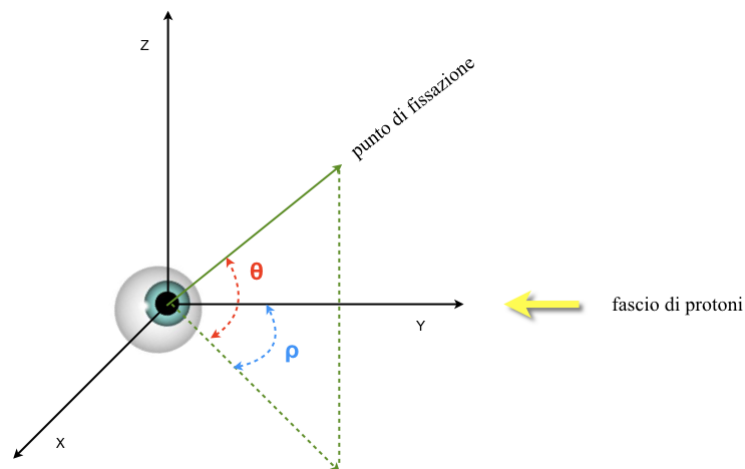


Fig. 16: Rappresentazione convenzionale degli angoli, polare ( $\rho$ ) e azimutale ( $\theta$ ), riferiti al sistema di riferimento RCS.

### CT deviata

Una volta pianificato il trattamento è necessaria l'acquisizione di un secondo volume CT con il paziente che mantiene la direzione dello sguardo stabilita. Come fatto in CT0 vengono acquisite due DRR in una geometria conforme al TPS e centrata sull'isocentro definitivo, che

sarà quello di trattamento. Tramite la configurazione delle clip evidenziata dalle due DRR, il TPS è in grado di determinare l'effettiva direzione dello sguardo tenuta dal paziente durante l'acquisizione. Tale direzione data dal TPS viene confrontata con quella pianificata e, se gli scostamenti sono valutati clinicamente trascurabili, la geometria viene accettata come geometria nominale per il trattamento. In questa fase vengono segnati digitalmente su monitor i contorni di iride e pupilla, utilizzati per monitorare il mantenimento del punto di fissazione in fase di trattamento.

#### Verifica del modello in sala e Dry run

Prima dell'inizio del trattamento vi è una fase di verifica del modello in sala. Il paziente è seduto sulla sedia e portato alla posizione nominale. Viene bloccato con la maschera e le palpebre dell'occhio interessato vengono fissate con dei retrattori. Dopo aver posizionato l'ETS come previsto dal modello, si procede con l'acquisizione di immagini con il PVS e si confronta la posizione delle clip in sala con la geometria di trattamento ottimale. Le eventuali correzioni vengono apportate alla sedia tramite il PPS e riapplicate iterativamente finché gli scostamenti residui non siano inferiori agli 0.6 mm lungo tutte e tre direzioni del sistema di riferimento di sala. Come ultima verifica si chiede al paziente di guardare la luce di fissazione per un tempo simile a quello richiesto durante l'irradiamento, così da valutarne la capacità di mantenimento della giusta direzione.

#### Irradiamento

Il trattamento in CNAO dura quattro giorni consecutivi. Ogni sessione di trattamento consiste nel posizionamento del paziente nella geometria nominale, nel bloccare la testa e le palpebre e nella verifica del posizionamento tramite immagini X-ray. I tubi e i pannelli del PVS vengono mantenuti aperti durante tutto il trattamento in modo tale da poter verificare in qualsiasi momento il corretto posizionamento del paziente, mentre l'occhio è monitorato tramite l'ETS. La sessione è a sua volta divisa in tre frazioni di irradiamento, tra le quali è dato tempo al paziente di riposare l'occhio e quindi facilitare la successiva fissazione.

### 1.3.3 Tecnologie per il Workflow clinico

#### Modifiche alla beamline

Come già accennato in precedenza il range di energie utile al trattamento dell'occhio va dai 60 ai 75 MeV. I fasci utilizzati in CNAO hanno invece un range di energie che vanno dai 60 ai 250 MeV, con profondità di penetrazione in acqua dai 3 cm ai 27 cm. Per uniformare l'energia erogata con le necessità della protonterapia oculare è stata inserita una *RW3 slab phantom* lungo la direzione del fascio, tra la finestra a vuoto e il sistema di monitoraggio del fascio stesso, ed inoltre la sensibilità con cui viene modulata la profondità di penetrazione è stata alzata ad un passo di 1 mm, a differenza dei 2 mm tipici. Tali modifiche permettono sia una maggiore omogeneità del dosaggio lungo la direzione del fascio che una riduzione dei tempi dedicati all'irradiazione.

Il fascio acquisisce la forma della sezione della massa tumorale tramite un collimatore paziente specifico posto a 70 mm dall'isocentro di sala. Il posizionamento del collimatore e del *RW3 slab phantom* sono stati effettuati in modo da ottimizzare il gradiente laterale e la profondità di penetrazione (?). Questa nuova linea, adattata per il trattamento oculare presenta delle profondità in acqua di 30 mm e 60 mm rispettivamente per 62.73 MeV e 89.91 MeV, mentre considerando gradienti di dose 90% – 10% e 80% – 20% sono stati misurati valori di caduta distale di 0.79 mm e 0.50 mm (relativamente ad un'energia di 62.73 MeV) e di 1.65 mm e 1.10 mm (relativamente ad un'energia di 89.91 MeV). Infine, è stata valutata la caduta laterale effettuando misure con un collimatore con diametro di 15 mm ed energia pari a 81.56 MeV a diverse profondità di penetrazione. Per gradienti di dose di 90% – 50% e 80% – 20% sono stati misurati valori interni a 0.9 – 1.2 mm ed a 1.1 – 1.4 mm rispettivamente. I valori riportati dimostrano il fatto che tale linea è adeguata al trattamento oculare essendo comparabili con le caratteristiche delle linee dedicate.

#### Calibrazione e Posizionamento dell'ETS

L'ETS fornisce al paziente una luce di fissazione come ausilio al corretto direzionamento dello sguardo in tutte le fasi dell'iter clinico. Il punto di fissazione è visibile tramite la riflessione attraverso uno specchio di un LED rosso, situato in una scheda elettronica nella base del dispositivo. Vi sono due leggi dell'ottica che regolano la riflessione di uno specchio

planare: la prima è la coplanarità tra raggio incidente, raggio riflesso e normale alla superficie dello specchio nel punto di incidenza, la seconda è l'uguaglianza tra angolo di incidenza e l'angolo di riflessione. Per questo motivo il punto di fissazione non influenza la posizione dell'immagine virtuale ( $L'$ ), ma essa dipenderà solamente dalla posizione nello spazio del LED ( $L$ ), dalla posizione del punto dello specchio ( $Q$ ) e dalla normale allo specchio ( $n$ ) seguendo la seguente legge:

$$L' = L - 2[(L - Q)^t n]n \quad (1.1)$$

Poichè l'ETS è progettato in modo tale che la luce di fissazione e l'orientamento dello specchio presentino una geometria fissa, si può considerare il punto di fissazione (immagine virtuale) come un elemento del dispositivo, che si comporta dunque come un corpo rigido. È dunque sufficiente conoscere la posizione nello spazio dell'ETS per ricondursi alla posizione del punto di fissazione fornito al paziente. Per questo motivo il dispositivo è munito di un set di marcatori radiopachi la cui geometria, una volta calibrata, consente di recuperare le relazioni geometriche con il punto di fissazione. Per calibrare la geometria interna è stato acquisito un volume CT ad alta risoluzione (voxel da  $0.98 \times 0.98 \times 0.6 \text{ mm}^3$ ) da cui sono stati automaticamente segmentati i marcatori radiopachi tramite un software disponibile in CNAO (chiamato *gLocalize*, e rappresentato in Figura 17, pannello b) appositamente sviluppato per la localizzazione di marcatori ad alta precisione nelle scansioni TAC (?).

La superficie esterna del dispositivo e dello specchio sono state invece segmentate semi-automaticamente tramite l'utilizzo di software dedicati. I dati estrapolati da questa fase di calibrazione, ossia posizione dei marcatori, vertici dello specchio e i vertici del *case* del dispositivo sono inseriti in un set di riferimento utilizzato per determinare la posizione del punto di fissazione per ogni possibile configurazione dell'ETS. Tutta la procedura di calibrazione geometrica dell'ETS per posizionare correttamente il dispositivo nella configurazione di CT0 sarà affrontata nel capitolo successivo.

L'ETS in CNAO è dotato di un sistema di posizionamento che consiste in un braccio robotico Mitsubishi RV-2F-D, posizionato dietro la testa del paziente, che presenta 6 giunti, ognuno dei quali in grado di effettuare una rotazione attorno ad un asse. La combinazione di tali rotazioni permette il posizionamento dell'*end effector* con un'accuratezza di  $0.1 \text{ mm}$  e

0.1°(?). L'ETS può essere collegato rigidamente al braccio robotico tramite tre diverse tipologie di attacchi, progettati *ad hoc*, che facilitano il raggiungimento di diverse configurazioni del dispositivo. Vi sono due diversi robot in CNAO, uno utilizzato in sala CT e uno in sala di trattamento, dovendo gestire due geometrie completamente diverse.

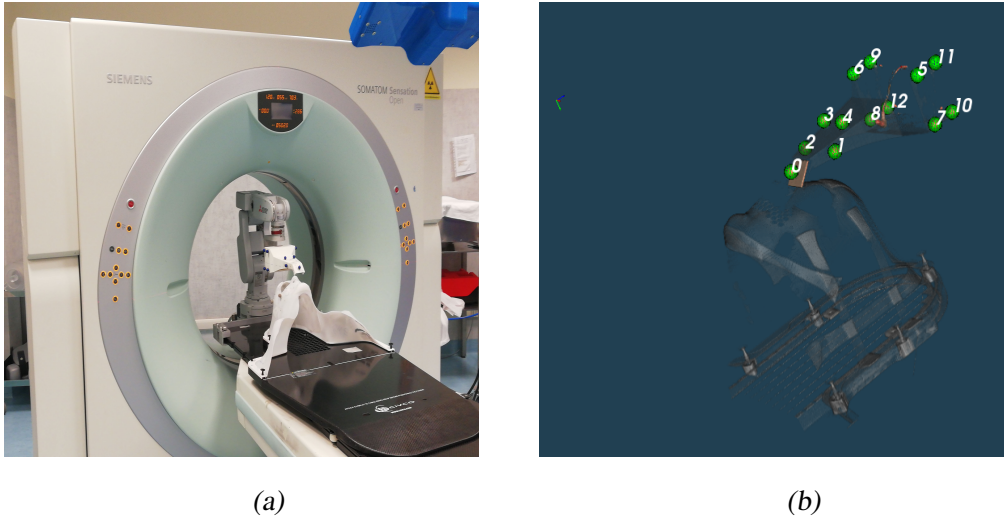


Fig. 17: (a) Sala CT in CNAO predisposta per l'acquisizione di una CT0. Si possono notare l'ETS collegato al braccio robotico, posizionato per fornire uno sguardo diretto, e la maschera termoplastica fissata al lettino. In alto a destra si può notare l'OTS composto da tre camere calibrate. (b) Interfaccia grafica del software *gLocalize* dedicato alla localizzazione dei marcatori radiopachi.

Nella parte dell'iter clinico successiva alla pianificazione del trattamento viene richiesto al paziente di mantenere con lo sguardo la direzione prescritta dal TPS. Questo comporta la necessità di posizionare accuratamente la luce di fissazione, e di conseguenza tutto il dispositivo. Il posizionamento dell'ETS viene gestito tramite un'applicazione Matlab (CNAO\_ETS) e dal software CNAO-OTS che hanno il compito di generare e verificare il punto di fissazione da fornire al paziente. La posizione tridimensionale del punto di fissazione può essere determinata dal riconoscimento di almeno quattro dei marcatori radiopachi distribuiti sulla superficie dell'ETS. In entrambe le fasi, di simulazione e di trattamento, viene utilizzato un sistema OTS per la verifica del posizionamento del dispositivo in tempo reale. CNAO-OTS misura la posizione tridimensionale dei marcatori e fornisce il vettore di correzione per allineare la configurazione monitorata ad una configurazione fornita al software a priori. È

solitamente necessario un primo approccio manuale, con un ausilio grafico su monitor, per facilitare il riconoscimento da parte di CNAO-OTS della giusta corrispondenza tra i marcatori delle due configurazioni. Una volta stabilita la corretta corrispondenza dei marcatori viene generato un vettore di correzione corrispondente ad una matrice di rototraslazione  $4 \times 4$  relativa alla trasformazione da applicare alla configurazione di marcatori attuale per raggiungere l'allineamento alla configurazione di riferimento. I vettori di correzione vengono inviati dall'OTS all'interfaccia del robot che gestisce il posizionamento dell'ETS e vengono applicati fino a quando il disallineamento residuo non è ritenuto trascurabile.

#### 1.3.4 Applicazione per la generazione dei modelli ETS (CNAO\_ETS)

Un elemento fondamentale per il posizionamento dell'ETS è un ambiente di simulazione denominato CNAO\_ETS. Tale applicazione è stata sviluppata per fornire la configurazione desiderata del dispositivo, sia durante la CT deviata che durante l'irradiamento in sala, secondo le prescrizioni del piano di trattamento. Questa posizione di riferimento è data dalle coordinate RCS di tutti i marcatori applicati alla superficie dell'ETS insieme al corrispondente punto di fissazione. Sono necessari diversi parametri forniti dal piano di trattamento per definire la configurazione ETS specifica del paziente: l'occhio malato, la CT di pianificazione con corrispondente configurazione dei marcatori, l'isocentro utilizzato per la generazione delle DRR, l'angolo di fissazione pianificato ed, infine, gli *shift* per il raggiungimento della posizione di trattamento definitiva. Le configurazioni ETS risultanti vengono generate a seguito di molteplici trasformazioni geometriche a partire dalla posizione del dispositivo in CT0.

Poichè la parte dell'applicazione relativa al posizionamento in ambito di CT deviata non è rilevante ai fini del presente lavoro di tesi, per non appesantire la trattazione si analizzerà solamente la fase di posizionamento dell'ETS in una configurazione con il paziente seduto. Una volta selezionato l'occhio da trattare, si risale alla configurazione convertendo la posizione dei marcatori, fornita da *gLocalize*, dal sistema di coordinate DICOM (relativo al volume CT acquisito) a quello relativo alla sala TAC. Successivamente, tutti i punti vengono riferiti rispetto all'isocentro provvisorio il quale rappresenta l'origine di tutte le trasformazioni geometriche finalizzate all'adattamento della posizione del punto di fissazione

al trattamento pianificato. La seguente equazione rappresenta la trasformazione necessaria al passaggio da coordinate CT a coordinate relative alla posizione seduta del paziente.

$$T = R_z(180) \cdot R_y(0) \cdot R_x(0) \quad (1.2)$$

Applicando tale trasformazione è possibile passare dalla configurazione ETS in CT a 0 alla geometria in sala di trattamento, con il successivo direzionamento dello sguardo per la fase di irradiazione. Tale direzionamento consiste in due rotazioni successive attorno all'asse z e all'asse y del sistema RCS, applicate alla configurazione dell'ETS relativa al paziente seduto, rispettivamente per l'angolo polare e azimutale (Figura 18). La prima rotazione viene applicata per deviare lo sguardo dalla direzione diritta, mentre la seconda consente di allinearsi alla proiezione azimutale del punto di fissazione.

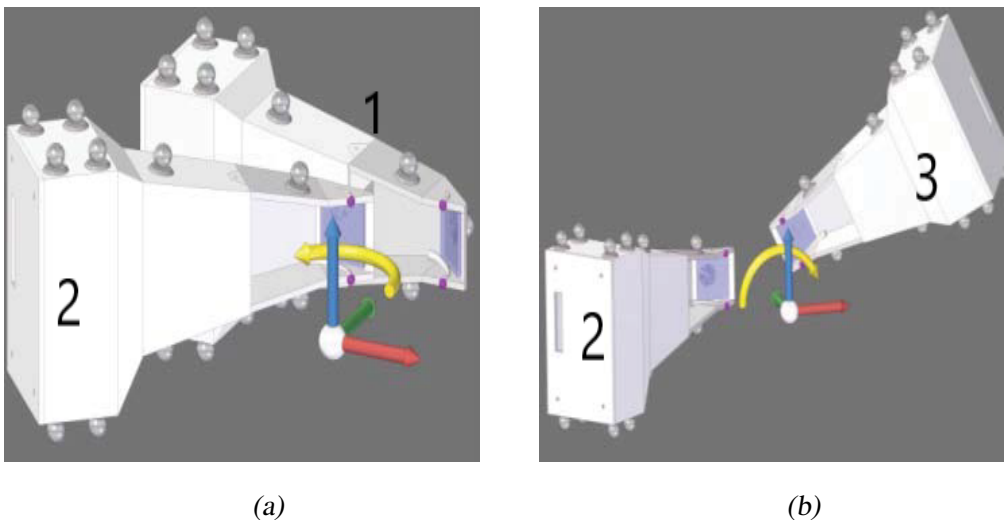


Fig. 18: Rappresentazione schematica delle rotazioni applicate all'ETS per soddisfare i requisiti di direzionamento dello sguardo definiti dal piano di trattamento. La prima rotazione (pannello a) consente la regolazione della posizione della luce di fissazione secondo l'angolo polare e consiste in una rotazione attorno all'asse z dell'RCS. La seconda rotazione (pannello b) attorno la direzione del fascio viene eseguita secondo l'angolo azimutale prescritto (?).

L'applicazione CNAO\_ETS è in grado di fornire all'utente una simulazione grafica come ausilio ad ottimizzare il posizionamento dell'ETS in sala di trattamento prima di generare il modello definitivo (Figura 19). Per modello si intende la configurazione geometrica che

l'ETS deve assumere per allineare il punto di fissazione alla direzione dello sguardo definita in fase di pianificazione. La posizione del punto di fissazione si muove rigidamente con il dispositivo ed è definita rispetto all'RCS, insieme alla configurazione dei marcatori. CNAO\_ETS consente, inoltre, l'adattamento del posizionamento del dispositivo mantenendo inalterata la direzione dello sguardo: infatti, l'ETS può essere ruotato attorno e traslato lungo l'asse di fissazione, definito come la retta passante per l'isocentro di sala e la posizione tridimensionale del punto di fissazione. Ciò garantisce una conformità geometrica con il piano di trattamento, consentendo di ottimizzare il *setup* del dispositivo.

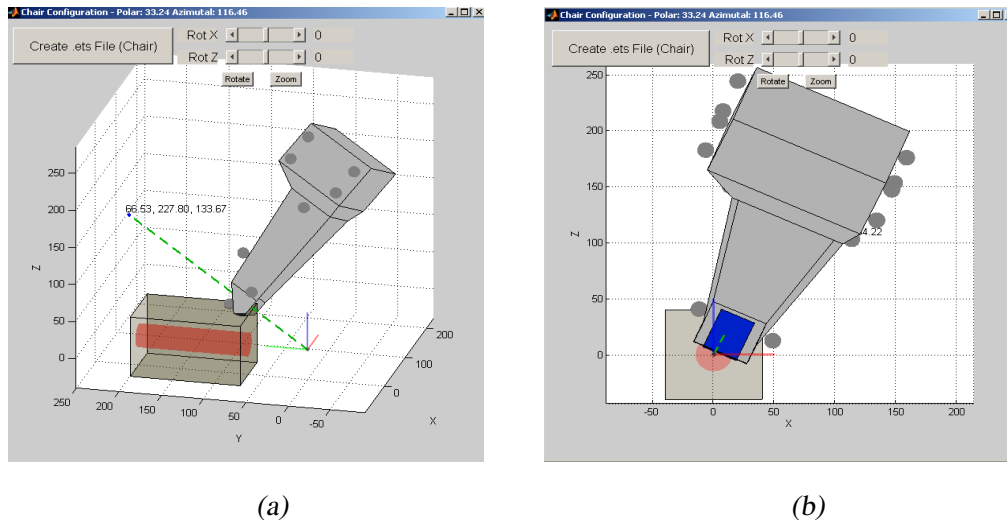


Fig. 19: Output grafico fornito dall'applicazione CNAO\_ETS relativo al posizionamento in sala di trattamento dell'ETS. In particolare vengono evidenziati i casi in cui la configurazione comporta una collisione tra dispositivo e collimatore (pannello a) e in cui vi è ostruzione del fascio di protoni (pannello b).

Il lavoro di tesi si è concentrato sul posizionamento dell'ETS in sala di trattamento essendo più critico per la presenza, oltre che del paziente, anche del collimatore. Ottimizzare la posizione dell'ETS significa come prima cosa evitare collisioni tra dispositivo e collimatore e in secondo luogo, verificare che l'ETS non si frapponga tra l'apertura del collimatore e l'occhio del paziente, ostacolando il fascio (Figura 19).

Come si può immaginare questo sistema presenta dei limiti. Il primo, e più grossolano, è l'assenza di un riferimento alla maschera, che non permette una valutazione preliminare su eventuali collisioni con il paziente in sala, posticipando questa analisi alla fase di veri-



fica del modello. Un secondo limite è dato dal fatto che le correzioni vengono effettuate in modo qualitativo. Gli spazi per il posizionamento dell'ETS in sala sono molto ristretti, considerando che il collimatore è posizionato a 70 mm dall'isocentro di sala, quindi un'analisi qualitativa come quella proposta produce spesso errori o inesattezze che necessitano successivamente di ulteriori correzioni. Il fascio di protoni è rappresentato in modo molto semplificato, tramite un cilindro di diametro pari alla massima apertura del collimatore, mantenendo un certo margine di sicurezza ma perdendo alcune possibili configurazioni dell'ETS che invece potrebbero non presentare ostruzione del campo luce considerando l'apertura del collimatore specifica per il paziente.

## 1.4 Obiettivi del progetto

Il centro CNAO dal 2011, anno di inizio delle attività cliniche, ha trattato oltre 1600 casi di tumori radioresistenti e non operabili che non hanno altra possibilità di cura, come melanomi oculari, tumori solidi pediatrici, tumori ossei e del distretto testa-collo (?). Il trend di richieste di trattamento a CNAO è in forte ascesa, ciò è dimostrato da dati statistici che registrano 63 pazienti con melanoma uveale trattati dall'Ottobre 2017, a differenza dei 45 pazienti trattati nell'anno precedente, con un incremento di circa il 30%. A fronte di tale aumento di richieste, è sorta la necessità di uniformare e snellire il *workflow* clinico, riducendone i tempi di svolgimento e al contempo aumentandone l'accuratezza.

Questo lavoro di tesi si inserisce in un più ampio progetto di sviluppo di tecniche volte a fornire un servizio che sia efficiente dal punto di vista clinico e che risponda al contempo ad esigenze di confort e sicurezza del paziente. L'obiettivo di questo lavoro consiste nell'eliminazione o riduzione dei limiti dell'applicazione finalizzata alla generazione dei modelli ETS sottolineati nella sezione precedente. In particolare, si prefigge di aggiornare l'applicazione in modo tale che la posizione finale del dispositivo sia determinata in maniera automatica considerando i seguenti vincoli:

- evitare le collisioni con gli ingombri presenti in sala;
- modellizzare la maschera specifica per il paziente trattato in modo da poterla considerare nell'analisi delle collisioni;

- evitare l'interposizione con il fascio specifico, tenendo conto del profilo trasversale del tumore;
- massimizzare la distanza tra il dispositivo e gli ingombri in sala;
- fornire una rappresentazione grafica del campo di vista dell'ETS in modo tale da avere un riferimento sulla buona visibilità dell'occhio da parte delle camere.

In continuità con l'applicazione CNAO\_ETS in uso, l'implementazione è avvenuta in ambiente Matlab. Tutti gli oggetti in sala sono stati rappresentati in modo equivalente in ambiente virtuale, così da essere compatibili con il nuovo software di rilevamento delle collisioni. A tal fine è stato inserito un riferimento alla posizione della maschera del paziente tramite una segmentazione a partire da un volume CT. Questo permette di ottenere un modello virtuale della maschera specifico per il paziente in trattamento sfruttando le immagini già ottenute in fase di CT0, senza la necessità di effettuare ulteriori acquisizioni. Inoltre la rappresentazione cilindrica del campo luce è stata sostituita da un modello più accurato, generato a partire dal progetto di costruzione del collimatore in ottone. È proprio grazie a tale software che è possibile determinare la posizione che massimizza le distanze tra l'ETS e gli ingombri in sala, escludendo quelle configurazioni che presentano collisioni o che ostruiscono il passaggio di protoni mantenendo inalterato il punto di fissazione.

L'utilizzo di questo nuovo algoritmo consente in primo luogo di ottenere non più un'ottimizzazione qualitativa, effettuata manualmente dall'utente, ma un'ottimizzazione basata sulle distanze minime tra gli oggetti, con una sensibilità di 1 mm in traslazione e di 10° in rotazione lungo la direzione dello sguardo. Inoltre permette di ovviare a modifiche del modello, sia in fase di generazione dello stesso sia in fase di verifica in sala.

La seconda parte della tesi è dedicata alla validazione sperimentale del modello che si svolge simulando l'iter clinico a cui viene sottoposto il paziente. Sarà approfondito il protocollo di sperimentazione basato sui dati clinici di dieci pazienti a fine trattamento, curati a CNAO tra Ottobre 2017 e Luglio 2018. In particolare il protocollo è volto a verificare che i modelli generati dalla nuova applicazione non necessitano di correzioni di alcun tipo, al contrario dei corrispondenti modelli, generati con CNAO\_ETS, utilizzati per il trattamento. Inoltre, tramite una serie di acquisizioni radiografiche, si vorrà verificare che il posizio-

namento delle strutture in ambiente virtuale corrisponda effettivamente a quello in sala di trattamento.



## 2

# Materiali e Metodi

Il *workflow* clinico attualmente in uso in CNAO per il trattamento di tumori intraoculari è caratterizzato da diverse fasi che permettono la generazione e la verifica della direzione dello sguardo che il paziente deve mantenere durante l'irradiamento. Il raggiungimento della posizione ottimale dell'ETS, soprattutto in sala di trattamento, è frutto di molteplici verifiche e modifiche manuali volte ad evitare sia le collisioni tra il dispositivo e gli ingombri presenti in sala che l'ostruzione del fascio di protoni. L'applicazione CNAO\_ETS dedicata alla generazione dei modelli ETS non prevede alcun riferimento alla posizione del paziente, ma si limita a considerare la posizione dell'isocentro di sala (che da pianificazione corrisponde al centro della lesione tumorale), del collimatore e del dispositivo. Per questo motivo, nella maggior parte dei casi, la verifica del modello in sala presenta collisioni con la maschera del paziente che rendono necessarie delle modifiche al posizionamento dell'ETS, con conseguente rigenerazione del modello.

Il presente capitolo è dedicato alla descrizione delle metodologie utilizzate per aggiornare l'applicazione CNAO\_ETS in modo tale che la posizione finale del dispositivo sia determinata automaticamente tenendo conto anche della posizione della maschera del paziente, dell'apertura del collimatore specifica per il tumore in trattamento e massimizzando le distanze tra l'ETS e gli ingombri in sala. In primo luogo sarà descritto il software sviluppato per il posizionamento ottimale del dispositivo, il quale comprende la parte dedicata al calcolo delle collisioni tra oggetti, la rappresentazione di tali oggetti in ambiente virtuale e l'algoritmo di ottimizzazione del posizionamento. La seconda parte invece prenderà in esame la valida-

zione di tale nuovo approccio, esponendo passo dopo passo il protocollo di sperimentazione eseguito a tale scopo.

## 2.1 Software per il posizionamento ottimizzato del dispositivo

### 2.1.1 Calcolo delle collisioni

Il fulcro del software di posizionamento del dispositivo è il calcolo delle collisioni tra due o più strutture di cui si conoscono le coordinate dei vertici nello spazio. Come primo approccio al problema sono state considerate due strutture semplici, un cubo e una piramide, per verificare in modo rapido e semplice la correttezza delle funzioni implementate. È importante che la definizione di tali strutture sia univoca e appropriata allo scopo, per questo motivo si è optato per una descrizione divisa in  $n$  sezioni, dove  $n$  è il numero di facce del poliedro che rappresenta l'oggetto, all'interno delle quali sono specificati due campi:

- le coordinate 3D dei vertici che compongono la faccia;
- il piano su cui giace la faccia, definito da un punto tridimensionale giacente sul piano stesso e due vettori ortogonali che ne definiscono le direzioni principali, e in alternativa come parametri dell'equazione parametrica che lo definisce.

Dopo aver uniformato la definizione delle strutture di interesse si procede con la determinazione delle collisioni tramite un approccio, interamente sviluppato in questo lavoro di tesi, suddiviso in vari step volti a fornire tutte le informazioni utili a descrivere la collisione tra due oggetti (Obj1, Obj2).

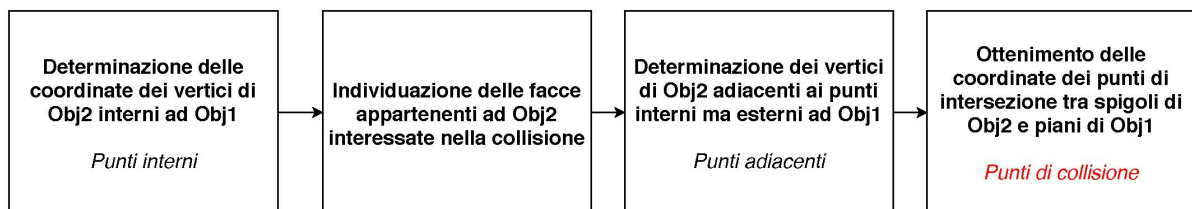


Fig. 20: Diagramma a blocchi delle funzioni principali dell'algoritmo di calcolo delle collisioni.

I passaggi necessari alla determinazione dei punti di collisione sono rappresentati nel diagramma in Figura 20. Il primo passo è quello di individuare le coordinate dei vertici

di Obj2 interni ad Obj1. Si determinano dunque i vincoli lineari  $[A, b, A_{eq}, b_{eq}]$  a partire dai vertici del poliedro, costruiti in modo tale che un punto  $P(x, y, z)$  interno a tale poliedro soddisfi le due seguenti equazioni (?):

$$A * P \leq b \quad (2.1)$$

$$A_{eq} * P = b_{eq} \quad (2.2)$$

Grazie a tali equazioni l'ottenimento dei vertici di Obj2 interni a Obj1 è immediato avendo a disposizione le coordinate 3D dei vertici di entrambi gli oggetti, e di conseguenza lo è anche la determinazione delle facce di Obj2 coinvolte nella collisione. Per semplicità per ogni coppia di oggetti è stata creata una struttura che riassume tutte le informazioni sulle collisioni. I punti interni determinati al primo step sono rappresentati dalla matrice delle coordinate 3D, mentre un vettore di lunghezza N pari al numero di facce che compongono il poliedro indica con 1 o 0 se la corrispondente faccia è coinvolta o meno nella collisione.

I punti di collisione, definiti come l'intersezione tra spigoli di Obj2 e facce di Obj1 determinate in precedenza, si ottengono considerando quei vertici di Obj2 esterni ad Obj1 che siano adiacenti ai punti interni. Ogni coppia (punto interno, punto adiacente) definisce uno spigolo di Obj2 che presenterà, per costruzione, un punto di intersezione con almeno una faccia di Obj1. Il punto di intersezione tra la retta su cui giace lo spigolo di Obj2 ed il piano della faccia di Obj1 è un punto di collisione se, contemporaneamente esso appartiene allo spigolo ed è interno alla faccia (Figura 21, pannello a). È necessario sottolineare come, per ottenere una panoramica completa sulle collisioni tra i due oggetti, sia necessario effettuare anche la procedura inversa, andando a considerare gli spigoli di Obj1 e i piani di Obj2.

Questo approccio geometrico per il rilevamento delle collisioni presenta due limiti: il primo è relativo al fatto che la funzione che stabilisce i vincoli lineari descritti in precedenza funziona correttamente solo per oggetti convessi (per l'utilizzo della funzione *convex hull*). Inoltre per rilevare la collisione è necessario che vi sia almeno un vertice di Obj2 che sia interno ad Obj1 tralasciando tutte quelle collisioni tra gli spigoli dei poliedri che non interessano i vertici (Figura 21, pannello b).

Nella sezione successiva, dopo aver definito le strutture specifiche utilizzate per simulare la presenza degli ingombri in sala, si presenteranno le soluzioni adottate per ovviare a tali limiti.

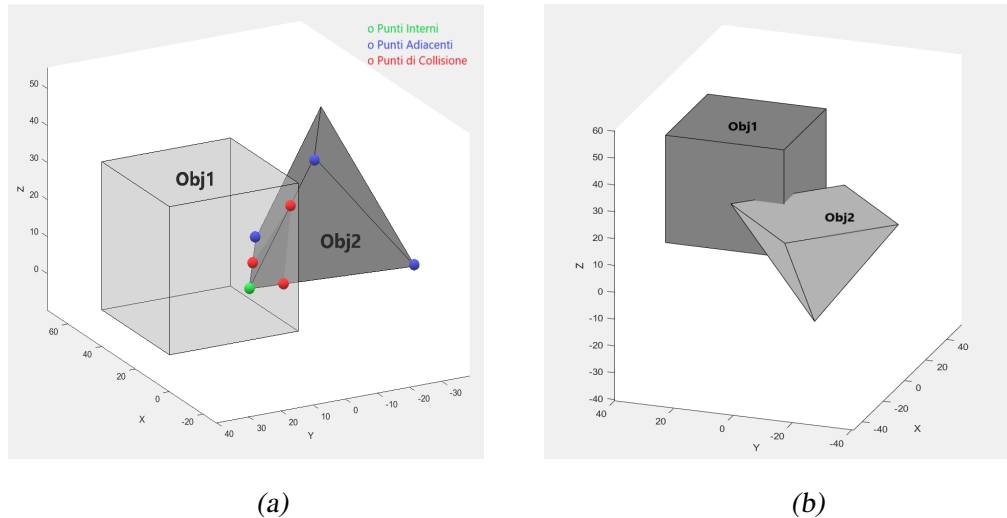


Fig. 21: (a) Rappresentazione grafica del calcolo dei punti di collisione (rossi) a partire dai punti interni (verdi) e dai punti esterni a Obj1 adiacenti ai punti interni (blu). (b) Limite del software di calcolo delle collisioni; si può notare che i due oggetti sono compenetrati, ma non viene rilevata alcuna collisione per l'assenza di vertici appartenenti ad Obj2 interni ad Obj1.

### 2.1.2 Rappresentazione degli ingombri

Per comprendere a pieno le potenzialità dell'algoritmo di calcolo delle collisioni e per poter affrontare in modo esaustivo le soluzioni ai limiti che presenta, è necessaria la descrizione di tutte le strutture, utilizzate in ambiente software, relative agli ingombri presenti in sala.

#### 1. Collimatore

La struttura che rappresenta il collimatore è stata generata a partire dalla geometria di quello utilizzato in clinica. Viene rappresentato da un parallelepipedo di dimensioni  $80 \times 130 \times 80 \text{ mm}$  con la sezione quadrata ortogonale alla direzione del fascio, posto a  $70 \text{ mm}$  di distanza dall'isocentro. Essendo tale struttura convessa per costruzione non risente della problematica dovuta all'utilizzo del *convex hull*, mentre per quanto riguarda il secondo limite si è optato per un sovradimensionamento del numero delle



facce che lo compongono in modo tale che aumenti il numero di vertici e, di conseguenza, diminuisca la probabilità che si verifichi una collisione senza che almeno un vertice ne sia coinvolto. La suddivisione non è stata eseguita in modo uniforme, ma si è concentrato un maggior numero di facce in prossimità dello spigolo superiore che si trova più a ridosso del paziente, essendo la regione a più alto rischio di collisione.

## 2. ETS

In concomitanza allo svolgimento del progetto di tesi, CNAO ha progettato e realizzato una nuova versione del dispositivo di *eye tracking* da sostituire a quello utilizzato in clinica. Si è dunque aggiornata l'applicazione di generazione dei modelli in modo da gestire questo nuovo dispositivo. È stato necessario effettuare delle procedure in sala TAC per la modellizzazione di tutte le componenti del dispositivo (specchio, *case*, nuova configurazione dei marcatori) e per il corretto posizionamento in fase di CT a zero.

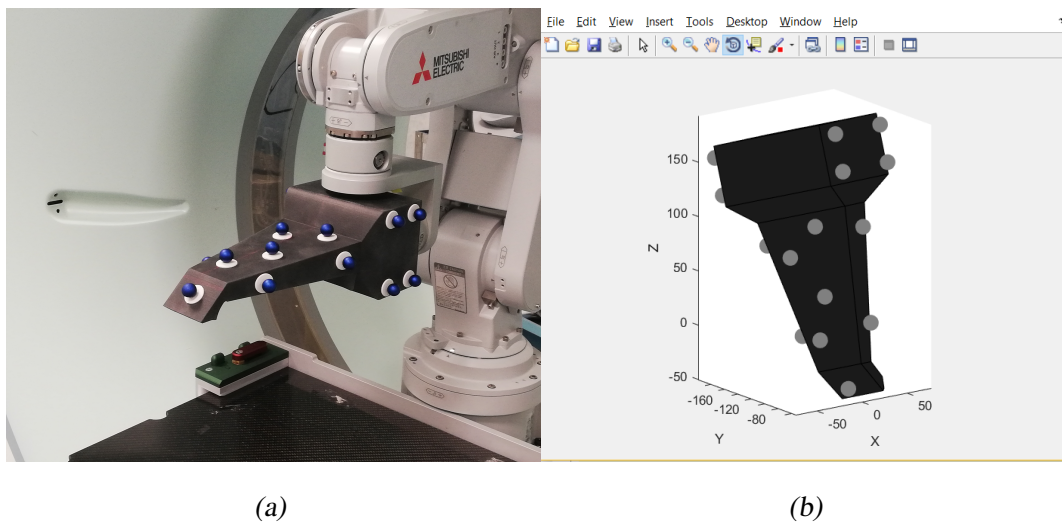


Fig. 22: (a) Nuovo dispositivo ETS con 17 marcatori radiopachi collegato al robot di sala TAC. (b) Modello Matlab dell'ETS con relativa configurazione di marcatori.

Per la modellizzazione del dispositivo è stata seguita la procedura riportata nella sezione 1.3.3 (Figura 22, pannello b). Si è proceduto all'acquisizione di una CT ad alta risoluzione e alla determinazione, tramite il software *gLocalize*, della nuova geome-

tria dei 17 marcatori installati sulla superficie del dispositivo (Figura 22, pannello a). Una volta segmentata la superficie riflettente dello specchio e determinata la posizione della luce di fissazione all'interno della base del dispositivo, tramite l'equazione 1.1 è stato possibile calcolare le coordinate 3D del punto di fissazione attribuito a tale configurazione dei marcatori. La successiva segmentazione dell'involucro del dispositivo ne permette una descrizione geometrica accoppiata alla posizione dei marcatori radiopachi. In questo modo, determinando la trasformazione geometrica per passare da una configurazione dei marcatori nominale ad una *target*, è possibile stabilire in modo univoco la corrispondente posizione dell'intero dispositivo e di conseguenza determinare eventuali collisioni con altri oggetti.

### 3. Maschera del paziente

L'inserimento di una struttura relativa alla maschera permette di avere un riferimento per determinare le possibili collisioni con il paziente. Volendo generare una struttura che rappresenti il più fedelmente possibile la specifica maschera del paziente si è optato per effettuare una segmentazione a partire da un volume CT. L'iter clinico in CNAO difatti inizia con l'acquisizione di un volume CT mentre l'ETS è posizionato in modo tale che la direzione dello sguardo impressa sia "a 0". La misura della configurazione dell'ETS in questa fase è necessaria alla generazione dei modelli per le fasi successive. Pertanto, viene acquisito un secondo volume CT contenente i marcatori radiopachi installati sul dispositivo, in questo caso senza paziente risparmiandone così l'esposizione a radiazione non diagnostica né curativa. Introducendo anche la maschera nel secondo volume CT acquisito, nella stessa posizione in cui si trova quando è indossata dal paziente, è possibile estrarne il profilo ottenendo una struttura compatibile alla valutazione dell'ingombro legata a questo lavoro di tesi senza la necessità di effettuare ulteriori acquisizioni.

La seguente sezione è dedicata ad una spiegazione esaustiva delle metodologie adottate per il rilevamento del profilo della maschera nei volumi CT acquisiti. L'obiettivo è stato la realizzazione di un algoritmo automatico che funzioni indipendentemente dalla morfologia specifica della maschera termoplastica (Figura 23).

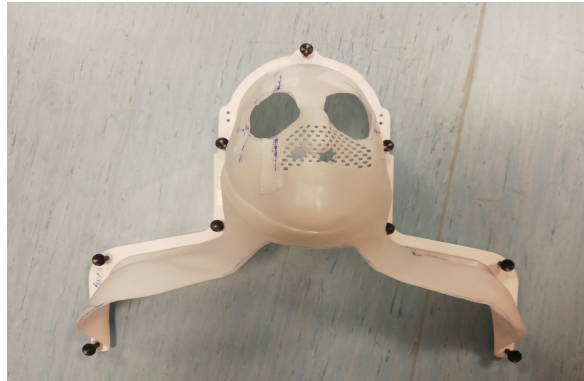


Fig. 23: Maschera termoplastica realizzata sulla fisionomia del paziente al fine di immobilizzarne la testa in tutte le fasi dell'iter clinico.

#### Estrazione del profilo della maschera

La serie di *step* previsti per ottenere il modello finale della maschera è rappresentata in Figura 25. Innanzitutto, per ogni *slice* del volume CT è stata applicata una soglia-tura adeguata a determinare i punti della maschera, per poi applicare degli operatori morfologici di chiusura per delinearne la forma.

La parte di *image processing* procede considerando il solo perimetro delle figure ottenute tramite l'operatore di chiusura. Ciò è possibile grazie al forte contrasto in *hounsfield unit* fra la maschera (che presenta valori attorno ai 300 *HU*) e il background composto d'aria (all'incirca  $-1000$  *HU*) così da facilitare l'extrapolazione dei punti che delimitano esternamente la maschera; infatti, l'algoritmo di riconoscimento della struttura della maschera si basa sull'ipotesi che la maschera stessa sia una superficie chiusa. In quanto tale presenterà due interfacce con l'aria circostante nelle immagini CT acquisite: la prima corrispondente alla superficie interna, rispetto al paziente e la seconda corrispondente a quella esterna. Per tanto è stato sviluppato un semplice algoritmo di riconoscimento dei *pixel* che permette la selezione del profilo esterno della maschera, tralasciando i punti relativi alla parte interna. L'algoritmo scorre il volume TAC *slice* per *slice* e per ognuna di esse seleziona una colonna di *pixel* alla volta, andando a rilevare la discontinuità tra *pixel* bianchi e neri. In particolare vi saranno quattro punti di discontinuità:

- la prima indica l'inizio della superficie interna della maschera;
- la seconda indica il passaggio tra superficie interna e materiale plastico non appartenente al profilo (si ricorda che si sta considerando solamente il perimetro);
- la terza è relativa all'inizio della superficie esterna della maschera;
- infine la quarta discontinuità presenta il primo *pixel* nero adiacente alla superficie esterna;

L'obiettivo per la ricostruzione corretta del profilo della maschera è ottenere tutti i *pixel* che causano la quarta discontinuità, sapendo che il *pixel* che li precede appartiene al profilo più esterno della maschera.

La maschera del paziente, però, presenta due fori per gli occhi che non consentono la chiusura dell'immagine in alcune *slice*, introducendo una discontinuità che può portare a considerare dei punti dell'ETS come se appartenessero alla maschera. In riferimento all'immagine in Figura 24 pannello a (riporta in alto una sezione dell'ETS e in basso il profilo della maschera), in rosso sono mostrati i punti scartati dall'algoritmo in quanto appartenenti al profilo interno della maschera, mentre in verde quelli d'interesse per la successiva analisi delle collisioni. Per risolvere il problema della discontinuità del profilo della maschera è stata implementata una funzione di controllo: scorrendo le colonne della singola *slice*, calcola la differenza di quota tra  $Pix_1$  e  $Pix_2$  (relativi rispettivamente alla colonna precedente e a quella corrente). Nel caso in cui la distanza  $d$  risulti inferiore ad una soglia prestabilita, il punto  $Pix_2$  viene associato al profilo esterno della maschera, altrimenti viene sostituito da un  $Pix_{new}$ , avente stessa quota di  $Pix_1$  (Figura 24, pannello b).

Una volta ottenuti i punti, in coordinate CT espresse in *mm*, che delimitano la maschera (Figura 25, pannello c), per una maggiore efficienza dell'algoritmo si effettua un sottocampionamento del numero di *slice* considerate (una slice ogni 5).

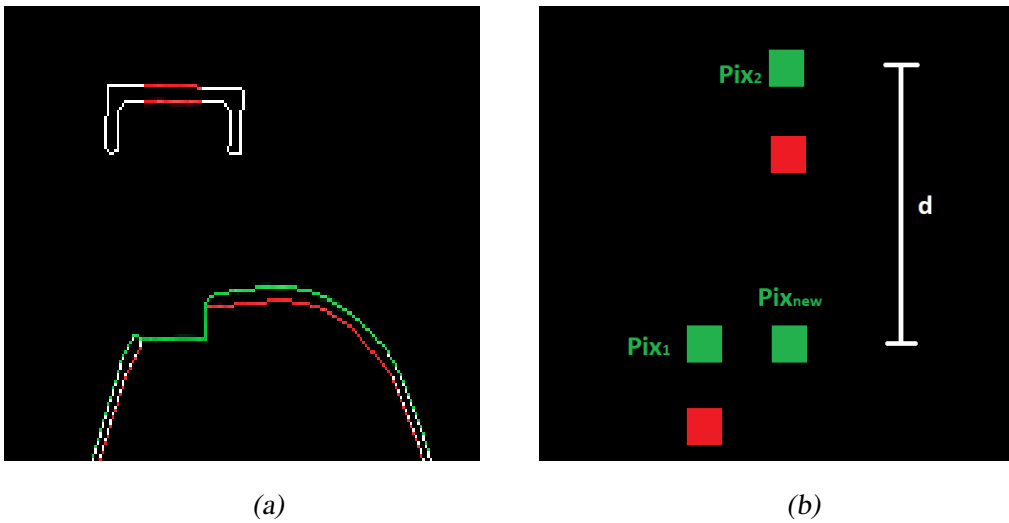


Fig. 24: (a) Algoritmo di riconoscimento dei *pixel* dedicato all'estrapolazione del profilo esterno della maschera. Sono evidenziati in rosso i punti scartati dall'algoritmo in quanto appartenenti al profilo interno della maschera, e in verde quelli di interesse per la successiva analisi delle collisioni. (b) Si può osservare come l'algoritmo risolve il problema dovuto alla discontinuità del profilo della maschera, considerando come appartenenti al profilo  $Pix_2$  nel caso di  $d$  minore della soglia, oppure  $Pix_{new}$  per  $d$  maggiori.

Dopodichè si procede ad una interpolazione per permettere un'ulteriore sottocampionamento lungo il profilo di una *slice*, in modo tale che i punti selezionati siano equidistanti (24 punti per slice) e ad una triangolazione in modo da ottenere una struttura suddivisa in facce adeguata al rilevamento delle collisioni (Figura 25, pannello d), come già descritto nella sezione precedente.

Per un'adeguata rilevazione delle collisioni, con riferimento ai limiti enunciati nel paragrafo precedente, i parametri impostati per il sottocampionamento generano un numero di facce ritenuto appropriato. La parte di maschera alterata dalla funzione di *convex hull*, che rende convessa la struttura, è sostanzialmente quella tra il naso e gli zigomi, comprendendo l'incavo degli occhi. Si tratta della zona più rischiosa per l'incolumità del paziente: quindi anche se dal punto di vista matematico l'algoritmo rileverà delle collisioni che nel caso reale non esistono, dal punto di vista clinico il *convex hull* ci permetterà di scartare delle configurazioni dell'ETS particolarmente vicine all'occhio inserendo dei margini di sicurezza che evitino la possibile collisione del dispositivo con l'occhio del paziente.

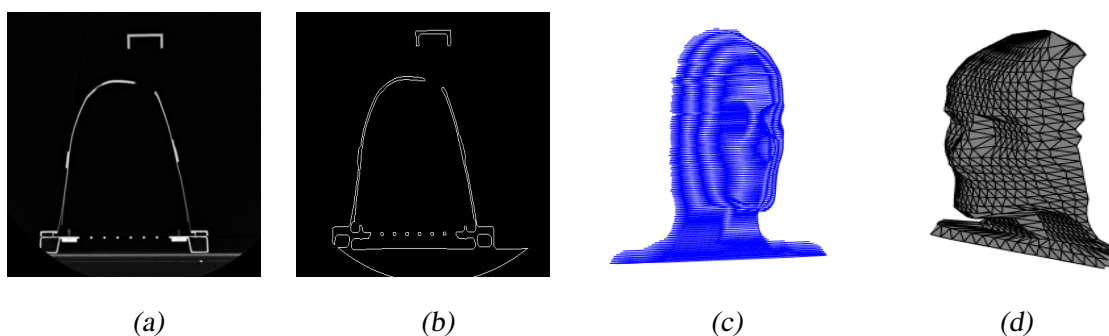


Fig. 25: (a) *Slice* dell'acquisizione CT con profilo della maschera e sezione dell'ETS. (b) Immagine elaborata con sogliatura, operatori morfologici di chiusura ed estrapolazione del perimetro. (c) Punti che delimitano la superficie esterna della maschera. (d) Modello finale della maschera del paziente, risultante da sottocampionamento, interpolazione e triangolazione dei punti riportati nel pannello c.

#### 4. Fascio di Protoni

Il fascio di protoni, inizialmente approssimato tramite una cilindro, è stato sostituito da una struttura che tiene conto della forma del tumore del paziente. Viene fornito in ingresso all'applicazione lo stesso file di testo utilizzato per la fabbricazione del collimatore in ottone che contiene le coordinate 2D della sezione laterale del tumore. Tali coordinate sono relative ad un sistema di riferimento con origine nel centro della sezione quadrata del collimatore e avente assi x e y rispettivamente paralleli agli assi x e z del sistema RCS (Figura 26, pannello a). Cambiano così le configurazioni dell'ETS che evitano l'ostruzione del fascio, a seconda della dimensione e forma del tumore.

La struttura utilizzata come modello per l'analisi delle collisioni è stata realizzata proiettando il profilo del collimatore per una lunghezza arbitraria che raggiunga almeno l'isocentro di sala. Come già evidenziato per il collimatore, anche il fascio di protoni presenta una struttura convessa per costruzione, per questo motivo è sufficiente un sovracampionamento lungo la direzione del fascio per ovviare a tutte le problematiche introdotte dall'uso del software di calcolo delle collisioni.

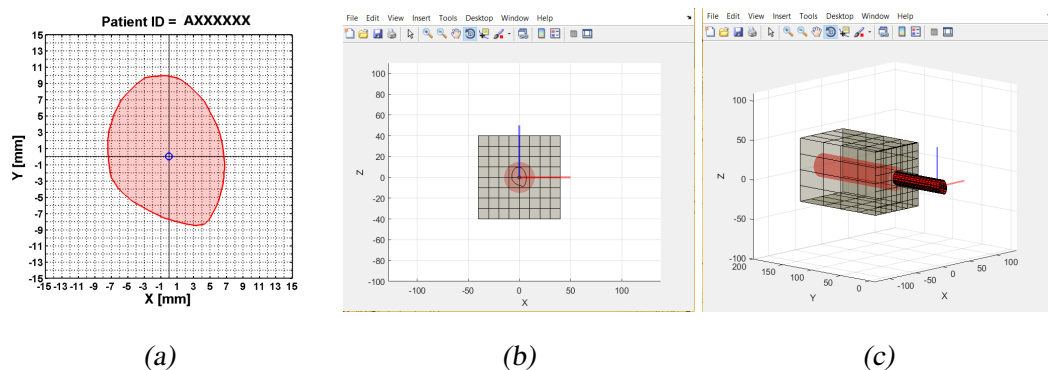


Fig. 26: (a) Progetto di fabbricazione del collimatore in ottone, solitamente affiancato da un file di testo che riporta le coordinate 2D dei punti che segmentano l'apertura da praticare. (b, c) Modello del fascio di protoni paziente-specifico per l'analisi delle collisioni in ambiente Matlab.

### 2.1.3 Ottimizzazione del posizionamento dell'ETS

Una volta in grado di determinare l'esistenza o meno di collisioni tra gli oggetti in sala, l'obiettivo finale dell'algoritmo è quello di automatizzare il posizionamento del dispositivo in una configurazione ottimale. È possibile determinare tale posizione a priori in quanto, dopo la fase di pianificazione del trattamento, gli ingombri in sala si possono considerare come fissi, avendo stabilito la corretta posizione del paziente e la forma del profilo del tumore. L'ottimizzazione del posizionamento dell'ETS in sala sfrutta dunque la possibilità di determinare, per ogni sua configurazione, le distanze 3D tra i vertici del dispositivo e quelli degli ingombri. Nel diagramma in Figura 27 è possibile seguire tutti i passaggi con cui viene determinata la posizione ritenuta ottimale dall'algoritmo.

A partire dall'output dell'applicazione CNAO\_ETS, ottenuto tramite l'applicazione delle trasformazioni enunciate nel paragrafo 1.3.4, si effettua una simulazione del posizionamento dell'ETS in circa 620 diverse configurazioni, tra le quali si determina quella che massimizza le distanze con gli ingombri. Si applicano, innanzitutto, delle traslazioni lungo la direzione dello sguardo, in un intervallo che va da  $-30\text{ mm}$  a  $30\text{ mm}$  con un passo di  $5\text{ mm}$ ; inoltre, per ogni traslazione, si coprono le rotazioni attorno alla direzione dello sguardo tra  $-45^\circ$  e  $225^\circ$  rispetto all'orizzontale (angoli raggiungibili dal braccio robotico senza essere intralciato dal poggiatesta fissato alla sedia) con un passo di  $10^\circ$ . Considerate, tra quelle simulate, tutte le configurazioni dell'ETS che non presentano collisioni con nessun oggetto in sala si procede alla determinazione della cifra di merito, definita come la somma delle distanze minime tra ETS e maschera e tra ETS e collimatore. Dal punto di vista geometrico la distanza tra due strutture è definita come la minima distanza tra i vertici dell'ingombro e le facce dell'ETS. Come già specificato nel paragrafo precedente il numero dei vertici degli ingombri è stato sovradimensionato, quindi, avendo vertici molto fitti, l'errore che si effettua considerando la distanza vertice-faccia anziché faccia-faccia è trascurabile. Definita la configurazione dell'ETS che massimizza la cifra di merito, si itera la procedura restringendo sia il campo di ricerca che il passo di traslazione. Infatti, alla configurazione appena determinata, si applicano delle traslazioni che vanno da  $-5\text{ mm}$  a  $5\text{ mm}$  con un passo di  $2\text{ mm}$  ed infine si restringe l'intervallo a  $[-2\text{ mm}; 2\text{ mm}]$  con un passo di  $1\text{ mm}$ , mantenendo invece inalterati l'intervallo e il passo relativi alle rotazioni. In questo modo si determina la con-



figurazione ottimale del dispositivo che massimizza le distanze con maschera e collimatore con un'accuratezza di 1 mm in traslazione e 10° in rotazione.

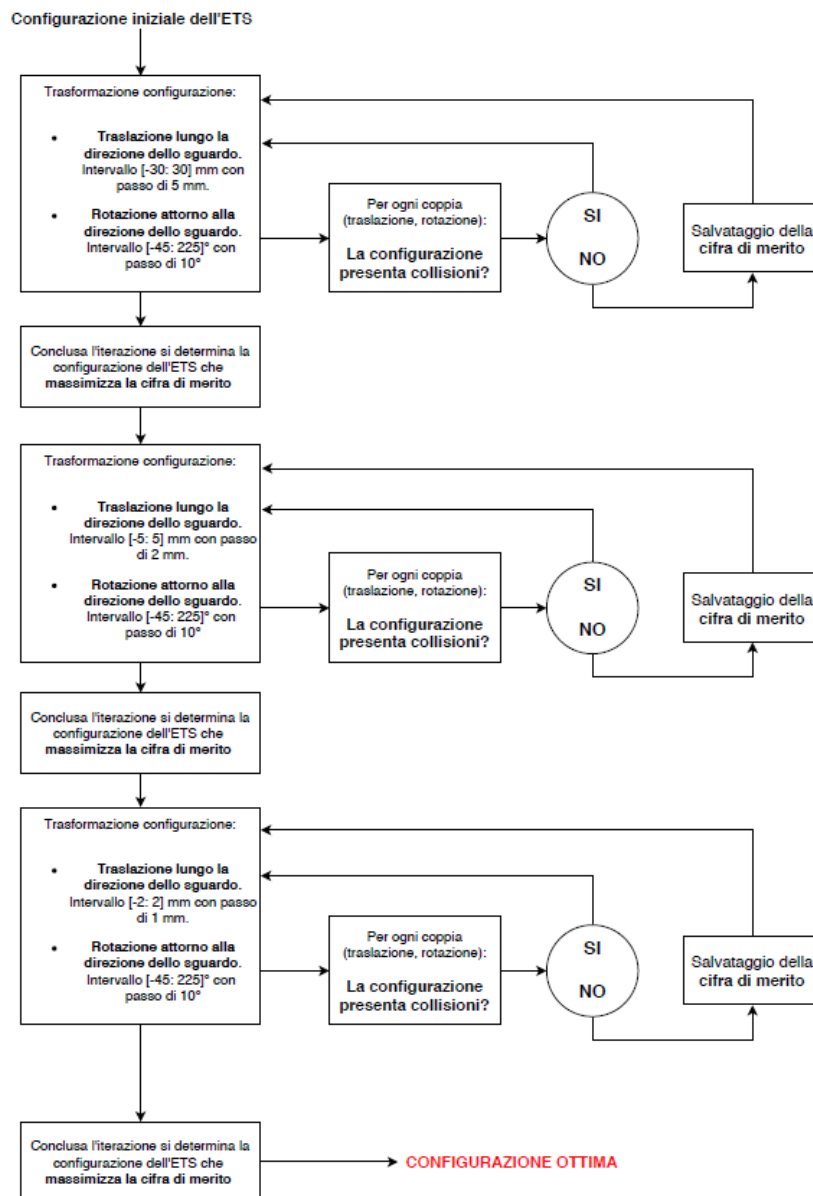


Fig. 27: Diagramma a blocchi che riassume l'algoritmo di ottimizzazione del posizionamento dell'ETS in sala.

Innanzitutto va specificato che non è stata inserita nella cifra di merito la distanza del dispositivo dal fascio di protoni perchè non è di interesse clinico che l'ETS sia il più lontano possibile dal fascio, ma è sufficiente che non vi si frapponga. Per questo, dopo un primo con-

trollo sulle possibili collisioni fra le due strutture, non è stato considerato alcun riferimento alla distanza tra ETS e fascio di protoni.

Il risultato finale è riportato in Figura 28. Dal pannello a si può osservare il dispositivo posizionato in modo automatico in una configurazione che fornisce al paziente il punto di fissazione previsto dal piano di trattamento, che evita collisioni con collimatore e maschera, che esclude l'ostruire del percorso di protoni e che massimizza le distanze dell'ETS con gli ingombri in sala. Il pannello b vuole mettere in risalto due particolari: il primo è l'apertura del collimatore specifica per il paziente che aumenta il numero di configurazioni del dispositivo accettabili rispetto al caso in cui il percorso di protoni venga descritto tramite il cilindro utilizzato da CNAO\_ETS, il secondo è la proiezione dello specchio dell'ETS sulla maschera che dà un'idea della porzione della stessa visibile dalla stereocamera fissata nella base del dispositivo. Si tratta di un riferimento qualitativo sulla visibilità dell'occhio de parte delle camere interne all'ETS le cui possibili funzionalità verranno affrontate nei capitoli successivi.

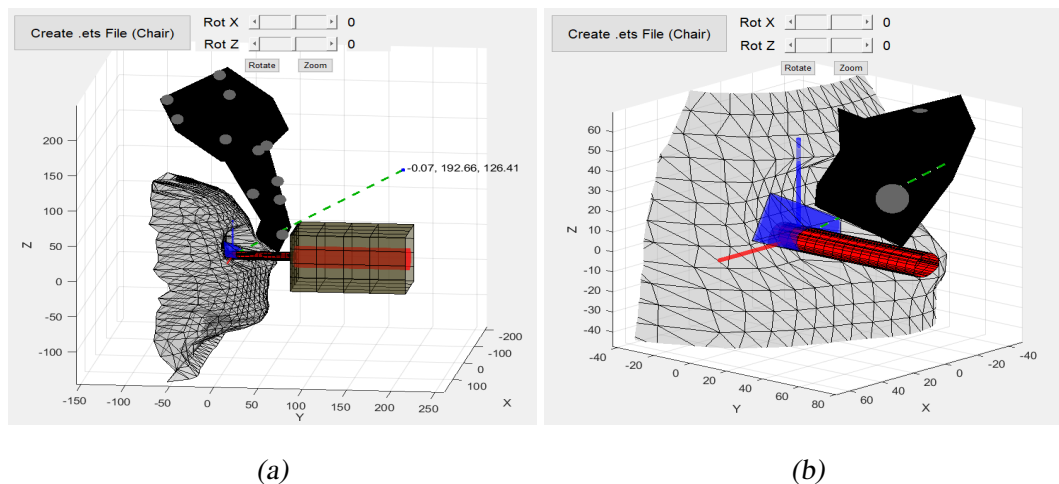


Fig. 28: (a) Output grafico del nuovo algoritmo di generazione dei modelli ETS. (b) Particolare dell'output grafico sull'apertura del collimatore e sul *field of view* dell'ETS.

## 2.2 Validazione del Modello

### 2.2.1 Obiettivi e rationale

Come già anticipato, in questa seconda sezione si prenderà in esame il protocollo di sperimentazione adottato per validare il nuovo algoritmo di generazione dei modelli. Questo lavoro di validazione è volto a quantificare l'affidabilità del nuovo tool in vista di una futura implementazione nel *workflow* clinico di CNAO. L'obiettivo è, dunque, quello di verificare se il posizionamento in sala di trattamento corrisponde a quello considerato in ambiente virtuale per l'analisi delle collisioni.

A tal fine, si è optato per una campagna di acquisizioni che consentisse di misurare la posizione degli oggetti presenti in sala in coordinate RCS, in modo tale da poterla direttamente confrontare con il corrispondente posizionamento stimato dall'algoritmo.

In sala sono disponibili due sistemi di localizzazione, l'OTS e il PVS. Poiché l'OTS è il sistema preposto al posizionamento dell'ETS in sala, esso non può essere utilizzato anche per la verifica, quindi è stato necessario utilizzare il PVS ai fini della validazione. Tale sistema acquisisce coppie di immagini radiografiche che, a seguito di un'opportuna calibrazione, permettono di misurare la posizione in sala di punti corrispondenti. Tali misure risultano essere facilmente comparabili con il posizionamento fornito dall'algoritmo, che consiste in una descrizione della posizione dell'ETS e degli ingombri nello spazio di sala.

Per sopperire al fatto che i sistemi radiografici di *imaging* che saranno utilizzati (CT e PVS) amplificano la visibilità di materiali metallici, il dispositivo ETS e la maschera sono stati dotati di una configurazione di reperi radiopachi (sferette in piombo di diametro di 1 *mm*) di dimensioni ridotte e rigidamente saldati alla superficie. Si è ritenuta sufficiente l'applicazione delle sferette su maschera ed ETS poiché gli altri oggetti hanno una posizione fissa in sala di trattamento (Figura 29). Inoltre, grazie alle ridotte dimensioni dei punti di reperi, è stato possibile inserire un alto numero di riferimenti (28 sulla superficie della maschera e 14 sulla parte distale dell'ETS, che è quella di maggiore interesse) che aumentano la probabilità di ricostruire un numero rilevante di punti sulla superficie dei due oggetti. Infatti, un punto per essere ricostruito deve essere rilevato in entrambi i pannelli del sistema di *imaging* radiografico.

La configurazione dei punti di repere in piombo sarà determinata tramite l'acquisizione di un volume CT ad alta risoluzione. Inserendo all'interno dell'algoritmo di generazione dei modelli ETS le coordinate dei marcatori, esso sarà in grado, applicando le stesse trasformazioni utilizzate per rilevare il posizionamento di ETS e maschera in sala di trattamento, di fornire le coordinate 3D di tali riferimenti nel sistema RCS di sala. In questo modo si avranno a disposizione due set di punti confrontabili, uno stimato dall'algoritmo e uno misurato in sala tramite PVS.

### 2.2.2 Materiali

Come accennato la validazione necessita di acquisizioni sia in sala TAC che in sala di trattamento con il PVS.

Dopo alcune prove si è scelto di suddividere l'acquisizione in sala TAC in due fasi, una senza e una con punti di repere in piombo. Questo perché la presenza delle sferette in piombo nel volume CT causa artefatti nella segmentazione della maschera. Quindi, una prima acquisizione sarà volta alla segmentazione della maschera e alla localizzazione dei marcatori dell'ETS, mentre la seconda, alla determinazione della posizione dei marker in piombo.

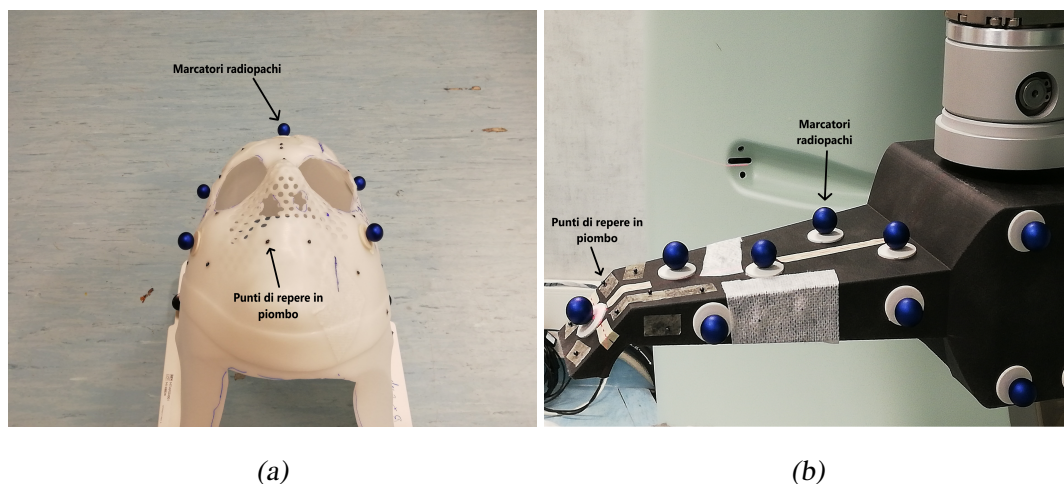


Fig. 29: Maschera ed ETS muniti di entrambe le tipologie di marcatori.

Prima di approfondire il protocollo di sperimentazione svolto per la validazione del modello è necessario affrontare due fasi: la prima dedicata alla messa a punto dell'ETS, avendo a che fare con un dispositivo non ancora utilizzato in CNAO; la seconda, invece, dedicata

alle tecniche utilizzate per la calibrazione del sistema radiografico (PVS).

### Messa a punto e calibrazione geometrica del dispositivo

Durante il periodo di svolgimento di questo lavoro di tesi CNAO ha progettato e realizzato un nuovo dispositivo ETS da sostituire a quello attualmente utilizzato in clinica. Per adattare l'applicazione al nuovo dispositivo è stato sufficiente aggiornare le caratteristiche geometriche nel *workspace* dedicato alla descrizione dell'ETS in ambiente software. Per caratteristiche geometriche si intendono:

- geometria dei marcatori installati sulla superficie dell'involucro dell'ETS;
- coordinate tridimensionali dei vertici dell'involucro;
- coordinate tridimensionali dei vertici dello specchio applicato sulla parte distale del dispositivo;
- coordinate tridimensionali del punto di fissazione;
- configurazione dei marcatori che fornisce al paziente uno sguardo diritto.

Innanzitutto, è stato necessario assemblare il dispositivo applicando le 17 basette per i marcatori sugli appositi incavi già presenti sull'involucro. Lo specchio è stato fissato all'interno della punta del dispositivo ed il *case* è stato chiuso con la parte dedicata all'aggancio con il robot. Infine, sono stati fissate le sferette in piombo, che fungeranno da punti di reperi aggiunti nella parte di validazione del modello, distribuendoli sulla parte distale del dispositivo essendo quella più a rischio di collisioni. La modellizzazione geometrica prevede come primo passaggio l'acquisizione di un volume TAC ad alta risoluzione, dalla quale segmentare lo specchio e l'involucro del dispositivo tramite software dedicati e, successivamente, determinarne i vertici che li delimitano. Contestualmente si localizzano i marcatori radiopachi, grazie al software *gLocalize* (si rimanda al paragrafo 1.3.3), e si determina la posizione del LED di fissazione posto alla base dell'ETS. Tramite un controllo incrociato tra le informazioni ottenute, il disegno CAD utilizzato per la produzione del dispositivo e le misure manuali con il calibro, si è ritenuto che la modellizzazione dell'ETS in ambiente software a

partire da tali parametri sia rappresentativa del dispositivo reale. Si hanno dunque a disposizione tutte le informazioni necessarie al calcolo del punto di fissazione, ossia la posizione del LED e i vertici dello specchio appartenenti alla superficie riflettente.

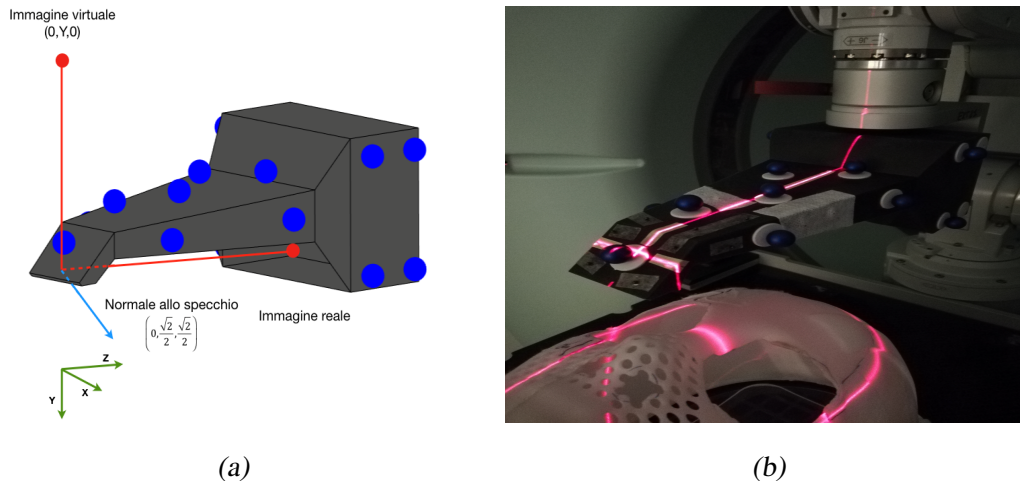


Fig. 30: (a) Schematico dei vincoli necessari alla determinazione della configurazione dei marcatori necessaria a fornire al paziente in sala TAC un punto di fissazione per sguardo diretto. In particolare è necessario che lo specchio sia inclinato di  $45^\circ$  rispetto al piano xy e che le coordinate dell'immagine virtuale siano nulle lungo x e z. (b) Fase di applicazione dei segni sul dispositivo allineati ai laser di sala TAC per una corretta riproducibilità della configurazione di CT0.

In secondo luogo si procede alla fase di calibrazione geometrica del dispositivo, che consiste nella determinazione della configurazione dei marcatori dell'ETS che forniscono al paziente uno sguardo diretto, fondamentale, come già sottolineato, per l'acquisizione di CT a 0 (?). Una volta effettuata tutta la procedura appena enunciata di descrizione geometrica del dispositivo, è possibile determinare la rototraslazione che permette di ottenere un'inclinazione dello specchio di  $45^\circ$  rispetto al piano xy (normale allo specchio  $(0, \frac{\sqrt{2}}{2}, \frac{\sqrt{2}}{2})$ ) e un punto di fissazione allineato all'isocentro in sala TAC (Figura 30, pannello a), presentando dunque delle coordinate vicine a  $(0, Y, 0)$ . Applicando la rototraslazione alle coordinate dei marcatori radiopachi si ottiene la configurazione del dispositivo per la CT con sguardo diretto. Dopo aver inseguito con l'ottico le coordinate così determinate si effettua un'ulteriore acquisizione CT per verificare la corretta inclinazione dello specchio e dell'allineamento del

punto di fissazione. Nel caso in cui questi parametri riportino valori non accettabili si itera il procedimento apportando modifiche opportune fino al raggiungimento del posizionamento desiderato, che presenti un angolo polare di fissazione minore di  $0.1^\circ$  e coordinate x e z del punto di fissazione in modulo minori di  $0.2 \text{ mm}$ . Una volta raggiunta una configurazione accettabile, e dopo averla inseguita con l'ottico in sala TAC, si applicano sull'ETS dei segni allineati ai laser di sala per permettere la riproducibilità del posizionamento in qualsiasi condizione (Figura 30, pannello b).

#### Calibrazione del PVS di sala

Il PVS presente in CNAO offre funzionalità di correzione della configurazione a tre o sei gradi di libertà tramite una registrazione per punti. I marcatori vengono identificati manualmente sulle immagini a raggi X e viene stimato un vettore di correzione che è inviato automaticamente al PPS per un allineamento ottimale tra fascio e bersaglio. Ciò è gestito tramite il software di *imaging* commerciale Verisuite PT (Medcom, Germania) che ha una procedura di calibrazione basata su un set di sfere poste all'interno di un fantoccio dedicato (Figura 31, pannello a).

Per valutare correttamente l'efficacia delle strategie di allineamento del paziente, la geometria del sistema di *imaging* in sala è stata calibrata con una procedura indipendente.

Come descritto nel capitolo introduttivo, il PVS è installato all'interno di un sistema rotante attorno all'asse isocentrico verticale in senso orario rispetto alla direzione del fascio. La sua geometria iniziale è determinata dalla costruzione meccanica e ulteriormente accurata tramite un sistema di tracciamento laser con le seguenti caratteristiche geometriche: distanze sorgente-rilevatore e sorgente-isocentro di 2.75 e 1.70 metri, rispettivamente, per entrambe le coppie pannello/sorgente; dimensioni del pannello di  $29.3 \times 40.6 \text{ cm}$  di larghezza (X) e altezza (Y), rispettivamente, con una risoluzione di  $2304 \times 3200 \text{ pixel}$ ; inclinazione rotazionale di  $20^\circ$  rispetto al piano isocentrico orizzontale con conseguente geometria di *imaging* obliqua; un *gantry angle* iniziale tra le sorgenti di raggi X di  $42.5^\circ$  e  $317.5^\circ$  per le sorgenti A e B, rispettivamente, con conseguente angolo di  $85^\circ$  tra le due immagini radiografiche. Inoltre in CNAO, per trattamenti oculari il *gantry angle* dell'intero sistema di *imaging* è impostato a  $-93^\circ$  (Figura 31, pannello b) diversamente dai  $-3^\circ$  tipicamente adottati nei trattamenti erogati con il paziente posto sul lettino di trattamento. Tutte queste informazioni sono incluse in un

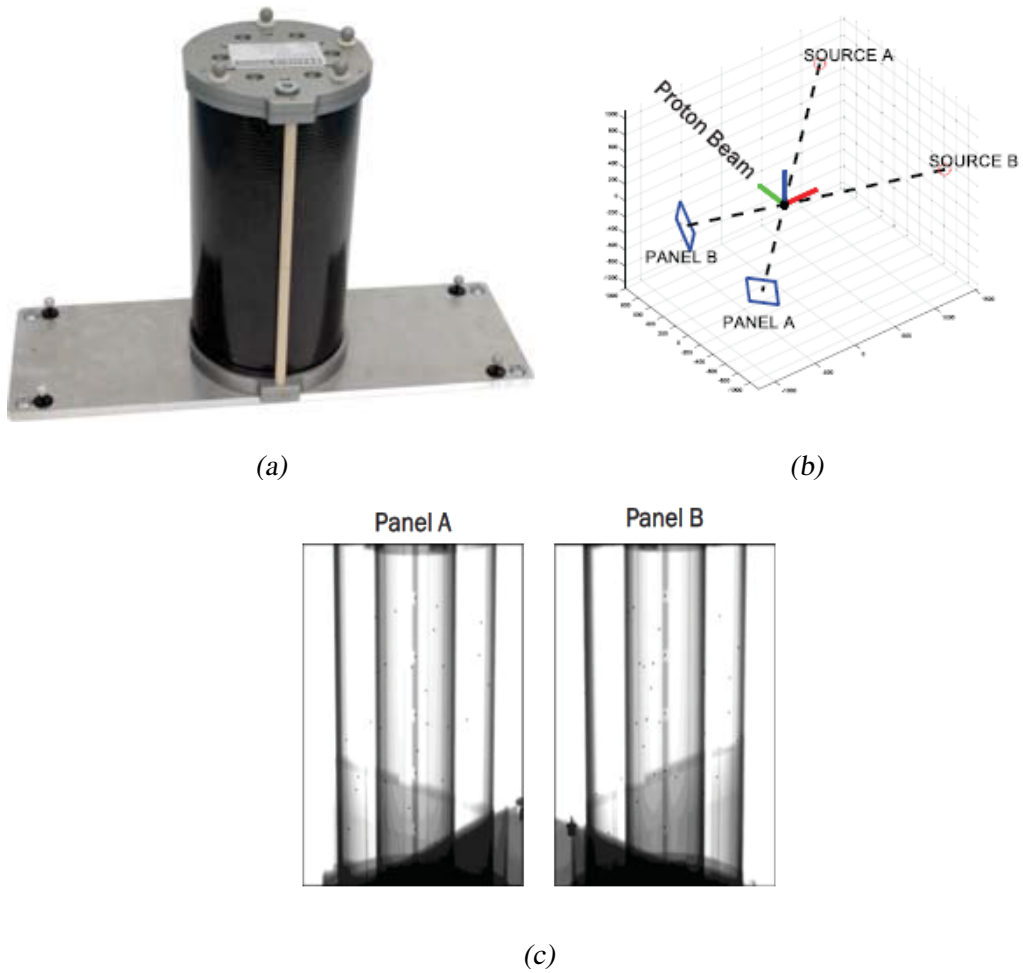
modello geometrico,  $M_0$ , che descrive la configurazione geometrica iniziale delle due coppie (sorgente, pannello). Tuttavia, questo modello non tiene conto di eventuali spostamenti che possono verificarsi durante la vita della macchina. Pertanto, è necessaria una calibrazione accurata del sistema di *imaging* a raggi X così da determinare eventuali correzioni da apportare alla descrizione geometrica.

Il set di dati di calibrazione consiste in un insieme di immagini radiografiche di qualità (QA - *Quality Assurance*) quotidiane. A tale scopo in CNAO viene utilizzato un fantoccio dedicato contenente 37 sfere radiopache numerate da 1 a 37, con la numero 19 centrale. Il fantoccio è centrato all'origine del fotogramma di riferimento della sala di trattamento tramite il PPS e le immagini radiografiche vengono acquisite a diverse configurazioni del PPS mentre *gantry angle* è posto a  $-3^\circ$ . Tuttavia, quando si verificano trattamenti oculari, il QA giornaliero viene eseguito con un angolo di  $-93^\circ$  adottato durante l'irradiamento. Perciò, tutte le immagini raccolte durante il QA con questa configurazione sono incluse nel set di dati di calibrazione delle immagini, ottenendo 16 coppie di immagini a raggi X (Figura 31, pannello c). Il set di dati è ordinato in base al giorno di acquisizione e ciascuna coppia viene selezionata per la calibrazione geometrica o, alternativamente, per la verifica della precisione. La calibrazione geometrica è basata sulla minimizzazione ottimizzata degli errori di retroproiezione, finalizzata alla definizione di una correzione  $C$  applicata al modello iniziale  $M_0$ . La correzione viene applicata al PVS tramite le seguenti trasformazioni:

- traslazione nello spazio 3D della sorgente;
- traslazione nello spazio 3D del centro del relativo pannello;
- rotazione del pannello attorno all'asse congiungente il suo centro e la sorgente;
- rotazione del pannello attorno alla sua direzione normale.

Un errore di calibrazione inferiore al mezzo millimetro può essere considerato accettabile. Infine, il sistema calibrato viene rappresentato da due strutture, una per ogni coppia sorgente-pannello che indica, in coordinate isocentriche, la posizione del tubo e dei vertici del pannello.





*Fig. 31:* (a) Fantoccio utilizzato per la verifica della geometria del sistema X-ray, il quale presenta 37 marcatori incorporati nell'involucro cilindrico, uno dei quali corrisponde all'isocentro di sala. (b) Geometria del PVS per trattamenti oculari rispetto al sistema di coordinate isocentrico. (c) Esempio di una coppia di immagini acquisite per la calibrazione del PVS, in cui i marcatori sono riconoscibili come punti scuri nell'immagine.

### 2.2.3 Protocollo di Sperimentazione

Per il raggiungimento degli obiettivi descritti si è effettuata una campagna di acquisizioni a partire dai dati clinici di undici pazienti trattati in CNAO tra Ottobre 2017 e Luglio 2018, di cui si è avuto a disposizione la maschera termoplastica e il relativo piano utilizzato per il trattamento. Quest'ultimo contiene tutte le informazioni necessarie per generare il modello ETS: l'occhio trattato (destro o sinistro), le coordinate dell'isocentro provvisorio, l'angolo di fissazione e le correzioni per raggiungere l'isocentro definitivo. Inoltre, in esso sono riportate tutte le modifiche applicate al modello nelle varie fasi dell'iter. In Figura 32 sono riportati i dati relativi ai pazienti oggetto di studio dando particolare risalto alle modifiche apportate durante l'iter di verifica svolto per il trattamento. Tali modifiche sono elencate sotto forma di traslazioni/rotazioni relative all'asse di fissazione e di traslazioni della sedia lungo la direzione del fascio di protoni, solitamente utilizzate per allontanarla dal *nozzle* al fine di gestire posizionamenti più critici.

Pazienti	Occhio trattato	Angolo di Fissazione		Modifiche al modello ETS		Traslazione lungo y della sedia (mm)
		Polare (°)	Azimutale (°)	Traslazioni (mm)	Rotazioni (°)	
Paziente 1	Sinistro	33	115	-10	0	0
Paziente 2	Destro	33	90	-7	0	0
Paziente 3	Sinistro	33	90	-12	0	0
Paziente 4	Destro	33	90	-8	0	0
Paziente 5	Sinistro	35	105	0	0	-5
Paziente 6	Destro	29	0	-12	0	0
Paziente 7	Destro	33	80	-20	10	0
Paziente 8	Sinistro	32	110	-3	0	-5
Paziente 9	Sinistro	31	90	-17	0	-5
Paziente 10	Destro	33	75	-3	0	-5
Paziente 11	Sinistro	33	170	0	0	-5

Fig. 32: Tabella che riporta i dati del piano di trattamento degli 11 pazienti studiati in fase di validazione del modello. In particolare sottolinea per ogni paziente: l'occhio trattato, l'angolo di fissazione (polare e azimutale), le modifiche apportate alla posizione dell'ETS espresse in traslazioni lungo e rotazioni attorno l'asse di fissazione, ed infine le modifiche apportate alla sedia, come traslazioni lungo la direzione del fascio (asse y in RCS).

Il protocollo di sperimentazione, schematizzato in Figura 33, segue in modo fedele l'iter clinico a cui viene sottoposto un qualsiasi paziente trattato in CNAO; esso si può suddividere

in tre blocchi di acquisizione, due in sala CT e uno in sala di trattamento.

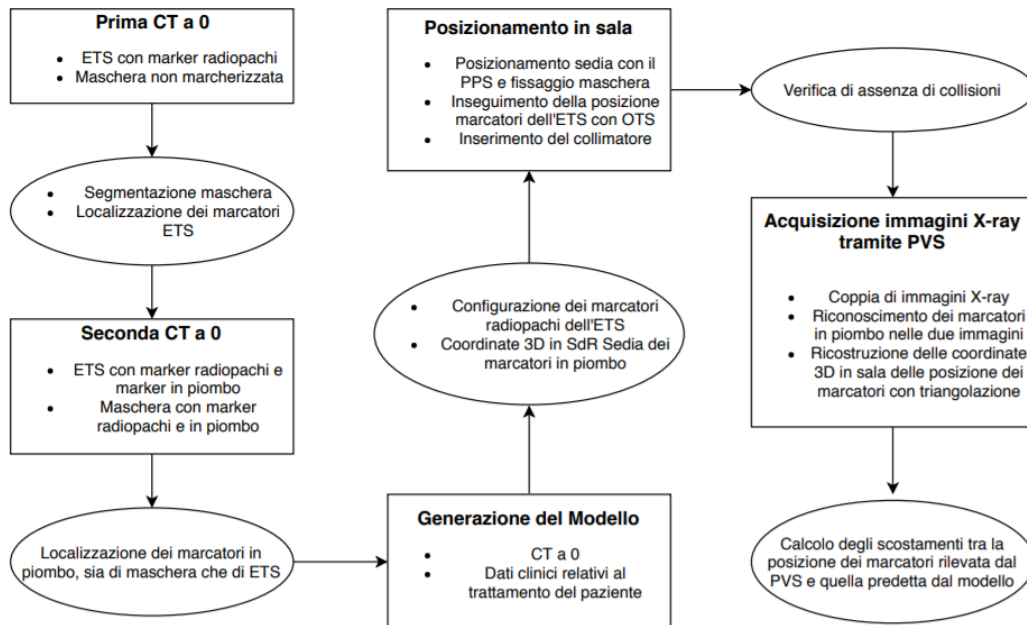


Fig. 33: Diagramma a blocchi relativo al protocollo di sperimentazione utilizzato per la validazione del modello.

### Prima CT0

Come da iter clinico la prima acquisizione è una CT a 0 a maschera ed ETS, con lo scopo di generare il modello della maschera tramite segmentazione e determinare le coordinate dei marcatori con il software di localizzazione. E' possibile riprodurre la stessa posizione del lettino e dell'ETS grazie alle note presenti nel piano di trattamento e ai segni sulla maschera termoplastica applicati in modo tale che si sovrappongano ai laser della sala CT. La ripetibilità del posizionamento è un fattore fondamentale per la buona riuscita della validazione, come sarà più chiaro in seguito. Una volta che il posizionamento del lettino e dell'ETS vengono considerati accettabili si procede all'acquisizione del volume TAC ricostruito con un passo di 2 mm, mentre ogni slice ha una risoluzione di 0.98 mm sia lungo x che lungo y.

### Seconda CT0

Una volta applicate le sferette in piombo sia all'ETS che alle maschere, si procede ad una

seconda acquisizione CT sempre in posizione zero. Si posizionano la maschera e l'ETS in modo tale che il setup sia esattamente uguale a quello della prima CT a 0, con lo scopo di determinare la posizione in coordinate TAC dei marcatori in piombo. In questo caso, a differenza della prima CT0, il passo di ricostruzione del volume CT è il minimo consentito dallo strumento, ossia 0.6 mm, dovendo determinare la posizione di sfere di diametro 1mm. Non è stato possibile effettuare il rilevamento delle coordinate dei punti di repere in piombo tramite *gLocalize*, come invece avviene per i marcatori radiopachi, poichè il software non è in grado di fornire un risultato attendibile per regioni così piccole. Per questo motivo si è implementata una funzione in Matlab che a partire da questa seconda CT0 estrapola le coordinate dei centri delle punti di repere in piombo come centroidi di insiemi di voxel con valori sopra soglia e dimensione simile a quella delle sferette. L'utilizzo di punti di repere in piombo provoca la presenza di artefatti in CT che possono però considerarsi trascurabili sia per le piccole dimensioni delle sferette, sia perchè non hanno effetto sul riconoscimento del centro di massa di quest'ultime.

#### Acquisizione a raggi X in sala di trattamento

Note tali coordinate, si è aggiornato l'algoritmo di generazione di modelli in modo tale da considerare anche i punti di repere in piombo nelle trasformazioni per il passaggio da coordinate CT a coordinate isocentriche di sala. L'applicazione dunque fornisce in coordinate RCS:

- modello ETS, rappresentato dalle coordinate tridimensionali dei marcatori radiopachi e del punto di fissazione;
- posizione dei punti di repere sull'ETS;
- stima della posizione delle strutture presenti in sala (maschera, collimatore e fascio di protoni);
- posizione dei punti di repere sulla maschera.

Una volta generato il modello ETS, si può procedere all'acquisizione in sala di trattamento: seguendo l'iter clinico si effettua il posizionamento della sedia grazie alle coordinate del PPS salvate per il paziente di interesse e si esegue tutta la procedura di inseguimento

della corretta posizione dei marcatori radiopachi dell'ETS tramite il robot. In Figura 34, si riporta l'interfaccia grafica dell'applicazione CNAO\_OTs che gestisce l'ottico in sala di trattamento. Nella parte centrale si nota una rappresentazione grafica delle due configurazioni di marcatori, quella monitorata dall'ottico e quella *target*. A destra, per ogni marcatore, è possibile visionare le distanze con l'obiettivo lungo i tre assi dell'RCS e in coordinate tridimensionali. Infine, in alto a sinistra sono riportati i vettori di correzione complessivi, utili a generare la matrice di rototraslazione che porta all'allineamento tra le due configurazioni di marcatori.

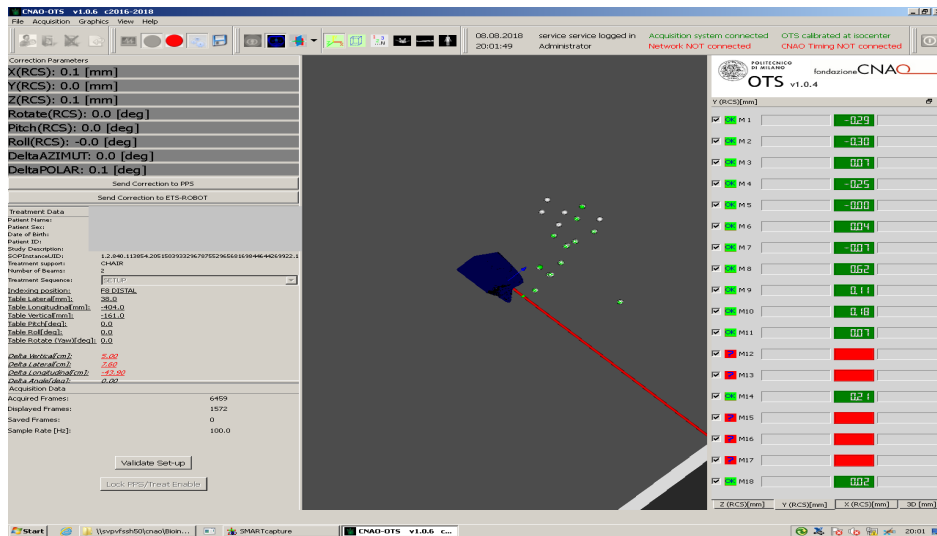


Fig. 34: Interfaccia grafica del software CNAO\_OTs dedicato alla gestione dell'OTS in sala di trattamento. Nella parte centrale è presente una simulazione grafica che riporta la posizione in sala delle due configurazioni di marcatori (quella monitorata dall'ottico e quella obiettivo). Nella parte destra è possibile visionare gli scostamenti tra le due configurazioni, marker per marker, sia lungo i tre assi dell'RSC che nello spazio. I marcatori che non presentano scostamenti (M12, M13, M15, M16 ed M17) sono al di fuori del campo di vista dell'ottico. Infine nella parte sinistra dell'interfaccia sono presentati i vettori di correzione totali, utili a calcolare la matrice di rototraslazione che permette l'allineamento tra le due configurazioni di marcatori. Il comando sottostante ai vettori di correzione "Send correction to ETS-ROBOT" permette di inviare direttamente le correzioni calcolate da CNAO\_OTs al sistema robotico di posizionamento del dispositivo ETS.

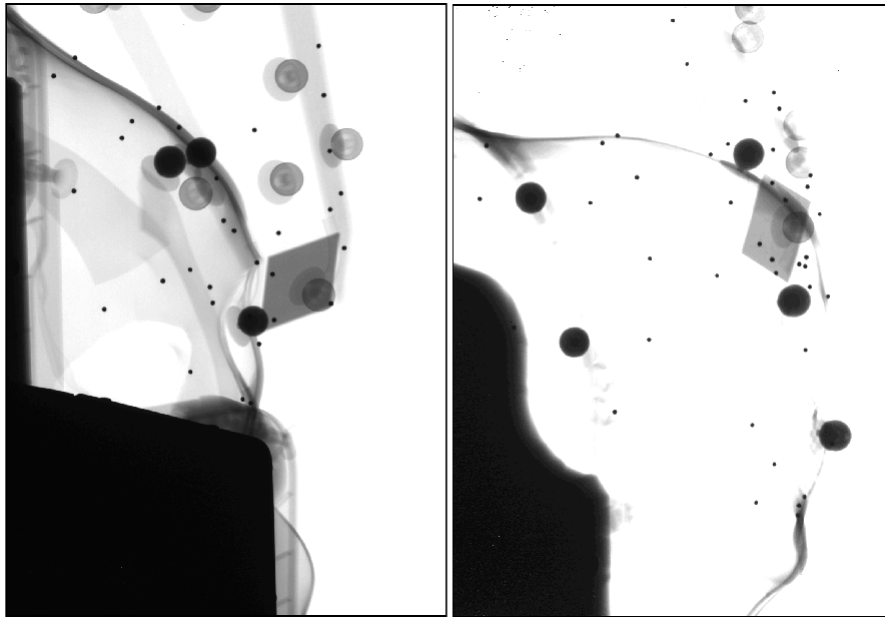
Dopo aver posizionato correttamente la sedia e l'ETS, si fissa la maschera termoplastica alla sedia e si inserisce il collimatore, ottenendo un primo *feedback* sulla presenza o meno di collisioni tra oggetti. Non avendo riscontrato collisioni si procede alle acquisizioni tramite il PVS; in particolare, per facilitare la parte di elaborazione dei dati, sono state acquisite tre coppie di immagini, una con solo l'ETS, la seconda con ETS e maschera, e l'ultima con il setup completo di sala, così da determinare facilmente quali marcatori appartengono al dispositivo e quali alla maschera.

### Elaborazione dei dati

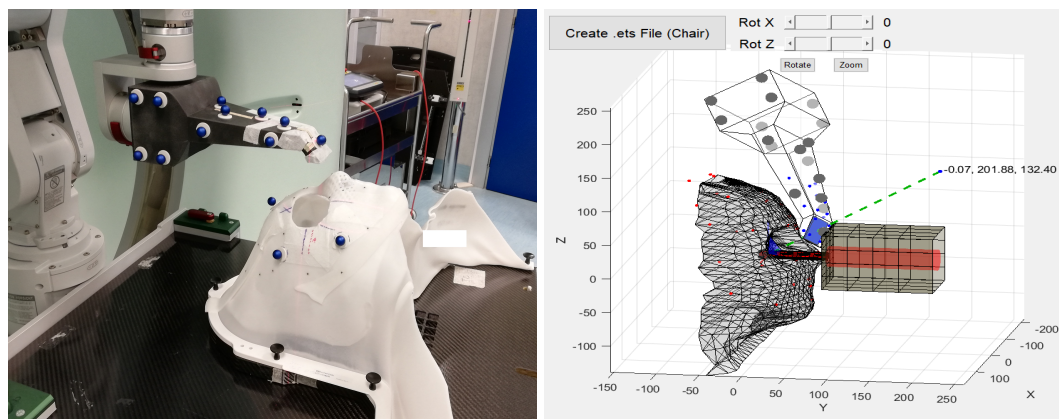
Come accennato in precedenza la posizione dei punti di repere in piombo è stata determinata a partire da una CT ad alta risoluzione e da un software implementato per determinare il centroide di insiemi di voxel con volume comparabile a quello dei marcatori. In questo modo è stato possibile inserire nel software di generazione dei modelli due set di punti relativi ai marcatori di maschera ed ETS, in modo tale che l'algoritmo fornisca anche il posizionamento di tali punti in sala di trattamento.

Per ottenere invece le coordinate dei marcatori in piombo in sala di trattamento si è stato utilizzato un software dedicato alla selezione manuale di punti sulle due immagini radiografiche e conseguente ricostruzione delle coordinate tridimensionali (in coordinate RCS) di punti corrispondenti in immagine assiale e laterale (Figura 35).

Attraverso l'identificazione manuale nelle immagini a raggi X (effettuata distintamente per ETS e maschera), seguita dalla triangolazione resa possibile dalla conoscenza a priori della geometria del sistema di *imaging*, è stata identificata la posizione 3D dei punti di repere. Queste misure sono state valutate rispetto alla posizione delle sferette predetta dall'applicazione di generazione dei modelli. Gli scostamenti tra le coordinate così rilevate e quelle relative all'applicazione quantificano l'affidabilità del nuovo algoritmo in merito al posizionamento in sala di trattamento. Inoltre, da un punto di vista clinico, è importante verificare che tali scostamenti non influiscano in maniera rilevante sul punto di fissazione fornito al paziente.

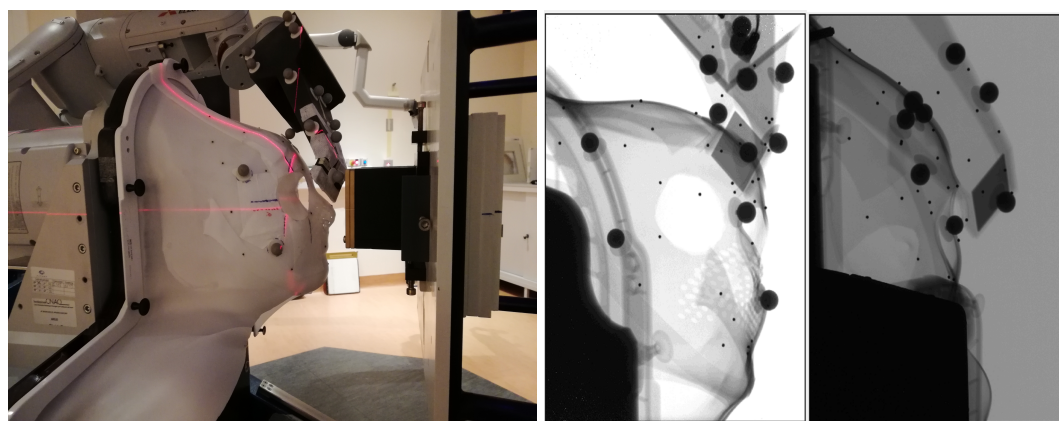


*Fig. 35:* Coppia di immagini radiografiche relative al Paziente 1 con ETS e maschera. Si notano distintamente le sferette in piombo applicate sia alla maschera termoplastica che al dispositivo. Un volta selezionati manualmente tramite un'applicazione dedicata in Matlab sarà possibile la ricostruzione delle coordinate 3D dei marcatori presenti in entrambe le immagini.



(a)

(b)



(c)

(d)

Fig. 36: Quattro immagini che riassumono il protocollo di sperimentazione utilizzato per la validazione del modello. (a) CT0 con maschera ed ETS equipaggiati sia con marcatori radiopachi che con punti di repero in piombo. (b) Interfaccia grafica dell'applicazione di generazione dei modelli ETS con l'aggiunta della rappresentazione delle sfere in piombo in coordinate isocentriche di sala. Sono presenti sia i punti di repero in piombo applicati all'ETS (punti blu) che quelli applicati alla maschera (punti rossi). (c) *Setup* in sala di trattamento per l'acquisizione delle immagini X-ray con maschera fissata alla sedia, ETS in posizione, agganciato al robot di sala, e collimatore. (d) Interfaccia grafica del software per la selezione manuale dei punti di repero e successiva ricostruzione delle coordinate 3D nel sistema RCS a partire da una coppia di immagini radiografiche acquisite con il PVS.



# 3

## Risultati

Il presente capitolo è dedicato alla presentazione dei risultati ottenuti a seguito del lavoro di tesi. Come già ampiamente affrontato nei capitoli precedenti, il fulcro ed obiettivo della tesi è di aggiornare l'applicazione di generazione di modelli ETS affinché fornisca in modo automatico la posizione del dispositivo in sala di trattamento, evitando collisioni con gli ingombri e l'ostruzione del fascio di protoni.

L'implementazione di questo nuovo algoritmo ha lo scopo principale di uniformare e snellire il *workflow* clinico a cui viene sottoposto un qualsiasi paziente in trattamento in CNAO, riducendo il più possibile la necessità di apportare modifiche manuali al modello ETS generato. Oltre a sostituire un posizionamento manuale, e quindi approssimativo, del dispositivo con un'ottimizzazione basata sul calcolo delle distanze con gli ingombri in sala, tale algoritmo permette di evitare molteplici verifiche del modello e conseguenti rigenerazione dello stesso riducendo il tempo sala dedicato a tale procedura.

L'aver implementato un algoritmo di segmentazione automatica della maschera termoplastica che riproduce la fisionomia del paziente e l'aver considerato l'apertura del collimatore equivalente al profilo laterale della massa tumorale, ha permesso di rendere il software il più possibile elastico rispetto alle caratteristiche del paziente in trattamento.

### 3.1 Calibrazione geometrica dell'ETS

Di seguito verranno presentati i risultati relativi alla fase di calibrazione geometrica dell'ETS, anticipata dalla verifica della corretta calibrazione dell'ottico dedicato al monitoraggio del posizionamento dei marcatori dell'ETS in sala TAC. Infatti, prima di procedere con l'allineamento della configurazione a zero in sala TAC, si è effettuata una verifica della calibrazione dell'ottico utilizzato per l'inseguimento dei marcatori che ha portato ad un errore di calibrazione inferiore a 0.1 mm; da notare che la soglia minima richiesta è di 0.2 mm. Una volta verificata l'affidabilità dell'OTS di sala TAC si è proceduto all'acquisizione di un volume CT con ETS in configurazione a 0. In Figura 37 sono riportati i risultati ottenuti in termini di inclinazione dello specchio e coordinate del punto di fissazione, che devono annullarsi lungo x e z.

Calibrazione geometrica dell'ETS	Valori Ideali			Valori Ottenuti		
	X	Z		X	Z	
Coordinate del punto di fissazione (mm)	0 (massimo 0.2)		0 (massimo 0.2)	0.078	0.043	
Normale allo specchio	X	Y	Z	X	Y	Z
	0	0.707	0.707	0	0.7062	0.7080
Angolo di fissazione (°)	Polare			Polare		
	0 (massimo 0.1)			0.0205		

Fig. 37: Risultati ottenuti a seguito della procedura di calibrazione geometrica del nuovo ETS. Si può notare come sia le coordinate del punto di fissazione che l'angolo polare rientrino negli intervalli prefissati. Inoltre, la normale allo specchio ne indica un'inclinazione di 44.93° rispetto al piano xy.

### 3.2 Calibrazione del PVS in sala

Prima di affrontare la parte di validazione del modello si è verificata la corretta calibrazione del PVS di sala che verrà utilizzato per l'acquisizione di immagini radiografiche del *setup* di trattamento. Seguendo la procedura di calibrazione, già descritta nel paragrafo 2.2.2, è stata acquisita una coppia di immagini X-ray dopo aver posizionato il fantoccio di Figura 33, pannello a.

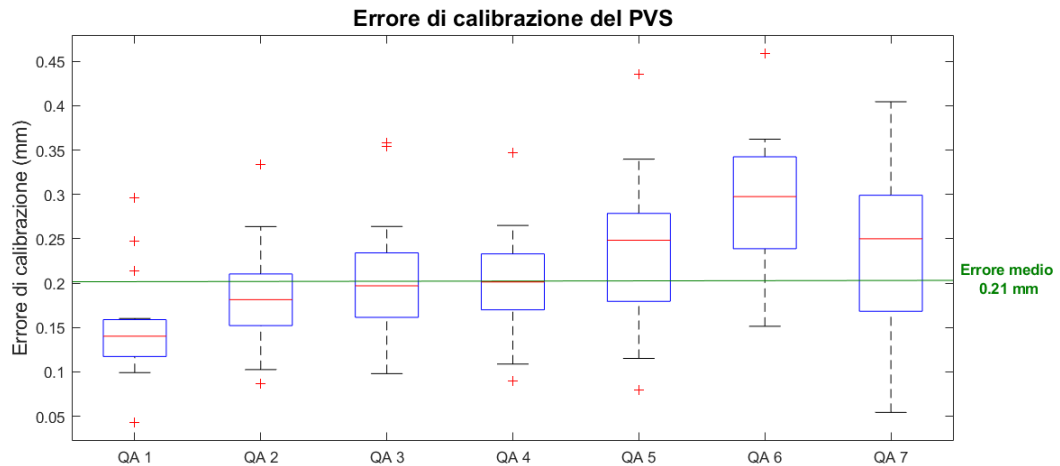


Fig. 38: Errore di calibrazione del PVS di sala di trattamento. L'errore è indicato come scostamento in millimetri tra la posizione delle 19 sferette interne al fantoccio acquisite e quelle relative alla posizione nominale. Sono stati utilizzati 7 QA acquisiti con la stessa geometria di PVS e lettino. I *box* contengono i valori tra il primo e il terzo quartile, mentre la linea rossa rappresenta la mediana. I segmenti raggiungono i valori minimi e massimi acquisiti, mentre le "x" rosse sono gli *outliers*. Il grafico presenta un valore massimo attorno agli 0.45 mm e un valore medio di 0.21 mm; valori in accordo con le specifiche richieste per la calibrazione del sistema di *imaging* radiografico.

L'errore di calibrazione è quantificato dalla misura delle distanze 3D tra la posizione misurata dei punti di repere interni al fantoccio successivamente alla calibrazione e la loro posizione nominale. Un errore inferiore a 0.5 mm può essere considerato accettabile. In Figura 38 si riporta la rappresentazione grafica dell'errore di calibrazione ottenuto con questa tecnica, che presenta un errore massimo di 0.45 mm e un errore medio di 0.21 mm. Si può dunque considerare che sistema di *imaging* radiografico sia correttamente calibrato.

### 3.3 Validazione del Modello

La nuova applicazione è stata testata su una popolazione di 11 pazienti trattati in CNAO, i cui modelli ETS utilizzati per il trattamento, come riportato in Figura 32, hanno necessitato di modifiche manuali per ottimizzare il posizionamento del dispositivo, che siano rototraslazioni dell'ETS o traslazioni della sedia volte ad allontanare il paziente dal collimatore. Tali

modifiche manuali non sono state considerate in fase di validazione allo scopo di verificare la capacità del software di compensarle automaticamente, mantenendo invece inalterati tutti i parametri di pianificazione del trattamento. Nel 100% dei casi l'applicazione ha fornito una configurazione in linea con le richieste, che quindi mantiene il punto di fissazione pianificato, evita che il dispositivo collida con collimatore e maschera del paziente e non presenta ostruzione del fascio. Inoltre 10 configurazioni su 11 non hanno presentato una particolare tendenza nell'avvicinarsi alla maschera o al collimatore, mostrando il buon funzionamento della parte di software dedicata alla massimizzazione delle distanze in sala Figura 39.

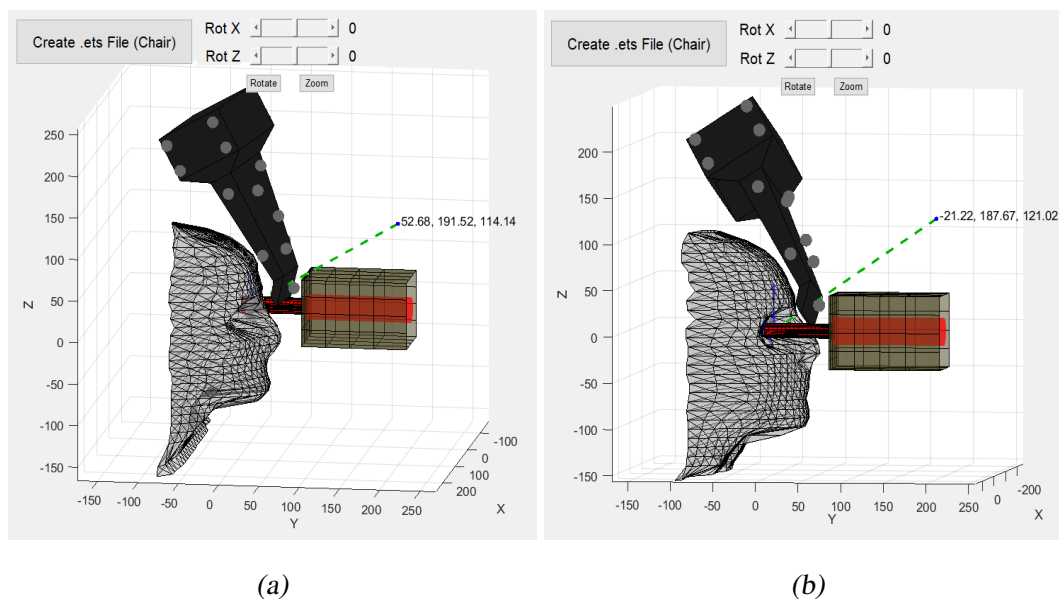


Fig. 39: Interfaccia grafica dell'applicazione di generazione dei modelli ETS che rappresenta le configurazioni fornite per il Paziente 1 (pannello a), caratterizzato da un occhio malato sinistro e una coppia di angoli di fissazione  $33^\circ$  polare e  $115^\circ$  azimutale, e per il Paziente 8 (pannello b), caratterizzato da un occhio malato destro e una direzione di fissazione definita dagli angoli  $33^\circ$  polare e  $80^\circ$  azimutale.

I risultati relativi alla parte di validazione in sala di trattamento saranno suddivisi in due punti, che corrispondono ai due obiettivi di questa fase: verifica di assenza di collisioni in sala e quantificazione della differenza tra posizionamenti atteso e misurato.

- Per quanto riguarda il primo obiettivo è stato sufficiente portare in posizione la sedia, tramite il PPS con coordinate registrate per ogni paziente, e l'ETS, inseguendo con

l'OTS di sala la configurazione dei marcatori generata dall'applicazione. In Figura 40 sono riportati i vettori di correzione che indicano i residui derivati dall'inseguimento dei marcatori tramite l'OTS.

Vettori di Correzione	Rotazioni (°)			Traslazioni (mm)		
	Pitch	Roll	Yaw	X	Y	Z
Paziente 1	0.00	-0.01	0.03	0.06	-0.01	0.05
Paziente 2	0.01	0.01	-0.01	-0.07	-0.02	0.07
Paziente 3	-0.01	-0.01	0.02	0.05	0.12	0.09
Paziente 4	0.01	0.01	-0.01	0.05	-0.06	-0.07
Paziente 5	-0.00	-0.01	0.01	-0.06	0.07	-0.05
Paziente 6	0.00	0.01	-0.01	-0.06	-0.02	-0.07
Paziente 7	0.00	0.01	-0.01	0.05	0.05	-0.05
Paziente 8	0.00	-0.01	-0.01	0.05	0.12	0.06
Paziente 9	0.00	0.01	0.01	0.06	0.04	0.07
Paziente 10	0.00	0.01	-0.02	-0.04	0.08	0.04
Paziente 11	-0.01	-0.01	0.01	0.05	-0.03	-0.05

Fig. 40: Vettori di correzione calcolati dall'ottico di sala durante l'allineamento dell'ETS per ogni paziente. Vengono espressi da tre traslazioni e tre rotazioni che, per indicare un corretto allineamento del dispositivo, devono presentare valori massimi di circa 0.1 mm in traslazione e di 0.1° in rotazione.

Una volta raggiunto il corretto posizionamento, si aggancia la maschera e si inserisce il collimatore, rilevando la presenza o meno di collisioni con l'ETS (Figura 41). Delle 11 configurazioni generate, 10 non hanno presentato collisioni mantenendo inoltre un buon margine di distanza tra il dispositivo e gli ingombri (Figura 42).

Per quanto riguarda la decima configurazione, quella relativa al Paziente 9, si è riscontrato un problema di collisione tra la maschera e il collimatore. Questa situazione inusuale ha reso obbligatoria una traslazione della sedia che allontani la maschera dal *nozzle*, come previsto anche dalle modifiche apportate in fase di trattamento. Ciò non è stato però sufficiente ad ottenere una configurazione adeguata, infatti già dall'interfaccia grafica dell'applicazione si nota che la configurazione dell'ETS fornita è

particolarmente vicina al collimatore; inoltre, una volta inseguita tale configurazione con l'ottico in sala, e provando ad inserire il collimatore si è rilevata una collisione con il dispositivo.

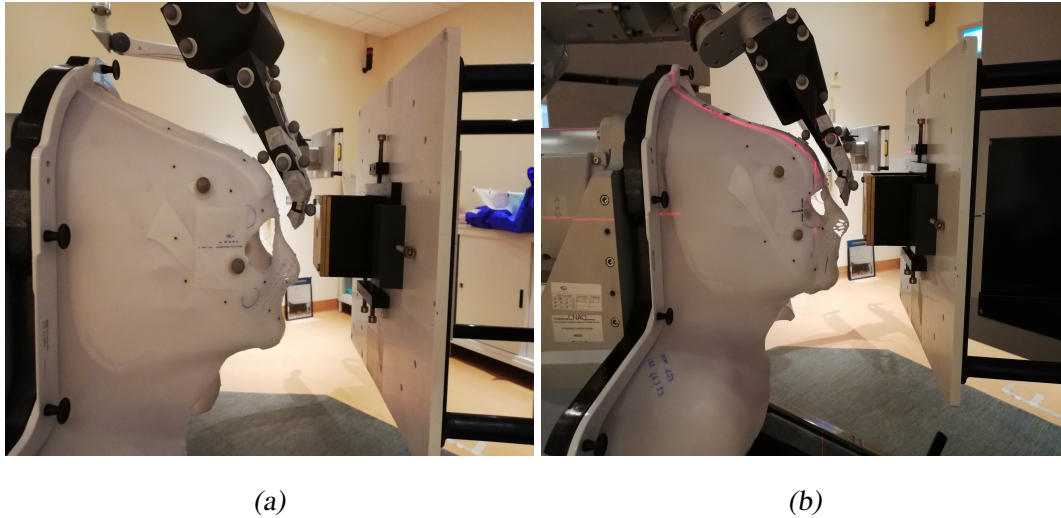
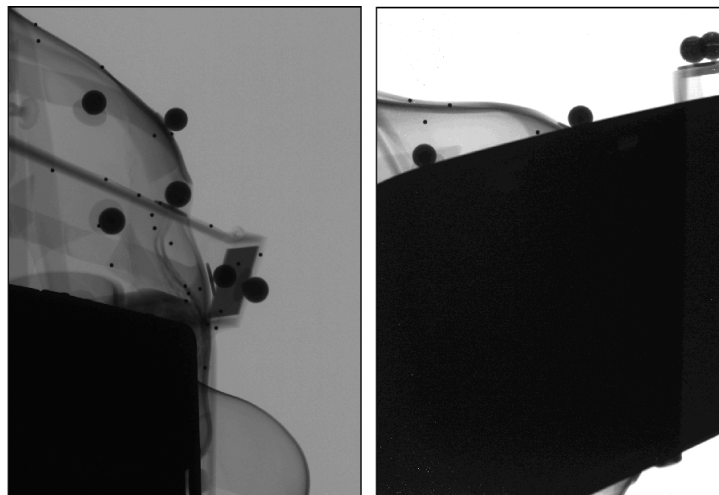


Fig. 41: Immagini in sala di trattamento relative alle stesse configurazioni riportate in Fig. 3.5 per Paziente 1 (pannello a) e Paziente 8 (pannello b).

Assenza di Collisioni		
Pazienti	Maschera	Collimatore
Paziente 1	✓	✓
Paziente 2	✓	✓
Paziente 3	✓	✓
Paziente 4	✓	✓
Paziente 5	✓	✓
Paziente 6	✓	✓
Paziente 7	✓	✓
Paziente 8	✓	✓
Paziente 9	✓	✗
Paziente 10	✓	✓
Paziente 11	✓	✓

Fig. 42: Rilevamento di collisioni in sala di trattamento una volta configurato il *setup* relativo ad ognuno dei 10 pazienti. Si distinguono con le due colonne le collisioni dell'ETS con maschera o con collimatore; la croce indica la presenza di collisione, mentre la *tick* ne indica l'assenza.

- Passando al secondo obiettivo della validazione, quello relativo alla quantificazione della differenza tra posizionamento predetto dall'applicazione e quello misurato in sala, i risultati verranno forniti sotto forma di scostamenti i corrispondenti tra punti di repere in piombo nelle due configurazioni. Per quanto riguarda l'ETS sono stati ricostruiti tutti e 14 i marcatori per 8 pazienti su 10, mentre per il Paziente 7 ne sono stati ricostruiti 13. Per la maschera, a causa della maggiore superficie di estensione e della vicinanza al poggiatesta in metallo che ne oscura alcune porzioni, dei 28 marcatori applicati ne sono stati ricostruiti da un minimo di 10 ad un massimo di 16, presentando in ogni caso un buon campione statistico. In un solo caso (Paziente 11) non è stata possibile la ricostruzione di un numero sufficiente di punti a causa dell'interposizione del braccio robotico dedicato al posizionamento dell'ETS nel campo di vista del PVS. Tale interposizione ha provocato il quasi completo oscuramento dell'immagine radiografica laterale, rendendo impraticabile la selezione manuale dei marcatori in piombo (Figura 43). Sono stati ricostruibili solamente 4 marcatori relativi alla maschera e nessun marcatore per quanto riguarda l'ETS. Avendo a che fare con un campione statistico non sufficientemente ampio si è optato per considerare questa acquisizione non rilevante ai fini sperimentali del lavoro di tesi. Entrambi i casi critici relativi ai Pazienti 9 e 11 saranno ampiamente discussi nel capitolo successivo.



*Fig. 43:* Acquisizione X-ray relativa al Paziente 11 in cui si può notare l'oscuramento dell'immagine laterale (destra) che rende impossibile la selezione manuale dei marcatori.

In Figura 44 sono riportati dei grafici relativi alle distribuzioni dei dati acquisiti per il Paziente 4. In particolare nel pannello a sono riportati *boxplot* degli scostamenti tra la posizione predetta e quella misurata dell'ETS, mentre nel pannello b, quelli relativi alla maschera. Per ogni immagine si possono distinguere gli scostamenti lungo i tre assi dell'RCS e quelli relativi alle distanze 3D.

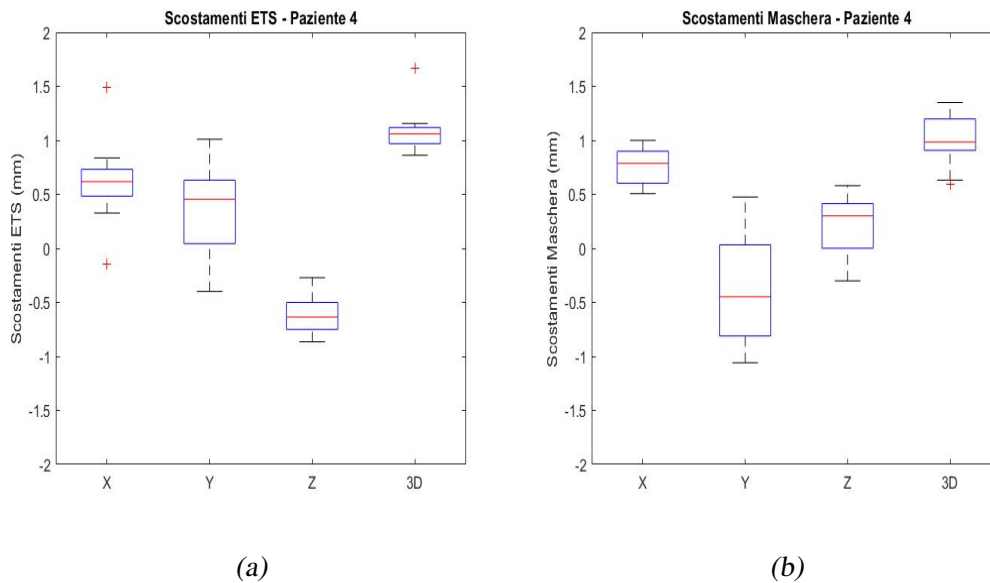
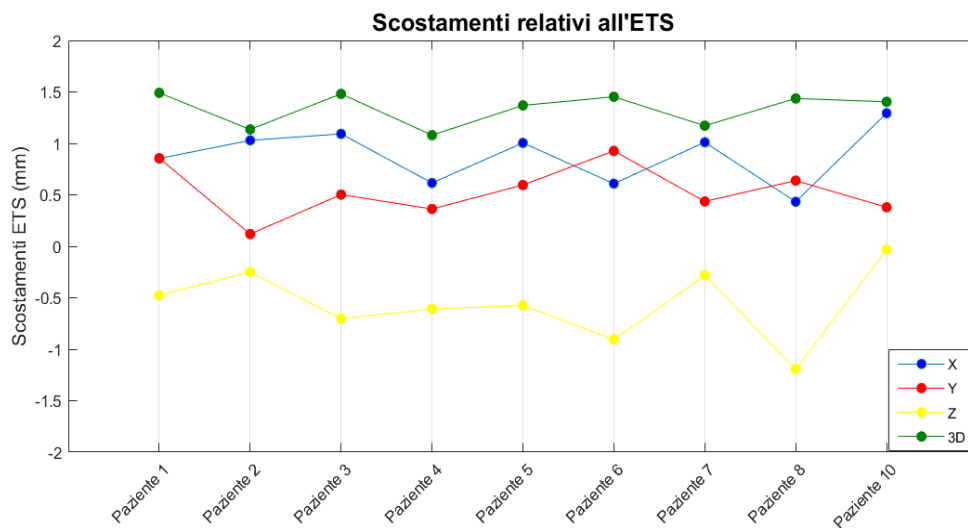


Fig. 44: Diagrammi di dispersione relativi agli scostamenti determinati per il Paziente 4 sia per i marcatori applicati all'ETS (pannello a) che per quelli applicati alla maschera (pannello b). I *box* contengono i valori tra il primo e il terzo quartile, mentre la linea rossa rappresenta la mediana. I segmenti raggiungono i valori minimi e massimi acquisiti, mentre le "x" rosse sono gli *outliers*. Per le distribuzioni dei dati acquisiti per gli altri pazienti si rimanda all'Appendice A.

Nelle Figure 45 e 46 sono visibili gli scostamenti medi per ogni paziente tra le due configurazioni di marcatori, sia relativi ai marcatori applicati all'ETS che quelli applicati alla maschera. A seguito di uno studio statistico dei dati acquisiti si è dimostrato che tutte le serie di acquisizioni (sia interpaziente che suddivise per direzione degli scostamenti) presentano una distribuzione normale a seguito del test di *Kolmogorov-Smirnov*. Ciò indica che le misure ottenute possono essere ben rappresentate da un valor medio e da una deviazione standard.



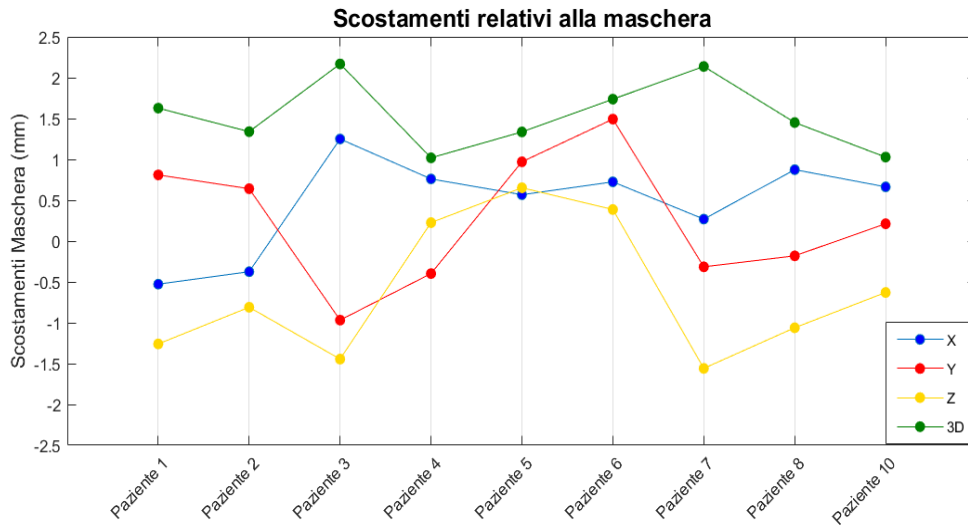


(a)

Scostamenti ETS (mm)	lungo X		lungo Y		lungo Z		3D	
	media	deviazione standard	media	deviazione standard	media	deviazione standard	media	deviazione standard
Paziente 1	0.8531	0.2495	0.8562	0.6628	-0.4770	0.4097	1.4907	0.3061
Paziente 2	1.0293	0.2674	0.1189	0.2868	-0.2506	0.2212	1.1353	0.1957
Paziente 3	1.0922	0.3825	0.5021	0.4117	-0.7033	0.1827	1.4822	0.2685
Paziente 4	0.6154	0.3488	0.3624	0.4368	-0.6084	0.1788	1.0802	0.1904
Paziente 5	1.0048	0.1699	0.5956	0.4261	-0.5745	0.1239	1.3690	0.1798
Paziente 6	0.6085	0.1441	0.9268	0.1935	0.9067	0.1396	1.4525	0.1198
Paziente 7	1.0105	0.2377	0.4358	0.2143	0.2830	0.1583	1.1714	0.1433
Paziente 8	0.4327	0.1150	0.6383	0.1553	-1.1931	0.1598	1.4361	0.1232
Paziente 10	1.2934	0.2429	0.3789	0.2756	-0.0321	0.2434	1.4038	0.1713

(b)

Fig. 45: Scostamenti in mm relativi ai marcatori applicati all'ETS per tutti i pazienti. Sono rappresentati sia gli scostamenti lungo le tre direzioni che definiscono l'RCS che la distanza tra i marcatori nello spazio 3D.



(a)

Scostamenti Maschera (mm)	lungo X		lungo Y		lungo Z		3D	
	media	deviazione standard	media	deviazione standard	media	deviazione standard	media	deviazione standard
Paziente 1	-0.5274	0.2067	0.8098	0.2700	-1.2590	0.3676	1.6272	0.3360
Paziente 2	-0.3747	0.1288	0.6410	0.3688	-0.8099	0.2578	1.3396	0.2378
Paziente 3	1.2497	0.0776	-0.9674	0.3122	-1.4444	0.3759	2.1684	0.3440
Paziente 4	0.7604	0.1596	-0.3978	0.4736	0.2259	0.2640	1.0192	0.2242
Paziente 5	0.5675	0.1236	0.9705	0.2863	0.6523	0.2800	1.3362	0.2707
Paziente 6	0.7247	0.1291	1.4925	0.5445	0.3865	0.2439	1.7371	0.4964
Paziente 7	0.2689	0.9884	-0.3153	0.7520	-1.5581	0.8208	2.1378	0.7712
Paziente 8	0.8741	0.1749	-0.1809	0.2991	-1.0608	0.3966	1.4513	0.2813
Paziente 10	0.6640	0.0967	0.2120	0.3867	-0.6288	0.2770	1.0276	0.2085

(b)

Fig. 46: Scostamenti in mm relativi ai marcatori applicati alla maschera per tutti i pazienti. Sono rappresentati sia gli scostamenti lungo le tre direzioni che definiscono l'RCS che la distanza tra i marcatori nello spazio 3D.

I risultati ottenuti, riportati nelle figure appena descritte, indicano delle distanze tridimensionali medie di  $1.3356 \text{ mm}$ , per quanto riguarda i marcatori in piombo dell'ETS e di  $1.5383 \text{ mm}$  per quanto riguarda la maschera.

Per verificare che questi dati siano clinicamente accettabili, tali scostamenti sono stati tradotti in angoli polare e azimutale forniti al paziente. Abitualmente in clinica vengono ritenute tollerabili deviazioni della direzione dello sguardo inferiore al grado. Gli angoli di fissazione ottenuti a partire dagli scostamenti ottenuti in fase di validazione sono evidenziati in Figura 47.

Angoli di fissazione (°)		Angolo Polare	Angolo Azimutale
Paziente 1	Pianificato	33	115
	Misurato	33.5431	115.1905
	Differenza	<b>0.5431</b>	<b>0.1905</b>
Paziente 2	Pianificato	33	90
	Misurato	33.4597	90.6011
	Differenza	<b>0.4597</b>	<b>0.6011</b>
Paziente 3	Pianificato	33	90
	Misurato	33.2617	89.9684
	Differenza	<b>0.2617</b>	<b>0.0316</b>
Paziente 4	Pianificato	33	90
	Misurato	32.9443	89.9020
	Differenza	<b>0.0557</b>	<b>0.098</b>
Paziente 5	Pianificato	35	105
	Misurato	34.9493	105.2591
	Differenza	<b>0.0507</b>	<b>0.2591</b>
Paziente 6	Pianificato	29	0
	Misurato	29.1134	359.8582
	Differenza	<b>0.1134</b>	<b>0.1418</b>
Paziente 7	Pianificato	33	80
	Misurato	33.3494	80.4943
	Differenza	<b>0.3494</b>	<b>0.4943</b>
Paziente 8	Pianificato	32	110
	Misurato	32.1276	109.5691
	Differenza	<b>0.1276</b>	<b>0.4309</b>
Paziente 10	Pianificato	33	75
	Misurato	331.810	753.591
	Differenza	<b>0.1810</b>	<b>0.3591</b>

Fig. 47: Deviazione tra lo sguardo ideale richiesto dalla pianificazione del trattamento e quello determinato a partire dalle acquisizioni in sala. Tutti gli scostamenti angolari sono abbondantemente sotto il grado, con un massimo di 0.6° e una media di 0.26°.

# 4

## Discussione dei Risultati e Conclusioni

### 4.1 Discussione dei risultati

In questo capitolo si entra nel merito dei risultati appena presentati mettendo in risalto alcune criticità riscontrate sia durante l'implementazione del software che nella validazione del modello. Si è riscontrato che l'applicazione CNAO\_ETS attualmente in uso in CNAO propone configurazioni del dispositivo che in più del 90% dei casi richiedono modifiche manuali da parte dell'utente. Ciò causa un rallentamento del *workflow* clinico e un'occupazione aggiuntiva della sala di trattamento per la verifica del modello rigenerato a seguito delle modifiche apportate. L'implementazione del nuovo algoritmo si propone dunque di uniformare e alleggerire l'iter clinico in CNAO per il protocollo di trattamento di lesioni intraoculari.

#### 4.1.1 *Messa a punto del nuovo dispositivo*

In concomitanza allo svolgimento del lavoro di tesi CNAO ha deciso di apportare una miglioria all'ausilio della fissazione del paziente progettando un nuovo dispositivo ETS. Affinchè la validazione relativa alla nuova applicazione non fosse effettuata con un dispositivo che a breve diverrà obsoleto, si è optato per affiancare allo sviluppo e validazione del software una parte di messa a punto del nuovo dispositivo che verrà discussa nella presente sezione.

Il software ha presentato inoltre una buona flessibilità per quanto riguarda l'intercambiabilità del dispositivo in uso, rendendo tutt'altro che problematico l'inserimento del nuovo

ETS a condizione di effettuare tutte le procedure di calibrazione geometrica presentate nel paragrafo 2.2.2.

Tale fase può essere suddivisa in due parti: una di convalida della geometria dell'ETS volta a verificare la correttezza della realizzazione del dispositivo secondo le specifiche richieste e una seconda di calibrazione geometrica dedicata a determinare una configurazione nominale del dispositivo, fondamentale per il suo corretto posizionamento in sala TAC e in sala di trattamento. La prima fase viene completata dalla modellizzazione geometrica del dispositivo in modo tale da essere compatibile con il software di rilevamento delle collisioni e facilmente installabile nell'applicazione di generazione di modelli, mentre la seconda ha lo scopo di determinare la configurazione dei marcatori per il posizionamento in CT a zero. Entrambe le procedure hanno fornito risultati; in particolare, considerando che i limiti massimi imposti per i vincoli del posizionamento in CT a zero sono di  $0.2\text{ mm}$ , per quanto riguarda le coordinate del punto di fissazione in  $x$  e in  $z$ , e di  $0.1^\circ$  per l'angolo polare di fissazione, i valori ottenuti sono conformi alle specifiche richieste. Si è dunque salvata tale configurazione di marcatori come configurazione di riferimento per l'acquisizione di CT a zero con il nuovo ETS, adempiendo in modo adeguato ai primi passaggi necessari alla messa in funzione del nuovo dispositivo.

#### 4.1.2 *Software e verifica di collisioni in sala*

Il fulcro del progetto è la parte di implementazione del software che permette un'uniformità del *workflow* clinico considerando a priori i limiti che all'interno dell'iter possono rendere necessaria la modifica e rigenerazione del modello ETS. In particolare, l'algoritmo è in grado di prevedere eventuali collisioni tra il dispositivo e gli ingombri in sala, può valutare se il percorso dedicato ai protoni viene interferito dalla presenza del dispositivo o meno ed, infine, è in grado di calcolare distanze tra gli oggetti che compongono il *setup* di trattamento e quindi di massimizzarle nel posizionamento in sala. Queste caratteristiche permettono alla nuova applicazione di fornire in uscita una configurazione dei marcatori dell'ETS che eviti tutti questi limiti geometricamente prevedibili. Avendo a che fare con dati clinici di pazienti che presentano caratteristiche diverse, sia per quanto riguarda la fisionomia che per quanto riguarda la locazione e dimensione della massa tumorale da trattare è di fondamentale impor-

tanza che il software presenti un'adeguata flessibilità a tali fattori, in modo da poter gestire correttamente qualsiasi situazione clinica che si presenti. Detto ciò, si possono riscontrare dei fattori imprevedibili che possono portare ad un funzionamento non ottimale dell'algoritmo; ad esempio si possono presentare eccezionali morfologie del volto del paziente alterate dalla presenza della lesione o da patologie secondarie. Questa sezione è dedicata ai risultati ottenuti a seguito dell'implementazione del software e alla discussione dei limiti che presenta.

Per raggiungere un'ottimizzazione automatica del posizionamento del dispositivo è stato necessario rendere il software il più possibile generico e, quindi, robusto alla variabilità iterpaziente. A tale scopo, l'algoritmo di segmentazione permette di ottenere il profilo della maschera termoplastica mantenendo tutte le informazioni sulla sua morfologia. Inoltre, considerando l'apertura del collimatore praticata a partire dalla sezione laterale della massa tumorale, si rende tutto il *setup* paziente specifico dando la possibilità all'algoritmo di prevedere tutti gli aspetti relativi al posizionamento in sala di trattamento. Nonostante ciò vi sono delle criticità nel software, soprattutto per quanto riguarda la parte di rilevamento delle collisioni che necessitano di una particolare attenzione. È già stato affrontato il problema nel capitolo 2 (paragrafo 2.1.2), introducendo due limiti relativi all'algoritmo di calcolo delle collisioni riguardanti:

- la capacità dell'algoritmo di stimare collisioni solamente fra geometrie convesse;
- la capacità di rilevare collisioni solamente se almeno un vertice di una struttura è interno ad un'altra, non considerando collisioni come quelle in Figura 21, pannello b.

Per la verifica del posizionamento generato dalla nuova applicazione in sala di trattamento si è optato per un *setup* sperimentale caratterizzato da maschere termoplastiche e parametri di pianificazione come da trattamento, così da preservare tutti i dati clinici relativi ai presidi di immobilizzazione e di posizionamento a meno della presenza del paziente (paragrafo 2.2.2). Si è dunque generato un nuovo modello ETS a partire dagli stessi dati di pianificazione utilizzati per il trattamento in clinica di ognuno degli 11 pazienti oggetto di studio per verificare che la configurazione fornita dall'applicazione non generi collisioni in sala che non aveva previsto.

Il posizionamento si è rivelato adeguato per 10 pazienti su 11; infatti, come accennato nel capitolo precedente, il *setup* relativo al Paziente 9 ha presentato una condizione di collisione tra il dispositivo e il collimatore, che da un'attenta analisi sembrerebbe essere causata dall'insorgenza di entrambi i limiti sopra citati. Osservando, sia in ambiente software che in sala, il posizionamento dell'ETS si nota che il dispositivo avrebbe spazio per situarsi più a ridosso del paziente senza collidere con la maschera nè invadere il campo dedicato ai protoni (Figura 48).

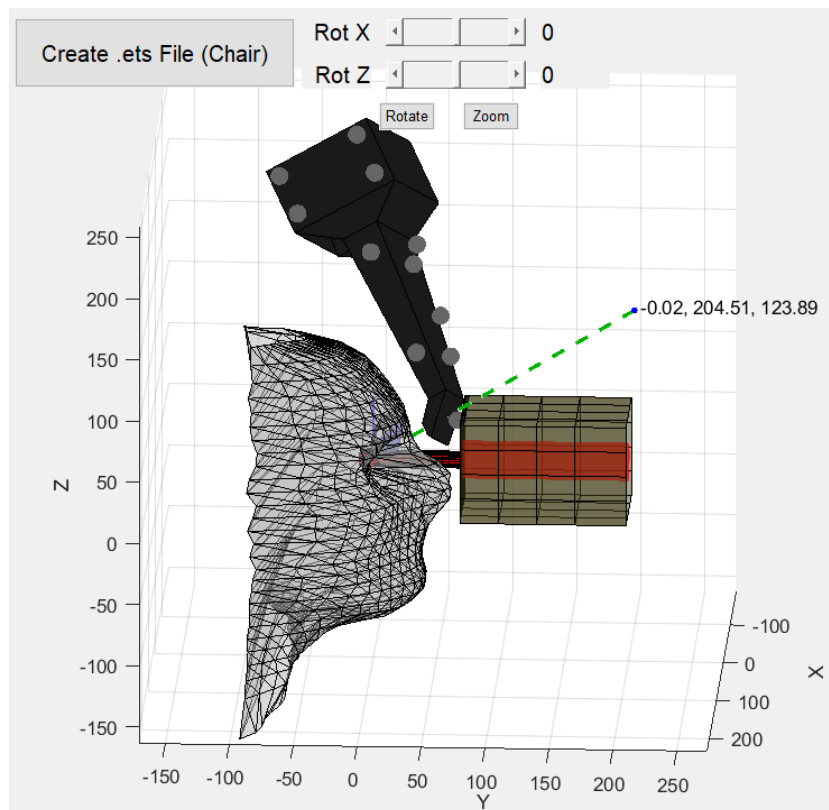


Fig. 48: Interfaccia grafica dell'applicazione di generazione dei modelli ETS rappresentante la configurazione del dispositivo relativa al Paziente 9. Si può notare che l'ETS è molto vicino al collimatore nonostante ci sia spazio sia verso la maschera che verso il fascio di protoni. Ciò potrebbe essere dovuto al limite dovuto al fatto che l'algoritmo rende convessa la struttura relativa alla maschera, che nel caso specifico di questo paziente causa l'esclusione di una porzione di spazio eccessiva, spingendo l'ETS a ridosso del collimatore.

Ciò che può portare il software a spingere il dispositivo così vicino al collimatore è il limite legato all'utilizzo forzato di strutture convesse. Come anticipato nel paragrafo 2.1.1,



questa funzione chiude la regione della maschera compresa tra naso e zigomi, considerando qualsiasi vertice dell'ETS in questa regione come punto interno alla maschera e quindi scartando la relativa configurazione. Avendo a che fare con una morfologia della maschera particolare, che presenta un naso molto pronunciato, è probabile che la regione scartata da questo limite sia troppo estesa, e porti il dispositivo troppo a ridosso del collimatore. Inoltre, fornendo in uscita tale configurazione, il software ha valutato il posizionamento privo di collisioni; collisioni che invece si verificano in sala con il collimatore. Ciò può essere conseguenza di due eventi, a livelli diversi.

- Come anticipato, si può avere un problema a livello di software riportando il secondo limite citato in precedenza: il dispositivo viene posizionato talmente a ridosso del collimatore che determina una configurazione che presenta collisioni che non interessano alcun vertice, né dell'ETS né del collimatore (nonostante il sovradimensionamento del numero delle facce), considerando tale configurazione come esente da collisioni.
- D'altra parte, partendo dal presupposto che la configurazione fornita dall'applicazione sia corretta, ma in ogni caso molto a ridosso del collimatore, basterebbero piccoli residui di posizionamento lungo  $y$  positive per raggiungere una condizione di collisione non predetta dal software. Confrontando questa ipotesi con i vettori di correzione riportati nel capitolo precedente (Fig. 3.4) si può osservare come effettivamente il residuo di traslazione lungo l'asse  $y$  abbia segno positivo ( $0.04 \text{ mm}$ ). Nonostante ciò, avendo a che fare con dei residui dell'ordine del centesimo di millimetro, l'ipotesi più plausibile sembra essere la prima.

#### *4.1.3 Validazione del modello con quantificazione dell'errore di posizionamento*

Contestualmente alla verifica di non collisione in sala di trattamento sono state acquisite delle coppie di immagini radiografiche per ogni posizionamento volte alla localizzazione dei marcatori in piombo applicati sul dispositivo e sulla maschera. Ciò ha permesso di quantificare lo scostamento tra il posizionamento atteso, ossia quello generato dall'applicazione di generazione dei modelli ETS, e il posizionamento misurato tramite PVS.

Relativamente alla quantificazione degli scostamenti tra il posizionamento previsto dall'algoritmo e misurato in sala di trattamento, i risultati sono stati al di sotto delle aspettative.

In clinica, l'utilizzo del PVS prevede un errore massimo accettabile di 1 *mm* per distanze tridimensionali, mentre i risultati riportati in Fig.3.11 e 3.12 sono rispettivamente in media circa 1.3 e 1.5 *mm*. Tali misure sono influenzate da errori di molteplice natura:

- risoluzione delle immagini X-ray di 0.25 x 0.25 *mm*<sup>2</sup> che si può portare a 0.5 x 0.5 *mm*<sup>2</sup> considerando la selezione manuale dei marcatori;
- risoluzione del volume TAC di 0.98 x 0.98 x 0.6 *mm*<sup>3</sup>;
- residui e errore di calibrazione relativi all'ottico in sala di trattamento quantificabili in media con 0.5 *mm*;

Infine, per focalizzare l'attenzione alla finalità clinica del lavoro di tesi si sono tradotti tali distanze tridimensionali in deviazioni dello sguardo fornito al paziente tramite il punto di fissazione, così da quantificare di quanto l'incertezza nel posizionamento, rappresentata dalle misure effettuate, vada ad alterare la direzione dello sguardo pianificata per il paziente. Considerando che una deviazione subgrado della direzione dello sguardo è ritenuta clinicamente irrilevante ai fini del trattamento, si può dire che i risultati ottenuti, e riportati in Fig 3.13, siano più che accettabili, presentando una deviazione massima di 0.6° e una media di 0.26°.

Come accennato è fondamentale che il PVS sia in grado di vedere le clip impiantate nell'occhio del paziente al fine di un corretto posizionamento della sedia. Vi sono alcuni angoli di pianificazione che causano l'interposizione del braccio robotico tra una sorgente e il relativo pannello del sistema X-ray, oscurando totalmente o parzialmente le immagini radiografiche. Tali angoli, in particolare, sono quelli utilizzati per un approccio laterale all'occhio del paziente, e quindi direzioni caratterizzate da un angolo azimutale vicino agli 0° o a 180°. Come già anticipato nel capitolo precedente il paziente 11 presenta una problematica di questo tipo presentando un angolo di trattamento di (33° polare, 170° azimutale). E' stato possibile ricostruire un numero insufficiente di marcatori (4 per la maschera e nessuno per l'ETS) e si è dunque optato per non considerare significativi i dati relativi a tale paziente. L'aver verificato questa situazione sperimentale ha comunque contribuito alla valutazione di implementazioni aggiuntive di cui si discuterà nel paragrafo successivo.

## 4.2 Sviluppi Futuri

Questo paragrafo è dedicato ad illustrare possibili risvolti dell'attività di ricerca in CNAO correlata al presente lavoro di tesi. Si suddivideranno tali prospettive future in tre sezioni relative a:

- le possibili migliorie da apportare al software di rilevamento delle collisioni e all'applicazione di generazione dei modelli ETS;
- le attività necessarie per completare la messa in funzione del nuovo dispositivo ETS in vista di un prossimo inserimento in clinica;
- l'implementazione di un algoritmo che consenta il monitoraggio automatico dell'occhio durante il trattamento.

### 4.2.1 Migliorie da apportare al software

Come accennato in fase di discussione vi sono dei parametri relativi alla corretta configurazione del *setup* di sala che non sono tenuti in considerazione dall'applicazione nella generazione del modello ETS. In particolare si fa riferimento alla visibilità delle clip tramite il PVS per permettere il corretto posizionamento della sedia in sala; infatti, per alcuni angoli (prossimi agli  $0^\circ$  e ai  $180^\circ$ ) vi è la possibilità che il braccio robotico che posiziona l'ETS si interponga tra sorgente e relativo pannello del PVS oscurando la visibilità delle clip. Inserendo un modello del braccio robotico all'interno dell'ambiente virtuale che riproduce la sala si ha la possibilità di determinare le configurazioni dell'ETS, e quindi del robot, che causano interferenza con il PVS. La realizzazione di ciò è possibile avendo a disposizione sia la geometria di sorgenti e pannelli del sistema radiografico che le coordinate delle clip, ottenute tramite TPS, nel sistema RCS. Sarebbe dunque sufficiente creare due strutture che rappresentino le regioni di spazio necessarie ad ognuna delle due sorgenti ad acquisire tutte le clip impiantate nell'occhio del paziente (Figura 49). Il funzionamento di tale algoritmo sarebbe equivalente a quello utilizzato per il rilevamento delle collisioni tra dispositivo, maschera e collimatore. Se il software rileva una collisione tra le strutture in Fig.4.2 e il braccio robotico significa che almeno una delle 4 clip non può essere proiettata correttamente su

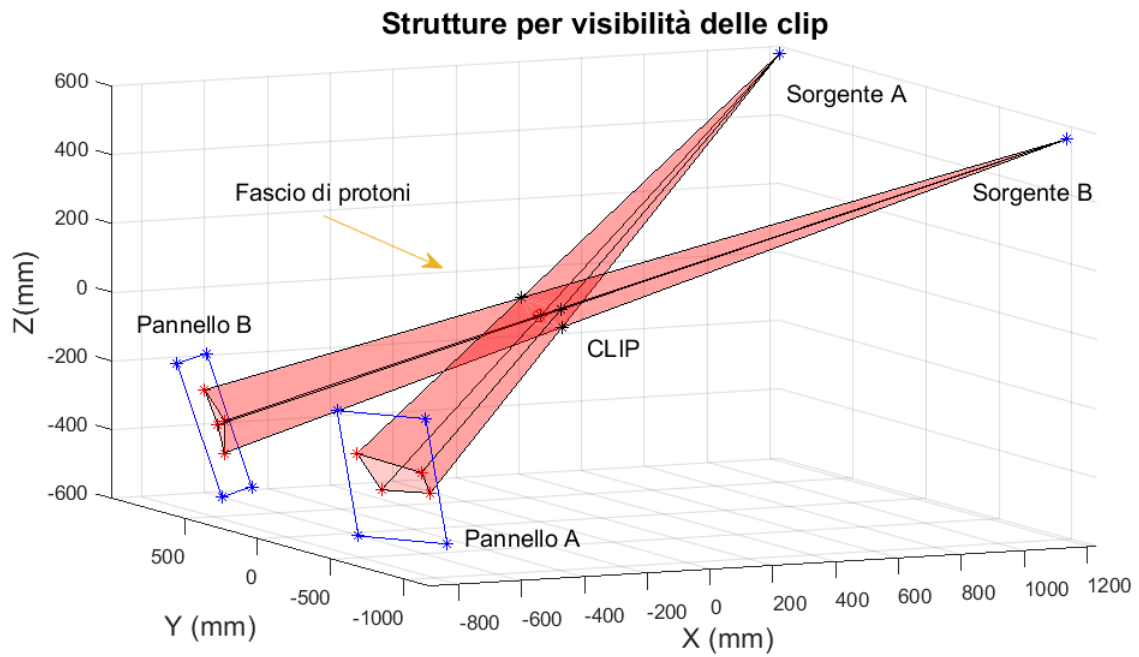


Fig. 49: Rappresentazione grafica delle strutture relative alle regioni di spazio che non devono essere ostruite dal braccio robotico affinché tutte e 4 le clip siano visibili in entrambi i pannelli del sistema PVS. Il funzionamento dell’algoritmo sarebbe lo stesso di quello di rilevamento delle collisioni: se si rileva una collisione tra il braccio robotico e tali strutture almeno una clip non sarà rappresentata in almeno uno dei due pannelli, indicando un posizionamento non favorevole al trattamento in sala.

almeno uno dei due pannelli del PVS, indicando una configurazione del *setup* di sala non adeguata al trattamento.

L'implementazione di tale funzione nell'applicazione di generazione dei modelli sarebbe tutt'altro che problematica potendo inserire il controllo di visibilità delle clip come vincolo ulteriore sulle caratteristiche che deve presentare un corretto posizionamento del dispositivo in sala. Tale obiettivo è reso non banale dalla modellizzazione del braccio in ambiente software, dovendo descrivere la composizione dei 6 giunti del robot data la configurazione dei marcatori relativa al posizionamento dell'ETS.

#### 4.2.2 *Messa in funzione del nuovo ETS*

Le procedure di calibrazione e verifica geometrica del nuovo ETS descritte in precedenza sono solo il primo step della sua messa in funzione in vista di un prossimo inserimento in clinica. Il passaggio seguente sarà quello relativo al montaggio dell'elettronica del dispositivo abilitando sia il LED di fissazione che le telecamere dedicate al monitoraggio dell'occhio, avendo dunque la possibilità di ottenere informazioni sull'effettivo campo di vista del dispositivo una volta posizionato. A questo scopo si effettuerà una validazione analoga a quella presentata nel presente lavoro di tesi andando inoltre a verificare e quantificare la visibilità dell'occhio malato a seguito del posizionamento fornito dal nuovo algoritmo. Si sta attualmente lavorando alla messa in funzione del dispositivo, mentre sono già state collezionate altre 9 maschere di pazienti trattati per portare il campione statistico dello studio a 20 unità.

È importante specificare che il presente progetto di tesi segue un approccio prettamente geometrico bypassando qualsiasi informazione sulla visibilità dell'occhio da parte delle camere dedicate al monitoraggio dell'occhio in tempo reale. L'unico riferimento a ciò è stato inserito in ambiente software come la proiezione del *field of view* dell'ETS sulla maschera del paziente, dando così la possibilità all'utente di verificare che tale proiezione intersechi l'incavo degli occhi in corrispondenza del fascio di protoni (Fig.2.9, pannello b).

Si effettuerà dunque un confronto tra la visibilità di un occhio fittizio tramite le camere dell'ETS e l'intersezione tra il *field of view* proposto dall'algoritmo (descritto nel paragrafo 2.1.3) con la struttura rappresentante la maschera. Se la proiezione del *field of view* in ambiente software viene considerata attinente al caso reale si potrà utilizzare come verifica a

priori della visibilità dell'occhio del paziente, senza dover effettuare ulteriori verifiche con la presenza del paziente. Imponendo questo ulteriore vincolo al posizionamento dell'ETS in uscita dall'algoritmo di generazione dei modelli si otterrebbe una configurazione che tiene conto di tutte le variabili che si presentano nella pianificazione del *setup* di sala dedicato al trattamento:

- il dispositivo fornisce un punto di fissazione conforme alla direzione dello sguardo pianificata tramite il TPS;
- il dispositivo evita collisioni con il collimatore e la maschera specifica per il paziente in trattamento;
- il dispositivo evita di ostruire il fascio di protoni provenienti dal collimatore, la cui apertura è specifica per il tumore da trattare;
- l'algoritmo posiziona il dispositivo in modo tale da massimizzare le distanze con gli ingombri di sala;
- il braccio robotico preposto al posizionamento dell'ETS non si interpone tra sorgenti e pannelli del PVS, consentendo la corretta visibilità di tutte le clip impiantate nell'occhio del paziente;
- il dispositivo è posizionato in modo tale da poter monitorare correttamente l'occhio durante il trattamento tramite la stereocamera situata al suo interno.

Le specifiche appena elencate hanno lo scopo di fornire tutti gli strumenti, sia hardware che software, necessari per evitare l'intervento dell'operatore in ogni fase dell'iter rendendo sufficiente una sua verifica finale del modello proposto. Va comunque sottolineato che la visibilità dell'occhio da parte delle camere non implica che il paziente non abbia problemi a mantenere lo sguardo sul punto di fissazione. Infatti, anche se geometricamente una condizione dovrebbe implicare l'altra, vi possono essere fattori legati alla malattia che rendono complicata la visibilità del punto di fissazione, come restringimento del campo visivo dell'occhio o difficoltà a mantenere lo sguardo fisso per un determinato lasso di tempo. Per queste motivazioni sarà difficile distaccarsi da una fase di verifica del posizionamento dell'ETS in presenza del paziente, pur avendo a disposizione un algoritmo come quello descritto.

### 4.2.3 Monitoraggio automatico dell'occhio in tempo reale

Il monitoraggio dell'occhio in *real time* in fase di trattamento del paziente viene effettuata, da remoto, da un radioterapista tramite l'ausilio di un monitor su cui sono trasferite le immagini catturate dalla stereocamera interna all'ETS. In fase di pianificazione vengono applicati digitalmente i contorni dell'iride e della pupilla relativi alla torsione dell'occhio necessaria per mantenere lo sguardo di trattamento, i quali vengono sovrapposti alle immagini di monitoraggio visibili sul monitor. In questo modo il radioterapista è in grado di valutare la correttezza della direzione dello sguardo mantenuta dal paziente prima di rilasciare il fascio; ed inoltre, durante l'irradiamento, può interrompere il fascio se si presentano dei movimenti involontari dell'occhio ritenuti eccessivi (? , ?).

Questo approccio richiede una particolare precisione ed esperienza da parte del radioterapista. Per questo motivo una delle prospettive di sviluppo del dispositivo ETS riguarda l'implementazione di un algoritmo di *eye tracking* che possa essere di ausilio al radioterapista, tramite un monitoraggio automatico dell'occhio in tempo reale.

Al giorno d'oggi sono disponibili diverse soluzioni tecnologiche per misurare movimenti oculari. La tecnica più comune e conforme al *setup* di trattamento utilizzato in CNAO è quella che fa uso di sistemi video-oculografici basati su fotocamere ottiche e illuminazione a infrarossi (?). Tale tecnica ha come scopo di stimare la direzione dello sguardo per definire un punto di osservazione su un bersaglio di fronte al soggetto (?). Il metodo su cui si basa la video-oculografia è il riconoscimento della pupilla e delle riflessioni corneali provocate da un certo numero di sorgenti luminose puntate in direzione dell'occhio (?). In accordo con la progettazione del dispositivo, la soluzione ottimale per l'illuminazione dell'occhio è data dall'utilizzo di diodi ad emissione luminosa nello spettro dell'infrarosso.

Va specificato che il dispositivo ETS in uso in CNAO è stato realizzato con lo scopo di funzionare da *eye tracker*; quindi, l'implementazione di tale algoritmo era già stata messa in preventivo da CNAO che nell'Aprile 2015, in collaborazione con il Politecnico di Milano, ha pubblicato un articolo nella rivista *Medical Physics* nel quale si affronta tale tematica e se ne approfondiscono aspetti sia clinici che tecnici.

### 4.3 Conclusioni

A conclusione del presente lavoro di tesi si ricorda che gli obiettivi prefissati consistevano nella modifica dell'applicazione di generazione di modelli ETS attualmente in uso in CNAO al fine di automatizzare l'ottimizzazione del posizionamento del dispositivo in sala di trattamento. Per ottimizzazione del dispositivo si intende la determinazione di una configurazione dell'ETS che non presenti collisioni con gli ingombri (paziente e collimatore), non ostruisca il percorso di protoni proveniente dal collimatore e massimizzi le distanze con gli oggetti in sala di trattamento. A tal fine è stata necessaria la realizzazione di un software dedicato al calcolo delle collisioni tra due o più oggetti, il cui funzionamento è stato ampiamente descritto nel paragrafo 2.1.1. L'approccio puramente geometrico utilizzato per il rilevamento delle collisioni necessita di una uniformità di definizione di tutti gli oggetti in sala di trattamento. Per questo motivo, è stato sviluppato un algoritmo di segmentazione automatica a partire da un volume TAC della maschera del paziente. L'informazione geometrica così ottenuta è tradotta in una struttura compatibile con il software delle collisioni, mantenendo inalterate le caratteristiche morfologiche della maschera termoplastica. Per una maggiore specificità del *setup* di sala si è inoltre sostituita la rappresentazione del fascio di protoni (inizialmente rappresentata da un semplice cilindro) con una struttura determinata a partire dal progetto di realizzazione del collimatore in ottone, che presenta un'apertura equivalente al profilo laterale della massa tumorale da trattare.

Una volta definite le strutture utilizzate per la simulazione e una volta in grado di determinare eventuali interazioni tra esse è stato possibile ottimizzare il posizionamento del dispositivo massimizzando una funzione di costo che rappresenta le distanze minime tra il dispositivo e gli ingombri presenti in sala. A seguito di ciò l'applicazione fornirà all'utente una configurazione dei marcatori sulla superficie dell'ETS che:

- evita che il dispositivo collida con maschera del paziente o collimatore;
- evita che il dispositivo ostruisca il passaggio dei protoni provenienti dal collimatore;
- massimizza le distanze con gli ingombri di sala.

A fronte dei buoni risultati riscontrati a seguito dell'implementazione del software, in previsione dell'installazione in clinica, si è proceduto ad una fase di validazione del nuovo



modello basata sui dati clinici di 11 pazienti trattati in CNAO tra Ottobre 2017 e Luglio 2018.

La validazione consiste nel generare di modelli ETS a partire dagli stessi dati utilizzati durante il trattamento degli 11 pazienti oggetto di studio e di un successivo posizionamento in sala con un duplice scopo:

- verificare che il posizionamento dell'ETS in sala di trattamento non presenti collisioni non previste dall'algoritmo;
- quantificare l'errore di posizionamento di ETS e maschera definito dagli scostamenti tra la configurazione predetta dall'algoritmo e quella misurata in sala.

Dai dati clinici degli 11 pazienti, presentati in Fig. 2.13, si può notare che nel 100% dei casi sono state precedentemente necessarie modifiche manuali da parte dell'operatore per ottimizzare il posizionamento del dispositivo. Ciò ha portato ad un rallentamento delle procedure di preparazione del trattamento dovuto alla rigenerazione del modello e a successive verifiche in sala di trattamento. Con l'utilizzo del nuovo algoritmo tale percentuale è stata abbattuta al 9%, infatti, tra gli 11 posizionamenti eseguiti in sala, solamente uno ha riportato criticità, descritte nel paragrafo 4.1.2.

Per avere una stima quantitativa dell'errore di posizionamento di ETS e maschera in sala di trattamento sono state effettuate delle acquisizioni di immagini radiografiche tramite PVS. Grazie all'inserimento di numerosi punti di repere su entrambi gli oggetti da monitorare è stato possibile avere più misure relative al loro posizionamento in sala e facilitare dunque il confronto con la configurazione del *setup* proposta dall'algoritmo. I risultati ottenuti presentano distanze tridimensionali che si attestano attorno a 1.3 mm per l'ETS e 1.5 mm per la maschera e sono stati considerati conformi all'incertezza introdotta dagli strumenti di *imaging* utilizzati per la validazione. Infine, per evidenziare la funzione clinica dell'algoritmo si sono tradotti tali scostamenti in deviazioni apportate alla direzione dello sguardo fornita al paziente; ciò al fine di verificare quanto gli errori misurati in fase di validazione vadano ad incidere sulla visione dell'occhio del paziente. I risultati ottenuti sono molto positivi presentando una deviazione massima di 0.6° e una media di 0.26°, con una soglia di accettabilità fissata a 1°.

Si può dunque concludere che i vantaggi che porterà l'introduzione dell'algoritmo in clinica sono molteplici. Innanzitutto, tutte le funzionalità dell'applicazione CNAO\_ETS sono state mantenute all'interno dell'algoritmo. In particolare tutta la parte di determinazione del posizionamento del dispositivo dato l'angolo di pianificazione applicando una trasformazione ai marcatori dell'ETS rilevati in fase di CT0 ha mantenuto il suo razionale. Infatti, è stata modificata solo a posteriori per ottimizzare un posizionamento che non modifichi il punto di fissazione fornito al paziente. Quindi, il posizionamento approssimativo del dispositivo, effettuato tramite modifiche manuali dall'operatore, verrà sostituito da un algoritmo di ottimizzazione automatico in grado di stimare le distanze tra gli oggetti in sala di trattamento ed eventuali collisioni che possono verificarsi. L'applicazione di generazione dei modelli diventerà altamente specifica, considerando sia le caratteristiche della fisionomia del paziente che la forma del tumore da trattare. In vista degli sviluppi, previsti nel breve termine, relativi alla sostituzione dell'ETS attualmente in uso con uno di nuova generazione, l'algoritmo è stato validato con la nuova versione del dispositivo, essendo quindi già predisposto per la sua gestione.

Tali vantaggi porteranno ad una maggiore uniformità dell'iter clinico seguito in CNAO per il trattamento di lesioni intraoculari, escludendo il più possibile la necessità di apportare modifiche al setup con conseguente rigenerazione del modello ETS e occupazione della sala di trattamento per verificarne la correttezza.

# Appendici

## Appendice A

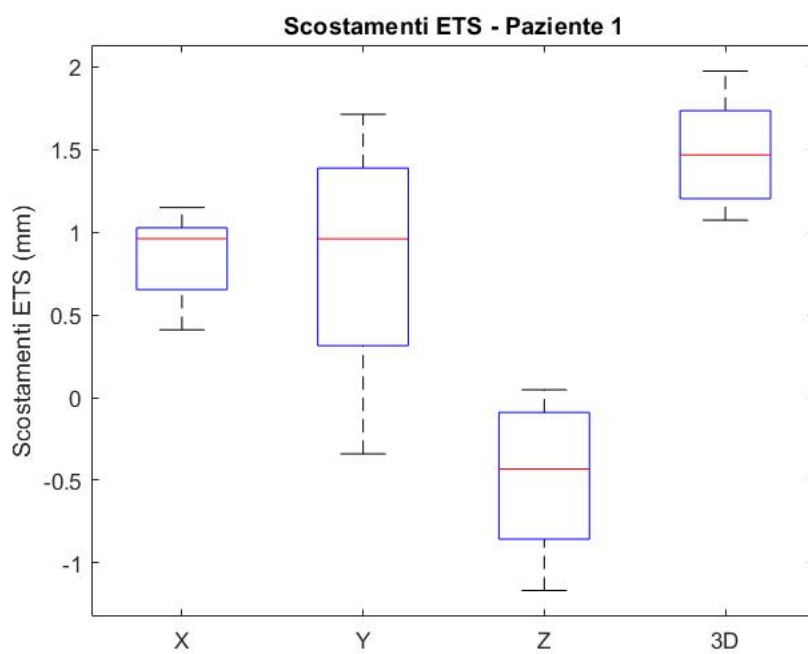


Fig. 50: Scostamenti ETS - Paziente 1

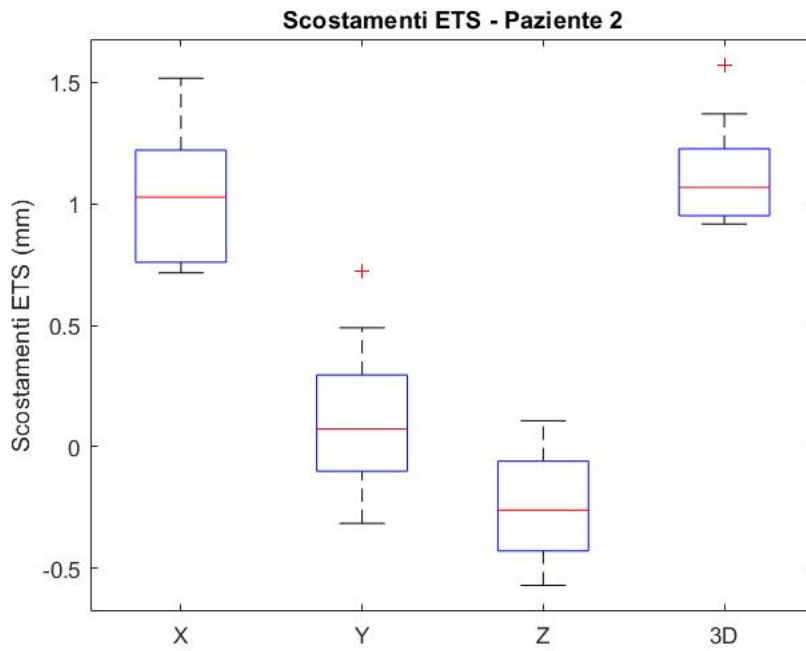


Fig. 51: Scostamenti ETS - Paziente 2

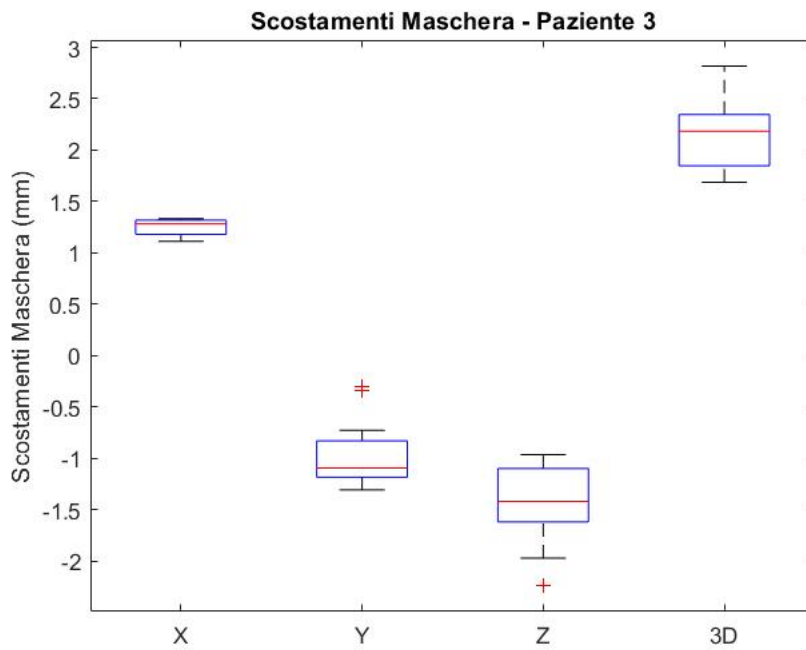


Fig. 52: Scostamenti ETS - Paziente 3

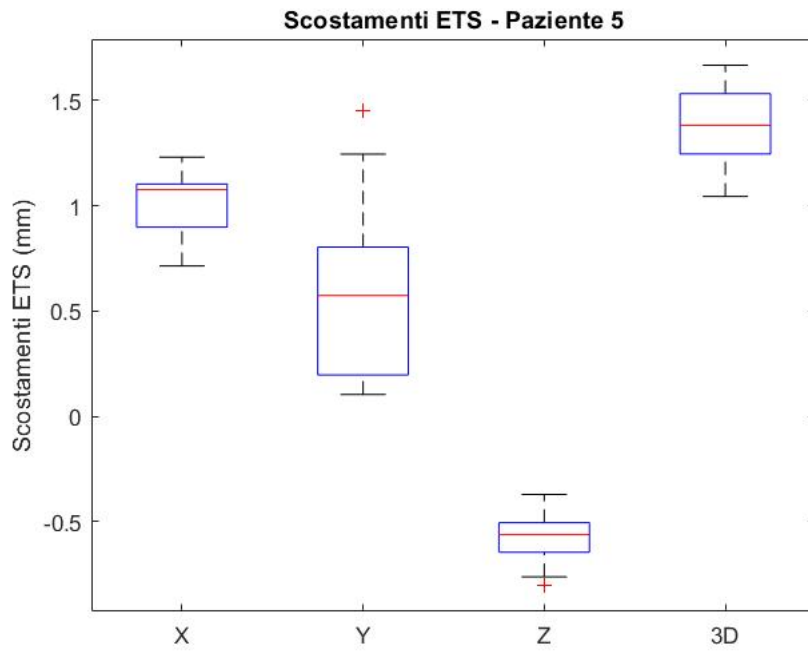


Fig. 53: Scostamenti ETS - Paziente 5

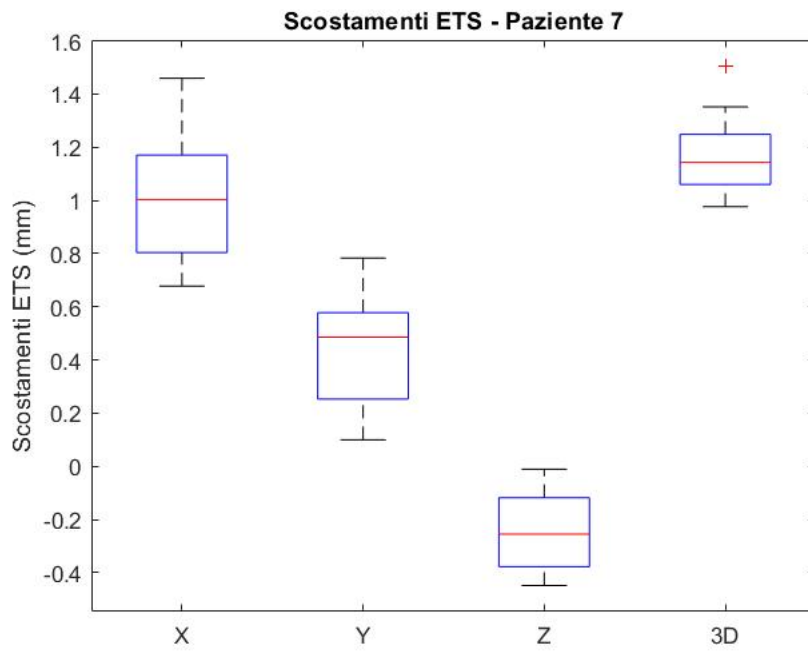


Fig. 54: Scostamenti ETS - Paziente 7

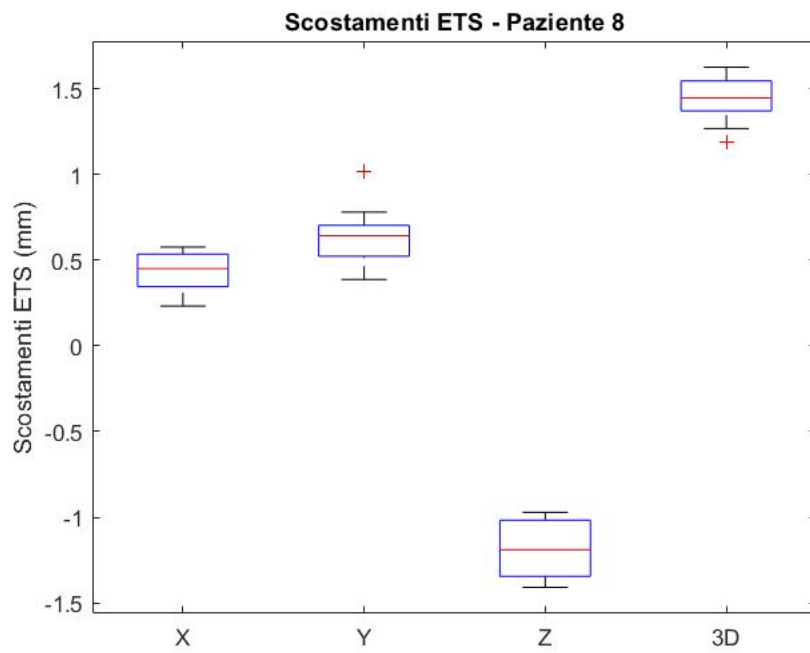


Fig. 55: Scostamenti ETS - Paziente 8

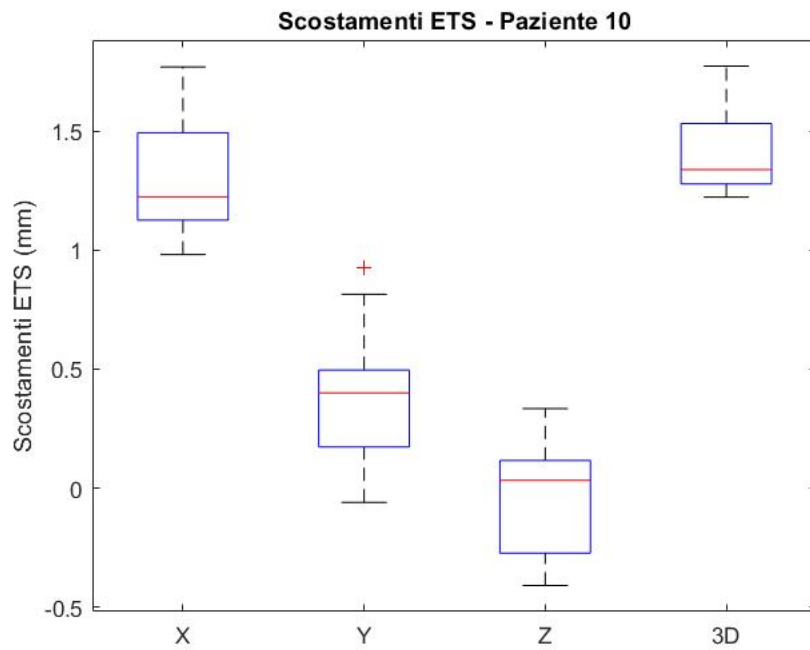


Fig. 56: Scostamenti ETS - Paziente10

Appendice B

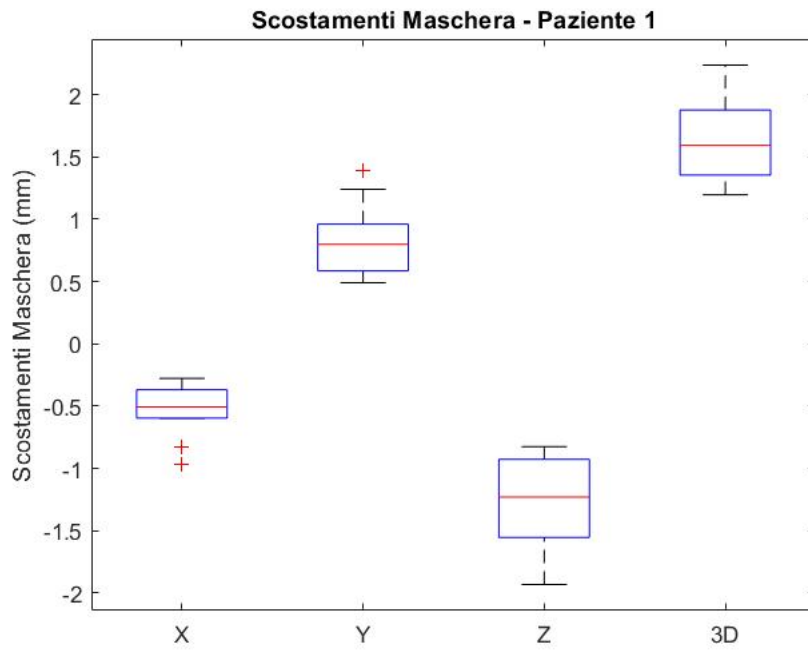


Fig. 57: Scostamenti maschera - Paziente 1

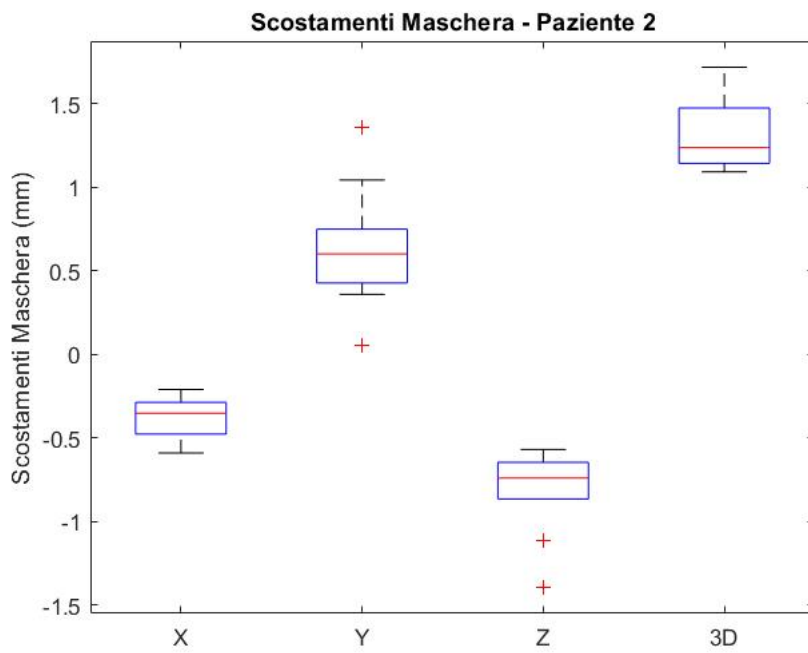


Fig. 58: Scostamenti maschera - Paziente 2

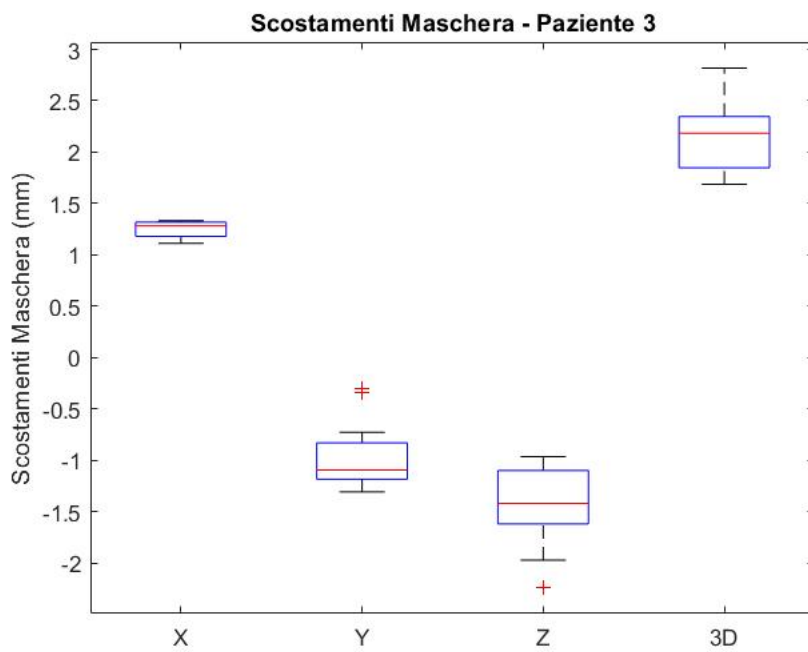
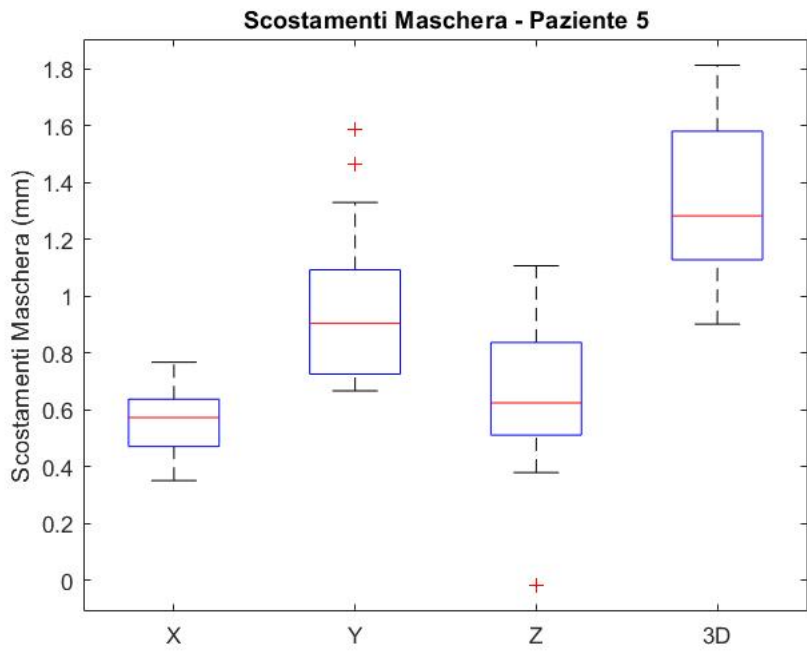
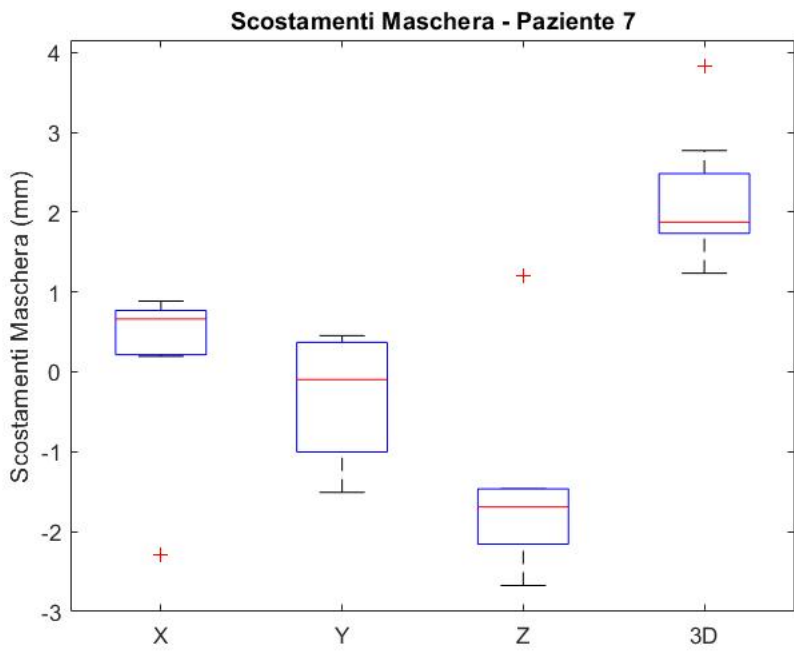


Fig. 59: Scostamenti maschera - Paziente 3





*Fig. 60: Scostamenti maschera - Paziente 5*



*Fig. 61: Scostamenti maschera - Paziente 7*

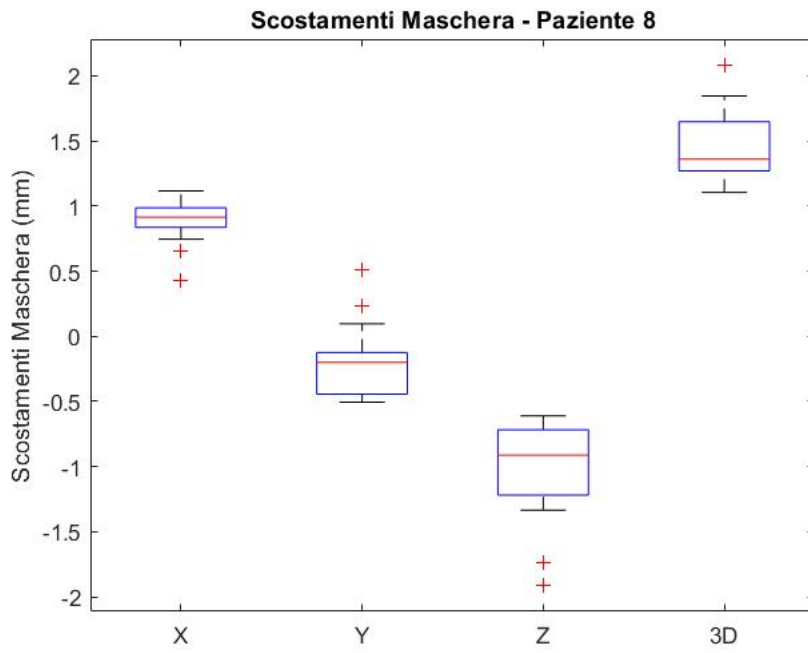


Fig. 62: Scostamenti maschera - Paziente 8

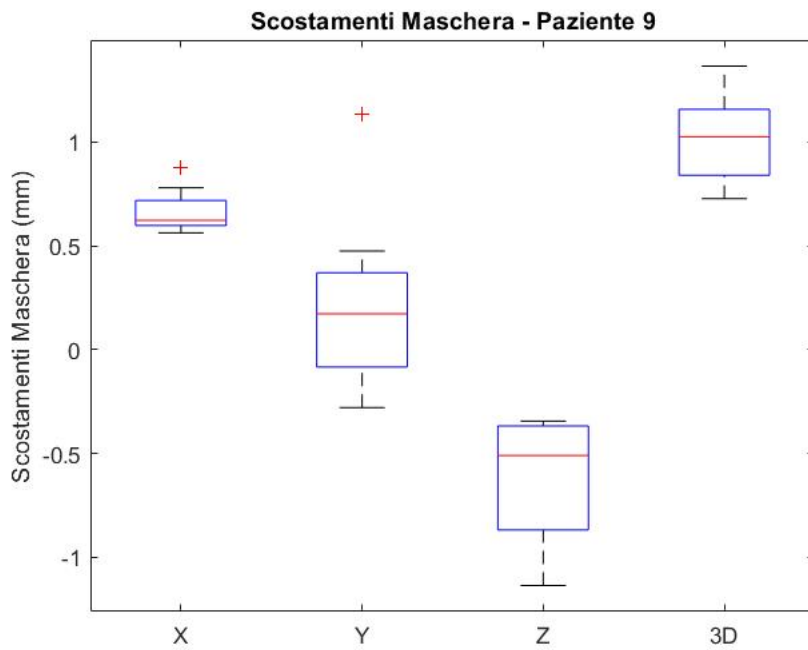


Fig. 63: Scostamenti maschera - Paziente10





# Ringraziamenti

Desidero innanzitutto ringraziare i miei genitori. Per l'educazione che mi hanno insegnato; per avermi sempre aiutato e spronato a dare il massimo, senza alcuna pretesa di riuscita.

Ringrazio il prof. Guido Baroni per avermi permesso di svolgere questo lavoro di tesi facendomi appassionare ad un argomento nuovo ed inaspettato.

Un ringraziamento particolare va a Riccardo, che mi ha seguito con attenzione e professionalità nello svolgimento del lavoro di tesi senza stancarsi (almeno a prima vista) di spiegarmi più volte la stessa cosa.

A tutto lo staff di CNAO, per avermi permesso di lavorare in un luogo così scientificamente importante senza mai farmi sentire fuori luogo.

In particolare ringrazio Andrea, per i consigli sempre puntuali, per aver continuato a ricordarmi l'importanza di quello che facevo e per avermi bullizzato molto meno di quello che avrebbe voluto e potuto.

A Rosalinda, per il tempo che mi ha dedicato e per essersi sempre interessata al mio lavoro di tesi.

A Barbara, Giulia e l'evaso Giorgetto, per le pause caffè, per la disponibilità e i consigli durante questo periodo in CNAO.

E' matematicamente inevitabile che più uno ci mette a laurearsi, più gente incontra e più ne deve ringraziare. Quindi cercherò di essere sintetico.

Samu, Ely e la piccola Cecilietta, Lalla, agli zii e i cugini delle Marche e di Spoleto, per la festa che c'è quando siamo tutti insieme a casa.

Alla famiglia quasi acquisita ;) Fausto, Nadia e Sofi, per avermi accolto in casa e voluto bene.

Ringrazio gli amici di Perugia, molti dei quali ora sono sparpagliati per l'Italia. Le gemelle Anna e Chiara che con Federica creano un trio di matre impallate, ma alle quali ahimè voglio molto bene! Luca e Marti, per aver condiviso insieme questo ultimo importante periodo. Giulia, per essere un punto di riferimento anche da Ancona. I riscoperti Carletto e Francesca, che una wedding planner non può neanche allacciarvi i lacci delle scarpe. E tutti i carissimi Marroni, Fiammetta, Colle, Luca e Betta.

Tutti gli amici che negli anni di università a Perugia sono stati compagni di fatica, cazzate, cantate, bevute, chiacchiere, gruppetti, cori, band: Bernardo, Carmela, Ale e Fra Brunetti, Elisa, Raff, Chiara, Ena, Malo, Jack, Dani, Carlo, Tranf, Molly, tutta la truppa degli Aceto, Silvia, Ale Anglano, Antonio, Ilaria, Alessia, Met, Dave, Gigi, Rachele, Fra Iobbi, Gennaro, Franceschina, Sam e Giacomo Ronca, Alessandra, Antonietta e Stefano, Giulia e Chica.

Inoltre vorrei ringraziare Don Giovanni, per la guida che è stata ed è per molti di noi.

Almerina per la libertà e familiarità che ci lega.

Duccio e Claudia per aver condiviso la mia più grande passione per il canto, insieme a Orto, Andrea e Marta, Gustavo, Peppino e tutti gli altri.

Passiamo al periodo di Milano (in effetti potevo strutturare anche i ringraziamenti in 3 punti, ma mi sembrava troppo ingegneristico).

Il primo che devo ringraziare è Mitch, Claudio, chiamatelo come volete, per avermi accolto per primo nella città a nord rispetto al più famoso e florido capoluogo Umbro (cit.).

Ringrazio in particolar modo Bubba, per la compagnia nello studio e per la semplicità con cui affronta la vita.

Tutti i coinquilini di questi anni, perchè mi mancheranno le nostre diete oculate fatte di carbonara a pranzo e pollo alla carbonara alla sera: Peppo (che uomo), Sbrisolino (che don..., che progetti a FIFA, che carbonare e soprattutto grazie per aver portato con me il peso di questi anni con Nagatomo-D'Ambrosio sulle fasce), Michele (che sapiente), Titti (grazie Titti), Pedo, Spugna, Gaolo Poldoni, Tommi, Samsung, 16, 17 e 18...e pure 19 anche se non lo conosco.

I bio, con tutti i quali sono abbastanza sicuro di aver preparato almeno una volta Strumentazione: Sara, Cinzia, Chiara, Luci, Pit, Zardo, Sara, Gaber, Cate, Robbia e MdV.

Un ringraziamento ai ragazzi del poli: Mighè, Chicco, Dez, Teo, Paolino, Naso, Fransce, i compagni del coro, Lenny, Giulia, Valery, Shelman, Tere, la band con Jack, Fede, Giorgia, il Pres, Ceci.

Infine ringrazio tutti i miei attuali coinquilini che mi hanno ospitato a Pavia fin dal giorno successivo in cui ho saputo che mi sarei dovuto trasferire: Paolino, Denish, Teo, eeeeeel Cholito Ste, Menni, Edo, Wei e Ben.

Un ringraziamento speciale a Noemi, per avermi accompagnato in questi anni di lontananza, per la tenerezza con cui mi aiuti a guardare le cose, la semplicità con cui mi dimostri il Bene che ci lega, dalle cose più importanti fino alla figura della tesi non centrata. Grazie!

Un pensiero va a zia Mariuccia, ai nonni Attilio e Giovanna, nonna Cecilia, Giuseppe, al nonno acquisito Gianky, i quali restano sempre presenti nella mente e nel cuore.