POLITECNICO DI MILANO

FACOLTÀ DI INGEGNERIA INDUSTRIALE E DELL'INFORMAZIONE

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN INGEGNERIA NUCLEARE

SIMULAZIONI NUMERICHE PER LA VALIDAZIONE DEL METODO He-CHECK SU CASI CLINICI

Relatore : Prof. Stefano Luigi Maria GIULINI CASTIGLIONI AGOSTEO

Correlatore : Dott. Marco PULLIA

Tesi di Laurea di :

Cecilia LANDINI

Matricola : 852694

Anno Accademico 2017 – 2018

Indice

Elenco delle figure ..... **VII**

Elenco delle tabelle ..... **XVII**

Abstract ..... **XIX**

Sommario ..... **XXI**

Introduzione **1**

Capitolo 1 ..... **3**

L'ADROTERAPIA **3**

1.1. RADIOTERAPIA PER LA CURA DEI TUMORI 3

1.2. RADIOTERAPIA CON FOTONI 4

1.3. ADROTERAPIA 7

1.3.1. SPREAD OUT OF BRAGG PEAK (SOBP) 10

1.4. EFFETTI BIOLOGICI DELLE RADIAZIONI 12

1.4.1. INTERAZIONE DIRETTA E INDIRETTA 13

1.4.2. RBE : Relative Biological Effectiveness 15

1.4.3. OER : Oxygen Enhancement Ratio 17

1.5. I VANTAGGI DELL'ADROTERAPIA 18

1.6. CENTRI DI ADROTERAPIA NEL MONDO 21

Capitolo 2 23

CNAO 23

2.1. LA STORIA 24

2.2. IL COMPLESSO E L'ALTA TECNOLOGIA DI CNAO 25

2.2.1. L'ACCELERATORE E LE LINEE DI TRASPORTO DEL FASCIO 26

2.2.2. SISTEMA DI DISTRIBUZIONE DEL FASCIO E DELLA DOSE 31

2.2.3. SISTEMI DI POSIZIONAMENTO DEL PAZIENTE 35

2.3. IL PERCORSO CLINICO - TERAPEUTICO AL CNAO 38

Capitolo 3 45

He-CHECK 45

3.1 INCERTEZZE NEL POSIZIONAMENTO DEL PAZIENTE E NELLA LOCALIZZAZIONE DEL TARGET 45

3.2 TECNICHE INNOVATIVE PER LA VERIFICA DELLA DISTRIBUZIONE DI DOSE AL PAZIENTE 48

3.2.1. UNA TECNICA IN FASE DI SPERIMENTAZIONE: IL PROGETTO INSIDE 49

3.2.2. DIAGNOSTICA PER IMMAGINI BASATA SUGLI IONI 51

3.3 UN'IDEA INNOVATIVA: L'He-CHECK 52

3.3.1. PRINCIPIO DI FUNZIONAMENTO 53

3.3.2. SETUP DI RIVELAZIONE 56

3.3.3. SCOPO DEL PRESENTE LAVORO 59

Capitolo 4 63

STRUMENTI DI ANALISI E RICOSTRUZIONE DELLA GEOMETRIA DEL PAZIENTE 63

4.1. STANDARD DICOM 64

4.2. CT 65

4.2.1. METODICA DI ACQUISIZIONE 65

4.2.2. METODICA DI RICOSTRUZIONE E RAPPRESENTAZIONE DELLE IMMAGINI 67

4.2.3. QUALITA' DELLE IMMAGINI E FONTI DI ERRORE 70
4.2.4. LEGGERE LE IMMAGINI CT 72
4.2.5. CALIBRAZIONE HU-WEPL PER L'ADROTERAPIA 74
4.2.6. ESTRAZIONE DEI DATI UTILI DAI FILE DICOM CT 76
4.3. CONTOURING E STRUTTURE 79
4.3.1. ESTRAZIONE DEI DATI UTILI DAL FILE DICOM RT-STRUCT 80
4.4. PIANO DI TRATTAMENTO 81
4.4.1. ESTRAZIONE DEI DATI UTILI DAL FILE DICOM RT-PLAN 81
4.5. REGISTRAZIONE DELLE CT 83
4.5.1. ESTRAZIONE DEI DATI UTILI DAL FILE DICOM DI REGISTRAZIONE 85

Capitolo 5 87

SISTEMI DI COORDINATE PER L'IDENTIFICAZIONE DELLA POSIZIONE DEL PAZIENTE 87

5.1 NORMA TECNICA IEC 88
5.1.1 SISTEMA DI COORDINATE IEC FISSO: f 90
5.1.2 SISTEMA DI COORDINATE IEC DEL GANTRY: g 92
5.1.3 SISTEMA DI COORDINATE IEC DEL SUPPORTO PORTA-PAZIENTE: s 94
5.1.4 SISTEMA DI COORDINATE IEC DEL PAZIENTE: p 96
5.1.5 SISTEMA DI COORDINATE DICOM DEL PAZIENTE: d 98
5.2 TRASFORMAZIONI FRA I SISTEMI DI COORDINATE 99
5.3 TRASFORMAZIONE DAL SISTEMA DICOM DEL PAZIENTE AGLI INDICI DEI VOXEL DELLA CT 103

Capitolo 6 107

ALGORITMI DI CALCOLO DELLE MAPPE DI WEPL 107

6.1 ALGORITMO DI CALCOLO DEL WEPL DI UN RAGGIO ALL'INTERNO DELLA MATRICE CT 107
6.1.1 ALGORITMO PER IL TRACCIAMENTO DI UN RAGGIO 108
6.1.2 CALCOLO DEL WEPL DI UN RAGGIO NEL VOLUME CT DEL PAZIENTE .. 112

6.2 CALCOLO DELLE MAPPE 2D DI WEPL 117
6.2.1 FASCIO IDEALE DI SEZIONE PUNTUALE 118
6.2.2 FASCIO REALE DI DIMENSIONE FINITA IN SEZIONE 120
6.3 RUMORE ELETTRONICO DELL'ARIA E SCONTORNAMENTO ESTERNO DEL PAZIENTE 128
6.3.1 SCANSIONI SEQUENZIALI RIPETUTE AL FANTOCCIO CIRS 129
6.3.2 SCONTORNAMENTO DEL VOLUME DEL PAZIENTE NELLA SIMULAZIONE 134
6.4 REGISTRAZIONE DI DUE CT NELLA SIMULAZIONE 137
6.4.1 PROCESSO DI REGISTRAZIONE IN RAYSTATION 137
6.4.2 UTILIZZO DELLA MATRICE DI REGISTRAZIONE NELLA SIMULAZIONE 140
6.5 LIMITAZIONI LEGATE ALL'UTILIZZO COMBINATO DI SCONTORNAMENTO ESTERNO E REGISTRAZIONE DEL PAZIENTE 142

Capitolo 7 145

PRESENTAZIONE ED ANALISI DEI RISULTATI 145

7.1 SENSIBILITÀ DEL METODO DI SIMULAZIONE 145
7.1.1 ANALISI DEI RISULTATI DEL FANTOCCIO REGISTRATO CORRETTAMENTE. 148
7.1.2 PROVA DI SENSIBILITÀ ALLA TRASLAZIONE LONGITUDINALE DEL FANTOCCIO 152
7.1.3 PROVA DI SENSIBILITÀ ALLA TRASLAZIONE LATERALE DEL FANTOCCIO ... 155
7.2 ANALISI DEI RISULTATI DEI PAZIENTI 16060
7.2.1 PAZIENTE 1 (ID : A171090) 161
7.2.2 PAZIENTE 2 (ID : A180301) 165
7.2.3 PAZIENTE 3 (ID : A160339) 168
7.2.4 PAZIENTE 4 (ID : A171111) 172
7.2.5 PAZIENTE 5 (ID : A140756) 176
7.2.6 PAZIENTE 6 (ID : A170919) 179

Capitolo 8 183

CONCLUSIONI 183

8.1 SVILUPPI FUTURI 185

Bibliografia 187

Acronimi 189

Appendice A 191

STATISTICHE DELLE PATOLOGIE TRATTATE PRESSO IL CNAO 191

Appendice B 193

CODICE MATLAB 193

B.1 ESTRAZIONE DEI DATI UTILI DAI FILE DICOM DEL PAZIENTE..... 193

B.2 ANALISI DELLA CT INIZIALE DEL PAZIENTE 202

Elenco delle figure

CAPITOLO 1

Fig. 1.1 – Sezioni d'urto di effetto fotoelettrico, effetto Compton e produzione di coppie al variare dell'energia del fotone incidente e del numero atomico Z del target per fenomeni di interazione radiazione-materia. 5

Fig. 1.2 – Andamento del coefficiente di attenuazione lineare al variare dell'energia del fotone incidente nel caso di target in piombo. Sono mostrati i contributi di effetto fotoelettrico, effetto Compton e produzione di coppie che si sommano a dare il coefficiente di attenuazione totale. 6

Fig. 1.3 – Curva di dose da fotoni al variare dello spessore attraversato. 7

Fig. 1.4 – A sinistra: stopping power di protoni in acqua. A destra: distribuzione di ionizzazioni generate in acqua da protoni di 100 MeV. 8

Fig. 1.5 – Confronto fra curve di dose depositata al variare della profondità per fotoni, protoni e ioni carbonio. 10

Fig. 1.6 – Sovrapposizione di picchi Bragg modulati a formare il profilo di SOBP in un fantoccio d'acqua. 11

Fig. 1.7 – Rappresentazione 3D della distribuzione di dose in profondità calcolate in un fantoccio d'acqua con protoni di 50 MeV senza (a sinitra) e con (a destra) la modulazione del picco Bragg. 11

Fig. 1.8 – Confronto della distribuzione di dose in profondità fra protoni con SOBP e fotoni. 12

Fig. 1.9 – Rotture singole (single strand break) e doppie (double strand break) delle catene del DNA. 13

Fig. 1.10 – Meccanismi di interazione diretta e indiretta della radiazione con il DNA. 14

Fig. 1.11 – Rappresentazione schematica di tracce di particelle a diversa densità di ionizzazione, paragonate alle dimensioni di bersagli biologici di interesse. 15

Fig. 1.12 – Curve di sopravvivenza di cellule irradiate con raggi X, protoni e ioni elio. 16

Fig. 1.13 – Curve di sopravvivenza e definizione del valore RBE. 16

Fig. 1.14 – Valori di RBE in funzione del LET per inattivazione cellulare al 10% di sopravvivenza, per varie particelle. 17

Fig. 1.15 – Valori di OER in funzione del LET al 10% di sopravvivenza per cellule umane. 18

Fig. 1.16 – Confronto fra dose assorbita e dose effettiva somministrata tenendo conto del fattore RBE. 19

Fig. 1.17 – Valutazione in fase di pianificazione della dose somministrata con un campo di raggi X e con un campo di protoni a confronto per il trattamento di un tumore del distretto cerebrale. Le curve isodose sono rappresentate con colori differenti. 20

Fig. 1.18 – Valutazione in fase di pianificazione della dose somministrata per un trattamento completo con IMRT e con adroterapia a confronto, per la cura di un tumore del distretto cerebrale. 20

CAPITOLO 2

Fig. 2.1 – A sinistra: foto dell'ingresso del centro. A destra: modello del complesso del CNAO. 25

Fig. 2.2 – Schema dell'iniettore e dell'acceleratore principale del fascio presenti al CNAO. 26

Fig. 2.3 – A sinistra: modello completo dell'acceleratore e delle linee di trasporto di CNAO. A destra: focus sulla HEBT: si posso distinguere le tre linee orizzontali e la linea verticale che trasportano il fascio fino alle tre sale di trattamento. 29

Fig. 2.4 – Foto della sala sincrotrone 31

Fig. 2.5 – Schema del sistema attivo di distribuzione del fascio. 32

Fig. 2.6 – Schema del Dose Delivery System (DDS). 33

Fig. 2.7 – Schema del DDS e del nozzle della linea HEBT. 33

Fig. 2.8 – A sinistra: SOBP per un fascio di protoni a 70 MeV senza ripple filter. A destra: modello di ripple filter. 34

Fig. 2.9 – Paziente immobilizzato sul plate in fibra di carbonio con una maschera creata ad hoc 36

Fig. 2.10 – A sinistra: foto che ritrae i tre sistemi del CAPH presenti in sala di trattamento per il posizionamento del paziente. A destra: immagine del tracking ottico effettuato dal sistema OTS. 37

Fig. 2.11 – A sinistra: Sistema PVS per il posizionamento del paziente in sala 1 e sala 3. Nella parte alta dell'immagine, sono visibili anche le telecamere del sistema OTS. A destra: sistema ad arco con funzione analoga utilizzato in sala 2. In alto a sinistra, è visibile il nozzle della linea verticale. 38

Fig. 2.12 – A sinistra: esempi di DVH di alcuni organi. A destra: curve isodose corrispondenti ai contorni dei vari organi disegnati sulla CT. 40

Fig. 2.13 – Definizioni dei volumi utilizzati classicamente in radioterapia. 41

CAPITOLO 3

Fig. 3.1 – Layout della strumentazione utilizzata nel progetto INSIDE, adattata al nozzle della linea HEBT del CNAO. 49

Fig. 3.2 – A sinistra: simulazione FLUKA per comparare la distribuzione di dose (linea nera continua) con il profilo longitudinale di attività β^+ (linea rossa tratteggiata) per protoni da 95 MeV su un fantoccio in PMMA. A destra: simulazione FLUKA per comparare la distribuzione di dose (area tratteggiata) con il profilo longitudinale di particelle secondarie cariche (linea nera continua). In blu è evidenziata la posizione d'ingresso del fascio nella superficie del PMMA, mentre in giallo è indicata la posizione del picco Bragg. 51

Fig. 3.3 – Schema del setup per la verifica della posizione del paziente con il sistema He-Check. I picchi Bragg di elio e carbonio non sono in scala. 54

Fig. 3.4 –Confronto della dose depositata dal carbonio nel paziente con uno SOBP (in blu) e della corrispondente depositata dall'elio (in rosso), supponendo un fascio misto di carbonio con aggiunta di 10% di elio. 55

Fig. 3.5 – Setup sperimentale per la misura del range delle particelle. Le dimensioni sono riportate in [mm]. 56

Fig. 3.6 – Confronto fra simulazioni e misure sperimentali del numero di fotoni per pixel misurato per un fascio di carbonio da 226.9 MeV/nucleone e $5 \cdot 10^6$ primari, incidente su uno spessore aggiuntivo di acqua di 20 cm per simulare la produzione di frammenti che avviene in un paziente, e per un fascio di protoni da 226.5 MeV e $5 \cdot 10^5$ primari. 58

Fig. 3.7 – Immagini ottenute scansionando un fascio di protoni a 118.2 MeV lungo la direzione y a intervalli regolari di 10 mm. Da sinistra, le immagini sono state acquisite rispettivamente irraggiando direttamente lo scintillatore, interponendo uno spessore aggiuntivo d'acqua di 1 mm a parziale copertura dello scintillatore e, infine, uno spessore analogo di 2 mm. 59

CAPITOLO 4

Fig. 4.1 – Tomografo per esame CT. 65

Fig. 4.2 – Profilo di intensità misurata dal detector e generazione del profilo di attenuazione. 66

Fig. 4.3 – Acquisizione CT a spirale. 67

Fig. 4.4 – Valori HU per i principali organi e tessuti umani. 68

Fig. 4.5 – Fantoccio CIRS Electron Density Phantom per la calibrazione delle unità HU in CT. 69

Fig. 4.6 – Ricostruzione dell'immagine CT di una fetta (slice) assiale del volume scansionato. 69

Fig. 4.7 –Esempi di immagini fornite dalla CT: in alto, a sinistra la ricostruzione volumetrica e a destra il piano assiale; in basso, i piani sagittale e frontale. 70

Fig. 4.8 – Artefatti delle immagini CT. 72

Fig. 4.9 – Prospettiva di osservazione delle immagini CT. Nel presente caso, il paziente è disposto sul lettino in posizione HFS (head first supine). 74

Fig. 4.10 – Esempio di curva di calibrazione nel caso HU con modalità di acquisizione head e WEPL per ioni carbonio. Le altre curve hanno un andamento molto simile a quella rappresentata. 76

Fig. 4.11 – Illustrazione grafica mediante il visualizzatore Volume Viewer di MATLAB della ricostruzione tridimensionale del volume scansionato di un paziente. Sul lato sinistro sono visibili anche i tre piani che permettono di analizzare le tre sezioni principali (assiale, frontale e sagittale). 79

Fig. 4.12 – Procedura di registrazione eseguita con RayStation 6. È possibile verificare la bontà della registrazione automatica fatta dal software confrontando, in arancione e in blu, le due CT sovrapposte del paziente. Inoltre, a destra, vengono mostrate le varie ROI disegnate, mentre in basso sono riportate alcune informazioni di base sulle due CT selezionate per la registrazione. 85

CAPITOLO 5

Fig. 5.1 – Esempi di sistemi di coordinate IEC che è possibile definire per le varie parti mobili di apparecchiature utilizzate in radioterapia, secondo lo standard IEC 61217. 89

Fig. 5.2 – Gerarchia dei sistemi di riferimento IEC utili per rappresentare l'assetto di trattamento al CNAO. 90

Fig. 5.3 – Schema di funzionamento di un gantry. 91

Fig. 5.4 – Orientazione del sistema di coordinate IEC fisso in relazione al punto di installazione del gantry all'interno della sala di trattamento. 92

Fig. 5.5 – Orientazione del sistema di riferimento IEC del gantry rispetto al sistema IEC fisso, quando $\theta_g = +90°$. 93

Fig. 5.6 – Rappresentazione dell'orientazione del sistema di riferimento IEC del supporto porta-paziente e dei relativi angoli di rotazione pitch, roll e yaw. 95

Fig. 5.7 – Orientazione del sistema di riferimento IEC del supporto porta-paziente rispetto al sistema IEC fisso, quando è applicata al supporto una generica rotazione positiva di angolo θ_s. 96

Fig. 5.8 – Assi e piani anatomici del corpo umano. 97

Fig. 5.9 – Orientazione degli assi del sistema di riferimento IEC del paziente nei casi HFS e HFP, rispetto al sistema di riferimento IEC del lettino. 98

Fig. 5.10 – Orientazione degli assi del sistema di riferimento DICOM del paziente nei casi HFS e HFP, rispetto al sistema di riferimento IEC del lettino. 99

Fig. 5.11 – Gerarchia completa dei sistemi di riferimento utili per rappresentare l'assetto di trattamento al CNAO. 100

Fig. 5.12 – Rappresentazione schematizzata della matrice 3D di voxel, ricostruita a partire dal volume CT scansionato. 103

Fig. 5.13 – Orientazione della prima riga e della prima colonna della matrice rispetto agli assi del sistema di riferimento DICOM del paziente, nei quattro casi: HFS, HFP, FFS, FFP. 104

CAPITOLO 6

Fig. 6.1 – Intersezioni di un segmento AB con una griglia 2D. 108

Fig. 6.2 – Esempi di intersezione di una griglia con un segmento AB, sfruttando la sua equazione parametrica. 109

Fig. 6.3 – Intersezioni di un segmento AB con una griglia tridimensionale. I punti di intersezione con i piani del reticolo sono evidenziati con un pallino rosso. .. 111

Fig. 6.4 – Esempio di mappa 2D di valori WEPL degli spot del piano di trattamento..... 119

Fig. 6.5 – Proiezione 2D del volume CT tridimensionale 120

Fig. 6.6 – Tracciamento del raggio dello spot e dei raggi dei subspot, originati dal punto sorgente S. 122

Fig. 6.7 – A sinistra: griglia simulata degli spot che possono essere definiti nel piano di trattamento, quando vengono utilizzati ioni carbonio (spaziatura = 2 mm). Ogni punto blu vuoto rappresenta la posizione all'interno della griglia in cui può essere collocato uno spot del piano di trattamento. A destra: l'area circolare (delimitata in verde) indica la reale dimensione del fascio nella simulazione, quando viene irraggiato lo spot (0,0), colorato sempre in verde. Come si può vedere, all'interno della sezione circolare cadono altri 20 spot della griglia, rappresentati dai punti blu pieni. 123

Fig. 6.8 – A sinistra: griglie simulate degli spot, rappresentati dai punti blu vuoti, e dei subspot, rappresentati dai punti rossi vuoti. Nel caso di ioni carbonio e molteplicità M=2, la spaziatura della griglia di spot è pari a 2 mm, mentre quella della griglia di subspot è di 1 mm, dunque le posizioni degli spot si sovrappongono ad alcune dei subspot. A destra: l'area circolare (delimitata in verde) indica la reale dimensione del fascio nella simulazione, quando viene irraggiato lo spot (0,0), colorato sempre in verde. All'interno di tale sezione circolare cadono altri 20 spot della griglia, rappresentati dai punti blu pieni, e 89 subspot della griglia (nel caso M=2), rappresentati dai punti rossi pieni. 125

Fig. 6.9 – L'immagine mostra l'irraggiamento di due spot, adiacenti nella griglia, di coordinate (0,0) e (2,0) (punti verdi). L'area in giallo rappresenta la porzione di fascio che è in comune nei due irraggiamenti. Nella simulazione, dunque, il calcolo del WEPL di tutti gli spot (pallini blu pieni) e i subspot (pallini rossi pieni) che ricadono nell'area evidenziata dovrebbe essere ripetuto due volte; invece, se si calcola prima il WEPL di tutti i subspot della griglia e poi si procede trovare il $\overline{\mathrm{WEPL}}$ degli spot di interesse (ovvero quelli del piano di trattamento), il tempo di calcolo viene notevolmente ridotto, poiché i subspot vengono valutati un'unica volta. 125

Fig. 6.10 – Esempio di mappa 2D di valori WEPL dei subspot simulati. 126

Fig. 6.11 – Esempio di mappa 2D di valori WEPL mediati ($\overline{\mathrm{WEPL}}$) degli spot del piano di trattamento. 128

Fig. 6.12 – Rappresentazione delle regioni selezionate all'interno delle CT al fantoccio CIRS per valutare le fluttuazioni dovute al rumore elettronico. 130

Fig. 6.13 – A sinistra: sezione longitudinale del fantoccio CIRS, rappresentata a partire dalla matrice di voxel della seconda scansione (CIRS2). A destra: rappresentazione della medesima sezione longitudinale della matrice differenza CIRS2 – CIRS1; in questo modo sono visibili gli effetti di bordo associati ad uno spostamento indesiderato del fantoccio nelle due scansioni. In grigio si hanno le regioni a $\Delta HU=0$, in nero quelle a $\Delta HU<0$ e in bianco a $\Delta HU>0$. 133

Fig. 6.14 – A sinistra: immagine di una fetta della CT di un paziente con la rappresentazione del relativo contorno della struttura 'EXTERNAL' (in rosso), disegnato con un software per la visualizzazione e l'elaborazione delle immagini medicali. Al centro: immagine, ottenuta in MATLAB, della medesima fetta con la rappresentazione dei punti (in bianco) estratti dal file RT-STRUCT che definiscono il contorno. A destra: immagine, ottenuta in MATLAB, della rappresentazione della medesima fetta della matrice Contour Volume; la sagoma bianca definisce il contorno della struttura 'EXTERNAL' in tale fetta ed è stata ottenuta unendo in sequenza con una linea spezzata i punti evidenziati nell'immagine centrale e riempiendola (in bianco: voxel con valore 1; in nero: voxel con valore 0). 135

Fig. 6.15 – A sinistra: ricostruzione tridimensionale della scansione CT di un paziente. Al centro: rappresentazione della matrice Contour Volume costruita a partire dalla struttura 'EXTERNAL' del paziente. A destra: ricostruzione tridimensionale del volume CT scontornato grazie alla matrice Contour Volume. 136

Fig. 6.16 – Le due immagini simulano il tracciamento delle medesime traiettorie di irraggiamento (in giallo) all'interno di due diverse CT dello stesso paziente. Il bersaglio tumorale è raffigurato in verde, lungo la traiettoria del fascio. Le regioni evidenziate in rosso rappresentano il volume del paziente scontornato attraverso la struttura 'EXTERNAL'. Come si può osservare, nella CT1 il fascio esce prima dal bordo della struttura che non dalla superficie reale del paziente: questo rappresenta un artefatto di simulazione che ne inficia il risultato. 143

CAPITOLO 7

Fig. 7.1 – Immagine del fantoccio CATPHAN 600. 146

Fig. 7.2 – Mappa dei WEPL mediati degli spot per il campo di irraggiamento laterale (campo 1) del fantoccio. 147

Fig. 7.3 – Mappa dei WEPL mediati degli spot per il campo di irraggiamento frontale (campo 2) del fantoccio. Nelle mappe generate attraverso l'irraggiamento frontale sono visibili, in giallo, i piedini del fantoccio. 147

Fig. 7.4 – Mappa delle differenze di WEPL mediate degli spot per il campo di irraggiamento laterale (campo 1) del fantoccio. Le differenze sono calcolate come i WEPL della CT iniziale meno quelli della CT di rivalutazione. 149

Fig. 7.5 – Mappa delle differenze di WEPL mediate degli spot per il campo di irraggiamento frontale (campo 2) del fantoccio. 149

Fig. 7.6 – Mappa delle differenze di WEPL mediate degli spot per il campo di irraggiamento laterale (campo 1) del fantoccio, limitando l'intervallo visualizzato nella barra di colore a [-5 mm; 5 mm]..... 150

Fig. 7.7 – Mappa delle differenze di WEPL mediate degli spot per il campo di irraggiamento frontale (campo 2) del fantoccio, limitando l'intervallo visualizzato nella barra di colore a [-5 mm; 5 mm]..... 151

Fig. 7.8 – Mappa delle differenze di WEPL mediate degli spot per il campo di irraggiamento laterale (campo 1) del fantoccio, ottenuta con una traslazione aggiuntiva pari a IS = z_d = +1.5 mm..... 152

Fig. 7.9 – Medesima mappa della figura 7.8, ma con la barra di colore limitata all'intervallo [-5 mm; 5 mm]..... 153

Fig. 7.10 – Mappa delle differenze di WEPL mediate degli spot per il campo di irraggiamento laterale (campo 1) del fantoccio, ottenuta con una traslazione aggiuntiva pari a IS = z_d = -1 mm. 154

Fig. 7.11 – Medesima mappa della figura 7.10 ma con la barra di colore limitata all'intervallo [-5 mm; 5 mm]..... 154

Fig. 7.12 – Mappa delle differenze di WEPL mediate degli spot per il campo di irraggiamento frontale (campo 2) del fantoccio, ottenuta con una traslazione aggiuntiva pari a RL = x_d = +0.5 mm. 155

Fig. 7.13 – Medesima mappa della figura 7.12 ma con la barra di colore limitata all'intervallo [-5 mm; 5 mm]..... 156

Fig. 7.14 – Mappa delle differenze di WEPL mediate degli spot per il campo di irraggiamento frontale (campo 2) del fantoccio, ottenuta con una traslazione aggiuntiva pari a RL = x_d = -1 mm. 157

Fig. 7.15 – Medesima mappa della figura 7.14 ma con la barra di colore limitata all'intervallo [-5 mm; 5 mm]..... 157

Fig. 7.16 – Mappa delle differenze di WEPL dei subspot per il campo di irraggiamento frontale (campo 2) del fantoccio, ottenuta con una traslazione aggiuntiva pari a RL = x_d = -1 mm. 159

Fig. 7.17 – Rendering 3D del volume CT del paziente 1 attraversato dai raggi del fascio del campo selezionato. 162

Fig. 7.18 – A sinistra: mappa delle posizioni degli spot del campo di trattamento selezionato per il paziente 1. A destra: immagine di una fetta sagittale del volume CT in cui sono state tracciate le traiettorie dei raggi del fascio. 162

Fig. 7.19 – Rappresentazione delle medesime fette assiali della CT iniziale e della CT di rivalutazione del paziente 1. Nel cerchio colorato è evidenziata l'area in cui si è verificata la principale variazione anatomica. 163

Fig. 7.20 – Rappresentazione delle medesime fette assiali della CT iniziale e della CT di rivalutazione del paziente 1. Nel cerchio colorato è evidenziata l'area in cui si è verificata la principale variazione anatomica. 163

Fig. 7.21 – Mappa delle differenze di WEPL dei subspot del paziente 1. 164

Fig. 7.22 – A sinistra: mappa delle differenze di WEPL mediate degli spot del paziente 1. A destra: medesima mappa, in cui però tutti i ΔWEPL compresi nell'intervallo [-5 mm; 5 mm] sono stati rappresentati con il colore associato al valore ΔWEPL=0 mm (ovvero in rosso scuro), in modo da lasciare in evidenza solo le variazioni più significative. 164

Fig. 7.23 – A sinistra: mappa delle posizioni degli spot del campo di trattamento selezionato per il paziente 2. A destra: immagine di una fetta sagittale del volume CT in cui sono state tracciate le traiettorie dei raggi del fascio. 166

Fig. 7.24 – Rappresentazione della medesima fetta assiale della CT iniziale e della CT di rivalutazione del paziente 2. Nei cerchi rossi e verdi sono evidenziate le aree in cui si sono verificate le principali variazioni anatomiche. 166

Fig. 7.25 – Mappa delle differenze di WEPL dei subspot del paziente 2. 167

Fig. 7.26 – A sinistra: mappa delle differenze di WEPL mediate degli spot del paziente 2. A destra: medesima mappa, in cui però tutti i ΔWEPL compresi nell'intervallo [-5 mm; 5 mm] sono stati rappresentati con il colore associato al valore ΔWEPL=0 mm (ovvero in rosso), in modo da lasciare in evidenza solo le variazioni più significative. 167

Fig. 7.27 – A sinistra: mappa delle posizioni degli spot del campo di trattamento selezionato per il paziente 3. A destra: immagine di una fetta sagittale del volume CT in cui sono state tracciate le traiettorie dei raggi del fascio. 169

Fig. 7.28 – Rappresentazione delle medesime fette assiali della CT iniziale e della CT di rivalutazione del paziente 3. Nel cerchio colorato è evidenziata l'area in cui si è verificata la principale variazione anatomica..... 169

Fig. 7.29 – Rappresentazione delle medesime fette assiali della CT iniziale e della CT di rivalutazione del paziente 3. Nel cerchio colorato è evidenziata l'area in cui si è verificata la principale variazione anatomica..... 169

Fig. 7.30 – Rappresentazione delle medesime fette assiali della CT iniziale e della CT di rivalutazione del paziente 3. Nel cerchio colorato è evidenziata l'area in cui si è verificata la principale variazione anatomica..... 170

Fig. 7.31 – Rappresentazione delle medesime fette assiali della CT iniziale e della CT di rivalutazione del paziente 3. Nel cerchio colorato è evidenziata l'area in cui si è verificata la principale variazione anatomica..... 170

Fig. 7.32 – Mappa delle differenze di WEPL dei subspot del paziente 3. 171

Fig. 7.33 – A sinistra: mappa delle differenze di WEPL mediate degli spot del paziente 3. A destra: medesima mappa, in cui però tutti i ΔWEPL compresi nell'intervallo [-5 mm; 5 mm] sono stati rappresentati con il colore associato al valore ΔWEPL=0 mm (ovvero in azzurro), in modo da lasciare in evidenza solo le variazioni più significative. 171

Fig. 7.34 – A sinistra: mappa delle posizioni degli spot del campo di trattamento selezionato per il paziente 4. A destra: immagine di una fetta sagittale del volume CT in cui sono state tracciate le traiettorie dei raggi del fascio. 173

Fig. 7.35 – Rappresentazione delle medesime fette assiali della CT iniziale e della CT di rivalutazione del paziente 4. Nel cerchio colorato è evidenziata l'area in cui si è verificata la principale variazione anatomica..... 173

Fig. 7.36 – Rappresentazione delle medesime fette assiali della CT iniziale e della CT di rivalutazione del paziente 4. Nel cerchio colorato è evidenziata l'area in cui si è verificata la principale variazione anatomica. 174

Fig. 7.37 – Mappa delle differenze di WEPL dei subspot del paziente 4. 174

Fig. 7.38 – A sinistra: mappa delle differenze di WEPL mediate degli spot del paziente 4. A destra: medesima mappa, in cui però tutti i ΔWEPL compresi nell'intervallo [-5 mm; 5 mm] sono stati rappresentati con il colore associato al valore ΔWEPL=0 mm (ovvero in verde chiaro), in modo da lasciare in evidenza solo le variazioni più significative..... 175

Fig. 7.39 – A sinistra: mappa delle posizioni degli spot del campo di trattamento selezionato per il paziente 5. A destra: immagine di una fetta sagittale del volume CT in cui sono state tracciate le traiettorie dei raggi del fascio. 176

Fig. 7.40 – Rendering 3D del volume ricostruito della CT iniziale (a sinistra) e della CT di rivalutazione (a destra) per il paziente 5. Confrontando le due immagini, è possibile notare l'aumento di peso del paziente. 177

Fig. 7.41 – Rappresentazione della medesima fetta assiale della CT iniziale e della CT di rivalutazione del paziente 5. Nel cerchio colorato è evidenziata l'area in cui si è verificata la principale variazione anatomica. 177

Fig. 7.42 – Mappa delle differenze di WEPL dei subspot del paziente 5. 178

Fig. 7.43 – A sinistra: mappa delle differenze di WEPL mediate degli spot del paziente 5. A destra: medesima mappa, in cui però tutti i ΔWEPL compresi nell'intervallo [-5 mm; 5 mm] sono stati rappresentati con il colore associato al valore ΔWEPL=0 mm (ovvero in rosso), in modo da lasciare in evidenza solo le variazioni più significative..... 178

Fig. 7.44 – A sinistra: mappa delle posizioni degli spot del campo di trattamento selezionato per il paziente 6. A destra: immagine di una fetta frontale del volume CT in cui sono state tracciate le traiettorie dei raggi del fascio; per comprendere il posizionamento del paziente, nella CT è stata indicata la direzione cranio-caudale. 180

Fig. 7.45 – Rappresentazione della medesima fetta frontale della CT iniziale e della CT di rivalutazione del paziente 6. Nel cerchio colorato è evidenziata l'area in cui si è verificata la principale variazione anatomica. 180

Fig. 7.46 – Mappa delle differenze di WEPL dei subspot del paziente 6. 181

Fig. 7.47 – A sinistra: mappa delle differenze di WEPL mediate degli spot del paziente 6. A destra: medesima mappa, in cui però tutti i ΔWEPL compresi nell'intervallo [-5 mm; 5 mm] sono stati rappresentati con il colore associato al valore ΔWEPL=0 mm (ovvero in azzurro), in modo da lasciare in evidenza solo le variazioni più significative..... 181

Elenco delle tabelle

CAPITOLO 1

Tab. 1.1 – Valori di LET di alcune particelle al variare dell'energia. 9

CAPITOLO 2

Tab. 2.1 – Principali parametri medici e fisici nominali del fascio. [4] 30

CAPITOLO 4

Tab. 4.1 – Esempi di alcuni tag DICOM per la classificazione dei dati medicali. [14] 64

Tab. 4.2 – Valori di calibrazione HU – WEPL utilizzati al CNAO. 76

CAPITOLO 5

Tab. 5.1 – Orientazione degli assi del sistema di riferimento IEC del gantry 94

CAPITOLO 6

Tab. 6.1 – Numero di spot e subspot simulati che ricadono all'interno dell'area circolare di raggio R, al variare della molteplicità M da 2 a 5, nei casi in cui si utilizzino ioni carbonio oppure protoni per il trattamento. 124

Tab. 6.2 – Numero di voxel contenuti nelle regioni selezionate all'interno delle CT al fantoccio CIRS per valutare le fluttuazioni dovute al rumore elettronico. 130

Tab. 6.3 – Calcolo del valore medio di HU e della relativa deviazione standard all'interno di ciascuna delle regioni selezionate, per ognuna delle scansioni ripetute al fantoccio. Tutti i valori riportati sono in unità [HU]. 131

Tab. 6.4 – Calcolo del valore medio di HU, della relativa varianza e deviazione standard, e dei valori HU minimi e massimi all'interno di ciascuna delle regioni selezionate, per ogni matrice di voxel data dalla differenza fra la scansione presa in considerazione e quella di riferimento (CT 1). Tutti i valori riportati sono in unità [HU]. 132

CAPITOLO 7

Tab. 7.1 – Informazioni relative alle impostazioni del piano di trattamento e del campo selezionato per la simulazione del paziente 1. 161

Tab. 7.2 – Informazioni relative alle impostazioni del piano di trattamento e del campo selezionato per la simulazione del paziente 2. 165

Tab. 7.3 – Informazioni relative alle impostazioni del piano di trattamento e del campo selezionato per la simulazione del paziente 3. 168

Tab. 7.4 – Informazioni relative alle impostazioni del piano di trattamento e del campo selezionato per la simulazione del paziente 4. 172

Tab. 7.5 – Informazioni relative alle impostazioni del piano di trattamento e del campo selezionato per la simulazione del paziente 5. 176

Tab. 7.6 – Informazioni relative alle impostazioni del piano di trattamento e del campo selezionato per la simulazione del paziente 6. 179

APPENDICE A

Tab. A.1 – Statistiche suddivise per il tipo di particella utilizzata nel trattamento. 191

Tab. A.2 – Statistiche suddivise per tipologia di protocollo e descrizione della terapia effettuata 191

Abstract

The verification of the correct dose distribution released into the target volume inside the patient is one of the main issues in radiation therapy, especially when hadrons are used (hadrontherapy), and the research is very active for this purpose.
Currently, one of the most interesting innovative proposals is called He-Check: this technique ensures a real-time verification of the patient position during the beam delivery and is based on a helium and carbon ions mixed beam treatment.
The aim of this work is the qualitative and quantitative validation of this method on selected clinical cases, through MATLAB numerical simulations (with the help of RayStation software). These are based on the generation and study of 2D-maps calculated in terms of WEPL (*Water Equivalent Path Length*) that helium should travel through the whole patient volume, along the irradiation trajectories planned for the treatment. The WEPL value takes into account also the density of the crossed tissues. The irradiated volume is reconstructed directly from CT (*Computed Tomography*) images as a 3D voxel matrix.
Each patient is analysed comparing the WEPL maps obtained projecting the same beam through 2 different CT (initial and revaluation) volumes: WEPL weighted differences in absolute value greater than 5mm show the probable presence of significant anatomical variations or a patient positioning error. The simulation sensitivity has been tested on a rigid phantom.
Moreover, CT reconstruction and simulation artefacts can be found in the WEPL maps, modifying their real values: different potential sources of error are presented and, where possible, corrected. The simulation method strongly depends in particular on the patient's volume contouring process, required to eliminate any electronic fluctuation in the air HU values in the CT reconstruction, and on the rigid registration process, required to superimpose two different CT volumes.

Sommario

In ambito radioterapico, in particolar modo nella radioterapia con adroni (adroterapia), un aspetto particolarmente delicato e in via di continuo miglioramento è il controllo della corretta somministrazione di dose al target tumorale nel paziente.
Attualmente, fra le proposte innovative presentate a tal proposito, vi è l'He-Check, un metodo di verifica in tempo reale della posizione del bersaglio irradiato all'interno del paziente, basato sull'utilizzo di un fascio misto di ioni carbonio ed elio.
Lo scopo del presente lavoro è la validazione qualitativa e quantitativa di tale metodo su casi clinici, mediante simulazioni numeriche elaborate con MATLAB (e con il supporto del software RayStation). Esse sono eseguite generando e studiando mappe 2D di WEPL (*Water Equivalent Path Length*), ovvero di cammini acqua-equivalenti, che percorrerebbe l'elio attraverso il volume del paziente, lungo le traiettorie di irraggiamento pianificate per il trattamento. Il WEPL non corrisponde al percorso geometrico reale, poiché tiene conto anche della densità dei tessuti attraversati. Il volume da irraggiare è ricostruito direttamente da esami CT (*Tomografia Computerizzata*).
Per ciascun paziente si confrontano le mappe di WEPL ottenute dalla proiezione dei volumi tridimensionali di due diverse CT (iniziale e di rivalutazione): differenze mediate di WEPL in modulo >5mm evidenziano la probabile presenza di variazioni anatomiche nel paziente o un errore nel suo posizionamento. Test effettuati su un fantoccio rigido mostrano una buona sensibilità del metodo di simulazione.
Inoltre, nelle mappe è possibile incorrere in artefatti di ricostruzione CT e di simulazione che alterano i reali valori ΔWEPL: sono state individuate le principali fonti di errore che influenzano le simulazioni e, dove possibile, è stata proposta una soluzione correttiva. In particolare, le simulazioni risultano dipendere fortemente dal processo di scontornamento del volume del paziente, indispensabile per eliminare fluttuazioni elettroniche dell'aria nella ricostruzione CT, e dal processo di registrazione, necessario per sovrapporre due CT differenti.

Introduzione

Il presente lavoro, svolto presso il Centro Nazionale di Adroterapia Oncologia (CNAO), è finalizzato alla validazione su casi clinici, trattati presso il centro, del metodo He-Check, una tecnica innovativa elaborata allo scopo di verificare in tempo reale, durante il trattamento stesso, il corretto posizionamento del paziente. L'analisi è stata eseguita tramite simulazioni numeriche basate su esami CT (Tomografia Computerizzata) di alcuni casi clinici selezionati per lo studio.

A tale scopo saranno passati in rassegna dapprima i fondamenti teorici alla base dell'interazione radiazione-materia e delle caratteristiche fisiche del rilascio di dose all'interno del volume bersaglio; alla luce di ciò, saranno mostrati i principali vantaggi forniti dall'adroterapia (capitolo 1).

Sarà presentato il layout di CNAO, con le relative caratteristiche dell'acceleratore e del sistema di distribuzione della dose, al fine di comprendere i criteri e i parametri che guidano la progettazione di un piano di terapia e successivamente l'erogazione del fascio in sala di trattamento (capitolo 2).

Nel capitolo 3 verrà introdotto il delicato tema del corretto posizionamento del paziente, con le varie fonti di errore che possono influenzarlo, e saranno presentate alcune delle innovative tecniche, attualmente in fase di studio, ideate a tale scopo: fra queste c'è l'He-Check. Si procederà illustrando gli obiettivi del presente lavoro e gli step principali della sequenza di simulazione con cui verranno analizzati i pazienti.

Nei capitoli 4 e 5, saranno mostrati gli strumenti che sono stati utilizzati e i file contenenti le informazioni relative al piano di terapia e alle CT di ogni paziente. Si spiegherà come estrarre da essi i dati necessari e come sfruttare questi ultimi per replicare all'interno delle simulazioni l'assetto di trattamento realmente impostato, seguendo le convenzioni IEC e DICOM che stabiliscono l'orientamento dei sistemi di coordinate classicamente utilizzati in radioterapia.

Si procederà illustrando nel dettaglio i vari algoritmi implementati all'interno del software di calcolo MATLAB per eseguire le simulazioni numeriche (capitolo 6). Inoltre, saranno discusse le varie fonti di errore presenti, legate sia alle tecniche di ricostruzione

delle immagini CT sia agli algoritmi di simulazione utilizzati. Si presenteranno le soluzioni correttive adottate per arginare tali problemi, dove possibile.
Nel capitolo 7, inizialmente saranno illustrati i vari test eseguiti su un fantoccio rigido al fine di valutare la sensibilità del metodo di simulazione sviluppato. Successivamente, saranno presentati e discussi i risultati più significativi ottenuti dall'analisi dei principali casi clinici selezionati per il presente studio.
Infine, nel capitolo 8, si trarranno le conclusioni finali relative a tutto il lavoro svolto e verranno indicati gli aspetti che dovranno essere approfonditi in seguito e gli sviluppi futuri legati a questa tesi e, più in generale, all'He-Check.
In appendice, saranno riportati anche alcuni dei codici MATLAB, implementati nel corso del presente lavoro al fine di eseguire le simulazioni numeriche, e alcune statistiche riguardanti i pazienti trattati presso il CNAO.

Capitolo 1

L'ADROTERAPIA

In questo capitolo verrà presentata l'adroterapia come tecnica di trattamento per i pazienti affetti da tumore. Saranno illustrate le caratteristiche peculiari di questo tipo di cura e i vantaggi rispetto alla classica radioterapia con fotoni, sulla base dei diversi meccanismi di interazione con la materia e con il tessuto biologico

1.1. RADIOTERAPIA PER LA CURA DEI TUMORI

Con il termine radioterapia si indicano tutte le terapie mediche che fanno uso di radiazioni ionizzanti. Di gran lunga più diffusa è quella in ambito oncologico, al fine di trattare e controllare alcune forme di tumore localizzate. Essa viene spesso utilizzata in combinazione con chirurgia, chemioterapia e altri tipi di terapie per ottenere e garantire il miglior controllo locale del tumore.
Il principio base di tale tipo di terapia si fonda sull'utilizzo di fasci penetranti di radiazione che, interagendo con le cellule del tessuto tumorale (bersaglio), ne danneggiano il DNA e conseguentemente ne provocano la morte.
Quando la radiazione attraversa una certa porzione di materia, rilascia energia lungo il suo percorso. Il rapporto fra l'energia media impartita dalla radiazione ionizzante e la massa della porzione di materia in cui questa viene distribuita è definito dose assorbita e si misura in gray [Gy] (1 Gy= 1 J/kg). Maggiore è la dose rilasciata dalla radiazione nella materia, maggiore sarà il danno provocato.

L'aspetto fondamentale da valutare con estrema attenzione è che la radiazione deposita dose non solo nei tessuti tumorali, ma in tutti i tessuti che essa attraversa: se, per raggiungere il volume bersaglio pianificato per la terapia, la radiazione deve attraversare regioni più superficiali (condizione quasi sempre vera a meno che non si tratti di melanomi o tumori posti in prossimità dell'epidermide) o nel caso in cui tutta la radiazione non venga stoppata completamente nel volume bersaglio e prosegua oltre, si avrà un rilascio di dose anche a porzioni di tessuti biologici non voluti. L'obbiettivo principale è dunque quello di depositare più dose possibile nei tessuti tumorali per uccidere le cellule cancerose e contemporaneamente minimizzare la distruzione dei tessuti sani circostanti, salvaguardandoli dai danni provocati dalle radiazioni.
E' importante sottolineare che la radioterapia è applicabile solo in casi di neoplasie localizzate, dove può essere identificato e ben delimitato il volume da trattare, mentre non è utilizzabile contro metastasi diffuse nel corpo poiché si dovrebbe procedere all'irradiazione di ampie regioni senza avere un bersaglio ben delineato.

Esistono sostanzialmente due metodi diversi con cui si può far radioterapia:

- radioterapia a fasci esterni (o teleterapia): per mezzo di potenti macchine acceleratrici si producono fasci altamente energetici e collimati che vengono utilizzati per irraggiare il paziente dall'esterno, inviandoli sulla zona bersaglio da trattare;
- brachiterapia (o radioterapia interna): il volume bersaglio viene irradiato a livello locale tramite l'impiego di sorgenti radioattive incapsulate di piccole dimensioni (dette *semi*), che vengono posizionate in prossimità del volume target mediante impiantazione chirurgica.

Nel corso di questo lavoro, ci si occuperà solamente della prima tecnica.

1.2. RADIOTERAPIA CON FOTONI

La radioterapia convenzionale utilizza fasci esterni di fotoni molto energetici e penetranti che vengono adeguatamente indirizzati sul volume bersaglio identificato all'interno del paziente.
La dose impartita durante il trattamento completo si aggira attorno a 60-70 Gy (in base al tipo di tumore da trattare), frazionata in sedute da 2 Gy ciascuna. Il fascio viene erogato indirizzandolo in modo che esso vada a colpire la regione bersaglio pianificata per il trattamento.
Per comprendere gli effetti indotti dai fotoni all'interno del target irradiato durante un trattamento di radioterapia, è necessario partire dallo studio dei principi fisici dell'interazione radiazione-materia.
I fotoni incidenti interagiscono con la materia attraverso diversi meccanismi, in base alla loro energia e al numero atomico Z del bersaglio. Fra i principali, troviamo:

- Effetto fotoelettrico: predominante a basse energie e favorito per atomi del target a elevato Z;

- Effetto Compton: si verifica a energie intermedie e Z bassi;
- Creazione di coppie: è un processo a soglia che si verifica solo per energie del fotone incidente >1022 keV ed è favorito per Z elevati.

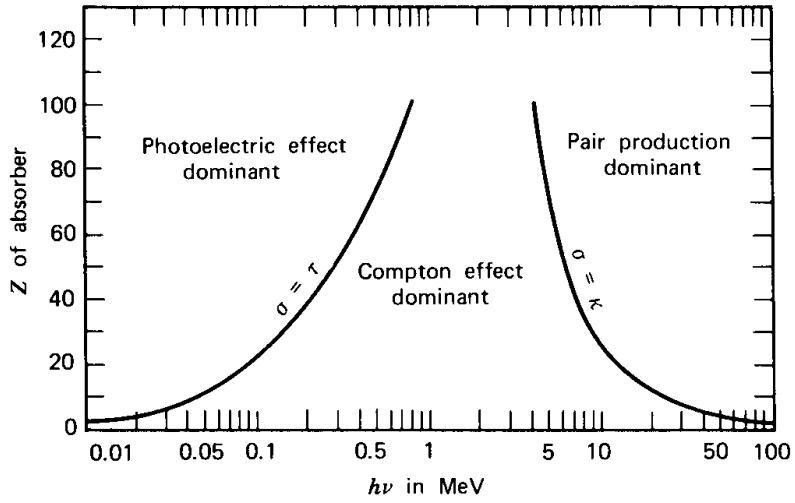

Fig. 1.1 *– Sezioni d'urto di effetto fotoelettrico, effetto Compton e produzione di coppie al variare dell'energia del fotone incidente e del numero atomico Z del target per fenomeni di interazione radiazione-materia.*

Tutti e tre i meccanismi sopra citati hanno come effetto principale la produzione di elettroni, i quali, essendo particelle cariche, sono i diretti responsabili della ionizzazione e dell'eccitazione degli atomi e delle molecole nella materia attraversata. I danni causati al passaggio del fascio primario di radiazione elettromagnetica sono, dunque, il frutto di un'interazione di tipo indiretto a seguito di uno di questi tre meccanismi.
In figura 1.1, è riportato il grafico che rappresenta il valore della sezione d'urto[1] per ciascuno di questi fenomeni al variare dell'energia del fotone incidente e del numero atomico Z del target. Per osservare l'effetto complessivo di questi processi, si vanno a sommare le loro singole sezioni d'urto a dare la sezione d'urto totale di assorbimento, che rappresenta la probabilità di avere un qualche tipo di interazione fotone-materia che porti alla rimozione del fotone dal fascio principale di radiazione:

$$\sigma_{ass} = \sigma_{fotoel} + \sigma_{compton} + \sigma_{coppie} \qquad (1.1)$$

Quando un fotone del fascio primario viene assorbito attraverso uno dei processi, l'intensità del fascio diminuisce. Se consideriamo un fascio di fotoni di intensità iniziale I_0 incidente su un target spesso, l'intensità del fascio all'interno del target si attenuerà esponenzialmente mano a mano che penetra in profondità secondo la legge:

[1] La sezione d'urto σ è una grandezza impiegata in fisica delle particelle per descrivere un processo di interazione o una reazione tra esse. Ha le dimensioni di un'area e si misura in barn [b] (1 b = 10^{-24} cm^2). Può essere immaginata come l'area fittizia attorno a una particella bersaglio che deve essere "colpita" dalla particella proiettile affinché avvenga la reazione fra le due. È una grandezza intrinseca del singolo processo ed è indice della probabilità che questo avvenga.

$$I(x) = I_0\, e^{-\mu x} \qquad \text{con} \qquad \mu = \rho \frac{N_{av}}{A} \sigma_{ass} \tag{1.2}$$

dove μ = coefficiente di attenuazione lineare (totale) [cm^{-1}]
x = profondità raggiunta nel mezzo [cm]
ρ = densità del mezzo [g cm^{-3}]
N_{av} = numero di Avogadro=6.022 · 10^{23} [mol^{-1}]
A = numero di massa atomica

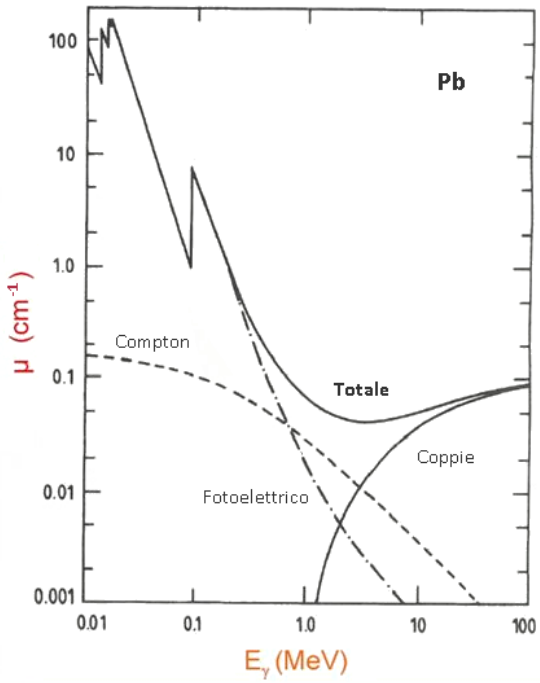

Fig. 1.2 *– Andamento del coefficiente di attenuazione lineare al variare dell'energia del fotone incidente nel caso di target in piombo. Sono mostrati i contributi di effetto fotoelettrico, effetto Compton e produzione di coppie che si sommano a dare il coefficiente di attenuazione totale.*

Durante il trattamento con fotoni, la dose depositata nei tessuti decresce dunque con l'aumentare della distanza percorsa in essi. La dose maggiore è impartita nel tratto iniziale del percorso del fascio, dove si trovano i tessuti sani, mentre si attenua sempre di più in profondità, dove è situata invece la regione da trattare. Di conseguenza, la radioterapia convenzionale è vincolata da un andamento come quello rappresentato in figura 1.3 e non può sfruttare al meglio le caratteristiche fisiche del rilascio di dose, che prevedrebbero come tratto ottimale quello iniziale, in cui si ha la dose depositata maggiore. Per risolvere e oltrepassare tale limite fisico e riuscire a pianificare un trattamento adeguato, che riesca a distribuire una dose sufficientemente elevata ai tessuti tumorali e sufficientemente bassa ai quelli sani circostanti, si irraggia il paziente da diverse direzioni (ognuna delle quali viene denominata *campo* di trattamento). I campi sono pianificati per entrare nel paziente da varie angolazioni e direzioni in modo tale da sovrapporre le dosi rilasciate all'interno del volume bersaglio, fino ad un totale di 2 Gy

per seduta, e risparmiare invece le regioni sane situate intorno. Nelle moderne tecniche di IMRT (intensity-modulated radiation therapy), si arriva a combinare insieme fino a 9 campi differenti nello stesso piano di trattamento.

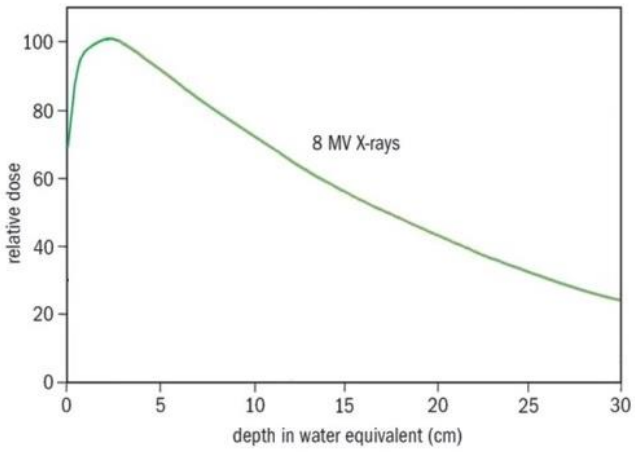

Fig. 1.3 *– Curva di dose da fotoni al variare dello spessore attraversato.*

Un secondo problema che va tenuto in considerazione nella radioterapia con fotoni è che la fisica di interazione fa sì che il fascio di elettroni secondari abbia una elevata dispersione energetica (*straggling energetico*) e spaziale, soprattutto nel piano ortogonale a quello della direzione del fascio (*straggling laterale*). Questo fenomeno è abbastanza rilevante quando si utilizzano particelle primarie neutre come i fotoni ed è dovuto principalmente all'effetto Compton per il fascio di raggi X primari e ad eventi di scattering elastico per gli elettroni secondari. Ciò rende non banale la fase di pianificazione e conformazione adeguata della dose al volume bersaglio per il trattamento di tumori profondi con fotoni, fino al punto da impedirla in alcuni casi critici in cui non vengano rispettati i limiti di dose massima agli organi circostanti.

1.3. ADROTERAPIA

L'adroterapia rappresenta un'innovativa forma di radioterapia che sfrutta gli adroni (da qui il nome adroterapia) come particelle proiettile. Per definizione, sono classificate come adroni tutte le particelle composte da quark e antiquark e soggette alla forza nucleare forte. In adroterapia, sono maggiormente usati protoni e ioni leggeri, come He^{2+}, C^{6+} e O^{8+}. A differenza dei fotoni che sono neutri, le particelle cariche interagiscono con la materia con meccanismi molto diversi da quelli visti nel paragrafo precedente. Una particella carica può perdere la sua energia per interazione con la materia in due modi:

- per collisione: la particella cede la sua energia a atomi e molecole della materia collidendo con essi; l'energia rilasciata a quest'ultimi può causare alternativamente la loro eccitazione o ionizzazione.

- per irraggiamento: la particella carica viene frenata e deflessa dalla sua traiettoria a causa dell'interazione con il campo elettrostatico coulombiano dei nuclei del materiale attraversato; ciò provoca emissione di raggi X di frenamento a spettro continuo da parte della particella in movimento e conseguente perdita di energia (fenomeno di bremsstrahlung).

Il contributo di perdite per irraggiamento dipende dall'inverso del quadrato della massa del proiettile e per gli ioni è trascurabile anche a energie estremamente elevate, quindi non considereremo tale termine nell'analisi. Concentriamoci, invece, sul termine collisionale: l'andamento dell'energia persa con questo tipo di meccanismo è descritto dall'equazione di Bethe-Block, di seguito riportata.

$$-\frac{dE}{dx} = k^2 NZ \, \frac{4\pi e^4 z^2}{m_e v^2} \left[\ln \frac{2m_e v^2}{I} - \ln(1-\beta^2) - \beta^2 \right] \qquad (1.3)$$

dove
- N = densità atomica del target [cm^{-3}]
- Z = numero atomico del target
- z = numero atomico della particella proiettile
- v = velocità della particella proiettile [$cm\ s^{-1}$]
- I = potenziale medio di ionizzazione del target [eV]
- e = carica fondamentale=$1.6 \cdot 10^{-19}$ C
- m_e = massa a riposo dell'elettrone= $9.11 \cdot 10^{-31}$kg
- k = costante di Coulomb=$8.99 \cdot 10^{9}$ N m^2 C^{-2}
- β = v/c con c=velocità della luce nel vuoto=$3 \cdot 10^{8}$ m s^{-1}

-dE/dx è chiamato *stopping power* (o *potere frenante per collisione*) e rappresenta il valore medio di energia collisionale persa per unità di percorso del proiettile carico. Un esempio degli andamenti al variare dell'energia e della profondità raggiunta è rappresentato in figura 1.4. L'immagine a destra è indice della deposizione di energia al variare dello spessore attraversato. Si noti come essa aumenti notevolmente nel tratto finale del percorso del proiettile carico (quindi a basse energie di questo), assumendo la tipica forma che prende il nome di *picco Bragg* (*pristine Bragg peak* in figura).

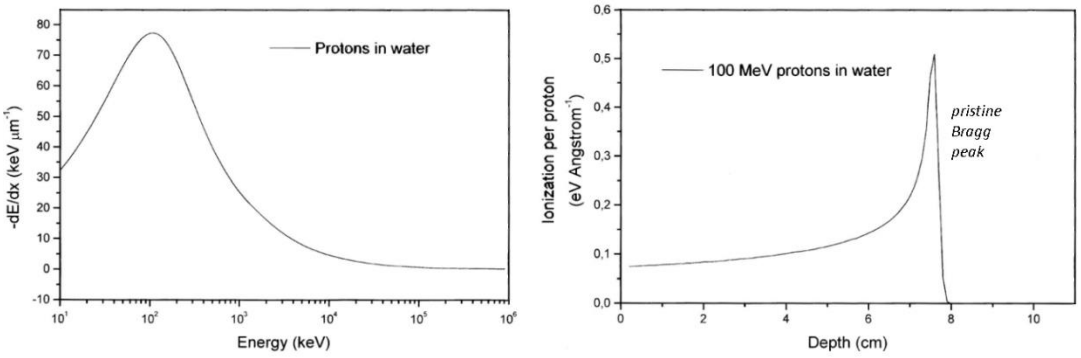

Fig. 1.4 *– A sinistra: stopping power di protoni in acqua. A destra: distribuzione di ionizzazioni generate in acqua da protoni di 100 MeV.*

In analogia allo stopping power, si definisce solitamente anche un'altra grandezza, usata in radiobiologia per stimare la dose rilasciata ai tessuti: il *linear energy transfer* o LET, che rappresenta il trasferimento lineare di energia da parte di particelle cariche alla materia.
Se si considerano solo le collisioni che comportano un'energia trasferita minore di una soglia Δ (in eV), si parlerà di *LET ristretto* (al valore Δ):

$$L_\Delta = \left(\frac{dE}{dx}\right)_\Delta \tag{1.4}$$

Se, invece, si considerano tutte le collisioni che depositano energia lungo la traccia della particella, senza discriminare in base al Δ, si avrà il LET totale della particella (L_∞), il cui valore coincide con lo stopping power -dE/dx.
Maggiore è lo stopping power, maggiore è il LET della particella e maggiore sarà anche la dose depositata nella materia.

Particella	Energia [MeV]	LET [keV μm^{-1}]
Elettroni	0.01	2.30
	0.1	0.42
	1	0.25
Protoni	0.09	100
	2	16
	10	4
	250	0.4
Particelle alfa	0.65	250
	1000	1.6
Ioni carbonio	10	170
	250	15

Tab. 1.1 *– Valori di LET di alcune particelle al variare dell'energia.*

Si riporta in figura 1.5 un confronto diretto in termini di dose rilasciata fra protoni, ioni carbonio (che fra gli ioni leggeri sono i più utilizzati in adroterapia) ed elettroni.

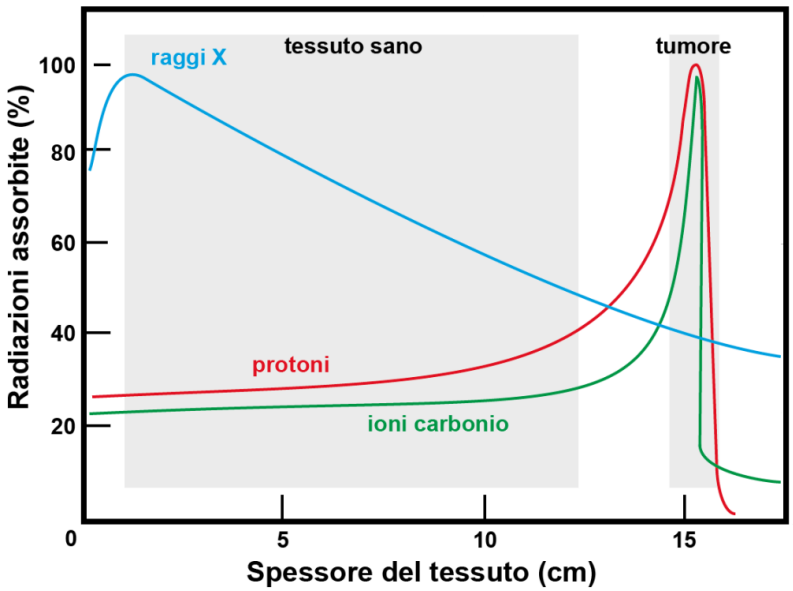

Fig. 1.5 *– Confronto fra curve di dose depositata al variare della profondità per fotoni, protoni e ioni carbonio.*

È subito evidente come la distribuzione di dose impartita nel caso di protoni o ioni leggeri abbia un andamento molto più vantaggioso rispetto ai fotoni, poiché permette di depositare poca energia nei tessuti sani situati prima del volume tumorale (zona prossimale) e molta più energia in corrispondenza del picco Bragg, con infine un repentino crollo subito dopo la fine del volume bersaglio (zona distale). Si può dunque sfruttare l'andamento del picco Bragg per danneggiare il più possibile le cellule cancerose del target, risparmiando i tessuti sani circostanti.
Nel caso di ioni carbonio, bisogna tenere conto anche dell'effetto di frammentazione del proiettile a fine percorso: osservando la figura 1.5, si nota una leggera coda finale che si verifica proprio nella zona distale e che può contribuire a un rilascio di dose non del tutto trascurabile, soprattutto quando il tumore è localizzato davanti o in prossimità di organi critici.
Il secondo grande vantaggio degli adroni carichi è quello di essere caratterizzati da uno straggling sia energetico sia in termini di posizione molto ridotto, mantenendo una traiettoria pressoché rettilinea fino al completo rallentamento e garantendo, dunque, un'elevata precisione balistica nel corso del trattamento.
Le grandi potenzialità dell'adroterapia permettono di ottenere un'ottima conformazione della dose anche in profondità, così da impartire una dose elevata al tumore bersaglio e contemporaneamente una dose molto ridotta ai tessuti sani della zona prossimale o pressoché nulla a quelli della zona distale.

1.3.1. SPREAD OUT OF BRAGG PEAK (SOBP)

Il picco Bragg presenta generalmente una FWHM (=full width at half maximum, ovvero l'ampiezza a metà altezza della curva) molto stretta, dell'ordine dei millimetri. Per poter

effettuare un trattamento che dia dose adeguata all'intera profondità del volume tumorale, non è certo sufficiente utilizzare un singolo picco Bragg puro (*pristine* Bragg peak, come quello rappresentato nelle figure 1.4 a destra e 1.5), ma è necessario realizzare quello che in gergo viene definito *spread- out of Bragg peak* (SOBP). Esso consiste nell'allargamento del picco Bragg mediante la sovrapposizione di più picchi Bragg puri a diverse energie, a dare un profilo come quello che si osserva in figura 1.6. In questo modo si impartisce la dose massima non solamente all'interno del pristine Bragg peak, ma tale valore di dose viene mantenuto (quasi) costante e distribuito su un range più elevato di profondità.

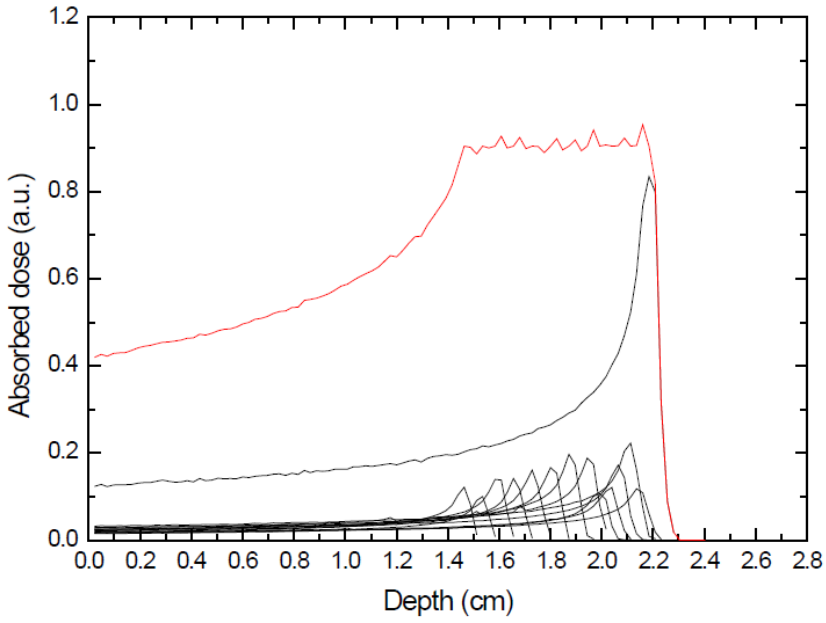

Fig. 1.6 *– Sovrapposizione di picchi Bragg modulati a formare il profilo di SOBP in un fantoccio d'acqua.*

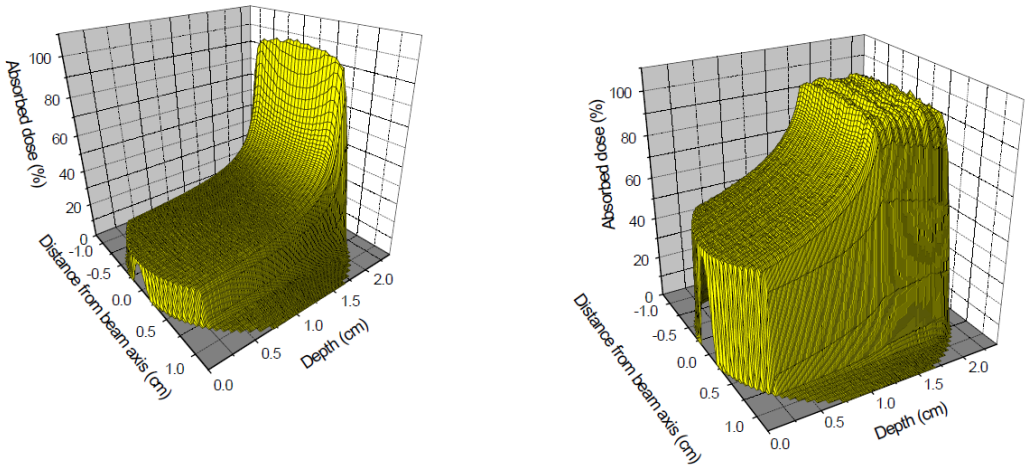

Fig. 1.7 *– Rappresentazione 3D della distribuzione di dose in profondità calcolate in un fantoccio d'acqua con protoni di 50 MeV senza (a sinitra) e con (a destra) la modulazione del picco Bragg.*

Lo SOBP permette di conformare con precisione la dose in profondità, mantenendola uniforme lungo tutto lo spessore del volume bersaglio.
Lo svantaggio è che si sommano le curve anche in corrispondenza della zona prossimale del tumore, con conseguente aumento della dose anche ai tessuti sani. Nonostante questo effetto, con la tecnica del SOBP si ha comunque un netto *dose saving* nella regione prossimale rispetto all'irraggiamento con fotoni, come si può osservare dalla figura 1.8: per dare il 100% della dose pianificata al volume bersaglio, con i fotoni è necessario depositare una dose molto più elevata che con i protoni nella zona prossimale.
Lo SOBP non ha invece "effetti collaterali" per quanto riguarda la regione distale, dove il profilo della curva mantiene l'andamento rapidamente decrescente in corrispondenza della fine del volume bersaglio.

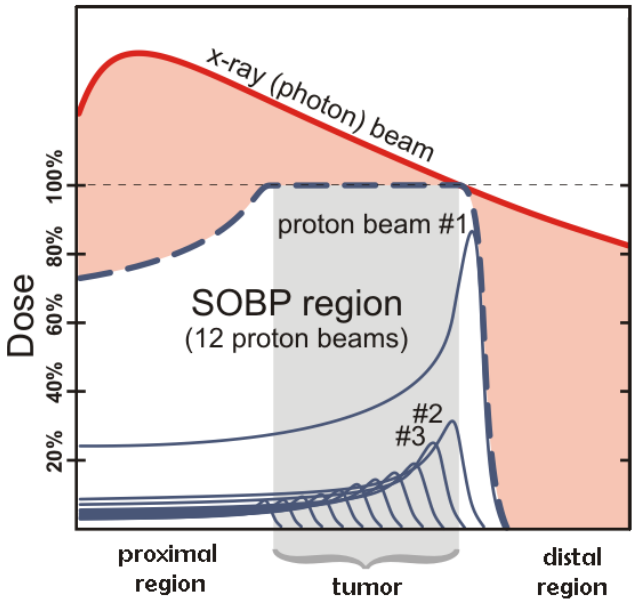

***Fig. 1.8** – Confronto della distribuzione di dose in profondità fra protoni con SOBP e fotoni.*

1.4. EFFETTI BIOLOGICI DELLE RADIAZIONI

La radiobiologia è la scienza che valuta gli effetti delle radiazioni negli organismi viventi.
Oltre alle curve di dose assorbita, è importante osservare come i diversi tipi di particelle proiettile interagiscano dal punto di vista radiobiologico con le cellule del tessuto attraversato, causando conseguenze differenti nell'evoluzione del loro ciclo biologico.
Gli effetti biologici delle radiazioni dipendono principalmente dalla ionizzazione e dall'eccitazione delle molecole dei tessuti con cui avviene l'interazione. In una cellula, questi processi primari danno inizio ad una complessa catena di eventi che può portare a variazioni della composizione chimica delle molecole e a modificazioni biofunzionali come la mutazione, la trasformazione e la morte cellulare. [1]

I sistemi biologici sono estremamente radiosensibili. La parte della cellula vulnerabile al danno da radiazione è il DNA, una molecola avente diametro dell'ordine del nm (tipicamente 2-3 nm) che contiene il patrimonio genetico della cellula. Esso assume la tipica struttura a doppia elica e contiene quattro basi: adenina (A), guanina (G), citosina (C) e timina (T).
Il DNA rappresenta l'elemento chiave durante la replicazione cellulare: una modifica nella sua sequenza da parte di un agente mutageno esterno può portare alla proliferazione di cellule diverse da quella madre, se il meccanismo di riparazione del DNA non è abbastanza efficiente. Nel caso di cellule cancerose, si vuole intervenire proprio sul DNA di queste cellule, causandone la morte e interrompendo la proliferazione incontrollata.
Gli effetti biologici indotti da radioterapia con fotoni e adroterapia presentano fondamentali differenze sia dal punto di vista del tipo di interazione con le cellule sia dal punto di vista delle conseguenze indotte, come si mostrerà nei prossimi sottoparagrafi.

1.4.1. INTERAZIONE DIRETTA E INDIRETTA

Durante l'interazione fra radiazione e tessuto biologico, il DNA delle cellule può essere danneggiato in uno dei seguenti modi:

- danno a una delle basi che compongono il DNA, di cui sono responsabili principalmente le radiazioni a basso LET (raggi X, elettroni);
- rottura di una singola catena (*single strand break*) o rotture doppie delle catene (*double strand break*), causate con maggior probabilità da radiazioni ad alto LET (figura 1.9).

I *double strand break* sono i più difficili da riparare da parte del DNA e spesso portano alla morte cellulare. Nella lotta contro i tumori, sarà preferibilmente questo il danno da indurre nelle cellule cancerose per avere un trattamento efficace.

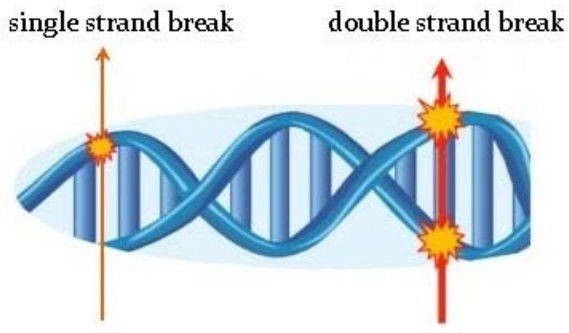

Fig. 1.9 *– Rotture singole (single strand break) e doppie (double strand break) delle catene del DNA.*

Come accennato sopra, le radiazioni a basso LET agiscono maggiormente sulle basi del DNA. Si tratta di un meccanismo di interazione indiretto: dal momento che le cellule sono costituite per più del 70% d'acqua, la maggior parte dell' energia assorbita dal

tessuto cellulare dà luogo a ionizzazione ed eccitazione delle molecole di H_2O e alla conseguente formazione di radicali liberi (come ioni OH^- e O_2^-), che, essendo estremamente reattivi, attaccano le basi del DNA delle molecole del tessuto. Si tratta di un'interazione di tipo chimico fra radicali liberi e DNA; la radiazione non agisce direttamente sul DNA delle cellule, ma il danno viene generato per mezzo di un "agente" intermedio.
Nel caso delle rotture (sia singole che doppie) delle catene della doppia elica si ha, invece, un meccanismo di interazione diretta fra radiazione incidente e DNA: le ionizzazioni prodotte lungo la traccia al passaggio della radiazione provocano direttamente la rottura della catena nelle cellule incontrate (figura 1.10).

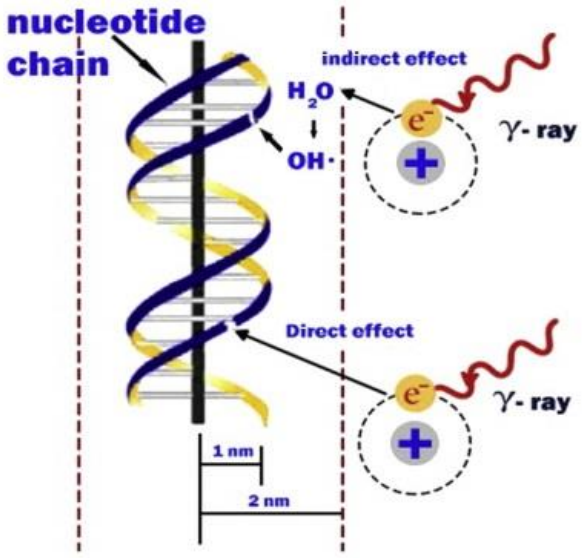

Fig. 1.10 *– Meccanismi di interazione diretta e indiretta della radiazione con il DNA.*

In generale, le interazioni dirette sono proporzionali al LET della particella incidente: protoni e soprattutto ioni carbonio generano più interazioni dirette rispetto ai fotoni, i quali, invece, avendo LET minore, interagiscono con maggior probabilità in modo indiretto con il DNA. Inoltre, maggiore è il LET della particella, maggiore è la densità di ionizzazioni prodotte lungo la traccia e più facilmente si inducono rotture doppie nelle catene (figura 1.11).
In virtù del LET elevato, tutti gli ioni leggeri sono degli ottimi candidati per una cura radioterapica efficace.

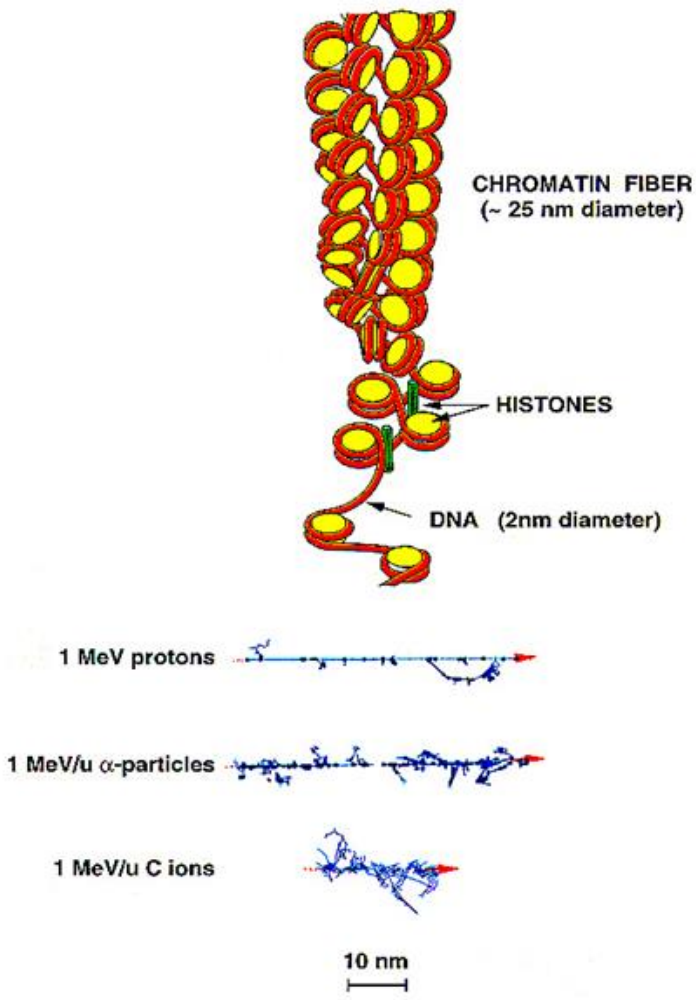

Fig. 1.11 *– Rappresentazione schematica di tracce di particelle a diversa densità di ionizzazione, paragonate alle dimensioni di bersagli biologici di interesse.*

1.4.2. RBE : Relative Biological Effectiveness

Gli effetti biologici indotti dalla radiazione sulle cellule di un organismo vivente non dipendono esclusivamente dal LET della radiazione incidente, ma da una complessa serie di fattori, fra cui la quantità di dose somministrata, il tipo di particella, il tipo di cellula colpita e la fase del ciclo cellulare in cui essa si trova al momento dell'irraggiamento.
L'efficacia di un particolare tipo di radiazione nel provocare la morte delle cellule si misura in relazione all'effetto prodotto su popolazioni di colture cellulari irradiate. I risultati ottenuti vengono illustrati attraverso *curve di sopravvivenza*, dove si rappresenta il logaritmo della frazione di cellule sopravvissute in funzione della dose somministrata. Un esempio è riportato in figura 1.12. La spalla iniziale che si nota soprattutto nelle curve di radiazioni a basso LET è sintomo della capacità della cellula di provvedere, almeno in una prima fase, alla riparazione del danno al DNA prodotto dalle radiazioni. Il tratto lineare successivo rappresenta, invece, una diminuzione esponenziale della popolazione

cellulare, indice del fatto che il danno prodotto è ormai troppo consistente (es: double strand break multipli) perché possa essere riparato dalla cellula stessa, che va così incontro a morte certa.

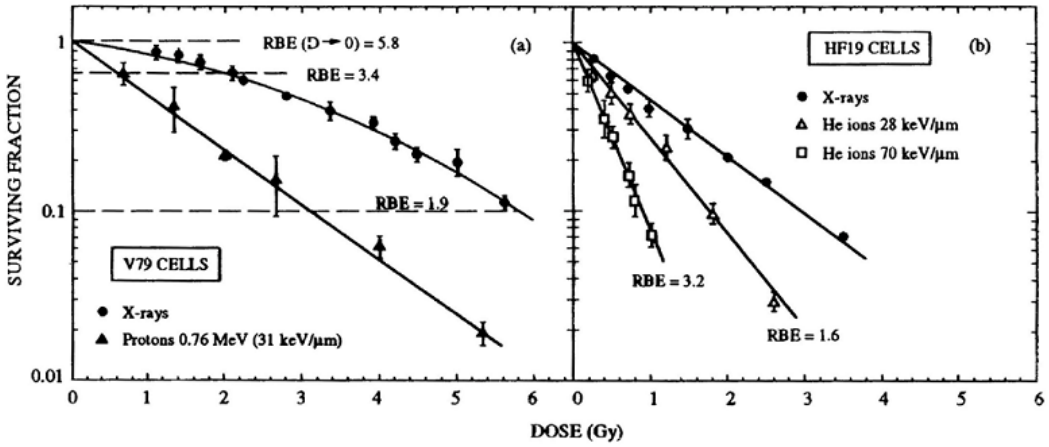

Fig. 1.12 *– Curve di sopravvivenza di cellule irradiate con raggi X, protoni e ioni elio.*

Per tenere conto di tutti i fattori che concorrono a determinare la diversa efficacia dei vari tipi di radiazione, si usa in radiobiologia una grandezza denominata *efficacia biologica relativa* (RBE = *relative biological effectiveness*), definita come segue:

$$RBE = \frac{D_{ref}}{D} \tag{1.5}$$

D è la dose impartita dal campo di radiazione di cui si vuole determinare l'RBE, necessaria per produrre lo stesso effetto biologico generato dalla dose D_{ref} impartita da un campo di fotoni di riferimento (solitamente si assumono raggi X da 150kV). In generale, viene fornito il valore di RBE per produrre una frazione di cellule morte pari al 90% (figura 1.13).

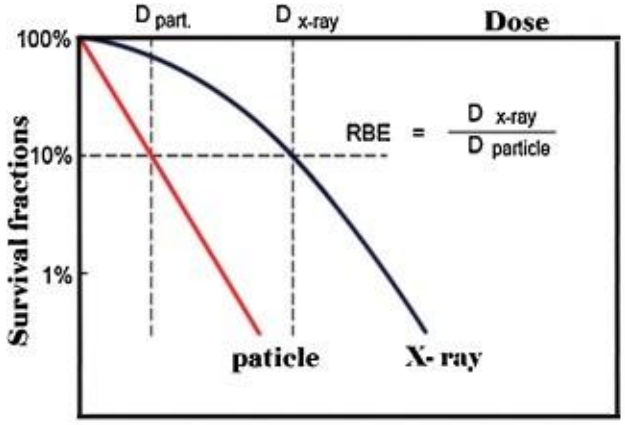

Fig. 1.13 *– Curve di sopravvivenza e definizione del valore RBE.*

Maggiore è la pendenza della curva, maggiore è l'efficacia biologica relativa di quella particella, ovvero essa è in grado di causare molto più facilmente la morte cellulare rispetto ai fotoni: a parità di effetto biologico prodotto, è necessaria e sufficiente una dose inferiore rispetto alla dose richiesta dal campo di riferimento.
Gli ioni leggeri godono tipicamente di un valore RBE abbastanza elevato all'interno del picco Bragg (attorno a 3 in media) e di un valore molto minore, invece, nella zona prossimale della curva (attorno all'unità): proprio in virtù di tale differenza di RBE lungo il profilo di deposizione di dose in profondità, gli adroni sono in grado di rilasciare una dose modesta in ingresso e molto più elevata in corrispondenza del volume bersaglio da trattare. L'adroterapia, quindi, risulta essere più vantaggiosa rispetto alla radioterapia con raggi X anche dal punto di vista dell'efficacia biologica.

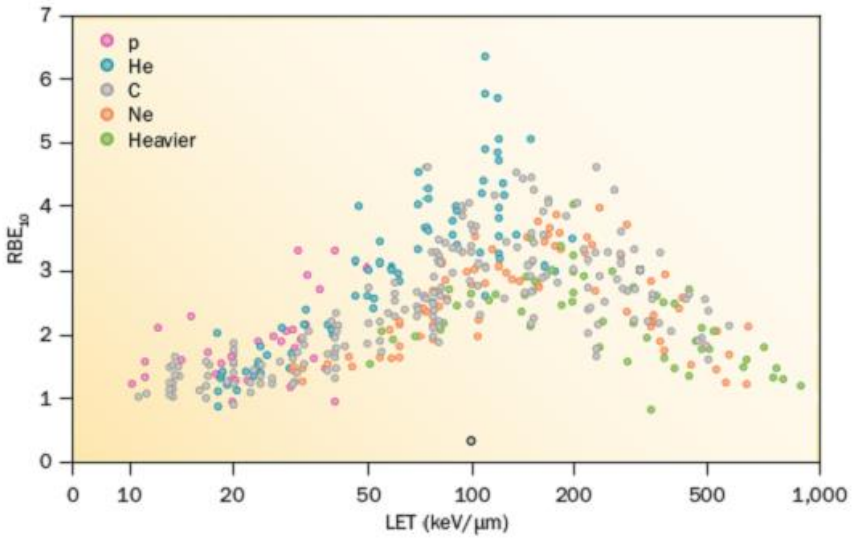

Fig. 1.14 *– Valori di RBE in funzione del LET per inattivazione cellulare al 10% di sopravvivenza, per varie particelle.*

1.4.3. OER : Oxygen Enhancement Ratio

La presenza o meno di ossigeno all'interno delle cellule durante l'irraggiamento è un fattore determinante da considerare, poiché è in grado di modificare la loro risposta biologica. L'ossigeno sensibilizza notevolmente le cellule alla radiazione: in presenza di un tessuto ben ossigenato, la stessa radiazione produce effetti biologici molto maggiori rispetto all'irraggiamento del medesimo tessuto in condizione di ipossia.
Per valutare l'entità dell'effetto dovuto alla presenza di ossigeno, si utilizza *l'Oxygen Enhancement Ratio* (OER):

$$OER = \frac{D}{D_{ox}} \tag{1.6}$$

dove D è la dose necessaria per produrre un effetto nel tessuto in analisi e D_{ox} è la dose

che produrrebbe il medesimo effetto biologico se il tessuto fosse completamente ossigenato in aria a pressione normale.

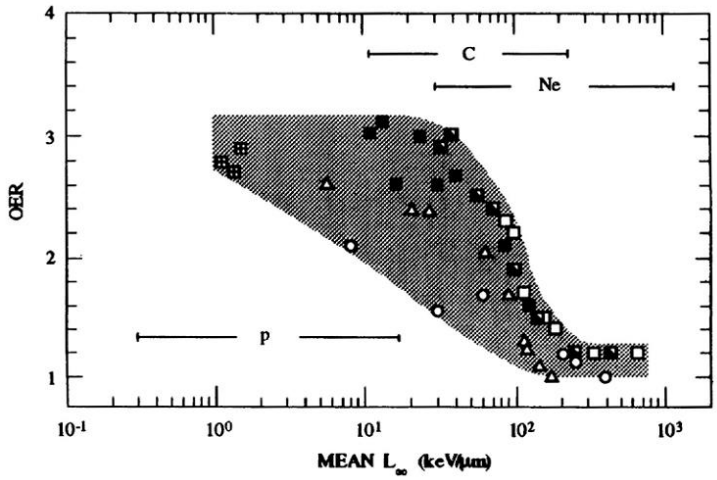

***Fig. 1.15** – Valori di OER in funzione del LET al 10% di sopravvivenza per cellule umane.*

Per radiazioni a basso LET come i fotoni, l'effetto ossigeno è molto pronunciato. Ciò rende difficoltoso il trattamento di tumori ipossici, come quello alle ghiandole salivari, poiché la dose tipicamente impartita nelle sedute di radioterapia con raggi X non è più sufficiente; sarebbe richiesta una dose molto più elevata per avere una buona efficacia radiobiologica (tumori radioresistenti).
Per particelle ad alto LET (come carbonio e altri ioni leggeri), invece, l'effetto ossigeno è poco marcato (OER intorno all'unità), quindi la dose da somministrare diventa quasi indipendente dalla quantità di ossigeno presente nelle cellule tumorali da irraggiare e, dunque, è possibile trattare anche tumori radioresistenti non curabili con la radioterapia convenzionale.

1.5. I VANTAGGI DELL'ADROTERAPIA

Nei paragrafi precedenti sono state introdotte alcune delle principali tecniche con cui si può fare radioterapia. Fra le più promettenti, c'è sicuramente l'adroterapia, che negli ultimi anni si sta sviluppando e diffondendo rapidamente grazie ai vantaggi che essa offre rispetto alla radioterapia con raggi X. Per decenni, quest'ultima è stata la terapia con radiazioni di riferimento per la cura dei tumori, ma nel corso degli ultimi anni, grazie anche al continuo sviluppo scientifico e alla realizzazione di macchine acceleratrici sempre più potenti, l'utilizzo di protoni e ioni leggeri sta diventando la pratica più indicata per la cura di alcuni particolari tipi di tumore.
Le caratteristiche e i punti di forza dell'adroterapia si sono già intravisti nel corso dei paragrafi 1.3 e 1.4, ma verranno ripresi qui di seguito per dare un quadro generale riassuntivo di tale tecnica.

I vantaggi rispetto alla radioterapia convenzionale sono i seguenti:

- Rilascio di energia "selettivo" ed efficace sul volume bersaglio pianificato sfruttando l'andamento del picco Bragg e lo SOBP, con una dose impartita ai tessuti sani circostanti piuttosto modesta (soprattutto nella parte distale del tumore) e una dose elevata all'interno del target, sempre con l'obbiettivo di massimizzare la distruzione delle cellule cancerose e minimizzare quella dei tessuti sani.
- Fascio di trattamento che rimane collimato anche in profondità nel tessuto biologico. Questo offre la possibilità di trattare anche tumori localizzati in prossimità di organi vitali (come midollo spinale, tronco cerebrale,…) o organi critici estremamente sensibili al danno da radiazione (es: nervo ottico, cristallino, chiasma, gonadi, lobi temporali dell'encefalo, vie uditive,…). Trattare questi tipi di tumore è possibile con l'adroterapia grazie al ridotto straggling energetico e in posizione, all'elevata precisione balistica degli ioni e alla possibilità di conformare la dose al volume bersaglio anche in profondità, cosa sicuramente non ottenibile con la stessa accuratezza con la radioterapia a raggi X, come si nota in figura 1.17 e 1.18.
- Maggiore efficacia radiobiologica complessiva degli ioni (soprattutto ioni carbonio) rispetto ai fotoni, grazie ai valori di RBE diversificati al variare della densità di ionizzazioni prodotte (alti valori di RBE all'interno del picco Bragg e bassi valori nella zona prossimale della curva) e attraverso i meccanismi di rotture doppie delle catene del DNA, molto più probabili nel primo caso, che inducono la morte cellulare in modo quasi certo. Si può così ottenere una distruzione efficace delle cellule del bersaglio con un valore contenuto di dose somministrata (figura 1.16).

  Inoltre, dal momento che l'effetto dell'OER è poco rilevante per ioni carbonio e particelle ad alto LET in generale, è possibile trattare anche tumori ipossici e radioresistenti alla terapia tradizionale.

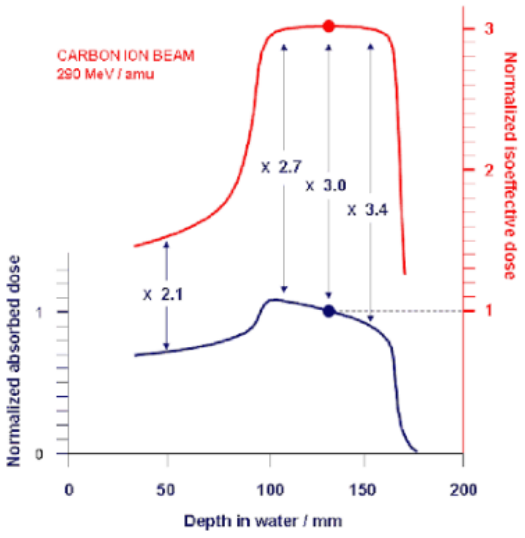

Fig. 1.16 *– Confronto fra dose assorbita e dose effettiva somministrata tenendo conto del fattore RBE.*

L'insieme di questi vantaggi comporta una efficacia notevole nella cura di vari tipi di tumore, anche quelli in cui la radioterapia convenzionale non è applicabile o non dà benefici significativi appunto.
È bene ricordare che l'impiego clinico di queste particelle è ancora limitato, in particolare quello di ioni carbonio, a causa della disponibilità ridotta di tale terapia a livello mondiale, dal momento che si tratta di una tecnica ancora relativamente giovane. Tuttavia le iniziali esperienze cliniche ne hanno dimostrato il vantaggio terapeutico in molti casi e i risultati a più lungo termine continuano ad essere incoraggianti. [2]

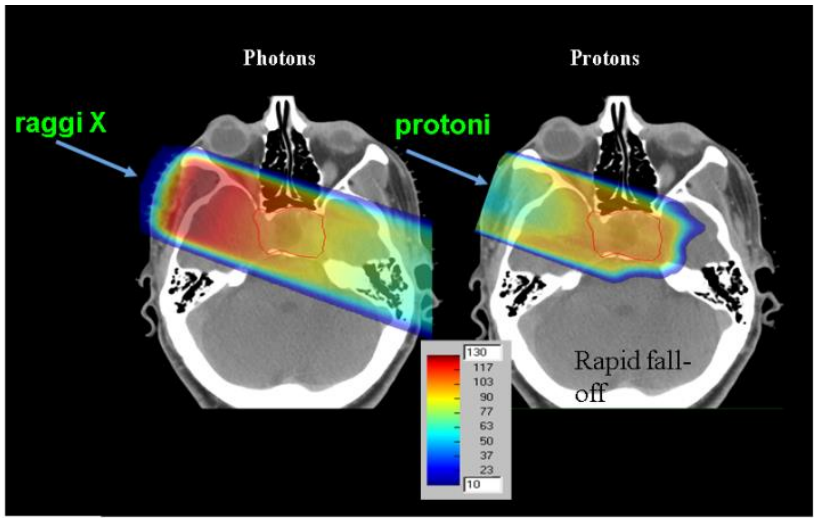

Fig. 1.17 *– Valutazione in fase di pianificazione della dose somministrata con un campo di raggi X e con un campo di protoni a confronto per il trattamento di un tumore del distretto cerebrale. Le curve isodose sono rappresentate con colori differenti.*

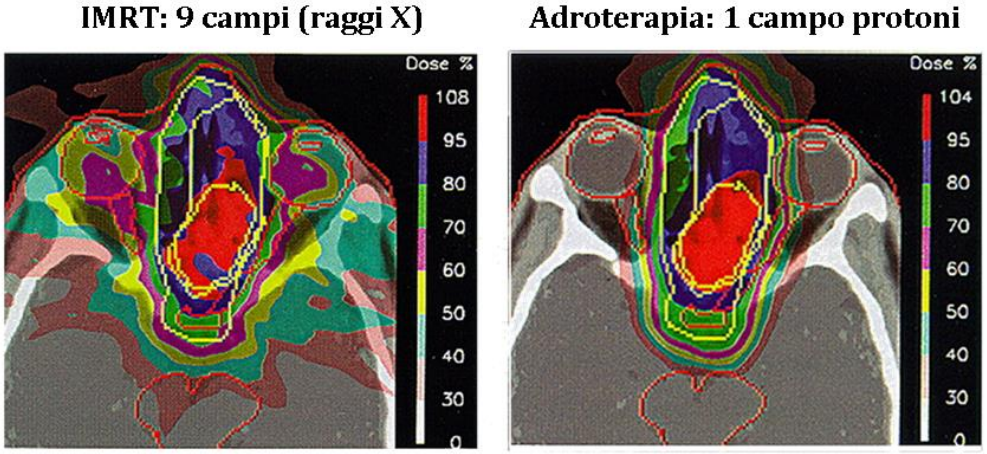

Fig. 1.18 *– Valutazione in fase di pianificazione della dose somministrata per un trattamento completo con IMRT e con adroterapia a confronto, per la cura di un tumore del distretto cerebrale.*

Ad oggi, i principali tipi di tumore trattati con ioni leggeri comprendono melanomi oculari (uveali), sarcomi del tessuto osseo, tumori della base del cranio e paraspinali, cordoma e condrosarcoma della testa e del collo, glioblastomi, tumori alla prostata, sarcomi dei tessuti molli retro peritoneali non operabili o operati non radicalmente o recidivati, tumori del pancreas, neoplasie primitive maligne del fegato, carcinomi dei seni paranasali, carcinoma adenoido-cistico e alcuni tumori selezionati del rinofaringe. Si stanno valutando i benefici anche per la terapia di alcuni tumori pediatrici. [2]

1.6. CENTRI DI ADROTERAPIA NEL MONDO

A differenza della radioterapia convenzionale, che può essere svolta anche in strutture ospedaliere dotate del reparto di radioterapia, l'adroterapia deve essere effettuata in centri dedicati. La causa principale risiede nel fatto che protoni e ioni, essendo pesanti, necessitano di macchine acceleratrici potenti e di grandi dimensioni per poter raggiungere energie adeguate alla penetrazione profonda nel tessuto biologico. Ad oggi, in tutto il mondo ci sono più di 70 centri specializzati che permettono di curare tumori per mezzo degli adroni.

Generalmente, i centri di adroterapia sono progettati per accelerare un solo tipo di particella, tipicamente ioni carbonio o, più spesso, protoni. Solo 6 al mondo sono i centri che hanno la possibilità di accelerare all'interno della stessa struttura sia protoni sia ioni carbonio per la cura dei tumori: MedAustron a Wiener Neustadt (Austria), SPHIC a Shanghai (Cina), HIT ad Heidelberg e MIT a Marburgo (Germania), CNAO a Pavia (Italia) e HIBMC a Hyogo (Giappone). In questi centri è possibile scegliere caso per caso la particella che permette il miglior trattamento della patologia e, in caso di necessità, anche cambiare particella nel corso di alcune sedute (effettuando cioè un *boost* con una particella differente rispetto a quella prevista nel piano di trattamento principale), sempre con l'obbiettivo di avere la massima efficacia curativa sul volume tumorale senza danneggiare i tessuti sani.

Gli elenchi completi di tutti i centri adroterapici operativi, in costruzione e in fase di progettazione possono essere consultati sul sito [3].

Capitolo 2

CNAO

CNAO (Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica) è uno dei tre centri di adroterapia presenti sul territorio italiano e uno dei sei al mondo in cui è possibile trattare i pazienti sia con protoni sia con ioni carbonio. Esso sorge a Pavia ed è finanziato dal Ministero italiano della Salute.

Il volume di pazienti trattati nel corso del 2017 presso il centro ha superato le 500 unità, di cui circa il 66% con ioni carbonio e il 34% con protoni, ma i numeri sono in progressivo aumento grazie allo sviluppo tecnologico continuo che permette la riduzione dei tempi necessari per ogni seduta e il miglioramento della terapia. Per il 2018, l'obiettivo è stato posto a 650 pazienti (pari al 30% in più rispetto al 2017).

Alcune delle statistiche relative alle patologie trattate presso il CNAO sono riportate in appendice A.

Oltre all'attività clinica, CNAO svolge anche attività di ricerca e sviluppo con l'esecuzione di progetti ed esperimenti in tutti i settori scientifici coinvolti dal centro, in modo da garantire l'evoluzione progressiva sia di progetti futuri sia dell'alta tecnologia diagnostica e terapeutica d'avanguardia messa in campo.

Tutte le simulazioni e i risultati presentati all'interno di questa tesi sono frutto di analisi svolte su dati, informazioni e piani di terapia di pazienti curati in passato o in corso di trattamento presso il CNAO.

2.1. LA STORIA

La prima idea per la creazione di un centro italiano di adroterapia oncologica nasce con la pubblicazione, nel maggio 1991, del report "Per un centro di teleterapia con adroni" di Ugo Amaldi e Giampiero Tosi, entrambi personaggi di spicco all'epoca nell'ambito della fisica e della fisica medica rispettivamente. Nel 1992, l'idea viene premiata con un primo finanziamento da parte dell'INFN per lo studio di un acceleratore in grado di accelerare sia protoni sia ioni carbonio a energie tali da raggiungere tumori in profondità nel tessuto biologico: il progetto viene chiamato ATER (da AdroTERapia). Negli anni seguenti, vengono disegnati tre diversi modelli completi del centro, ma nessuno di questi viene realizzato a causa di diversi impedimenti.

Nel 1995, Amaldi, fiducioso nella sua idea, propone il progetto e lo sviluppo a livello europeo di un sincrotrone ottimizzato per l'adroterapia: inizia così, al CERN, il PIMMS (Proton Ion Medical Machine Study), uno studio a cui collaborano diversi centri e università europei e dal quale deriverà poi l'acceleratore costruito al CNAO. Lo studio viene completato nel 2000. Nello stesso anno, il ministero italiano della salute decide di finanziare la costruzione del CNAO.

Nella primavera del 2001 viene creata la fondazione CNAO con presidente Erminio Borloni, il quale, negli anni successivi, contribuisce a intrecciare intorno al progetto appena approvato una rete di collaborazioni nazionali e internazionali che si è ampliata nel corso degli anni e che costituisce tuttora un tassello fondamentale per CNAO. Fra il 2002 e il 2004, il progetto viene finalizzato con le ultime specifiche tecniche e viene costruita la struttura manageriale che dirigerà la fondazione.

Il 5 marzo 2005 si ha la cerimonia di posa della prima pietra, evento che dà il via alla rapida costruzione del centro che avrà sede a Pavia. I lavori terminano nel 2009 e il centro viene inaugurato il 15 febbraio 2010, data che segna la fine della fase di edificazione e l'inizio della fase di sperimentazione (della durata di circa tre anni) prima su cellule in vitro e poi su un campione di qualche centinaio di pazienti. Il 22 settembre 2011 viene trattato il primo paziente con un fascio di protoni e il 9 novembre dello stesso anno si conclude con successo il primo ciclo di sedute. A distanza di un anno esatto, viene trattato il primo paziente con un fascio di ioni carbonio al CNAO.

La fase di sperimentazione ha permesso di validare scientificamente l'adroterapia nell'ambito ospedaliero italiano e di gettare le basi per la successiva fase di avvio a regime della struttura, iniziata fra la fine del 2012 e il 2013 e che prosegue ad oggi con una crescita continua del numero di pazienti trattati annualmente.

Come accennato prima, la realizzazione e l'operatività del CNAO sono fondate su un'ampia rete di collaborazioni nazionali (tra cui fondazione TERA, INFN, IEO, fondazione Ospedale San Matteo di Pavia, Politecnico di Milano, Università di Milano, Pavia, Catania e Piemonte Orientale, UniBo e Comune di Pavia) e internazionali (tra cui CERN, GSI, LPSC, MedAustron, NIRS,HIT e Roffo Institute) che consentono di aggregare attorno al progetto i maggiori esperti nei vari settori e di formare contemporaneamente alte competenze professionali a disposizione del centro. [2]

2.2. IL COMPLESSO E L'ALTA TECNOLOGIA DI CNAO

Il complesso del CNAO sorge a Pavia, nella zona della città in cui hanno sede varie strutture ospedaliere, fra cui il Policlinico San Matteo e la fondazione Mondino, e il polo scientifico dell'università di Pavia. Ciò permette di instaurare un rapporto di collaborazioni sia dal punto di vista clinico sia dal punto di vista della ricerca.
All'interno dell'edificio, sono distinguibili diverse aree funzionali: la zona ambulatoriale per le visite specialistiche, il reparto di imaging e medicina nucleare, la sezione dedicata all'erogazione della cura adroterapica (che comprende le sale di preparazione e immobilizzazione del paziente per il trattamento e le tre sale di trattamento), i dipartimenti amministrativi con gli uffici del personale e le aree tecnologiche con gli impianti indispensabili per il funzionamento della struttura.
Il cuore del centro è l'acceleratore di particelle: un sincrotrone di 25 m di diametro, che consente di curare i pazienti con protoni accelerati a energie comprese fra 60 e 250 MeV e ioni carbonio fra 120 e 400 MeV/nucleone. Una volta accelerato all'energia necessaria, il fascio viene estratto e trasportato in una delle tre sale di trattamento adiacenti, dove viene erogato in maniera controllata sul paziente, il quale è stato precedentemente posizionato con precisione millimetrica attraverso tre diversi sistemi di monitoraggio della posizione. Il fascio viene trasportato dall'anello del sincrotrone alle tre sale di trattamento per mezzo di quattro ramificazioni (tre orizzontali e una verticale) della linea di trasporto ad alta energia. La dose somministrata al paziente viene accuratamente monitorata alla fine di ogni linea ad alta energia per mezzo del *sistema di distribuzione della dose* (*Dose Delivery System*, *DDS*), che misura in tempo reale il numero di particelle erogate e la posizione del fascio.
La sala sincrotrone e le sale di trattamento sono collocate in un bunker al piano interrato per sfruttare la barriera radiologica naturale del terreno, in aggiunta alle spesse schermature in cemento appositamente costruite attorno alle sale per rispettare i limiti radioprotezionistici imposti dalla legge.

***Fig. 2.1** – A sinistra: foto dell'ingresso del centro. A destra: modello del complesso del CNAO.*

È, inoltre, in fase di progettazione e costruzione una nuova ala del centro, una sala sperimentale collocata subito dietro alla sala sincrotrone che sarà provvista di una linea ad alta energia analoga a quelle presenti nelle varie sale di trattamento. Essa sarà disponibile per condurre esperimenti e progetti di ricerca futuri.

2.2.1. L'ACCELERATORE E LE LINEE DI TRASPORTO DEL FASCIO

Il prototipo dell'acceleratore di CNAO deriva dal progetto europeo PIMMS (Proton Ion Medical Machine Study), uno studio per il disegno e la progettazione di un sincrotrone ad hoc per l'applicazione in ambito medicale nella cura contro tumori. Lo stesso prototipo è stato poi replicato nella costruzione di MedAustron, centro gemello di CNAO, realizzato nei pressi di Vienna.
L'Alta Tecnologia di CNAO è composta da un insieme di macchine acceleratrici e di linee di trasporto dei fasci di particelle. In sequenza, i componenti principali sono:

- Sorgenti di ioni da accelerare;
- Linea LEBT (*Low-Energy Beam Transport*);
- RFQ (*RadioFrequency Quadrupole*);
- LINAC (*LINear ACcelerator*);
- Linea MEBT (*Medium-Energy Beam Transport*);
- Anello del sincrotrone;
- Linea HEBT (*High-Energy Beam Transport*);

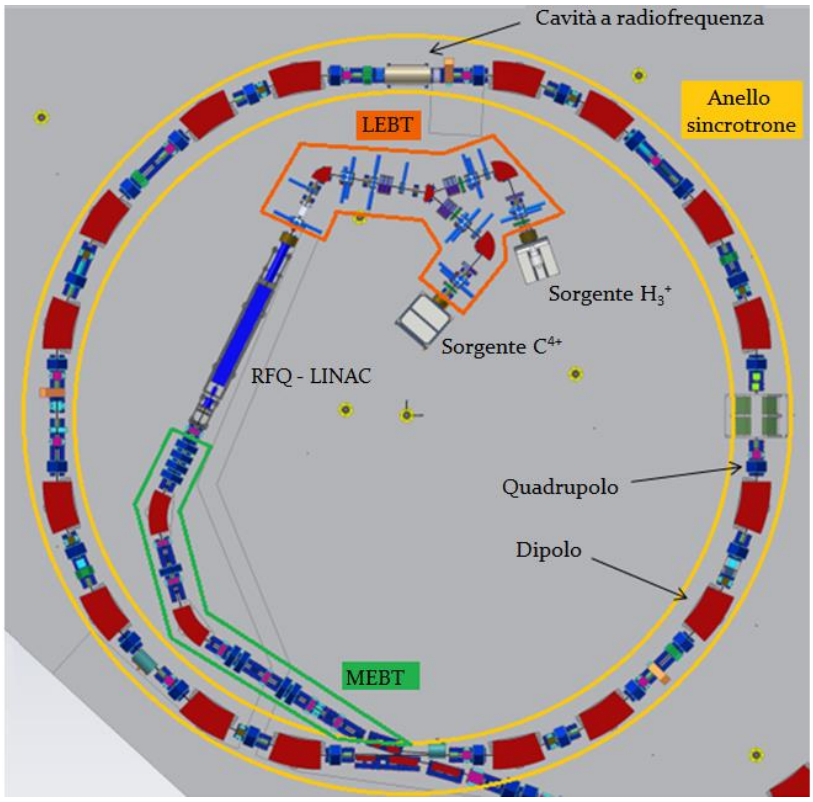

***Fig. 2.2** – Schema dell'iniettore e dell'acceleratore principale del fascio presenti al CNAO.*

Lo schema della catena di accelerazione è rappresentato in figura 2.2.
I componenti iniziali, dalle sorgenti fino alla MEBT, sono posti all'interno dell'anello del sincrotrone, in modo da avere un layout complessivo più compatto.
Il fascio ha origine da una delle due sorgenti di tipo ECR (*Electron Cyclotron Resonances*) identiche presenti. Semplicemente cambiando il gas presente all'interno, le impostazioni di RF e le alte tensioni, ciascuna delle sorgenti può produrre diversi tipi di ioni, permettendo di variare il tipo di particella accelerata. In caso di malfunzionamento o assenza di una sorgente, l'altra può sopperire alla sua mancanza sostituendo il gas e il tipo di ione prodotto in uscita.
Quando la sorgente è in funzione, il gas pompato al suo interno viene riscaldato fino a raggiungere lo stato di plasma: una volta che questo è stato parzialmente ionizzato, viene estratto e immesso nella LEBT. Al CNAO, sono attualmente in funzione una sorgente di ioni carbonio e una sorgente di protoni: a partire da CO_2 e da H_2, si vogliono produrre ioni $^{12}C^{4+}$ e H_3^+ rispettivamente.
Uscite dalle sorgenti, le particelle entrano nella LEBT, la linea di trasporto del fascio a bassa energia, che collega le sorgenti al quadrupolo a radiofrequenza. La LEBT ha la funzione di separare tramite uno spettrometro la specie desiderata, selezionare la porzione di fascio utile per l'accelerazione mediante un chopper e adattare adeguatamente le caratteristiche del fascio in ingresso al RFQ.
Il quadrupolo a radiofrequenza è collocato subito prima del LINAC nella catena di accelerazione. Esso pre-accelera il fascio da 8 keV/nucleone a 400 keV/nucleone, preparandolo per l'ingresso nel LINAC, l'acceleratore lineare a radiofrequenza, dove le particelle raggiungono energie di 7 MeV/nucleone. Nel LINAC, si ha lo step più consistente di accelerazione prima dell'anello del sincrotrone. Esso è in grado di accelerare tutte le particelle in ingresso con rapporto $q/A \geq 1/3$ (q = carica dello ione, A = numero di massa). A valle di questo componente, si trova lo *stripping foil* , che strappa gli ultimi elettroni rimanenti, permettendo di ottenere la completa ionizzazione delle particelle del fascio (C^{6+} e protoni).
A questo punto, la linea MEBT trasporta il fascio fino all'ingresso in sincrotrone. Essa ha anche il compito di controllare l'emittanza[2], adattare le funzioni ottiche, ottimizzare la dispersione del momento e variare in maniera controllata l'intensità della corrente iniettata in sincrotrone, tipicamente 0.7 mA per protoni e 0.15 mA per ioni carbonio. In tale punto della sequenza, se il piano di trattamento[3] del paziente lo richiede, è possibile diminuire l'intensità del fascio al 10%, 20% o 50% del valore nominale inserendo dei *degrader*, griglie a diversa trasparenza che lasciano passare solo una frazione stabilita di particelle. Questo avviene soprattutto quando è necessario somministrare basse dosi al bersaglio tumorale.
Il componente principale della catena è un sincrotrone di 25 m di diametro, un acceleratore ad anello in cui le particelle percorrono un'orbita chiusa circolare. Le

[2] Per particelle cariche che si muovo nel campo elettromagnetico di un acceleratore, l'emittanza è la grandezza misurata nello spazio delle fasi dall'area dell'ellisse che descrive il moto delle particelle. Essa è indice della dimensione in sezione del fascio accelerato.
[3] Piano di terapia studiato ad hoc per ogni paziente. In esso sono contenuti tutte le informazioni cliniche e i parametri fisici del fascio necessari per attuare il trattamento.

particelle entrano in sincrotrone con energia pari a quella raggiunta dal LINAC e, percorrendo ciclicamente l'anello, vengono accelerate ed estratte direttamente all'energia desiderata, da un valore minimo di 60 MeV, nel caso dei protoni, ad un massimo di 400 MeV/nucleone, per ioni carbonio. Il campo elettromagnetico all'interno dell'acceleratore varia periodicamente in sincronia con il fascio per mantenere le particelle sull'orbita nominale mentre acquistano velocità.

Lungo l'anello sono presenti diversi magneti: 16 dipoli per la deflessione del fascio e 24 quadrupoli per la sua focalizzazione, disposti in modo da formare due archi simmetrici e acromatici accoppiati fra loro da due sezioni rettilinee non dispersive. In una delle due sezioni è collocato l'ingresso della MEBT per l'iniezione del fascio, nell'altra si trovano la cavità a radiofrequenza e il sestupolo di risonanza.

L'iniezione nell'anello ha luogo creando un *bump*, ovvero una distorsione locale nell'orbita, che avvicina la traiettoria al setto elettrostatico di iniezione. Giro dopo giro, la distorsione viene ridotta progressivamente fino a zero, in modo tale che il fascio vada ad occupare l'intera sezione trasversale del sincrotrone (*multi-turn injection*).

Nella sezione non dispersiva opposta, si trova la cavità a radiofrequenza, in cui, ad ogni giro, avviene l'accelerazione del fascio.

Il processo di estrazione è la fase più delicata, perché il fascio da inviare alle sale di trattamento deve avere buone caratteristiche di uniformità in distribuzione spaziale e temporale. Il fascio esce dall'anello del sincrotrone in "pacchetti discreti" chiamati *spill*, della durata di circa 1 s ciascuno. Questo è possibile grazie al meccanismo di *estrazione lenta*: si usa un *betatron core* per indurre un ulteriore potenziale accelerante che spinge il fascio nell'anello verso una regione instabile dello spazio delle fasi generata dal sestupolo di risonanza; così facendo le particelle iniziano a oscillare attorno all'orbita nominale con oscillazioni di ampiezza crescente, fino ad incontrare il setto elettrostatico di estrazione che devia la traiettoria delle particelle inviandole nella HEBT. Il fascio (che in macchina è un pacchetto di durata inferiore a 1 μs) viene estratto spingendolo lentamente in energia verso la zona instabile per mezzo del *betatron core,* in modo da distribuirlo temporalmente per avere uno spill estratto da 1 s.

Dopo l'estrazione del fascio dall'anello, esso viene trasportato fino alle sale di trattamento attraverso la HEBT, la linea ad alta energia. Uno dei componenti principali della HEBT è il *chopper*, composto da 4 dipoli veloci in serie, che permette di bloccare il fascio quando non è richiesto l'irraggiamento del paziente in sala. In condizioni normali, i magneti del chopper sono spenti e il fascio incide su un ostacolo (*dump*) progettato per arrestarlo, assorbendolo. Quando i magneti vengono accesi, il fascio viene deviato in modo da evitare l'ostacolo e proseguire fino alle sale di trattamento. La risposta in tempo del chopper è inferiore a 200 μs, il che garantisce l'accensione e lo spegnimento rapidi del fascio con la somministrazione di meno del 2.5% della dose pianificata per uno spot[4].

[4] Come verrà spiegato meglio nel paragrafo successivo, il sistema di distribuzione della dose di CNAO è un sistema attivo con meccanismo di scansione a spot, ovvero la dose viene somministrata per punti (gli spot, appunto) in maniera discretizzata.

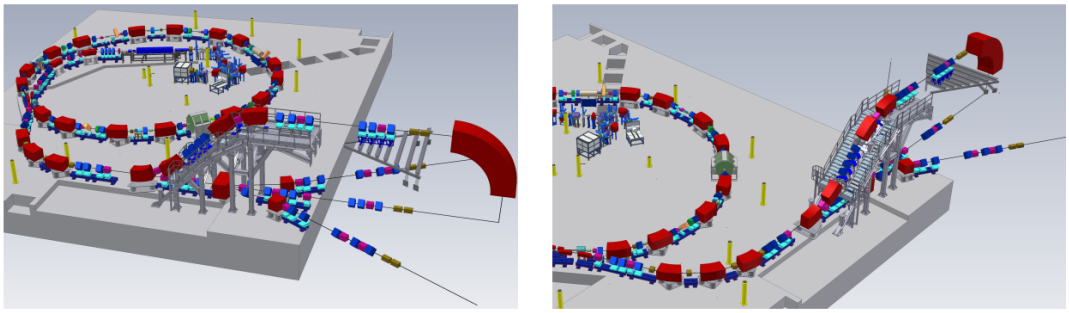

Fig. 2.3 *– A sinistra: modello completo dell'acceleratore e delle linee di trasporto di CNAO. A destra: focus sulla HEBT: si posso distinguere le tre linee orizzontali e la linea verticale che trasportano il fascio fino alle tre sale di trattamento.*

Dopo il chopper, la HEBT si dirama in quattro linee (fisse): tre orizzontali e una verticale, che trasportano il fascio fino alle sale di trattamento, dove questo viene infine erogato sul paziente. In sala 1 e sala 3 è presente solamente la linea orizzontale, mentre in sala 2 l'irraggiamento può essere effettuato sia orizzontalmente sia verticalmente. Per realizzare la linea verticale di irraggiamento, sono stati utilizzati quattro magneti a 22.5° per innalzare il fascio a circa 6 metri di altezza sopra al piano d'appoggio del sincrotrone e, infine, un grosso magnete a 90° per ricurvare il fascio verticalmente sopra il paziente (figura 2.3).

Per inviare il fascio nella linea desiderata delle quattro disponibili, si usano dei *magneti di switching*, che permettono di deflettere il fascio nella direzione richiesta. Si ha inizialmente il magnete di switching che seleziona fra linea verticale o linee orizzontali: quando il magnete viene acceso, il fascio viene deviato verso l'alto lungo la linea verticale che arriva in sala 2. Se, invece, esso rimane spento, il fascio prosegue orizzontalmente fino al secondo magnete di switching, che consente di selezionare la linea orizzontale di una delle tre sale di trattamento. Quando anche il secondo magnete di switching rimane spento, il fascio prosegue dritto lungo la sua traiettoria, incanalandosi nella linea orizzontale di sala 2.

Ognuna delle quattro diramazioni della HEBT è dotata di un sistema di sicurezza chiamato *beam stopper* , un blocco in tungsteno che ha il compito di arrestare il fascio nel caso in cui esso rimanga acceso anche se non richiesto. Normalmente, tutti i beam stopper sono completamente inseriti, in modo da occupare l'intera sezione trasversale della propria linea di trasporto. Quando si richiede fascio in una delle sale, il beam stopper della linea selezionata viene sollevato tramite un sistema a pompa ad aria compressa, liberando il passaggio per il fascio, che può essere correttamente erogato nella sala desiderata. In caso di blackout (parziale o totale), la pompa si spegne e il beam stopper ricade in posizione inserita.

Nell'intera catena di accelerazione e trasporto, in cui scorre il fascio, è praticato il vuoto, in modo da minimizzare la perdita di particelle a causa dell'interazione con le molecole di aria.

Si ricorda che al CNAO si accelerano protoni con energie comprese fra 60 MeV e 250 MeV e un numero massimo di particelle/spill pari a 10^{10} (~2 nA), mentre ioni carbonio con energie fra 120 e 400 MeV/nucleone e $4 \cdot 10^{8}$ particelle/spill (~0.4 nA). Le energie di

estrazione delle particelle sono state pensate per l'applicazione clinica del trattamento di tumori: il fascio può coprire un range[5] fino a 27 cm in acqua (che ben approssima e simula la densità del tessuto biologico) con step di 1 mm. In questo modo è possibile raggiungere anche i tumori localizzati in profondità.
Una descrizione dettagliata di ulteriori parametri medici e fisici del fascio è riportata in tabella 2.1.

***Tab. 2.1** – Principali parametri medici e fisici nominali del fascio. [4]*

Specie di particelle accelerabili da progetto	p, He^{2+}, Li^{3+}, Be^{4+}, B^{5+}, C^{6+}, O^{8+}
Specie di particelle accelerate	p, C^{6+}
Energie di accelerazione	60-250 MeV per protoni 120-400 MeV/u per ioni carbonio
Range del fascio	da 3 g/cm^2 a 27 g/cm^2
Step energetico	0.02 MeV
Step di modulazione del picco di Bragg	0.1 g/cm^2
Aggiustamento del range	0.1 g/cm^2
Accuratezza della modulazione/aggiustamento	≤ ± 0.025 g/cm^2
Rateo di dose medio	2 Gy/min (per volumi di trattamento di 1000 cm^3)
Precisione di somministrazione di dose	≤ ± 2.5 %
Altezza asse fascio (dal pavimento)	120 cm
Dimensione fascio[a]	da 4 a 10 mm alla FWHM in ogni direzione indipendente
Step di dimensione di fascio[a]	1 mm alla superficie del paziente
Accuratezza dimensione di fascio[a]	≤ ± 0.2 mm
Step di posizione del fascio[a]	0.1 mm
Accuratezza posizione fascio[a]	≤ ± 0.05 mm
Dimensione di campo[a]	da 5 mm a 34 mm (diametro per trattamenti oculari) da 2x2 cm^2 a 20x20 cm^2 (per fasci H e V fissati)
Accuratezza posizione campo[a]	≤ ± 0.5 mm
Step dimensione di campo[a]	1 mm
Accuratezza dimensione di campo[a]	≤ ± 0.5 mm
Omogeneità di campo[b] (ortogonale) R_t	≤ 105%
Omogeneità di campo[b] (longitudinale) R_l	≤ 111%
Penombra[6] laterale[c] (80% - 20%)	< 2 mm ad ogni lato alla superficie di ingresso del fantoccio
Fall-off dose distale[c] (80% - 20%)	< 2 mm in aggiunta a quello intrinseco
Distanza superficie sorgente (SSD)	> 3 m
Coincidenza assi H e V	≤ ± 0.2 mm
Numero massimo di particelle per spill al	10^{10} protoni

[5] Il range di una particella in un certo materiale è la profondità a cui essa viene completamente stoppata all'interno di questo.
[6] La penombra è definita come la zona (laterale o distale) in cui la dose passa dall'80% al 20% del suo valore massimo.

paziente	4 x 10^8 ioni carbonio
Numero minimo di particelle per spill	10^8 protoni 4 x 10^6 ioni carbonio
Numero nominale di spill e tempo di trattamento	60 spill in 2-3 minuti

[a] All'isocentro, per fascio fissato e a una distanza normale di trattamento.
[b] Alla superficie del paziente.
[c] Misurato in un fantoccio d'acqua.

Fig. 2.4 *– Foto della sala sincrotrone.*

2.2.2. SISTEMA DI DISTRIBUZIONE DEL FASCIO E DELLA DOSE

I tumori trattati con l'adroterapia possono raggiungere dimensioni notevoli, con estensioni sia laterali sia in profondità anche di diversi centimetri. Il fascio di particelle accelerato ha, invece, dimensioni molto inferiori, tipicamente una sezione di qualche mm di diametro (*pencil beam*). Una volta estratto e trasportato il fascio fino alla sala di trattamento richiesta, è dunque necessario avere un sistema che lo vada ad adattare e distribuire opportunamente per trattare l'intero volume del bersaglio.
Al CNAO, è presente un sistema attivo di distribuzione del fascio: la parte finale di ciascun ramo della HEBT è dotata di una coppia di magneti di scansione che deflettono le particelle cariche nel piano x-y ortogonale alla direzione di irradiazione, in modo da permettere la distribuzione lungo tutta la sezione trasversale del volume tumorale. I due magneti sono ruotati di 90° l'uno rispetto all'altro, in modo da controllare separatamente la scansione lungo la direzione x e quella lungo y.
Per quanto riguarda la distribuzione in profondità, lo SOBP si ottiene direttamente variando l'energia di estrazione delle particelle dall'anello, in modo che esse abbiano

range diversi (in funzione del loro valore di energia) e vadano a depositarsi lungo tutto lo spessore del tumore, dando luogo al tipico profilo di SOBP.
Per avere un irraggiamento efficiente, il volume da trattare viene suddiviso in fette (*slice*) isoenergetiche e, fetta per fetta, il pencil beam "pennella" l'area interessata attraverso i magneti di scansione. Lungo la linea di trasporto, si ha prima il magnete che controlla lo spostamento del fascio in direzione orizzontale e poi il magnete che controlla lo spostamento verticale, come rappresentato in figura 2.5. La velocità minima a cui può essere mosso il fascio è pari a 20 m/s.
Il trattamento inizia dalla fetta prossimale del tumore, cioè quella che richiede l'energia minore per essere raggiunta, e procede avanzando fino alla fetta distale, aumentando mano a mano l'energia delle particelle estratte dall'acceleratore.
Si ha un irraggiamento del bersaglio per spot (*spot scanning*), ovvero in ogni fetta il fascio viene somministrato in modo discretizzato per punti, che sono definiti nel piano di trattamento in modo da avere un profilo di dose complessivamente uniforme.

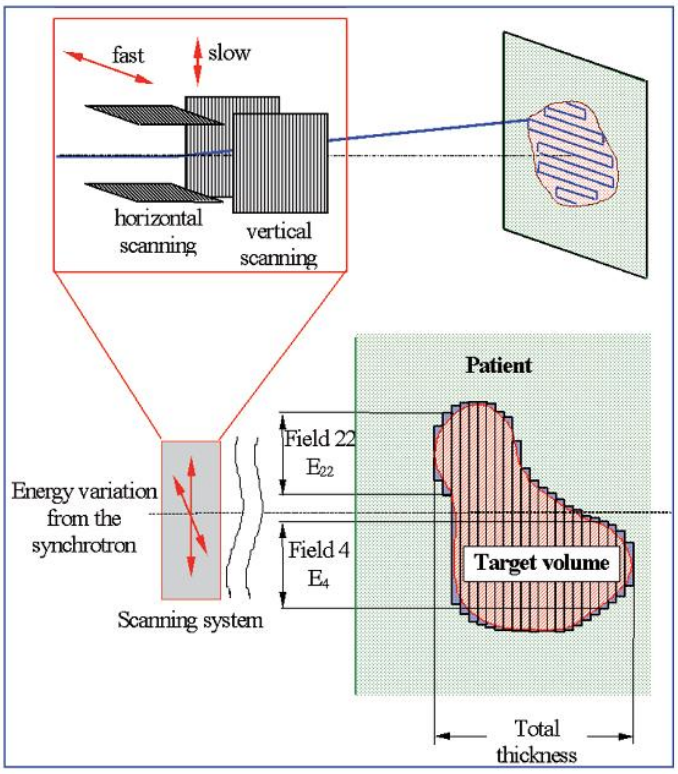

***Fig. 2.5** – Schema del sistema attivo di distribuzione del fascio.*

L'utilizzo di un sistema attivo è estremamente vantaggioso, poiché permette di non avere la perdita di qualità del fascio che si avrebbe con un sistema di distribuzione passivo[7],

[7] I sistemi di distribuzione passivi (simili a quelli usati in radioterapia convenzionale) non dispongono di magneti per la scansione del fascio: si sfrutta un pencil beam fisso che viene allargato e conformato al tumore mediante diversi dispositivi fisici interposti lungo la direzione di irraggiamento. L'allargamento nel piano trasversale x-y avviene tramite uno scatteratore piramidale, mentre il profilo di SOBP in profondità si ottiene facendo passare il fascio attraverso un *range-modulator* in alluminio. Infine, si utilizzano rispettivamente collimatori e *boli* personalizzati per conformare trasversalmente e in profondità la dose al volume da trattare.

possedendo al contempo una notevole precisione e libertà di scansione grazie ai magneti. Inoltre, è possibile trattare ogni paziente costruendo un piano di trattamento ad hoc senza l'utilizzo di sistemi specifici personalizzati, come collimatori e boli, indispensabili per la terapia con un sistema passivo.

Per monitorare in tempo reale la dose somministrata durante una seduta di terapia, si adopera il *Dose Delivery System* (DDS, sistema di distribuzione della dose), collocato nella parte finale (*nozzle*) di ogni ramo della HEBT. Il DDS è composto da due sistemi indipendenti di controllo delle caratteristiche del fascio in uscita (indicati come Box1 e Box2), i quali includono due camere a ionizzazione integrali, due camere a ionizzazione a strip, posizionate ortogonalmente l'una rispetto all'altra, e una camera a ionizzazione a pixel.

Questi rivelatori permettono di misurare in tempo reale il profilo del fascio e la posizione e il numero di particelle dirette sul paziente. In caso di discrepanze fra le misure dei due box, il fascio viene interrotto rapidamente spegnendo i magneti del chopper.

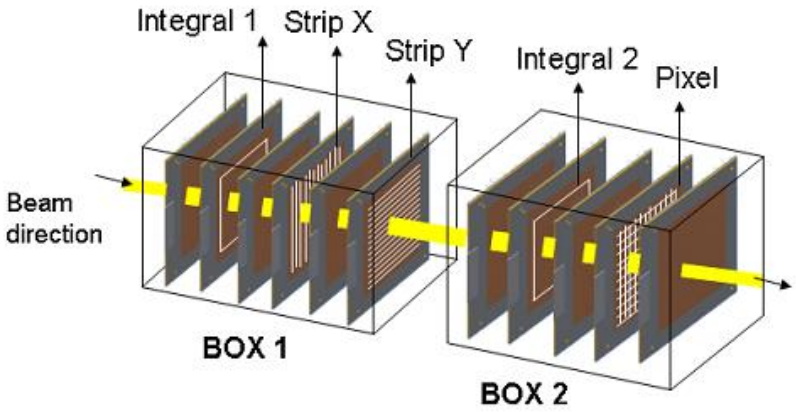

Fig. 2.6 *– Schema del Dose Delivery System (DDS).*

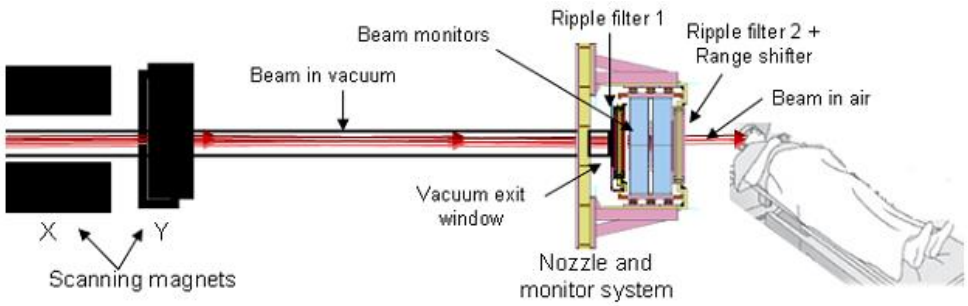

Fig. 2.7 *– Schema del DDS e del nozzle della linea HEBT.*

È direttamente il sistema di rivelatori del DDS a pilotare i magneti di scansione, guidando così in modo automatico la distribuzione del fascio: una volta erogato il numero di particelle previsto dal piano di trattamento per lo spot corrente, il DDS sposta il fascio sullo spot successivo da trattare. Quando tutti gli spot della stessa fetta

energetica sono stati completati, l'energia di estrazione del fascio viene aumentata e si passa ad irraggiare la fetta successiva (che è quella a energia subito superiore), fino al trattamento dell'intero volume pianificato.
Il fascio è stato progettato per avere in sala determinati parametri ottici e fisici per ciascuno dei vari step energetici disponibili: il punto nello spazio fisico tridimensionale della sala di trattamento in cui sono definite le caratteristiche nominali del fascio è chiamato *isocentro di sala*. Esso è un punto fisso nello spazio. Tutte le impostazioni della linea di estrazione, dei magneti e l'ottica complessiva del fascio sono state calibrate per ognuna delle varie energie affinché il fascio abbia all'isocentro determinate specifiche di posizione, uniformità e dimensione (FWHM) , che è possibile misurare e verificare grazie al sistema di detector del DDS.
Il paziente deve essere posizionato in sala di trattamento in maniera tale da collocare l'isocentro di sala nel punto desiderato all'interno del volume bersaglio da irraggiare.
Si rende talvolta necessario l'utilizzo di due dispositivi passivi in aggiunta al layout della parte finale della linea HEBT visto finora: il *ripple filter* e il *range shifter*. Entrambi servono per la modulazione del range delle particelle del fascio all'interno del tessuto del bersaglio, ma hanno scopi diversi.
Il *ripple filter* si usa per omogeneizzare l'andamento del picco Bragg allargato lungo la direzione di penetrazione del fascio. Dal momento che il picco Bragg puro ha una FWHM piccola, soprattutto a basse energie (<1mm per <160 MeV/nucleone [5]), sarebbe richiesto un numero molto elevato di step energetici per avere un profilo di SOBP e, dunque, un irraggiamento uniformi nel volume tumorale, portando ad un incremento consistente nei tempi di trattamento. D'altro canto, se gli step energetici sono troppo larghi, i picchi Bragg puri non si sovrappongono correttamente, generando un andamento ondulatorio nella curva di SOBP. Se si inserisce un ripple filter in corrispondenza del nozzle della linea, è possibile allargare ogni picco Bragg in un picco gaussiano con FWHM >2mm, livellando le disomogeneità dello SOBP e ottenendo un profilo uniforme di dose depositata. Con l'utilizzo di tale filtro è possibile avere un numero contenuto di step energetici richiesti e, di conseguenza, un'alta fluenza di particelle per ogni fetta e tempi di trattamento complessivamente brevi. Per questi motivi, viene sfruttato frequentemente nel corso dei trattamenti.

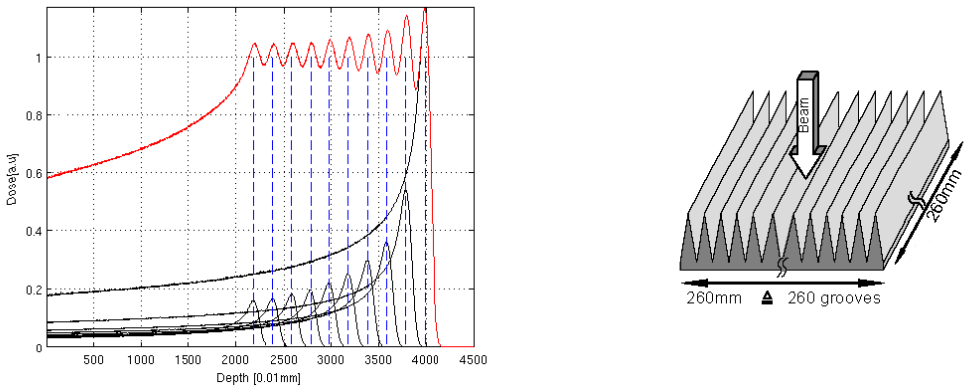

***Fig. 2.8** – A sinistra: SOBP per un fascio di protoni a 70 MeV senza ripple filter. A destra: modello di ripple filter.*

Il secondo elemento passivo che può essere aggiunto è il *range shifter*. L'energia minima a cui si possono estrarre le particelle dall'anello corrisponde ad un range minimo in profondità pari a circa 3 cm in acqua e non sarebbe possibile raggiungere tumori collocati più superficialmente senza l'inserimento di uno o più range shifter. Essi consistono in lastre omogenee in plexiglass con diversi spessori calibrati, da posizionare al nozzle con lo scopo di far attraversare alle particelle uno spessore aggiuntivo di materiale prima di entrare nel tessuto biologico: il range percorso nel paziente diminuirà all'aumentare dello spessore del range shifter inserito, permettendo il trattamento anche dei tumori più superficiali. È possibile combinare più spessori aggiuntivi diversi per raggiungere la profondità desiderata.
Al CNAO si utilizza un unico modello di range shifter, che introduce nel range delle particelle un percorso addizionale di 31 mm acqua-equivalenti.

2.2.3. SISTEMI DI POSIZIONAMENTO DEL PAZIENTE

Per sfruttare appieno l'elevata precisione che si può ottenere con l'utilizzo di adroni carichi nella terapia è necessario garantire un posizionamento altrettanto preciso del paziente in sala di trattamento.
Il posizionamento del paziente all'inizio della seduta e il suo monitoraggio nel corso dell'erogazione del fascio sono un aspetto critico in adroterapia, dal momento che richiede un livello di accuratezza maggiore rispetto alla radioterapia convenzionale, vista l'elevata sensibilità dei fasci di ioni e protoni a disallineamenti del volume bersaglio. Nei centri di terapia con adroni, vengono studiate ed implementate soluzioni dedicate a questo scopo.
Al CNAO sono presenti un sistema di immobilizzazione fisica del paziente e un sistema di imaging *in-room*, chiamato CAPH (*Computer Aided Positioning System in Hadrontherapy*), per il posizionamento in sala di trattamento.
Il primo step è l'immobilizzazione del paziente, in modo da mantenerlo il più fermo possibile durante l'erogazione del fascio. All'inizio della seduta, il paziente viene posizionato e fissato su un plate trasportabile in fibra di carbonio che si aggancia al supporto principale della sala di trattamento: un lettino a 6 gradi di libertà (3 rotazionali e 3 traslazionali) o, in caso di tumori oculari, un'apposita sedia, per mantenere il busto in posizione eretta. Il paziente è assicurato al plate mediante una maschera personalizzata in plastica rigida che viene plasmata direttamente sul paziente in modo da adattarla perfettamente alla sua anatomia e da garantire la riproducibilità del trattamento seduta dopo seduta.

***Fig. 2.9** – Paziente immobilizzato sul plate in fibra di carbonio con una maschera creata ad hoc.*

La fase di immobilizzazione può essere svolta in sale dedicate e, una volta fissato correttamente il paziente al plate di carbonio, egli può essere condotto in sala di trattamento per iniziare la seduta di terapia, così da ottimizzare i tempi e incrementare il numero di pazienti curati.

Agganciato il plate al supporto della sala, si orienta quest'ultimo rispetto alla direzione di irraggiamento del fascio secondo quanto predisposto nel piano di trattamento. All'interno di ognuna delle tre sale di trattamento si ha il sistema CAPH, che attraverso l'integrazione di tracking ottico e sistemi di imaging in-room, permette il raggiungimento della precisione di posizionamento richiesta.

Il CAPH è composto da tre dispositivi diversi (figure 2.10 e 2.11):

- il PPS (*robotic pantographic patient positioning system*), che utilizza un braccio meccanico controllato numericamente per guidare i movimenti del supporto a 6 gradi di libertà; è un sistema ad elevata precisione che combina un ampio range di traslazioni e rotazioni con accuratezza <0.3 mm e <0.1° rispettivamente.
- il PVS (*isocentric in-room imaging system*), un sistema di imaging basato sulla stereoscopia a raggi X; quattro bracci robotici, due con i tubi a raggi X e due con i relativi flat panel[8] , sono calati dal soffitto della sala e ruotati in modo da posizionarsi ai lati del supporto porta-paziente (accuratezza: ±0.15 mm, ±0.1°): vengono generate due immagini stereografiche 2D del paziente in posizione. Ognuna di esse viene confrontata con l'immagine DRR (*Digitally Reconstructed Radiograph*) corrispondente, una radiografia ricostruita digitalmente a partire

[8] Detector a stato solido con sensori digitali per i raggi X, utilizzati per la realizzazione di immagini radiografiche.

dall'esame CT (*Computed Tomography*) su cui è stato creato il piano di trattamento del paziente: se dal confronto delle due immagini si notano degli errori di posizionamento, il PPS calcola in automatico un vettore di correzione di sei valori (per le tre rotazioni più le tre traslazioni) e lo applica al supporto del paziente, riposizionandolo. Questo controllo viene effettuato per tutti i campi del trattamento, subito prima di iniziare l'erogazione del fascio, calando e ritirando ogni volta i bracci robotici.

In sala 2, dove la presenza della linea verticale ha impedito l'installazione del PVS nel soffitto, è stato brevettato e realizzato, in collaborazione con il Politecnico di Milano, un sistema ad arco rotante con funzione analoga. I due layout sono illustrati in figura 2.11.

- l'OTS (*infra-red optical tracking system*), un sistema di tracciamento ottico che monitora in tempo reale la posizione e il movimento di alcuni punti di controllo sulla superficie del paziente. Esso è composto da tre telecamere montate sopra al nozzle e permette la localizzazione 3D dei marker sferici collocati sulla maschera del paziente con accuratezza sub-millimetrica. L'OTS viene utilizzato anche durante il trattamento per compensare il movimento degli organi dovuto all'attività respiratoria.

Combinando insieme l'utilizzo del sistema di immobilizzazione e del CAPH, il corretto posizionamento del paziente viene raggiunto e mantenuto tale durante l'intera sessione di trattamento, con la possibilità di replicare accuratamente l'assetto nelle sedute successive e garantire una terapia efficace.

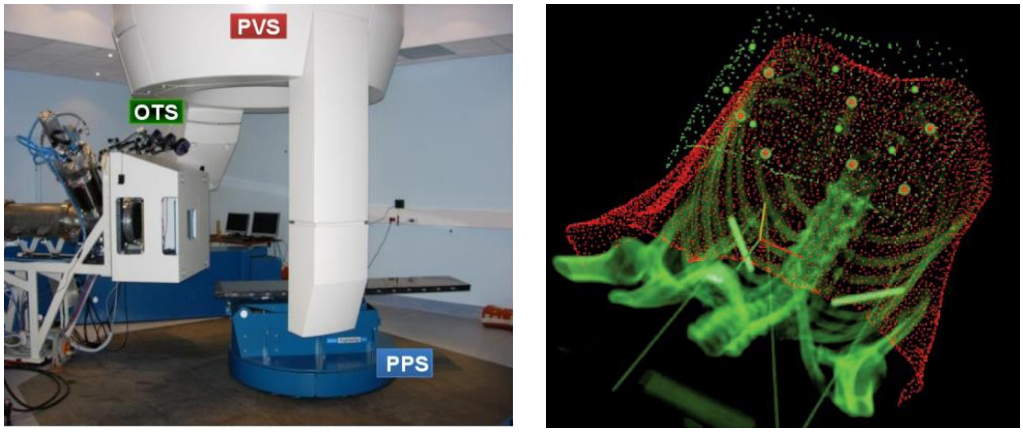

Fig. 2.10 *– A sinistra: foto che ritrae i tre sistemi del CAPH presenti in sala di trattamento per il posizionamento del paziente. A destra: immagine del tracking ottico effettuato dal sistema OTS.*

***Fig. 2.11** – A sinistra: Sistema PVS per il posizionamento del paziente in sala 1 e sala 3. Nella parte alta dell'immagine, sono visibili anche le telecamere del sistema OTS. A destra: sistema ad arco con funzione analoga utilizzato in sala 2. In alto a sinistra, è visibile il nozzle della linea verticale.*

2.3. IL PERCORSO CLINICO - TERAPEUTICO AL CNAO

Per accedere al trattamento adroterapico, viene eseguita una valutazione iniziale del caso clinico tramite dati ed esami diagnostici già effettuati precedentemente, necessaria per determinare se il paziente può essere ritenuto candidabile o no per tale tipo di terapia. Si selezionano solamente i pazienti con caratteristiche idonee: in caso di responso positivo, l'iter inizia con una prima visita da parte del personale medico di CNAO e la fase preliminare di valutazione del trattamento più adatto al quadro clinico del caso in analisi.
La sede del tumore è localizzata in prima battuta in modo approssimato dal medico radioterapista per identificare il distretto corporeo (testa, testa-collo, pelvi,…) su cui si concentrerà la terapia. A questo punto, si posiziona il paziente sul plate in carbonio e viene realizzato il dispositivo ad personam per l'immobilizzazione: si parte da uno spessore di materiale termoplastico rigido di qualche centimetro che viene scaldato in un bagno d'acqua a 70°C, rendendolo malleabile, in modo da plasmarlo e sagomarlo direttamente sulla pelle della persona, ricalcandone l'anatomia. Il materiale termoplastico si raffredda nel giro di pochi minuti, indurendosi e creando così una maschera rigida appositamente modellata per il paziente.
Nella fase preparatoria al trattamento, l'iter procede con una serie di esami diagnostici, in base alle esigenze del caso clinico. Al CNAO è presente un reparto di imaging dotato di diversi macchinari per la diagnostica:

- CT (*Computed tomography*), da cui si ottiene una sequenza di immagini ciascuna raffigurante una delle fette in cui viene suddiviso il volume in analisi; le immagini possono essere combinate per avere una ricostruzione 3D del volume. Questo tipo di esame mostra le informazioni anatomiche (strutture, ossa, tessuti molli,…) della porzione scansionata.

- PET/CT, dove si combina la tecnica CT con la tecnica PET (*Positron Emission Tomography*). Quest'ultima permette di studiare le informazioni e le modificazioni funzionali del corpo umano lungo la scala temporale, come ad esempio le zone a maggiore attività proliferativa, che possono identificare una neoplasia in evoluzione, e si utilizza per integrare e migliorare le immagini anatomiche della CT. È eseguita mediante iniezione di un radiofarmaco nel corpo.
- RMN (R*isonanza Magnetica Nucleare*), tecnica diagnostica basata sull'utilizzo di un intenso campo magnetico (fino a qualche T) e onde elettromagnetiche a radiofrequenza per eccitare le risonanze dei nuclei atomici. Con la RMN sono ben visibili i tessuti molli e le loro diverse densità.

Il paziente effettua uno o, se necessario, più di uno degli esami sopra descritti: la CT viene sempre eseguita, poiché è la tecnica che delinea con precisione migliore la struttura anatomica interna del paziente; a discrezione del medico, essa può essere integrata con PET o RMN, in base alle informazioni aggiuntive che si vogliono ottenere. Tutte le immagini diagnostiche sono acquisite mentre il paziente è immobilizzato sul plate tramite la maschera, in modo da poter riprodurre tale assetto in seguito, durante le sedute di terapia.

A questo punto, lo staff di medici e fisici medici del CNAO procede con lo studio e la creazione di un piano di trattamento personalizzato, disegnato direttamente sulle immagini degli esami diagnostici effettuati. Innanzitutto, si delineano con un contorno (processo di *contouring* o *scontornamento*) gli organi critici (come midollo spinale, tronco cerebrale, organi sensibili delle vie uditive e visive,…), imponendo su di essi un limite adeguato di dose complessiva (*constraint* di dose), che non deve essere superato durante il trattamento per non rischiare di indurre tossicità nell'organo. Esistono due tipologie diverse di organi: quelli che mostrano un comportamento *seriale*, in cui il superamento del constraint anche in un unico punto all'interno dell'organo ne provoca la tossicità con una certa probabilità, e quelli dal comportamento *parallelo*, in cui la tossicità è indotta con un certo valore di probabilità solamente se più di una determinata frazione dell'organo riceve una dose superiore al limite fissato dal constraint. Ogni organo ha probabilità e soglie di tossicità diverse e, affinché il piano di trattamento venga approvato, i constraint di tutti gli organi devono essere rispettati.

In radioterapia, per dare una rappresentazione grafica intuitiva della porzione di volume che riceve un determinato valore di dose, si usano i DVH (*Dose Volume Histogram*, gli istogrammi dose-volume) cumulativi, come l'esempio illustrato in figura 2.12. In ascissa si ha la scala con i valori di dose assorbita, in ordinata la frazione percentuale di volume irradiato a una certa dose. Ogni organo viene rappresentato con una linea di colore diverso, in modo da poter comparare la dose ricevuta da ciascuno.

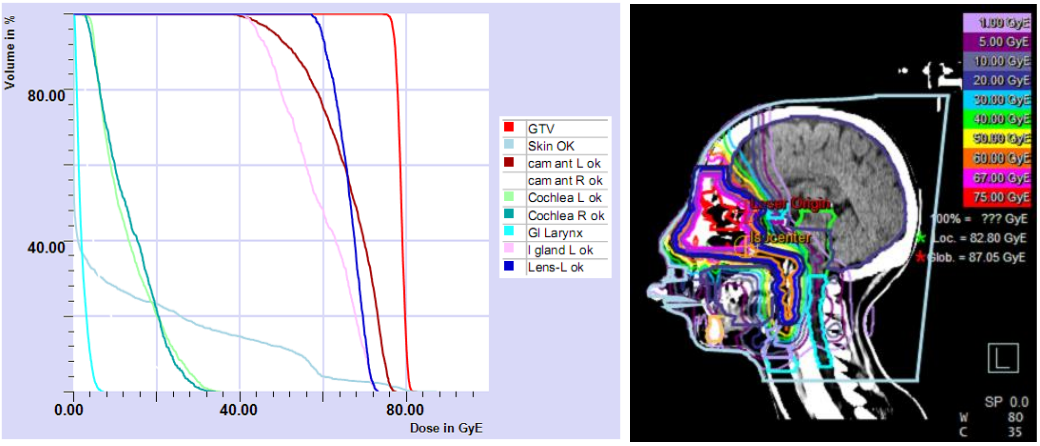

Fig. 2.12 *– A sinistra: esempi di DVH di alcuni organi. A destra: curve isodose corrispondenti ai contorni dei vari organi disegnati sulla CT.*

Oltre agli organi critici, vengono disegnati sulla CT anche il contorno della superficie del paziente (solitamente indicato come *skin*), che lo separa dall'aria circostante, e i vari volumi usati per definizione in radioterapia. Il volume bersaglio della radioterapia non coincide con quello reale del tumore, ma considera necessariamente una zona più estesa, in cui possono trovarsi cellule cancerose non visibili ad occhio nudo e che tenga conto di un margine di sicurezza[9] per la ripetibilità del trattamento. Tale margine deve essere il più ridotto possibile per minimizzare la dose ai tessuti sani e allo stesso tempo sufficientemente ampio da coprire adeguatamente il volume bersaglio per non compromettere il raggiungimento del controllo locale del tumore.

Le definizioni classicamente utilizzate in radioterapia sono le seguenti:

- GTV (*gross tumor volume*): è la regione grossolanamente visibile della neoplasia;
- CTV (*clinical target volume*): volume di tessuto che contiene il GTV e/o patologie maligne subcliniche microscopiche che devono essere eliminate; è un'estensione clinica del GTV;
- PTV (*planning target volume*): è un concetto geometrico definito per selezionare le dimensioni del fascio, considerando tutte le possibili variazioni geometriche e fattori d'incertezza al fine di assicurare che la dose prescritta sia effettivamente assorbita nel CTV;
- volume trattato (*treated volume*): volume racchiuso da una superficie isodose contenente il PTV, selezionato dal medico radioterapista come appropriato per soddisfare lo scopo del trattamento;
- volume irradiato (*irradiated volume*): volume di tessuto che riceve una dose significativa in relazione alla dose di tolleranza[10] del tessuto sano. [1]

I volumi appena definiti sono rappresentati in figura 2.13.

Al CNAO, solitamente CTV e PTV vengono ulteriormente suddivisi in volumi analoghi a bassa dose e alta dose, disegnando per ciascuno due contorni e, dunque, due DVH

[9] È necessario considerare eventuali errori o fonti di incertezza derivanti dal posizionamento del paziente, dal movimento degli organi interni e dalla penombra del fascio che possono portare a non coprire adeguatamente il volume bersaglio con la dose pianificata.

[10] Dose massima che un tessuto può assorbire senza che si manifestino sintomi nocivi.

separati, per avere un'accuratezza e un controllo maggiori nella definizione della dose impartita ai vari tessuti.

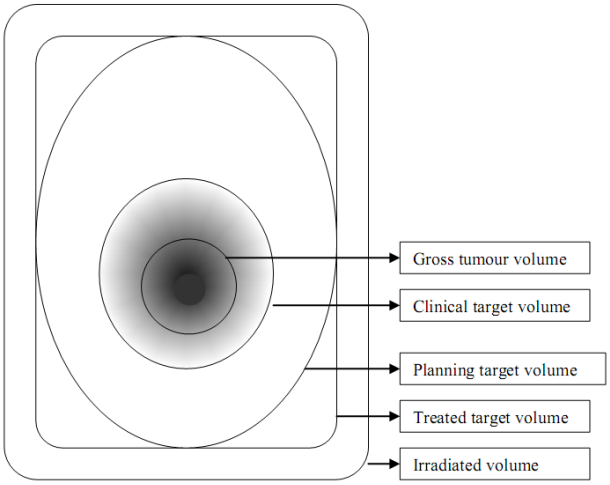

Fig. 2.13 *– Definizioni dei volumi utilizzati classicamente in radioterapia.*

Tutti i contorni di organi e target di interesse vengono disegnati a mano dai medici e fisici medici sulla CT del paziente, fetta per fetta. Per ognuno di essi, l'insieme di tutti i contorni tracciati nelle varie fette è identificato come la *struttura* che definisce quell'organo o target. Le strutture possono essere sfruttate per ricostruire in 3D i volumi contornati.

Una volta terminata l'operazione di contouring, mediante un software TPS (*Treatment Planning System*) si può procedere alla costruzione del piano di terapia vero e proprio. Il fisico medico imposta i campi di irraggiamento eseguendo un'ottimizzazione sulla base dei constraint dei vari organi e delle dosi richieste per le regioni del target ed elabora un piano di trattamento con il software TPS. Al suo interno vengono stabiliti tutti i parametri medici e fisici necessari per la terapia: tipo di particella (ioni carbonio o protoni), numero di sedute (circa una trentina per protoni e la metà per ioni), numero di campi (generalmente fino a tre), energie di erogazione del fascio (ovvero le fette isoenergetiche in cui viene suddiviso il volume bersaglio), posizione e numero di particelle erogate per ogni spot di ogni fetta energetica, dosi impartite alle zone del tumore e agli organi a rischio,… Viene qui definito anche l'*isocentro del piano di trattamento*, ovvero il punto di riferimento all'interno del paziente rispetto al quale sono fornite le coordinate degli spot da irraggiare. Solitamente l'isocentro del piano è lo stesso per tutti i campi pianificati, cambia solamente la direzione e l'angolo di ingresso del fascio nel corpo del paziente.

Quando il piano di trattamento è stato completato, deve essere visionato e approvato dal medico radioterapista, che verifica che ciascuna regione riceva la dose prescritta.

Dopo il completamento e l'approvazione da parte del medico, si esegue un controllo di *Quality Assurance* (QA) del piano stesso direttamente in sala di trattamento, facendo misure di alcune grandezze caratteristiche di fascio e dose per ognuno dei campi programmati, al fine di verificare che tutti i parametri, all'interno di un certo intervallo di

tolleranza, siano conformi a quanto previsto dal piano. Se il QA di ogni campo dà un responso positivo, il paziente può iniziare il ciclo di terapia.
All'inizio di ogni seduta, il paziente viene posizionato e fissato sul plate di carbonio con la sua maschera personalizzata, cercando di riprodurre ogni volta l'assetto originale della CT iniziale su cui è stato costruito il piano. In sala di trattamento, il plate viene agganciato al supporto principale (lettino o sedia, in base al tipo di tumore) e inizia la fase di allineamento in sala mediante i vari sistemi del CAPH, come descritto nel paragrafo precedente. È necessario sovrapporre al meglio l'isocentro pianificato dal TPS all'interno del volume bersaglio con l'isocentro di sala (fisso nello spazio), spostando il paziente fino a far coincidere i due punti, affinché l'irraggiamento realmente effettuato ricalchi quello ideato nel piano.
Il paziente viene orientato rispetto alla direzione del fascio secondo quanto previsto per il primo campo del trattamento. Quando tutto è pronto, dalla sala controllo dell'acceleratore l'operatore richiede fascio selezionando la sala di trattamento desiderata e, appena questo è disponibile, inizia l'erogazione del primo campo. L'irraggiamento dura non più di qualche minuto.
Tutte le operazioni di allineamento, verifica della posizione in sala ed erogazione del fascio sono ripetute per ognuno degli altri campi del piano di trattamento. Nel complesso, la durata media di una seduta si aggira intorno ai 45 minuti, considerando anche la fase preliminare di immobilizzazione del paziente e in assenza di complicazioni durante il posizionamento.
Al CNAO si tratta con protoni tutti i giorni dal lunedì al venerdì e con ioni carbonio dal lunedì al giovedì. Le sedute generalmente sono effettuate in giorni consecutivi o al massimo intervallate da qualche giorno di riposo (mai più di tre in un trattamento regolare).
Dal momento che fra la prima e l'ultima seduta del medesimo ciclo di trattamento trascorre mediamente un mese o più di distanza, ai fini del trattamento adroterapico è necessario monitorare le eventuali evoluzioni anatomiche del paziente durante questo arco temporale. In caso di consistente dimagrimento/ingrassamento del paziente o di variazioni del volume tumorale, come la riduzione quando la terapia è efficace e mostra i suoi benefici già in tempi brevi o l'ulteriore espansione in presenza neoplasie particolarmente aggressive, il piano di trattamento inizialmente ideato potrebbe non essere più ben conformato al target da irraggiare e non rispettare i constraint di dose dei vari organi. A tale scopo, ci si accerta che l'anatomia interna del paziente non vari in modo significativo nel tempo attraverso una CT di controllo, anche detta *CT di rivalutazione*, eseguita mediamente ogni 2/3 settimane, a meno di situazioni più urgenti in cui modificazioni dell'anatomia si rendono visibili già ad occhio nudo.
Sulla CT di controllo, vengono tracciati i nuovi contorni degli organi e del target e si procede con le varie verifiche che vengono eseguite numericamente con un ricalcolo del piano iniziale sulla nuova CT, proiettandovi i vari campi e le distribuzioni di dose: se tutti i parametri ricadono ancora all'interno degli intervalli di tolleranza[11], la terapia

[11] Per il volume bersaglio pianificato, si considera una copertura accettabile quando il valore di dose somministrata è compreso fra il 95% e il 107% di quello desiderato. Per gli organi, invece, l'intervallo di tolleranza è associato al relativo constraint.

prosegue mantenendo lo stesso piano utilizzato fino a quel momento; in caso contrario, invece, il paziente viene ripianificato, ovvero si formula un nuovo piano di trattamento, costruito sulla base della CT di rivalutazione. Nella seconda situazione, si ripetono nuovamente le operazioni di definizione e ottimizzazione dei campi e della dose (tenendo conto di quella già somministrata durante le sedute effettuate), approvazione da parte dello staff medico e, infine, controllo QA in sala. Completato il nuovo piano di trattamento, la terapia può riprendere, sempre mantenendo periodicamente monitorato il paziente con CT di controllo.
All'interno dello stesso ciclo di radioterapia, talvolta il medico radioterapista può prescrivere un sovradosaggio al GTV o ad alcune zone circostanti, soprattutto quando si è in presenza di recidive o di tumori pre-operati chirurgicamente: si effettua quello che viene definito *boost*, una breve sequenza di sedute aggiuntive al fine di somministrare una dose addizionale esclusivamente alle regioni critiche in cui si è insediata la neoplasia, che potrebbero altrimenti portare a mancare il controllo locale o a successive ricadute. Il boost può essere effettuato con la stessa particella utilizzata nel corso delle sedute del piano principale o con un tipo diverso di particella, in modo da combinare gli effetti sul tumore. Spesso si effettuano boost con adroni all'interno di una cura di radioterapia convenzionale a raggi X.
Con il termine boost si sottintende, generalmente, un numero di sedute aggiuntive piccolo rispetto a quello del piano principale (es: 5 e 30 rispettivamente). Se il numero di sedute delle due parti diventa comparabile, esse si indicano semplicemente come *primo tempo* e *secondo tempo* del ciclo di terapia.

Dopo il termine del ciclo di trattamento, il paziente viene tenuto in osservazione anche a distanza di tempo per valutare il follow-up della malattia a breve e lungo termine e valutare gli effetti della cura con adroni. Questo permette contemporaneamente la creazione di un database clinico contenente tutta la casistica e la statistica dei tumori trattati, favorendo il percorso di lento avviamento verso una standardizzazione della procedura di trattamento.
Ci sono situazioni in cui il vantaggio clinico dell'adroterapia rispetto alla radioterapia convenzionale è già stato dimostrato, portando a scegliere la prima come approccio consolidato. In altre circostanze, si sono avuti risultati promettenti ma su pochi pazienti, seguiti per un numero limitato di anni, per i quali esiste un grande vantaggio teorico confermato, ma che necessitano di dati campionati su un periodo di osservazione più lungo per stabilirne il reale beneficio clinico.
Ad ogni modo, ogni patologia oncologica deve essere valutata e seguita caso per caso da parte dei medici specialisti per valutare il metodo terapeutico più adatto e l'evoluzione del quadro clinico del paziente nel tempo, sia durante che dopo la cura.

Capitolo 3

He-CHECK

In questo capitolo verranno illustrate le principali problematiche relative al monitoraggio locale della dose somministrata al paziente durante l'erogazione della terapia e le possibili soluzioni in grado di migliorare il controllo della distribuzione di dose. In particolar modo, ci si soffermerà su una tecnica innovativa, in fase di sviluppo al CNAO e oggetto di studio del presente lavoro: l'He-Check.

3.1 INCERTEZZE NEL POSIZIONAMENTO DEL PAZIENTE E NELLA LOCALIZZAZIONE DEL TARGET

Nei capitoli precedenti, sono stati presentati i principali vantaggi dell'adroterapia rispetto alla radioterapia convenzionale, fra cui spiccano sicuramente la selettività degli ioni (in termini di elevata precisione balistica) nella definizione del volume da irraggiare e i diversi valori di RBE lungo il percorso di rallentamento degli ioni carichi all'interno della materia, che favoriscono la somministrazione di dosi elevate ai tessuti del target pianificato e dosi contenute ai tessuti sani circostanti. Per garantire la massima efficacia della terapia, è necessario sottolineare nuovamente l'importanza del corretto posizionamento e localizzazione del bersaglio all'interno del paziente. Il vantaggio di possedere una terapia tanto precisa nella distruzione del tumore potrebbe essere vanificato e anzi controproducente qualora non si fosse in grado di individuare e

indirizzare correttamente il fascio sul target prescritto. Qualsiasi tipo di errore che porta a mancare il bersaglio definito in fase di pianificazione dal medico ha come conseguenze inevitabili il sottodosaggio di questo e il sovradosaggio di zone non volute, cosa che deve essere assolutamente evitata soprattutto in prossimità di organi a rischio.
Gli ioni carichi utilizzati come proiettili in adroterapia sono estremamente sensibili ad ogni tipo di modificazione anatomica, sia nel corso della stessa seduta sia fra le varie frazioni della terapia, rispetto all'assetto di riferimento acquisito durante la prima CT, su cui è stato costruito il piano. Il contenimento e la risoluzione di tale tipo di problema richiedono l'implementazione di specifici sistemi di posizionamento e monitoraggio del paziente, molto più avanzati rispetto a quelli usati durante la radioterapia convenzionale a raggi X. Al CNAO, si utilizzano il sistema di immobilizzazione fisica tramite maschera in plastica rigida, per limitare il più possibile i movimenti volontari del paziente, e il sistema CAPH, per la gestione di movimenti involontari (quali ciclo respiratorio, movimento d'organi, …) e di variazioni anatomiche contenute (del volume del target o associate a variazioni di peso del paziente), come già descritto nel paragrafo 2.2.3.
Oltre alle incertezze soggettive legate allo spostamento del paziente, esistono poi anche altri tipi di incertezze che generano errori nella somministrazione di dose al volume bersaglio, come le incertezze fisiche derivanti dalla strumentazione utilizzata per controllare il fascio e quella per misurare l'anatomia interna del paziente nella fase preparatoria al trattamento.
Le principali fonti che possono portare a somministrare dosi sbagliate ai vari tessuti sono le seguenti:

- Pianificazione sulle immagini CT: il principio base dell'esame CT si fonda sulla rivelazione di fotoni emessi da un tubo a raggi X dopo che questi hanno attraversato l'intero spessore del paziente; le caratteristiche dei fotoni misurati a valle del volume in analisi trasportano informazioni sui tessuti (in particolare i coefficienti di attenuazione lineare) attraversati da essi. Le immagini CT vengono ricostruite a posteriori sulla base di tali informazioni, creando in pratica delle mappe di coefficienti di attenuazione (vedi paragrafo 4.2).
  In fase di creazione del piano, il software TPS correla, tramite una curva di calibrazione acquisita sperimentalmente, ciascun coefficiente di attenuazione con un valore di range degli ioni, in modo da poter pianificare il punto di completo rallentamento delle particelle con relativa deposizione di dose all'interno dei tessuti. La curva di calibrazione non ha, però, un andamento lineare (vedi paragrafo 4.2.5), dal momento che la fisica di interazione fra radiazione e materia è molto diversa per gli adroni carichi rispetto al caso dei fotoni, dando luogo a incertezze nella previsione del range reale.
- Modellizzazione del fascio nel software TPS: il software deve avere un algoritmo che tenga conto dell'eterogeneità dei tessuti del bersaglio attraversati e di conseguenza dei diversi range delle particelle nel paziente; la FWHM (che indica la dimensione nel piano trasversale) del fascio varia al variare dell'energia di estrazione dall'anello, da circa 21 mm a 62 MeV fino a 6 mm a 229 MeV per i protoni e da circa 8 mm a 115 MeV/nucleone fino a 4.5 mm a 399 MeV/nucleone per gli ioni carbonio. Il fascio ha dunque una dimensione finita in sezione e

porzioni differenti di questo possono attraversare tessuti a densità diversa, causando il completo rallentamento delle particelle a profondità varie. Inoltre la sua sezione trasversale è ben approssimata da un'area circolare (di cui si misura il diametro con la FWHM appunto), ma sono frequenti fluttuazioni statistiche sia di forma sia di dimensione.

Infine la modellizzazione dei frammenti prodotti dagli ioni carbonio alla fine del percorso di rallentamento, dopo il picco Bragg, è piuttosto complessa e non in tutti gli algoritmi se ne tiene conto adeguatamente.

- Identificazione del target: la definizione delle varie strutture che contornano organi e target viene fatta a mano dai fisici medici sulle immagini acquisite con l'esame CT; le varie regioni vengono identificate da essi interpretando le immagini, rappresentate in scala di grigi in base al valore del coefficiente di attenuazione. Prima dell'approvazione del piano, ognuna delle strutture viene esaminata dal medico, ma ovviamente nel processo di contouring è insita una componente intrinseca di arbitrarietà che può essere fonte di incertezza. Per delineare meglio i profili delle varie regioni, le immagini CT possono essere integrate con l'esame PET, che permette di visualizzare le modificazioni funzionali nel tempo, o la RMN, con cui si possono distinguere con buona definizione le diverse densità dei tessuti molli.
- Incertezze dovute ai sistemi di distribuzione del fascio e della dose, come variazioni nella posizione del fascio, fluttuazioni temporali e/o spaziali nella sua intensità, identificazione non precisa della posizione dell'isocentro di sala,…
- Movimento d'organi: il funzionamento di organi controllati da muscoli involontari (come cuore, apparato respiratorio e apparato digerente) genera modificazioni anatomiche non trascurabili variabili nel tempo. Per il trattamento di neoplasie localizzate in zone che subiscono l'influenza di tali spostamenti, è necessario intervenire per evitare che il rilascio di dose avvenga dove non desiderato.

  Per la correzione degli spostamenti causati dalla respirazione, si utilizza la tecnica del *gating respiratorio*, ovvero si irraggia il paziente solamente nella fase espiratoria o inspiratoria, dopo aver misurato il ciclo di respirazione del paziente con un dispositivo chiamato *Anzai belt.* In combinazione a tale tecnica, la distribuzione del fascio viene eseguita tramite il *multipainting*, in cui ogni fetta del tumore viene irraggiata più volte, erogando in ciascuna delle passate (*painting*) una dose ridotta rispetto al normale; in questo modo, la dose somministrata ad ogni porzione di volume viene mediata statisticamente sulle varie passate.

  Invece, per gli spostamenti di altra natura, sicuramente più contenuti rispetto a quelli causati dal movimento respiratorio, non è possibile applicare il *gating respiratorio*, poiché essi non possiedono un andamento ciclico e non sono ben visibili dall'esterno con l' *Anzai belt*. Si utilizza, dunque, esclusivamente la tecnica del *multipainting*.
- Altre fonti di incertezza: altri errori possono derivare dal posizionamento del paziente all'inizio di ogni seduta, con lo scopo di replicare l'assetto della CT

iniziale; nonostante i sistemi utilizzati siano molto precisi, il riposizionamento ad ogni frazione non può mai essere perfettamente identico a quello iniziale. Inoltre, sotto la maschera minimi movimenti volontari del paziente nel corso della seduta sono possibili.

Operativamente, in sala di trattamento si verifica l'allineamento della posizione sulla base delle strutture ossee della regione corporea su cui si concentra la terapia. Se, però, si hanno modificazioni anatomiche consistenti e la maschera non si adatta più bene alla geometria del paziente, essa viene rifatta, insieme al piano di trattamento, per garantire la miglior immobilizzazione e per minimizzare gli errori durante la terapia. [6]

Come si è visto, le fonti di incertezza sono numerose e di origine diversa. Ad oggi, esse sono controllate e mantenute entro i limiti di tolleranza con i vari sistemi di posizionamento e monitoraggio del paziente, ma la ricerca è molto attiva in questo ambito per l'implementazione di tecniche innovative che permettano di raggiungere un'accuratezza sempre migliore nella verifica del posizionamento, della corretta localizzazione del bersaglio in sala di trattamento e della ripetibilità nelle varie sedute.

3.2 TECNICHE INNOVATIVE PER LA VERIFICA DELLA DISTRIBUZIONE DI DOSE AL PAZIENTE

Nonostante i vari sistemi ideati ad hoc e messi in campo all'interno dei vari centri che trattano con adroni, la verifica della corretta distribuzione di dose somministrata al paziente durante l'erogazione rimane ancora uno dei punti cruciali di interesse per la perfetta riuscita del trattamento. Sicuramente nel corso degli anni, con lo sviluppo di tecnologie sempre più potenti e sofisticate, si è raggiunto un livello di precisione nel posizionamento preparatorio al trattamento altrettanto accurato quanto quello disponibile per la scansione e conformazione del fascio ad un volume tridimensionale collocato nello spazio, ma ad oggi non è ancora possibile monitorare in modo diretto i tessuti attraversati e il punto di completo rallentamento delle particelle all'interno del paziente in fase di erogazione del fascio stesso.

Attualmente al CNAO si utilizzano tre diversi sistemi di tracking e imaging in-room per monitorare la posizione in sala di trattamento, come già descritto nel paragrafo 2.2.3. Il PPS e il PVS permettono rispettivamente l'allineamento del paziente e la sua verifica, che viene effettuata sulla base delle strutture anatomiche interne grazie alle immagini stereografiche acquisite con il paziente in posizione, subito prima che inizi l'irraggiamento, per ciascuno dei campi pianificati. L'OTS, invece, permette il monitoraggio anche durante la fase di trattamento, ma basandosi solamente sul tracking ottico della superficie esterna del paziente; non permette, quindi, di vedere in tempo reale l'anatomia interna e la traccia del passaggio del fascio all'interno dei tessuti durante l'erogazione della terapia.

La soluzione ottimale sarebbe quella che possa in qualche modo consentire di seguire in tempo reale la deposizione spaziale di dose all'interno dei tessuti umani per verificare

che stia avvenendo correttamente secondo quanto previsto dal piano di trattamento e, in caso contrario, permetta di intervenire tempestivamente sul fascio.
Le tecniche innovative in fase di ideazione e di sperimentazione per la verifica della distribuzione di dose somministrata in corso di trattamento sono presentate nei paragrafi successivi.

3.2.1. UNA TECNICA IN FASE DI SPERIMENTAZIONE: IL PROGETTO INSIDE

INSIDE (*Innovative Solutions for In-Beam Dosimetry in hadrontherapy*) è un progetto ad opera dell'Istituto Nazionale di Fisica Nucleare (INFN), in collaborazione con il CNAO di Pavia, che si occupa di sviluppare un sistema attivo di monitoraggio per l'adroterapia in grado di dare risposta durante l'erogazione del trattamento stesso (tecnica *in-beam*). INSIDE si fonda sull'idea di verificare simultaneamente la distribuzione spaziale di dose all'interno del paziente rivelando le particelle secondarie cariche e non, riemesse dai tessuti biologici in seguito alla loro interazione con le particelle del fascio. È composto da un sistema di PET in-beam, volto alla misura in coincidenza di raggi γ emessi in direzione opposta a seguito di decadimenti β^+ di emettitori generati dall'interazione con il fascio, e da un *dose profiler*, per la rivelazione di γ pronti di diseccitazione e di particelle secondarie cariche in uscita dal paziente, prodotte a causa della frammentazione del proiettile e di atomi del target (figura 3.1). Durante la fase di studio, è stato dimostrato come sia possibile mettere in relazione la dose somministrata con lo spettro di secondari emessi in uscita.

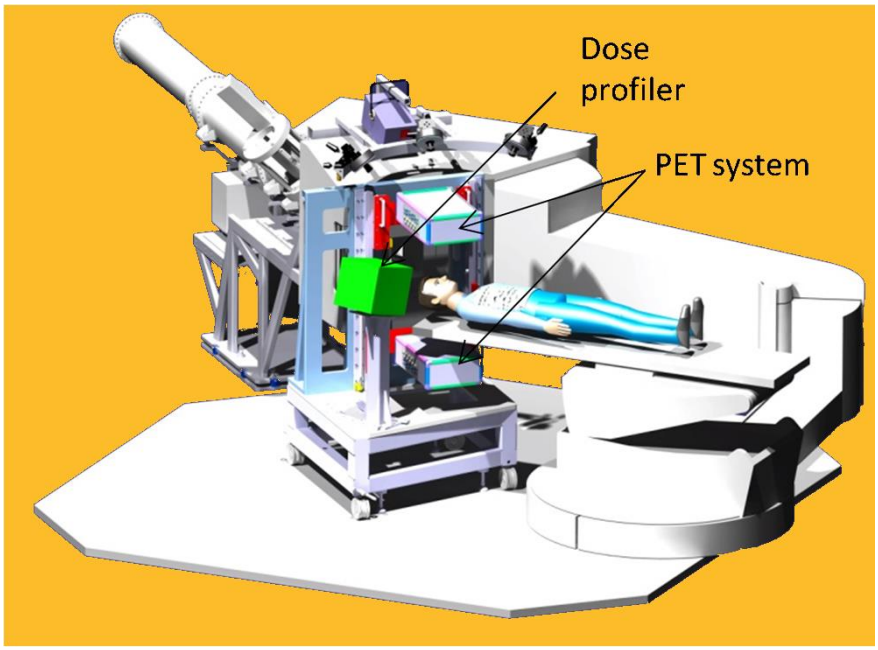

Fig. 3.1 *– Layout della strumentazione utilizzata nel progetto INSIDE, adattata al nozzle della linea HEBT del CNAO.*

Per adattare gli scanner PET alla geometria del nozzle della linea di trasporto del fascio, sono state create due teste planari di dimensione 10 x 20 cm^2 poste in opposizione sopra e sotto il lettino portapaziente, con lo svantaggio di un'accettanza angolare inferiore rispetto al classico layout ad anello. L'obbiettivo delle due teste PET è quello di ricostruire la distribuzione spaziale dell'attività β^+ durante l'erogazione del fascio e fra due spill consecutivi. Durante l'irraggiamento del paziente, infatti, si formano vari radioisotopi che decadono β^+, come ^{11}C, ^{10}C, ^{15}O, ^{13}N, che possono essere rivelati grazie al sistema PET implementato.

I problemi principali di cui bisogna tenere conto sono, in primis, la breve emivita degli emettitori formati e il loro *wash-out biologico*[12], che richiedono tempi rapidi di misura per avere affidabilità delle informazioni ottenute, e, in secondo luogo, l'obbligo di possedere rivelatori con sensibilità sufficientemente elevata che siano in grado di misurare il segnale intrinsecamente debole, dovuto alla ridotta attivazione del target, rispetto ad una normale PET diagnostica. In particolare, poi, nelle misure effettuate mentre il fascio è in funzione, si ha una spettro di secondari emessi estremamente complesso, che genera un rateo elevato di coincidenze casuali, rendendo ancora più problematica la distinzione del segnale corretto.

Il secondo strumento utilizzato è il dose profiler, il cui scopo è quello di rivelare direttamente i secondari carichi e i raggi γ pronti di diseccitazione emergenti dalla superficie del paziente. È possibile, infatti, localizzare la posizione del picco Bragg dato dai primari all'interno del paziente in base all'energia e al punto di emissione delle particelle secondarie durante il trattamento.

Le misure ottenute dalla PET e dal dose profiler non sono, però, direttamente collegabili alla distribuzione spaziale di dose nel paziente, pertanto è necessario eseguire delle simulazioni MonteCarlo (MC) in modo da trovare una correlazione fra attività β^+ e distribuzione di dose per la PET e fra posizione dei secondari emessi e quella del picco Bragg per il dose profiler. In questo modo è possibile confrontare le immagini acquisite sperimentalmente con le simulazioni di riferimento. Il codice MC utilizzato nel progetto INSIDE è FLUKA. In figura 3.2, sono riportate le simulazioni MC eseguite per correlare il profilo di distribuzione di dose per protoni a 95 MeV con l'attività β^+ indotta (figura a sinistra) e con il profilo longitudinale di particelle secondarie cariche prodotte (figura a destra) in un fantoccio in PMMA.

[12] Rappresenta il meccanismo sistematico di eliminazione da parte del corpo umano di contaminanti o, in questo caso, dei radionuclidi emettitori, con conseguente spostamento di questi dal loro punto di attivazione.

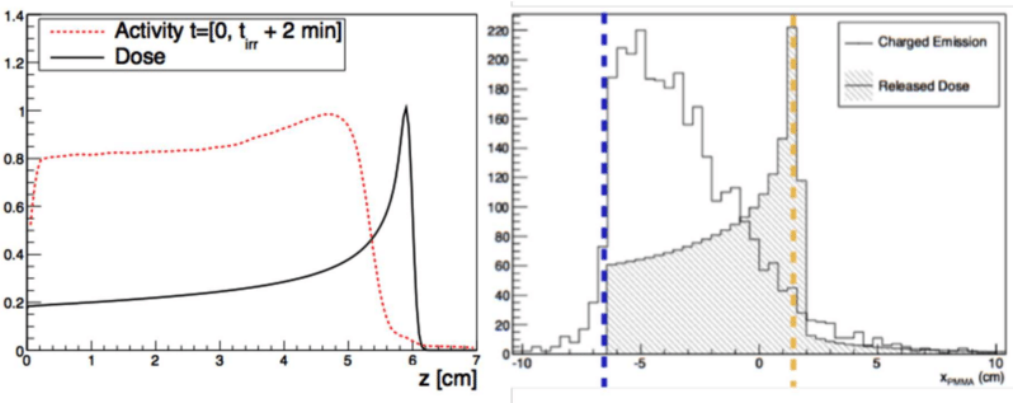

Fig. 3.2 *– A sinistra: simulazione FLUKA per comparare la distribuzione di dose (linea nera continua) con il profilo longitudinale di attività β^+ (linea rossa tratteggiata) per protoni da 95 MeV su un fantoccio in PMMA. A destra: simulazione FLUKA per comparare la distribuzione di dose (area tratteggiata) con il profilo longitudinale di particelle secondarie cariche (linea nera continua). In blu è evidenziata la posizione d'ingresso del fascio nella superficie del PMMA, mentre in giallo è indicata la posizione del picco Bragg.*

I primi test di validazione e le prime misure in-vivo con il fascio del CNAO sembrano aver prodotto risultati promettenti per la rilevazione della distribuzione di dose all'interno dei tessuti. Al momento, si sta lavorando sulla parte hardware e software per la realizzazione di un sistema di acquisizione focalizzato sull'ottimizzazione delle simulazioni MC e sull'algoritmo di ricostruzione delle immagini, in modo da poter arrivare ad utilizzare regolarmente tale tipo innovativo di tecnica dosimetrica all'interno della terapia con adroni. [7] [8]

3.2.2. DIAGNOSTICA PER IMMAGINI BASATA SUGLI IONI

Una soluzione già ampiamente sfruttata per altri tipi di tecniche, ma ancora poco sviluppata e implementata nel caso degli ioni, è quella della ricostruzione di immagini diagnostiche in trasmissione del volume in analisi. Così come già avviene per i fotoni durante esami CT e radiografie, le particelle in grado di attraversare completamente il volume da analizzare trasportano informazioni su di esso e, se adeguatamente interpretate, permettono di risalire alla geometria interna del campione studiato. Nel caso degli ioni, l'idea è quella di utilizzare direttamente le particelle del fascio primario accelerate a energie sufficienti affinché abbiano un range maggiore dello spessore del target da analizzare, così da attraversarlo completamente. In questo modo, misurando il range residuo degli ioni emergenti dalla superficie del paziente, è possibile risalire alla densità e alla distribuzione dei tessuti da essi incontrati.
Tale tipo di tecnica è interessante per l'adroterapia, perché si può pensare di applicarla all'interno del trattamento di cura con ioni per ottenere immagini diagnostiche direttamente con lo stesso tipo di particelle che vengono poi utilizzate durante la terapia. [9] [10]

Per fare ciò, però, sono richieste energie di accelerazione molto più elevate di quelle utilizzate mediamente nel corso di un trattamento adroterapico regolare, in quanto le particelle devono essere in grado di attraversare completamente l'intero spessore del paziente, mentre solitamente l'acceleratore è progettato per raggiungere un'energia massima corrispondente ad una certa profondità limite all'interno dei tessuti biologici, pensata per trattare tumori profondi. Per attuare questa tecnica, dunque, è difficile adattare acceleratori già esistenti a raggiungere energie più elevate di quella massima di progetto; piuttosto, l'acceleratore deve essere pensato già in fase di progettazione per poter arrivare a energie adeguate, affinché gli ioni siano in grado di emergere dalla superficie del paziente dopo averne percorso l'intero spessore e permettano, così, di ricostruire le immagini in trasmissione.
Finora la ricerca si è concentrata sulla generazione di tale tipo di immagini con i protoni, gli ioni più leggeri (i più "semplici" da accelerare ad energie elevate), ma ultimamente si stanno iniziando a prendere in considerazione anche ioni più pesanti, come elio, carbonio e ossigeno. [11]

3.3 UN'IDEA INNOVATIVA: L'He-CHECK

All'interno delle tecniche di imaging con ioni in trasmissione, una nuova idea è in fase di elaborazione e sperimentazione al CNAO: l'He-Check. Tale tecnica mira ad ottenere immagini in trasmissione in-beam, ovvero mentre il trattamento stesso è in corso, per permettere di monitorare in tempo reale la distribuzione dei tessuti attraversati e la deposizione spaziale di dose nel target. In effetti, la tecnica tradizionale descritta nel paragrafo 3.2.2 non permette di essere applicata simultaneamente all'erogazione della terapia, poiché le energie necessarie per l'imaging devono necessariamente essere più elevate, in modo tale da oltrepassare il paziente, e con fluenze di particelle ridotte, per evitare di somministrare dose eccessiva non prevista dal piano; essa può essere piuttosto utilizzata, ad esempio, prima del trattamento, per controllare eventuali spostamenti nel tempo e per avere immagini ricostruite a partire direttamente dalla stessa particella utilizzata per la cura, riducendo l'incertezza generata dalla correlazione densità ricostruita-range (paragrafo 3.1).
L'idea innovativa dell'He-Check nasce con l'intento di oltrepassare tale limite fisico per poter avere un riscontro in-beam diretto, eseguito nel corso del trattamento stesso, della traccia del fascio all'interno del paziente e dello spessore cumulativo dei vari tessuti incontrati dal fascio al suo passaggio: questo è possibile accelerando e inviando contemporaneamente sul bersaglio due diversi tipi di particelle, ioni carbonio $^{12}C^{6+}$ e una ridotta quantità di ioni elio $^{4}He^{2+}$. Il carbonio si arresta all'interno del volume bersaglio rilasciandovi la dose prescritta, curandolo, come in un trattamento regolare, mentre l'elio, che nello stesso mezzo a parità di energia per nucleone possiede un range tre volte maggiore di quello dello ione precedente, può attraversare l'intero spessore del target ed essere misurato in uscita da un apposito sistema di rivelazione per ricavare informazioni in tempo reale sulla dose rilasciata dal carbonio nel paziente.

Uno studio accurato per la fattibilità di tale tecnica e di un possibile setup sperimentale per la rivelazione degli ioni elio è stato effettuato nel corso del lavoro di tesi "HeCheck: studio di fattibilità di un sistema di verifica in tempo reale della posizione del paziente durante un trattamento adroterapico" di Davide Mazzucconi [6]. I principali risultati ottenuti sono riassunti nei paragrafi seguenti.

3.3.1. PRINCIPIO DI FUNZIONAMENTO

L'accelerazione e l'estrazione contemporanea delle due specie prescelte di ioni è resa possibile dal fatto che, a parità di momento per nucleone, essi hanno una rigidità magnetica[13] molto simile: $^{12}C^{6+}$ possiede, infatti, un rapporto massa a riposo/carica dello ione pari a 12/6 a.m.u.[14] , mentre $^{4}He^{2+}$ 4.0026033/2 a.m.u.; la piccola differenza nei due rapporti è dovuta al fatto che la massa a riposo dell'elio non è esattamente pari a 4 a.m.u. per via delle diverse energie di legame dei due nuclei. Ciò li porta ad avere nell'acceleratore distribuzioni in momento e orbite di raggio leggermente diversi e, per come è stata configurata la fase di estrazione al CNAO, tempistiche nell'estrazione lenta differenti: nella fase iniziale verranno estratti solamente ioni elio, mentre in quella finale solamente ioni carbonio. Questo problema può essere risolto scartando la parte iniziale e finale del fascio estratto, mantenendo solamente la porzione centrale in cui entrambi gli ioni sono presenti. In ogni caso, nel corso di studi futuri sarà necessario analizzare e programmare nel dettaglio l'ottica e la dinamica di accelerazione per un fascio misto.
Una volta estratte con il medesimo valore di energia per nucleone, le particelle sono inviate sul paziente. Il range di una particella può essere calcolato a partire dall'equazione di Bethe-Bloch (capitolo 1) con l'ipotesi di *continuous slowing down approximation* (csda), ovvero trascurando le fluttuazioni statistiche delle perdite di energia e assumendo che il rallentamento nel mezzo avvenga in modo continuo lungo la traccia del proiettile (e non in modo discreto come è realmente). Considerando due particelle *a* e *b*, con numero atomico z_a e z_b rispettivamente, che attraversano lo stesso mezzo con la stessa velocità iniziale v, il rapporto fra i loro range R_a e R_b è espresso come:

$$R_a(v) = \frac{m_a\, {z_b}^2}{m_b\, {z_a}^2}\, R_b(v) \tag{3.1}$$

Prendendo in considerazione ioni elio e ioni carbonio con la medesima energia per nucleone, che attraversano gli stessi tessuti nel paziente, il range teorico previsto per l'elio è pari a circa tre volte quello del carbonio. Così facendo, si può pensare di calibrare l'energia di estrazione degli ioni C^{6+} in modo da depositare dose all'interno del target tumorale e, contemporaneamente, rilevare l'elio emergente in trasmissione dalla

[13] La rigidità magnetica è un parametro spesso utilizzato nella fisica degli acceleratori, così definita:

$$B\,\rho = \frac{m\,v}{q}$$

Dove m, v e q sono rispettivamente la massa (relativistica), la velocità e la carica della particella circolante nell'acceleratore, ϱ è il raggio di curvatura del moto della particella e B è il campo magnetico agente in direzione ortogonale ad esso. Tale grandezza indica l'attitudine di una particella a essere deviata da un campo magnetico.
[14] [a.m.u.] = *atomic mass unit*, unità di massa atomica.

superficie posteriore del paziente che ha avuto energia sufficiente per attraversarne l'intero spessore. Ad esempio, per un fascio misto estratto all'energia di 350 MeV/nucleone, gli ioni carbonio hanno un range in acqua di 22 cm, mentre gli ioni elio di circa 66 cm. [12]

Quando la terapia si concentra su regioni superficiali o non molto profonde, però, il range dell'elio potrebbe non essere sufficiente per oltrepassare l'intero paziente e anche il picco Bragg di tale specie di ioni rimarrebbe posizionato all'interno dei tessuti umani, impedendone la rivelazione. Ipotizziamo, ad esempio, di voler trattare con un fascio di carbonio una zona situata a 5 cm acqua-equivalenti di profondità (tutti i dati sono presi da [12]): l'energia necessaria è pari a circa 150 MeV/nucleone. Nelle medesime condizioni, l'elio avrebbe un range di 15 cm, che in molti casi potrebbe essere un valore troppo ridotto per gli scopi di tale tecnica.

Per la risoluzione di tale problema, si può pensare di inserire al nozzle uno o più range shifter, proprio come si fa durante le normali sedute di terapia per curare zone a profondità inferiori a quelle accessibili con il fascio estratto all'energia minima. Con lo spessore aggiuntivo adeguato, il fascio può essere estratto a un'energia maggiore, tarata affinché gli ioni C^{6+} si fermino sempre all'interno del volume bersaglio, mentre il range dell'elio, il cui valore cresce tre volte più rapidamente di quello del carbonio all'aumentare dell'energia, sia ora sufficiente a superare tutto il paziente. Considerando sempre il caso precedente, se si ipotizza l'inserimento di uno spessore aggiuntivo di 7 cm acqua-equivalenti, il range complessivo del carbonio deve essere di 12 cm, ottenibile estraendo il fascio misto a 240 MeV/nucleone, e di conseguenza il range dell'elio sarà pari a circa 36 cm, di cui 29 cm disponibili per attraversare il paziente (togliendo i 7 cm del range shifter aggiunto). In questa situazione, sarà molto più probabile vedere le particelle di elio trasmesse in uscita (in ogni caso, dipende sempre dallo spessore della regione corporea da trattare).

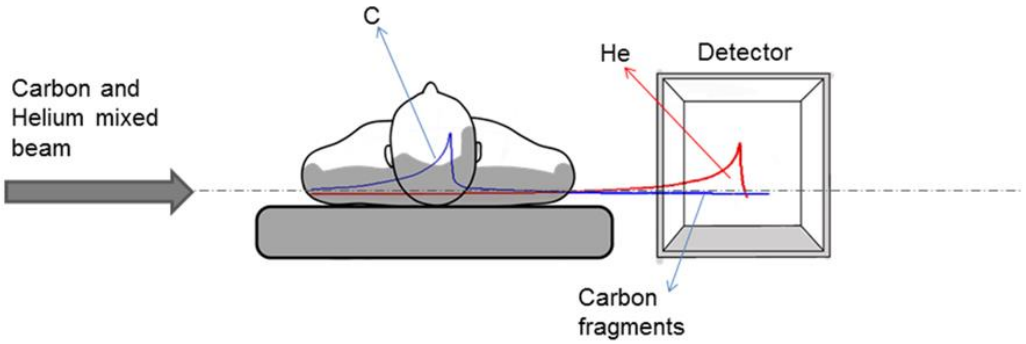

***Fig. 3.3** – Schema del setup per la verifica della posizione del paziente con il sistema He-Check. I picchi Bragg di elio e carbonio non sono in scala.*

Per stabilire la frazione adeguata di elio rispetto al numero di ioni carbonio da aggiungere al fascio misto perché essi possano essere correttamente rivelati a valle del paziente, come nell'assetto rappresentato in figura 3.3, si deve obbligatoriamente tenere conto di valutazioni dosimetriche consone. L'inserimento di ioni $^4He^{2+}$ nel fascio ha

sicuramente l'effetto di dare una dose aggiuntiva a tutti i tessuti incontrati lungo la direzione della traccia, sia sani sia tumorali, in quanto l'elio deve poter uscire dal paziente con un range residuo misurabile. In [6], si è ipotizzato inizialmente di aggiungere un numero di particelle di elio pari al 10% di quelle di carbonio. Sono state eseguite delle simulazioni MonteCarlo con FLUKA per valutare quantitativamente il contributo di dose addizionale dato dall'elio rispetto alla dose somministrata dal carbonio, prescritta per una seduta di un ciclo di terapia effettuato al CNAO. Il risultato è riportato in figura 3.4.

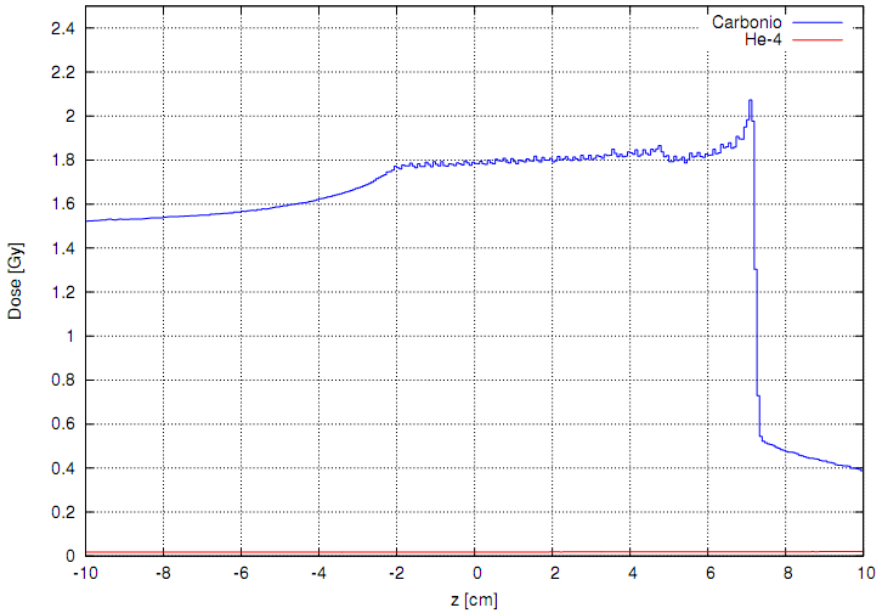

Fig. 3.4 *–Confronto della dose depositata dal carbonio nel paziente con uno SOBP (in blu) e della corrispondente depositata dall'elio (in rosso), supponendo un fascio misto di carbonio con aggiunta di 10% di elio.*

Come si può osservare, l'elio deposita una dose aggiuntiva di 20 mGy, corrispondente a circa l'1% della dose di 1.8 Gy impartita nello SOBP del fascio. Infatti, l'equazione di Bethe-Bloch per lo stopping power prevede una perdita di energia da parte del proiettile (e quindi una dose rilasciata nel mezzo attraversato) che varia proporzionalmente a z^2 dello stesso: dal momento che la carica dello ione di elio è pari a 1/3 di quella dello ione carbonio, ogni particella di elio deposita all'incirca 1/10 della dose rilasciata dal carbonio.
Aggiungendo il 10% di ioni elio al fascio di carbonio, si avrà un incremento di dose dell'1% indicativamente.
Di conseguenza, essendo il contributo di dose dell'elio molto ridotto rispetto a quella data dagli ioni C^{6+} e dai loro frammenti nello SOBP e nella zona prossimale, si ritiene una valida scelta mantenere il rapporto fra le due specie pari al 10%. [13]

3.3.2. SETUP DI RIVELAZIONE

Una volta calibrate le energie di irraggiamento del paziente e gli eventuali range shifter da utilizzare, il range residuo dell'elio emergente dal paziente deve essere misurato mediante un sistema di rivelazione adeguato. I principali problemi che vincolano la scelta del tipo di detector da utilizzare sono fondamentalmente il rumore elevato generato dai frammenti prodotti dagli ioni carbonio nella zona distale dello SOBP, che si propagano fuori dal paziente e incidono sulla zona sensibile del detector, e, in secondo luogo, la necessità di possedere un sistema di misura e un'elettronica abbastanza veloci da consentire, oltre alla misura del range residuo dell'elio, anche la misura della posizione di interazione di esso all'interno del detector.
In [6], è stato studiato un sistema di misura composto da uno scintillatore plastico cubico di lato pari a 20 cm in poliviniltoluene (Saint Gobain Crystals BC-408 Plastic Scintillator) accoppiato ad un obbiettivo (Nikkor 85 mm F/1.4) ed un sensore CCD ad alta sensibilità (SBIG STL-11000M, risoluzione di 4008x2672 pixel e area sensibile di 36 mm x 24.7 mm). Il setup sperimentale è rappresentato in figura 3.5. Il sistema è collocato all'interno di un contenitore chiuso con una finestra sottile per l'ingresso del fascio, in modo da limitare il rumore di fondo dovuto alla luce esterna.

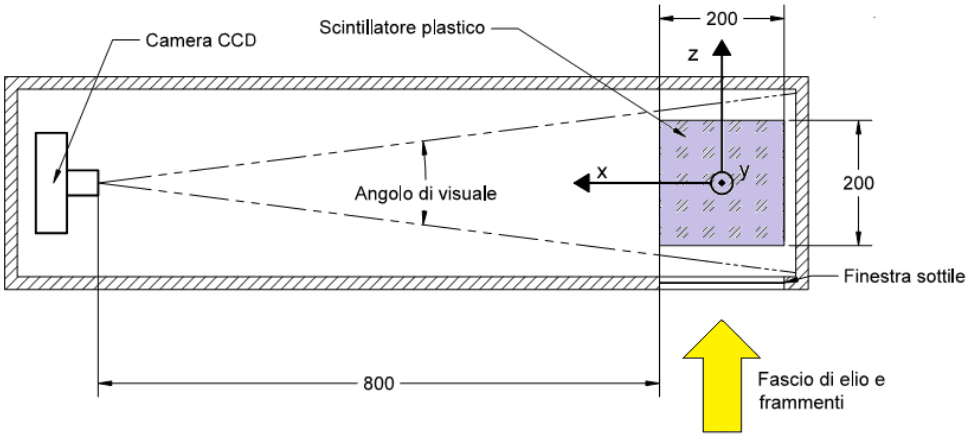

Fig. 3.5 *– Setup sperimentale per la misura del range delle particelle. Le dimensioni sono riportate in [mm].*

Nel volume tridimensionale dello scintillatore, viene generato un segnale luminoso (luce emessa a 425 nm) in risposta alle interazioni con le particelle di elio. In base all'efficienza quantica del sensore utilizzato, solamente un certo numero dei fotoni emessi dallo scintillatore, che si propagano nella direzione corretta e incidono sul sensore ottico, viene rilevato. La camera misura in modo integrale il segnale creato dall'elio posizione per posizione del fascio primario, ovvero per ciascuno degli spot pianificati nel piano di trattamento, integrandolo per l'intera durata del segnale in quella posizione. Come risultato, idealmente per ciascuno spot di irraggiamento, si ha la produzione di un'immagine 2D del profilo di range residuo delle particelle di elio che hanno interagito con i tessuti del paziente, trasportandone informazioni. Si può così ricostruire un'immagine di verifica del trattamento monitorando il range residuo in uscita.

Nella situazione reale, però, il sensore non è in grado di sostenere l'elevata frequenza di scansione degli spot, dunque non è possibile acquisire le immagini del profilo del range residuo spot per spot, ma solamente per gruppi di spot insieme.
Anche l'elettronica del sistema deve essere abbastanza veloce da elaborare il segnale in tempi sufficientemente rapidi per seguire la scansione del fascio in tempo reale.
Generalmente, la dose impartita nel corso di una seduta si aggira attorno ai 2 Gy. Nel caso di ioni carbonio, la corrente massima di particelle estratte dal sincrotrone è di circa 0.4 nA, equivalente ad valore massimo di $4 \cdot 10^8$ particelle/spill (ogni spill ha una durata di 1 s). Considerando voxel dosimetrici[15] cubici di dimensione $3 \cdot 3 \cdot 3$ mm^3 e una fetta dosimetrica distale da trattare di dimensione $100 \cdot 100 \cdot 3$ mm^3 , quest'ultima sarà composta da $33 \cdot 33$ voxel. Supponendo che all'interno di essi sia definita una distribuzione uniforme di 2 Gy di dose da somministrare, ciascun voxel dosimetrico riceverà $9.5 \cdot 10^5$ ioni carbonio, corrispondenti alla dose prescritta. Con uno spill vengono, dunque, irraggiati:

$$\frac{4 \cdot 10^8}{9.5 \cdot 10^5} = 420\ voxel\ dosimetrici \tag{3.2}$$

con tempi di trattamento di circa 2.4 ms a voxel.
Se si vuole aggiungere una frazione di elio pari al 10%, si avranno $9.5 \cdot 10^4$ ioni $^4He^{2+}$ per ogni voxel dosimetrico, che implica avere fluenze di tali ioni incidenti sul detector, nella migliore delle ipotesi, pari a circa:

$$\frac{9.5 \cdot 10^4\ ioni}{3 \cdot 3\ mm^2\ \cdot \frac{1}{420} s} = 4.4 \cdot 10^8\ \frac{ioni}{cm^2\ s} \tag{3.3}$$

Una fluenza di particelle da rivelare di quest'ordine di grandezza, per ciascuno spot irraggiato, impedisce l'utilizzo di un rivelatore in modo pulsato; si è optato, dunque, per un'acquisizione di tipo integrale del segnale. In aggiunta alla fluenza di ioni elio calcolata, poi, si ha anche un'elevata produzione di frammenti da parte degli ioni carbonio nella zona distale del picco Bragg allargato, che spesso emergono dalla superficie del paziente e vengono rivelati dal detector insieme all'elio, distorcendone il segnale soprattutto nella zona prossimale del profilo misurato degli ioni $^4He^{2+}$. È stato calcolato che il numero di frammenti in uscita dal paziente è addirittura maggiore del numero di primari di carbonio, e dunque molto maggiore rispetto ai primari di elio, incidenti sul paziente.
L'acquisizione da parte della camera CCD della radiazione luminosa prodotta dallo scintillatore è stata testata confrontando un modello semianalitico di trasporto dei fotoni con simulazioni MC.

[15] Un voxel è l'unità minima volumetrica presa come riferimento all'interno di un certo sistema. È l'analogo tridimensionale di un pixel.
Il voxel dosimetrico è il volume di riferimento utilizzato per indicare la suddivisione arbitraria dell'intero volume tumorale eseguita per specificare la distribuzione di dose da somministrarvi. Si è specificato *voxel dosimetrico* per distinguerlo dai voxel della CT che verranno introdotti nel capitolo successivo.

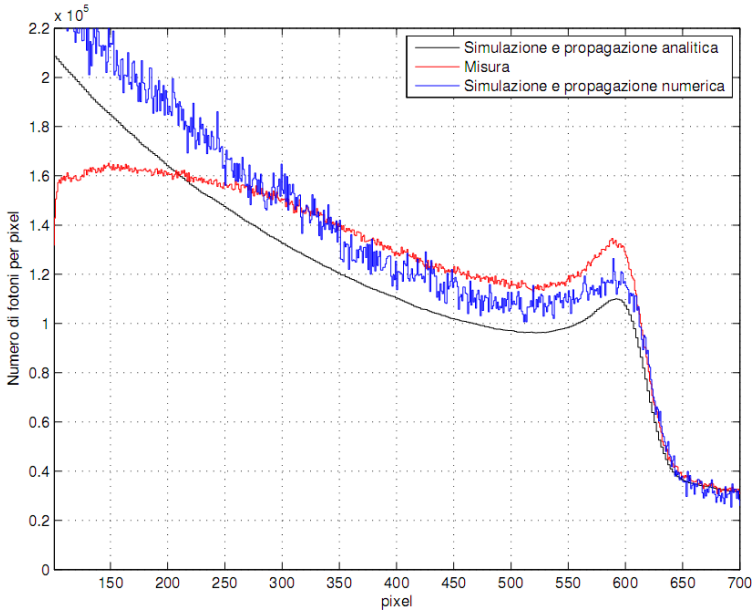

***Fig. 3.6** – Confronto fra simulazioni e misure sperimentali del numero di fotoni per pixel misurato per un fascio di carbonio da 226.9 MeV/nucleone e $5 \cdot 10^6$ primari, incidente su uno spessore aggiuntivo di acqua di 20 cm per simulare la produzione di frammenti che avviene in un paziente, e per un fascio di protoni da 226.5 MeV e $5 \cdot 10^5$ primari.*

In figura 3.6, è riportato il confronto fra simulazioni e misure effettuate. Dal momento che al CNAO non è ancora possibile accelerare l'elio (per mancanza di autorizzazioni), il comportamento di questo è stato studiato utilizzando al suo posto i protoni, che possiedono il medesimo rapporto z^2/A e, di conseguenza, lo stesso range. Ioni carbonio e protoni hanno, però, rigidità magnetiche completamente differenti e non possono essere accelerati insieme: il segnale è stato, dunque, acquisito separatamente per le due particelle e poi sovrapposto per via digitale. Dall'immagine, si osserva un buon accordo fra i modelli simulati e le acquisizioni sperimentali, a parte nella regione iniziale di ingresso del fascio nello scintillatore, dove è necessario introdurre alcuni fattori di correzione per riprodurre l'andamento reale della curva, influenzata da distorsioni causate da alcuni fenomeni ottici indesiderati.

Nonostante la presenza consistente di frammenti fra le particelle rivelate, il profilo del picco Bragg dell'elio è ancora ben visibile e può essere utilizzato per acquisire informazioni sulla distribuzione dei tessuti attraversati nel paziente.

Sono anche state studiate e risolte le problematiche legate a effetti ottici intrinsecamente presenti in tale sistema di misura, quali prospettiva (della camera CCD rispetto al punto di interazione della radiazione nello scintillatore) e rifrazione e riflessione sulle pareti dello scintillatore, che portavano a generare distorsioni nelle misure di range.

Infine, è stata testata la capacità del sistema di discriminare una certa differenza di range delle particelle in ingresso, acquisendo delle immagini durante la scansione di un fascio di protoni a 118.2 MeV in direzione y a x=0. I risultati sono riportati in figura 3.7. Ogni scansione è stata realizzata irraggiando 15 punti distribuiti lungo y, a distanza di 10 mm l'uno dall'altro, con $2 \cdot 10^6$ particelle ciascuno. Dal momento che un fascio di protoni

all'energia selezionata possiede una FWHM di circa 11 mm all'isocentro (e dimensioni maggiori mano a mano che ci si allontana dal nozzle), nelle immagini ottenute sembra che esso sia stato spostato in modo continuo.

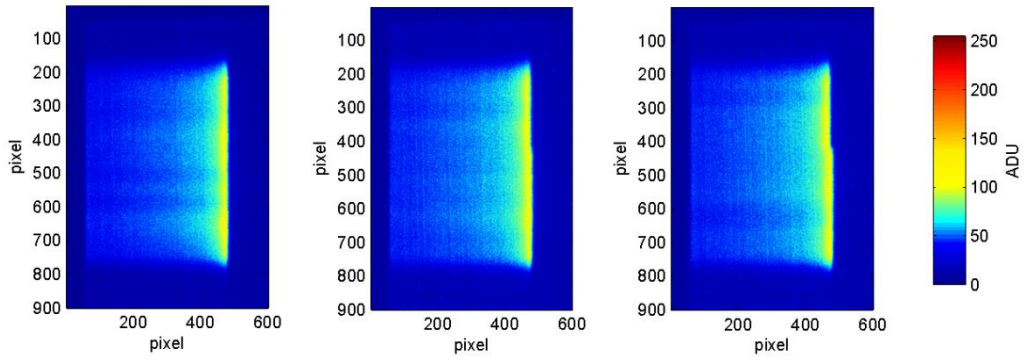

Fig. 3.7 *– Immagini ottenute scansionando un fascio di protoni a 118.2 MeV lungo la direzione y a intervalli regolari di 10 mm. Da sinistra, le immagini sono state acquisite rispettivamente irraggiando direttamente lo scintillatore, interponendo uno spessore aggiuntivo d'acqua di 1 mm a parziale copertura dello scintillatore e, infine, uno spessore analogo di 2 mm.*

Sono state effettuate tre ripetizioni del test. Inizialmente il sistema di misura è stato posizionato in modo che il fascio incidesse direttamente sullo scintillatore (prima figura a sinistra). Nella seconda acquisizione (figura centrale), la finestra d'ingresso dello strumento è stata parzialmente coperta interponendo uno spessore aggiuntivo di acqua solida pari a 1 mm, in modo da poter verificare se fosse visibile tale variazione di range lungo la scansione. Infine, nell'ultima ripetizione è stato inserito uno spessore d'acqua di 2 mm (figura a destra), in condizioni analoghe al secondo caso. Confrontando le tre immagini acquisite, si nota come sia possibile individuare la presenza di uno spessore aggiuntivo e di distinguere due spessori differenti fra loro.
Dunque, come dimostrato dall'esperimento, con questo setup è idealmente possibile discriminare differenze di range pari a 1 mm. Inoltre, il sistema di misura scelto garantisce una buona rapidità di risposta, in modo da sostenere le fluenze di particelle previste e seguire la rapida scansione del fascio, e una buona resa luminosa (efficienza quantica del sensore: 45%), così da non degradare il segnale rivelato.

3.3.3. SCOPO DEL PRESENTE LAVORO

La tecnica e il setup sperimentale studiati nel corso del lavoro di tesi di D.Mazzucconi [6] sembrano essere estremamente promettenti, poiché sono in grado di monitorare la distribuzione spaziale e il range di pacchetti di particelle incidenti sul detector con sensibilità dell'ordine del millimetro. Nell'applicazione clinica, l'He-Check permetterebbe di effettuare un monitoraggio in-beam del range residuo degli ioni elio in uscita dal paziente, ricavando informazioni sui tessuti con cui ha interagito la radiazione e indirettamente sulla distribuzione di dose rilasciata al loro interno.

I test sono stati finora effettuati semplicemente irraggiando lo scintillatore in modo diretto con il fascio estratto dal sincrotrone oppure interponendo prima della finestra d'ingresso un fantoccio o una lastra omogenei di densità pari a quella dell'acqua. Nell'applicazione clinica, però, il target da irraggiare è il paziente sottoposto a cura adroterapica, il quale è costituito da una composizione estremamente variegata di tessuti, ossa, muscoli e altre strutture, ciascuno di densità diversa e non uniforme spazialmente e temporalmente. Ad esempio, la densità interna dei polmoni varia al variare delle fasi del ciclo respiratorio, arrivando a dimezzarne il valore durante l'inspirazione, dove viene insufflata aria (poco densa essendo allo stato gassoso) nei polmoni, rispetto alla fase espiratoria.
È di fondamentale importanza per lo sviluppo dell'He-Check stabilire se modificazioni anatomiche interne o esterne del paziente possano causare variazioni altrettanto visibili nel range residuo dell'elio, rispetto a quanto osservato nel paragrafo precedente, anche in presenza di un target così complesso. Lo scopo del presente lavoro di tesi è di studiare i risultati forniti da tale tecnica innovativa, simulando numericamente l'irraggiamento di un paziente come durante una normale seduta di adroterapia e analizzando l'ipotetico range delle particelle in uscita dal volume attraversato. L'obbiettivo principale è il monitoraggio delle variazioni dell'anatomia interna dello stesso paziente fra due sedute successive del medesimo ciclo di terapia, verificando se esse siano in grado di produrre differenze osservabili nel range residuo delle particelle rivelate con l'He-Check. Auspicabilmente, se le variazioni fossero visibili, si avrebbe la prova che la complessità interna del bersaglio non rappresenta un ostacolo per tale tipo di tecnica e si potrebbe realisticamente pensare di approfondire ed implementare tale metodo di verifica del paziente per arrivare un giorno ad inserirlo nella prassi dell'erogazione della terapia con adroni.

Nel presente lavoro, le analisi sono state svolte eseguendo simulazioni numeriche al computer su esami CT di pazienti trattati al CNAO. Si è scelto di effettuare i conti direttamente sulle CT di alcuni pazienti selezionati come casi studio, affinché fosse possibile riprodurre fedelmente la geometria dello spessore attraversato dai raggi del fascio e si potessero analizzare risultati veritieri ottenuti con una configurazione realistica dell'assetto di simulazione, in modo da rispecchiare un trattamento realmente erogato.
Per ciascun paziente, sono state analizzate e confrontate due CT eseguite durante il proprio percorso di terapia: la CT iniziale, quella su cui è stato costruito inizialmente il piano di trattamento della cura erogata, e una CT di rivalutazione, eseguita a distanza di qualche settimana dalla prima per monitorare l'evoluzione dell'anatomia interna del paziente nel corso dell'intervallo temporale trascorso, come spiegato nel paragrafo 2.3. In molti dei pazienti presi in considerazioni, si è scelta come CT di rivalutazione quella che aveva portato a una ripianificazione del trattamento poiché i constraint di dose agli organi o i valori di dose prescritta per il target non erano più rispettati a causa di variazioni dell'anatomia interna o superficiale: in tal modo dovrebbero essere evidenziate differenze più o meno consistenti nel range delle particelle nei due casi.
Il confronto fra le due CT è stato eseguito in termini di WEPL (*water equivalent path length*), ovvero di lunghezza del percorso acqua-equivalente delle particelle del fascio per

ogni spot di irraggiamento: per tenere conto delle diverse densità incontrate nell'attraversare i tessuti umani, infatti, si trasforma il percorso fisico della particella in un mezzo di una certa densità in un percorso analogo in acqua di lunghezza equivalente[16], moltiplicando il primo per un coefficiente calcolato come il rapporto fra la densità del materiale attraversato e la densità dell'acqua (per maggiori dettagli, vedi paragrafo 4.2.5)

È stato calcolato il WEPL lungo la direzione di irraggiamento del fascio passante per ciascuno degli spot previsti nel piano di trattamento, integrando ogni volta su tutto lo spessore del paziente incontrato lungo tale direzione. È stato in tal modo possibile generare una mappa 2D in trasmissione del volume del target in termini di WEPL, ovvero una sorta di radiografia del paziente calcolata sulla base del percorso acqua-equivalente, proiettando il volume 3D idealmente attraversato dalle particelle su un piano 2D posto a valle.

Per ciascun paziente, l'analisi è stata eseguita secondo i seguenti step:

- Tracciamento dei raggi del piano di trattamento sulla CT iniziale del paziente: per ciascuno dei campi pianificati, viene calcolato il WEPL integrale lungo la direzione di irraggiamento di ciascuno spot del piano, generando così una mappa 2D in WEPL della CT iniziale del paziente per ogni campo del piano di trattamento.
- Sovrapposizione rigida del paziente nella CT iniziale e nella CT di rivalutazione: dal momento che le CT sono state eseguite in momenti differenti (una prima e una durante il ciclo di terapia), il paziente non sarà mai perfettamente allineato nelle due CT, nonostante il sistema di immobilizzazione con maschera rigida che viene utilizzato. Quello che si fa abitualmente nel caso della CT di controllo per valutare se il piano di trattamento iniziale rispetti ancora tutte le prescrizioni mediche è eseguire una sovrapposizione rigida della nuova CT sulla CT iniziale (processo chiamato *registrazione*) e ricalcolare le dosi generate con il piano iniziale nella nuova situazione.

  Nel presente lavoro, per semplificare il processo di registrazione, vengono trasformati i raggi tracciati sulla CT iniziale con rotazioni e traslazioni inverse, in modo da sovrapporli adeguatamente alla CT di rivalutazione; pertanto, sono i raggi del fascio ad essere spostati durante la registrazione e non l'intero volume del paziente.
- Tracciamento dei raggi del piano di trattamento (iniziale) sulla CT di rivalutazione del paziente: una volta eseguita correttamente la registrazione, si ottiene il tracciamento dei raggi del medesimo piano di trattamento (iniziale) anche all'interno della CT di rivalutazione. A questo punto, lungo la direzione di ciascuno di essi (ovvero per ciascuno degli spot del piano) si calcola il WEPL integrale, generando per ciascun campo la mappa 2D in trasmissione della CT di rivalutazione, analogamente a quanto fatto nel primo step per la CT iniziale;
- Analisi e confronto delle mappe di WEPL generate a partire dalle due CT: per ciascun campo del trattamento, è possibile mettere a confronto le due mappe

[16] Normalmente si misura anche il range della particella trasformandolo in profondità equivalente in acqua per calcolare l'energia di estrazione dal sincrotrone necessaria al fascio per raggiungere la profondità fisica stabilita.

generate per osservare al loro interno le regioni in cui si hanno le maggiori differenze di WEPL, in modo da avere indicazioni sull'evoluzione interna del paziente. Supponendo idealmente una registrazione perfetta, i raggi dovrebbero tracciare traiettorie identiche all'interno dei volumi delle due CT: lungo le traiettorie in cui non ci sono state variazioni significative, il valore di WEPL integrale dovrebbe essere uguale, mentre per gli spot in cui fossero visibili differenze non trascurabili nei valori di WEPL delle due CT si avrebbe un campanello d'allarme che potrebbe indicare una variazione anatomica dei tessuti, della loro composizione e/o dimensione o della posizione del paziente.

Lo scopo di questo lavoro è quello di analizzare la geometria e il piano di terapia di alcuni pazienti curati presso il CNAO e di valutare qualitativamente e quantitativamente se l'He-Check sia in grado di rivelare adeguatamente alcuni tipi di variazioni anatomiche indesiderate nel corso di sedute successive. Per i casi studio selezionati, inoltre, l'evoluzione della patologia e dell'anatomia nel corso del ciclo di terapia è nota ed è stata monitorata periodicamente. I risultati delle simulazioni effettuate, dunque, possono essere interpretati anche alla luce dell'evoluzione clinica del paziente nell'arco temporale in cui è stata erogata la terapia e/o delle valutazioni che hanno portato, a seguito di una delle CT di rivalutazione, alla ripianificazione del paziente, quando ciò si è reso necessario. In tal modo è stato possibile verificare l'accordo e l'accuratezza delle previsioni fornite dalle simulazioni con lo sviluppo reale delle condizioni del paziente.
L'obbiettivo finale dell'He-Check è quello di fornire una tecnica innovativa di monitoraggio del paziente in-beam che permetta di vedere in tempo reale, durante l'erogazione del trattamento stesso, modificazioni della posizione o dell'anatomia che potrebbero portare a una somministrazione non corretta della dose, consentendo, in caso di necessità, l'intervento tempestivo fra due sedute successive, senza dover attendere fino all'esecuzione della CT di controllo periodico per accorgersi di tali variazioni. L'utilizzo regolare di tale tecnica durante le sedute di adroterapia consentirebbe di avere un metodo accurato di verifica che possa garantire un maggiore controllo sulla corretta somministrazione locale del fascio all'interno del target e, dunque, della distribuzione spaziale di dose depositata.

Capitolo 4

STRUMENTI DI ANALISI E RICOSTRUZIONE DELLA GEOMETRIA DEL PAZIENTE

Nel corso di questo capitolo, vengono presentati gli strumenti, i programmi e i file necessari per svolgere le analisi dei pazienti, eseguite durante il presente lavoro di tesi.
Ogni paziente viene studiato mettendo a confronto il piano di trattamento progettato sulla base della CT iniziale con l'applicazione del medesimo piano sulla CT di rivalutazione, che ha portato alla ripianificazione del trattamento originario: per valutare l'utilità e l'efficacia dell'He-Check, vengono tracciati i raggi dei vari campi del piano di terapia originale sia nella geometria del paziente ricostruita a partire dalla CT iniziale, sia, grazie ad un processo di registrazione rigida, nella geometria modificata, riprodotta dalla CT di rivalutazione; dal confronto fra i risultati ottenuti nei due diversi casi, è possibile avere un'indicazione di dove e come è variata l'anatomia del paziente.
Per poter eseguire tale tipo di analisi, è necessario leggere i vari esami CT del paziente e ricostruirne il volume a partire da essi, rappresentare nel volume i contorni di interesse disegnati dai fisici medici e riprodurre l'assetto e tutte le varie specifiche tecniche per ciascun campo di trattamento predisposti all'interno del piano di terapia, eseguendo anche la registrazione nel caso della CT di rivalutazione.
L'estrazione dei dati utili e tutti i calcoli necessari per le simulazioni sono stati svolti con il software MATLAB (versione 2017b), con l'utilizzo del pacchetto aggiuntivo *Image Processing Toolbox*.
Di seguito, vengono illustrati gli strumenti, i vari file e le informazioni da estrapolare per ciascun paziente.

4.1. STANDARD DICOM

Il DICOM (*Digital Imaging and Communications in Medicine*) è uno standard internazionale utilizzato in ambito medicale che definisce i criteri per la comunicazione, la visualizzazione, l'archiviazione e lo scambio di informazioni e di immagini biomediche e diagnostiche. Esso è riconosciuto ed usato a livello mondiale e garantisce una solida base di interscambio di tali informazioni anche tra apparecchiature di case produttrici differenti e tra vari sistemi e software utilizzati in campo medicale.
All'interno dello standard sono inclusi: la definizione dell'insieme dei protocolli, la sintassi dei comandi e i vari servizi per la compilazione e trasmissione dei dati.
Per ogni file o immagine DICOM, le informazioni relative sono catalogate, in base alla loro tipologia, in vari gruppi di elementi detti anche *Tag DICOM.* Questo permette di inquadrare e classificare il tipo di dato fornito, uniformando e facilitando l'analisi e la manipolazione di informazioni medicali a livello internazionale. Ogni tag è identificato da un codice a 8 cifre nel formato (XXXX,XXXX), a cui sono associati una sigla che descrive il tipo di dato e il nome del tag. Alcuni esempi sono riportati nella tabella 4.1, mentre l'elenco completo può essere consultato all'indirizzo [14] .

TAG	VR	NAME
(0002,0000)	UL	File Meta Information Group Length
(0002,0002)	UI	Media Storage SOP Class UID
(0002,0010)	UI	Transfer Syntax UID
(0002,0016)	AE	Source Application Entity Title
(0002,0018)	AE	Receiving Application Entity Title
(0008,0008)	CS	Image Type
(0008,0016)	UI	SOP Class UID
(0008,0022)	DA	Acquisition Date
(0008,0023)	DA	Content Date
(0008,1030)	LO	Study Description
(0010,0010)	PN	Patient's Name
(0010,0020)	LO	Patient ID
(0010,0040)	CS	Patient's Sex
(0018,0015)	CS	Body Part Examined
(0054,0400)	SH	Image ID
(0054,1103)	LO	Reconstruction Method

***Tab. 4.1** – Esempi di alcuni tag DICOM per la classificazione dei dati medicali. [14]*

Esistono migliaia di tag diversi, ognuno dei quali serve per la descrizione di un parametro specifico: essi vengono utilizzati per compilare e catalogare le informazioni di base relative al paziente, la tipologia dei trattamenti già effettuati o da effettuare, le specifiche tecniche impostate all'interno di essi durante l'erogazione della terapia, i referti medici degli esami, le immagini diagnostiche e le relative impostazioni di acquisizione. Tutte le informazioni associate al paziente sono, dunque, riportate insieme ai relativi tag all'interno di un file DICOM, generando una sorta di database personale.
I file DICOM sono universalmente utilizzati per scambiare i dati dei pazienti fra i vari dispositivi medicali e fra i software che supportano la lettura di tale formato.

All'interno del presente lavoro, tutte le informazioni cliniche e terapeutiche sono state estratte dai file DICOM dei casi studio selezionati per l'analisi.

4.2. CT

La CT (*Computed Tomography*, in italiano *Tomografia Computerizzata*) è una tecnica di indagine radiodiagnostica ampiamente utilizzata in campo medico per riprodurre immagini in sezione e rappresentazioni tridimensionali dell'anatomia interna della porzione corporea sottoposta all'esame.
Essa utilizza fasci di raggi X emessi da un tubo radiogeno e rivelati in trasmissione dopo che essi hanno attraversato l'intera sezione del paziente. La rappresentazione tridimensionale viene eseguita tramite una procedura computazionale che sfrutta algoritmi di ricostruzione a partire da proiezioni acquisite da molteplici direzioni attorno al volume. [15]

Fig. 4.1 *– Tomografo per esame CT.*

4.2.1. METODICA DI ACQUISIZIONE

Il principio fisico sfruttato per l'acquisizione delle immagini è l'attenuazione dei raggi X all'interno dei tessuti del volume in analisi: come già spiegato nel capitolo 1, secondo la legge di assorbimento della radiazione elettromagnetica in un mezzo, l'intensità I(x) di un fascio di fotoni che penetra all'interno di un materiale con coefficiente di attenuazione lineare μ decresce esponenzialmente all'aumentare del cammino percorso x in esso:

$$I(x) = I_0 e^{-\mu x} \tag{4.1}$$

Il fascio di radiazione viene tanto più attenuato quanto maggiori sono la densità del materiale e lo spessore attraversati, e viceversa. In CT mediche eseguite per indagare l'anatomia interna, solitamente le ossa sono le strutture più dense, che dunque assorbono

maggiormente i fotoni, mentre cavità riempite di aria e tessuti molli poco densi attenuano debolmente il fascio al suo passaggio.
Per l'irraggiamento, come sorgente si utilizza un tubo radiogeno che emette un fascio collimato di raggi X, generalmente di energie comprese fra 30 e 120 keV, che viene scansionato lungo l'intero volume da analizzare: esso viene attenuato in modo variabile dai tessuti attraversati, in base alla loro densità.
La porzione di fascio emergente dalla superficie posteriore del paziente viene rivelata dal detector del tomografo, che registra la proiezione del volume lungo tale direzione. Le misure sono effettuate dal rivelatore in termini di intensità residua I del fascio a valle del volume attraversato, che permettono poi di ottenere il profilo di attenuazione prodotto da tale sezione del paziente, secondo la relazione:

$$\lambda_{\Phi}(x) = \ln \frac{I_0}{I} \tag{4.2}$$

I_0 è l'intensità iniziale del fascio, mentre λ_Φ è l'attenuazione del fascio prodotta lungo la proiezione ottenuta osservando il volume dall'angolo Φ, come rappresentato in figura 4.2.

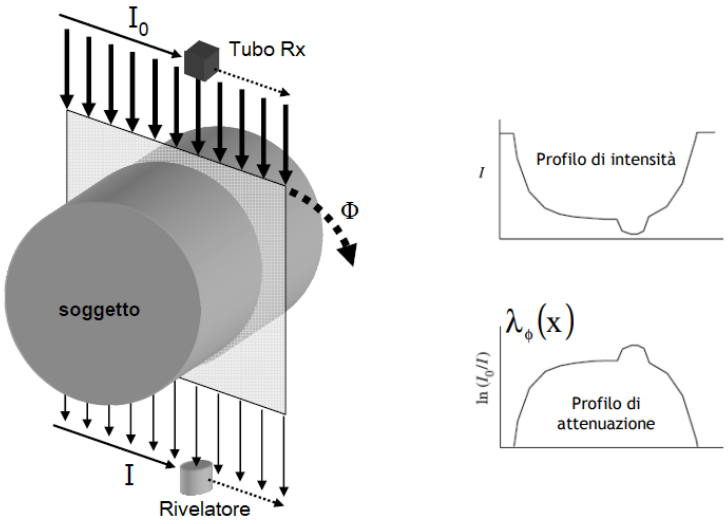

***Fig. 4.2** – Profilo di intensità misurata dal detector e generazione del profilo di attenuazione.*

La scansione del fascio di radiazione X procede a step per l'intera lunghezza del volume da analizzare, registrando a intervalli angolari discreti le proiezioni della sezione assiale correntemente irraggiata. Per ogni "fetta" del volume, vengono acquisite più viste, ovvero più proiezioni, registrate da angoli diversi, al fine di garantire una buona ricostruzione dell'immagine CT finale.

Nei tomografi di ultima generazione, il tubo radiogeno e il rivelatore sono montati in opposizione su un gantry, una struttura rotante ad anello che permette di muoverli lungo una traiettoria circolare attorno al paziente e irraggiarlo da molteplici angoli. Essi vi ruotano attorno contemporaneamente: il detector emette i raggi X diretti sul volume da

analizzare e, al lato opposto, i rivelatori raccolgono le varie proiezioni della sezione del volume.
Durante l'acquisizione, il paziente è disteso su un supporto mobile che viene mosso all'interno dell'anello del tomografo. Combinando il movimento rotatorio di tubo e rivelatore con quello traslazionale del lettino portapaziente, è possibile eseguire una CT detta *a spirale* (figura 4.3), a scansione continua con traiettoria elicoidale, che permette di ridurre i tempi di acquisizione e la dose somministrata al paziente rispetto ai vecchi tomografi sequenziali, dove si aveva l'acquisizione di fette assiali consecutive del volume.

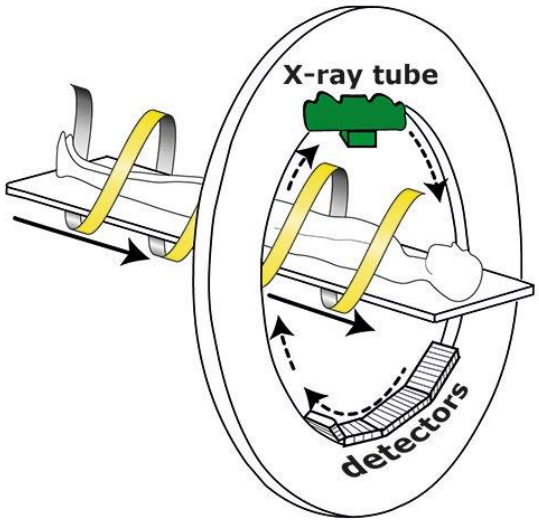

Fig. 4.3 *– Acquisizione CT a spirale.*

4.2.2. METODICA DI RICOSTRUZIONE E RAPPRESENTAZIONE DELLE IMMAGINI

Una volta acquisite tutte le proiezioni del volume lungo la traiettoria elicoidale, è necessario applicare degli algoritmi di deconvoluzione e ricostruzione per generare l'immagine tridimensionale. In ogni proiezione è contenuta l'informazione della somma dei coefficienti di attenuazione dei vari tessuti incontrati lungo la direzione di irraggiamento. Combinando le informazioni delle proiezioni acquisite da molteplici direzioni attorno al volume, si può generare una mappa tridimensionale della distribuzione spaziale dei coefficienti di attenuazione, ovvero una matrice di valori con cui è possibile riprodurre l'immagine 3D del volume scansionato. Maggiore è il numero di proiezioni registrate, più accurata e nitida sarà l'immagine. I tempi di acquisizione e di esposizione del paziente ai raggi X devono in ogni caso rimanere contenuti per ridurre allo stretto necessario la dose somministratagli durante l'esame CT. Bisogna trovare il giusto compromesso fra numero di proiezioni sufficiente per avere una buona risoluzione dell'immagine e dose impartita.

La procedura di ricostruzione inizia una volta terminata la fase di scansione dell'intero volume. Essa viene eseguita al computer mediante sofisticati algoritmi di filtraggio e deconvoluzione, combinando le proiezioni misurate dai vari angoli.
Il volume analizzato viene ricostruito suddividendolo in voxel, il corrispettivo tridimensionale del pixel, ovvero l'unità minima di volume presa a riferimento. L'algoritmo assegna a ciascuno di essi un valore numerico costante che rappresenta il coefficiente di attenuazione medio dei tessuti contenuti al loro interno.
I valori numerici dei voxel possono essere calcolati tramite iterazioni ripetute, metodo che richiede però tempi computazionali elevati, oppure attraverso la tecnica di retroproiezione filtrata, la quale applica un algoritmo di ricostruzione che incrocia i risultati delle varie proiezioni e sfrutta la trasformata di Radon dell'oggetto come filtro di convoluzione per la riduzione del rumore e di artefatti intrinsecamente presenti nel processo. Il metodo ad oggi più utilizzato è sicuramente il secondo.
Al termine della procedura di ricostruzione, il risultato fornito è un array tridimensionale di voxel contenente la mappa della distribuzione dei coefficienti di attenuazione dei vari tessuti che compongono il volume scansionato. Il valore numerico costante assegnato ad ogni voxel è detto *numero CT* ed è espresso secondo la scala di Hounsfield, in unità Hounsfield [HU] appunto, definita come segue:

$$numero\ CT\ [HU] = 1000 \cdot \frac{\mu - \mu_{acqua}}{\mu_{acqua}} \tag{4.3}$$

La scala di Hounsfield consente di rappresentare il coefficiente di attenuazione lineare della radiazione elettromagnetica di un oggetto in un punto (e dunque la sua densità locale) rispetto a quello dell'acqua, che viene presa come riferimento dal momento che rappresenta il maggior costituente dei tessuti biologici umani.
Il numero CT teorico dell'acqua è pari a 0 HU, quello dell'aria risulta essere -1000 HU, assumendo μ_{aria}=0 poiché l'attenuazione da essa prodotta è pressoché nulla. La maggior parte dei tessuti molli del corpo umano è compresa nel range ±100 HU, mentre le ossa più dense e i denti possono arrivare fino a 3000 HU, come si nota dalla figura 4.4.

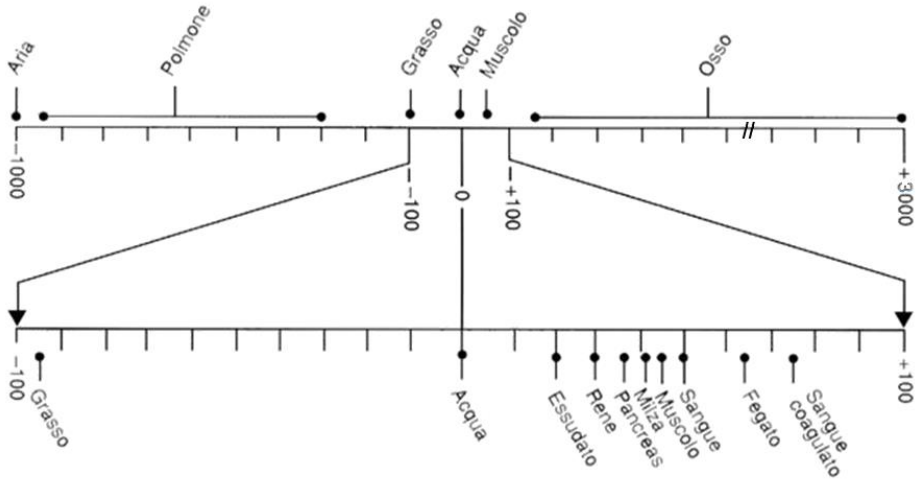

Fig. 4.4 *– Valori HU per i principali organi e tessuti umani.*

Valori HU teorici attesi e valori HU sperimentali calcolati dal tomografo non sono però sempre identici. Bisogna tener conto delle variazioni di efficienza nel tempo e del guadagno elettronico dei sensori del detector. Operativamente, si eseguono calibrazioni sperimentali dei valori HU mediante fantocci di calibrazione prodotti ad hoc, che contengono inserti di densità nota che riproducono quella di aria, acqua, polmoni (in fase inspiratoria ed espiratoria), muscoli, fegato, massa adiposa, ossa e altri tessuti od organi di interesse.
Al CNAO la procedura di calibrazione viene effettuata con il fantoccio CIRS (*CIRS Electron Density Phantom*) e ripetuta periodicamente per mantenere l'esatta corrispondenza fra densità reale e valore HU ricostruito.

***Fig. 4.5** – Fantoccio CIRS Electron Density Phantom per la calibrazione delle unità HU in CT.*

Una volta terminato il processo computazionale di ricostruzione della matrice di voxel del volume scansionato, il risultato può essere illustrato con l'utilizzo di un software che supporti la lettura e la visualizzazione delle CT.
Per consentire la rappresentazione grafica del volume, la matrice di voxel viene riprodotta in scala di grigi, impostando una corrispondenza biunivoca fra valore HU e tonalità di grigio abbinata (figura 4.6).

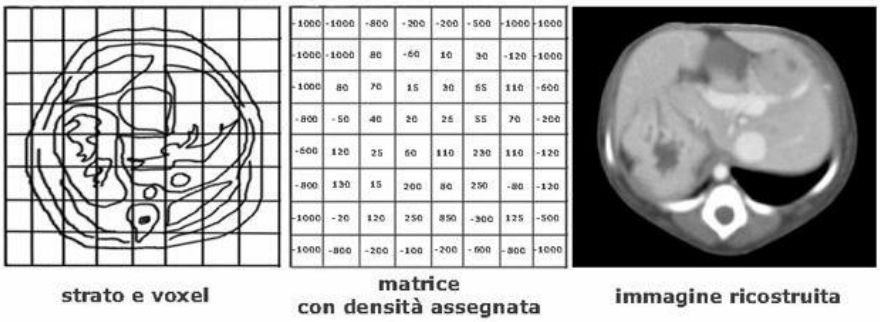

***Fig. 4.6** – Ricostruzione dell'immagine CT di una fetta (slice) assiale del volume scansionato.*

In figura 4.7, si può vedere la ricostruzione CT della regione testa-collo di un paziente: sono mostrate le immagini di alcune sezioni lungo i tre assi principali del corpo (sezione assiale, sagittale e frontale) del volume tridimensionale esaminato, rappresentate in scala di grigi, e un rendering 3D generato al computer per la visualizzazione di strutture ossee e muscoli. Come si nota dalle immagini delle tre sezioni, in bianco sono raffigurate le zone ad elevata densità che hanno prodotto maggiore attenuazione del fascio, mentre in nero quelle ad attenuazione molto ridotta o pressoché nulla. I diversi toni del grigio identificano i vari organi e tessuti a densità intermedie.

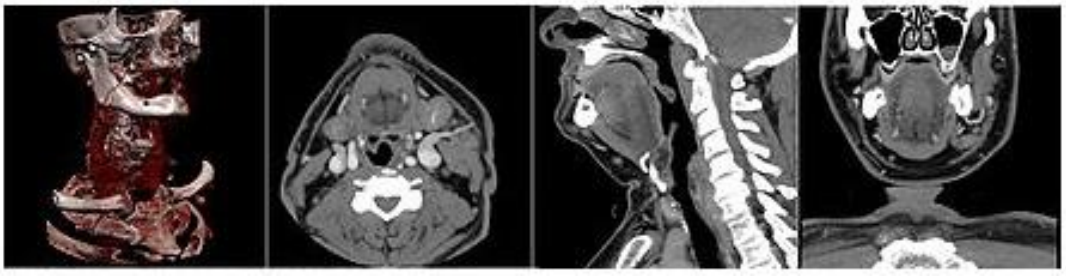

Fig. 4.7 *–Esempi di immagini fornite dalla CT: in alto, a sinistra la ricostruzione volumetrica e a destra il piano assiale; in basso, i piani sagittale e frontale.*

Solitamente, per analizzare l'anatomia e le patologie del paziente, si osservano in sequenza le varie sezioni assiali del volume scansionato, in modo da studiarlo fetta per fetta. Questo risulta essere, infatti, il miglior punto di vista per l'interpretazione delle immagini CT e dell'intero volume ricostruito.

4.2.3. QUALITA' DELLE IMMAGINI E FONTI DI ERRORE

Il vantaggio dell'esame CT è quello di permettere di visualizzare e indagare l'anatomia interna attraverso la ricostruzione tridimensionale, fetta per fetta, del volume scansionato.
Le immagini ricostruite sono però affette da alcune fonti di errore ed effetti intrinseci di distorsione che influiscono sulla loro qualità.
Tra i principali fattori che influenzano la risoluzione spaziale dell'immagine, si evidenziano, ad esempio:

- in fase di acquisizione :
  - le dimensioni dei sensori del detector;
  - la distanza di campionamento fra le varie proiezioni e il numero di proiezioni registrate;
  - la velocità di avanzamento del lettino e il passo di rotazione del detector, che insieme generano la traiettoria elicoidale della scansione;
  - intensità ed energia del fascio di raggi X utilizzato (impostate in base alla porzione corporea che si vuole analizzare);

- altre fonti minori di errore.

- in fase di ricostruzione:
  - il filtro (kernel) di ricostruzione utilizzato e il processo di interpolazione;
  - le dimensioni dei voxel in cui viene suddiviso il volume (inoltre spesso i voxel non sono isotropici).

Un altro importante fattore che influisce sulla qualità dell'immagine ricostruita è il rumore. Anche nelle immagini CT, come nella generazione di qualsiasi altro tipo di immagine, è presente una certa quantità di rumore: esso può essere di tipo *quantico* oppure di tipo *elettronico* nel caso della CT. Il primo è dovuto alla natura probabilistica dell'interazione fra radiazione e materia e alla statistica di conteggio da parte dei sensori del detector. Il secondo, invece, è generato nel corso delle approssimazioni dei procedimenti e degli algoritmi di calcolo impiegati nella ricostruzione delle immagini del volume scansionato.
Nel complesso, il rumore rappresenta una fonte di incertezza ed errore intrinsecamente presente nelle immagini CT che si manifesta come una fluttuazione del valore HU di un certo tipo di materiale o tessuto attorno al valore HU atteso, calcolato durante la fase di calibrazione. Questo genera piccoli discostamenti nella densità ricostruita e raffigurata nell'immagine rispetto alla densità reale del mezzo.

Infine, nelle immagini possono essere presenti degli artefatti legati al principio fisico di interazione della radiazione X e al processo di ricostruzione. Di seguito si riportano le principali cause che possono generare tali effetti di distorsione:

- scattering dei fotoni primari del fascio, che possono essere deviati dalla direzione principale di irraggiamento, comportando dei falsi conteggi nelle proiezioni e una ricostruzione errata di essi;
- *aliasing*, fenomeno che si manifesta con distorsioni, anelli o rigature ai bordi degli oggetti a causa della frequenza di campionamento[17] (e quindi del numero di proiezioni) troppo ridotto;
- *ring artifact* (artefatti ad anello), anomalie generate dal malfunzionamento o dalla calibrazione errata di un sensore del detector; infatti, nella ricostruzione dell'immagine, questo genera la tipica distorsione ad anello;
- *beam hardening*, ovvero l'indurimento del fascio prodotto da tessuti ad alta densità; i coefficienti di attenuazioni dipendono, infatti, dall'energia del fascio incidente: i raggi X di bassa energia vengono molto più attenuati rispetto a quelli ad alta energia dai tessuti del paziente. Tale effetto si evidenzia soprattutto in mezzi molto densi, come le strutture ossee, che producono un indurimento significativo del fascio.
  Alcuni scanner possono includere al loro interno un algoritmo di correzione di tale effetto, basato sull'attenuazione relativa di ogni raggio;

[17] Per riprodurre correttamente le immagini CT e minimizzare il fenomeno di aliasing, deve essere rispettato il teorema di Shannon-Nyquist applicato al campionamento spaziale dell'oggetto in analisi, sia per lo scanning CT trasversale sia per quello assiale (nell'acquisizione a spirale, i due sono combinati).

- *motion artifact*, distorsioni prodotte dal movimento del paziente durante l'acquisizione CT. Se gli spostamenti sono contenuti, nell'immagine sarà visibile solo un leggero effetto di sfocatura dei contorni; in caso contrario invece, si hanno artefatti molto più evidenti, che appaiono come immagini doppie o *image ghosting* (scie fantasma);
- effetto volume parziale: i voxel del volume scansionato possono spesso contenere molti tessuti differenti al loro interno; quando questo avviene, il valore HU del voxel non può rappresentare i singoli tessuti realmente presenti, ma viene calcolato come la media pesata dei coefficienti di attenuazione dei vari tessuti contenuti. Tale effetto è visibile soprattutto in volumi eterogenei, all'interfaccia fra mezzi di densità molto diversa fra loro (es: aria/mucose o, peggio, aria/osso, ecc.).

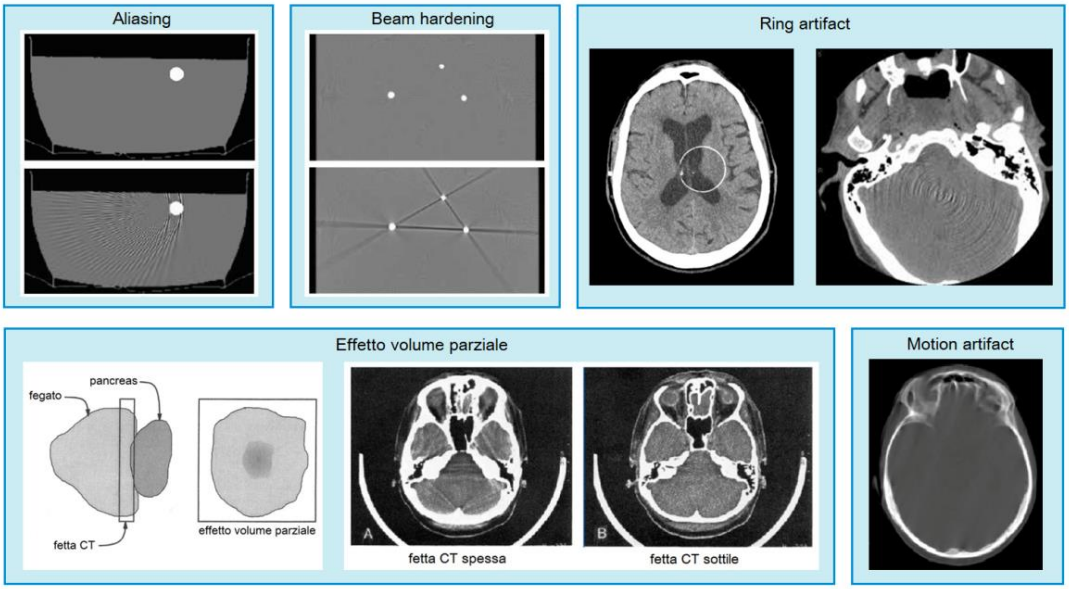

***Fig. 4.8** – Artefatti delle immagini CT.*

4.2.4. LEGGERE LE IMMAGINI CT

Saper leggere le immagini CT è importante per interpretare correttamente ciò che viene rappresentato.
Capire prima di tutto come è posizionato e orientato il paziente durante l'esame (e quindi come viene poi riprodotto nelle immagini CT) è un requisito fondamentale per ottenere informazioni corrette sulla sua anatomia. La diagnosi viene fatta dal medico osservando gli organi, le strutture e i tessuti visibili nell'esame tramite competenze specifiche in discipline quali la morfologia, l'anatomia e la patologia clinica del corpo umano, ma conoscere la disposizione del paziente durante l'acquisizione diagnostica permette, anche a chi non è esperto delle materie prima citate, di formulare un'interpretazione

approssimativa e di avere, perlomeno, un'idea di ciò che viene rappresentato nelle immagini ricostruite.
In base alla tipologia e alla collocazione all'interno del corpo della patologia (nel caso specifico, la neoplasia che si vuole andare a trattare con il fascio di adroni), il paziente può essere disposto sul lettino secondo le orientazioni HF (*head first*) oppure FF (*feet first*). Nel primo caso, il paziente è disteso con la testa rivolta verso il tomografo, mentre il lettino avanza verso di esso: la testa del paziente è la prima parte del corpo ad entrare nell'anello del gantry e ad essere scansionata durante la CT, mentre l'ultima parte è la regione caudale. Dopo che è stata completata la scansione dell'intero volume di interesse, la ricostruzione dell'immagine inizia dall'ultima fetta acquisita e procede in verso contrario a quello di scanning, quindi dai piedi verso la testa. Questa modalità viene utilizzata principalmente quando si vogliono indagare regioni anatomiche della parte superiore del corpo.
Viceversa, in caso di posizionamento FF, il paziente è disteso sul lettino con i piedi posti di fronte all'apparecchiatura per l'imaging CT e la scansione procede dai piedi, che entrano per primi, verso la testa. La ricostruzione dell'immagine avviene in verso opposto. Ad ogni modo, il caso FF è molto più raro rispetto al precedente all'interno dell'ambito adroterapico, dal momento che esso si utilizza per scansionare zone della parte inferiore del corpo, al di sotto del bacino, mentre l'adroterapia cura particolari tipologie di neoplasie che si localizzano principalmente nelle regioni craniale, toracica o pelvica. I pazienti trattati con adroni vengono esaminati (e, dunque, poi anche irraggiati) quasi esclusivamente in posizione HF.
Inoltre, si può scegliere di collocare sul lettino il paziente supino (S), ovvero sdraiato sulla schiena con il viso rivolto verso l'alto, oppure prono (P), disteso sul ventre con il viso rivolto verso il basso, in base alla miglior angolazione di ingresso del fascio al fine di evitare o risparmiare dose agli organi critici.
Combinando insieme le varie opzioni, si ottengono 4 posizionamenti possibili sul lettino:

- HFS (*head first supine*), con il paziente supino e la testa che entra per prima nel tomografo;
- HFP (*head first prone*), con il paziente prono e la testa che entra per prima nel tomografo;
- FFS (*feet first supine*), con il paziente supino e i piedi che entrano per primi nel tomografo;
- FFP (*feet first prone*), con il paziente prono e i piedi che entrano per primi nel tomografo.

Per leggere correttamente le immagini CT, bisogna considerare che solitamente si analizzano in sequenza le immagini delle varie sezioni assiali del volume scansionato, fetta per fetta, e la prospettiva da cui esse vengono osservate è quella frontale al tomografo, ai piedi del lettino, come rappresentato in figura 4.9. Tenendo presente ciò, nei casi di posizionamento HFP e FFS, la destra e la sinistra del paziente coincidono con quelle dell'osservatore, mentre nei casi HFS e FFP la destra del paziente corrisponde alla sinistra dell'osservatore e viceversa.

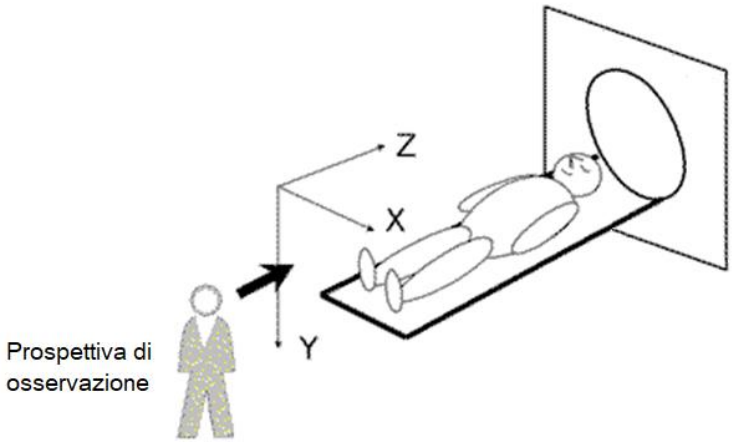

***Fig. 4.9** – Prospettiva di osservazione delle immagini CT. Nel presente caso, il paziente è disposto sul lettino in posizione HFS (head first supine).*

4.2.5. CALIBRAZIONE HU-WEPL PER L'ADROTERAPIA

In fase di pianificazione del trattamento, il fisico medico progetta il numero di campi da utilizzare e la loro direzione di ingresso direttamente sulla CT del paziente, in base a valutazioni cliniche e dosimetriche sulla tipologia e sulla sede della neoplasia da curare e degli organi circostanti.

È già stato evidenziato come il fascio abbia dimensioni in sezione non trascurabili (fino a 20 mm circa di diametro nel caso di protoni e circa 8 mm per il carbonio, all'isocentro, alle rispettive energie minime di estrazione) e il software TPS deve tenere conto di ciò durante la progettazione delle energie per l'irraggiamento delle varie profondità del tumore e per il calcolo della distribuzione spaziale di dose somministrata: all'interno di un target così complesso ed eterogeneo come il corpo umano, infatti, porzioni diverse della sezione del fascio possono essere soggette all'attraversamento di tessuti di spessore e densità differenti, generando, quindi, range differenti nel target per particelle del medesimo fascio.

Il range di una particella carica dipende non solamente dalla distanza fisica realmente percorsa in un mezzo, ma anche dalla densità di questo: a parità di energia, il range della particella è tanto maggiore quanto minore è la densità del materiale attraversato. A partire dall'equazione di Bethe-Bloch, si può ricavare che, per particelle identiche, alla medesima energia, incidenti su due mezzi differenti (1 e 2) di densità ρ_1 e ρ_2, i range R_1 e R_2 percorsi in essi sono legati da proporzionalità inversa, secondo la relazione:

$$\frac{R_2}{R_1} \cong \frac{\rho_1}{\rho_2} \tag{4.4}$$

Dunque, se si considera un target eterogeneo come il corpo umano, particelle dello stesso fascio possono raggiungere ed essere completamente fermate a profondità differenti al suo interno. Dal punto di vista opposto, analogamente, medesime profondità

geometriche in esso non implicano necessariamente medesime energie di estrazione delle particelle incidenti.
Per tenere conto delle diverse densità incontrate dalla particella lungo la traccia attraverso il volume bersaglio e calcolare la corretta energia di estrazione necessaria per raggiungere un determinato punto in profondità, viene utilizzato il WEPL (*water equivalent path lenght*, la lunghezza del cammino equivalente in acqua), ovvero si trasforma la lunghezza del percorso geometrico della particella in un mezzo di una certa densità in un percorso analogo in acqua di lunghezza equivalente, moltiplicando il primo per un coefficiente calcolato come il rapporto fra la densità del materiale attraversato e la densità dell'acqua:

$$l_{WEPL} = \frac{\rho_{tessuto}}{\rho_{acqua}} \, l_{reale} \tag{4.5}$$

Si noti che lunghezza reale e lunghezza equivalente sono espresse nella stessa unità di misura, a patto che anche le due densità lo siano.
Tutti i calcoli e i confronti fra le due CT dei pazienti analizzati all'interno del presente lavoro di tesi sono stati effettuati appunto in termini di WEPL.

Anche la matrice tridimensionale ricostruita durante l'esame CT, che riproduce il volume scansionato, può essere espressa secondo il criterio del WEPL: in pratica, la densità media di ogni voxel, calcolata in unità HU durante il processo di ricostruzione dell'immagine, viene rappresentata in relazione a quella dell'acqua attraverso il coefficiente dell'equazione 4.5. La conversione dei voxel da unità HU a coefficienti WEPL viene eseguita grazie a una curva di calibrazione HU - WEPL che viene acquisita sperimentalmente con fantocci e strumenti dedicati e ripetuta periodicamente una o due volte all'anno, di norma. Durante la costruzione della curva di calibrazione, si misura la conversione esatta di una decina di punti all'incirca; i punti intermedi sono poi calcolati per interpolazione lineare. In tabella 4.2, sono riportati i punti acquisiti durante l'ultima curva di calibrazione effettuata al CNAO. Alla densità di ciascun elemento sono associate: due colonne di valori HU, poiché bisogna scegliere il protocollo di acquisizione CT[18] adeguato (*head*, per la testa, o *pelvis*, per la zona pelvica o toracica) da impostare in base alle dimensioni della sezione del volume che il fascio deve attraversare, e due colonne di coefficienti WEPL, in base al tipo di particella[19] selezionata per l'irraggiamento.

[18] In ciascun protocollo CT sono già preimpostati i valori di esposizione, intensità e corrente del fascio di raggi X in funzione delle dimensioni assiali del volume da scansionare. Per volumi piccoli come la testa sono sufficienti intensità e correnti più contenute rispetto a quelle necessarie per la corretta scansione di sezioni della regione addominale o toracica. Di conseguenza, cambiano anche i valori HU di ricostruzione in base alla modalità di acquisizione.
[19] Il range e i valori di WEPL dipendono dal tipo di particella selezionata e il processo di interazione collisionale tra particelle cariche e materia è descritto dall'equazione di Bethe-Bloch.

CALIBRAZIONE HU - WEPL					
Materiale	**Densità [g cm^{-3}]**	**Valori HU [HU]**		**Valori WEPL**	
		Testa	**Pelvi**	**Carbonio**	**Protoni**
aria		-1024	-1024	0,0011	0,0011
polmone (fase inspiratoria)	0,19	-892	-837	0,1979	0,191
polmone (fase espiratoria)	0,489	-537	-509	0,5113	0,503
adipe	0,949	-74	-66	0,9653	0,967
seno	0,976	-33	-30	1,0032	0,994
acqua	1	0	-3	1	1
muscolo	1,043	53,5	49	1,0557	1,048
fegato	1,052	61	55	1,0624	1,056
osso trabecolare	1,117	290	248	1,122	1,108
osso corticolare	1,456	1192	973	1,46	1,46
titanio		3080	3080	3,15	3,15

***Tab. 4.2** – Valori di calibrazione HU – WEPL utilizzati al CNAO.*

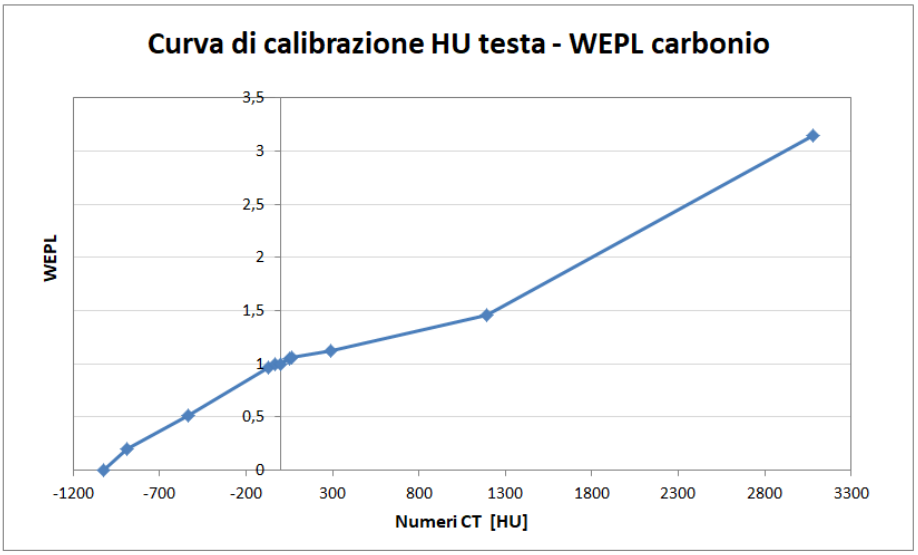

***Fig. 4.10** – Esempio di curva di calibrazione nel caso HU con modalità di acquisizione head e WEPL per ioni carbonio. Le altre curve hanno un andamento molto simile a quella rappresentata.*

Come si può osservare dalla figura 4.10, la curva di calibrazione non è perfettamente lineare: questo è dovuto al fatto che la fisica di interazione fra radiazione e materia è molto diversa per gli adroni carichi, con cui deve essere effettuato il trattamento, rispetto al caso dei fotoni, che vengono utilizzati per l'imaging CT. Ciò può generare incertezze nella previsione del range reale delle particelle e rappresenta una delle possibili fonti di errore già discusse nel paragrafo 3.1.

4.2.6. ESTRAZIONE DEI DATI UTILI DAI FILE DICOM CT

Per poter effettuare simulazioni accurate e realistiche dei casi studio selezionati, è fondamentale riprodurre correttamente la geometria del paziente in fase di acquisizione

delle immagini e, successivamente, tutte le specifiche tecniche impostate per l'erogazione del fascio nei vari campi di trattamento. Le informazioni necessarie a tale scopo sono riportate all'interno dei vari file DICOM del paziente.
I dati CT sono catalogati in tag specifici all'interno di file DICOM compilati a seguito del processo di ricostruzione del volume scansionato. Per ogni fetta assiale del volume, viene creato un file contenente la rappresentazione 2D della fetta in unità HU e altre informazioni di acquisizione; le varie fette possono, poi, essere ordinate in sequenza in modo da riprodurre la matrice 3D di voxel e, dunque, il volume sottoposto all'esame.
Per l'estrazione dei dati utili dai file DICOM della CT, è stato utilizzato lo script MATLAB[20] *PREPARATORE_DATI.m* da me scritto: esso apre e riordina correttamente tutti i file delle singole fette e, assemblandole, costruisce la matrice tridimensionale di valori HU, che viene salvata in una variabile MATLAB chiamata *volume_image*. Insieme ad essa, vengono generate anche le variabili *slice_data* e *image_meta_data* che contengono alcuni dati utili per la ricostruzione della geometria del paziente.

In *image_meta_data* vengono salvate le informazioni estratte dai seguenti tag dei file DICOM CT:

A.1) *Patient ID*: identificativo del paziente analizzato;
A.2) *Modality*: specifica la provenienza dei dati riportati all'interno del file DICOM; in questo caso, si ha 'CT';
A.3) *Acquisition Date*: data di acquisizione della CT;
A.4) *Body Part Examined*: regione corporea analizzata durante l'esame; generalmente, le zone più trattate al CNAO sono quella pelvica ('PELVIS'), quella toracica ('CHEST') o la testa ('HEAD');
A.5) *Protocol Name*: protocollo di acquisizione impostato. Al CNAO, si utilizzano il protocollo 'RT_HeadThin' oppure il protocollo 'RT_PelvisThin';
A.6) *Patient Position (PP)*: posizione del paziente sul lettino ('HFS', 'HFP', 'FFS', 'FFP');
A.7) *Number of Slices*: numero di fette in cui è stato suddiviso il volume scansionato; i dati relativi ad ogni fetta CT sono salvati in un file DICOM, quindi avrò un numero di file della CT pari al *Number of Slices*;
A.8) *Physical Total Z*: spessore totale z, in sistema di riferimento DICOM del paziente[21], della porzione scansionata; è calcolato come il prodotto del numero di fette per lo spessore di ciascuna fetta.

In *slice-data*, invece, sono contenute le seguenti informazioni, estratte da ciascuno dei file DICOM della CT, fetta per fetta:

[20] I file MATLAB con estensione .m (detti anche M-file) contengono il codice scritto dall'utente, ovvero una sequenza di comandi che il programma deve eseguire. I file .mat , invece, contengono variabili e dati MATLAB salvati dal workspace del programma.
[21] Per la definizione del sistema di riferimento DICOM del paziente e degli altri sistemi di riferimento utilizzati, vedi il capitolo 5.

B.1) *Data Collection Diameter*, in [mm]: diametro della sezione del volume scansionato durante l'acquisizione CT; il tomografo utilizzato ha un diametro di acquisizione pari a 500 mm;

B.2) *Reconstruction Diameter*, in [mm]: diametro della sezione del volume ricostruito nell'immagine a seguito del processo di acquisizione; solitamente, viene ricostruito il diametro dell'intero volume acquisito, quindi anche in questo tag si ha 500 mm;

B.3) *Physical Height* e *Physical Width*, in [mm]: altezza e larghezza riprodotte nell'immagine CT; la sezione circolare del volume ricostruito è inscritta nell'immagine CT quadrata, quindi entrambe sono pari a 500 mm;

B.4) *Rows* e *Columns*: numero di pixel che compongono l'immagine della fetta, in direzione verticale e orizzontale rispettivamente; la risoluzione è pari a $512 \cdot 512$ pixel;

B.5) *Pixel Spacing*: contiene le dimensioni dei pixel, calcolate come il rapporto di altezza e larghezza dell'immagine rispetto al numero di pixel disponibili lungo le due direzioni (ovvero $\frac{500\ mm}{512\ pixel} = 0.9766\ \frac{mm}{pixel}$); i pixel delle immagini di ciascuna fetta sono, dunque, di $0.9766 \cdot 0.9766$ mm^2;

B.6) *Slice Thickness*: spessore delle fette in cui è stato suddiviso il volume per eseguire la ricostruzione; generalmente, nei protocolli di acquisizione usati al CNAO è impostato un valore pari a 2 mm. Esso rappresenta la terza dimensione dei voxel, che avranno, quindi, dimensioni di $0.9766 \cdot 0.9766 \cdot 2$ mm^3;

B.7) *Slice Location*: coordinata spaziale z della fetta, in sistema di riferimento DICOM del paziente; ciò permette di ordinare correttamente le varie fette e ricostruire la rappresentazione tridimensionale del volume scansionato nella CT;

B.8) *Patient Position (PP)*: vedi voce A.6; il posizionamento del paziente viene specificato anche per ciascuna fetta;

B.9) *Image Position Patient (IPP)* [22]: coordinate (x,y,z), in sistema di riferimento DICOM paziente, del centro geometrico del voxel in alto a sinistra della prima fetta della CT; questo punto viene preso a riferimento nel volume tridimensionale ricostruito e le sue coordinate permettono di identificare quelle di qualsiasi altro punto all'interno della matrice di voxel;

B.10) *Image Orientation Patient (IOP)* [23]: contiene 6 valori che sono, rispettivamente, i tre coseni direttori della prima riga e i tre coseni direttori della prima colonna di pixel della prima fetta CT della matrice tridimensionale ricostruita, orientati rispetto al sistema di coordinate DICOM del paziente. Esso identifica la disposizione del paziente all'interno della matrice di voxel. In base alla posizionamento scelto, l'IOP può assumere una di queste serie di valori:

[22] Esso è definito per ognuna delle fette del volume, ma l'IOP di riferimento è esclusivamente quello della prima fetta della CT.

[23] Vedi il paragrafo 5.3 per una descrizione più approfondita.

- HFS: Image Orientation Patient = [1;0;0;0;1;0]
- HFP: Image Orientation Patient = [-1;0;0;0;-1;0]
- FFS: Image Orientation Patient = [-1;0;0;0;1;0]
- FFP: Image Orientation Patient = [1;0;0;0;-1;0]

B.11) *Smallest Image Pixel Value*: valore HU minimo presente nella fetta CT;

B.12) *Largest Image Pixel Value*: valore HU massimo presente nella fetta CT;

B.13) *Slice Data*: matrice 2D dei valori in unità HU associati ai 512 · 512 voxel di quella fetta.

Per ciascun paziente analizzato, queste sono le informazioni utili che sono state estratte dai file DICOM delle varie fette CT, necessarie a replicare la geometria reale all'interno della simulazione. Le variabili *volume_image*, *slice_data* e *image_meta_data*, che le contengono, sono state salvate nel file *VOLUME_IMAGE.mat* e utilizzate, poi, nel corso delle varie simulazioni.

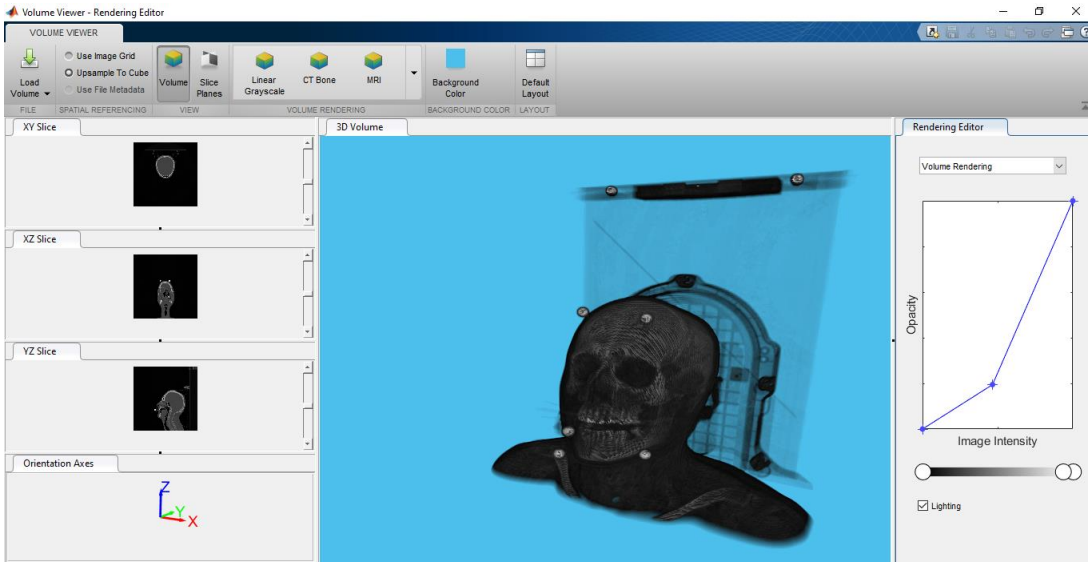

Fig. 4.11 *– Illustrazione grafica mediante il visualizzatore Volume Viewer di MATLAB della ricostruzione tridimensionale del volume scansionato di un paziente. Sul lato sinistro sono visibili anche i tre piani che permettono di analizzare le tre sezioni principali (assiale, frontale e sagittale).*

4.3. CONTOURING E STRUTTURE

Per progettare e controllare adeguatamente la distribuzione spaziale di dose da somministrare nella regione corporea interessata, il medico traccia a mano i contorni dei vari target radioterapici e degli organi a rischio sulle immagini acquisite con l'esame CT, fetta per fetta. Ad ogni struttura viene associato un certo valore di dose da somministrare oppure un constraint di dose, adeguato al tipo di organo, che non deve essere superato per non rischiare di indurre tossicità in esso. I contorni delle strutture permettono anche

di visualizzare meglio sulla CT il profilo anatomico della zona che vuole essere messa in evidenza. Complessivamente, le varie regioni scontornate sono spesso racchiuse sotto la sigla ROI (*Region Of Interest*).
Il file DICOM RT-STRUCT contiene al suo interno tutte le informazioni relative a ogni struttura disegnata dal medico. Estraendo i dati significativi, è possibile ricostruire i contorni delle varie strutture anche su dispositivi o software diversi dal TPS.

4.3.1. ESTRAZIONE DEI DATI UTILI DAL FILE DICOM RT-STRUCT

Nello script MATLAB *PREPARATORE_DATI.m* c'è una sezione di codice dedicata all'estrazione dei dati utili dal file RT-STRUCT del paziente. I tag DICOM che contengono i dati di interesse sono i seguenti:

1) *Patient ID*;
2) *Modality*: in questo caso, è specificato 'RTSTRUCT';
3) *Study Date*: data in cui è stato generato il file;
4) *Study Description*: si riporta 'RT^RT_HeadThin' o 'RT^RT_PelvisThin', in base al protocollo di acquisizione;
5) *Patient Position (PP);*
6) *Structure Set ROI Sequence*, in cui sono contenuti vari item, ciascuno dei quali identifica una struttura disegnata per contornare una ROI; selezionando uno degli item, si possono estrarre il nome (*ROI Name*) e il numero (*ROI Number*) attribuiti alla ROI scelta (es: 'midollo' – '4');
7) *RT ROI Observation Sequence*: anche qui c'è un item per ogni struttura disegnata, in cui si possono trovare il *Referenced ROI Number*, il numero per risalire alla struttura, e l'*RT ROI Interpreted Type*, che specifica la tipologia di struttura disegnata (generalmente, ci possono essere 'PTV', 'CTV', altri target usati in radioterapia, 'ORGAN' o 'EXTERNAL', che identifica la struttura disegnata per tracciare il contorno esterno della superficie del paziente);
8) *ROI Contour Sequence*, dove, di nuovo, è presente un elemento per ogni struttura. Se si seleziona una delle ROI a disposizione, si può accedere al suo tag *Contour Sequence*: qui sono inclusi diversi item, in cui sono contenti tutti i contorni della struttura disegnati nelle varie immagini CT. Ogni item descrive un contorno. L'insieme di tutti i contorni della struttura scelta, disegnati nelle varie fette della CT, compone la struttura stessa. Per ognuno di questi item sono specificati:
    8.1) *Contour Number*: il numero del contorno selezionato all'interno della struttura;
    8.2) *Number of Contour Points*: numero di punti che definiscono il contorno scelto; infatti, i contorni delle strutture, tracciati a mano a linea continua sulle immagini CT, vengono convertiti automaticamente dal software TPS, durante l'esportazione in file DICOM, in una sequenza di punti campionati lungo tale contorno. Se lo si vuole riprodurre a partire dai dati contenuti nel DICOM, è sufficiente congiungere in

ordine con una linea spezzata tali punti campionati: si otterrà così la ricostruzione (approssimata) del contorno desiderato;

8.3) *Contour Data*: coordinate (x,y,z), in sistema di riferimento DICOM paziente, dei punti campionati dal software lungo il contorno selezionato. Come già specificato prima, per riprodurlo, basta unire sequenzialmente i punti.

Ai fini del presente lavoro di tesi, sono necessarie e sufficienti le informazioni relative esclusivamente alla struttura disegnata per delimitare il contorno della superficie del paziente, spesso denominata 'skin' o 'pelle' e univocamente identificata dalla voce 'EXTERNAL' nel tag *RT ROI interpreted type*. Tale struttura è fondamentale per minimizzare l'errore statistico prodotto dal rumore elettronico dell'aria nella ricostruzione CT, attorno alla superficie esterna del volume scansionato, come verrà spiegato nel paragrafo 6.3.

4.4. PIANO DI TRATTAMENTO

Il piano di trattamento viene disegnato ad hoc per ciascun paziente dai fisici medici direttamente sulle immagini acquisite con l'esame CT. La costruzione del piano inizia a seguito del termine della procedura di scontornamento dei target e degli organi presenti nella regione corporea interessata. Il fisico medico imposta e ottimizza il numero di campi e le varie specifiche tecniche in base alla dose prescritta dal medico e alle direzioni accessibili di irraggiamento, che consentono al fascio di raggiungere il tumore senza violare i constraint degli organi contornati. È necessario stabilire adeguatamente: tipo di particella da utilizzare, numero di frazioni, orientamento del lettino, direzione di ingresso di ogni campo, fette energetiche, spot da irraggiare e molti altri parametri.
A termine del completamento e della validazione del piano da parte del medico radioterapista, può iniziare l'erogazione della terapia. Tutte le impostazioni predisposte per il piano di trattamento sono contenute nel file DICOM chiamato RT-PLAN. Quest'ultimo è il file che viene letto anche dal Dose Delivery System per comandare in automatico l'erogazione del fascio.

4.4.1. ESTRAZIONE DEI DATI UTILI DAL FILE DICOM RT-PLAN

Le informazioni necessarie per replicare l'assetto di irraggiamento predisposto nel piano sono estratte dal file RT-PLAN grazie ad alcune sezioni di codice sempre dello script *PREPARATORE_DATI.m*.
Di seguito, si riportano i tag che contengono le specifiche utili ai fine del presente lavoro:

1) *Patient ID*;
2) *Modality*: in questo caso, è specificato 'RTPLAN';

3) *Study Date*: data di generazione del piano di trattamento;
4) *Study Description*: si riporta 'RT^RT_HeadThin' o 'RT^RT_PelvisThin', in base al protocollo di acquisizione;
5) *Patient Position;*
6) *Fraction Group Number*: al suo interno trovo il numero di frazioni pianificate (*Number of Fraction Planned*) e di campi (*Number of Beams*);
7) *Ion Beam Sequence,* che contiene al suo interno vari elementi (*item*), uno per ciascuno dei campi pianificati; in ogni item sono riportate le specifiche di un campo:
    7.1) *Radiation Type*: tipo di particella utilizzata per la terapia; al CNAO si può selezionare ioni carbonio ('ION') oppure protoni ('PROTON');
    7.2) *Final Cumulative Meterset Weight*: numero di particelle complessivamente erogate per il campo corrente;
    7.3) *Virtual Source Axis Distances*, in [mm]: distanze dei due magneti di scansione dall'isocentro di sala; la distanza media tra i due magneti può essere pensata come il punto in cui viene deflesso il fascio per la scansione. Nelle linee orizzontali, il fascio che giunge sul volume bersaglio è divergente, poiché viene "spazzolato a ventaglio" dai due magneti in modo da irraggiare tutti gli spot della fetta, per tutte le fette. Nella linea verticale, invece, i magneti di scansione si trovano prima del magnete a 90°, quindi il fascio viene deflesso in direzione verticale una volta che è già stato correttamente deviato dai due magneti di scansione per irraggiare lo spot desiderato; i raggi del fascio che giungono sui vari spot del target sono fra loro paralleli, quindi si dice che nella linea verticale il fascio è parallelo. Bisogna tenere conto del fascio divergente o parallelo, poiché ciò influisce sulla direzione di irraggiamento tracciata dal fascio all'interno del target. Il parametro *Virtual Source Axis Distances* è significativo solamente per le linee orizzontali, allo scopo di tracciare le traiettorie dei raggi divergenti.
    7.4) *Number of Range Shifters*: numero di range shifter utilizzati;
    7.5) *Range Shifter Water Equivalent Thickness*, in [mm]: spessore acqua equivalente del range shifter, se usato; al CNAO, se ne utilizza un unico modello, dello spessore di 31.2 mm acqua equivalenti;
    7.6) *Gantry Angle*: indica l'angolazione di irraggiamento del paziente, in sistema di riferimento del gantry; al CNAO, ci sono solamente due opzioni: 0° per la linea verticale e 90° per le linee orizzontali;
    7.7) *Patient Support Angle*: angolo di rotazione del lettino su cui è posizionato il paziente; rappresenta la rotazione attorno all'asse verticale, ortogonale al pavimento, e corrisponde all'angolo di rotazione *yaw*, descritto nel paragrafo 5.1.3;
    7.8) *Isocenter Position*: coordinate, in sistema di riferimento DICOM paziente, dell'isocentro; si ricorda che, in sala di trattamento, il

paziente deve essere posizionato in modo da far coincidere l'isocentro pianificato con l'isocentro di sala;

7.9) *Surface Entry Point*: coordinate, in sistema di riferimento DICOM paziente, del punto di ingresso del fascio nel paziente, posizionato sulla sua superficie, quando il fascio è diretto all'isocentro;

7.10) *Ion Control Point Sequence*, al cui interno ci sono diversi item, che descrivono come è costruito il campo in energia: ognuno di essi contiene i parametri di una fetta energetica in cui è stato suddiviso il volume del target[24]; per ogni fetta sono riportati:

7.10.1) *Nominal Beam Energy*, in [MeV/nuclone]: energia nominale di estrazione del fascio per la fetta corrente;

7.10.2) *Scanning Spot Size*, in [mm]: dimensioni della FWHM dello spot reale misurato all'isocentro; dal momento che si approssima la sezione del fascio come un cerchio, le due dimensioni corrispondono entrambe al diametro e saranno uguali fra loro;

7.10.3) *Number of Scan Spot Positions*: numero di spot da irraggiare nella fetta corrente;

7.10.4) *Scan Spot Positions Map*: vettore colonna contenente le coordinate (x,y), nel sistema di riferimento gantry, degli spot da irraggiare nella fetta energetica corrente; la posizione degli spot è definita sul piano contenente l'isocentro e ortogonale alla direzione di irraggiamento del fascio, quando il fascio punta all'isocentro;

7.10.5) *Scan Spot Meterset Weights*: vettore colonna contenente il numero di particelle erogate per ogni spot.

4.5. REGISTRAZIONE DELLE CT

Se si prendono in considerazione due CT del medesimo paziente, acquisite in tempi diversi, esse non sono perfettamente sovrapponibili poiché, nonostante i dispositivi di immobilizzazione, anche una modificazione millimetrica nel posizionamento, una piccola inclinazione o rotazione relativa fra due parti del corpo o una variazione anatomica interna di qualche organo o della neoplasia in sé, producono un disallineamento dei vari tessuti e strutture, che porta a non avere una corrispondenza precisa fra i valori HU dei voxel delle due CT. Il corpo umano non è un corpo rigido, ma un sistema biologico estremamente complesso: variazioni di volume o di forma sono certamente possibili e

[24] In realtà, il numero di item presenti in *Ion Control Point Sequence* è il doppio del numero di fette energetiche reali. Per ogni item che contiene le specifiche di una fetta energetica, ne viene riportato un altro analogo subito dopo, in cui il numero di particelle erogate per ogni spot di essa è posto a zero. Questo secondo item serve al Dose Delivery System semplicemente per stoppare l'irraggiamento della fetta corrente e passare a quella successiva. Dunque, solo gli item dispari contengono le specifiche reali di irraggiamento delle varie fette energetiche realmente pianificate.

non sempre controllabili o prevedibili, soprattutto per quanto riguarda organi, muscoli e tessuti molli.

Allo scopo di confrontare due CT del medesimo paziente, viene eseguita una registrazione dei due volumi CT in modo da sovrapporre al meglio le strutture anatomiche interne: una CT viene mantenuta ferma (CT di riferimento), mentre la seconda (CT mobile) viene registrata su di essa. Solitamente, esistono due tipi di registrazione possibili, in base anche al software utilizzato:

- Registrazione rigida, in cui i volumi vengono spostati rigidamente fino a sovrapporsi tramite traslazioni lungo le tre direzioni principali e rotazioni attorno agli assi principali del corpo: si ha, dunque, una trasformazione rigida a 6 gradi di libertà. Generalmente, essa viene fatta in automatico dal software sulla base dei livelli di grigio dei due set di immagini (*gray level based registration*). Vengono prese a riferimento per la sovrapposizione le strutture ossee del corpo, che risultano essere quelle meno soggette a modificazione anatomica, perlomeno in un soggetto adulto;
- Registrazione deformabile, che sfrutta algoritmi di registrazione molto più complessi che consentono anche di deformare il volume della CT mobile, in modo da adattarlo al meglio a quello della CT di riferimento: si ha, oltre allo spostamento con le tre traslazioni e rotazioni, la deformazione plastica del volume scansionato. Gli algoritmi di tale tecnica sfruttano i contorni delle ROI corrispondenti disegnate dal medico nelle due CT per applicare la deformazione corretta.

Nel corso del presente lavoro, sono state utilizzate esclusivamente registrazioni rigide dei volumi CT ricostruiti, in modo da poterle poi replicare su MATLAB per eseguire i conti e confrontare le differenze fra i WEPL di traiettorie analoghe all'interno del volume della CT iniziale e di quello della CT di rivalutazione sovrapposti.

I processi di registrazione rigida automatica sono stati eseguiti con il software RayStation 6. Al termine del processo di registrazione di due CT selezionate per il medesimo paziente, il software esporta le informazioni relative ad essa compilando un file DICOM di registrazione. Con i valori degli angoli e delle traslazioni applicati durante la trasformazione rigida, RayStation calcola una matrice di registrazione, che descrive la trasformazione matematica applicata durante il processo per sovrapporre i due volumi. [16] [17]

Tale matrice e tutti i dati principali possono essere estratti dal file DICOM per replicare la medesima registrazione su MATLAB, software con cui sono state analizzate le varie CT dei pazienti all'interno del presente lavoro.

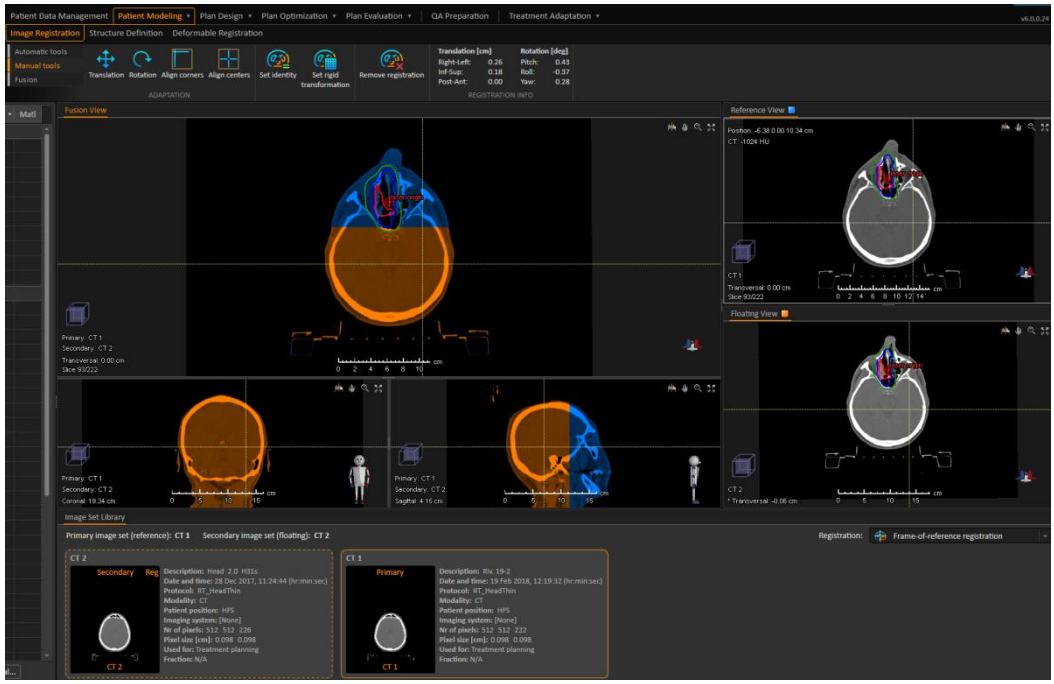

Fig. 4.12 *– Procedura di registrazione eseguita con RayStation 6. È possibile verificare la bontà della registrazione automatica fatta dal software confrontando, in arancione e in blu, le due CT sovrapposte del paziente. Inoltre, a destra, vengono mostrate le varie ROI disegnate, mentre in basso sono riportate alcune informazioni di base sulle due CT selezionate per la registrazione.*

4.5.1. ESTRAZIONE DEI DATI UTILI DAL FILE DICOM DI REGISTRAZIONE

L'estrazione dei dati principali dal file di registrazione viene effettata mediante una sezione del codice dello script PREPARATORE_DATI.m. Essi vengono analizzati per verificare che la registrazione sia stata effettuata correttamente, come spiegato nel paragrafo 6.4.

I tag che contengono le informazioni utili sono i seguenti:

1) *Patient ID*;
2) *Modality*: in questo caso, è specificato 'REG';
3) *Study Date*;
4) *Study Description*: si riporta 'RT^RT_HeadThin' o 'RT^RT_PelvisThin', in base al protocollo di acquisizione;
5) *Registration Sequence*, in cui sono riportati due item, uno per ognuna delle due CT; all'interno di ciascuno di essi, ci sono le informazioni sul sistema di riferimento della CT e il tag *Matrix Registration Sequence*, in cui si trova:
    5.1) *Frame of Reference Transformation Matrix Type*, in cui è riportata l'indicazione 'RIGID', dal momento che si utilizzano esclusivamente registrazioni rigide per gli scopi di questa tesi;

5.2) *Frame of Reference Transormation Matrix*: è un vettore colonna di 16 elementi che contiene, in ordine, la sequenza delle varie righe della matrice di registrazione.
Per la CT di riferimento, che rimane fissa durante la registrazione, viene riportata una matrice identità $4 \cdot 4$, mentre nel caso della CT mobile, che viene sovrapposta alla precedente, il tag contiene la matrice di registrazione reale, che è stata applicata da RayStation.

Capitolo 5

SISTEMI DI COORDINATE PER L'IDENTIFICAZIONE DELLA POSIZIONE DEL PAZIENTE

In questo capitolo verranno presentati i sistemi di riferimento utilizzati dai vari dispositivi elettronici e medicali per identificare la posizione e le coordinate di punti appartenenti allo spazio fisico tridimensionale all'interno della sala di trattamento, dove viene erogata la terapia. Saranno illustrati i vari sistemi di coordinate, previsti dalle norme internazionali, tipicamente utilizzati in radioterapia e più generalmente in teleterapia.

Nello specifico, si analizzeranno in dettaglio i sistemi di riferimento necessari per descrivere l'assetto di trattamento predisposto al CNAO e, infine, verranno presentate le matrici di trasformazione calcolate nel presente lavoro di tesi al fine di permettere la conversione fra di essi.

5.1 NORMA TECNICA IEC

All'interno di un ciclo di radioterapia, al fine di pianificare e simulare un piano di trattamento, posizionare il paziente ed erogare correttamente il fascio con la giusta orientazione sul bersaglio, è necessario regolare la posizione relativa fra la macchina radiogena e il paziente stesso, come si è visto. Si rende, dunque, necessario stabilire univocamente e standardizzare i sistemi di riferimento (*SdR*) [25] utili all'individuazione di punti nello spazio fisico tridimensionale e, ovviamente, all'interno del bersaglio tumorale, affinché la terapia possa essere eseguita correttamente. A tale scopo è stata stilata una norma, vigente a livello internazionale, che regola le coordinate, i movimenti e le scale da applicare alle varie apparecchiature utilizzate in radioterapia: si tratta della norma tecnica IEC 61217, redatta dall'*International Electrotechnical Commission* (IEC) appunto [18]. Essa costituisce lo standard internazionale di riferimento, applicabile a qualsiasi tipo di apparecchiatura di teleradioterapia, simulatori di radioterapia e software per la stesura di piani di trattamento, informazioni provenienti da apparecchiature diagnostiche, apparecchiature di verifica e di registrazione.
Per facilitare la trasformazione matematica dei punti e dei vettori da un sistema di coordinate all'altro, sono necessari dei sistemi di coordinate per i parametri geometrici individuali: ad ogni parte principale di un'apparecchiatura, che ha la possibilità di muoversi rispetto ad un'altra parte, viene assegnato un sistema individuale di coordinate. In figura 5.1, si possono osservare alcuni esempi di sistemi IEC tipicamente utilizzati per i vari componenti delle apparecchiature radioterapiche. All'interno del presente lavoro di tesi, è stato necessario identificare un sistema di riferimento diverso per ciascuna delle seguenti parti: gantry, supporto porta-paziente e paziente. Inoltre, viene sempre definito anche un sistema di riferimento fisso, immobile nello spazio, che può essere immaginato come quello della sala di trattamento.
È possibile convertire le coordinate di un punto da uno di questi sistemi di riferimento ad un altro tramite apposite matrici di trasformazione, che collegano fra loro tali sistemi di coordinate.

[25] Sistemi di riferimento (*SdR*) o sistemi di coordinate (*SdC*).

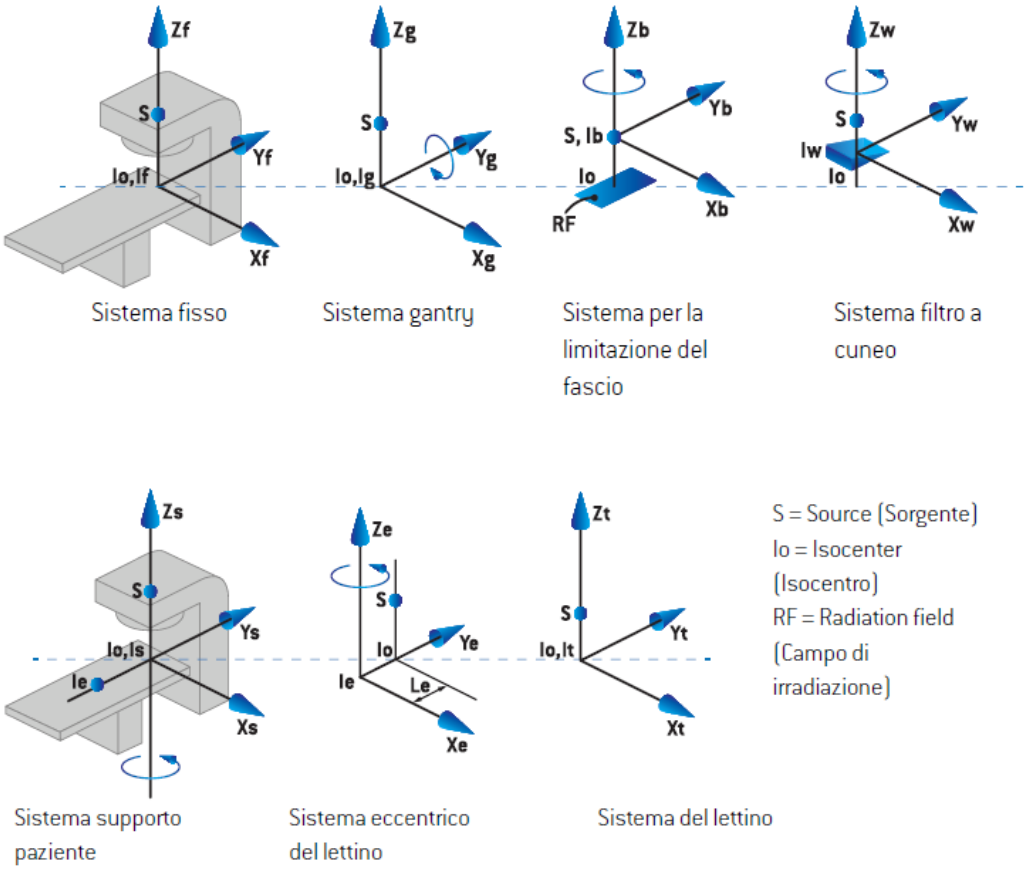

***Fig. 5.1** – Esempi di sistemi di coordinate IEC che è possibile definire per le varie parti mobili di apparecchiature utilizzate in radioterapia, secondo lo standard IEC 61217.*

All'interno della norma tecnica, sono state stabilite alcune regole generali, valevoli per tutti i sistemi di riferimento di tipo IEC che è necessario definire:

- La norma considera esclusivamente apparecchiature isocentriche, in cui tutti i movimenti sono effettuati in riferimento ad un punto fisso, l'isocentro[26], che rimane sempre immutato;
- Tutti i sistemi di coordinate sono cartesiani destrorsi[27];
- Il verso positivo di rotazione di un sistema di riferimento IEC attorno ad uno dei suoi assi è determinato come segue: ponendosi nell'origine del SdR e guardando verso la direzione positiva dell'asse di rotazione, quest'ultima è definita positiva in senso orario e negativa in senso antiorario[28];
- Quando tutti gli angoli di rotazione dei sistemi di coordinate IEC sono posti a zero, tutti gli assi z sono orientati verticalmente verso l'alto (ovvero verso il soffitto della sala di trattamento);

[26] A livello generale, l'isocentro è definito in relazione al gantry, come verrà spiegato nel paragrafo 5.1.1.
[27] I sistemi di riferimento destrorsi sono quelli che rispettano la "regola della mano destra" per determinare una terna di vettori o assi con orientazione positiva.
[28] Anche qui è rispettata la "regola della mano destra", che nella seconda variante permette di determinare il verso positivo di una rotazione.

- I vari sistemi di coordinate sono organizzati gerarchicamente, in modo tale che ogni sistema derivi da un altro secondo un'organizzazione di tipo *parentale*. La struttura gerarchica è suddivisa in due sottoinsiemi, uno relativo al gantry e l'altro relativo al paziente; l'origine comune è il sistema di riferimento fisso, che mette in collegamento i sistemi appartenenti alle due diverse tipologie.
  La posizione e l'orientamento di ogni sistema di coordinate discendente sono collegati al sistema ascendente tramite traslazioni e/o rotazioni della sua origine, quindi tramite una trasformazione rigida che può essere descritta da una matrice appositamente costruita.
  In figura 5.2, è riportato lo schema con i sistemi utilizzati nel corso del presente lavoro di tesi.

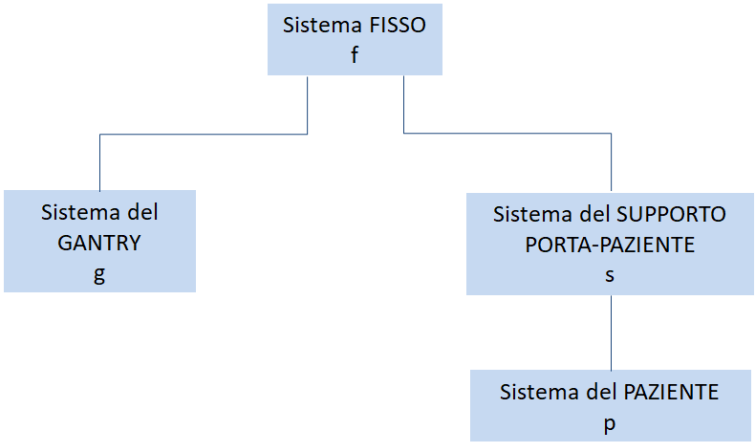

***Fig. 5.2** – Gerarchia dei sistemi di riferimento IEC utili per rappresentare l'assetto di trattamento al CNAO.*

Nei paragrafi successivi verranno illustrati, uno per volta, tutti i sistemi di coordinate IEC che è stato necessario definire e utilizzare per descrivere l'assetto di trattamento presente al CNAO e, dunque, per eseguire le simulazioni numeriche del presente lavoro. I sistemi introdotti si riferiscono specificamente al layout dei dispositivi e delle apparecchiature di CNAO, ma il discorso può essere facilmente esteso ad una situazione generica dal momento che tutti i sistemi rispettano i criteri della norma tecnica IEC.

5.1.1 SISTEMA DI COORDINATE IEC FISSO: f

Il sistema di riferimento fisso è il capostipite della gerarchia di tutti i sistemi di riferimento IEC: rappresenta il punto comune a cui tutti i sistemi di coordinate IEC possono essere ricondotti.
Esso è immobile nello spazio e nel tempo e può essere immaginato come il sistema di riferimento (fisso) della stanza in cui si svolge il trattamento: proprio per questo motivo, a partire da esso è possibile ricavare l'orientamento di tutti gli altri sistemi di coordinate, che può invece variare nello spazio e nel tempo.

La lettera che lo identifica è una *f* minuscola posta a pedice.

Nella norma tecnica, a livello generale, l'orientamento degli assi del sistema di riferimento fisso è stabilito, all'interno della stanza, in base al punto di installazione del gantry, una struttura rotante che permette l'irraggiamento del paziente, lungo una sua sezione assiale, da diverse direzioni angolari attorno ad esso. Il gantry può essere utilizzato sia a scopi diagnostici, come spiegato per la CT nel paragrafo 4.2.1, sia per erogare la terapia, irraggiando il paziente da diverse angolazioni.
La struttura, di cui è mostrato un esempio in figura 5.3, può ruotare attorno ad un asse di rotazione posto orizzontalmente. Il punto di intersezione tra tale asse e la direzione (nominale) di irraggiamento identifica un punto fisso nello spazio chiamato *isocentro*. Di conseguenza, fasci diretti sul paziente da angoli diversi, facendo ruotare il gantry, si intersecano tutti nello stesso punto, l'isocentro appunto. [29]

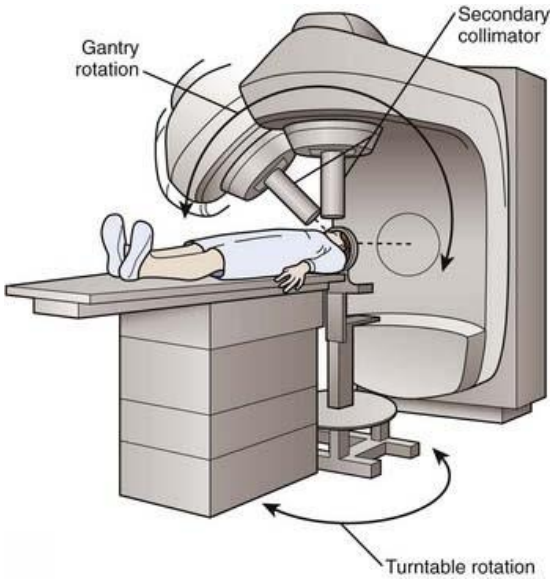

Fig. 5.3 *– Schema di funzionamento di un gantry.*

Una volta localizzato il gantry all'interno della sala di trattamento, è possibile identificare l'orientamento del sistema di coordinate IEC fisso come segue:

- asse z_f: diretto verticalmente verso il soffitto della sala di trattamento;
- asse y_f: diretto orizzontalmente lungo l'asse di rotazione del gantry, verso il gantry;
- asse x_f: di conseguenza, rispettando la terna destrorsa.

L'origine del sistema di coordinate fisso è l'isocentro.
Alla luce di ciò, si può dedurre che quando il gantry è orientato verticalmente in posizione nominale, l'asse z_f coincide con la direzione di erogazione del fascio da parte del gantry, ma diretto in verso opposto.

[29] Questo è un esempio di apparecchiatura isocentrica.

In figura 5.4, è illustrata l'orientazione del sistema di coordinate IEC fisso rispetto al punto di installazione del gantry. Si ricordi che tale sistema di riferimento è immobile nello spazio e nel tempo, indipendentemente da come vengano movimentati il gantry, il lettino del paziente o le altre apparecchiature radioterapiche.

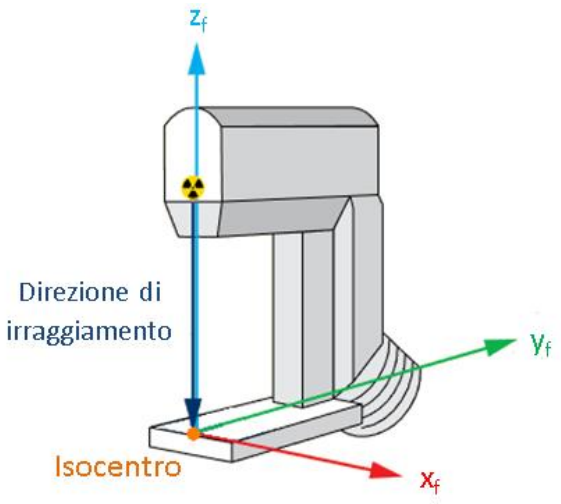

***Fig. 5.4** – Orientazione del sistema di coordinate IEC fisso in relazione al punto di installazione del gantry all'interno della sala di trattamento.*

5.1.2 SISTEMA DI COORDINATE IEC DEL GANTRY: g

Per definire la posizione del fascio e degli spot pianificati che esso deve irraggiare all'interno del bersaglio, si utilizza il sistema di coordinate IEC del gantry, identificato dalla lettera minuscola *g* posta a pedice.

Come accennato nel paragrafo precedente, il gantry viene utilizzato in radioterapia perché consente di erogare il fascio sul bersaglio di interesse da direzioni angolari diverse attorno ad esso. L'introduzione di tale sistema di riferimento è guidata, dunque, dal fatto che il gantry può ruotare attorno al suo asse orizzontale ed è utile definire un sistema di coordinate che vi ruoti insieme, solidalmente.

L'orientazione del sistema di coordinate IEC del gantry è data da:

- asse z_g: punta sempre verso il nozzle del gantry, quindi verso la sorgente del fascio di radiazione; ha la medesima direzione di erogazione del fascio, ma verso opposto;
- asse y_g: diretto orizzontalmente lungo l'asse di rotazione del gantry, verso il gantry;
- asse x_g: di conseguenza, rispettando la terna destrorsa.

Anche in questo caso l'origine è fissata nell'isocentro.

Dal momento che tale sistema ruota insieme al gantry, y_g rimane fisso perché coincide con l'asse di rotazione (e anche con y_f), mentre z_g e x_g ruotano in base alla posizione angolare impostata per il gantry. Secondo le regole della norma tecnica, l'angolo θ_g di

rotazione di quest'ultimo attorno all'asse y_g è definito positivo in senso orario quando lo si guarda dall'isocentro verso la direzione positiva dell'asse.
La posizione nominale del gantry è quella verticale e corrisponde a θ_g=0°; in tale caso, il sistema di coordinate IEC del gantry coincide con quello IEC fisso.

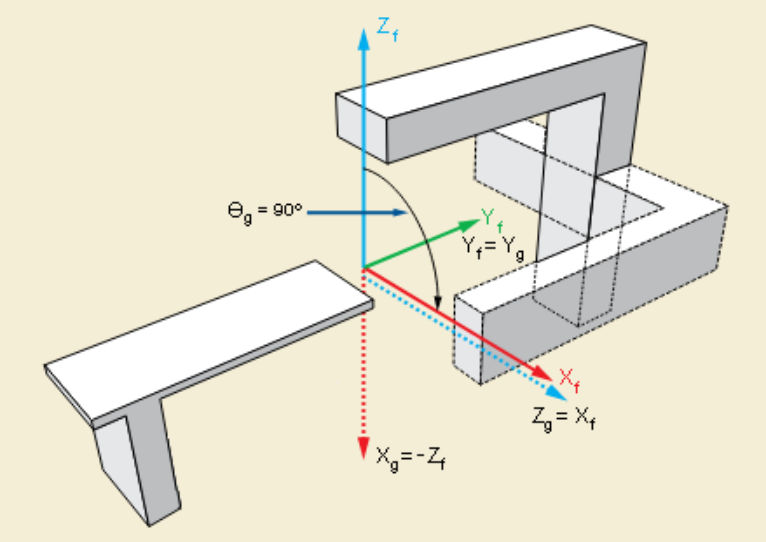

***Fig. 5.5** – Orientazione del sistema di riferimento IEC del gantry rispetto al sistema IEC fisso, quando ϑ_g = +90°.*

Il sistema di coordinate descritto finora corrisponde alla definizione generale data dalla norma tecnica. Bisogna, però, tenere in conto che al CNAO non sono stati installati gantry nelle sale di trattamento, ma solamente le linee fisse della HEBT che trasportano il fascio accelerato dal sincrotrone fino alle tre sale, come visto nel capitolo 2.
Nonostante l'assenza dei gantry, però, anche per l'assetto di trattamento del CNAO si utilizza tale sistema di coordinate dello standard internazionale per definire la posizione degli spot da irraggiare. Una linea fissa può essere descritta con un sistema di coordinate IEC gantry a patto che sia possibile definire un gantry virtuale, coerente con le direzioni di irraggiamento delle linee fisse realmente installate. Si immagini, dunque, di avere un gantry virtuale che si possa correttamente allineare con le linee fisse della HEBT, in modo da identificare l'orientamento di un sistema di coordinate IEC gantry-equivalente. L'isocentro del gantry virtuale corrisponde all'isocentro di sala progettato.
Al CNAO sono presenti solamente:

- una linea verticale (sala 2), corrispondente a $\theta_g = 0°$;
- tre linee orizzontali (una per ciascuna sala), corrispondenti a $\theta_g = +90°$.

Si consideri, ad esempio, la sala 2, in cui sono installate sia la linea fissa verticale sia la linea fissa orizzontale. Immaginando il fascio proveniente dal nozzle di un gantry virtuale che ruota di +90° dalla posizione verticale a quella orizzontale (e viceversa di -90°; vedasi figura 5.5), è possibile definire l'orientamento degli assi del sistema di riferimento IEC gantry-equivalente nella sala.
Nella tabella 5.1, è riportata l'orientazione relativa degli assi del sistema IEC gantry rispetto agli assi del sistema IEC fisso, nei due casi $\theta_g = 0°$ e $\theta_g = +90°$ presenti al CNAO.

Linea verticale (θ_g = 0°)	Linea orizzontale (θ_g = +90°)
$x_g = x_f$	$x_g = -z_f$
$y_g = y_f$	$y_g = y_f$
$z_g = z_f$	$z_g = x_f$

Tab. 5.1 *– Orientazione degli assi del sistema di riferimento IEC del gantry rispetto a quelli del sistema IEC fisso, nei casi $\vartheta_g = +90°$ e $\vartheta_g = 0°$.*

Il vantaggio di utilizzare questo sistema di riferimento consiste nella possibilità di definire in modo semplice ed efficace la posizione degli spot da irraggiare in relazione a quella dell'isocentro, che risulta essere la posizione nominale a cui punta il fascio se non deviato dai magneti di scansione: l'isocentro ha coordinate (0,0,0), dal momento che è l'origine del sistema di riferimento; le coordinate x_g e y_g degli spot identificano il discostamento da esso sul piano ortogonale alla direzione nominale del fascio e contenente l'isocentro; infine, la coordinata z_g è determinata esclusivamente dal punto di arresto delle particelle, quindi dalla loro energia di estrazione.
È facile capire come il sistema di coordinate IEC del gantry sia quello più intuitivo da utilizzare per definire la posizione degli spot, considerando che il volume tumorale viene suddiviso e irraggiato per fette isoenergetiche, a energia crescente lungo la direzione di irraggiamento.
L'utilizzo di tale sistema di riferimento risulta essere molto comodo sia per il software TPS, nella fase di creazione e compilazione del piano di trattamento, sia per il DDS, che ne legge il file e imposta di conseguenza i parametri dei magneti di scansione, guidando automaticamente la distribuzione del fascio sul bersaglio.

5.1.3 SISTEMA DI COORDINATE IEC DEL SUPPORTO PORTA-PAZIENTE: s

Analogamente a quanto visto per il gantry, anche il supporto porta-paziente installato in sala di trattamento può essere movimentato, in modo da ottimizzare le direzioni di ingresso del fascio all'interno del paziente: è utile, dunque, definire un sistema di riferimento apposito che si muova solidalmente insieme al supporto dalla sala. Esso è chiamato sistema di coordinate IEC del supporto (o del lettino) porta-paziente ed è identificato dalla lettera minuscola *s* posta a pedice.
Nella scala gerarchica, tale SdR discende direttamente da quello fisso ed è il capostipite del ramo legato alla movimentazione del paziente.
Anche in questo caso l'isocentro ha coordinate (0,0,0), in modo da mantenere l'origine comune a tutti i sistemi IEC e un'impostazione isocentrica alla base.
Quando il lettino si trova in posizione nominale, l'orientazione degli assi del suo SdR coincide con quella degli assi del SdR fisso.
Tutte le rotazioni del supporto possono essere descritte come rotazioni, singole o combinate, attorno agli assi principali x_s, y_s e z_s del presente SdR. La convenzione adottata è la seguente, sempre nel rispetto delle regole della norma tecnica IEC:

- *Pitch* : angolo di rotazione attorno all'asse x_s;

- *Roll* : angolo di rotazione attorno all'asse y_s;
- *Yaw* : angolo di rotazione attorno all'asse z_s.

Essi sono rappresentati in figura 5.6, con il verso di rotazione definito positivo.

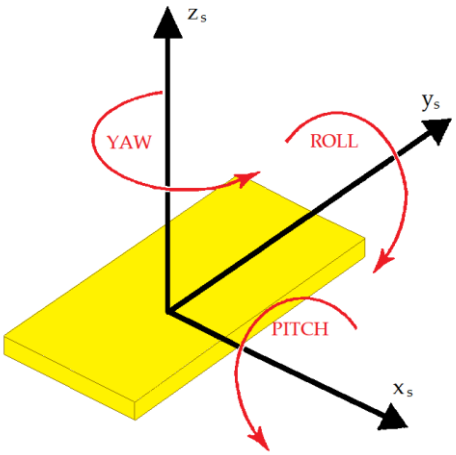

Fig. 5.6 *– Rappresentazione dell'orientazione del sistema di riferimento IEC del supporto porta-paziente e dei relativi angoli di rotazione pitch, roll e yaw.*

Generalmente, durante la pianificazione dei trattamenti da TPS, delle tre rotazioni disponibili del lettino, si utilizza solamente l'angolo yaw: questo è dovuto alla necessità di cercare di mantenere il paziente in posizione orizzontale durante il trattamento ed evitare di provocare ulteriori spostamenti indesiderati (ed imprevedibili) degli organi interni, a causa di un'eventuale inclinazione del lettino rispetto all'orizzontale. Dunque, di fatto, gli angoli pitch e roll sono sempre impostati a zero durante la fase di creazione del piano di trattamento. Anche al CNAO viene osservata tale prescrizione e l'utilizzo di questi due angoli è limitato esclusivamente alla fase di posizionamento in sala del paziente, all'interno di piccoli vettori di correzione calcolati ed applicati dal PPS all'inizio di ogni seduta, qualora il sistema PVS identifichi un errore di posizionamento non trascurabile dalle immagini stereografiche in-room.

Ai fini del presente lavoro, dunque, gli angoli pitch e roll sono sempre nulli. La rotazione attorno all'asse z_s (yaw), invece, è identificata dall'angolo θ_s, denominato *patient support angle* (punto 7.7, paragrafo 4.4.1).

Quando il lettino si trova in posizione nominale (θ_s=0°), l'orientamento degli assi del suo SdR ricalca quello del sistema fisso: z_s diretto verticalmente verso il soffitto della sala di trattamento, y_s orizzontalmente verso il gantry, lungo il suo asse di rotazione, e x_s di conseguenza.

Secondo le regole della norma IEC, l'angolo θ_s è definito positivo per rotazioni antiorarie del lettino quando lo si osserva dall'alto, nel verso negativo dell'asse z_s, come rappresentato in figura 5.7.

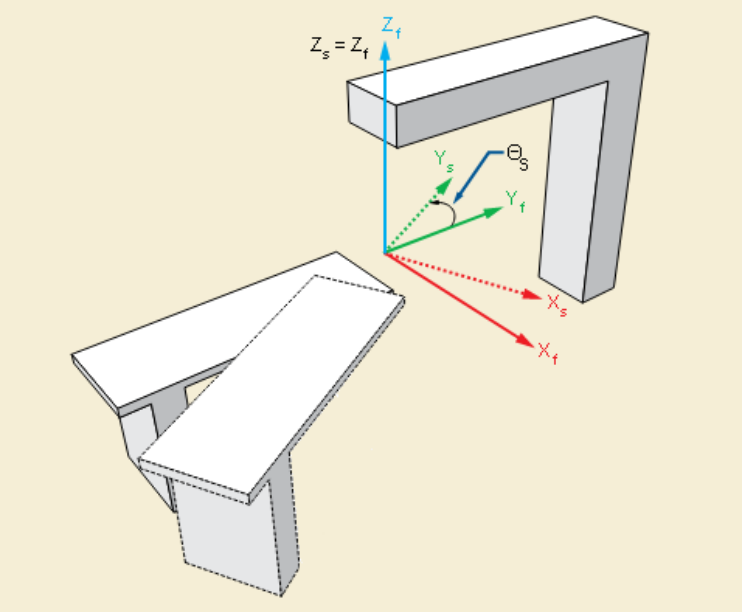

Fig. 5.7 *– Orientazione del sistema di riferimento IEC del supporto porta-paziente rispetto al sistema IEC fisso, quando è applicata al supporto una generica rotazione positiva di angolo ϑ_s.*

5.1.4 SISTEMA DI COORDINATE IEC DEL PAZIENTE: p

L'ultimo dei sistemi IEC utilizzati nel presente lavoro è stato introdotto per descrivere l'orientazione del paziente durante il posizionamento sul lettino: si tratta del sistema di riferimento IEC del paziente, identificato dalla lettera minuscola *p* posta a pedice.
Nella gerarchia, esso appartiene ovviamente al ramo del paziente e discende direttamente dal SdR del supporto (s).

In medicina, per descrivere oggettivamente i movimenti e le posizioni del corpo umano, vengono tracciati attraverso di esso linee e piani anatomici immaginari, come rappresentato nella figura 5.8.

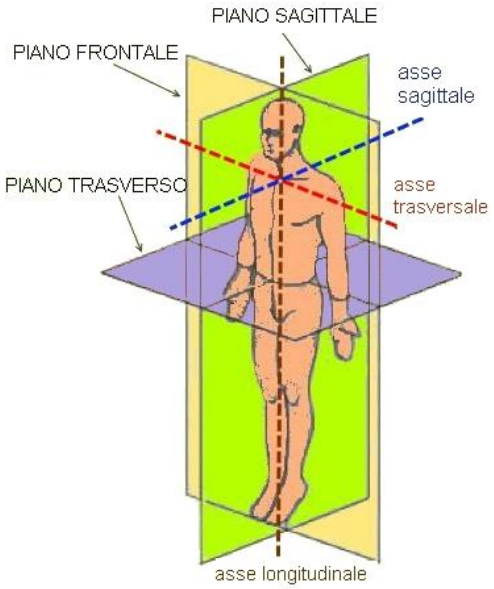

***Fig. 5.8** – Assi e piani anatomici del corpo umano.*

Immaginando il corpo umano come un corpo rigido, i movimenti di rotazione sono effettuati attorno agli assi principali, i quali vengono definiti in questo modo:

- asse longitudinale: quando il corpo è in posizione eretta, è orientato verticalmente dai piedi alla testa;
- asse trasversale: è diretto dal lato destro al lato sinistro del corpo, perpendicolarmente all'asse longitudinale;
- asse sagittale: è diretto dalla superficie posteriore alla superficie anteriore del corpo, ortogonalmente agli altri due assi.

Allo stesso modo è possibile identificare anche tre piani anatomici immaginari che, scorrendo ortogonalmente a uno dei tre assi sopra definiti, consentono di selezionare varie sezioni del corpo:

- piano sagittale: piano parallelo a quello individuato dagli assi sagittale e longitudinale; esso divide la parte destra da quella sinistra del corpo;
- piano frontale (o coronale): piano parallelo a quello individuato dagli assi trasversale e longitudinale, e ortogonale al piano sagittale; esso divide la parte anteriore da quella posteriore del corpo;
- piano trasverso (o assiale): piano parallelo a quello individuato dagli assi trasversale e sagittale, e ortogonale agli altri due piani; esso divide la parte superiore (craniale) da quella inferiore (caudale) del corpo.

Tutti questi riferimenti sono utilizzati in anatomia e, più generalmente, in medicina per localizzare posizioni anatomiche di riferimento e definire i principali movimenti del corpo umano.

Anche durante la disposizione del paziente sul supporto presente in sala di trattamento, è possibile fare riferimento a tali definizioni per identificare il suo posizionamento. Come già visto nei capitoli precedenti, ai fini dell'erogazione della terapia, il paziente può essere accomodato sul lettino solamente con una di queste orientazioni standard: HFS, HFP, FFS, FFP. È, dunque, utile introdurre un SdR che si sposti solidalmente con il paziente, rispetto a una di queste orientazioni, e che sia definito in relazione ai suoi assi anatomici: si tratta del sistema di riferimento IEC del paziente, appunto. La sua orientazione è fissata nel seguente modo:

- asse x_P: diretto come l'asse trasverso, con verso positivo che punta dal lato destro a quello sinistro del paziente;
- asse y_P: diretto come l'asse longitudinale, con verso positivo che punta dai piedi alla testa del paziente;
- asse z_P: diretto come l'asse sagittale, con verso positivo che punta dalla parte posteriore a quella anteriore del paziente.

Anche qui, l'origine è fissata nell'isocentro.
Fra le quattro possibili, si considera come orientazione nominale sul lettino quella HFS, che risulta essere anche quella più frequentemente utilizzata: in questo caso, gli assi del SdR del paziente coincidono con quelli del SdR del supporto. Negli altri tre casi, invece, gli assi del SdR del paziente vengono ruotati solidamente insieme ad esso rispetto agli assi del SdR del lettino. Se, ad esempio, il paziente da supino passa a prono, il suo SdR ruota rigidamente di 180° attorno all'asse y_P, mentre gli assi di coordinate del lettino rimangono immobili nella posizione iniziale.
In figura 5.9, sono riportate alcune delle orientazioni possibili.

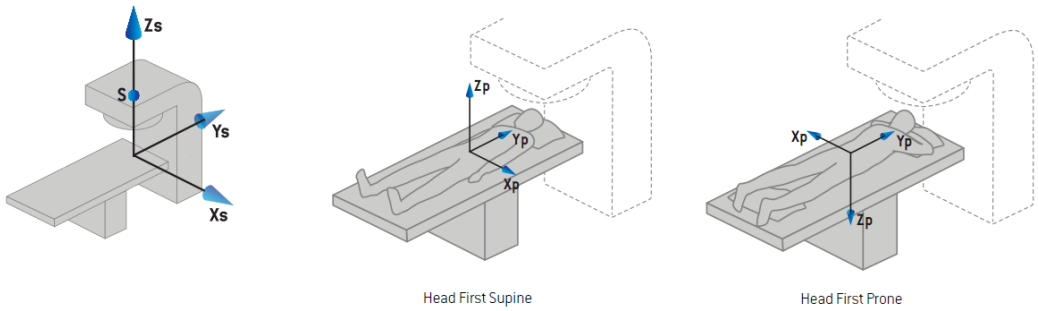

***Fig. 5.9** – Orientazione degli assi del sistema di riferimento IEC del paziente nei casi HFS e HFP, rispetto al sistema di riferimento IEC del lettino.*

5.1.5 SISTEMA DI COORDINATE DICOM DEL PAZIENTE: d

Tutti i SdR visti finora sono di tipo IEC e rispettano le regole della norma tecnica. Come era stato introdotto, però, nel paragrafo 4.1, esiste un'altra convenzione internazionale molto utilizzata in medicina: lo standard DICOM. Esso è utilizzato soprattutto per lo scambio di dati e informazioni medicali e, per quanto riguarda l'identificazione di punti all'interno del volume, utilizza un sistema di coordinate definito diversamente rispetto a

quello IEC. Si ha, dunque, un secondo sistema per il paziente: il sistema di riferimento DICOM, identificato dalla lettera minuscola *d* posta a pedice.
Anche in questo caso, gli assi di coordinate traslano e ruotano rigidamente insieme al corpo del paziente. La loro orientazione è data come segue:

- asse x_d: diretto come x_p;
- asse y_d: diretto come l'asse sagittale, con verso positivo che punta dalla parte posteriore a quella anteriore (ovvero in verso opposto a z_p);
- asse z_d: diretto come y_p.

Nel presente SdR, l'origine non coincide necessariamente con l'isocentro, ma viene posizionata durante l'esame CT approssimativamente vicino ad esso. Per semplificare le trasformazioni di coordinate da un sistema all'altro, è possibile sovrapporre l'origine all'isocentro pianificato eseguendo una traslazione rigida di tale SdR.
In figura 5.10, sono riportati alcuni esempi di orientazione degli assi del SdR DICOM del paziente rispetto agli assi del sistema IEC del lettino.

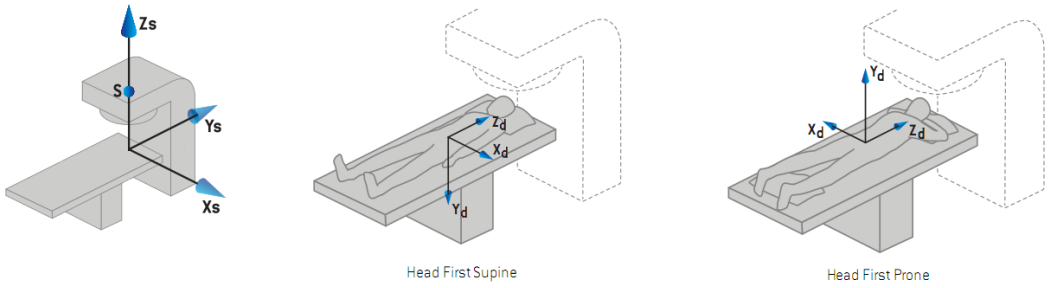

Fig. 5.10 *– Orientazione degli assi del sistema di riferimento DICOM del paziente nei casi HFS e HFP, rispetto al sistema di riferimento IEC del lettino.*

5.2 TRASFORMAZIONI FRA I SISTEMI DI COORDINATE

Come visto nelle sezioni precedenti, per ogni elemento mobile è utile definire un sistema di coordinate individuale che si sposti solidalmente insieme ad esso.
Per l'assetto di trattamento presente al CNAO, è stato necessario introdurre, nel complesso, cinque diversi sistemi di coordinate, fra loro collegati secondo lo schema riportato in figura 5.11.

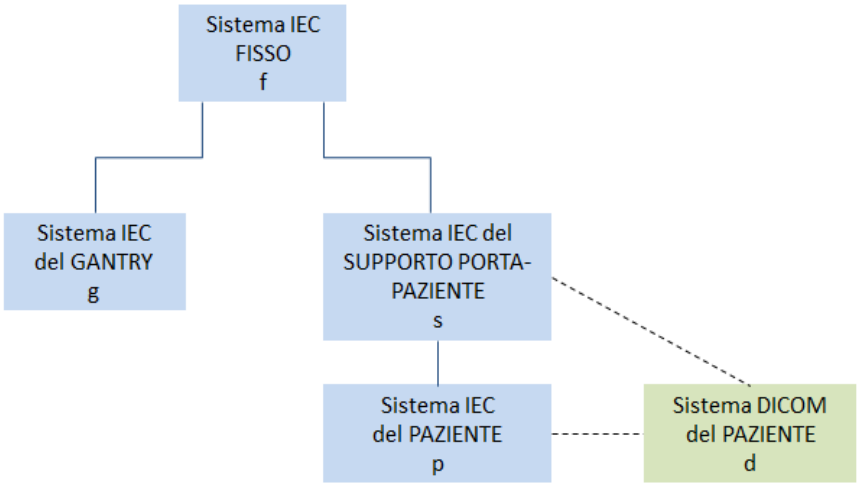

Fig. 5.11 *– Gerarchia completa dei sistemi di riferimento utili per rappresentare l'assetto di trattamento al CNAO.*

Una volta individuati i SdR utili al caso in analisi e stabilita correttamente la gerarchia, è possibile ricavare le coordinate di un qualsiasi punto dello spazio della sala di trattamento in ciascuno dei diversi sistemi mediante opportune trasformazioni di coordinate.

Si supponga di avere un punto $\vec{P}$ nel sistema di riferimento 1 ($\overrightarrow{P_1}$) e di voler calcolare le sue coordinate nel sistema di riferimento 2 ($\overrightarrow{P_2}$): bisogna applicare una matrice di trasformazione $\underline{\underline{M_{1\to 2}}} = \underline{\underline{M_{12}}}$ che consenta il passaggio dal sistema 1 al sistema 2, nel seguente modo:

$$\overrightarrow{P_2} = \underline{\underline{M_{12}}}\ \overrightarrow{P_1} \tag{5.1}$$

La trasformazione inversa si ottiene semplicemente invertendo la matrice di trasformazione:

$$\underline{\underline{M_{12}}}^{-1} = \underline{\underline{M_{21}}} \tag{5.2}$$

Il passaggio di coordinate ad un sistema ascendente o discendente nello schema in figura 5.11 può essere descritto da una matrice di trasformazione adeguatamente calcolata. Se si applicano sequenzialmente in modo ordinato più matrici, è possibile mettere in collegamento fra loro anche sistemi non direttamente annessi nello schema.

Secondo l'impostazione data dalle norme IEC, tutta la trattazione è isocentrica, dunque la trasformazione fra due sistemi IEC sarà determinata unicamente dalla combinazione di rotazioni pure attorno ai propri assi. Nel caso del SdR DICOM del paziente, invece, è necessario eseguire prima anche una traslazione di tale sistema di coordinate per sovrapporre l'origine all'isocentro.

Ai fini del presente lavoro, la scelta migliore è quella di trasformare le coordinate di tutti i punti di interesse proprio nel SdR DICOM del paziente, dal momento che le informazioni di ogni esame CT sono contenute e trasferite tramite file DICOM, e, di conseguenza, le

coordinate dei voxel della CT sono fornite in tale riferimento. Seguendo l'ordine gerarchico, la sequenza di trasformazione dei SdR per arrivare a quello DICOM del paziente è il seguente:

SdR IEC gantry → SdR IEC fisso → SdR IEC lettino → SdR DICOM paziente

oppure:

SdR IEC paziente → SdR DICOM paziente

Dal momento che il prodotto matriciale non gode di proprietà commutativa, è fondamentale applicare in modo ordinato le matrici corrispondenti per poter trasformare le coordinate nel modo corretto.

Trasformazione: IEC GANTRY g → IEC FISSO f

Il SdR IEC gantry può ruotare rispetto a quello IEC fisso di un angolo θ_g attorno all'asse y_g=y_f in senso orario, guardando il gantry nel verso positivo dell'asse. La trasformazione di coordinate del medesimo punto da questo sistema a quello fisso è descritta dalla seguente matrice:

$$\overrightarrow{P_f} = \underline{\underline{M_{gf}}} \ \overrightarrow{P_g} \qquad \underline{\underline{M_{gf}}} = \begin{bmatrix} \cos\theta_g & 0 & \sin\theta_g \\ 0 & 1 & 0 \\ -\sin\theta_g & 0 & \cos\theta_g \end{bmatrix} \tag{5.3}$$

Trasformazione: IEC FISSO f → IEC LETTINO s

Il SdR IEC del supporto porta-paziente ruota rispetto a quello IEC fisso di un angolo θ_s attorno all'asse z_s=z_f in senso antiorario, guardando il lettino dall'alto. La trasformazione di coordinate del medesimo punto dal sistema fisso a quello del supporto è descritta dalla seguente matrice:

$$\overrightarrow{P_s} = \underline{\underline{M_{fs}}} \ \overrightarrow{P_f} \qquad \underline{\underline{M_{fs}}} = \begin{bmatrix} \cos\theta_s & \sin\theta_s & 0 \\ -\sin\theta_s & \cos\theta_s & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \tag{5.4}$$

Trasformazione: IEC LETTINO s → DICOM PAZIENTE d

Qui si hanno diverse trasformazioni di coordinate in base all'orientazione del paziente sul lettino, fra le quattro disponibili:

1) Paziente HFS:

$$\overrightarrow{P_{d,HFS}} = \underline{\underline{M_{sd,HFS}}}\ \overrightarrow{P_s} \qquad \underline{\underline{M_{sd,HFS}}} = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -1 \\ 0 & 1 & 0 \end{bmatrix} \tag{5.5}$$

2) Paziente HFP:

$$\overrightarrow{P_{d,HFP}} = \underline{\underline{M_{sd,HFP}}}\ \overrightarrow{P_s} \qquad \underline{\underline{M_{sd,HFP}}} = \begin{bmatrix} -1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \\ 0 & 1 & 0 \end{bmatrix} \tag{5.6}$$

3) Paziente FFS:

$$\overrightarrow{P_{d,FFS}} = \underline{\underline{M_{sd,FFS}}}\ \overrightarrow{P_s} \qquad \underline{\underline{M_{sd,FFS}}} = \begin{bmatrix} -1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -1 \\ 0 & -1 & 0 \end{bmatrix} \tag{5.7}$$

4) Paziente FFP:

$$\overrightarrow{P_{d,FFP}} = \underline{\underline{M_{sd,FFP}}}\ \overrightarrow{P_s} \qquad \underline{\underline{M_{sd,FFP}}} = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \\ 0 & -1 & 0 \end{bmatrix} \tag{5.8}$$

Trasformazione: IEC LETTINO s → IEC PAZIENTE p

Anche qui si hanno diverse trasformazioni di coordinate in base all'orientazione del paziente sul lettino, fra le quattro disponibili:

1) Paziente HFS:

$$\overrightarrow{P_{p,HFS}} = \underline{\underline{M_{sp,HFS}}}\ \overrightarrow{P_s} \qquad \underline{\underline{M_{sp,HFS}}} = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \tag{5.9}$$

2) Paziente HFP:

$$\overrightarrow{P_{p,HFP}} = \underline{\underline{M_{sp,HFP}}}\ \overrightarrow{P_s} \qquad \underline{\underline{M_{sp,HFP}}} = \begin{bmatrix} -1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & -1 \end{bmatrix} \tag{5.10}$$

3) Paziente FFS:

$$\overrightarrow{P_{p,FFS}} = \underline{\underline{M_{sp,FFS}}}\ \overrightarrow{P_s} \qquad \underline{\underline{M_{sp,FFS}}} = \begin{bmatrix} -1 & 0 & 0 \\ 0 & -1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \tag{5.11}$$

4) Paziente FFP:

$$\overrightarrow{P_{p,FFP}} = \underline{\underline{M_{sp,FFP}}}\ \overrightarrow{P_s} \qquad \underline{\underline{M_{sp,FFP}}} = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & -1 & 0 \\ 0 & 0 & -1 \end{bmatrix} \tag{5.12}$$

Trasformazione: IEC PAZIENTE p → DICOM PAZIENTE d

Entrambi i sistemi di coordinate si muovono solidalmente insieme al paziente, quindi fra di essi sussiste una trasformazione fissa che è indipendente dall'orientazione del paziente sul lettino. Per sovrapporre gli assi del SdR IEC del paziente a quelli del SdR DICOM del paziente, è necessario applicare ai primi una rotazione di -90° attorno all'asse $x_p = x_d$, ovvero un pitch di -90°. La descrizione matriciale è la seguente:

$$\overrightarrow{P_d} = \underline{\underline{M_{pd}}}\ \overrightarrow{P_p} \qquad \underline{\underline{M_{pd}}} = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -1 \\ 0 & 1 & 0 \end{bmatrix} \tag{5.13}$$

5.3 TRASFORMAZIONE DAL SISTEMA DICOM DEL PAZIENTE AGLI INDICI DEI VOXEL DELLA CT

L'esame CT permette di indagare l'anatomia del volume tridimensionale sottoposto all'analisi. Come visto nel paragrafo 4.2, il volume viene scansionato per fette assiali e ogni fetta viene salvata nel file DICOM relativo alla CT come una matrice 2D di dimensione 512 · 512. Se si ordinano tutte le fette CT in base al tag *Slice Location* (punto B.7, paragrafo 4.2.6), è possibile ottenere una matrice 3D di 512·512·*Number of Slices* elementi, che contiene la rappresentazione tridimensionale del volume acquisito durante l'esame. Nel tomografo presente al CNAO, il diametro scansionato è pari a 500 mm e, generalmente, lo spessore impostato per ogni fetta è pari a 2 mm. In definitiva, il volume acquisito viene ricostruito suddividendolo in voxel di dimensioni 0.9766·0.9766·2 mm^3 (come rappresentato in figura 5.12), a ciascuno dei quali viene assegnato un valore HU medio costante.

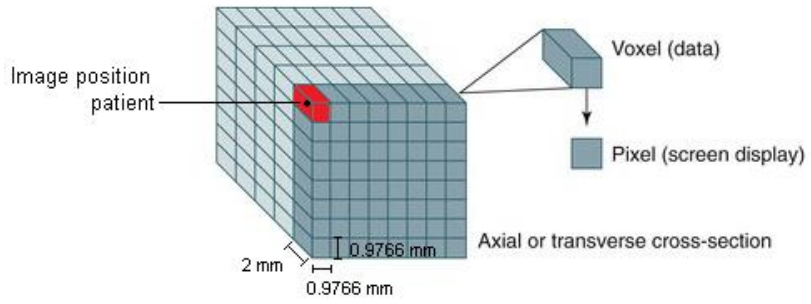

Fig. 5.12 *– Rappresentazione schematizzata della matrice 3D di voxel, ricostruita a partire dal volume CT scansionato.*

Quando in MATLAB si importa il volume CT ricostruito, quest'ultimo è definito unicamente come una matrice tridimensionale di valori HU, descritta, secondo la notazione matriciale classica, da terne di indici interi positivi (i,j,k). Dunque, al fine di localizzare un generico punto di coordinate (x_d;y_d;z_d) in SdR DICOM paziente all'interno della matrice, è necessario associare a quest'ultima una griglia di coordinate che rispecchi la reale suddivisione del volume, fatta durante la scansione. Si ricordi che il passo spaziale elementare della griglia deve essere ovviamente pari alle dimensioni del voxel. Per ricostruirla, si prende come riferimento iniziale l'*Image position patient* (*IPP*; punto B.9, paragrafo 4.2.6), ovvero il tag contenente le coordinate ($x_{d,0}$;$y_{d,0}$;$z_{d,0}$), in SdR DICOM, del centro geometrico del primo voxel in alto a sinistra della prima fetta CT. A partire da esso, è possibile risalire al centro (o a uno degli spigoli) di un qualsiasi altro voxel della matrice.

Bisogna considerare che, durante gli spostamenti, il SdR DICOM del paziente si muove insieme ad esso, mentre la matrice 3D di voxel rimane solidale al lettino; dunque, per calcolare correttamente la griglia di coordinate è necessario conoscere anche l'*Image orientation patient* (*IOP*; punto B.10, paragrafo 4.2.6), che permette di tenere conto dell'orientazione del paziente sul lettino: l'IOP contiene i 3 coseni direttori[30] della prima riga e i 3 coseni direttori della prima colonna della prima fetta della matrice, orientati rispetto al sistema di coordinate DICOM paziente; in pratica, le due terne di coseni indicano la direzione e il verso di orientazione della prima riga rispetto all'asse x_d e della prima colonna rispetto all'asse y_d, rispettivamente.

In base a come il paziente viene accomodato sul lettino, si ha:

HFS: *IOP* = [1;0;0;0;1;0]
HFP: *IOP* = [-1;0;0;0;-1;0]
FFS: *IOP* = [-1;0;0;0;1;0]
FFP: *IOP* = [1;0;0;0;-1;0]

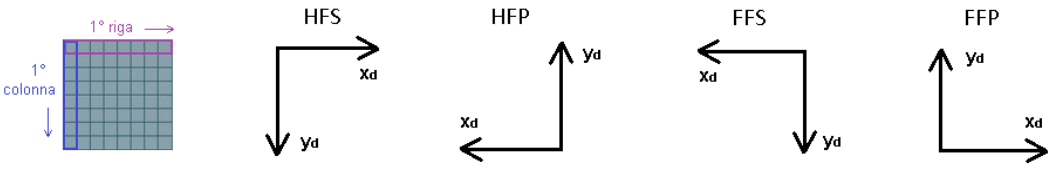

Fig. 5.13 *– Orientazione della prima riga e della prima colonna della matrice rispetto agli assi del sistema di riferimento DICOM del paziente, nei quattro casi: HFS, HFP, FFS, FFP.*

Si noti che, in tutti e quattro i casi, scorrendo all'interno delle righe della matrice si ha esclusivamente la variazione della coordinata x_d, mentre lungo le colonne varia solo y_d.

[30] In geometria analitica, i coseni direttori di una retta (o di un vettore) sono i coseni degli angoli convessi che la retta forma con gli assi cartesiani del sistema di coordinate. I coseni direttori sono univocamente individuati in valore assoluto ed in segno se la retta è orientata. Cambiando verso di orientamento alla retta, i coseni direttori cambiano simultaneamente segno.

Analogamente, è possibile definire un coseno direttore anche per il vettore diretto secondo l'orientamento crescente degli indici k, che identificano la profondità all'interno della matrice di voxel, rispetto all'asse z_d:

HF: *CDZ = cos direttore z* = [0;0;1]
FF: *CDZ = cos direttore z* = [0;0;-1]

Si supponga, ora, di voler localizzare un generico punto di coordinate DICOM (x_d,y_d,z_d) all'interno della matrice: è possibile trovare in quale voxel esso cade, calcolando gli indici matriciali di tale voxel . [19] [20]
L'indice i rappresenta la variazione lungo x, l'indice j indica la variazione lungo y e l'indice k quella lungo z: in questo modo si ha, però, che gli indici i e j sono scambiati rispetto alla definizione classica degli indici di matrice:

$$voxel \;=\; matriceVoxel\,(j,i,k) \tag{5.14}$$

Considerando che in MATLAB la numerazione degli indici parte da 1, si ha:

$$\begin{cases} indice\ i \;=\; parte\ intera\left[1.5 + IOP(1)\cdot \dfrac{x_d - x_{d,0}}{StepX}\right] \\ indice\ j \;=\; parte\ intera\left[1.5 + IOP(5)\cdot \dfrac{y_d - y_{d,0}}{StepY}\right] \\ indice\ k \;=\; parte\ intera\left[1.5 + CDZ(3)\cdot \dfrac{z_d - z_{d,0}}{StepZ}\right] \end{cases} \tag{5.15}$$

Nel presente caso, i valori da inserire sono StepX = StepY = 0.9766 mm e StepZ = 2 mm.
In questo modo, dati IOP e IPP = ($x_{d,0}$;$y_{d,0}$;$z_{d,0}$), è possibile trovare la relazione fra:

$$punto\ generico\ (x_d;\ y_d;\ z_d) \quad \rightarrow \quad matriceVoxel\,(j,i,k)$$

Capitolo 6

ALGORITMI DI CALCOLO DELLE MAPPE DI WEPL

In questo capitolo saranno presentati tutti i principali algoritmi di calcolo scritti durante il presente lavoro per eseguire le simulazioni numeriche sulle CT dei casi studio presi in considerazione: ogni CT verrà analizzata proiettando il suo volume tridimensionale su un piano posto a valle e generando così una mappa 2D in termini di WEPL. L'obiettivo è quello di confrontare poi, per ciascun paziente, le mappe WEPL calcolate da due CT acquisite nel corso di due sedute successive e vedere se sono presenti delle modificazioni anatomiche rilevabili tramite variazioni significative di WEPL. La sequenza di calcolo è quella illustrata nel paragrafo 3.3.3.
In questo capitolo verranno anche presentati i principali problemi riscontrati durante l'esecuzione delle simulazioni, fra cui sicuramente le fluttuazioni associate al rumore elettronico dell'aria all'interno del volume scansionato e i problemi legati alla non perfetta sovrapponibilità delle due CT del paziente tramite registrazione rigida. Saranno illustrate le soluzioni adottate nel presente lavoro per arginare tali problemi.

6.1 ALGORITMO DI CALCOLO DEL WEPL DI UN RAGGIO ALL'INTERNO DELLA MATRICE CT

Per valutare se l'elio abbia energia sufficiente per attraversare l'intero volume del paziente e con quale range residuo possa uscire dalla superficie posteriore, è necessario

calcolare lo spessore acqua-equivalente (WEPL) attraversato dal fascio lungo il suo cammino all'interno del volume CT, per ogni spot del piano.
È necessario avere un algoritmo che permetta innanzitutto di tracciare la traiettoria corretta all'interno della matrice 3D e che consenta, poi, di trovare tutte le intersezioni con i voxel attraversati, in modo da calcolare lo spessore acqua-equivalente complessivo come somma dei valori WEPL dei vari voxel, moltiplicati per la lunghezza percorsa in essi dal fascio. [21]
Nei paragrafi seguenti, verrà prima presentato l'algoritmo per il tracciamento e il calcolo delle intersezioni di una generica retta con una griglia, in secondo luogo il discorso sarà esteso e riadattato al calcolo all'interno della matrice di voxel CT di un paziente.

6.1.1 ALGORITMO PER IL TRACCIAMENTO DI UN RAGGIO

Si consideri il generico problema matematico del calcolo delle intersezioni di una retta definita nello spazio con una griglia tridimensionale. L'algoritmo presentato di seguito è un metodo matematico esatto, che permette di calcolare rapidamente i punti di intersezione fra la retta data e la griglia.
A livello generale, il reticolo di una griglia tridimensionale può essere definito dall'incrocio di tre set ortogonali di piani paralleli ed equamente spaziati fra loro. Tutti i volumi delle celle elementari del reticolo sono individuati dalle intersezioni di questi tre set di piani.
Se si vogliono calcolare le coordinate dei punti in cui la retta data interseca la griglia, è comodo sfruttare l'equazione parametrica della suddetta retta. Si consideri, per semplicità, solo un segmento di interesse della retta infinitamente lunga, delimitato dai punti A e B. Si procede a calcolare le intersezioni di tale segmento con ognuno dei piani dei tre set che individuano il reticolo, definendo la distanza tra il punto A ed il punto di intersezione come una frazione α della distanza tra i punti A e B. Attraverso il coefficiente α, è possibile risalire facilmente alle coordinate (x_P, y_P, z_P) del punto P di intersezione.

Per semplicità, si consideri inizialmente il caso 2D.

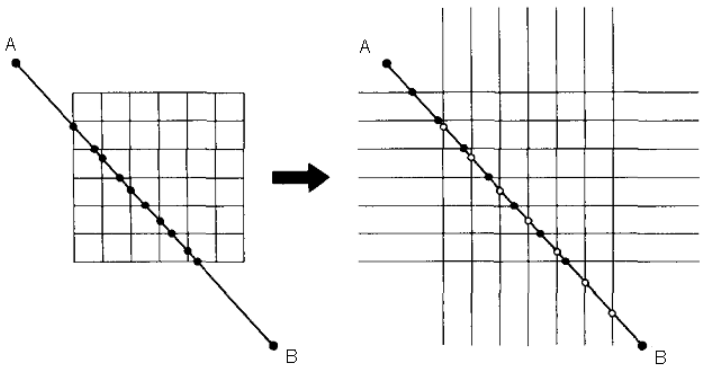

***Fig. 6.1** – Intersezioni di un segmento AB con una griglia 2D.*

È possibile immaginare i pixel della griglia come l'area definita dalle intersezioni tra due set ortogonali di rette parallele equispaziate, come rappresentato a destra in figura 6.1.
Si trovino ora i punti di intersezione del segmento AB con i piani della griglia. Il problema è semplice: dal momento che le rette sono equamente spaziate, è sufficiente calcolare la prima intersezione e generare le altre ricorsivamente sfruttando il passo costante della griglia. È possibile suddividere le intersezioni in due set distinti: un set per le intersezioni con le rette orizzontali (pallino pieno) e un set per le intersezioni con quelle verticali (pallino vuoto). In questo modo, si possono individuare correttamente tutti e soli i punti di intersezione desiderati.

Si estenda ora tale metodo al caso 3D, prendendo una retta e una griglia tridimensionale definite nello spazio geometrico. Anche in questo caso, si consideri solamente un segmento di interesse AB dell'intera retta.
Un generico punto P che giace sul segmento AB è rappresentato parametricamente dall'equazione vettoriale:

$$\vec{P}(\alpha) = \overrightarrow{A} + \alpha \cdot \left(\vec{B} - \overrightarrow{A}\right) \quad \rightarrow \quad \begin{cases} x_p = x_A + \alpha \cdot (x_B - x_A) \\ y_p = y_A + \alpha \cdot (y_B - y_A) \\ z_p = z_A + \alpha \cdot (z_B - z_A) \end{cases} \tag{6.1}$$

con $\alpha \in [0;1]$: se P=A si ha α=0, mentre per P=B, α=1.

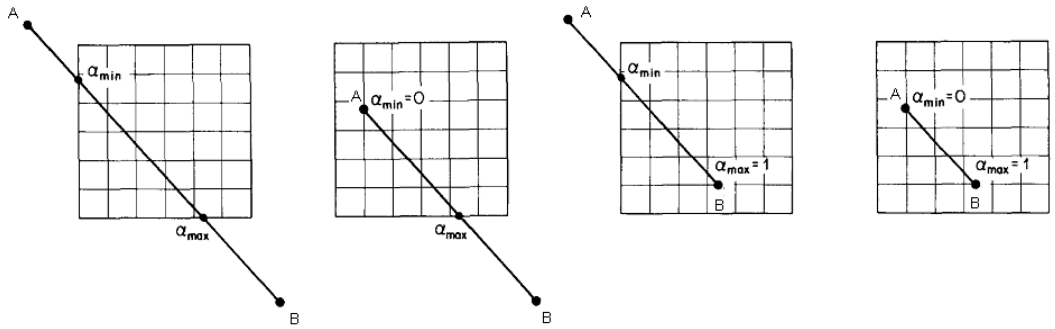

***Fig. 6.2** – Esempi di intersezione di una griglia con un segmento AB, sfruttando la sua equazione parametrica.*

Come detto inizialmente, qui i set di piani paralleli, necessari a costruire la griglia, sono tre e ogni set è descritto a un'equazione del tipo: x=costante, y=costante oppure z=costante.
Si consideri una matrice 3D di $(N_x - 1, N_y - 1, N_z - 1)$ voxel di dimensioni $d_x \cdot d_y \cdot d_z$.
Nota la coordinata del primo piano di ciascuno dei set (x(1), y(1) e z(1)), i set ortogonali di piani paralleli ed equispaziati saranno definiti in questo modo:

$$\begin{aligned} &set\ di\ piani\ a\ x\ costante: && x(i) = x(1) + (i-1)\cdot d_x && i = 1, \dots, N_x \\ &set\ di\ piani\ a\ y\ costante: && y(j) = y(1) + (j-1)\cdot d_y && j = 1, \dots, N_y \\ &set\ di\ piani\ a\ z\ costante: && z(k) = z(1) + (k-1)\cdot d_z && k = 1, \dots, N_z \end{aligned} \tag{6.2}$$

Si calcolino, ora, le coordinate dei punti di intersezione del segmento con tali piani che definiscono il reticolo della griglia.
Come esempio, si analizzino le intersezioni con il set di piani x(i): il segmento interseca ciascun piano del set una ed una sola volta e ciò avviene esattamente in corrispondenza della coordinata x che descrive il piano; questo è valido a patto che il segmento e il piano non siano fra loro paralleli o che il segmento non giaccia sul piano stesso.
Secondo l'equazione 6.2, il punto di intersezione con il piano i-esimo del set x(i) è, dunque, individuato dal coefficiente parametrico:

$$\alpha_x(i) = \frac{x(i) - x_A}{x_B - x_A} \tag{6.3}$$

da cui è possibile ricavare facilmente anche le altre coordinate del punto:

$$\begin{cases} x_p = x(i) \\ y_p = y_A + \alpha_x(i)\cdot(y_B - y_A) \\ z_p = z_A + \alpha_x(i)\cdot(z_B - z_A) \end{cases} \tag{6.4}$$

Se $x_B - x_A = 0$, allora il raggio è perpendicolare all'asse x e i parametri α_x sono indefiniti.
Ripetendo il conto per ciascuno dei piani di x(i), si ottiene il set di intersezioni $\{\alpha_x(i)\}$.
Analogamente, è possibile trovare anche gli altri due set $\{\alpha_y(j)\}$ e $\{\alpha_z(k)\}$ di intersezioni, a partire da y(i) e z(i), rispettivamente.
Nel complesso, si avranno tre set di intersezioni del segmento con ognuno dei tre set di piani paralleli che definiscono il reticolo.
A questo punto, unendo insieme $\{\alpha_x(i)\}$, $\{\alpha_y(j)\}$ e $\{\alpha_z(k)\}$ e riorganizzandoli per α crescente, si ottiene un unico set ordinato $\{\alpha_{tot}\}$, contenete tutte e sole le intersezioni della semiretta con i piani che definiscono il reticolo della matrice. All'interno di $\{\alpha_{tot}\}$, le intersezioni sono già disposte nell'esatta sequenza in cui esse avvengono nel reticolo.

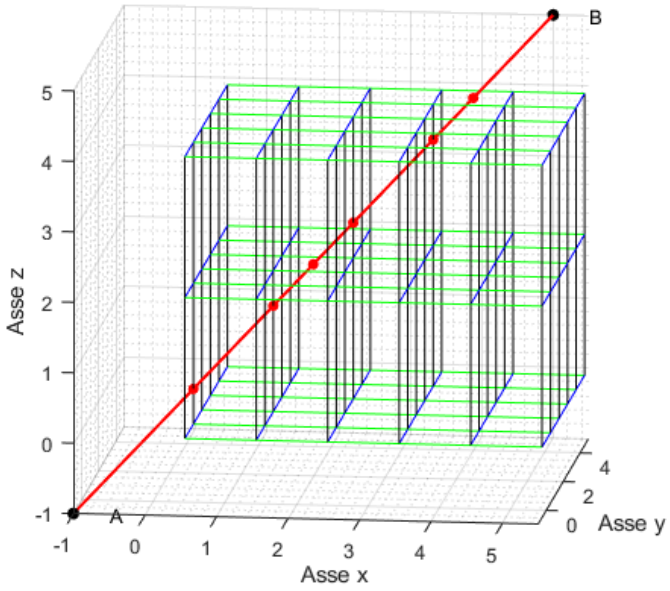

Fig. 6.3 *– Intersezioni di un segmento AB con una griglia tridimensionale. I punti di intersezione con i piani del reticolo sono evidenziati con un pallino rosso.*

Bisogna, però, prestare attenzione: come si nota dalla figura 6.2, i punti A e B possono cadere all'interno oppure all'esterno della griglia 3D. È necessario, quindi, calcolare un valore minimo α_{min} e un valore massimo α_{max} che delimitino le intersezioni corrette fra tutte quelle calcolate.

α_{min} e α_{max} saranno i valori parametrici corrispondenti alle intersezioni con i bordi della griglia, nel caso in cui sia A che B si trovino all'esterno della griglia, o corrisponderanno con i valori di A o B, qualora questi si trovino all'interno della griglia.

Le intersezioni con i bordi della matrice 3D sono date da:

$$\alpha_x(1) = \frac{x(1) - x_A}{x_B - x_A} \qquad \alpha_x(N_x) = \frac{x(N_x) - x_A}{x_B - x_A} \tag{6.5}$$

e analogamente per $\alpha_y(1)$, $\alpha_y(N_y)$, $\alpha_z(1)$ e $\alpha_z(N_z)$.

A questo punto:

$$\alpha_{min} = max\left\{0;\ min[\alpha_x(1), \alpha_x(N_x)];\ min\left[\alpha_y(1), \alpha_y\left(N_y\right)\right]; min[\alpha_z(1), \alpha_z(N_z)]\right\} \tag{6.6}$$

$$\alpha_{max} = min\left\{1; max[\alpha_x(1), \alpha_x(N_x)];\ max\left[\alpha_y(1), \alpha_y\left(N_y\right)\right]; max[\alpha_z(1), \alpha_z(N_z)]\right\} \tag{6.7}$$

Di tutte le intersezioni $\{\alpha_{tot}\}$ calcolate con i singoli piani incontrati, sono corrette solamente quelle comprese nell'intervallo $[\alpha_{min}; \alpha_{max}]$. Si ottiene, in definitiva, il seguente set di intersezioni fra la griglia e il segmento AB:

$$\{\alpha\} = \{\alpha_{tot}\} \cap [\alpha_{min}; \alpha_{max}] = \{\alpha(1), \dots, \alpha(n)\} \tag{6.8}$$

dove n rappresenta il numero di intersezioni valide.

In questo modo, due termini consecutivi in {α} si riferiscono alle intersezioni del segmento con un particolare voxel: la lunghezza l(m) percorsa in un certo voxel sarà data della differenza tra due valori α(m) e α(m+1) adiacenti moltiplicata per la distanza d_{AB} tra i due punti A e B.

$$l(m) = d_{AB} \cdot [\alpha(m+1) - \alpha(m)] \qquad con\ m = 1, \dots, n \tag{6.9}$$

con:

$$d_{AB} = \sqrt{(x_B - x_A)^2 + (y_B - y_A)^2 + (z_B - z_A)^2} \tag{6.10}$$

Il voxel (j(m), i(m), k(m)) che corrisponde ai coefficienti parametrici α(m) e α(m+1) è quello che contiene il punto medio delle due intersezioni:

$$\alpha_{mid} = \frac{\alpha(m+1) + \alpha(m)}{2} \tag{6.11}$$

$$\begin{cases} i(m) = parte\ intera\left[1 + \dfrac{x_A + \alpha_{mid} \cdot (x_B - x_A) - x(1)}{d_x}\right] \\ j(m) = parte\ intera\left[1 + \dfrac{y_A + \alpha_{mid} \cdot (y_B - y_A) - y(1)}{d_y}\right] \\ k(m) = parte\ intera\left[1 + \dfrac{z_A + \alpha_{mid} \cdot (z_B - z_A) - z(1)}{d_z}\right] \end{cases} \tag{6.12}$$

Quindi all'interno del voxel di indici (j(m), i(m), k(m)) della matrice, il raggio avrà percorso un cammino geometrico di lunghezza l(m). Ripetendo il calcolo per tutte le coppie di intersezioni, è possibile trovare tutti i voxel attraversati dal fascio lungo la sua traiettoria di irraggiamento e la distanza geometrica percorsa in ciascuno di essi.

6.1.2 CALCOLO DEL WEPL DI UN RAGGIO NEL VOLUME CT DEL PAZIENTE

Si applichi ora l'algoritmo descritto nel paragrafo precedente al calcolo dello spessore acqua-equivalente all'interno del volume CT di un paziente.
Per replicare l'assetto di trattamento, la direzione di erogazione del fascio e ricostruire nello spazio geometrico la griglia di voxel della matrice, è necessario importare le informazioni utili contenute nei tag dei file DICOM CT (paragrafo 4.2.6) e RT-PLAN (paragrafo 4.4.1) del paziente.
Si ricostruisce innanzitutto il reticolo della griglia nel sistema di coordinate DICOM paziente a partire dall'IPP e dall'IOP e sfruttando il numero e le dimensioni dei voxel nelle tre direzioni.

Si ricordi che il SdR DICOM del paziente non è isocentrico: per comodità, si trasla tutto il sistema di una quantità pari a $-\overrightarrow{iso}$, in modo da sovrapporre la sua origine all'isocentro. Si avrà:

$$\overrightarrow{IPP_{new}} = \overrightarrow{IPP} - \overrightarrow{iso} \tag{6.13}$$

con : $\overrightarrow{iso}$ = vettore con le coordinate (x,y,z) dell'isocentro nel sistema di coordinate DICOM iniziale;

$\overrightarrow{IPP}$ = vettore con le coordinate (x,y,z) dell' *Image position patient* nel sistema DICOM iniziale;

$\overrightarrow{IPP_{new}}$ = vettore con le coordinate (x,y,z) dell' *Image position patient* nel sistema DICOM traslato;

Nel nuovo sistema DICOM, l'isocentro avrà dunque coordinate (0,0,0) e il passaggio dai sistemi di coordinate IEC a quest'ultimo potrà essere descritto semplicemente da rotazioni rigide attorno a uno o più assi.

Ora il punto di riferimento per costruire la matrice 3D di voxel è $\overrightarrow{IPP_{new}}$. Gli array[31] che contengono le coordinate dei set di piani paralleli a yz, xz e xy sono rispettivamente:

$$\begin{cases} X_{new} = \left[x_{IPP_{new}} - \dfrac{StepX}{2} \cdot IOP(1) : StepX \cdot IOP(1) : x_{IPP_{new}} + \left(500mm - \dfrac{StepX}{2}\right) \cdot IOP(1)\right] \\ Y_{new} = \left[y_{IPP_{new}} - \dfrac{StepY}{2} \cdot IOP(5) : StepY \cdot IOP(5) : y_{IPP_{new}} + \left(500mm - \dfrac{StepY}{2}\right) \cdot IOP(5)\right] \\ Z_{new} = \left[z_{IPP_{new}} - \dfrac{StepZ}{2} \cdot CDZ(3) : StepZ \cdot CDZ(3) : z_{IPP_{new}} + \left(TotZ - \dfrac{StepZ}{2}\right) \cdot CDZ(3)\right] \end{cases} \tag{6.14}$$

dove *StepX*, *StepY*, *StepZ* sono le dimensioni x, y e z dei voxel (riferimenti B.5 e B.6, paragrafo 4.2.6), mentre *TotZ* è dimensione z totale del volume scansionato (riferimento A.8, paragrafo 4.2.6).

X_{new}, Y_{new} e Z_{new} contengono i tre set di piani che delineano il reticolo della griglia, in SdR DICOM traslato.

A questo punto bisogna tracciare la traiettoria del fascio all'interno della griglia, per ciascuno spot del piano di trattamento, utilizzando l'algoritmo descritto nel paragrafo precedente: qui, la direzione di irraggiamento di uno spot può essere descritta da una semiretta che ha origine nel punto medio collocato fra i due magneti di scansione (punto A nell'algoritmo) e passante per lo spot stesso (punto B nell'algoritmo). Nel presente caso, verranno prese in considerazione non solo le intersezioni comprese all'interno del tratto AB, ma anche quelle giacenti sul prolungamento del raggio oltre B, in modo da considerare tutte le intersezioni del fascio con l'intera matrice di voxel.

I punti A e B costituiscono, dunque, i riferimenti geometrici che permettono di definire la traiettoria del raggio del fascio. Si proceda al calcolo delle coordinate di A, definito anche *punto sorgente* del fascio, e di B nel SdR DICOM traslato del paziente. Ai fini di ciò, si tengano presenti le seguenti definizioni:

[31] Gli array sono scritti con questa notazione: [coordinata iniziale : passo o step : coordinata finale].
Per accedere agli elementi di un array o di un vettore, fra parentesi tonde metto la posizione dell'elemento da selezionare. Es: a(2)=prende il secondo elemento dell'array o vettore.

$\overrightarrow{source_g}$ = vettore con le coordinate iniziali del punto sorgente nel SdR gantry;

$\overrightarrow{source_{d,new}}$ = vettore con le coordinate del punto sorgente nel SdR DICOM traslato del paziente;

$\overrightarrow{spot_g}$ = vettore con le coordinate iniziali dello spot nel SdR gantry; $z_g = 0$ per esso in tale SdR, perché la posizione degli spot è sempre definita sul piano xy_g contenete l'isocentro, che coincide con l'origine di tale sistema di coordinate (vedi anche riferimento 7.10.4, paragrafo 4.4.1);

$\overrightarrow{spot_{d,new}}$ = vettore con le coordinate dello spot nel SdR DICOM traslato del paziente.

Punto A

Si calcolino le coordinate del punto sorgente del fascio, che, nell'algoritmo descritto nel paragrafo precedente, rappresenta il punto A. All'interno del file RT-PLAN, non sono riportate direttamente le coordinate di tale punto, ma solamente la sua distanza dall'isocentro.

Il modulo della distanza fra il punto A e l'isocentro (0,0,0) è chiamato *Source Distance* ed è calcolato a partire dal tag *Virtual Source Axis Distances* (VSAD; riferimento 7.3, paragrafo 4.4.1) come segue:

$$SourceDistance = \frac{VSAD(1) + VSAD(2)}{2} \tag{6.15}$$

Tale valore rappresenta un'approssimazione semplificativa per l'individuazione del punto sorgente A, poiché si prende in considerazione il punto medio fra i due magneti di scansione.

È, poi, necessario localizzare correttamente A all'interno dello spazio della sala di trattamento in base all'orientazione impostata per gantry, lettino e paziente.

Per comodità, si calcolino inizialmente le coordinate del punto sorgente A in SdR del gantry. Al CNAO, è necessario distinguere, in base al tipo di linea fissa utilizzata, nel seguente modo:

- Nel caso della linea orizzontale (*GantryAngle* = 90°), l'irraggiamento del paziente avviene con traiettorie divergenti, poiché i magneti di scansione deviano il fascio in modo da indirizzarlo sullo spot corretto: i vari raggi hanno tutti origine nel punto sorgente e vengono direzionati, a ventaglio, sui vari spot pianificati.
  Con tale impostazione, si ha, dunque:

$$\overrightarrow{source_g} = [0; 0; SourceDistance] \tag{6.16}$$

- Se si utilizza la linea verticale (*GantryAngle* = 0°), invece, i raggi del fascio che irraggiano i vari spot del piano sono tutti fra loro paralleli, dal momento che, nella linea fissa verticale montata al CNAO, i magneti di scansione sono collocati prima del magnete a 90° che deflette verticalmente il fascio sul

paziente, nel tratto finale di tale linea. I raggi verticali vengono scansionati fra loro parallelamente sul bersaglio, dunque il punto sorgente sarà posizionato esattamente sopra ad ogni spot, con fascio incidente su di esso in direzione ortogonale al pavimento:

$$\overrightarrow{source_g} = [\overrightarrow{spot_g}(1;2)\,; SourceDistance] \tag{6.17}$$

Una volta localizzato correttamente A in SdR gantry, è possibile calcolare le sue coordinate anche in altri sistemi.
Partendo dai valori impostati per *Gantry Angle* (riferimento 7.6, paragrafo 4.4.1), *Patient Support Angle* (riferimento 7.7, paragrafo 4.4.1) e *Patient Position* (*PP*; riferimento 5, paragrafo 4.4.1), si costruiscono le matrici di rotazione $\underline{\underline{M_{gf}}}$, $\underline{\underline{M_{fs}}}$ e $\underline{\underline{M_{sd}}}$ descritte nella sezione 5.2, che permettono il passaggio al SdR DICOM traslato attraverso il seguente prodotto matriciale:

$$\overrightarrow{source}_{d,new} = \underline{\underline{M_{sd}}}\ \underline{\underline{M_{fs}}}\ \underline{\underline{M_{gf}}}\ \overrightarrow{source_g} \tag{6.18}$$

$\overrightarrow{source}_{d,new}$ è il punto di partenza A nell'algoritmo di calcolo.

Punto B
Si consideri ora il punto B: esso corrisponde allo spot del piano preso in considerazione per il tracciamento di ogni raggio. All'interno del file RT-PLAN, le posizioni dei vari spot pianificati sono riportate nel tag *Scan Spot Positions Map* (riferimento 7.10.4, paragrafo 4.4.1). Le loro coordinate sono date nel SdR gantry ed è possibile convertirle in SdR DICOM in modo analogo all'equazione 6.18 :

$$\overrightarrow{spot}_{d,new} = \underline{\underline{M_{sd}}}\ \underline{\underline{M_{fs}}}\ \underline{\underline{M_{gf}}}\ \overrightarrow{spot_g} \tag{6.19}$$

$\overrightarrow{spot}_{d,new}$ è il punto B nell'algoritmo di calcolo, attraverso cui passa il fascio durante l'irraggiamento.

A questo punto è possibile tracciare la semiretta che ha origine dal punto A e passante nel punto B, attraverso l'equazione 6.1.
Si calcolino ora le intersezioni della suddetta semiretta con i tre set di piani paralleli X_{new}, Y_{new} e Z_{new} che individuano la griglia della matrice di voxel.
Come esempio, si considerino le intersezioni con il set X_{new}: la semiretta interseca ogni piano del set in corrispondenza della coordinata x che descrive il piano stesso.
Il punto di intersezione con il piano i-esimo è, dunque, individuato dal valore parametrico:

$$\alpha_x(i) = \frac{X_{new}(i) - x_A}{x_B - x_A} \tag{6.20}$$

da cui è possibile ricavare facilmente anche le altre coordinate del punto tramite il sistema di equazioni:

$$\begin{cases} x_{intersect}(i) = X_{new}(i) \\ y_{intersect}(i) = y_A + \alpha_x(i) \cdot (y_B - y_A) \\ z_{intersect}(i) = z_A + \alpha_x(i) \cdot (z_B - z_A) \end{cases} \tag{6.21}$$

Ripetendo il conto per ciascuno dei piani di X_{new}, si ottiene il set di intersezioni $\{\alpha_x(i)\}$.
Analogamente, è possibile trovare anche gli altri due set $\{\alpha_y(j)\}$ e $\{\alpha_z(k)\}$ di intersezioni, a partire da Y_{new} e Z_{new}, rispettivamente.
Ora, se si uniscono tutti e tre i set e si ordinano le intersezioni per α crescente, si ottiene un unico set ordinato $\{\alpha_{tot}\}$, contenete tutte e sole le intersezioni della semiretta con i piani che definiscono il reticolo della matrice. All'interno di $\{\alpha_{tot}\}$, le intersezioni sono già disposte nell'esatta sequenza in cui esse avvengono nel reticolo.
Di queste, però, è necessario selezionare solamente quelle corrette, ovvero quelle che si verificano all'interno dei bordi esterni della matrice 3D del paziente: può capitare di avere intersezioni della semiretta con alcuni piani dei 3 set una volta che essa è già uscita dalla matrice; questi punti devono ovviamente essere scartati, se presenti.
Per selezionare le intersezioni corrette fra tutte quelle contenute in $\{\alpha_{tot}\}$, si impone la condizione:

$$\alpha_{real}(m) = \alpha_{tot}(n) \mid \begin{cases} \min\{X_{new}(1); X_{new}(end)\} \le x_{intersect}(n) \le \max\{X_{new}(1); X_{new}(end)\} \\ \min\{Y_{new}(1); Y_{new}(end)\} \le y_{intersect}(n) \le \max\{Y_{new}(1); Y_{new}(end)\} \\ \min\{Z_{new}(1); Z_{new}(end)\} \le z_{intersect}(n) \le \max\{Z_{new}(1); Z_{new}(end)\} \end{cases} \tag{6.22}$$

dove gli elementi iniziale e finale degli array X_{new}, Y_{new} e Z_{new} rappresentano i piani delle sei facce esterne del reticolo della griglia.
In $\{\alpha_{real}\}$, dunque, è contenuto l'elenco ordinato di tutti i punti di intersezione fra la semiretta e la matrice di voxel.
A questo punto, prendendo a coppie consecutive le intersezioni riportate in $\{\alpha_{real}\}$, è possibile calcolare le lunghezze geometriche l(m) percorse all'interno di ciascun voxel della matrice grazie all'equazione 6.9, in cui m varia da 1 al numero di elementi presenti in $\{\alpha_{real}\}$, ovvero al numero complessivo di intersezioni corrette, e all'equazione 6.10, che definisce la distanza fra i punti A e B.
La lunghezza l(m) è quella percorsa all'interno del voxel che contiene il punto medio P_{mid} tra i due punti di intersezione (m+1) ed m:

$$\overrightarrow{P_{mid}}(m) = \vec{A} + \alpha_{mid}(m) \cdot \left(\vec{B} - \vec{A}\right) \qquad con \quad \alpha_{mid}(m) = \frac{\alpha(m+1)+\alpha(m)}{2} \tag{6.23}$$

e che ha indici:

$$\begin{cases} i(m) = \ parte\ intera\left[1.5\ +\ IOP(1)\cdot\ \dfrac{x_{mid} - x_{IPP_{new}}}{StepX}\right] \\ j(m)\ = parte\ intera\ \left[1.5\ + IOP(5)\cdot\ \dfrac{y_{mid} - y_{IPP_{new}}}{StepY}\right] \\ k(m) = \ parte\ intera\left[1.5\ +\ CDZ(3)\cdot\ \dfrac{z_{mid} - z_{IPP_{new}}}{StepZ}\right] \end{cases} \tag{6.24}$$

Quindi all'interno del voxel di indici (j(m), i(m), k(m)) della matrice, il raggio avrà percorso un cammino geometrico di lunghezza l(m). Ripetendo il calcolo per tutte le coppie di intersezioni, è possibile trovare tutti i voxel attraversati dal fascio lungo la sua traiettoria di irraggiamento e la distanza geometrica percorsa in ciascuno di essi.
Si ricordi, però, che l'obiettivo principale è quello di calcolare il cammino acqua-equivalente del raggio all'interno del volume CT: è allora necessario convertire tutti i valori HU della matrice di voxel in valori WEPL attraverso un'interpolazione lineare che sfrutta i punti di calibrazione della scala riportata in tabella 4.2. Noti il tipo di particella pianificata per la terapia (tag *Radiation Type*: riferimento 7.1, paragrafo 4.4.1) e il tipo di protocollo utilizzato per l'acquisizione CT (tag *Protocol Name*: riferimento A.5, paragrafo 4.2.6), è possibile calcolare la matrice di voxel *ImageWEPL* contenente i valori WEPL a partire da quelli in unità HU, scegliendo la scala di calibrazione corretta.
A questo punto, si può arrivare al calcolo del WEPL lungo la traiettoria del raggio tracciato: dato il voxel di indici (j(m), i(m), k(m)) all'interno della matrice interpolata *ImageWEPL*, il cammino acqua-equivalente percorso in esso dal fascio è pari a:

$$l(m)\cdot ImageWEPL(j(m), i(m), k(m)) \tag{6.25}$$

Sommando su tutti i voxel attraversati dal fascio lungo la sua traiettoria, la lunghezza totale del cammino acqua-equivalente integrale all'interno del volume del paziente sarà data da:

$$l_{WEPL} = \sum_{m} l(m)\cdot ImageWEPL(j(m), i(m), k(m)) \tag{6.26}$$

L'intero algoritmo qui presentato viene ripetuto, attraverso dei cicli *for*, per ciascuno spot irraggiato di ognuno dei campi pianificati per il paziente. Il valore WEPL, le coordinate e l'energia di ciascuno degli spot irraggiati vengono salvati all'interno di una struttura chiamata *ALLRadPath* che riassume tutto il calcolo eseguito sulla CT.

6.2 CALCOLO DELLE MAPPE 2D DI WEPL

Una volta calcolati i singoli valori WEPL degli spot del piano di trattamento sfruttando il metodo appena presentato, è necessario disporli all'interno di un grafico che sia facilmente leggibile ed utilizzabile per ottenere e maneggiare informazioni relative

all'anatomia del paziente analizzato. Tramite una mappa, ad esempio, è facile individuare le regioni corporee irraggiate ad alta o bassa densità (ovvero ad alto o basso spessore integrato acqua-equivalente): questo è il tipo di rappresentazione grafica che è stato utilizzato ai fini del presente lavoro.
Nei seguenti paragrafi saranno, dunque, presentati gli algoritmi per la costruzione di mappe 2D in termini di WEPL, a partire dal volume CT tridimensionale del paziente. Inizialmente, verrà trascurata la reale dimensione trasversale del fascio, calcolando il WEPL di ogni raggio unicamente lungo una traiettoria unidimensionale descritta da una semiretta. Successivamente, l'algoritmo verrà esteso in modo da tenere conto delle dimensioni finite del fascio nella sezione trasversale.

6.2.1 FASCIO IDEALE DI SEZIONE PUNTUALE

L'algoritmo presentato nel paragrafo 6.1.2 calcola, di fatto, il cammino WEPL integrale del fascio attraverso la matrice CT lungo la direzione di irraggiamento selezionata, ovvero lo spessore acqua-equivalente del paziente lungo tale traiettoria. Come già detto, nell'algoritmo il calcolo viene ripetuto per ciascuno spot pianificato del trattamento, quindi, il risultato finale è quello di ottenere un elenco contenente le coordinate della posizione di ogni spot e il corrispondente valore WEPL calcolato durante la simulazione. Per visualizzare meglio lo spessore attraversato dal fascio nelle varie regioni del volume CT, è utile generare una mappa 2D in termini proprio di WEPL, disponendo il valore di cammino acqua-equivalente calcolato per ogni spot in base alle sue coordinate. Per comodità, la mappa viene creata utilizzando le coordinate gantry degli spot, così come vengono riportate nel tag *Scan Spot Positions Map* (riferimento 7.10.4, paragrafo 4.4.1) del piano di trattamento.

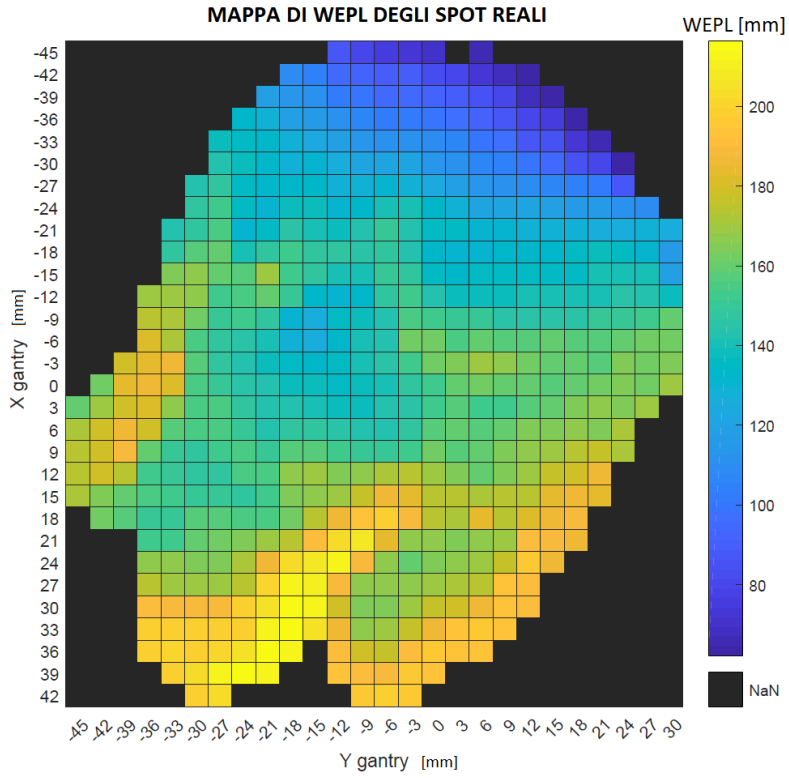

Fig. 6.4 – *Esempio di mappa 2D di valori WEPL degli spot del piano di trattamento.*

In figura 6.4 è mostrato un esempio di una mappa 2D di WEPL calcolata a partire dalla CT di un paziente fra i casi studio presi in considerazione. In ascissa e in ordinata[32] si hanno le coordinate in SdR gantry degli spot del piano di trattamento. Per ognuno di questi, è stato calcolato lo spessore acqua-equivalente attraversato dal fascio all'interno del volume CT e poi disposto nella mappa in base alle coordinate dello spot. I valori di WEPL, in millimetri, sono rappresentati attraverso una scala graduata di colore. I pixel di colore nero equivalgono alle posizioni che non sono state irraggiate e per le quali il valore WEPL non è stato, dunque, calcolato: nella scala della mappa è riportato il valore *NaN* (*Not a Number*).

La spaziatura dei pixel della mappa, lungo gli assi x e y del SdR gantry, è determinata dal passo di scansione degli spot stabilito all'interno del piano di trattamento. Nel caso di CNAO, se nella terapia vengono utilizzati ioni carbonio, tipicamente il passo è impostato a 2 mm, mentre nel caso dei protoni a 3 mm: il significato fisico è da ricercare nel diverso straggling laterale delle due particelle all'interno del medesimo bersaglio.

La mappa è, dunque, costituita da una griglia con passo pari a quello di scansione del fascio (griglia di spot), di cui sono riempiti solo i pixel degli spot pianificati per il trattamento.

[32] Lungo le ascisse si ha l'asse $+y_g$ e lungo le ordinate si ha l'asse $-x_g$. Questa impostazione è stata scelta per comodità, perché gli assi del SdR gantry sono così orientati rispetto al pavimento, quando si utilizza la linea orizzontale del fascio: in questo modo, si mantiene il punto di vista di un osservatore che guarda il paziente sdraiato sul lettino, lungo la direzione di irraggiamento del fascio. Dunque, si ha una corrispondenza delle immagini simulate con il posizionamento del paziente sul lettino (vedasi fig. 7.18 come esempio).

Questo tipo di mappa 2D costituisce, di fatto, la proiezione bidimensionale in trasmissione del volume CT scansionato, su un piano posto a valle di questo, come si può vedere dalla figura 6.5.

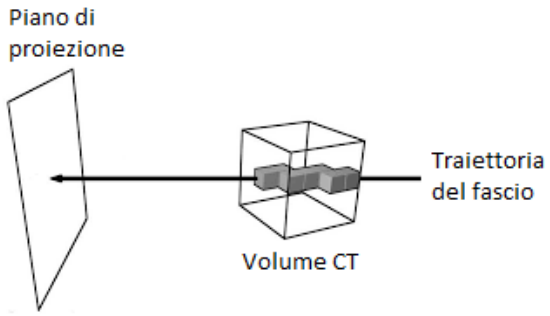

Fig. 6.5 *– Proiezione 2D del volume CT tridimensionale .*

Per ogni campo pianificato per il paziente è necessario generare la relativa mappa di WEPL, proiettando i raggi del fascio attraverso il volume CT dall'angolazione corretta (tenendo conto dell'orientamento di gantry, lettino e paziente).

6.2.2 FASCIO REALE DI DIMENSIONE FINITA IN SEZIONE

Le mappe costruite nel modo descritto in sezione 6.2.1 sfruttano, per ciascun pixel (ovvero per ciascuno spot), un'unica semiretta per tracciare la traiettoria descritta dal fascio all'interno del volume del paziente: così facendo, però, si trascura la reale dimensione del fascio in sezione, che viene solitamente fornita in termini di FWHM. Questo metodo di calcolo può essere utilizzato, in prima approssimazione, per determinare l'ordine di grandezza dello spessore acqua-equivalente delle varie regioni corporee irraggiate, ma ai fini del presente lavoro si è reso necessario implementare un algoritmo più preciso e che tenesse conto delle dimensioni realistiche del fascio.
L'idea di base del nuovo metodo consiste nel mediare il valore di WEPL dello spot irraggiato all'interno di una determinata sezione circolare, che rappresenti la dimensione trasversale del fascio.
Nella situazione reale, la FWHM del fascio varia al variare della sua energia di estrazione: per i protoni si passa da circa 21 mm a 62 MeV fino a 6 mm a 229 MeV, mentre per gli ioni carbonio da circa 8 mm a 115 MeV/nucleone fino a 4.5 mm a 399 MeV/nucleone.
Dal momento che sarebbe piuttosto complesso e *time-consuming* far variare nella simulazione il raggio della sezione circolare insieme all'energia di estrazione impostata per ciascuno spot, all'interno del presente lavoro si è assunto per tale raggio un valore medio costante. Quest'ultimo è stato calcolato a partire da un valore medio di FWHM, come illustrato di seguito.

Visto che la FWHM, che rappresenta il diametro del fascio in sezione trasversale, non varia linearmente con l'energia di estrazione dall'anello, si è preso come riferimento per il calcolo un suo valore mediato fra tutte le energie disponibili:

- per i protoni è stato considerato un valore medio pari a: $\overline{\text{FWHM}}$ = 9 mm;
- per gli ioni carbonio è stato considerato un valore medio pari a: $\overline{\text{FWHM}}$= 6 mm.

Assumendo che il fascio abbia in sezione un profilo di intensità descritto da una distribuzione gaussiana, è valida la seguente relazione:

$$\overline{FWHM} = 2.35\,\sigma \tag{6.27}$$

Essa lega la deviazione standard σ, che caratterizza la gaussiana, con il valore di $\overline{\text{FWHM}}$ del fascio di particelle.
Combinando l'equazione 6.27 con i valori di $\overline{\text{FWHM}}$ sopra riportati, è possibile ricavare il valore σ nel caso di protoni e ioni carbonio:

$$\sigma_p = \frac{9\ mm}{2.35} = 3.83\ mm \tag{6.28}$$

$$\sigma_C = \frac{6\ mm}{2.35} = 2.55\ mm \tag{6.29}$$

Ora, ipotizzando di voler includere nel calcolo almeno l'85% delle particelle del fascio, è necessario considerare una sezione circolare di raggio 2σ attorno al baricentro del fascio[33]. Nel presente caso, si ha, dunque:

$$raggio\ simulato = R = 2\,\sigma \tag{6.30}$$

ottenendo, infine, il valore medio del raggio da impostare all'interno della simulazione, nel caso delle due particelle:

$$raggio\ simulato(p) = R_p = 7.66\ mm \tag{6.31}$$

$$raggio\ simulato(C) = R_C = 5.10\ mm \tag{6.32}$$

Questi due valori rappresentano il raggio dell'area circolare, centrata nello spot, all'interno della quale si medierà il valore WEPL nella simulazione. Tale regione è indicativa della dimensione reale del fascio nella sezione trasversale.

Ora che è stato determinato il valore del raggio R da impostare, si analizzi l'algoritmo implementato per trovare il valore medio di WEPL ($\overline{\text{WEPL}}$) all'interno di tale area.
L'idea è quella di calcolare lo spessore acqua-equivalente, oltre che per lo spot considerato, anche per ulteriori raggi aggiuntivi (non previsti dal piano di trattamento), che ricadano all'interno della sezione circolare di raggio R definita attorno allo spot. La

[33] Per la precisione, per una distribuzione gaussiana bidimensionale, se si considera un intervallo circolare di raggio pari a 2σ, si include l'86% della gaussiana.

traiettoria di questi nuovi raggi viene tracciata sfruttando dei punti aggiuntivi appositamente introdotti, denominati *subspot*, definiti sul piano dell'isocentro, analogamente agli spot del piano.
Una volta calcolato il WEPL anche per i subspot desiderati, il valore WEPL dello spot reale può essere ottenuto mediando adeguatamente quello dei subspot che ricadono all'interno dell'area circolare prima definita.

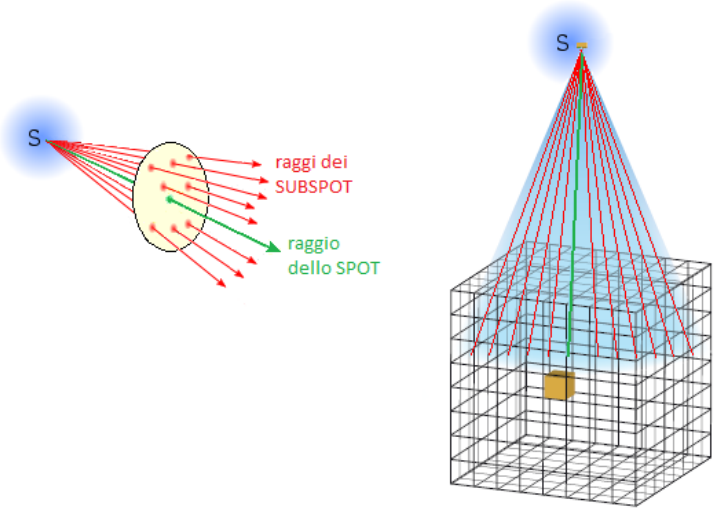

Fig. 6.6 *– Tracciamento del raggio dello spot e dei raggi dei subspot, originati dal punto sorgente S.*

Bisogna prestare attenzione nel definire il numero necessario e sufficiente di subspot per ottenere un buon $\overline{WEPL}$ da assegnare allo spot, perché l'area definita dal raggio R è piuttosto estesa in relazione al passo di scansione degli spot del piano di trattamento; infatti si ha:

- per gli ioni carbonio: passo di scansione degli spot = 2 mm;
  R_C = 5.10 mm;
  A_C = area della sezione circolare = 81.71 mm^2;

- per i protoni: passo di scansione degli spot = 3 mm;
  R_p = 7.66 mm;
  A_p = area della sezione circolare = 184.33 mm^2.

Con i valori qui sopra riportati, per entrambre le particelle, si ha che all'interno dell'area circolare cadono 21 spot del piano di trattamento (lo spot centrato nel cerchio più 20 altri spot adiacenti, ipotizzando la griglia di spot completamente riempita), come illustrato in figura 6.7.

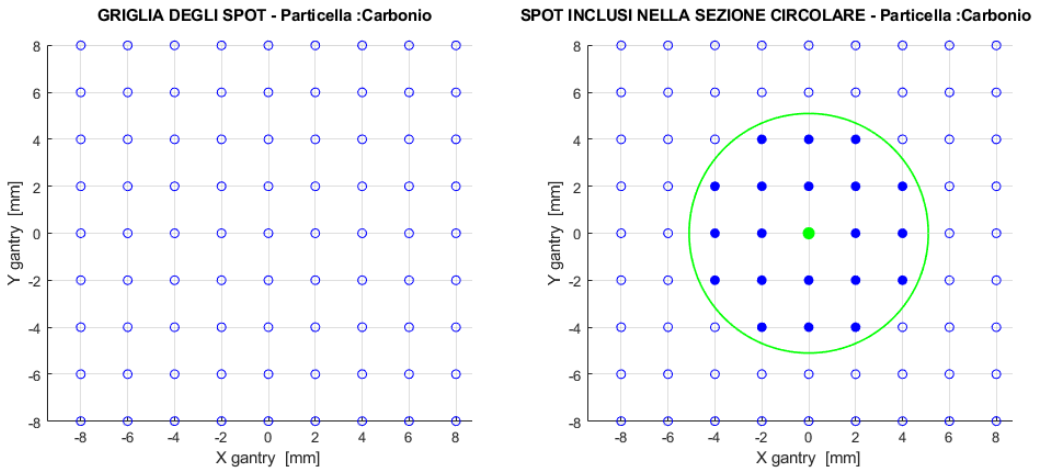

Fig. 6.7 *– A sinistra: griglia simulata degli spot che possono essere definiti nel piano di trattamento, quando vengono utilizzati ioni carbonio (spaziatura = 2 mm). Ogni punto blu vuoto rappresenta la posizione all'interno della griglia in cui può essere collocato uno spot del piano di trattamento. A destra: l'area circolare (delimitata in verde) indica la reale dimensione del fascio nella simulazione, quando viene irraggiato lo spot (0,0), colorato sempre in verde. Come si può vedere, all'interno della sezione circolare cadono altri 20 spot della griglia, rappresentati dai punti blu pieni.*

Si provi a considerare quindi un numero di subspot maggiore per poter eseguire una media accurata del valore di WEPL.
Dal momento che due spot adiacenti nella griglia hanno in comune la maggior parte dei subspot, sarebbe inutile e molto dispendioso in termini di tempo ripetere, per ogni spot reale del piano, il tracciamento ed il computo di subspot già valutati. Pertanto, la soluzione migliore risulta essere quella di calcolare il valore WEPL di ogni subspot collocato su una griglia di passo uguale ad un sottomultiplo intero del passo della griglia di spot, come rappresentato in figura 6.8. In questo modo, la distribuzione di subspot è omogenea e ognuno di essi viene calcolato un'unica volta. Solo in un secondo momento si procede al calcolo del $\overline{\text{WEPL}}$ di ogni spot reale del piano di trattamento, prendendo in considerazione unicamente i subspot interessati.
La griglia di subspot deve avere un'estensione maggiore rispetto alla griglia di spot, al fine di garantire che il calcolo venga eseguito correttamente anche per gli spot periferici pianificati. Ad esempio, l'asse x, in SdR gantry, della griglia di subspot sarà calcolata a partire dalle coordinate x minima ($x_{min,spot}$) e massima ($x_{max,spot}$) in assoluto fra quelle di tutti gli spot pianificati:

$$X_{subspot} = \left[x_{min,spot} - R : passo_{subspot} : x_{max,spot} + R\right] \qquad (6.33)$$

Il calcolo è analogo per $Y_{subspot}$.
Si determini ora il passo della griglia di subspot. Esso può essere scelto a piacere, sempre rispettando il vincolo che sia pari ad un sottomultiplo intero del passo di scansione degli spot. È possibile introdurre la seguente definizione per esprimere il rapporto fra i passi delle due griglie:

$$M = molteplicità = \frac{passo_{spot}}{passo_{subspot}} \tag{6.34}$$

Come già specificato, M deve necessariamente essere un numero intero e positivo.
Facendo variare il valore M, è possibile cambiare il numero di subspot che ricadono all'interno dell'area circolare di raggio R relativa ad ogni spot, ovvero è possibile variare il numero di subspot su cui viene eseguita la media.

	M = 2		**M = 3**		**M = 4**		**M = 5**	
	n. spot	n. subspot	n. spot	n. subspot	n. spot	n. subspot	n. spot	n. subspot
C	21	89	21	185	21	333	21	509
P	21	89	21	185	21	333	21	509

***Tab. 6.1** – Numero di spot e subspot simulati che ricadono all'interno dell'area circolare di raggio R, al variare della molteplicità M da 2 a 5, nei casi in cui si utilizzino ioni carbonio oppure protoni per il trattamento.*

Come si nota dalla tabella 6.1, il numero di spot che cadono all'interno della sezione circolare è sempre pari a 21, perché il passo della griglia di spot è fissato dallo step di scansione impostato nel piano di trattamento. Per i subspot, invece, il passo della griglia varia in base al valore di M scelto: se M aumenta, il reticolo di subspot diventa più fitto e un numero maggior di questi ricade all'interno dell'area considerata per la media.
Si noti che, a parità di M, il numero di subspot è uguale per entrambe le particelle: questa circostanza è puramente causuale ed è determinata unicamente dal passo reale di scansione degli spot del piano e dal valore $\overline{\text{FWHM}}$ impostato all'interno della simulazione, nei due casi; infatti, per i protoni, che hanno $\text{passo}_{\text{spot}}$ = 3 mm, si è assunto $\overline{\text{FWHM}}$ = 9 mm, mentre per gli ioni carbonio ($\text{passo}_{\text{spot}}$ = 2 mm) un valore $\overline{\text{FWHM}}$ = 6 mm: ciò li porta ad avere medesimo rapporto fra $\overline{\text{FWHM}}$ e $\text{passo}_{\text{spot}}$ e, di conseguenza, anche stesso numero di subspot corretti, a parità di M.

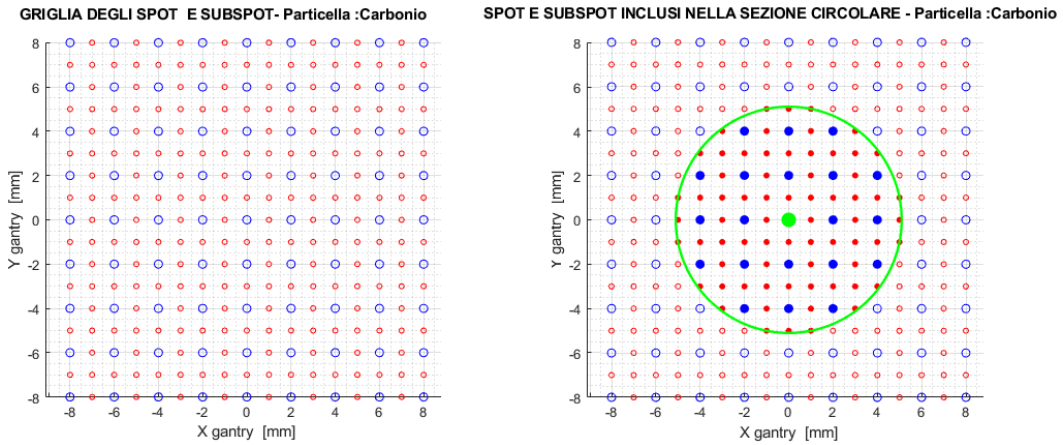

Fig. 6.8 *– A sinistra: griglie simulate degli spot, rappresentati dai punti blu vuoti, e dei subspot, rappresentati dai punti rossi vuoti. Nel caso di ioni carbonio e molteplicità M=2, la spaziatura della griglia di spot è pari a 2 mm, mentre quella della griglia di subspot è di 1 mm, dunque le posizioni degli spot si sovrappongono ad alcune dei subspot. A destra: l'area circolare (delimitata in verde) indica la reale dimensione del fascio nella simulazione, quando viene irraggiato lo spot (0,0), colorato sempre in verde. All'interno di tale sezione circolare cadono altri 20 spot della griglia, rappresentati dai punti blu pieni, e 89 subspot della griglia (nel caso M=2), rappresentati dai punti rossi pieni.*

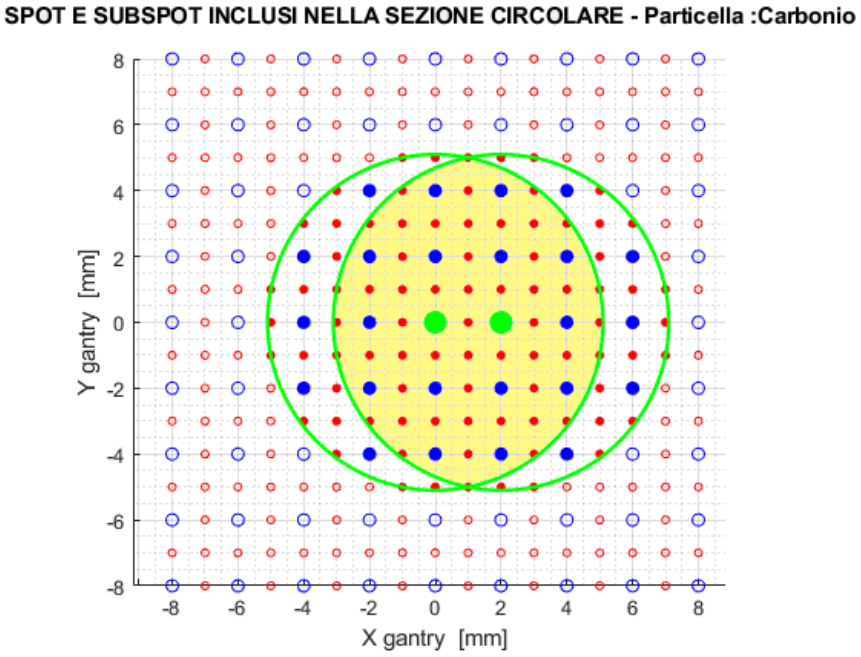

Fig. 6.9 *– L'immagine mostra l'irraggiamento di due spot, adiacenti nella griglia, di coordinate (0,0) e (2,0) (punti verdi). L'area in giallo rappresenta la porzione di fascio che è in comune nei due irraggiamenti. Nella simulazione, dunque, il calcolo del WEPL di tutti gli spot (pallini blu pieni) e i subspot (pallini rossi pieni) che ricadono nell'area evidenziata dovrebbe essere ripetuto due volte; invece, se si calcola prima il WEPL di tutti i subspot della griglia e poi si procede trovare il* $\overline{WEPL}$ *degli spot di interesse (ovvero quelli del piano di trattamento), il tempo di calcolo viene notevolmente ridotto, poiché i subspot vengono valutati un'unica volta.*

All'interno delle simulazioni eseguite nel presente lavoro di tesi, il valore di molteplicità è stato impostato generalmente a 2 (3 nei casi in cui si è reso necessario avere un calcolo più preciso di $\overline{WEPL}$), poiché utilizzando quest'ultimo si ottiene già un buon numero di subspot da conteggiare all'interno della media, senza però andare a rallentare eccessivamente l'intero computo per un paziente[34]. Inoltre, utilizzare un numero troppo elevato di subspot per la media potrebbe rivelarsi addirittura controproducente, perché piccoli dettagli o variazioni circoscritte ad alcune zone all'interno del volume CT potrebbero essere eccessivamente smussati da un processo di mediazione su molti elementi.

In figura 6.10, è riportato un esempio di una mappa 2D costruita con i valori WEPL dei subspot: si tratta del medesimo campo dello stesso paziente già considerato in figura 6.4, nella quale, però, era stata raffigurata la mappa dei soli spot.

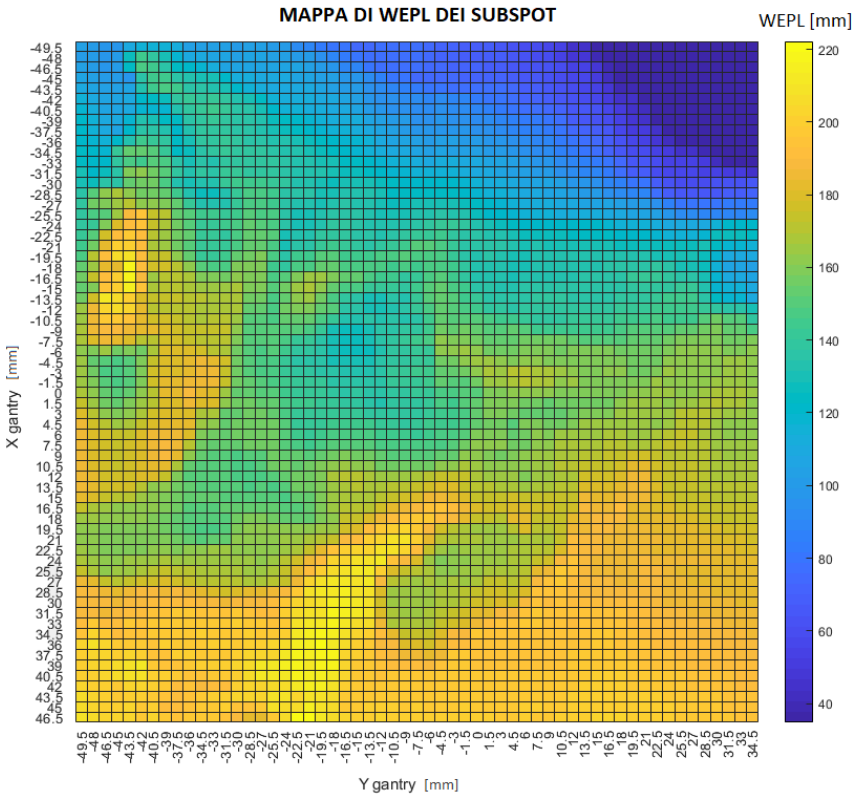

Fig. 6.10 *– Esempio di mappa 2D di valori WEPL dei subspot simulati.*

[34] Si tenga presente che, per un trattamento nella regione corporea della testa, l'estensione trasversale massima di un campo pianificato è mediamente compresa fra 6 e 12 cm in entrambe le direzioni x e y del SdR gantry (vedi figura 6.4). Per un trattamento della regione toracica o pelvica, l'estensione arriva mediamente anche fino a 17 cm.
Nella simulazione, all'interno di tali intervalli deve essere rappresentata la griglia di subspot con passo millimetrico o sub-millimetrico (in base a M) e per ognuno di essi deve essere calcolato il valore di WEPL secondo il metodo illustrato nel paragrafo 6.1.2. Infine, nell'analisi della CT di un paziente, tali operazioni devono essere ripetute per ogni campo del trattamento pianificato.

Infine, una volta stabiliti il numero e la posizione dei subspot corretti da considerare per il calcolo del $\overline{\text{WEPL}}$ di ogni spot reale del piano, si analizzi il metodo utilizzato per eseguire la media.
Dal momento che l'intensità del fascio reale in sezione trasversale è ben approssimata da una distribuzione gaussiana, nella simulazione ciò è stato riprodotto applicando un filtro gaussiano all'interno dell'area circolare di raggio R, che rappresenta la dimensione del fascio: dunque, il WEPL di ogni subspot, che entra nel calcolo del $\overline{\text{WEPL}}$ dello spot considerato, viene moltiplicato per un fattore gaussiano che pesi adeguatamente il suo contributo in relazione alla sua distanza dallo spot reale.
Date le coordinate in SdR gantry di uno spot $P_{spot} = (x_{spot}, y_{spot})$ e di un subspot corretto $P_{subspot} = (x_{subspot}, y_{subspot})$, la distanza r fra essi è data da:

$$r = \sqrt{(x_{spot} - x_{subspot})^2 + (y_{spot} - y_{subspot})^2} \tag{6.35}$$

Si ricordi che i subspot corretti sono quelli per cui è valida la condizione: r≤R, ovvero quelli che sono contenuti all'interno della sezione circolare attorno allo spot.
Grazie a r, ora, è possibile calcolare il fattore gaussiano WF (*weighting factor*) da attribuire al subspot:

$$WF(r) = e^{-\frac{r^2}{2\sigma^2}} \tag{6.36}$$

In definitiva, il valore medio $\overline{\text{WEPL}}$ di uno spot pianificato può essere calcolato a partire dai valori WEPL dei relativi subspot nel seguente modo:

$$\overline{WEPL}_{spot} = \frac{\sum_{i=1}^{N_{subspot}} WF_i \cdot WEPL_{subspot,i}}{\sum_{i=1}^{N_{subspot}} WF_i} \tag{6.37}$$

con $N_{subspot} = 89$ se M=2, mentre $N_{subspot} = 185$ se M=3.
In questo modo, dopo aver calcolato il $\overline{\text{WEPL}}$ di ogni spot del piano di trattamento, è possibile creare per essi una nuova mappa 2D, in cui il valore medio dello spot viene disposto nella mappa in relazione alle sue coordinate. In figura 6.11 è riportata come esempio la mappa 2D degli spot del piano, stavolta in termini di valori WEPL mediati, dello stesso paziente già visionato precedentemente.

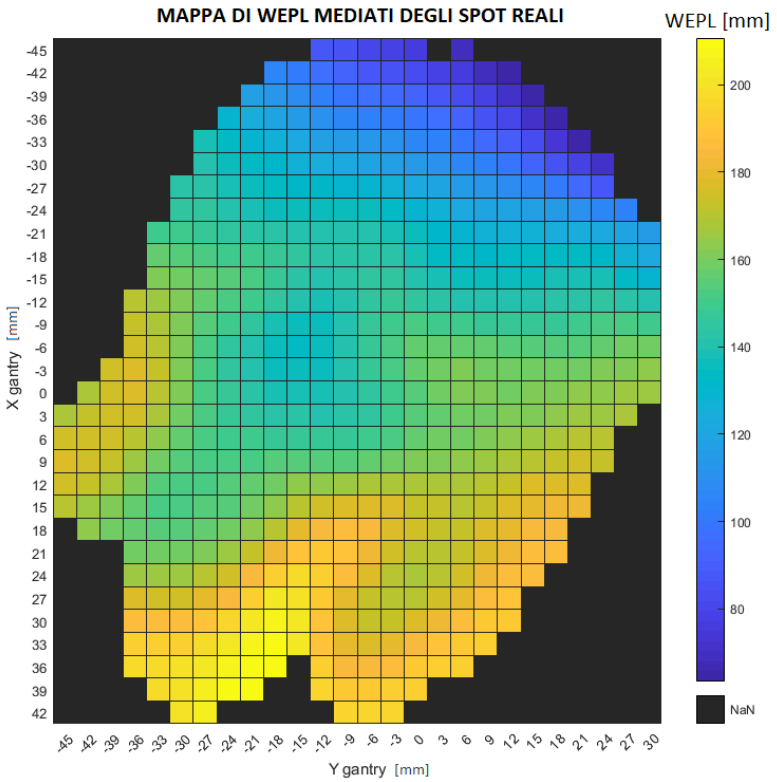

Fig. 6.11 *– Esempio di mappa 2D di valori WEPL mediati ($\overline{WEPL}$) degli spot del piano di trattamento.*

Visivamente, la mappa in figura 6.11 è simile a quella illustrata precedentemente in figura 6.4 (si tratta del medesimo campo dello stesso paziente), ma concettuamente le due sono state calcolate in modo completamente diverso: i valori contenuti all'interno della seconda sono semplicemente i WEPL degli spot del piano, ottenuti calcolando tali valori lungo i raggi tracciati all'interno del volume CT come semplici semirette, trascurando la reale dimensione del fascio; nella mappa riportata in figura 6.11, invece, il cammino acqua-equivalente di ogni spot è stato mediato con quello dei subspot circostanti, contenuti all'interno di una determinata sezione circolare, che rappresentasse la reale dimensione trasversale del fascio. In quest'ultimo caso, dunque, a ogni spot (ovvero a ogni pixel della mappa) è assegnato un valore medio $\overline{WEPL}$.
Ai fini del presente lavoro, tutti i confronti e le analisi, che verranno presentati d'ora in poi, sono stati svolti studiando le mappe 2D costruite a partire dai valori $\overline{WEPL}$ degli spot irraggiati.

6.3 RUMORE ELETTRONICO DELL'ARIA E SCONTORNAMENTO ESTERNO DEL PAZIENTE

Si è visto come l'esame CT costituisca l'elemento fondamentale di partenza per l'elaborazione di una terapia adronica adeguata. Come già accennato nei capitoli

precedenti, prima di creare o riproiettare un piano di trattamento sulla CT di un paziente, questa viene studiata dai medici e fisici medici, che disegnano su di essa, per ciascuna fetta, i contorni dei vari target radioterapici, degli organi a rischio e anche della superficie esterna del paziente. Tutte le informazioni e le relative strutture sono salvate e riportate all'interno del file RT-STRUCT, come visto nel paragrafo 4.3.
Si analizzi, ora, nello specifico la struttura che definisce il contorno della superficie esterna del paziente. Essa è solitamente denominata 'skin' o 'pelle' in *ROI Name* (riferimento 6, paragrafo 4.3.1) ed è univocamente identificata dalla voce 'EXTERNAL' nel tag *RT ROI Observation Sequence* (riferimento 7, paragrafo 4.3.1).
Essa è disegnata nella CT al fine di delimitare il volume scansionato del paziente rispetto all'aria circostante. In fase di pianificazione del trattamento, si utilizza per eliminare eventuali artefatti o fonti di errore presenti all'esterno o in corrispondenza della superficie del volume del paziente, cancellando nella CT tutto ciò che non è contenuto all'interno del contorno di tale struttura. Infatti, può spesso capitare di vedere nel volume ricostruito CT effetti di distorsione di varia tipologia, generati dalle fonti di errore già discusse nel paragrafo 4.2.3. I problemi più frequentemente riscontrati attorno alla superficie del paziente sono dovuti a:

- rigature causate da effetti di beam hardening;
- leggeri aloni legati alle metodiche di ricostruzione delle immagini;
- fluttuazioni statistiche nel valore HU dell'aria che circonda il paziente, causate dal rumore elettronico di fondo.

A tal proposito, per eliminare o limitare tali fonti di errore durante la fase di pianificazione del trattamento, si trascura tutto ciò che si trova all'esterno dei contorni definiti in tale struttura: le fluttuazioni e le distorsioni presenti fuori dal volume del paziente vengono così annullate, imponendo il valore dei relativi voxel a -1024 HU, ovvero il valore nominale calibrato per l'aria (vedi tab. 4.2). Tale tecnica è stata, di conseguenza, adottata anche all'interno del presente lavoro di tesi con il medesimo scopo. Di seguito, prima di analizzare come ciò è stato realizzato all'interno delle simulazioni, si mostrano rapidamente i risultati ottenuti da alcuni esperimenti eseguiti sul fantoccio CIRS per valutare l'entità del potenziale errore associato ai problemi appena presentati.

6.3.1 SCANSIONI SEQUENZIALI RIPETUTE AL FANTOCCIO CIRS

Per valutare come le distorsioni presenti all'esterno della superficie del paziente e soprattutto le fluttuazioni del valore HU dell'aria possano influire nel calcolo dello spessore acqua-equivalente integrato del paziente lungo le varie traiettorie di irraggiamento del fascio (spot pianificati e subspot della simulazione), sono state eseguite in sequenza delle CT di prova al fantoccio CIRS, il fantoccio che viene utilizzato anche per eseguire la calibrazione HU-WEPL.
Dopo aver posizionato il CIRS sul lettino, sono state ripetute in sequenza 5 scansioni CT, senza modificare la posizione del fantoccio. Ognuna delle scansioni è stata poi analizzata

e confrontata con le altre, facendo particolare attenzione al volume ricostruito attorno a quello del fantoccio.
Per valutare l'entità del rumore elettronico presente nelle immagini CT, in ciascuna scansione sono state prese a campione 5 regioni attorno al fantoccio (regioni A, B, C, D1 e D2), contenenti solo aria.
In figura 6.12 sono rappresentate le regioni che sono state selezionate ed analizzate, mentre in tabella 6.2 è riportato il numero di voxel contenuti in ciascuna di esse.

REGIONE	NUMERO DI VOXEL CONTENUTI
A	336·651
B	1·112·616
C	1·048·866
D1 e D2	442·980
INTERO VOLUME SCANSIONATO	11·392·668

Tab. 6.2 *– Numero di voxel contenuti nelle regioni selezionate all'interno delle CT al fantoccio CIRS per valutare le fluttuazioni dovute al rumore elettronico.*

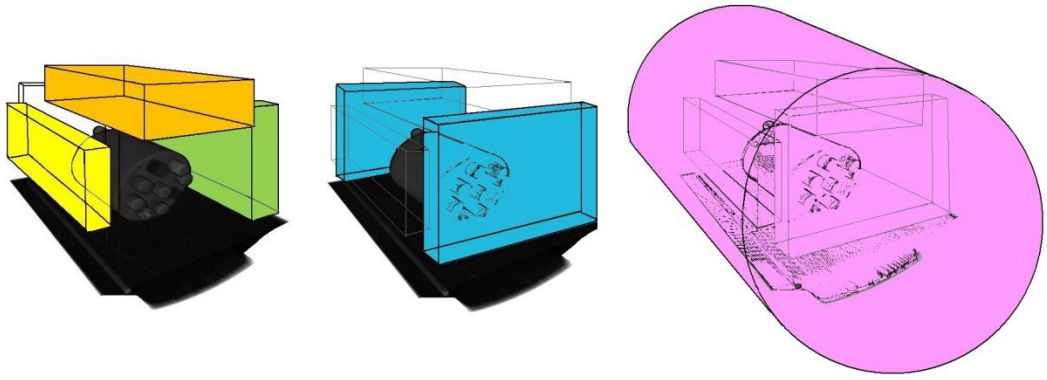

Fig. 6.12 *– Rappresentazione delle regioni selezionate all'interno delle CT al fantoccio CIRS per valutare le fluttuazioni dovute al rumore elettronico.*

Prima di tutto, ogni scansione è stata analizzata singolarmente, al fine di valutare le fluttuazioni medie dell'aria all'interno della stessa CT: per ognuna delle regioni A, B, C, D1 e D2 è stato calcolato il valore medio $\overline{HU}$ e la relativa deviazione standard σ a partire dai valori HU di tutti i voxel compresi nella medesima regione. I risultati ricavati dalle 5 scansioni singole sono riportati in tabella 6.3.

Regione	CIRS 1		CIRS 2		CIRS 3		CIRS 4		CIRS 5	
	$\overline{HU}$	σ	$\overline{HU}$	σ	$\overline{HU}$	σ	$\overline{HU}$	σ	$\overline{HU}$	σ
A	-1003.01	2.39	-1003.23	2.37	-1003.18	2.42	-1003.12	2.41	-1003.09	2.36
B	-1000.66	2.02	-1000.87	2.03	-1000.88	2.06	-1000.77	2.06	-1000.69	2.04
C	-1003.04	2.36	-1003.24	2.36	-1003.27	2.40	-1003.17	2.39	-1003.07	2.37
D1	-1002.26	1.85	-1002.24	1.86	-1002.18	1.87	-1002.11	1.87	-1002.11	1.84
D2	-1002.16	1.74	-1002.10	1.78	-1002.06	1.76	-1001.98	1.75	-1002.00	1.75
TOT	-1002.04	2.34	-1002.18	2.34	-1002.17	2.36	-1002.08	2.36	-1002.02	2.34

Tab. 6.3 *– Calcolo del valore medio di HU e della relativa deviazione standard all'interno di ciascuna delle regioni selezionate, per ognuna delle scansioni ripetute al fantoccio. Tutti i valori riportati sono in unità [HU].*

Ogni scansione è indicata come 'CIRS' seguita dal numero della scansione. Oltre ai valori per le 5 regioni valutate separatamente, sono riportati anche quelli ottenuti unendo tutti i voxel di tutte le regioni in un unico computo (voce 'TOT' nella tabella).
Come si nota, le σ sono abbastanza contenute (quella complessiva è attorno a 2.35), quindi si possono avere delle fluttuazioni nel valore HU ricostruito dell'aria indicativamente pari a:

$$\overline{HU} \pm 2\sigma \;=\; -1002.1 \pm 4.7 \;\; [HU] \tag{6.38}$$

L'intervallo determinato da $\pm 2\sigma$ non è estremamente ampio, ma il problema principale risiede nel fatto che il valore $\overline{HU}$ non coincide esattamente con il valore HU di calibrazione impostato per l'aria, che risulta essere uguale a -1024. Nella simulazione, durante il calcolo di WEPL integrato lungo l'intero raggio che attraversa la CT, ciò può determinare un errore non trascurabile che va ad inficiare il calcolo dello spessore acqua-equivalente reale del paziente.
Si consideri, ad esempio, la scala di calibrazione associata all'utilizzo di ioni carbonio e modalità di acquisizione 'testa' in tabella 4.2: in questo caso, interpolando il valore HU=-1002.1 si ottiene il valore corrispondente WEPL=0.0338. Ipotizzando un raggio che nella simulazione percorre, ad esempio, un cammino geometrico di 500 mm (diametro del volume CT scansionato) tutto in aria, il suo cammino acqua-equivalente è pari a 16.88 mm (invece del valore 0.55 mm che si avrebbe nel caso in cui tutti i voxel attraversati dal raggio fossero impostati al valore nominale -1024 HU). Come si nota, si può avere una variazione notevole nel valore di WEPL integrato associato non ad una reale variazione anatomica del paziente, ma semplicemente al valore HU dell'aria e alle relative fluttuazioni all'interno della CT.

Successivamente, le varie CT sono state confrontate fra loro per valutare le fluttuazioni del valore del medesimo voxel durante scansioni sequenziali ripetute: ogni voxel è stato, dunque, confrontato con il voxel corrispondente nelle altre CT. Per fare ciò, si è presa a riferimento la prima CT e sono state calcolate e analizzate delle nuove matrici di voxel, ottenute dalla differenza fra le successive scansioni e la prima (CIRS n – CIRS 1). In

questo modo, in ciascuna delle nuove matrici sono state ottenute le differenze ΔHU, calcolate voxel per voxel, di una scansione ripetuta n rispetto alla CT 1.
Ognuna delle nuove matrici è stata poi analizzata in modo analogo a prima, determinando il valore medio $\overline{\Delta HU}$ e la relativa varianza σ^2 e anche la deviazione standard σ, il ΔHU minimo e massimo.
I risultati sono riportati in tabella 6.4. In questo caso, sono stati calcolati i valori anche per l'intero volume CT scansionato (voce 'CT intera' nella tabella, corrispondente alla regione evidenziata in rosa in figura 6.12).

CIRS 2 - CIRS 1					
Regione	$\overline{\Delta HU}$	σ^2	σ	ΔHU_{min}	ΔHU_{max}
A	-0.22	8.95	2.99	-16	16
B	-0.22	6.49	2.55	-15	14
C	-0.20	7.62	2.76	-15	15
D1	0.01	3.89	1.97	-10	11
D2	0.07	3.01	1.73	-10	9
CT intera	-0.16	37.57	6.13	-313	383

CIRS 3 - CIRS 1					
Regione	$\overline{\Delta HU}$	σ^2	σ	ΔHU_{min}	ΔHU_{max}
A	-0.18	9.90	3.15	-16	18
B	-0.23	6.83	2.61	-14	15
C	-0.22	8.13	2.85	-17	16
D1	0.08	4.42	2.10	-12	12
D2	0.11	3.26	1.81	-13	11
CT intera	-0.16	41.01	6.40	-409	354

CIRS 4 - CIRS 1					
Regione	$\overline{\Delta HU}$	σ^2	σ	ΔHU_{min}	ΔHU_{max}
A	-0.12	9.84	3.14	-16	17
B	-0.11	6.83	2.61	-15	16
C	-0.12	8.12	2.85	-16	17
D1	0.14	4.49	2.12	-11	13
D2	0.18	3.25	1.80	-12	11
CT intera	-0.10	37.32	6.11	-331	299

CIRS 5 - CIRS 1					
Regione	$\overline{\Delta HU}$	σ^2	σ	ΔHU_{min}	ΔHU_{max}
A	-0.08	9.34	3.06	-16	18
B	-0.04	6.71	2.59	-15	15
C	-0.02	7.87	2.81	-15	17
D1	0.14	4.15	2.04	-10	12
D2	0.16	3.14	1.77	-9	10
CT intera	-0.05	32.51	5.70	-281	317

Tab. 6.4 *– Calcolo del valore medio di HU, della relativa varianza e deviazione standard, e dei valori HU minimi e massimi all'interno di ciascuna delle regioni selezionate, per ogni matrice di voxel data dalla differenza fra la scansione presa in considerazione e quella di riferimento (CT 1). Tutti i valori riportati sono in unità [HU].*

Come si può notare, stavolta la deviazione σ associata alle fluttazioni dell'aria (regioni A, B, C, D1 e D2) è leggermente più elevata rispetto al caso precedente, quindi si ha un intervallo più ampio di valori HU attorno al valore medio. Di conseguenza, qui l'errore sullo spessore acqua-equivalente integrato sarebbe anche maggiore rispetto a quanto calcolato in precedenza.
Si osservi che $\overline{\Delta HU}$ è approssimativamente zero in tutti i casi, dunque si tratta effettivamente di un fenomeno di un rumore elettronico di fondo a media nulla.
Infine all'interno dell'intera CT, si riscontra una fluttuazione di valori HU molto più elevata rispetto ai casi precedenti (σ pari a circa 6.1 HU): questo valore è da imputare solo in parte al rumore elettronico presente nelle scansioni e principalmente a effetti di bordo associati al fantoccio stesso; questi ultimi possono essere dovuti a piccoli errori di

posizionamento del lettino durante l'acquisizione CT o piccoli spostamenti indesiderati del fantoccio, se questo non è stato fissato saldamente: soprattutto in corrispondenza delle interfacce fra le superfici del fantoccio e l'aria, infatti, anche un minimo spostamento può causare differenze elevate nei valori HU dei voxel ricostruiti, come visibile in tabella 6.4 per le voci ΔHU_{min} e ΔHU_{max} . In figura 6.13, sono riportate delle immagini di sezioni longitudinali del fantoccio che mostrano l'entità di tali effetti di bordo all'interno delle scansioni analizzate.

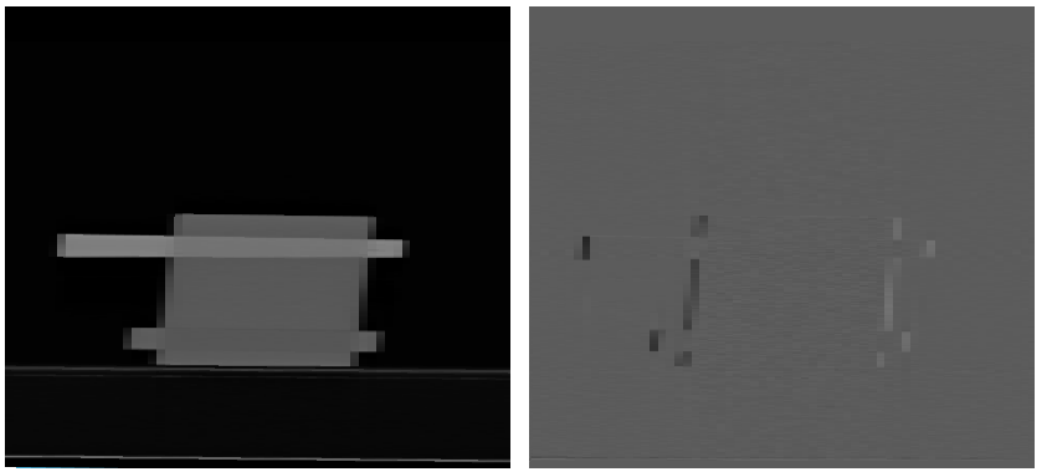

Fig. 6.13 *– A sinistra: sezione longitudinale del fantoccio CIRS, rappresentata a partire dalla matrice di voxel della seconda scansione (CIRS2). A destra: rappresentazione della medesima sezione longitudinale della matrice differenza CIRS2 – CIRS1; in questo modo sono visibili gli effetti di bordo associati ad uno spostamento indesiderato del fantoccio nelle due scansioni. In grigio si hanno le regioni a ΔHU=0, in nero quelle a ΔHU<0 e in bianco a ΔHU>0.*

In definitiva, il rumore elettronico e il valore $\overline{HU}$ misurato dell'aria (diverso da quello di calibrazione) possono essere facilmente corretti impostando a -1024 il valore HU di ogni voxel che si trova al di fuori dei contorni della struttura 'EXTERNAL' del paziente. Invece, per quanto riguarda il rumore elettronico presente all'interno del volume del fantoccio o del paziente, esso non può essere corretto; è vero che si tratta di fluttuazioni a media nulla, ma bisogna ricordare che la conversione da valori HU a valori WEPL non è esattamente lineare: questo può introdurre effetti di debole non linearità che portano le varie fluttuazioni a non essere più perfettamente bilanciate fra loro. Questa è, dunque, una delle fonti di errore da tenere in considerazione.
Infine, anche per gli effetti di bordo non è possibile applicare correzioni. Nel caso di un paziente, sarà necessario prestarvi attenzione quando si procederà alla registrazione della CT di rivalutazione sulla CT iniziale mediante il procedimento descritto nel paragrafo 6.4 e durante l'analisi e l'interpretazione dei risultati finali.

6.3.2 SCONTORNAMENTO DEL VOLUME DEL PAZIENTE NELLA SIMULAZIONE

Dal paragrafo precedente è emerso come sia importante, all'interno delle immagini CT ricostruite, separare il volume reale del paziente dall'aria circostante, al fine di eliminare gli errori legati alle fluttuazioni del valore HU di quest'ultima. Questo metodo viene utilizzato anche dai fisici medici durante la fase di pianificazione del trattamento, sfruttando il contorno della superficie esterna da loro disegnato sulla CT.
Si analizzi ora come è stato eseguito lo scontornamento esterno del paziente all'interno della simulazione. Ovviamente tale operazione deve essere effettuata sulla CT prima di eseguire l'algoritmo di calcolo dei WEPL descritto nel paragrafo 6.2.2.
Il punto di partenza per eseguire lo scontornamento è la struttura 'EXTERNAL' del file DICOM RT-STRUCT del paziente. All'interno del tag *ROI Contour Sequence* (riferimento 8, paragrafo 4.3.1) associato a tale struttura, sono presenti diversi item, ognuno dei quali contiene le informazioni relative ad un contorno della struttura. Ciascun contorno è disegnato all'interno di una fetta assiale della CT ed è descritto da una sequenza di punti campionati lungo di esso e contenuti nel tag *Contour Data* (riferimento 8.3, paragrafo 4.3.1): congiungendo in ordine i punti con una linea spezzata è possibile rappresentare il contorno all'interno della fetta CT.
Come al solito, è necessario associare alla matrice di voxel del volume CT una griglia di coordinate. Dal momento che le coordinate (x,y,z) dei punti del contorno sono fornite in SdR DICOM del paziente, si costruisce una griglia di coordinate con tale SdR. I set di piani del reticolo possono essere o ricalcolati analogamente al sistema di equazioni 6.14 a partire dall'IPP oppure semplicemente traslando le coordinate già calcolate dei tre set del sistema 6.14 di $+\overrightarrow{\imath so}$.[35]
Una volta stabiliti i set di piani X, Y e Z del reticolo, è possibile individuare i contorni della struttura all'interno della griglia. Al fine di mantenere solo la porzione di CT utile dopo lo scontornamento e annullare tutti i voxel che si trovano fuori dalla struttura 'EXTERNAL', i contorni vengono tracciati all'interno di una matrice composta solo di 0 e 1 chiamata *Contour Volume*, di dimensioni uguali alla matrice di voxel CT: alla fine del procedimento, moltiplicando puntualmente la matrice CT con la matrice *Contour Volume* adeguatamente costruita, quest'ultima permetterà di selezionare solamente la porzione di CT contenuta all'interno dei contorni della struttura.
Si analizzi passo a passo l'algoritmo.
Inizialmente *Contour Volume* è una matrice di dimensioni uguali alla matrice CT e riempita solo con valori 0.
Si consideri un contorno per volta, scegliendo in ordine gli item di *ROI Contour Sequence.* Dal momento che ogni contorno è disegnato in una fetta della CT, le coordinate $z_{d,\,contour}$ dei punti del medesimo contorno sono tutte uguali. L'indice k che identifica la posizione della fetta all'interno della matrice di voxel CT e della matrice *Contour Volume* è dunque:

[35] Le due opzioni sono fondamentalmente uguali, perché si ricordi che nel paragrafo 6.1.2 il sistema DICOM del paziente era stato traslato di $-\overrightarrow{\imath so}$ (equazione 6.13) in modo da far coincidere l'isocentro con l'origine del SdR.

$$k = \ parte\ intera\left[1.5 \ + \ CDZ(3) \cdot \ \frac{z_{d,contour} - z_{IPP}}{StepZ}\right] \qquad (6.39)$$

La spezzata che congiunge due punti del contorno viene tracciata all'interno della matrice *Contour Volume* sfruttando l'algoritmo descritto nel paragrafo 6.1.1: ad ogni voxel che viene attraversato dal segmento così tracciato del contorno si assegna il valore 1. L'operazione viene ripetuta per ciascuna coppia di punti consecutivi presenti in *Contour Data*, in modo da tracciare un contorno chiuso di voxel con valore uguale a 1 in una fetta assiale di indice k di *Contour Volume*: *Contour Volume(: , : , k)* . [36]
A questo punto, utilizzando la funzione MATLAB *imfill(Contour Volume(: , : , k), 'holes')* è possibile assegnare il valore 1 anche a tutti i voxel contenuti all'interno del contorno disegnato in tale fetta di *Contour Volume*. Come esempio, in figura 6.14 sono riportate alcune immagini del procedimento di tracciamento del contorno esterno del paziente in una fetta assiale CT.

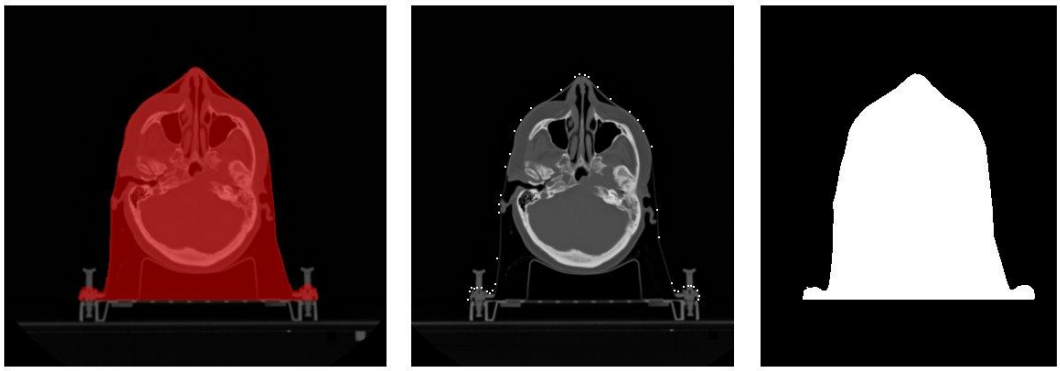

Fig. 6.14 *– A sinistra: immagine di una fetta della CT di un paziente con la rappresentazione del relativo contorno della struttura 'EXTERNAL' (in rosso), disegnato con un software per la visualizzazione e l'elaborazione delle immagini medicali. Al centro: immagine, ottenuta in MATLAB, della medesima fetta con la rappresentazione dei punti (in bianco) estratti dal file RT-STRUCT che definiscono il contorno. A destra: immagine, ottenuta in MATLAB, della rappresentazione della medesima fetta della matrice Contour Volume; la sagoma bianca definisce il contorno della struttura 'EXTERNAL' in tale fetta ed è stata ottenuta unendo in sequenza con una linea spezzata i punti evidenziati nell'immagine centrale e riempiendola (in bianco: voxel con valore 1; in nero: voxel con valore 0).*

Ripetendo tale procedimento per ognuno degli item (ovvero dei contorni) che compongono la struttura 'EXTERNAL', è possibile tracciare in *Contour Volume* l'intero volume scontornato del paziente. Alla fine, in tale matrice, ogni voxel a cui è assegnato il valore 1 è contenuto all'interno dei contorni della struttura e corrisponde ad un voxel della matrice CT contenente una porzione "utile" del volume del paziente, mentre i voxel con valore 0 sono quelli esterni alla struttura e che devono dunque essere annullati nella CT.

[36] Notazione utilizzata in MATLAB per selezionare gli elementi di una matrice: qui la matrice *Contour Volume* è una matrice tridimensionale, poiché è specificata da tre indici in parentesi; il segno *:* al posto dell'indice sta ad indicare l'insieme di tutti gli elementi di matrice specificati da quell'indice.

Moltiplicando puntualmente[37] la matrice CT del paziente con la matrice costruita *Contour Volume*, si ottiene una nuova matrice CT in cui è mantenuta intatta solamente la regione scontornata del volume del paziente, mentre la zona esterna viene annullata. Infine, impostando i voxel di quest'ultima a -1024 HU, il procedimento di scontornamento è completato.
La matrice CT così ottenuta è quella che deve essere utilizzata nella simulazione per calcolare correttamente i WEPL integrati al suo interno lungo le direzioni di irraggiamento del fascio.
Si noti che, come si vede dalla figura 6.14, in base a come sono stati disegnati i contorni della struttura, anche il lettino porta-paziente o una parte di esso possono essere cancellati durante lo scontornamento. In realtà, è desiderabile che esso venga eliminato durante questo processo, poiché se i raggi attraversassero anche solo una piccola parte di tale supporto si potrebbero avere errori di WEPL che inficerebbero i risultati calcolati.
Anche le porzioni del paziente nelle fette CT in cui non è stato disegnato alcun contorno vengono rimosse (vedasi figura 6.15). Al contrario di prima, però, questo può portare ad alcuni problemi, che verranno trattati nel paragrafo 6.5.

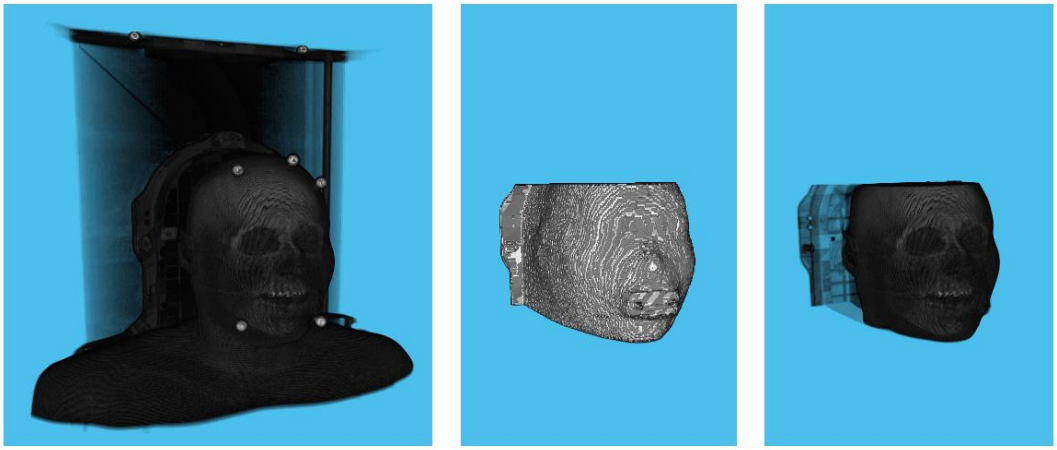

***Fig. 6.15** – A sinistra: ricostruzione tridimensionale della scansione CT di un paziente. Al centro: rappresentazione della matrice Contour Volume costruita a partire dalla struttura 'EXTERNAL' del paziente. A destra: ricostruzione tridimensionale del volume CT scontornato grazie alla matrice Contour Volume.*

[37] Il prodotto puntuale di due matrici è anche chiamato prodotto di Hadamard.

6.4 REGISTRAZIONE DI DUE CT NELLA SIMULAZIONE

L'obbiettivo principale del presente lavoro è quello di mettere a confronto le mappe di WEPL che si ottengono attraverso due diverse CT dello stesso paziente, al fine valutare l'evoluzione temporale della sua anatomia e di quella della neoplasia nel corso delle sedute adroterapiche.
Dal momento che le due CT sono acquisite in momenti diversi, la posizione del paziente sul lettino non è perfettamente identica e dunque le due CT non sono perfettamente sovrapponibili, nonostante venga utilizzata la maschera per l'immobilizzazione. Per confrontare le stesse aree e gli stessi punti all'interno delle due CT, dunque, si rende necessario eseguire un processo di registrazione computerizzata di queste, in modo da sovrapporle correttamente.
Di seguito, si analizzarà dapprima il metodo utilizzato dal software RayStation per eseguire e calcolare i parametri di registrazione di due CT e, successivamente, si vedrà come replicare la medesima trasformazione all'interno delle simulazioni implementate in MATLAB sfruttando i parametri calcolati da RayStation.

6.4.1 PROCESSO DI REGISTRAZIONE IN RAYSTATION

Come già accennato nel paragrafo 4.5, all'interno delle simulazioni eseguite, sono state utilizzate delle registrazioni di tipo 'RIGID' (riferimento 5.1, paragrafo 4.5.1) calcolate grazie al software RayStation 6, specifico per le procedure di compilazione di piani di trattamento e gestione di immagini medicali.
In esso è possibile impostare una CT di riferimento, che viene mantenuta ferma, e una CT mobile, che viene sovrapposta sulla prima: RayStation calcola poi automaticamente la trasformazione rigida da applicare, utilizzando algoritmi basati sui livelli di grigio dei due set di immagini (*gray level based registration*).
Dal momento che si tratta di registrazioni rigide, la trasformazione applicata è eseguita esclusivamente mediante rotazioni e traslazioni lungo gli assi principali del paziente (vedi figura 5.8 per l'orientamento degli assi).
RayStation utilizza nel suo ambiente di lavoro il SdR IEC del paziente e, solo al momento della compilazione del file DICOM di registrazione per l'esportazione delle informazioni, converte queste ultime in modo che siano coerenti con il SdR DICOM.
Si utilizzi, dunque, inizialmente il SdR IEC del paziente (*p*; vedi paragrafo 5.1.4). Per identificare le tre rotazioni e le tre traslazioni da applicare durante la registrazione rispetto a tale SdR, RayStation utilizza la seguente notazione:

- *Pitch*: rotazione attorno all'asse trasversale del paziente, ovvero attorno all'asse x_P;
- *Roll*: rotazione attorno all'asse longitudinale del paziente, ovvero attorno all'asse y_P;

- *Yaw*: rotazione attorno all'asse sagittale del paziente, ovvero attorno all'asse z_P;
- *RL:* traslazione lungo l'asse x_P (*RL: Right/Left* = x_P -/+);
- *IS*: traslazione lungo l'asse y_P (*IS: Inferior/Superior* = y_P -/+);
- *PA*: traslazione lungo l'asse z_P (*PA: Posterior/Anterior* = z_P -/+);

RayStation esegue la registrazione ottimizzando il valore da assegnare a ciascuno dei 6 gradi di libertà appena definiti.
È possibile descrivere ognuna delle rotazioni attraverso una matrice $3 \cdot 3$ adeguatamente costruita ($\underline{\underline{R}}_{yaw}$, $\underline{\underline{R}}_{pitch}$, $\underline{\underline{R}}_{roll}$). Moltiplicandole insieme, si ottiene un'unica matrice $\underline{\underline{R}}$ che combina le tre rotazioni attorno agli assi principali; le tre traslazioni RL, IS e PA, invece, costituiscono i tre elementi di un unico vettore traslazione $\vec{T}$:

$$\underline{\underline{R}} = \begin{bmatrix} R_{11} & R_{12} & R_{13} \\ R_{21} & R_{22} & R_{23} \\ R_{31} & R_{32} & R_{33} \end{bmatrix} \quad \text{e} \quad \vec{T} = \begin{bmatrix} T_1 \\ T_2 \\ T_3 \end{bmatrix} \tag{6.40}$$

In definitiva, la trasformazione applicata durante la registrazione può essere descritta da un'unica matrice $\underline{\underline{M}}$, di dimensione $4 \cdot 4$, così calcolata:

$$\underline{\underline{M}} = \begin{bmatrix} R_{11} & R_{12} & R_{13} & T_1 \\ R_{21} & R_{22} & R_{23} & T_2 \\ R_{31} & R_{32} & R_{33} & T_3 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \tag{6.41}$$

Si ricordi che l'ordine di applicazione è importante nel prodotto matriciale, poiché esso non è commutativo. L'ordine delle trasformazioni stabilito in RayStation è il seguente:

1) Spostamento negativo del centro di rotazione ($\vec{T}_c$), nel caso in cui sia necessario applicare le rotazioni attorno ad un punto diverso rispetto all'origine CT;
2) Rotazione *yaw* ($\underline{\underline{R}}_{yaw}$);
3) Rotazione *pitch* ($\underline{\underline{R}}_{pitch}$);
4) Rotazione *roll* ($\underline{\underline{R}}_{roll}$);
5) Spostamento positivo del centro di rotazione ($\vec{T}_c$), nel caso sia stato eseguito il punto 1;
6) Vettore traslazione $\vec{T}$.

La sequenza di applicazione delle matrici è dunque:

$$M = T\ T_c\ R_{roll}\ R_{pitch}\ R_{yaw}\ T_{-c} \tag{6.42}$$

Di default, il centro di rotazione è impostato nell'origine, quindi le trasformazioni associate ai punti 1 e 5 non sono teoricamente presenti.

Si analizzino ora le forme delle varie matrici prima nel caso si utilizzi il SdR IEC paziente, con cui lavora Raystation, e successivamente nel caso del SdR DICOM paziente, che viene

usato per la conversione dei dati in fase di esportazione delle informazioni all'interno di un file DICOM.

Matrici di registrazione in SdR IEC del paziente

Tenendo presente quanto visto finora, è possibile calcolare le tre matrici di rotazione e il vettore traslazione all'interno del SdR IEC del paziente in questo modo:

$$\underline{\underline{R_{yaw,p}}} = \begin{bmatrix} \cos(yaw) & -\sin(yaw) & 0 \\ \sin(yaw) & \cos(yaw) & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \tag{6.43}$$

$$\underline{\underline{R_{pitch,p}}} = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & \cos(pitch) & -\sin(pitch) \\ 0 & \sin(pitch) & \cos(pitch) \end{bmatrix} \tag{6.44}$$

$$\underline{\underline{R_{roll,p}}} = \begin{bmatrix} \cos(roll) & 0 & \sin(roll) \\ 0 & 1 & 0 \\ -\sin(roll) & 0 & \cos(roll) \end{bmatrix} \tag{6.45}$$

$$\vec{T}_p = \begin{bmatrix} RL \\ IS \\ PA \end{bmatrix} \tag{6.46}$$

Combinando le trasformazioni nell'ordine (6.42) impostato in RayStation, la matrice di registrazione che si ottiene è la seguente:

$$\underline{\underline{M_p}} = \begin{bmatrix} R_{11} & R_{12} & R_{13} & RL \\ R_{21} & R_{22} & R_{23} & IS \\ R_{31} & R_{32} & R_{33} & PA \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \tag{6.47}$$

con:

$$\begin{aligned} R_{11} &= \cos(roll)\cos(yaw) + \sin(pitch)\sin(roll)\sin(yaw) \\ R_{12} &= \cos(yaw)\sin(pitch)\sin(roll) - \cos(roll)\sin(yaw) \\ R_{13} &= \cos(pitch)\sin(roll) \\ R_{21} &= \cos(pitch)\sin(yaw) \\ R_{22} &= \cos(pitch)\cos(yaw) \\ R_{23} &= -\sin(pitch) \\ R_{31} &= -\cos(yaw)\sin(roll) + \cos(roll)\sin(pitch)\sin(yaw) \\ R_{32} &= \cos(roll)\cos(yaw)\sin(pitch) + \sin(roll)\sin(yaw) \\ R_{33} &= \cos(pitch)\cos(roll) \end{aligned}$$

Matrici di registrazione in SdR DICOM del paziente

Si consideri ora il SdR DICOM del paziente (*d*; paragrafo 5.1.5). Tenendo presente come sono state definite in RayStation le trasformazioni per i 6 gradi di libertà e ricordando la

relazione che lega tale SdR con il SdR IEC del paziente, si ottengono nel SdR DICOM le seguenti matrici per le tre rotazioni e il vettore per le tre traslazioni:

$$\underline{\underline{R_{yaw,d}}} = \begin{bmatrix} \cos(yaw) & 0 & -\sin(yaw) \\ 0 & 1 & 0 \\ \sin(yaw) & 0 & \cos(yaw) \end{bmatrix} \tag{6.48}$$

$$\underline{\underline{R_{pitch,d}}} = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & \cos(pitch) & -\sin(pitch) \\ 0 & \sin(pitch) & \cos(pitch) \end{bmatrix} \tag{6.49}$$

$$\underline{\underline{R_{roll,d}}} = \begin{bmatrix} \cos(roll) & -\sin(roll) & 0 \\ \sin(roll) & \cos(roll) & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \tag{6.50}$$

$$\vec{T}_d = \begin{bmatrix} RL \\ -PA \\ IS \end{bmatrix} \tag{6.51}$$

Combinando queste nell'ordine (6.42) impostato in RayStation, la matrice di registrazione che si ottiene è la seguente:

$$\underline{\underline{M_d}} = \begin{bmatrix} R_{11} & R_{12} & R_{13} & RL \\ R_{21} & R_{22} & R_{23} & -PA \\ R_{31} & R_{32} & R_{33} & IS \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \tag{6.52}$$

con:

$$\begin{aligned} R_{11} &= \cos(roll)\cos(yaw) + \sin(pitch)\sin(roll)\sin(yaw) \\ R_{12} &= -\cos(pitch)\sin(roll) \\ R_{13} &= \cos(yaw)\sin(pitch)\sin(roll) - \cos(roll)\sin(yaw) \\ R_{21} &= \cos(yaw)\sin(roll) - \cos(roll)\sin(pitch)\sin(yaw) \\ R_{22} &= \cos(pitch)\cos(roll) \\ R_{23} &= -\cos(roll)\cos(yaw)\sin(pitch) - \sin(roll)\sin(yaw) \\ R_{31} &= \cos(pitch)\sin(yaw) \\ R_{32} &= \sin(pitch) \\ R_{33} &= \cos(pitch)\cos(yaw) \end{aligned}$$

6.4.2 UTILIZZO DELLA MATRICE DI REGISTRAZIONE NELLA SIMULAZIONE

La matrice di registrazione $\underline{\underline{M}}$, calcolata con RayStation, rappresenta la trasformazione matematica necessaria per sovrapporre geometricamente le due CT del paziente. In base al SdR utilizzato (IEC o DICOM), è necessario applicare la relativa matrice di registrazione (6.47 o 6.52).

Una volta calcolati tutti i parametri di registrazione con RayStation, è possibile esportarli inserendoli in un file DICOM apposito. Quest'ultimo può essere sfruttato per riprodurre la medesima registrazione all'interno della simulazione implementata in MATLAB, estreando le informazioni necessarie elencate nel paragrafo 4.5.1.
All'interno delle simulazioni il processo di registrazione è fondamentale, poiché consente di sovrapporre la CT di rivalutazione del paziente alla sua CT iniziale, in modo che le mappe di WEPL siano tracciate per le due CT calcolando gli spessori acqua-equivalenti lungo le medesime traiettorie nel volume del paziente. Nella CT iniziale, infatti, i raggi del fascio sono tracciati direttamente a partire dalle informazioni del piano di trattamento costruito ad hoc su tale CT. Per poter tracciare le medesime traiettorie all'interno della CT di rivalutazione, occorre sovrapporre geometricamente quest'ultima alla CT iniziale mediante la registrazione calcolata da RayStation.
Nella simulazione si verifica, innanzitutto, che Raystation, durante la sequenza 6.42 di trasformazioni, abbia eseguito le rotazioni attorno all'origine CT e non attorno ad un punto diverso. Si ricalcola manualmente la matrice a partire dai valori impostati per i sei gradi di libertà e la si confronta con la matrice di registrazione di RayStation: se le due sono uguali, significa che il centro di rotazione è stato fissato correttamente nell'origine e la registrazione può essere replicata in MATLAB; in caso contrario, il centro di rotazione è stato traslato in un punto diverso, ma senza conoscerne la posizione, non è possibile riprodurre la registrazione in MATLAB.
Una volta accertata la posizione del centro di rotazione, può iniziare il processo di sovrapposizione delle CT nella simulazione.
Dal momento che traslare e soprattutto ruotare l'intera matrice di voxel della CT di rivalutazione è un procedimento estremamente complesso e affetto da approssimazioni nel calcolo dei nuovi valori da assegnare a ciascun voxel, si è preferito trasformare i raggi del fascio dalla CT iniziale a quella di rivalutazione, anziché movimentare quest'ultima per sovrapporla alla prima. Applicando l'inversa della matrice di registrazione nella CT iniziale ai raggi che definiscono le traiettorie di irraggiamento del fascio, si ottiene il medesimo risultato che si avrebbe con la registrazione diretta.
Se si moltiplicano le coordinate del punto sorgente e dei punti che definiscono spot e subspot nella CT iniziale per la matrice inversa $\underline{\underline{M}}^{-1}$, si ottengono le coordinate di tali punti registrati nella CT di rivalutazione, con i quali è possibile tracciare in quest'ultima le stesse traiettorie del fascio:

$$\overrightarrow{source}_d(RIV) = \underline{\underline{M_d^{-1}}}\ \overrightarrow{source}_d(INIZ) \tag{6.53}$$

$$\overrightarrow{spot}_d(RIV) = \underline{\underline{M_d^{-1}}}\ \overrightarrow{spot}_d(INIZ) \tag{6.54}$$

$$\overrightarrow{subspot}_d(RIV) = \underline{\underline{M_d^{-1}}}\ \overrightarrow{subspot}_d(INIZ) \tag{6.55}$$

Ora, scontornando il volume del paziente nella CT di rivalutazione, come mostrato nel paragrafo 6.3.2, e applicandovi l'algoritmo descritto nel paragrafo 6.1.1, è possibile

tracciare la traiettoria del fascio passante per ognuno degli spot e subspot registrati nella simulazione. [38]

In questo modo si possono costruire anche per la CT di rivalutazione le mappe di WEPL dei subspot e, infine, quelle dei $\overline{WEPL}$ degli spot reali, come mostrato nel paragrafo 6.2.2. Per semplicità, si inseriscono anche negli assi delle mappe della CT di rivalutazione le coordinate in SdR gantry di spot e subspot iniziali, prima di essere trasformati con la registrazione: così le coordinate dei pixel nelle mappe iniziali e rivalutate sono uguali e le mappe sono facilmente confrontabili fra loro.

In definitiva, per ciascuna delle due CT si ottengono delle mappe analoghe, calcolate tracciando le medesime traiettorie di irraggiamento nei due volumi. Dal confronto di tali mappe, è possibile determinare se si sono verificate variazioni anatomiche del paziente e l'entità di tali modifiche in termini di spessore acqua-equivalente.

6.5 LIMITAZIONI LEGATE ALL'UTILIZZO COMBINATO DI SCONTORNAMENTO ESTERNO E REGISTRAZIONE DEL PAZIENTE

Lo scontornamento esterno del volume del paziente nelle due CT e la corretta registrazione di queste sono entrambi passaggi fondamentali all'interno della simulazione, affinchè si possano ottenere risultati veritieri e paragonabili per le due CT messe a confronto.

Lo scontornamento limita il volume del paziente nelle CT esclusivamente a quello contenuto all'interno dei contorni della struttura 'EXTERNAL', mentre la registrazione permette di orientare correttamente i fasci diretti sul volume bersaglio nella CT di rivalutazione. Bisogna prestare attenzione, però, perché l'utilizzo combinato di questi due procedimenti può portare a risultati che richiedono qualche accorgimento particolare per essere ben interpretati ed utilizzati.

[38] Si noti che se fosse stato utilizzato il metodo della registrazione diretta della CT di rivalutazione su quella iniziale, poi non sarebbe stato possibile applicare l'algoritmo del paragrafo 6.1.1 per il calcolo delle intersezione dei raggi del fascio con i voxel della CT di rivalutazione: i tre set di piani, che definiscono il reticolo di quest'ultima, non sarebbero più stati descrivibili da un'equazione del tipo x=cost, y=cost o z=cost come richiesto dall'algoritmo. Quindi, l'utilizzo della registrazione inversa è una scelta obbligata all'interno della simulazione.

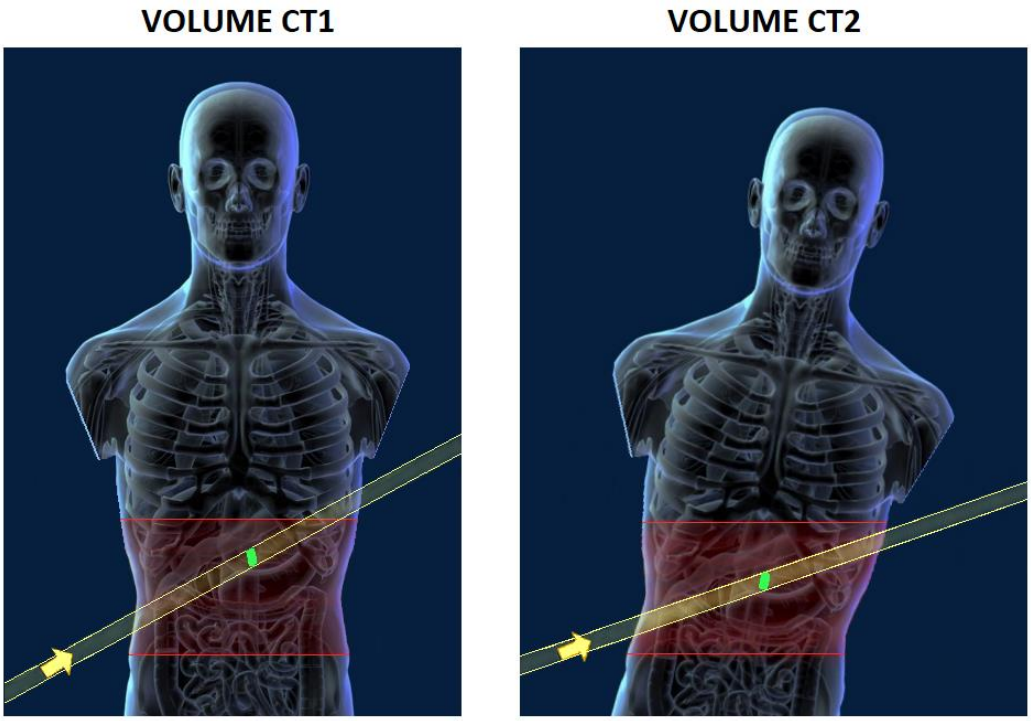

Fig. 6.16 *– Le due immagini simulano il tracciamento delle medesime traiettorie di irraggiamento (in giallo) all'interno di due diverse CT dello stesso paziente. Il bersaglio tumorale è raffigurato in verde, lungo la traiettoria del fascio. Le regioni evidenziate in rosso rappresentano il volume del paziente scontornato attraverso la struttura 'EXTERNAL'. Come si può osservare, nella CT1 il fascio esce prima dal bordo della struttura che non dalla superficie reale del paziente: questo rappresenta un artefatto di simulazione che ne inficia il risultato.*

Si osservi la figura 6.16, che illustra l'irraggiamento lungo le medesime traiettorie all'interno del volume del paziente in due CT diverse. Come si può notare, la posizione del paziente nella seconda CT è leggermente inclinata rispetto alla prima. Le zone evidenziate in rosso identificano la porzione di volume scontornato del paziente; si ricordi che, nella simulazione, tutto ciò che si trova al di fuori di esse viene cancellato durante l'esecuzione dell'algoritmo del paragrafo 6.3.2. In giallo è evidenziata la medesima direzione di irraggiamento nelle due immagini; nella seconda CT la traiettoria è stata tracciata dopo aver applicato correttamente il processo di registrazione: in questo modo il fascio attraversa gli stessi punti e colpisce lo stesso bersaglio (in verde) all'interno del paziente, indipendentemente da eventuali inclinazioni della sua posizione.
Affinchè i risultati delle mappe ottenute dalle due CT siano corretti e confrontabili, bisogna verificare che il fascio attraversi tutto il corpo del paziente prima di uscire dal contorno della struttura esterna, come avviene nella CT2 ma non nella CT1.
Se il fascio esce prima da un contorno della struttura che non dalla superficie del paziente (CT1, in alto a destra), si trascura una porzione di tessuti e organi che sono in realtà presenti, ma che sono stati cancellati nella simulazione durante il processo di scontornamento. In questo caso, il risultato calcolato dalla simulazione non è veritiero e non può essere utilizzato per l'analisi. Se ciò si verifica per tutti i campi pianificati del

trattamento, il paziente non può essere considerato un caso di studio valido per le simulazioni di questo lavoro.
Quindi, per ogni campo di ciascun paziente è necessario effettuare i seguenti controlli:

- Se già all'interno della CT iniziale si rileva un'uscita del fascio non corretta (ovvero prima da un bordo della struttura 'EXTERNAL', che esclude quindi una porzione utile del volume del paziente), allora il campo di irraggiamento è da scartare ai fini della simulazione;
- Se, invece, nella CT iniziale il fascio esce correttamente dalla superficie posteriore del paziente, si può procedere con la registrazione delle traiettorie dei raggi e la verifica della corretta uscita del fascio anche nella CT di rivalutazione. Solo nel caso in cui esso attraversi correttamente l'intero volume del paziente in entrambe le CT, il campo di irraggiamento preso in considerazione può essere ritenuto valido ai fini della simulazione.

Purtroppo questo fenomeno è un artefatto di simulazione causato dall'utilizzo combinato del processo di scontornamento esterno del volume del paziente e della registrazione delle traiettorie di irraggiamento nella CT di rivalutazione. Si verifica con maggiore probabilità quando il trattamento è pianificato ed erogato con direzioni di irraggiamento molto inclinate e/o su regioni corporee molto estese (come la zona toracica o quella pelvica, dove il fascio deve percorrere un cammino geometrico elevato per attraversare l'intera sezione assiale del paziente).
Si ricordi, infine, che i contorni e le strutture utilizzati non sono stati creati ad hoc per tale tipo di simulazioni, ma sono quelli disegnati dai medici e fisici medici ai fini della pianificazione del trattamento realmente erogato, per il quale non è ovviamente necessario andare ad indagare il volume del paziente a profondità molto maggiori del bersaglio adroterapico, dal momento che il piano è studiato in modo che le particelle del fascio si fermino all'interno del volume tumorale. Dunque, all'interno delle simulazioni non è così raro imbattersi in casi di pazienti che devono essere esclusi dall'analisi poiché caratterizzati da tale tipo di artefatto di simulazione.

Capitolo 7

PRESENTAZIONE ED ANALISI DEI RISULTATI

In questo capitolo saranno presentati i risultati dei principali casi studio analizzati, con lo scopo di validare il metodo di misura su cui si basa l'He-Check, e le analisi svolte sul fantoccio rigido CATPHAN, al fine di stabilire la sensibilità del metodo di simulazione sviluppato all'interno del presente lavoro.

7.1 SENSIBILITÀ DEL METODO DI SIMULAZIONE

Prima di analizzare i pazienti selezionati, per valutare la bontà e l'affidabilità del metodo di simulazione elaborato, si è deciso di testare l'intero algoritmo su un fantoccio rigido.
Sono state eseguite alcune CT al fantoccio CATPHAN 600 al fine di simularne l'irraggiamento, analogamente a quanto avviene durante un trattamento adroterapico. Esso ha densità molto simile all'acqua e forma cilindrica, con al suo interno vari inserti differenti per forma e densità, disposti in modo da formare un pattern ben preciso e riconoscibile nelle ricostruzioni CT: questo permette di ottenere una buona precisione durante il processo di registrazione. In figura 7.1 è riportata un'immagine del fantoccio.

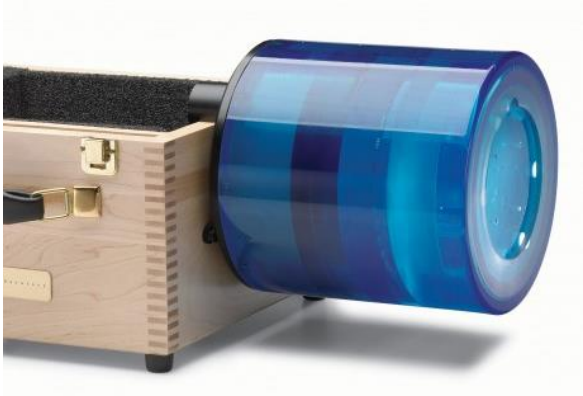

***Fig. 7.1** – Immagine del fantoccio CATPHAN 600.*

Sono state eseguite 3 diverse acquisizioni CT del fantoccio:

- una prima scansione con il fantoccio disposto orizzontalmente, dritto lungo il lettino, senza inclinazioni; tale posizione è stata assunta come quella di riferimento, analogamente alla situazione di un'ipotetica CT iniziale di un paziente;
- una seconda scansione, in cui il fantoccio è stato traslato di una quantità IS=4 cm e ruotato con un angolo yaw=+9° sul lettino rispetto alla posizione di riferimento;
- una terza CT, in cui il fantoccio è stato semplicemente ruotato con un angolo pitch=-2° sul lettino rispetto alla posizione di riferimento.

Negli ultimi due casi, il fantoccio è stato volutamente spostato attraverso sequenze note di trasformazioni, in modo da poter eseguire con RayStation il processo di registrazione rigida e verificare che la matrice di registrazione calcolata fosse coerente con gli spostamenti realmente applicati al fantoccio. Dunque, una volta acquisite, la seconda e la terza CT sono state registrate sulla prima (CT iniziale), analogamente a quanto viene fatto per le CT di rivalutazione di un paziente.

Inoltre, sempre tramite RayStation, per ciascuna delle tre scansioni è stata disegnata la struttura 'EXTERNAL' che separa la superficie del fantoccio dall'aria circostante. Per evitare di tagliare e cancellare bordi o piccole porzioni della superficie durante l'operazione di scontornamento nella simulazione (vedi paragrafo 6.3.2), il contorno disegnato in ciascuna fetta assiale del volume CT è stato esteso in direzione radiale aggiungendo un margine di sicurezza di 1 cm. [39]

È stato simulato l'irraggiamento del fantoccio con un piano di trattamento fittizio composto da due campi:

- campo 1: irraggiamento laterale del fantoccio, come se si avesse $\theta g=90°$ (linea orizzontale) e $\theta s=0°$;
- campo 2: irraggiamento frontale del fantoccio, come se si avesse $\theta g=90°$ (linea orizzontale) e $\theta s=270°$.

[39] Nella ricostruzione CT, i bordi degli elementi non sono netti e ben definiti, a causa dell'approssimazione intrinseca presente nel processo di discretizzazione in voxel e di assegnazione di un valore HU medio a ciascuno di essi. Soprattutto in presenza dei bordi curvi del fantoccio cilindrico si possono avere effetti di volume parziale. Dunque, è bene estendere il contorno in modo da includere l'intera sfumatura del bordo del fantoccio.

Per ognuno dei due campi, gli spot del trattamento sono stati collocati riempiendo interamente un'area rettangolare di estensione sufficiente da permettere di irradiare tutto il fantoccio, e non solamente un certo volume bersaglio al suo interno come si fa per un normale trattamento. In questo modo è stato possibile valutare direttamente errori ed artefatti causati dagli effetti di bordo sul fantoccio.

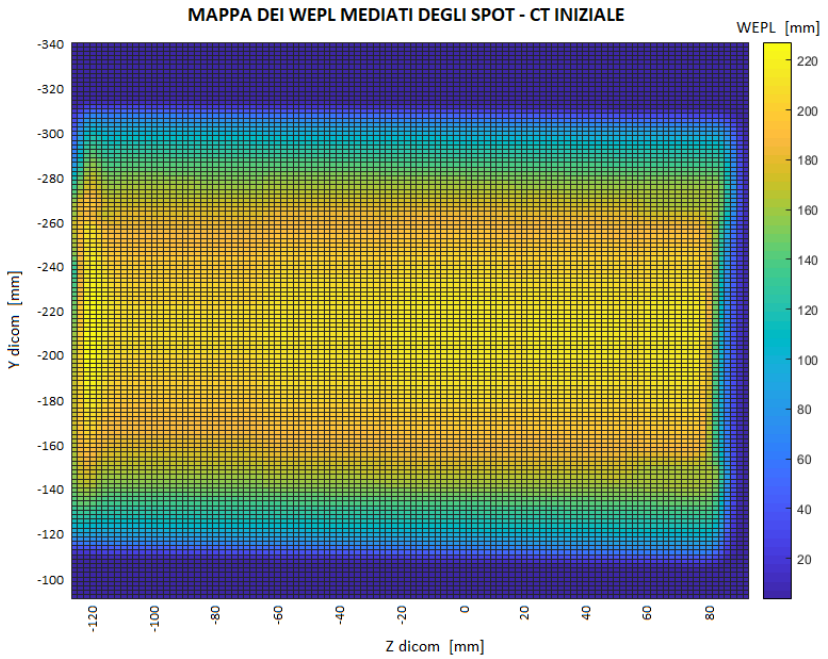

Fig. 7.2 *– Mappa dei WEPL mediati degli spot per il campo di irraggiamento laterale (campo 1) del fantoccio*

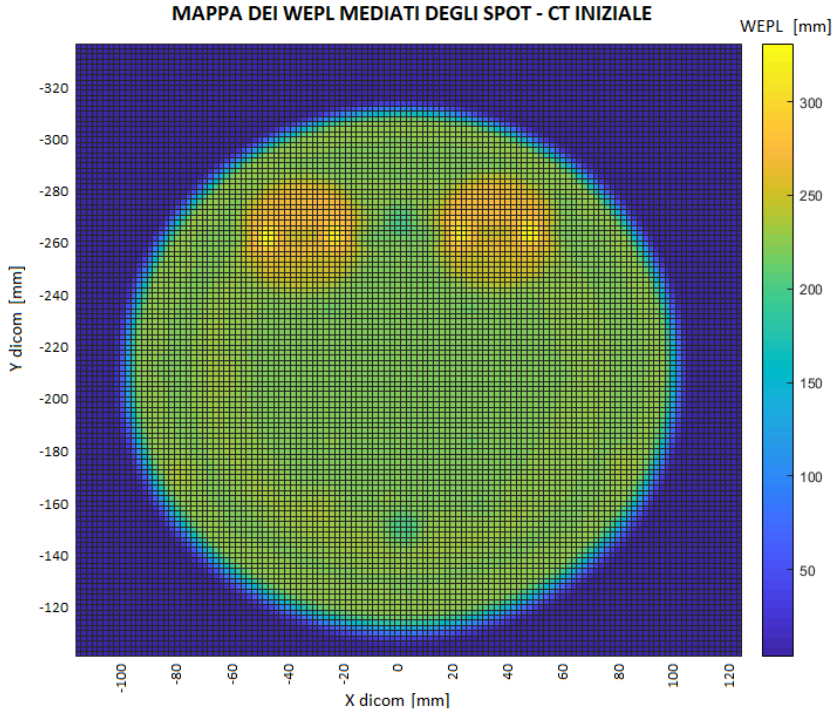

Fig. 7.3 *– Mappa dei WEPL mediati degli spot per il campo di irraggiamento frontale (campo 2) del fantoccio. Nelle mappe generate attraverso l'irraggiamento frontale sono visibili, in giallo, i piedini del fantoccio.*

I raggi del fascio sono stati tracciati inizialmente all'interno della CT iniziale scontornata del fantoccio, generando le mappe 2D di WEPL di subspot e di spot mediati (figure 7.2 e 7.3). Si noti che le barre di colore delle due immagini non sono uguali; quindi purtroppo i colori non coincidono perfettamente). Successivamente, applicando il processo di registrazione inversa descritto nel paragrafo 6.4.2, sono stati tracciati i medesimi raggi anche all'interno del volume scontornato della CT di rivalutazione, ottenendo delle mappe analoghe al primo caso. Per eseguire un confronto diretto fra le due CT, le due mappe di subspot sono state sottratte puntualmente, ottenendo una mappa delle differenze di WEPL dei subspot, e infine quest'ultima è stata mediata nelle posizioni di ciascuno spot, in modo da ricavare la mappa delle differenze di WEPL mediate degli spot. Le differenze di WEPL sono sempre intese come:

$$\Delta WEPL = WEPL(CT\ iniziale) - WEPL(CT\ rivalutazione) \qquad (7.1)$$

Di conseguenza, quando si ha un ΔWEPL>0 significa che lo stesso raggio attraversa uno spessore acqua-equivalente maggiore nella CT iniziale che nella CT di rivalutazione; al contrario, se ΔWEPL<0, il WEPL percorso nella CT iniziale è minore rispetto a quello nella CT di rivalutazione.

L'intero procedimento appena descritto è stato ripetuto per entrambe le CT di rivalutazione acquisite del fantoccio (CT2 e CT3) rispetto a quella iniziale di riferimento. Dal momento che i risultati ottenuti nei due casi sono molto simili fra loro, nei prossimi paragrafi sarà mostrata solamente l'analisi delle immagini del confronto della CT2 di rivalutazione rispetto alla CT1 iniziale.
Prima verranno presentati i risultati ricavati inserendo nell'algoritmo di calcolo la matrice di registrazione esatta calcolata da RayStation; successivamente saranno mostrati quelli ottenuti dopo aver modificato la matrice introducendo appositamente delle traslazioni aggiuntive, al fine di valutare la sensibilità del metodo di simulazione rispetto ad eventuali spostamenti del bersaglio.

7.1.1 ANALISI DEI RISULTATI DEL FANTOCCIO REGISTRATO CORRETTAMENTE

Di seguito saranno mostrati le immagini e i risultati ottenuti dall'analisi delle mappe calcolate utilizzando la matrice di registrazione di RayStation.
Per ciascuno dei due campi di irraggiamento, sia il volume della CT iniziale che quello della CT di rivalutazione sono stati proiettati nelle rispettive mappe di subspot, calcolandone i WEPL. Sottraendo la mappa di rivalutazione da quella iniziale, è stata ricavata quella delle differenze di WEPL dei subspot. Infine, a partire da questa, è stata calcolata la mappa delle differenze mediate degli spot [40], per ciascuno dei due campi (figure 7.4 e 7.5).

[40] Per il fantoccio, un esempio di confronto fra la mappa delle differenze di WEPL dei subspot e la relativa mappa ottenuta mediando questi ultimi a dare i valori $\overline{\Delta WEPL}$ degli spot (mappa delle differenze di WEPL mediate degli spot) è riportato e spiegato più avanti nelle figure 7.14 e 7.16, che mostrano il test di sensibilità in cui è stata introdotta una traslazione aggiuntiva del fantoccio di -1mm lungo l'asse x_d e in cui sono ben visibili anche nella mappa di subspot le differenze di WEPL presenti (figura 7.16).

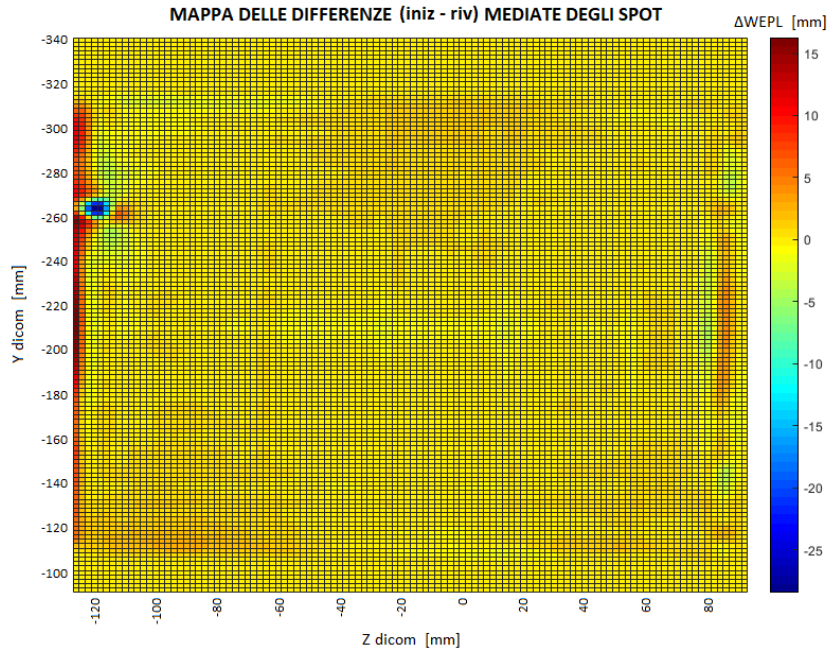

Fig. 7.4 – Mappa delle differenze di WEPL mediate degli spot per il campo di irraggiamento laterale (campo 1) del fantoccio. Le differenze sono calcolate come i WEPL della CT iniziale meno quelli della CT di rivalutazione.

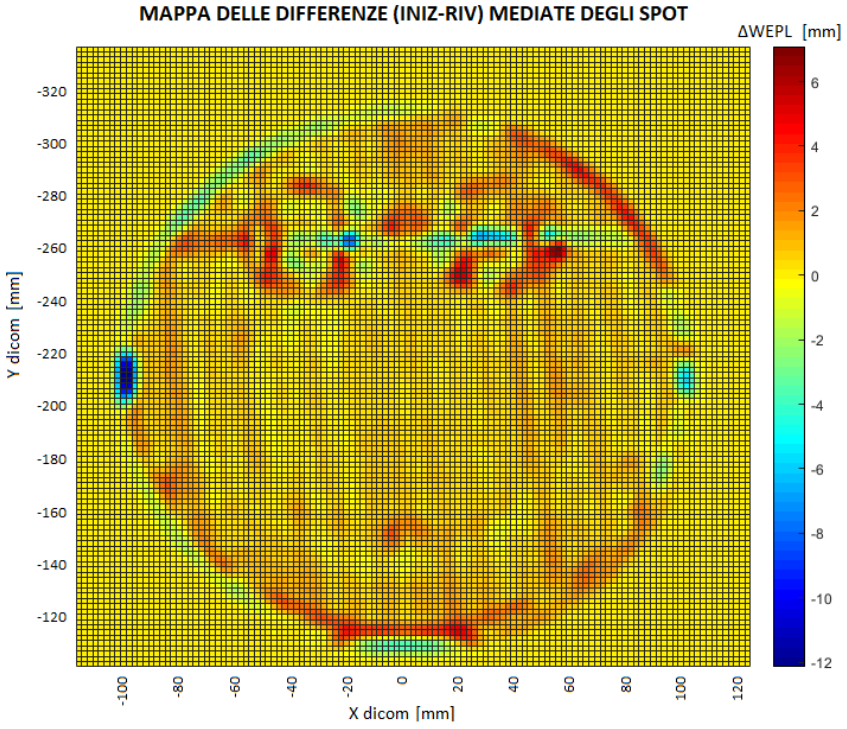

***Fig. 7.5** – Mappa delle differenze di WEPL mediate degli spot per il campo di irraggiamento frontale (campo 2) del fantoccio.*

L'*hotspot* a ΔWEPL≃-25 mm in posizione (y_d,z_d) = (-264,-120) in figura 7.4 è dovuto ad un problema di scontornamento sui piedini del fantoccio: i contorni relativi a questa parte

sono stati disegnati in modo diverso nelle due CT (nella CT iniziale alcune sue parti sono state completamente eliminate, mentre in quella di rivalutazione no), dunque questo provoca differenze consistenti nelle differenze di WEPL integrati nei due volumi CT. Tale effetto è visibile anche in figura 7.5, sempre all'altezza y_d=-264 mm e guardando lungo l'intero asse x_d (striature in azzurro). Si notano anche altre differenze di WEPL in corrispondenza della regione dei piedini del fantoccio, sempre per lo stesso motivo.
Invece, sul bordo esterno del CATPHAN, si notano in entrambe le immagini delle differenze causate da effetti di bordo e forse da piccole imprecisioni di registrazione. In realtà, nella mappa del campo 1, tali differenze sono meno visibili per via del diverso intervallo di ΔWEPL rappresentato nella barra di colore. Per visualizzare meglio questi effetti e per verificare eventuali variazioni presenti anche all'interno del volume del fantoccio, sono state generate delle mappe analoghe a quelle in figura 7.4 e 7.5 ma limitando la barra di colore all'intervallo [-5 mm; 5 mm] di ΔWEPL: i valori al di fuori di tale intervallo vengono comunque rappresentati nella mappa con il colore dell'ultimo valore disponibile (-5 mm o 5 mm). Le nuove mappe vengono illustrate nelle figure 7.6 e 7.7.

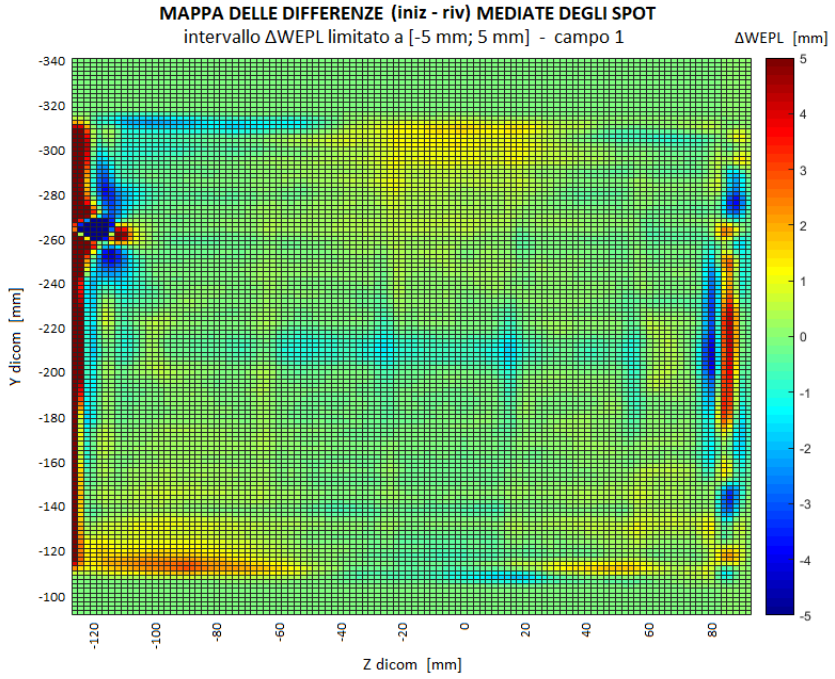

***Fig. 7.6** – Mappa delle differenze di WEPL mediate degli spot per il campo di irraggiamento laterale (campo 1) del fantoccio, limitando l'intervallo visualizzato nella barra di colore a [-5 mm; 5 mm].*

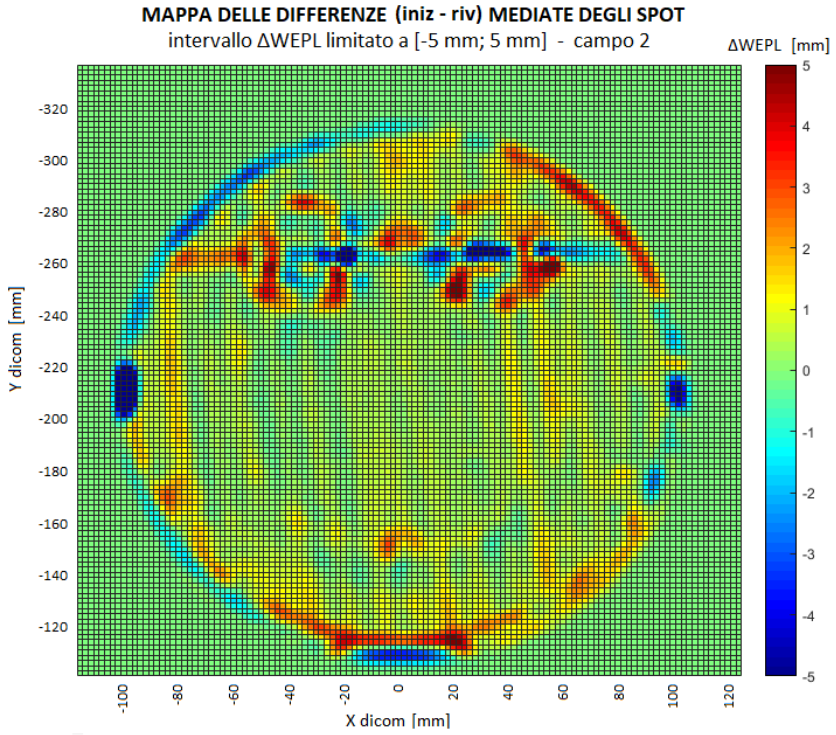

Fig. 7.7 *– Mappa delle differenze di WEPL mediate degli spot per il campo di irraggiamento frontale (campo 2) del fantoccio, limitando l'intervallo visualizzato nella barra di colore a [-5 mm; 5 mm].*

Con le impostazioni delle figure 7.6 e 7.7, i colori delle due mappe sono stavolta direttamente comparabili e si notano meglio gli effetti di bordo lungo le superfici del fantoccio in posizioni corrispondenti nelle due mappe. Come si vede, gli effetti di bordo o uno scontornamento errato possono causare differenze di WEPL consistenti.

Accantonando tali effetti ed artefatti, si nota che all'interno del volume del fantoccio si hanno comunque variazioni di WEPL, ma non ampie quanto le precedenti. Supponendo che nella simulazione non siano troppo marcati gli effetti di bordo e di volume parziale, le imprecisioni nello scontornamento e nella registrazione delle due CT, bisogna sempre ricordare che è presente anche un'altra fonte di errore, ovvero il rumore elettronico delle ricostruzioni CT.

Per valutare le variazioni di WEPL associate alle possibili fluttuazioni del valore HU attorno a quello corretto, sono stati calcolati anche i WEPL lungo le traiettorie dei raggi attraverso i volumi CT partendo da matrici di voxel CT con unità HU prima maggiorate di +5 HU rispetto al valore nominale ricostruito e, successivamente, minorate di -5 HU (in base a quanto riportato nell'equazione 6.38, in cui era stata determinata una fluttuazione statistica di ± 4.7 HU attorno al valore medio). Confrontando i WEPL calcolati dalle due matrici modificate con i valori calcolati dalla matrice originale, ne derivano mediamente fluttuazioni del valore WEPL integrato di ± 2 mm. Si tratta ad ogni modo di un valore cautelativo poiché le fluttuazioni associate al rumore elettronico sono a media nulla, dunque non si avranno mai le fluttuazioni tutte contemporaneamente positive o tutte negative.

7.1.2 PROVA DI SENSIBILITÀ ALLA TRASLAZIONE LONGITUDINALE DEL FANTOCCIO

Per stabilire la sensibilità del metodo di simulazione sviluppato, sono stati eseguiti degli ulteriori test sul fantoccio, modificando appositamente la matrice di registrazione calcolata da RayStation e utilizzata nel precedente paragrafo.
Si consideri il campo 1 di irraggiamento. Per verificare la sensibilità ad eventuali traslazioni longitudinali, è stato modificato l'elemento IS della matrice di registrazione, in modo da introdurre delle traslazioni aggiuntive lungo l'asse z_d.
Vengono di seguito presentati due casi del test:

- traslazione aggiuntiva IS = zd = +1.5 mm;
- traslazione aggiuntiva IS = zd = -1 mm;

I risultati sono illustrati nelle figure 7.8 e 7.9 per il primo caso e nelle figure 7.10 e 7.11 per il secondo caso.

Traslazione aggiuntiva IS = z_d = +1.5 mm

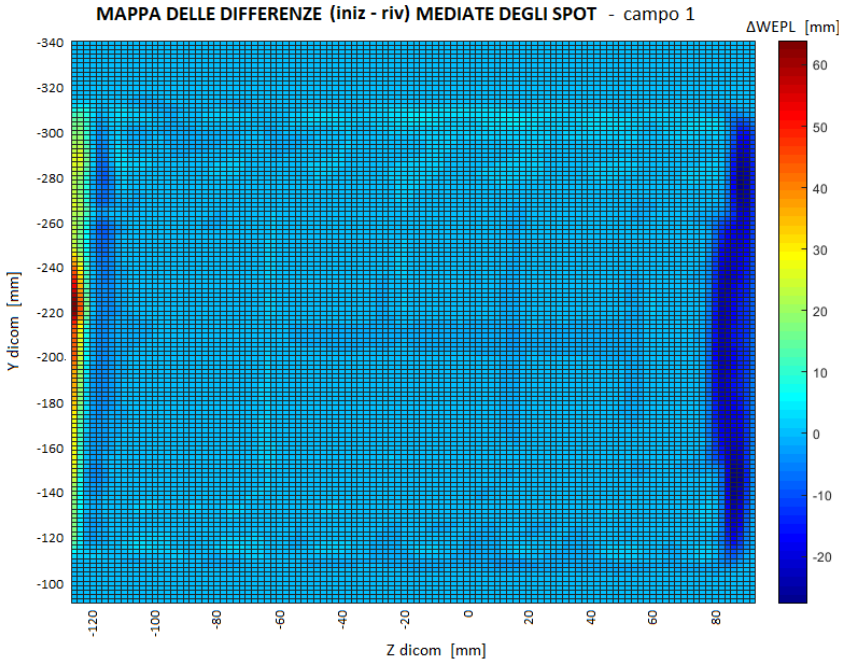

***Fig. 7.8** – Mappa delle differenze di WEPL mediate degli spot per il campo di irraggiamento laterale (campo 1) del fantoccio, ottenuta con una traslazione aggiuntiva pari a IS = z_d = +1.5 mm.*

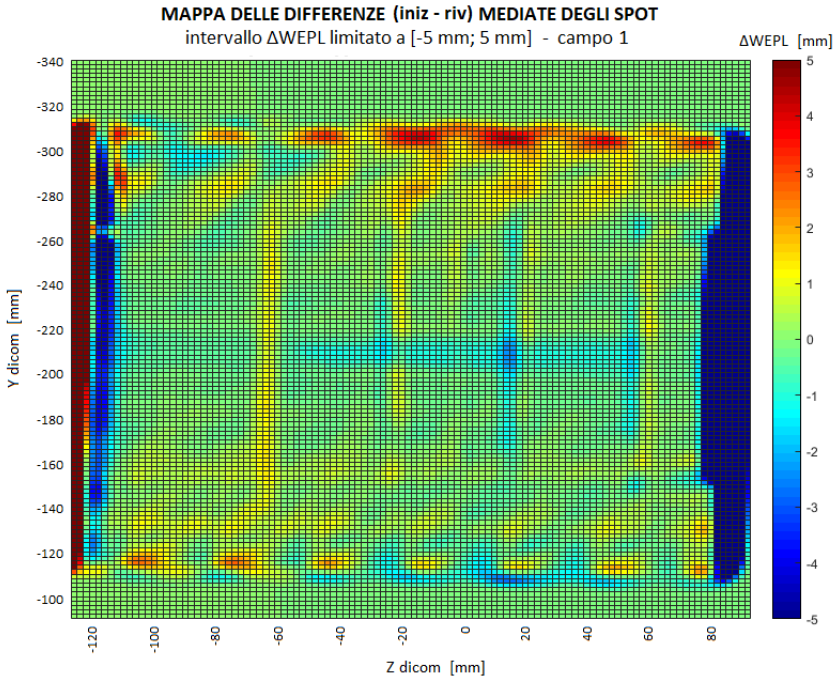

Fig. 7.9 – *Medesima mappa della figura 7.8, ma con la barra di colore limitata all'intervallo [-5 mm; 5 mm].*

Come si nota dalle figure 7.8 e 7.9, inserendo una traslazione aggiuntiva positiva lungo l'asse z_d, il fantoccio della CT di rivalutazione viene traslato in avanti e nelle mappe delle differenze di WEPL si nota il disallineamento dei due fantocci: intorno a z_d = 86 mm si ha una regione a ΔWEPL<0 perché il fantoccio nella CT di rivalutazione è spostato più avanti rispetto a quello della CT iniziale; dunque dal lato opposto della mappa, a z_d = -126 mm, si ha ΔWEPL>0. Nella mappa in figura 7.8 è possibile vedere le differenze massime di WEPL causate da una registrazione "errata" delle due CT, mentre nella figura 7.9 sono ben evidenziate tutte le zone in cui il ΔWEPL supera le soglie di riferimento di ±5 mm. Nel secondo caso si vede bene come la regione in cui si ha una variazione in modulo >5mm sia piuttosto estesa, nonostante la traslazione aggiuntiva sia di solo 1.5 mm [41]: questo è dovuto al fatto che anche un leggero spostamento provoca un gradiente di ΔWEPL in corrispondenza di tutte le interfacce che presentano densità differenti.

[41] Si ricordi che la dimensione dei voxel nella direzione dell'asse z_d è di 2 mm con i protocolli generalmente utilizzati al CNAO, così come in questo caso specifico, mentre la traslazione aggiunta in questa direzione è pari a 1.5 mm: si ha dunque uno spostamento pari al 75% della profondità di un voxel.

Traslazione aggiuntiva IS = z_d = -1 mm

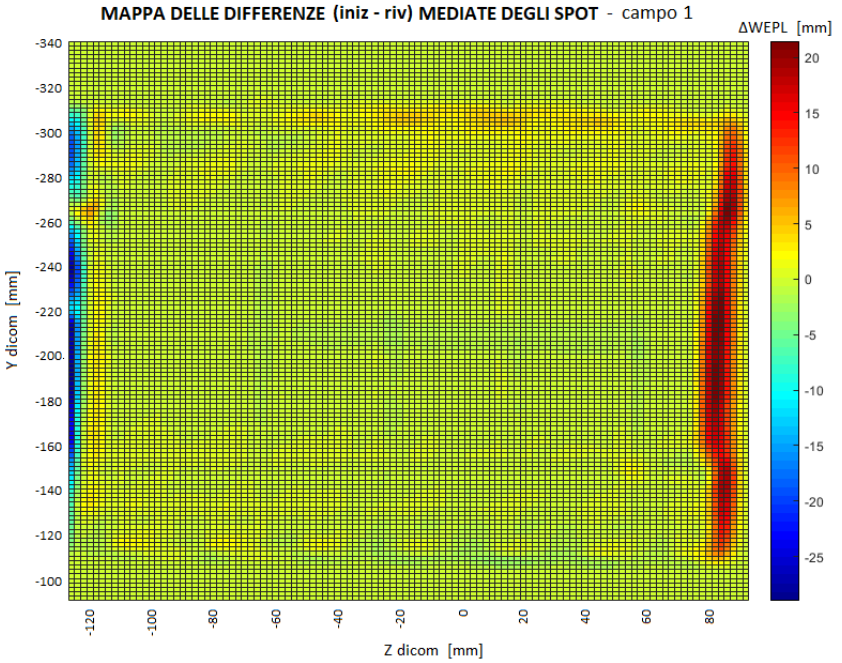

Fig. 7.10 *– Mappa delle differenze di WEPL mediate degli spot per il campo di irraggiamento laterale (campo 1) del fantoccio, ottenuta con una traslazione aggiuntiva pari a IS = z_d = -1 mm.*

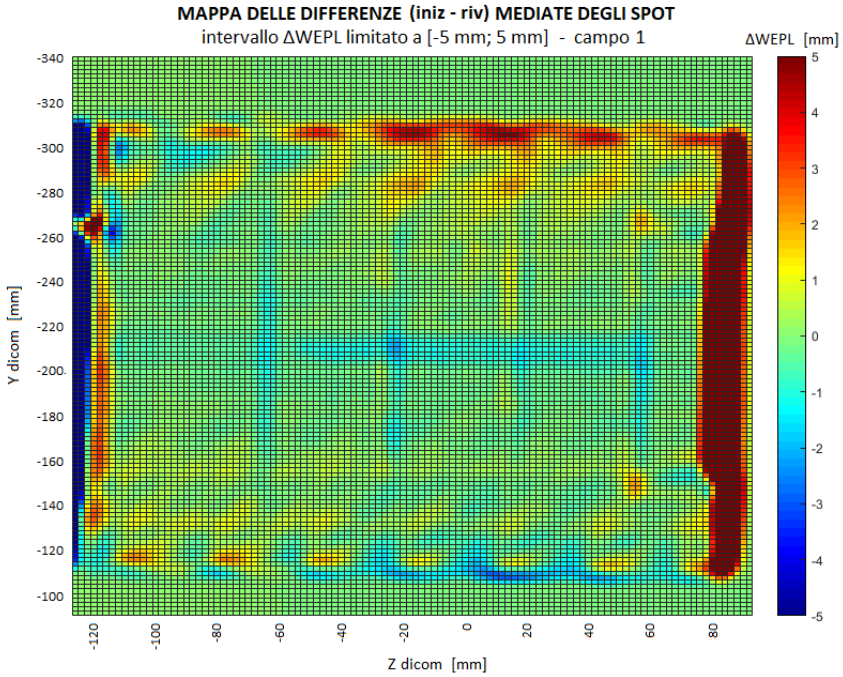

Fig. 7.11 *– Medesima mappa della figura 7.10 ma con la barra di colore limitata all'intervallo [-5 mm; 5 mm].*

In questo caso è stata invece introdotta una traslazione longitudinale negativa lungo l'asse z_d nella matrice di registrazione: il fantoccio della CT di rivalutazione è spostato indietro rispetto alla posizione data dalla registrazione ideale e si ha dunque una regione a $\Delta WEPL<0$ intorno a $z_d = -126$, mentre una $\Delta WEPL>0$ a $z_d=86$, come si può vedere nelle figure 7.10 e 7.11.

7.1.3 PROVA DI SENSIBILITÀ ALLA TRASLAZIONE LATERALE DEL FANTOCCIO

Si consideri ora il campo di irraggiamento frontale (campo 2). Per verificare la sensibilità alle traslazioni laterali del fantoccio cilindrico, si è scelto di modificare l'elemento RL della matrice di registrazione, in modo da introdurre delle traslazioni aggiuntive lungo l'asse x_d.

Sono stati considerati i due seguenti test:

- traslazione aggiuntiva RL = x_d = +0.5 mm;
- traslazione aggiuntiva RL = x_d = -1 mm;

I risultati sono illustrati nelle figure 7.12 e 7.13 per il primo caso e nelle figure 7.14 e 7.15 per il secondo caso.

Traslazione aggiuntiva RL = x_d = +0.5 mm

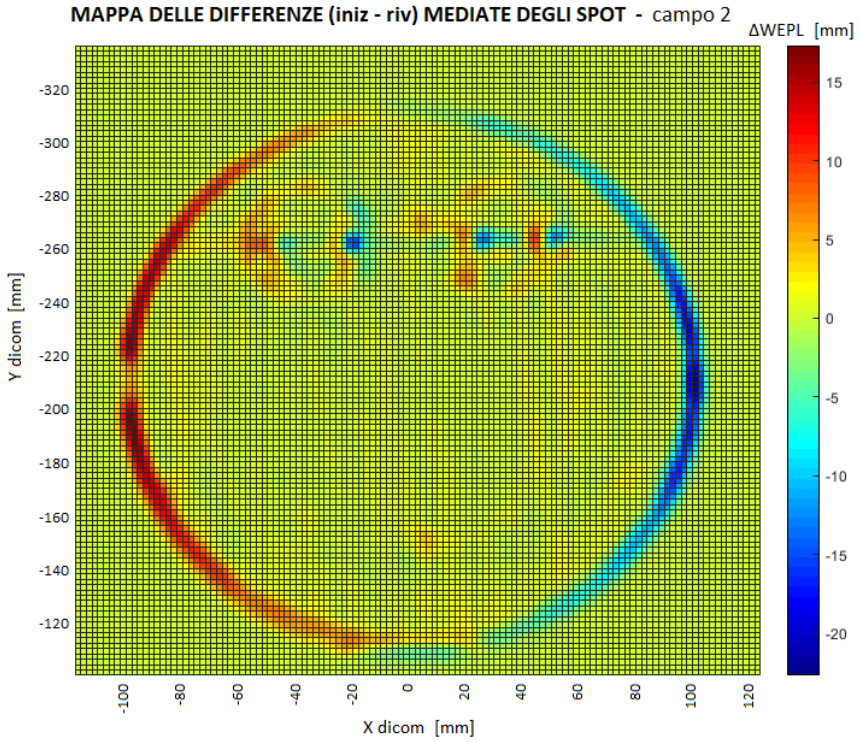

Fig. 7.12 *– Mappa delle differenze di WEPL mediate degli spot per il campo di irraggiamento frontale (campo 2) del fantoccio, ottenuta con una traslazione aggiuntiva pari a RL = x_d = +0.5 mm.*

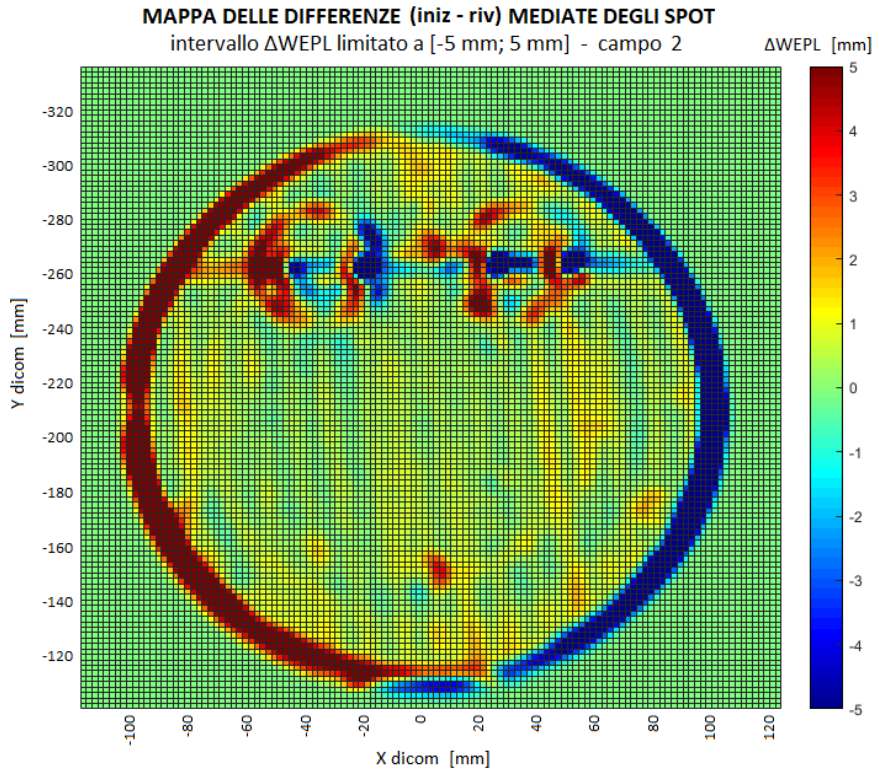

Fig. 7.13 *– Medesima mappa della figura 7.12 ma con la barra di colore limitata all'intervallo [-5 mm; 5 mm].*

Nelle figure 7.12 e 7.13 sono riportate le mappe dei ΔWEPL ottenute dall'irraggiamento frontale del fantoccio; in questo caso è stata introdotta una traslazione aggiuntiva >0 lungo l'asse x_d che ha provocato il disallineamento del fantoccio della CT di rivalutazione, spostandolo a posizioni x_d maggiori rispetto a quella data dalla registrazione esatta. In figura 7.13 sono ben evidenti le due regioni a "mezza luna" in corrispondenza del bordo esterno del cilindro causate dallo spostamento introdotto. [42]

[42] Si ricordi che con il tomografo utilizzato al CNAO la dimensione dei voxel nella direzione dell'asse x_d è di 0.9766 mm, mentre la traslazione aggiunta in questa direzione è pari a 0.5 mm: si ha dunque uno spostamento pari a poco più della metà di un voxel.

Traslazione aggiuntiva RL = x_d = -1 mm

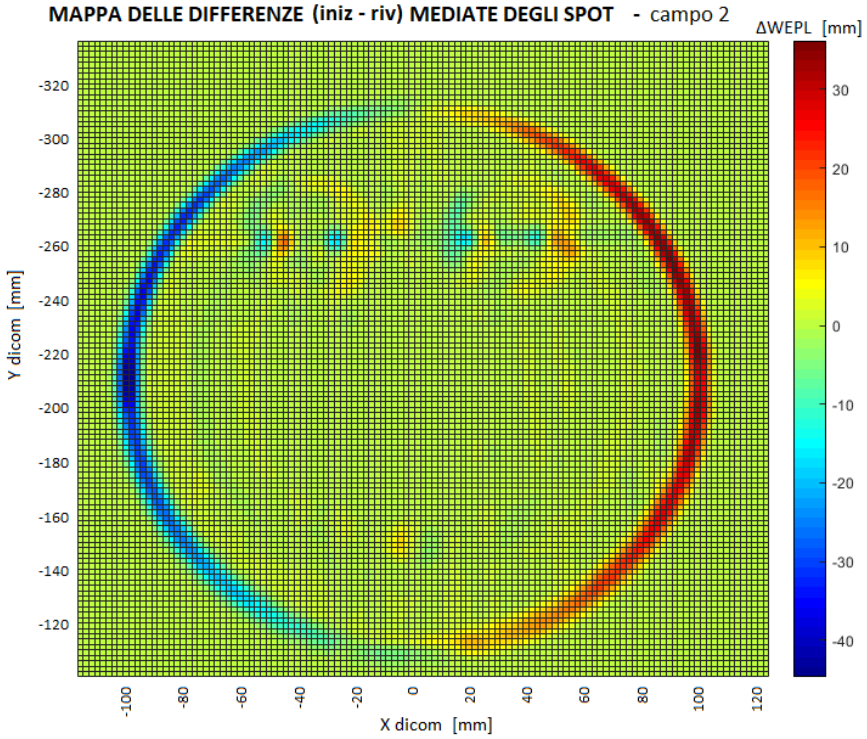

Fig. 7.14 *– Mappa delle differenze di WEPL mediate degli spot per il campo di irraggiamento frontale (campo 2) del fantoccio, ottenuta con una traslazione aggiuntiva pari a RL = x_d = -1 mm.*

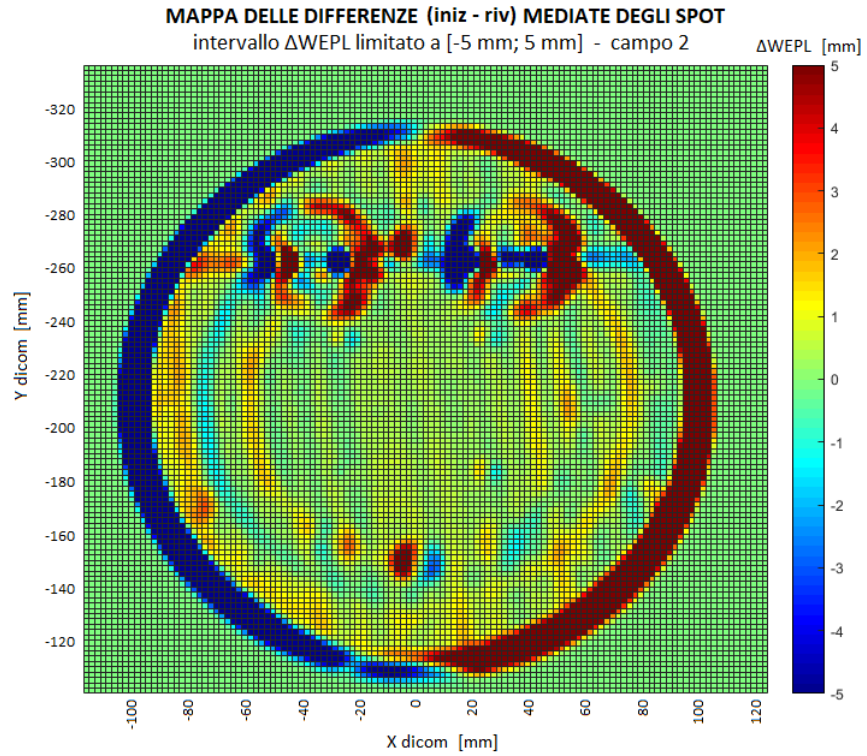

Fig. 7.15 *– Medesima mappa della figura 7.14 ma con la barra di colore limitata all'intervallo [-5 mm; 5 mm].*

In questo caso è stata invece introdotta una traslazione longitudinale negativa lungo l'asse x_d nella matrice di registrazione: il fantoccio della CT di rivalutazione è spostato a sinistra nelle mappe nelle figure 7.14 e 7.15, ovvero verso valori x_d inferiori, rispetto alla posizione del fantoccio nella CT iniziale. Anche qui sono ben visibili le due regioni a "mezza luna", ma opposte e più estese rispetto a quelle delle figure 7.12 e 7.13, poiché causate da una traslazione negativa e maggiore in valore assoluto. Iniziano anche ad essere più visibili gli effetti di bordo causati dagli inserti interni e dai piedini del fantoccio.
A titolo esemplificativo, viene riportata per questo caso anche la mappa delle differenze di WEPL dei subspot, mostrata in figura 7.16, dalla quale è possibile calcolare la mappa delle differenze mediate degli spot (figura 7.14). Si confrontino, dunque, queste due immagini. Si notano principalmente tre diversi effetti nella mappa mediata degli spot:

- innanzitutto, l'intervallo di valori ΔWEPL rappresentati nella barra di colore passa da circa [-110; 115] mm nella mappa dei subspot a circa [-50; 40] mm in quella degli spot: dunque, si ha una riduzione del valore di picco (sia positivo che negativo), dovuto all'operazione di media gaussiana applicata per calcolare il valore $\overline{\Delta \mathrm{WEPL}}$ di ciascuno spot previsto dal piano di trattamento (mappa in alto in figura 7.14);
- si ha un effetto di *blurring*, ovvero di sfocatura, lungo i bordi degli oggetti raffigurati nella mappa degli spot mediati: questo fenomeno è legato in particolare all'ampiezza piuttosto estesa dell'area su cui viene mediato il valore degli spot;
- infine, si nota un allargamento dei bordi degli oggetti nella mappa mediata, per il medesimo motivo presentato al punto precedente.

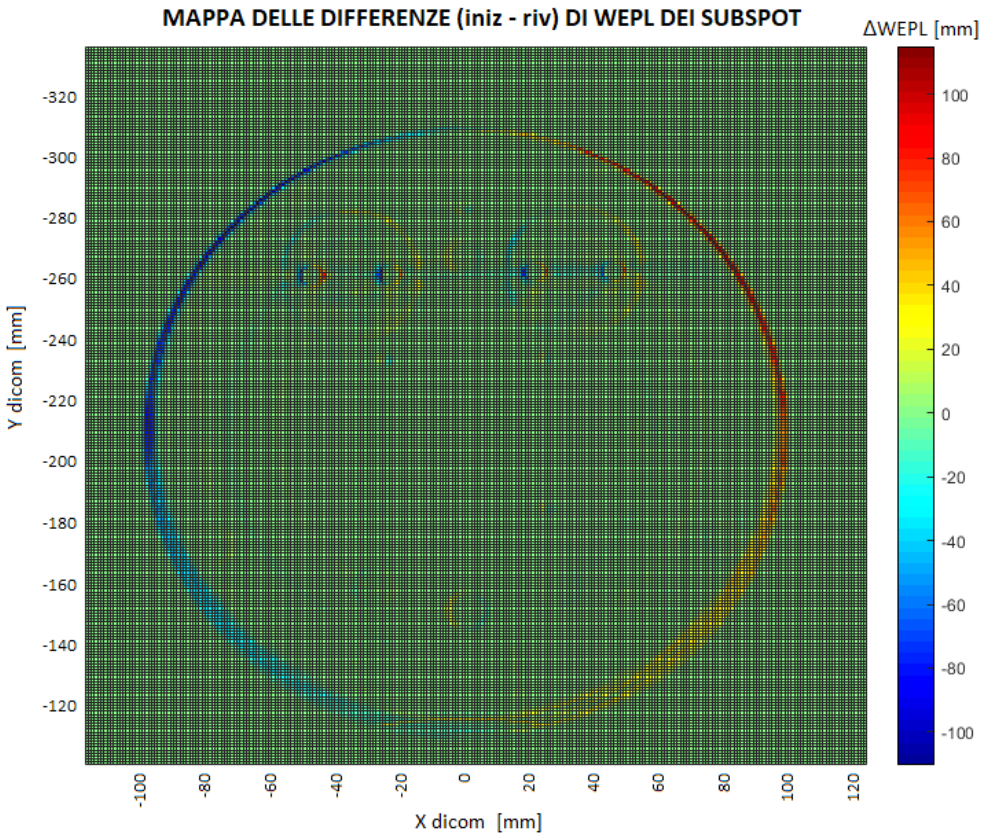

Fig. 7.16 *– Mappa delle differenze di WEPL dei subspot per il campo di irraggiamento frontale (campo 2) del fantoccio, ottenuta con una traslazione aggiuntiva pari a RL =* x_d *= -1 mm.*

Si è scelto di mostrare il confronto fra le mappe di ΔWEPL mediati e non mediati per questo caso in particolare, poiché qui erano ben visibili anche nella mappa di subspot le differenze di WEPL presenti. Anche nei casi precedentemente analizzati del fantoccio, le mappe di ΔWEPL dei subspot sono state ovviamente calcolate, ma non sono state riportate nel presente documento.

In definitiva, in base ai risultati delle prove di sensibilità effettuate, il metodo di simulazione sembra segnalare correttamente eventuali variazioni del volume bersaglio o disallineamenti causati da errori di posizionamento. Ovviamente i test finora presentati sono stati eseguiti sulle CT di un oggetto rigido, immobile ed immutabile nel tempo, dunque le variazioni erano ben identificabili e circoscrivibili.
Come si vedrà nel paragrafo successivo, nel caso delle CT dei pazienti, la situazione è più complessa e i risultati simulati non sono sempre così facilmente interpretabili.

7.2 ANALISI DEI RISULTATI DEI PAZIENTI

All'interno di questo paragrafo saranno presentati ed analizzati i risultati dei pazienti più significativi fra tutti i casi studio considerati.
Per ciascuno di essi sono state calcolate le mappe ricavate proiettando un campo scelto del trattamento attraverso i volumi della CT iniziale e della CT di rivalutazione. Le mappe corrispondenti sono state sottratte fra loro, in modo da ottenere quelle di ΔWEPL, come mostrato anche per il fantoccio nei paragrafi precedenti.
Per localizzare e visualizzare meglio le variazioni di WEPL più significative nel paziente, viene inoltre riportata una mappa aggiuntiva delle differenze di WEPL mediate degli spot, costruita come spiegato di seguito. Come visto nei paragrafi e nei capitoli precedenti, all'interno della simulazione si possono avere diversi tipi di errore (fluttuazioni elettroniche dei valori HU ricostruiti, che possono determinare fluttuazioni fino a ±2 mm nel WEPL; errori di registrazione o di scontornamento, effetti di bordo,…) che vanno a modificare ed inficiare i valori di ΔWEPL associati esclusivamente ad una reale variazione dell'oggetto analizzato. Nel caso di un paziente, la situazione è anche più complessa, poiché in aggiunta bisogna tenere presente che non si ha a che fare con un corpo rigido e che esso può subire variazioni fisiologiche anche nel corso del trattamento stesso. Dopo aver analizzato diversi pazienti con tutti i rispettivi campi di trattamento, si è constatato che, con il metodo di simulazione presentato in questo lavoro, è difficile stabilire se differenze di WEPL in valore assoluto inferiori a circa 5 mm siano associate ad una reale variazione anatomica del paziente o del suo tumore o se siano semplicemente effetti intrinsecamente legati alla simulazione. Pertanto, si è deciso di porre una soglia indicativa a 5 mm (±5 mm, per la precisione) che discriminasse le differenze significative di WEPL calcolati dalle due CT del paziente da quelle (almeno apparentemente) poco significative. Di conseguenza, per ciascun caso studio presentato è stata inserita anche una mappa analoga a quella delle differenze di WEPL mediate degli spot, in cui però tutti i valori di ΔWEPL compresi nell'intervallo [-5 mm; 5 mm] sono stati raffigurati con il colore associato al valore ΔWEPL = 0 mm, ovvero "trascurandoli" e lasciando in evidenza solamente le differenze di WEPL più significative.
Ad ogni modo, si noti che il limite impostato a ±5 mm è solamente una soglia indicativa: non è detto che tutti i ΔWEPL che oltrepassano tale soglia siano automaticamente associati unicamente a variazioni anatomiche reali del paziente (e viceversa al di sotto della soglia); anzi, capita spesso che errori di registrazione, anche solo circoscritti ad alcune porzioni del volume corporeo, provochino valori di ΔWEPL consistenti.

I risultati di tutte le mappe presentate di seguito sono stati esaminati con il supporto dello staff dei fisici medici del CNAO; l'analisi delle mappe ricavate dall'irraggiamento di un paziente è infatti molto più complessa rispetto al caso del fantoccio, dal momento che ci sono molte più variabili da tenere in considerazione.
L'interpretazione delle variazioni di WEPL visibili nelle mappe proiettate non è sempre banale. All'interno del presente lavoro ogni mappa di ΔWEPL mediati degli spot è stata studiata osservando e confrontando fetta per fetta l'intero volume del paziente all'interno della CT iniziale e della CT di rivalutazione, seguendo le traiettorie di irraggiamento del

fascio attraverso il volume bersaglio. In questo modo nella maggior parte dei casi è stato possibile risalire alle cause che hanno originato le variazioni di WEPL evidenziate nella mappa.
Inoltre, l'esito fornito dalle simulazioni è stato verificato con l'evoluzione reale delle condizioni del paziente nel periodo temporale compreso fra le due CT analizzate (quella iniziale e quella di rivalutazione). In tutti i casi studio presi in considerazione si tratta di pazienti che sono stati ripianificati dopo l'esecuzione della CT di rivalutazione: dunque, è stato possibile verificare se ci fosse accordo fra i risultati ottenuti dall'interpretazione delle mappe simulate e le cause reali che hanno portato alla ripianificazione del paziente.

7.2.1 PAZIENTE 1 (ID : A171090)

Malattia: tumore dei seni paranasali.

Causa della ripianificazione: paziente ripianificato a causa di aumento di gonfiore a livello del naso (fuori dal target) che portava a variazioni della distribuzione di dose rispetto a quanto pianificato.

Principali informazioni relative al piano di trattamento e al campo selezionato:

Zona irraggiata	testa
Orientazione paziente (PP)	HFS
Numero campo	campo 1
Gantry angle θ_g	90° (linea orizzontale)
Patient support angle θ_s	0°

Tab. 7.1 *– Informazioni relative alle impostazioni del piano di trattamento e del campo selezionato per la simulazione del paziente 1.*

Immagini relative alle CT del paziente:
In seguito saranno presentate alcune immagini CT che mostrano le traiettorie dei raggi tracciati all'interno del volume del paziente nella simulazione.
In figura 7.17 si riporta innanzitutto un rendering 3D che mostra il tracciamento del campo pianificato per il trattamento all'interno del volume CT ricostruito; esso è stato realizzato applicando l'algoritmo descritto nel paragrafo 6.1.2 per ciascuno degli spot riportati nel piano di trattamento e disegnando la traiettoria del relativo raggio.

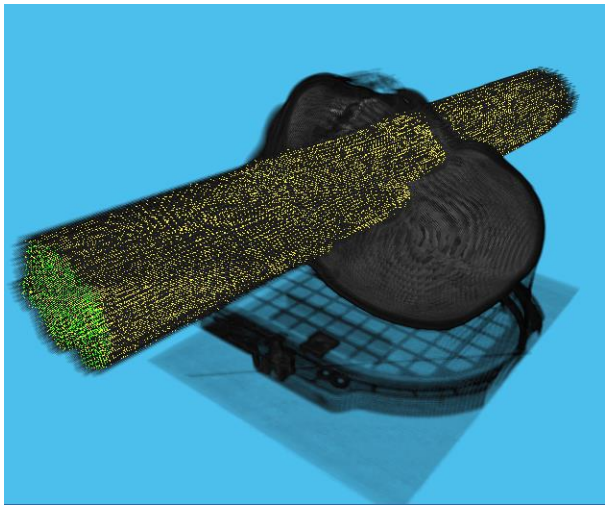

Fig. 7.17 *– Rendering 3D del volume CT del paziente 1 attraversato dai raggi del fascio del campo selezionato.*

Nell'immagine di sinistra in figura 7.18 è mostrata la mappa che riporta la posizione di ciascuno spot da irraggiare: viene delineato in questo modo il profilo del campo di trattamento selezionato; nell'immagine di destra è possibile visualizzare tale profilo direttamente all'interno di una delle fette del volume CT, in modo da comprendere le traiettorie percorse dal fascio all'interno del volume del paziente.
Per mettere bene in evidenza le aree in cui si sono verificate le principali variazioni anatomiche all'interno del paziente, nelle figura 7.19 e 7.20 sono riportate affiancate le medesime fette della CT iniziale e della CT di rivalutazione in cui sono visibili tali variazioni.

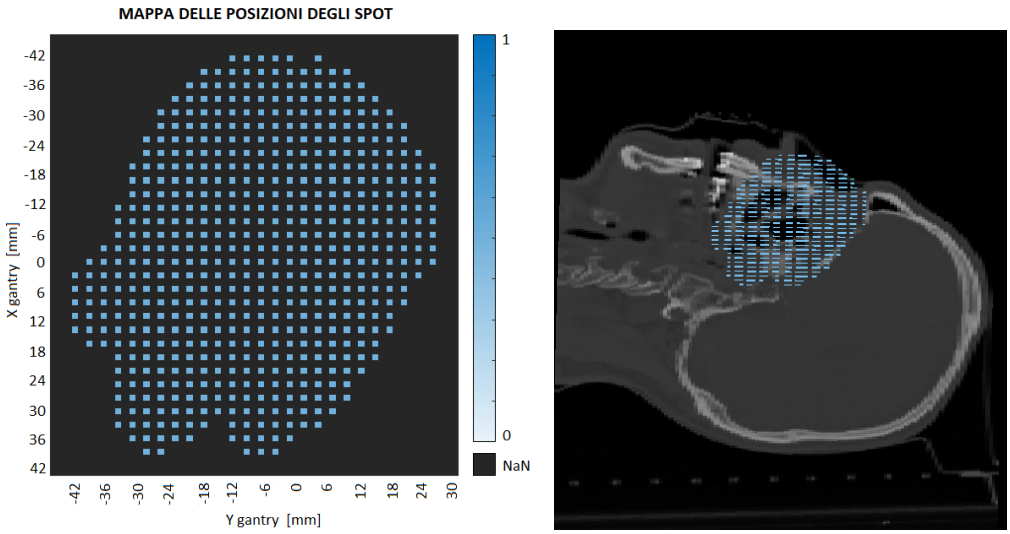

Fig. 7.18 *– A sinistra: mappa delle posizioni degli spot del campo di trattamento selezionato per il paziente 1. A destra: immagine di una fetta sagittale del volume CT in cui sono state tracciate le traiettorie dei raggi del fascio.*

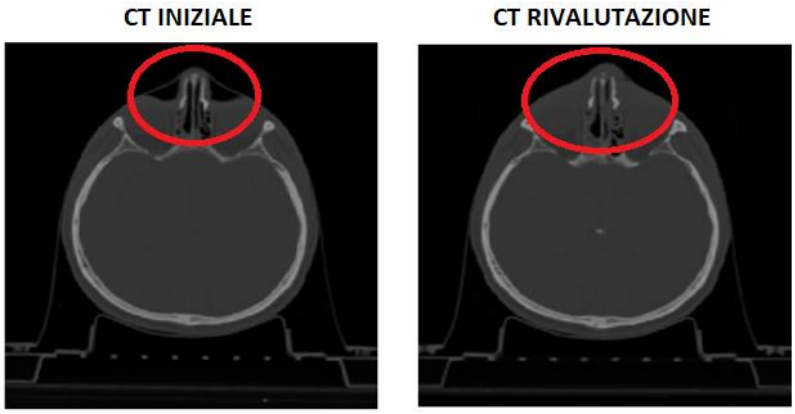

Fig. 7.19 *– Rappresentazione delle medesime fette assiali della CT iniziale e della CT di rivalutazione del paziente 1. Nel cerchio colorato è evidenziata l'area in cui si è verificata la principale variazione anatomica.*

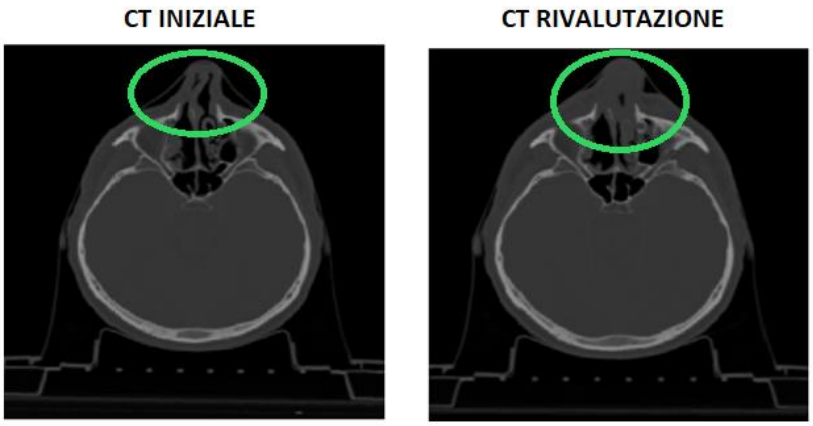

Fig. 7.20 *– Rappresentazione delle medesime fette assiali della CT iniziale e della CT di rivalutazione del paziente 1. Nel cerchio colorato è evidenziata l'area in cui si è verificata la principale variazione anatomica.*

Immagini delle mappe di ΔWEPL calcolate nella simulazione:

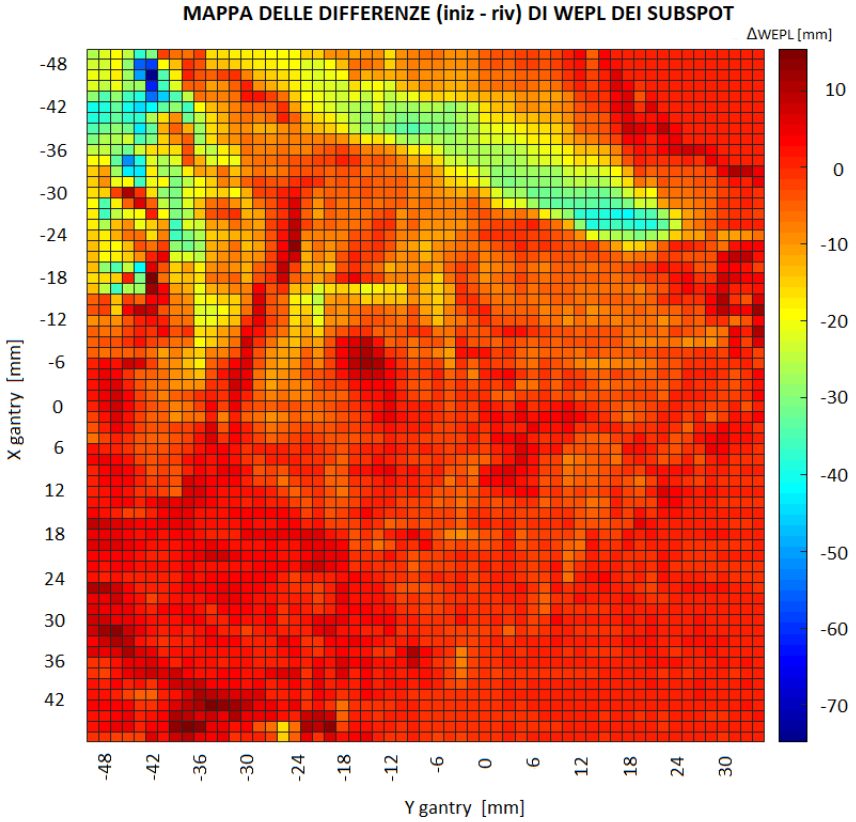

Fig. 7.21 *– Mappa delle differenze di WEPL dei subspot del paziente 1.*

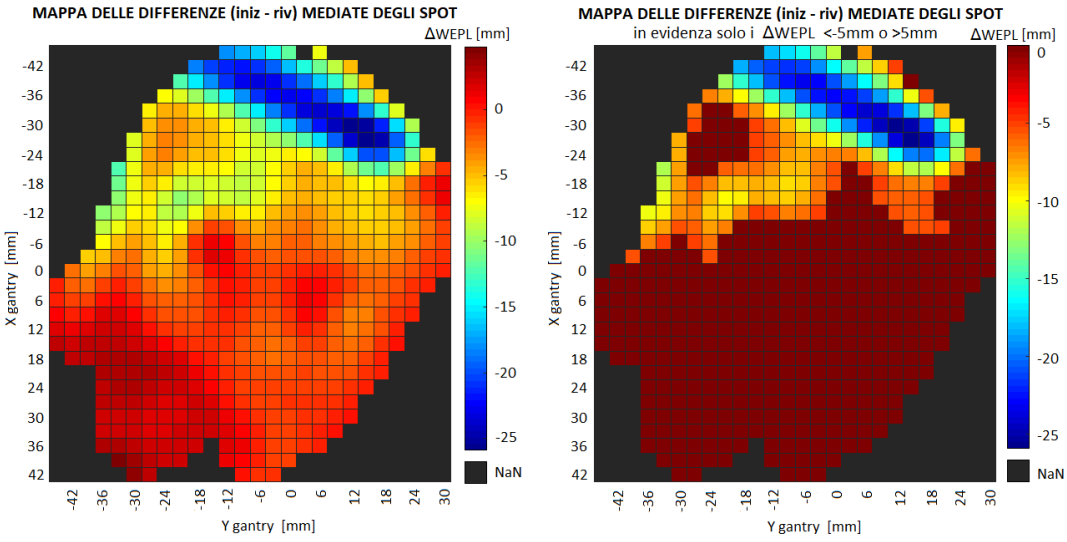

Fig. 7.22 *– A sinistra: mappa delle differenze di WEPL mediate degli spot del paziente 1. A destra: medesima mappa, in cui però tutti i ΔWEPL compresi nell'intervallo [-5 mm; 5 mm] sono stati rappresentati con il colore associato al valore ΔWEPL=0 mm (ovvero in rosso scuro), in modo da lasciare in evidenza solo le variazioni più significative.*

Interpretazione e valutazione delle mappe: nelle mappe riportate in figura 7.22 è ben evidenziato un grosso hotspot a ΔWEPL$\simeq$ -20/-25 mm nella porzione alta del profilo del campo, corrispondente al rigonfiamento a livello del naso evidenziato nelle immagini CT nelle figure 7.19 e 7.20. Dal momento che si ha un aumento dello spessore acqua-equivalente attraversato dal fascio nella CT di rivalutazione rispetto al caso della CT iniziale, la differenza di WEPL in tale area è <0.
Anche nel resto di tutta la porzione alta delle mappe del campo si notano variazioni significative nei WEPL calcolati dalle due CT (immagine di destra in figura 7.22).

Esito della simulazione[43]**:** dalle mappe simulate è stata evidenziata una regione abbastanza estesa in cui probabilmente si è verificata una variazione anatomica significativa dei tessuti del paziente e/o della massa tumorale, per cui si rende consigliabile la rivalutazione del paziente ed eventualmente la ripianificazione del trattamento.

7.2.2 PAZIENTE 2 (ID : A180301)

Malattia: melanoma mucoso delle fosse nasali.

Causa della ripianificazione: paziente ripianificato a causa di un riempimento a livello delle fosse nasali (a sinistra, fuori dal target) che portava a variazioni della distribuzione di dose rispetto a quanto pianificato.

Principali informazioni relative al piano di trattamento e al campo selezionato:

Zona irraggiata	testa
Orientazione paziente (PP)	HFS
Numero campo	campo 1
Gantry angle θ_g	90° (linea orizzontale)
Patient support angle θ_s	0°

***Tab. 7.2** – Informazioni relative alle impostazioni del piano di trattamento e del campo selezionato per la simulazione del paziente 2.*

Immagini relative alle CT del paziente:
Nell'immagine di sinistra in figura 7.23 è mostrata la mappa che riporta la posizione di ciascuno spot da irraggiare del campo di trattamento selezionato; nell'immagine di destra è possibile visualizzare il profilo completo del campo direttamente all'interno di una delle fette del volume CT, in modo da comprendere le traiettorie percorse dal fascio nel volume del paziente.

[43] L'esito finale viene compilato immaginando l'applicazione pratica del metodo He-Check nel corso dell'erogazione di ciascuna frazione all'interno di un ciclo di terapia: le immagini ottenute in trasmissione misurando il range residuo dell'elio ad ogni seduta potrebbero essere confrontate con quelle della seduta precedente o della prima seduta; in base all'entità delle differenze evidenziate con tale metodo, si potrebbe decidere di continuare con il medesimo piano di trattamento oppure di effettuare una CT di controllo ed eventualmente ripianificare il trattamento del paziente.

Per mettere bene in evidenza le aree in cui si sono verificate le principali variazioni anatomiche all'interno del paziente, in figura 7.24 sono riportate affiancate le medesime fette della CT iniziale e della CT di rivalutazione in cui sono visibili tali variazioni.

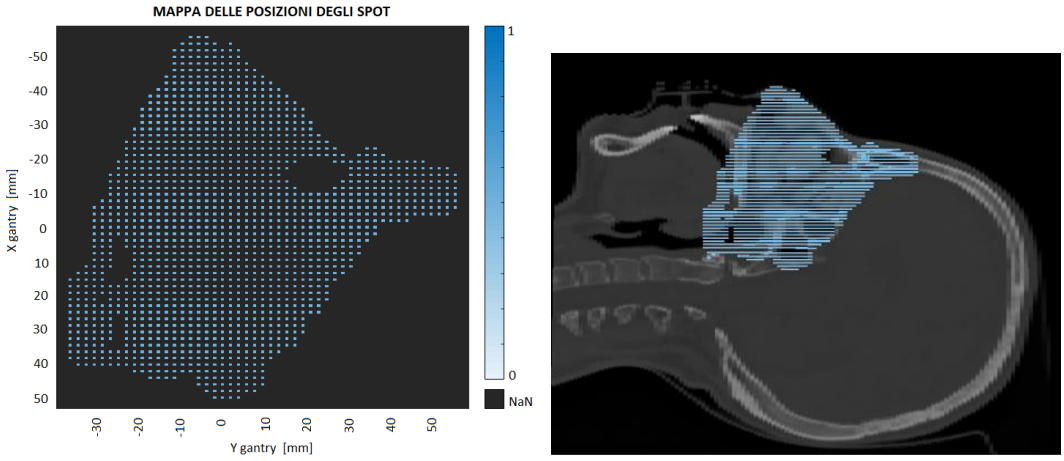

Fig. 7.23 *– A sinistra: mappa delle posizioni degli spot del campo di trattamento selezionato per il paziente 2. A destra: immagine di una fetta sagittale del volume CT in cui sono state tracciate le traiettorie dei raggi del fascio.*

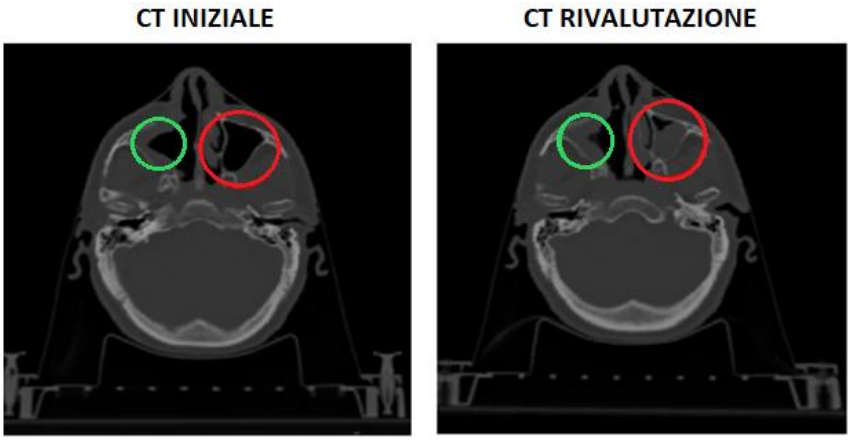

Fig. 7.24 *– Rappresentazione della medesima fetta assiale della CT iniziale e della CT di rivalutazione del paziente 2. Nei cerchi rossi e verdi sono evidenziate le aree in cui si sono verificate le principali variazioni anatomiche.*

Immagini delle mappe di ΔWEPL calcolate nella simulazione:

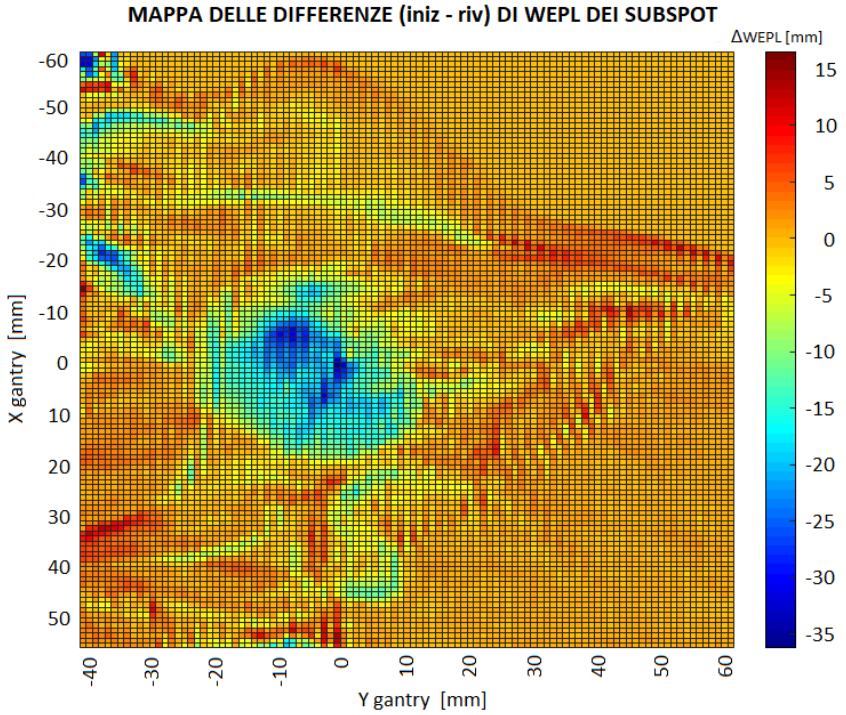

Fig. 7.25 *– Mappa delle differenze di WEPL dei subspot del paziente 2.*

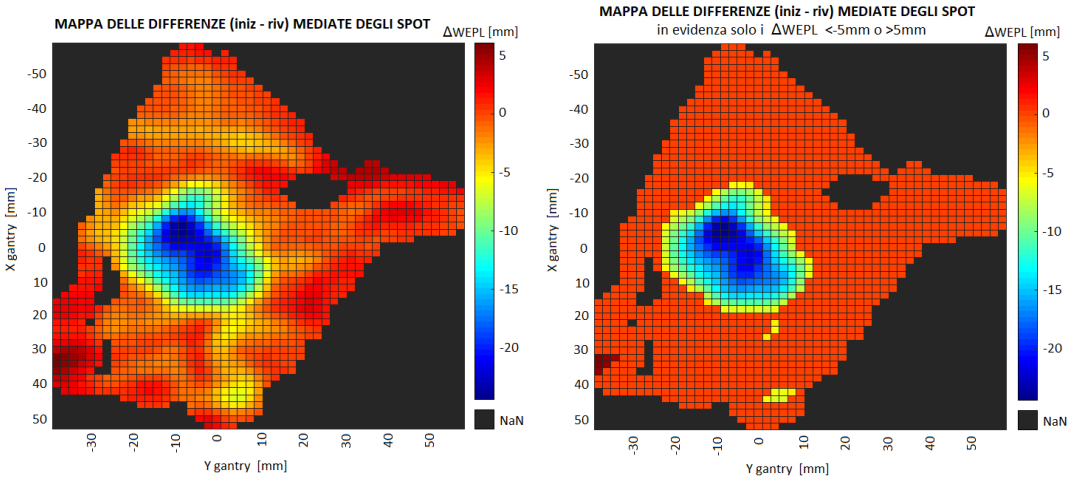

Fig. 7.26 *– A sinistra: mappa delle differenze di WEPL mediate degli spot del paziente 2. A destra: medesima mappa, in cui però tutti i ΔWEPL compresi nell'intervallo [-5 mm; 5 mm] sono stati rappresentati con il colore associato al valore ΔWEPL=0 mm (ovvero in rosso), in modo da lasciare in evidenza solo le variazioni più significative.*

Interpretazione e valutazione delle mappe: nelle mappe riportate in figura 7.26 si vede perfettamente un'ampia regione circolare centrale in cui il WEPL è variato in maniera consistente (si hanno fra i -15 e -20 mm di differenza): questo grosso hotspot è causato dal riempimento delle fosse nasali evidenziato nelle CT della figura 7.24; tale variazione si

manifesta nelle mappe simulate tramite un valore di spessore acqua-equivalente attraversato nella CT di rivalutazione maggiore che nella CT iniziale (infatti si ha un $\Delta WEPL<0$).

Esito della simulazione: dalle mappe simulate è stato evidenziato un hotspot molto probabilmente associato ad una variazione anatomica significativa del paziente, per cui si rende consigliabile eseguire una CT di rivalutazione ed eventualmente ripianificare il trattamento.

7.2.3 PAZIENTE 3 (ID : A160339)

Malattia: tumore seni paranasali; PTV esteso fino al collo.

Causa della ripianificazione: paziente ripianificato a causa di una variazione di riempimento a livello delle fosse nasali e di una diminuzione di gonfiore a livello della zona oculare sinistra, in risposta al trattamento.

Principali informazioni relative al piano di trattamento e al campo selezionato:

Zona irraggiata	testa e collo
Orientazione paziente (PP)	HFS
Numero campo	campo 1
Gantry angle θ_g	90° (linea orizzontale)
Patient support angle θ_s	0°

***Tab. 7.3** – Informazioni relative alle impostazioni del piano di trattamento e del campo selezionato per la simulazione del paziente 3.*

Immagini relative alle CT del paziente:
Nell'immagine di sinistra in figura 7.27 è mostrata la mappa che riporta la posizione di ciascuno spot da irraggiare del campo di trattamento selezionato; nell'immagine di destra è possibile visualizzare il profilo completo del campo direttamente all'interno di una delle fette del volume CT, in modo da comprendere le traiettorie percorse dal fascio nel volume del paziente.
Per mettere bene in evidenza le aree in cui si sono verificate le principali variazioni anatomiche all'interno del paziente, nelle figure 7.28, 7.29, 7.30 e 7.31 sono riportate affiancate le medesime fette della CT iniziale e della CT di rivalutazione in cui sono visibili tali variazioni.

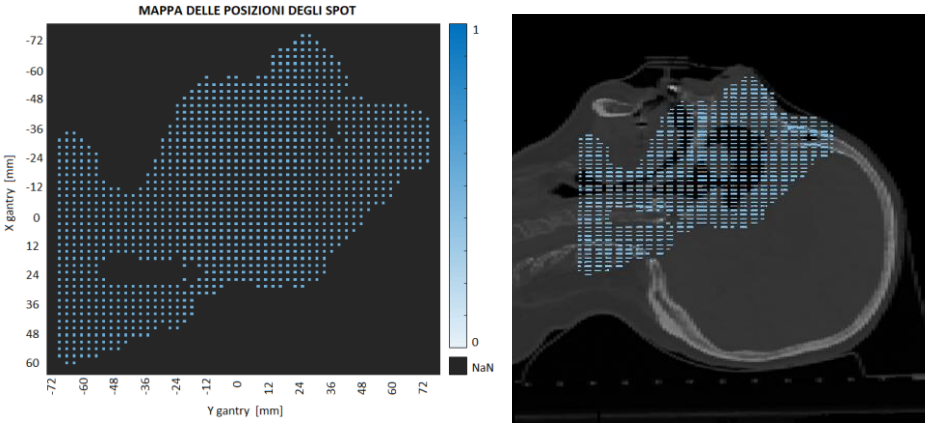

Fig. 7.27 *– A sinistra: mappa delle posizioni degli spot del campo di trattamento selezionato per il paziente 3. A destra: immagine di una fetta sagittale del volume CT in cui sono state tracciate le traiettorie dei raggi del fascio.*

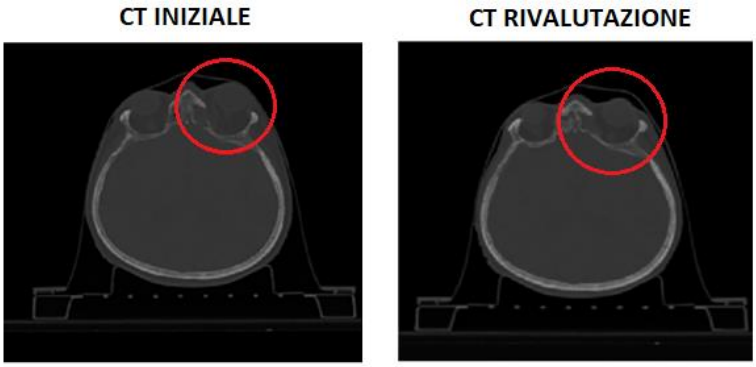

Fig. 7.28 *– Rappresentazione delle medesime fette assiali della CT iniziale e della CT di rivalutazione del paziente 3. Nel cerchio colorato è evidenziata l'area in cui si è verificata la principale variazione anatomica.*

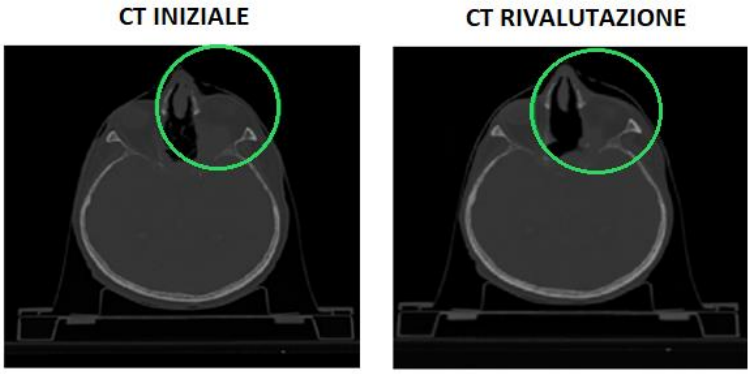

Fig. 7.29 *– Rappresentazione delle medesime fette assiali della CT iniziale e della CT di rivalutazione del paziente 3. Nel cerchio colorato è evidenziata l'area in cui si è verificata la principale variazione anatomica.*

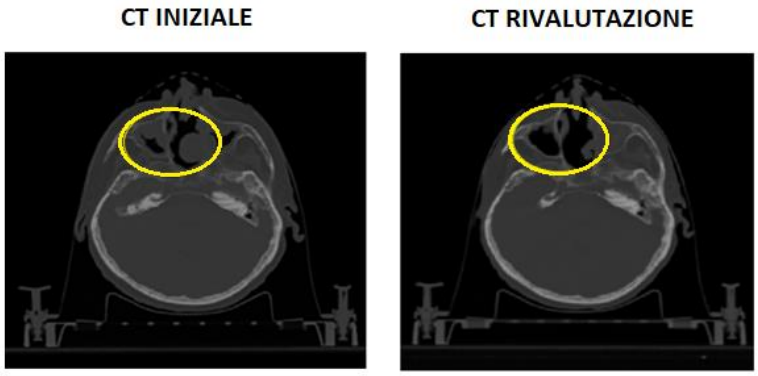

Fig. 7.30 *– Rappresentazione delle medesime fette assiali della CT iniziale e della CT di rivalutazione del paziente 3. Nel cerchio colorato è evidenziata l'area in cui si è verificata la principale variazione anatomica.*

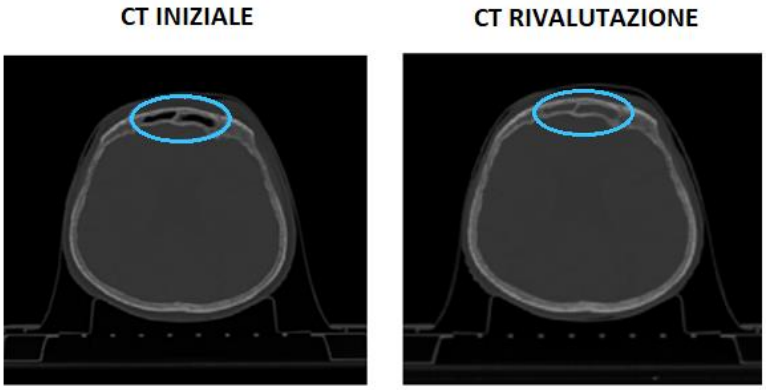

Fig. 7.31 *– Rappresentazione delle medesime fette assiali della CT iniziale e della CT di rivalutazione del paziente 3. Nel cerchio colorato è evidenziata l'area in cui si è verificata la principale variazione anatomica.*

Immagini delle mappe di ΔWEPL calcolate nella simulazione:

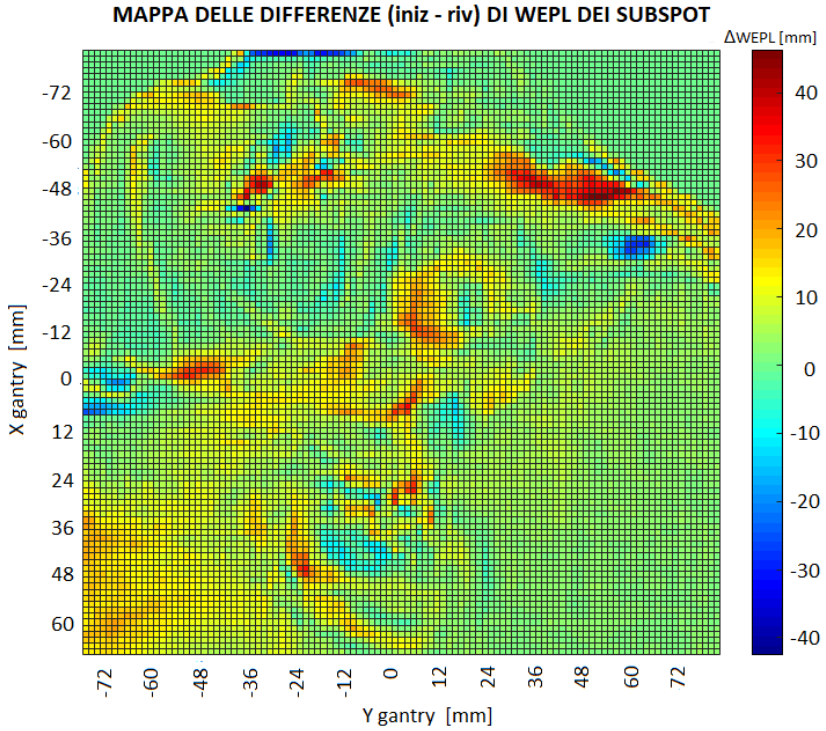

Fig. 7.32 *– Mappa delle differenze di WEPL dei subspot del paziente 3.*

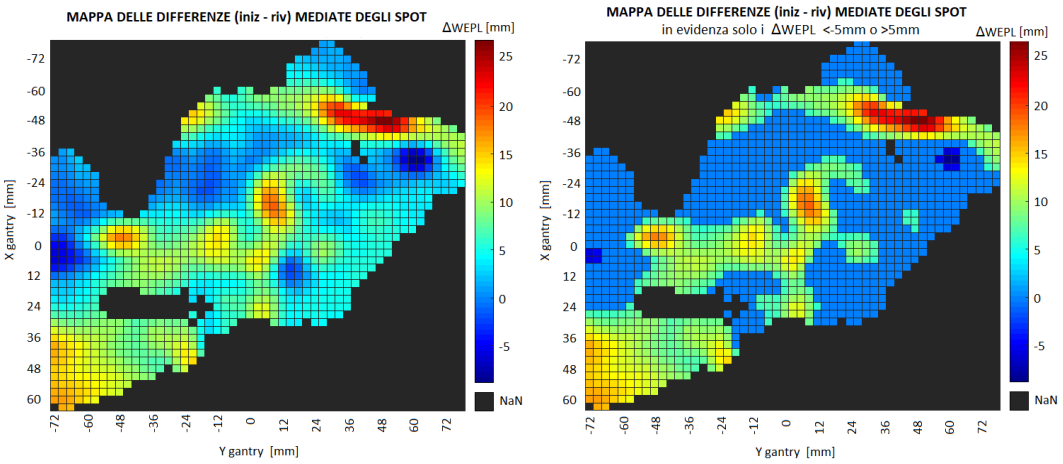

Fig. 7.33 *– A sinistra: mappa delle differenze di WEPL mediate degli spot del paziente 3. A destra: medesima mappa, in cui però tutti i ΔWEPL compresi nell'intervallo [-5 mm; 5 mm] sono stati rappresentati con il colore associato al valore ΔWEPL=0 mm (ovvero in azzurro), in modo da lasciare in evidenza solo le variazioni più significative.*

Interpretazione e valutazione delle mappe: si osservino le mappe riportate in figura 7.33. All'interno della mappa di destra sono messe in evidenza diverse regioni che presentano importanti variazioni di WEPL.

L'hotspot con ΔWEPL maggiore, centrato in (x_g , y_g) = (-51, 48), è associato allo sgonfiamento parziale di tutta la zona rino-oculare sinistra del paziente che era stata interessata dal tumore: infatti si ha uno spessore acqua-equivalente attraversato dal fascio

considerevolmente inferiore[44] nella CT di rivalutazione rispetto alla CT iniziale effettuata prima di iniziare il trattamento. Questo è visibile anche dal confronto delle immagini CT riportate nelle figure 7.28 e 7.29.
Nella zona centrale della mappa è evidenziata una regione piuttosto estesa in cui si sono verificate anche qui delle modificazioni a ΔWEPL>0; si nota un hotspot più marcato in $(x_g , y_g) = (-15, 9)$, dovuto al parziale svuotamento, indicato all'interno dei cerchi in giallo in figura 7.30, delle fosse nasali del paziente in risposta al trattamento erogato.
Le variazioni mostrate invece nella parte in basso a sinistra della mappa potrebbero essere in parte dovute a errori di registrazione sulla colonna vertebrale del paziente, così come l'hotspot a $(x_g , y_g) = (3, -72)$ è dovuto solamente a un errore di registrazione in corrispondenza dei condotti laringo-tracheale ed esofageo.
Infine l'hotspot posizionato intorno a $(x_g , y_g) = (-33, 60)$ evidenzia il riempimento delle cavità dei seni frontali, come individuato nelle immagini CT in figura 7.31 cerchiate in azzurro.

Esito della simulazione: le mappe simulate mettono in risalto diverse regioni in cui probabilmente si sono verificate delle variazioni anatomiche significative dei tessuti del paziente e/o della massa tumorale, per cui si rende consigliabile la rivalutazione del paziente ed eventualmente la ripianificazione del trattamento.

7.2.4 PAZIENTE 4 (ID : A171111)

Malattia: carcinoma adenoido-cistico naso-sinusale.

Causa della ripianificazione: paziente ripianificato a causa di variazioni di riempimento a livello del target che portavano ad avere sovradosaggi indesiderati nel ricalcolo del piano sulla CT di rivalutazione.

Principali informazioni relative al piano di trattamento e al campo selezionato:

Zona irraggiata	testa
Orientazione paziente (PP)	HFS
Numero campo	campo 1
Gantry angle θ_g	90° (linea orizzontale)
Patient support angle θ_s	0°

***Tab. 7.4** – Informazioni relative alle impostazioni del piano di trattamento e del campo selezionato per la simulazione del paziente 4.*

Immagini relative alle CT del paziente:
Nell'immagine di sinistra in figura 7.34 è mostrata la mappa che riporta la posizione di ciascuno spot da irraggiare del campo di trattamento selezionato; nell'immagine di destra è possibile visualizzare il profilo completo del campo direttamente all'interno di una

[44] La variazione di WEPL deve essere valutata anche in relazione alla regione corporea in cui essa si verifica: un ΔWEPL $\simeq \pm 20$ mm sul naso, come in questo caso, è una variazione considerevole.

delle fette del volume CT, in modo da comprendere le traiettorie percorse dal fascio nel volume del paziente.

Per mettere bene in evidenza le aree in cui si sono verificate le principali variazioni anatomiche all'interno del paziente, nelle figure 7.35 e 7.36 sono riportate affiancate le medesime fette della CT iniziale e della CT di rivalutazione in cui sono visibili tali variazioni.

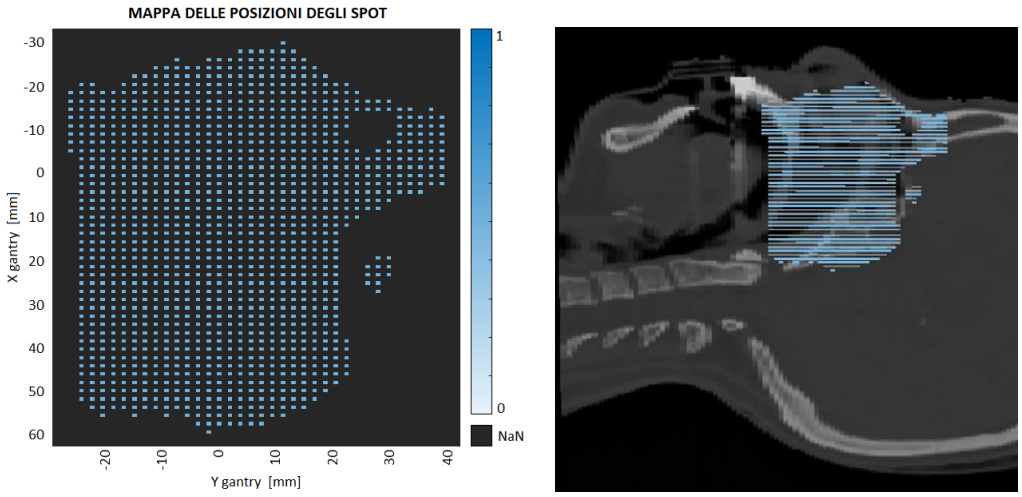

Fig. 7.34 *– A sinistra: mappa delle posizioni degli spot del campo di trattamento selezionato per il paziente 4. A destra: immagine di una fetta sagittale del volume CT in cui sono state tracciate le traiettorie dei raggi del fascio.*

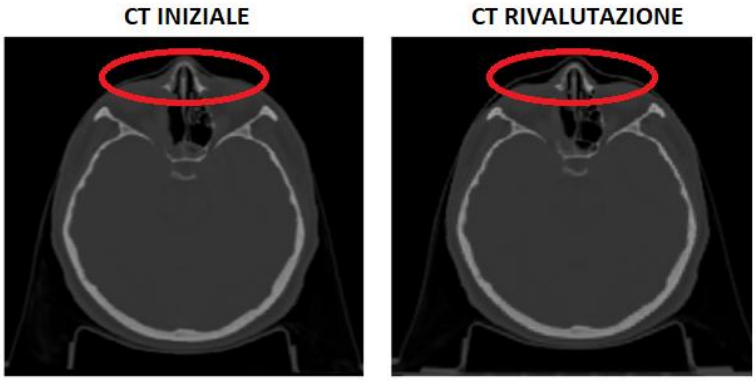

Fig. 7.35 *– Rappresentazione delle medesime fette assiali della CT iniziale e della CT di rivalutazione del paziente 4. Nel cerchio colorato è evidenziata l'area in cui si è verificata la principale variazione anatomica.*

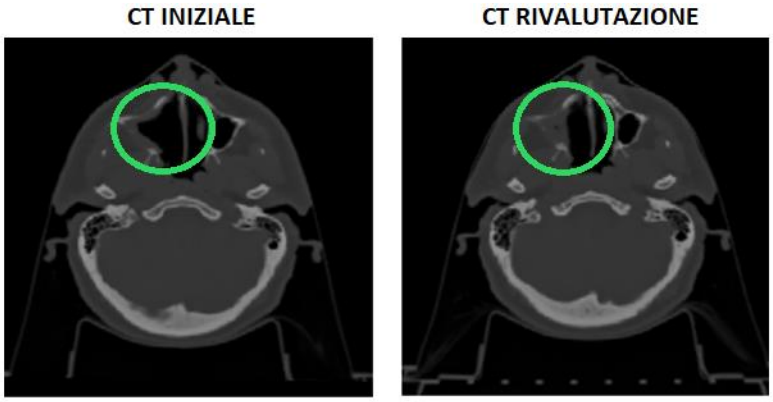

Fig. 7.36 *– Rappresentazione delle medesime fette assiali della CT iniziale e della CT di rivalutazione del paziente 4. Nel cerchio colorato è evidenziata l'area in cui si è verificata la principale variazione anatomica.*

Immagini delle mappe di ΔWEPL calcolate nella simulazione:

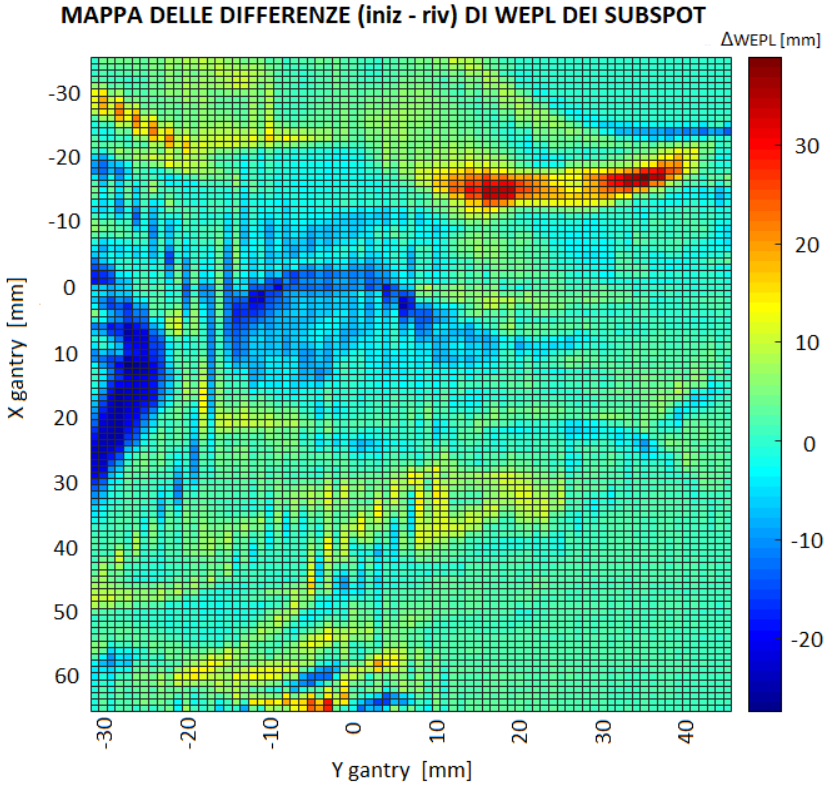

Fig. 7.37 *– Mappa delle differenze di WEPL dei subspot del paziente 4.*

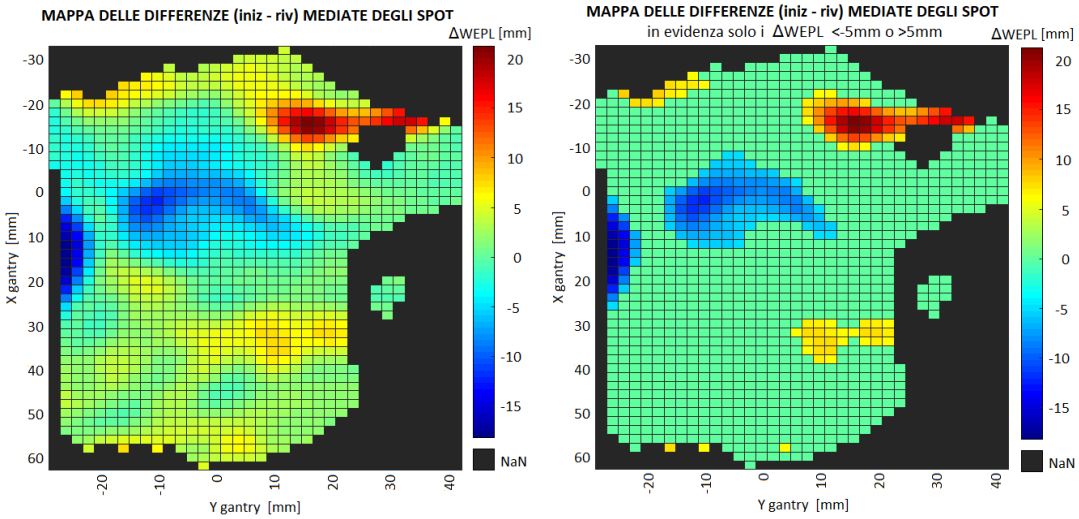

Fig. 7.38 *– A sinistra: mappa delle differenze di WEPL mediate degli spot del paziente 4. A destra: medesima mappa, in cui però tutti i ΔWEPL compresi nell'intervallo [-5 mm; 5 mm] sono stati rappresentati con il colore associato al valore ΔWEPL=0 mm (ovvero in verde chiaro), in modo da lasciare in evidenza solo le variazioni più significative.*

Interpretazione e valutazione delle mappe: si osservino le mappe riportate in figura 7.38. All'interno della mappa di destra sono messe in evidenza diverse regioni che presentano importanti variazioni di WEPL.
Si nota un grosso hotspot centrale a ΔWEPL ≃ -11 mm, causato da un riempimento dei seni paranasali del paziente (come segnalato all'interno dei cerchi verdi in figura 7.36).
Si ha un secondo hotspot molto evidente intorno a $(x_g , y_g) = (-14, 16)$: esso mostra un ΔWEPL>0 ed è spiegabile con lo sgonfiamento della zona nasale a seguito dell'efficacia della terapia, come si può riscontrare dal confronto delle due zone cerchiate in rosso all'interno delle immagini CT in figura 7.35.
L'hotspot di coordinate $(x_g , y_g) = (14, -26)$, a sinistra nella mappa, invece, è dovuto esclusivamente ad una imprecisione di allineamento della parte superiore della cavità orale del paziente nelle due immagini CT: questo provoca il passaggio del fascio in aria nel caso della CT iniziale ed un parziale attraversamento delle mucose della cavità orale nella CT di rivalutazione da parte del fascio, generando così un hotspot a ΔWEPL<0.
Infine la regione evidenziata intorno a $(x_g , y_g) = (34, 12)$, in giallo nella mappa di destra, potrebbe essere causata da una leggera variazione anatomica oppure da un piccolo disallineamento dovuto ad un effetto di registrazione. La valutazione non è semplice, anche perché si tratta di variazioni al limite dell'intervallo di significatività impostato.

Esito della simulazione: le mappe simulate sembrano mettere in risalto alcune regioni in cui probabilmente si sono verificate delle variazioni anatomiche significative dei tessuti del paziente e/o della massa tumorale, per cui si rende consigliabile la rivalutazione del paziente.

7.2.5 PAZIENTE 5 (ID : A140756)

Malattia: carcinoma adenoido-cistico del rinofaringe.

Causa della ripianificazione: paziente ripianificato a causa di un significativo aumento di peso.

Principali informazioni relative al piano di trattamento e al campo selezionato:

Zona irraggiata	testa
Orientazione paziente (PP)	HFS
Numero campo	campo 1
Gantry angle θ_g	90° (linea orizzontale)
Patient support angle θ_s	180°

Tab. 7.5 *– Informazioni relative alle impostazioni del piano di trattamento e del campo selezionato per la simulazione del paziente 5.*

Immagini relative alle CT del paziente:

In figura 7.39, a sinistra, è mostrata la mappa che riporta la posizione di ciascuno spot da irraggiare del campo di trattamento selezionato; nell'immagine di destra è possibile visualizzare il profilo completo del campo direttamente all'interno di una delle fette del volume CT.

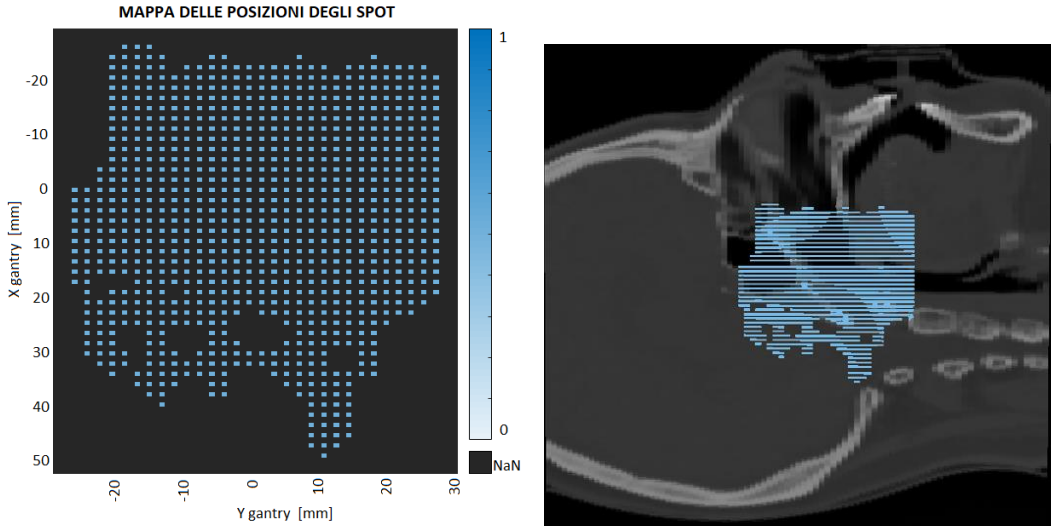

Fig. 7.39 *– A sinistra: mappa delle posizioni degli spot del campo di trattamento selezionato per il paziente 5. A destra: immagine di una fetta sagittale del volume CT in cui sono state tracciate le traiettorie dei raggi del fascio.*

Si riportano di seguito anche alcune immagini che mostrano il confronto fra il volume del paziente nella CT iniziale e in quella di rivalutazione.

Per evidenziare l'aumento di peso del paziente, in figura 7.40 sono riportati i rendering tridimensionali, realizzati in MATLAB, dei volumi delle due CT. Le principali variazioni anatomiche all'interno del paziente, invece, sono mostrate in figura 7.41, in cui è possibile

confrontare direttamente le immagini della medesima fetta della CT iniziale e della CT di rivalutazione in cui sono visibili tali variazioni.

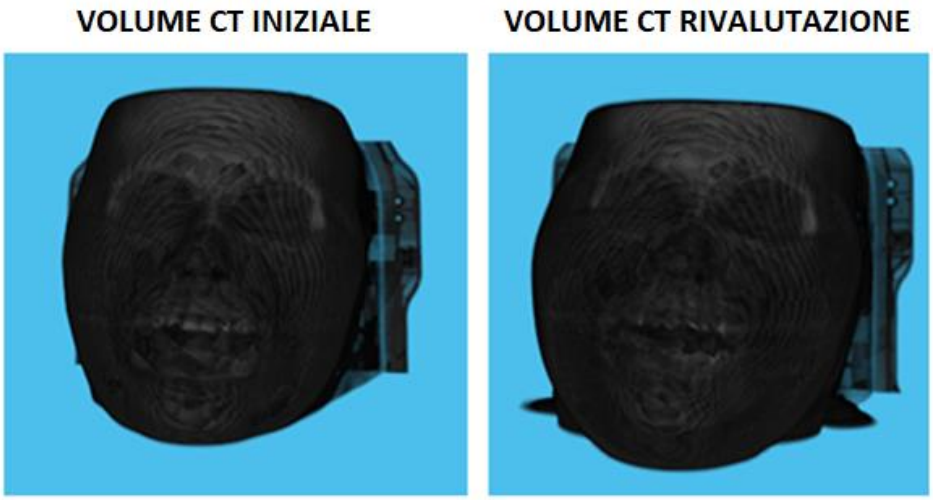

Fig. 7.40 *– Rendering 3D del volume ricostruito della CT iniziale (a sinistra) e della CT di rivalutazione (a destra) per il paziente 5. Confrontando le due immagini, è possibile notare l'aumento di peso del paziente.*

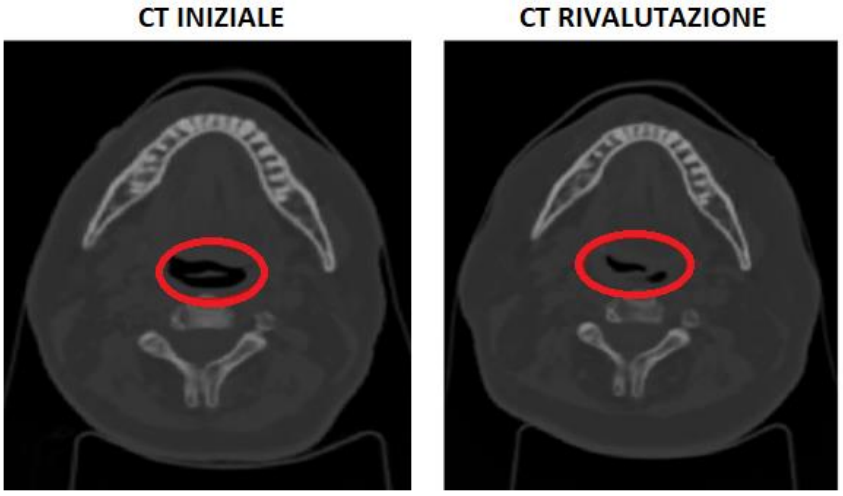

Fig. 7.41 *– Rappresentazione della medesima fetta assiale della CT iniziale e della CT di rivalutazione del paziente 5. Nel cerchio colorato è evidenziata l'area in cui si è verificata la principale variazione anatomica.*

Immagini delle mappe di ΔWEPL calcolate nella simulazione:

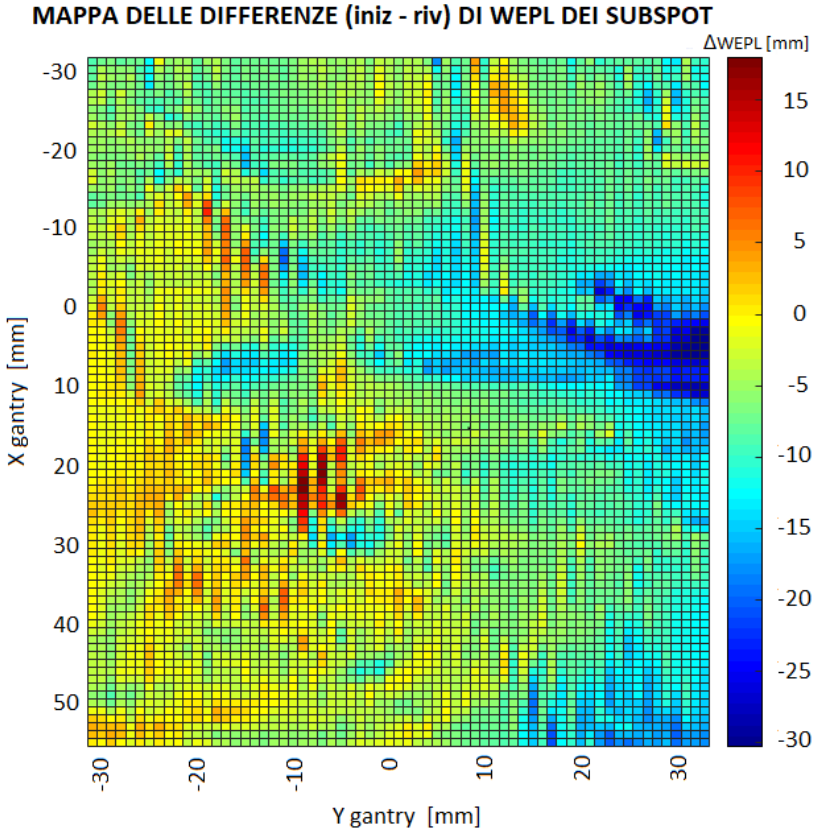

Fig. 7.42 *– Mappa delle differenze di WEPL dei subspot del paziente 5.*

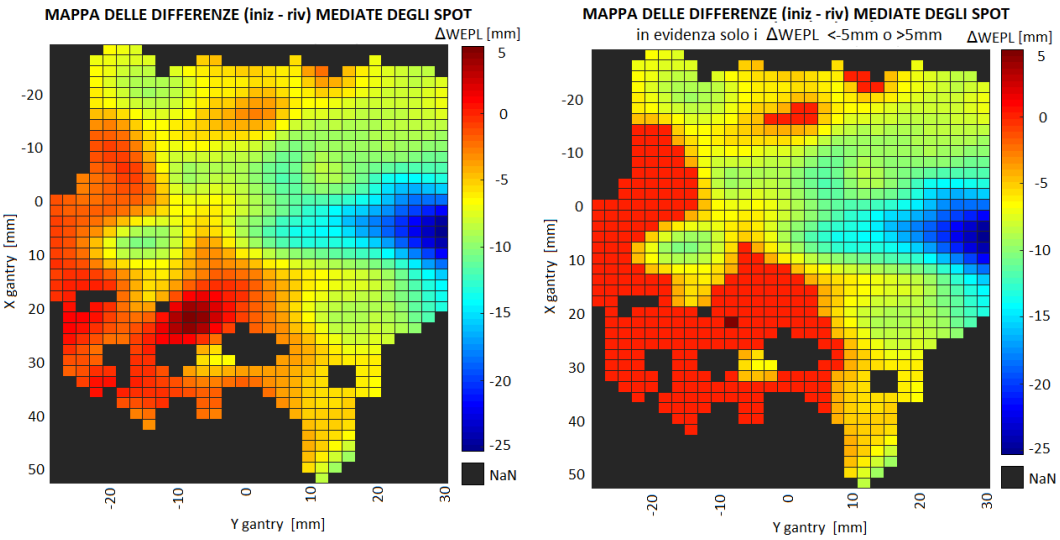

Fig. 7.43 *– A sinistra: mappa delle differenze di WEPL mediate degli spot del paziente 5. A destra: medesima mappa, in cui però tutti i ΔWEPL compresi nell'intervallo [-5 mm; 5 mm] sono stati rappresentati con il colore associato al valore ΔWEPL=0 mm (ovvero in rosso), in modo da lasciare in evidenza solo le variazioni più significative.*

Interpretazione e valutazione delle mappe: si osservino le mappe riportate in figura 7.43. All'interno della mappa di destra sono messe in evidenza le regioni che presentano variazioni significative di WEPL.
Si nota nella mappa una tendenza generale diffusa di ΔWEPL <0 degli spot: questo è spiegabile con il fatto che il paziente è aumentato di peso nel periodo che è intercorso fra le due CT, dunque si riscontra uno spessore acqua-equivalente maggiore all'interno della CT di rivalutazione rispetto a quello della CT iniziale.
L'hotspot a ΔWEPL <0 centrato in (x_g , y_g) = (6,28) molto probabilmente è causato principalmente da un effetto di registrazione dei due volumi CT, in corrispondenza della cavità orale (vedi il confronto fra le immagini CT in figura 7.41): il non perfetto allineamento della cavità orale produce all'interfaccia tessuto-aria al suo interno una variazione di WEPL notevole.
Infine, la regione evidenziata in rosso nella mappa di destra ha subito una variazione inferiore di WEPL probabilmente perché in corrispondenza delle ossa della scatola cranica [45], come intuibile dal confronto del profilo della regione in rosso di tale mappa con l'immagine di destra in figura 7.43.

Esito della simulazione: dalle mappe simulate si notano delle variazioni significative in buona parte dell'area irraggiata, probabilmente associate a una variazione di peso del paziente; si rende consigliabile effettuare una CT di rivalutazione del paziente ed eventualmente la ripianificazione del trattamento.

7.2.6 PAZIENTE 6 (ID : A170919)

Malattia: paziente con tumore al pancreas.

Causa della ripianificazione: paziente ripianificato a causa di un significativo dimagrimento.

Principali informazioni relative al piano di trattamento e al campo selezionato:

Zona irraggiata	regione toracica
Orientazione paziente (PP)	HFS
Numero campo	campo 1
Gantry angle θg	90° (linea orizzontale)
Patient support angle θs	180°

***Tab. 7.6** – Informazioni relative alle impostazioni del piano di trattamento e del campo selezionato per la simulazione del paziente 6.*

[45] Generalmente, in una persona, a seguito di un aumento di peso consistente, si riscontra un incremento di massa e di volume maggiore in corrispondenza dell'area delle guance e degli zigomi piuttosto che nella zona della calotta cranica, in cui non è presente tessuto adiposo, ma solo un sottile strato cutaneo.

Immagini relative alle CT del paziente:

Nell'immagine di sinistra in figura 7.44 è mostrata la mappa che riporta la posizione di ciascuno spot da irraggiare del campo di trattamento selezionato; nell'immagine di destra è possibile visualizzare il profilo completo del campo direttamente all'interno di una delle fette del volume CT, in modo da comprendere le traiettorie percorse dal fascio nel volume del paziente.

Per mettere bene in evidenza le aree in cui si sono verificate le principali variazioni anatomiche all'interno del paziente, in figura 7.45 sono riportate affiancate le medesime fette della CT iniziale e della CT di rivalutazione in cui sono visibili tali variazioni.

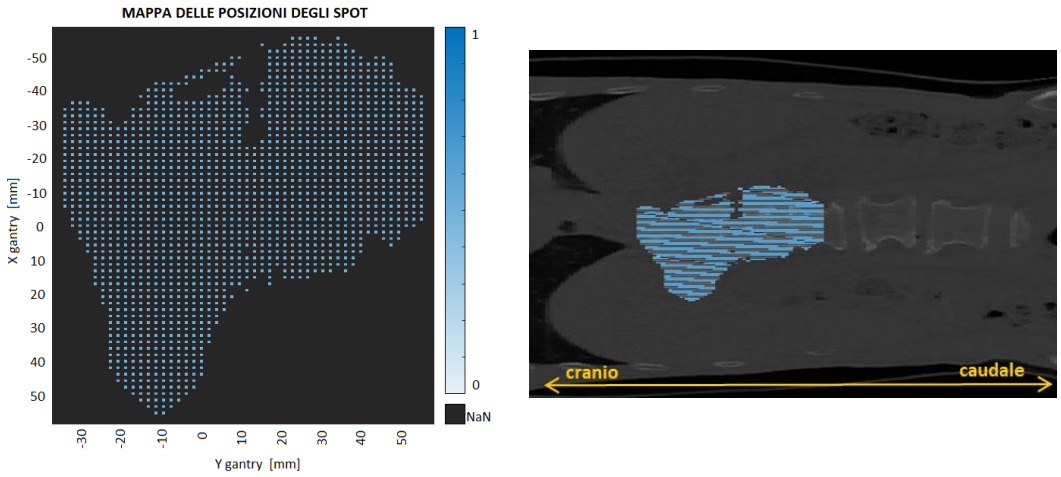

Fig. 7.44 *– A sinistra: mappa delle posizioni degli spot del campo di trattamento selezionato per il paziente 6. A destra: immagine di una fetta frontale del volume CT in cui sono state tracciate le traiettorie dei raggi del fascio; per comprendere il posizionamento del paziente, nella CT è stata indicata la direzione cranio-caudale.*

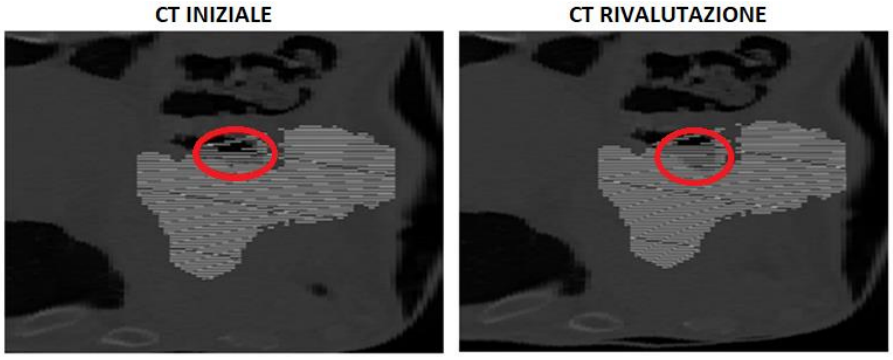

Fig. 7.45 *– Rappresentazione della medesima fetta frontale della CT iniziale e della CT di rivalutazione del paziente 6. Nel cerchio colorato è evidenziata l'area in cui si è verificata la principale variazione anatomica.*

Immagini delle mappe di ΔWEPL calcolate nella simulazione:

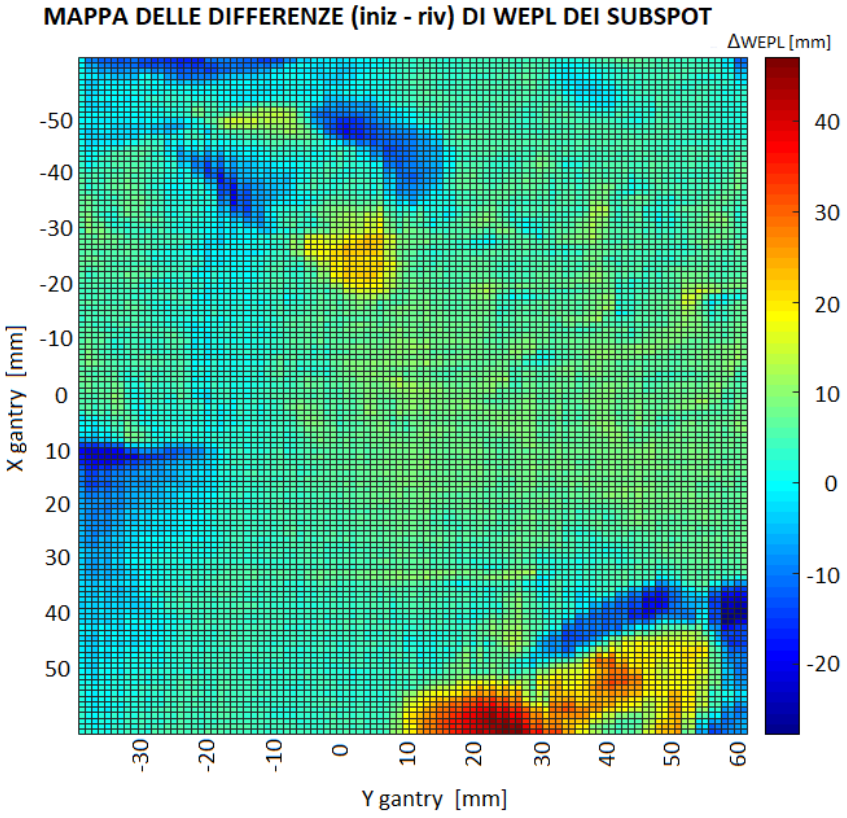

Fig. 7.46 *– Mappa delle differenze di WEPL dei subspot del paziente 6.*

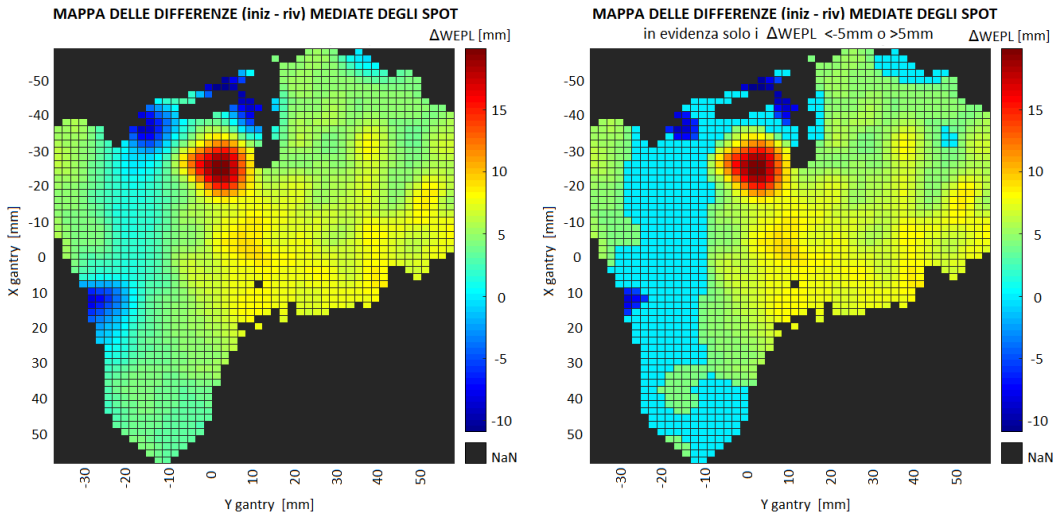

Fig. 7.47 *– A sinistra: mappa delle differenze di WEPL mediate degli spot del paziente 6. A destra: medesima mappa, in cui però tutti i ΔWEPL compresi nell'intervallo [-5 mm; 5 mm] sono stati rappresentati con il colore associato al valore ΔWEPL=0 mm (ovvero in azzurro), in modo da lasciare in evidenza solo le variazioni più significative.*

Interpretazione e valutazione delle mappe: si osservino le mappe riportate in figura 7.47. All'interno della mappa di destra sono messe in evidenza le regioni che presentano variazioni significative di WEPL.
Come si può vedere, si ha una generale tendenza diffusa di spot a $\Delta WEPL \simeq +7$ mm: questo rispecchia la diminuzione di peso del paziente nel periodo che è intercorso tra le due CT; si riscontra, infatti, uno spessore acqua-equivalente maggiore all'interno della CT iniziale rispetto a quello della CT rivalutazione, che causa un $\Delta WEPL>0$.
Inoltre, è presente un hotspot a $\Delta WEPL \simeq +16$ mm posizionato in $(x_g , y_g) = (-26,2)$: questo è generato dallo svuotamento di un'ansa intestinale, che dunque porta alla diminuzione dello spessore WEPL calcolato attraverso la CT di rivalutazione, come evidenziato dai cerchi rossi nel confronto delle due CT in figura 7.45 (nelle immagini è stato lasciato anche il profilo del campo, per meglio individuare i punti da esso attraversati e poterli confrontare).

Esito della simulazione: dalle mappe simulate si notano delle variazioni significative in buona parte dell'area irraggiata, probabilmente associate a una variazione di peso del paziente; si rende consigliabile effettuare una CT di rivalutazione del paziente ed eventualmente la ripianificazione del trattamento.

Capitolo 8

CONCLUSIONI

Il lavoro svolto ha avuto come obbiettivo principale la validazione su casi clinici di pazienti trattati presso il Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica (CNAO) del metodo He-Check, un sistema di verifica in tempo reale (on-line) della posizione del paziente durante un trattamento adroterapico, il cui studio di fattibilità era stato effettuato in precedenza nel lavoro di tesi di D. Mazzucconi. [6]
L'idea alla base dell'He-Check è quella di utilizzare un fascio misto di ioni elio e carbonio (rispettivamente $^{12}C^{6+}$ e $^{4}He^{2+}$) per il trattamento del paziente, in modo che il carbonio si arresti all'interno del bersaglio rilasciandovi la dose prescritta, mentre l'elio attraversi interamente il volume del paziente. Misurando il range residuo dell'elio in uscita, è possibile ricostruire il cammino percorso dallo stesso all'interno del volume del paziente lungo le traiettorie di irraggiamento. Confrontando le rilevazioni seduta dopo seduta, è possibile mantenere monitorate eventuali variazioni dell'anatomia del paziente o errori nell'allineamento della sua posizione, evitando così alcune delle possibili cause di errata somministrazione della dose, rispetto a quanto previsto nel piano di trattamento.

Nel presente lavoro sono state eseguite delle simulazioni numeriche con il software MATLAB 2017b, integrato con il pacchetto di calcolo *Image Processing Toolbox*, al fine di validare il metodo He-Check su alcuni casi clinici.
Sono stati spiegati i fondamenti teorici alla base dell'imaging CT e come esso viene utilizzato ai fini della pianificazione di un trattamento adroterapico.
Sono state illustrate le convenzioni utilizzate a livello internazionale per lo scambio dei dati medicali e per la definizione dei vari sistemi di riferimento (SdR) in radioterapia,

necessari per identificare comodamente e univocamente le coordinate di ogni punto all'interno della sala di trattamento. Grazie a questi è stato possibile replicare il reale assetto pianificato di trattamento all'interno delle simulazioni.
Sono stati presentati l'algoritmo di scontornamento del volume del paziente nella ricostruzione CT, indispensabile al fine di eliminare la fonte di errore associata alle fluttuazioni elettroniche del valore HU dell'aria che circonda il paziente, e il processo di registrazione rigida, necessario per sovrapporre correttamente due CT acquisite in momenti differenti.
Sono stati mostrati gli algoritmi sviluppati al fine di eseguire le simulazioni sulle CT dei pazienti, proiettandovi al loro interno i campi di irraggiamento pianificati per il trattamento. Per ogni paziente sono state confrontate due CT: una iniziale, su cui è stato progettato il piano di terapia, e una di rivalutazione, generalmente acquisita a distanza di 15-20 giorni. Dopo averle scontornate e registrate correttamente, il volume di ciascuna di esse è stato proiettato su mappe bidimensionali, calcolate in termini di WEPL (*Water Equivalent Path Length*), ovvero di spessore (o percorso) acqua-equivalente, calcolato lungo le traiettorie di irraggiamento del fascio attraverso il volume CT. Per la generazione delle mappe di WEPL, sono stati sfruttati un algoritmo matematico rapido per il tracciamento dei raggi e un processo di media gaussiana dei valori WEPL, basato sui principi e sulle caratteristiche fisiche del fascio utilizzato.

Nel capitolo 7 sono stati presentati i risultati di 6 casi studio significativi fra tutti i pazienti analizzati e i risultati dei test di sensibilità del metodo di simulazione eseguiti sul fantoccio CATPHAN. Nel secondo caso, l'analisi delle varie mappe di ΔWEPL ha evidenziato una risposta positiva del metodo già per traslazioni aggiuntive dell'ordine di 0.5 mm, dunque una buona sensibilità a eventuali disallineamenti nella posizione del paziente.
Riguardo all'analisi dei risultati relativi ai casi clinici presi in esame, il metodo di simulazione sviluppato è stato in grado di evidenziare alcune delle variazioni anatomiche verificatesi, che hanno portato alla ripianificazione del trattamento del paziente. Grazie al confronto eseguito fetta per fetta dei volumi delle due CT e all'evoluzione nota delle condizioni del paziente nell'arco temporale in cui si è svolta la terapia, è stato possibile controllare se le differenze di spessore acqua-equivalente evidenziate nelle mappe simulate corrispondessero a modificazioni anatomiche reali del paziente o della massa tumorale (perlomeno nel caso di variazioni macroscopiche, visibili ad occhio nudo). Molti dei principali hotspot mostrati nelle mappe di ΔWEPL hanno trovato conferma nelle immagini CT e nei dati disponibili relativi all'evoluzione del quadro clinico. Altri hotspot hanno evidenziato, invece, disallineamenti di porzioni del paziente che portavano a dare sovradosaggi o sottodosaggi nel volume del target o nei tessuti circostanti.
Inoltre, è stata constatata una difficoltà nella corretta interpretazione delle differenze $|\Delta\text{WEPL}| < 5$mm nelle mappe, poiché la procedura di simulazione e le immagini CT su cui essa opera sono soggette ad approssimazioni e a varie fonti di errore (discretizzazione in voxel del volume CT scansionato e artefatti di ricostruzione delle immagini CT, fluttuazioni elettroniche dei valori HU ricostruiti, staratura della scala di calibrazione

HU - WEPL, arbitrarietà nel disegnare i contorni esterni del volume del paziente ai fini dello scontornamento, vincolo di utilizzare una registrazione di tipo rigido per sovrapporre i due volume CT del paziente al fine di replicarla nella simulazione,…). In particolare, i passaggi critici che possono fortemente influenzare le mappe calcolate nella simulazione sono i seguenti:

- il modo in cui vengono disegnati i contorni della struttura 'EXTERNAL' nelle due CT dal medico o dal fisico medico: se in una delle due CT viene accidentalmente esclusa anche solo una piccola porzione del volume del paziente, nella mappa di ΔWEPL compare una differenza di spessore acqua-equivalente che in realtà è causata solamente da un artefatto di scontornamento;
- la procedura di registrazione rigida, che viene eseguita in automatico da RayStation, basandosi sulle ossa della regione interessata dal trattamento; si ricordi, però, che il corpo umano non è un corpo rigido: la posizione di alcuni organi o di alcune porzioni di tessuti molli può variare nonostante le ossa siano sovrapposte correttamente; dunque possono essere presenti differenze di WEPL generate da errori di registrazione.

È anche possibile che si verifichino artefatti di simulazione causati dall'utilizzo combinato delle procedure di scontornamento e registrazione, come descritto nel paragrafo 6.5.

In definitiva, il metodo di simulazione sviluppato ha mostrato esiti positivi nell'individuazione e nella localizzazione, tramite le varie mappe di WEPL, di variazioni anatomiche attese verificatesi nel paziente. La corretta interpretazione dei risultati non è stata sempre banale ed è stato richiesto il supporto di un fisico medico, soprattutto per confermare, dal confronto con le due CT, la reale presenza delle modificazioni.
Ad ogni modo, i risultati simulati dei casi studio presi in esame sembrano essere promettenti nei riguardi dell'He-Check, soprattutto nei casi di trattamenti erogati sulle regioni corporee di testa e testa-collo.
Se esso fosse implementato ed applicato regolarmente in tutte le sedute di un ciclo di terapia, sarebbe possibile monitorare direttamente eventuali evoluzioni dell'anatomia del paziente seduta dopo seduta o accorgersi di errori nel suo posizionamento.

8.1 SVILUPPI FUTURI

Nel presente lavoro di tesi sono state eseguite delle simulazioni numeriche preliminari e ancora approssimate per lo studio applicativo del metodo He-Check illustrato. Per arrivare alla sua validazione e implementazione sono però necessari ancora numerosi studi teorici e test pratici.
Dal punto di vista delle simulazioni, sarebbe interessante riuscire a replicare i test utilizzando un metodo di simulazione Monte Carlo (MC), che permetta di propagare le particelle del fascio dal punto sorgente fino ad attraversare interamente la matrice di voxel CT. Il vantaggio del metodo MC è quello di riprodurre e studiare anche gli effetti

dell'interazione fra radiazione e materia, che ovviamente si hanno nel tratto di propagazione in aria e soprattutto all'interno del volume del paziente.
Si ricordi che nelle simulazioni eseguite in questo lavoro è stato considerato un fascio di particelle di dimensione fissa e non variabile con l'energia di estrazione dall'anello del sincrotrone, come succede realmente. Il passo successivo sarebbe quello di andare a simulare direttamente le immagini acquisite fetta per fetta (e/o voxel per voxel) dal sistema di rivelazione studiato per l'He-Check, tramite algoritmi di simulazione analoghi a quelli presentati in questo lavoro. Per prevedere correttamente il range in uscita dell'elio, per ciascuna fetta energetica pianificata sarebbe necessario andare a considerare l'energia di estrazione e la dimensione trasversale del fascio; con gli algoritmi di calcolo sviluppati nella presente tesi, si stimerebbero i WEPL integrali lungo le traiettorie di irraggiamento definite dagli spot pianificati per la fetta energetica selezionata; quindi, confrontando il range (in acqua) dell'elio all'energia di estrazione impostata e il WEPL di ciascuno degli spot pianificati, si potrebbe stabilire in quali posizioni l'elio sarebbe in grado di emergere dalla superficie del paziente e, infine, ricostruire l'immagine che l'He-Check rivelerebbe per una data fetta energetica. Successivamente, sarebbe possibile studiare e analizzare le differenze misurabili nel range dell'elio in due sedute successive del ciclo di terapia del paziente, comparando le immagini simulate delle medesime fette energetiche nelle due sedute.
Per concludere, dal punto di vista pratico, è necessario realizzare un sistema di misura dotato di un sensore ad alta velocità che sia in grado di acquisire le immagini dello scintillatore ad un rate sufficientemente elevato, dettato dalla velocità di scansione degli spot del fascio.

Bibliografia

[1] S. Agosteo, « Dispense del corso di applicazioni medicali delle radiazioni », Politecnico di Milano, (2017).

[2] https://fondazionecnao.it

[3] https://www.ptcog.ch

[4] S. Rossi on behalf of the CNAO Collaboration, « The status of CNAO », Eur. Phys. J. Plus. 126:78, (2011).

[5] S. Giordanengo, « Design, implementation and test of the hardware and software for the fast control of the dose delivery system of Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica (CNAO) », Ph. D. Thesis, Università degli Studi di Torino, (2009).

[6] D. Mazzucconi, « HeCheck: studio di fattibilità di un sistema di verifica in tempo reale della posizione del paziente durante un trattemento adroterapico », Politecnico di Milano, (2016).

[7] M. Marafini, A. Attili, G. Battistoni, N. Belcari, M.G. Bisogni, N. Camarlinghi, F. Cappucci, M. Cecchetti, P. Cerello, F. Ciciriello, G.A.P. Cirrone, S. Coli, F. Corsi, G. Cuttone, E. De Lucia, S. Ferretti, R. Faccini, E. Fiorina et al., « The INSIDE project: Innovative Solutions for In-Beam Dosimetry in Hadrontherapy », APhysPolA.127.1465, (2015).

[8] F. Pennazio, A. Attili, G. Battistoni, N. Belcari, M.G. Bisogni, N. Camarlinghi, F. Cappucci, M. Cecchetti, P. Cerello, F. Ciciriello, G.A.P. Cirrone, S. Coli, F. Corsi, G. Cuttone, E. De Lucia, S. Ferretti, R. Faccini, E. Fiorina et al., « A study of monitoring performances with the INSIDE system », APhysPolA.127.1468, 2015.

[9] J. Telsemeyer, O. Jäkel, M. Martisikova, « Quantitative cabon ion beam radiography and tomography with a flat-panel detector », Phys. Med. Biol., 57: 7957-71, (2012).

[10] I. Rinaldi, S. Brons, J. Gordon, R. Panse, B. Voss, O. Jäkel, K. Parodi, « Experimental characterization of a prototype detector system for carbon ion radiography and tomography », Phys. Med. Biol., 58: 413-427, (2013).

[11] K. Parodi, « Heavy ion radiography and tomography », Physica Medica, 30: 539-543, (2014).

[12] SRIM Software, http://srim.org, (2013)

[13] D. Mazzucconi, S.Agosteo, M. Ferrarini, L. Fontana, V. Lante, M. Pullia, S. Savazzi, « Mixed particle beam for simultaneous treatment and online range verification in carbon ion therapy: Proof-of-concept study », Medical Physics, 45: 5234-5243, (2018).

[14] https://dicomlibrary.com

[15] E. Krestel, « Imaging System for Medical Diagnostics », Siemens, (1990).

[16] RayStation 6 - User Manual, (2017).

[17] RayStation 6 - RayPhysics Manual, (2017).

[18] Norma italiana CEI EN 61217, « Apparecchiature utilizzate in radioterapia - Coordinate, movimenti e scale », (1997).

[19] http://nipy.org/nibabel/dicom/dicom_orientation.html

[20] http://grahamwideman.com/gw/brain/orientation/orientterms.htm

[21] R. L. Siddon, Fast calculation of the exact radiological path for a three-dimensional CT array, Med. Phys. 12: 252-255, (1985).

[22] https://www.mathworks.com/matlabcentral/fileexchange/23455-dicom-directory-of-slices-to-3d-volume-image

Acronimi

SIGLA	DESCRIZIONE
CAPH	*Computer Aided Positioning system in Hadron-therapy*
CATPHAN	*CATPHAN phantom*
CDZ	*Coseno Direttore dell'asse Z*
CIRS	*CIRS electron density phantom*
CNAO	*Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica*
CSDA	*Continuous Slowing Down Approximation*
CT	*Computed Tomography*
CTV	*Clinical Target Volume*
DDS	*Dose Delivery System*
DICOM	*Digital Imaging and COmmunications in Medicine*
DRR	*Digitally Reconstructed Radiograph*
DVH	*Dose Volume Histogram*
ECR	*Electron Cyclotron Resonances*
FFP	*Feet First Prone*
FFS	*Feet First Supine*
FWHM	*Full Width at Half Maximum*
GTV	*Gross Tumor Volume*
HEBT	*High-Energy Beam Transport*
HFP	*Head First Prone*
HFS	*Head First Supine*
HU	*Hounsfield Unit*
IEC	*International Electrotechnical Commission*
INFN	*Istituto Nazionale di Fisica Nucleare*
INSIDE	*INnovative Solutions for In-Beam Dosimetry in hadrontherapy*
IOP	*Image Orientation Patient*
IPP	*Image Position Patient*
IS	*Inferior– Superior translation*
LEBT	*Low-Energy Beam Transport*
LET	*Linear Energy Transfer*
LINAC	*LINear ACcelerator*
MC	*Monte Carlo*
MEBT	*Medium-Energy Beam Transport*
NaN	*Not a Number*
OER	*Oxygen Enhancement Ratio*

OTS	*infra-red Optical Tracking System*
PA	*Posterior –Anterior translation*
PET	*Positron Emission Tomography*
PP	*Patient Position*
PPS	*robotic pantographic Patient Positioning System*
PTV	*Planning Target Volume*
PVS	*Isocentric in-room imaging system*
QA	*Quality Assurance*
RBE	*Relative Biological Effectiveness*
RFQ	*RadioFrequency Quadrupole*
RiFi	*Ripple Filter*
RL	*Right – Left translation*
RMN	*Risonanza Magnetica Nucleare*
ROI	*Region Of Interest*
SdC	*Sistema di Coordinate*
SdR	*Sistema di Riferimento*
SOBP	*Spread Out of Bragg Peak*
TPS	*Treatment Planning System*
VSAD	*Virtual Source Axis Distances*
WEPL	*Water Equivalent Path Length*
WF	*Weighting Factor*

Appendice A

STATISTICHE DELLE PATOLOGIE TRATTATE PRESSO IL CNAO

Di seguito sono riportate alcune statistiche relative alle patologie e ai trattamenti erogati presso il CNAO (ultimo aggiornamento: giugno 2018).

Particella	N. trattamenti
Protoni	699
Ioni Carbonio	1171
Ioni C./Protoni	8
Totale	**1878**

Tab. A.1 *– Statistiche suddivise per il tipo di particella utilizzata nel trattamento.*

Tab. A.2 *– Statistiche suddivise per tipologia di protocollo e descrizione della terapia effettuata*

PROTOCOLLO/PTA	DESCRIZIONE DEL TRATTAMENTO	N. trattamenti eseguiti
CNAO 01/2011 V.2.0	*Trattamento con protoni di cordomi e condrosarcomi della base del cranio*	**63**
CNAO 02/2011 V.1.0	*Trattamento mediante protoni dei cordomi e dei condrosarcomi del rachide-Emendato*	**21**
CNAO 03/2011 V.2.0	*Trattamento mediante protoni dei meningiomi intracranici*	**43**
CNAO 04/2011	*Trattamento mediante protoni dei tumori dell'encefalo*	**24**
CNAO 05/2011 V.1.0	*Trattamento mediante protoni delle recidive di neoplasie del distretto cervico-cefalico*	**40**
CNAO 06/2011 V.1.0	*Boost di radioterapia mediante protoni di neoplasie localmente avanzate del distretto cervico-cefalico-Emendato*	**36**
CNAO 07/2012	*Trattamento mediante protoni dei gliobastomi*	**2**
CNAO 08/2012	*Ritrattamento mediante radioterapia con protoni dei cordomi e dei condrosarcomi del rachide recidivi*	**6**
CNAO 09/2012	*Trattamento mediante ioni carbonio del carcinoma adenoideo cistico delle ghiandole salivari -Emendato*	**162**

PROTOCOLLO/PTA	DESCRIZIONE DEL TRATTAMENTO	N. trattamenti eseguiti
CNAO 10/2012	*Ritrattamento mediante radioterapia con ioni carbonio degli adenomi pleomorfi recidivi*	**33**
CNAO 11/2012	*Reirradiazione mediante ioni carbonio del carcinoma del retto recidivo*	**11**
CNAO 12/2012	*Trattamento mediante ioni carbonio dei sarcomi (ossei e dei tessuti molli) del distretto cervico-cefalico*	**121**
CNAO 13/2012	*Trattamento mediante ioni carbonio dei sarcomi (dell'osso e dei tessuti molli) del Tronco*	**170**
CNAO 14/2012	*Trattamento mediante ioni carbonio delle recidive di neoplasie del distretto cervico-cefalico*	**136**
CNAO 15/2012	*Trattamento mediante ioni carbonio dei melanomi maligni delle mucose delle prime vie aerodigestive*	**16**
CNAO 16/2012	*Trattamento mediante ioni carbonio per il trattamento del carcinoma della prostata ad alto rischio*	**17**
CNAO 17/2012	*Trattamento mediante ioni carbonio dei tumori primitivi dell'orbita e metastasi orbitarie*	**25**
CNAO 18/2013	*Trattamento mediante radioterapia con ioni carbonio dei tumori del pancreas*	**11**
CNAO 19/2013	*Trattamento mediante ioni carbonio delle neoplasie primitive maligne del fegato*	**7**
CNAO 20/2013	*Ritrattamento mediante radioterapia con ioni carbonio dei Cordomi e dei Condrosarcomi del rachide recidivi*	**15**
CNAO 21/2013	*Trattamento mediante protoni del melanoma oculare*	**5**
CNAO 22/2013	*Trattamento integrato mediante radioterapia con protoni e/o ioni carbonio per tumori dei seni paranasali operabili a prognosi sfavorevole*	**17**
CNAO 23/2013	*Trattamento integrato mediante radioterapia con protoni e/o ioni carbonio per tumori dei seni paranasali non operabili a prognosi sfavorevole*	**6**
Altro	*Altro*	**48**
AIRC_PROSTATA	*PROSTATA boost carbonio*	**2**
PIOPPO_PANCREAS	*Studio clinico di Fase II per il tratt preop di adenok del pancreas oprabili o bordeline operabili*	**4**
CNAO 33/2016	*SACRO studio randomizzato e osservazionale sulla chirurgia in confronto alla radioterapia nella malattia primitiva localizzata*	**11**
ETOILE PHRC CNAO 24 – 2014C	*ETOILE_studio clinico sperimentale*	**2**
PTA	*01-2016 PTA NEURO-ONCOLOGIA*	**182**
	02-2016 PTA MELANOMA OCULARE	**82**
	03-2016 PTA DISTRETTO CERVICO CEFALICO	**367**
	04-2016 PTA DISTRETTO TORACO-ADDOMINALE	**54**
	05-2016 PTA DISTRETTO PELVICO	**116**
	06-2016 PTA SARCOMI DEGLI ARTI	**10**
PTA	*07-2016 PTA PEDIATRICO*	**13**
TOTALE		**1878**

PTA = Piano Terapeutico Assistenziale
= vecchi protocolli di trattamento
= protocolli in fase di studio sperimentale
= piani terapeutici attualmente in uso

Appendice B

CODICI MATLAB

Di seguito sono riportati due degli script MATLAB sviluppati per eseguire le simulazioni numeriche sui pazienti:

- lo script necessario per estrarre i dati utili dai vari file DICOM del paziente;
- lo script che permette di eseguire il tracciamento dei raggi e l'analisi nella CT iniziale del paziente.

I codici sono stati inseriti negli appendici B.1 e B.2, rispettivamente.

B.1 ESTRAZIONE DEI DATI UTILI DAI FILE DICOM DEL PAZIENTE

```
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
%%%%%%   ESTRAZIONE DEI DATI UTILI DI CIASCUN PAZIENTE PER LE SIMULAZIONI   %%%%%%
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
%Programma per l'estrazione dei dati di ogni paziente dai relativi file DICOM e
%preparazione ai fini delle simulazioni numeriche.


%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
%%%%% PAZIENTE INIZIALE:

clear all
fprintf(['\nSELEZIONARE I FILE DEL PAZIENTE NELLO STATO INIZIALE\n']);

%CT INIZIALE
%Salvo nel file MATLAB volume_image direttamente il volume CT con i relativi
%metadati necessari.
fprintf(['\nSelezionare la cartella della CT del paziente desiderato.\n']);
Check=0;
while Check~=1
    [DirectoryPaziente,Check,PAZIENTE]=prepareCTdicom23D('Iniziale');
    %Analisi della CT tramite la funzione locale 'prepareCTdicom23D' riportata in
    %fondo al codice.
end

clear Check
```

```
%RT-STRUCT INIZIALE
fprintf(['\nSelezionare il file RT-STRUCT relativo alla CT iniziale '...
    'dello stesso paziente.\n'])
prepareRTSTRUCT(PAZIENTE,'Iniziale',DirectoryPaziente);
%Analisi del file RT-STRUCT tramite la funzione locale 'prepareRTSTRUCT' riportata
%in fondo al codice.


%RT-PLAN INIZIALE
fprintf(['\nSelezionare il file RT-PLAN relativo alla CT iniziale dello '...
stesso paziente.\n'])
prepareRTPLAN(PAZIENTE,'Iniziale',DirectoryPaziente);
%Analisi del file RT-PLAN tramite la funzione locale 'prepareRTPLAN' riportata
%in fondo al codice.


%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
%%%%%%PAZIENTE RIVALUTATO:

fprintf(['\n\nSELEZIONARE I FILE DEL PAZIENTE RIVALUTATO\n']);

%CT RIVALUTAZIONE
fprintf(['\nSelezionare la cartella della CT di rivalutazione'...
    ' dello stesso paziente.\n']);
Check=0;
while Check~=1
    [nullo,Check]=prepareCTdicom23D('Rivalutazione',PAZIENTE);
end
clear Check nullo


%RT-STRUCT DI RIVALUTAZIONE
fprintf(['\nSelezionare il file RT-STRUCT relativo alla CT di rivalutazione'...
    ' dello stesso paziente.\n'])
prepareRTSTRUCT(PAZIENTE,'Rivalutazione',DirectoryPaziente);


%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
%%%%%% FILE DI REGISTRAZIONE:
fprintf(['\nSelezionare il file DICOM della registrazione fatta con '...
    'Raystation del paziente desiderato.\n']);
prepareREGISTRATION(PAZIENTE,DirectoryPaziente);
%Analisi del file di registrazione tramite la funzione locale
%'prepareREGISTRATION' riportata in fondo al codice.


%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
%%%SALVATAGGIO DELLA DIRECTORY DEL PAZIENTE
save(fullfile(DirectoryPaziente,'\DirectoryPaziente'),'DirectoryPaziente');
fprintf(['\n\nPREPARAZIONE DATI COMPLETATA: il paziente %s è pronto'...
    ' per le simulazioni.\n\n'],PAZIENTE);




%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%% FUNZIONI LOCALI %%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%


%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
%%%%% FUNZIONE prepareDicom23D

% Il codice scritto per tale funzione locale è stato riadattato sulla base del
% programma 'dicom23D' sviluppato da A.Balter, di cui si riporta il Copyright qui
% di seguito:

% Copyright (C) 2009 Pacific Northwest National Laboratory
%
% Authors:
%       Ariel Balter ariel.balter@pnl.gov
%       Biological Monitoring and Modeling
%       Fundamental Science and Computing Division
%       Pacific Northwest National Laboratory
%
```

```
% This software is licensed under the terms of the MIT license with
% some exceptions: The software may be freely redistributed under
% the condition that the copyright notices (including this entire
% header and the copyright notice) are not removed, and no
% compensation is received. Private, research, and institutional
% use is free. You may distribute modified versions of this code UNDER
% THE CONDITION THAT THIS CODE AND ANY MODIFICATIONS MADE TO IT IN THE
% SAME FILE REMAIN UNDER COPYRIGHT OF THE ORIGINAL AUTHOR, BOTH SOURCE
% AND OBJECT CODE ARE MADE FREELY AVAILABLE WITHOUT CHARGE, AND CLEAR
% NOTICE IS GIVEN OF THE MODIFICATIONS. Distribution of this code as
% part of a commercial system is permissible ONLY BY DIRECT ARRANGEMENT
% WITH THE AUTHORS.

% Il codice originale è consultabile al sito: [22]

function [PatientDirectory,check,patientName,volume_image,slice_data,...
    image_meta_data]=prepareCTdicom23D(CTfolder,patientIDiniziale,...
    dicom_fields, save_format)

    dicom_fields = {'Filename','Height',’Width','Rows','Columns',...
        'PixelSpacing','SliceThickness','SliceLocation','SpacingBetweenSlices'...
        'ImagePositionPatient',’ImageOrientationPatient','FrameOfReferenceUID'};

    no_pixel_spacing = false;
    no_slice_thickness = false;

    extra_fields = {...
        'PhysicalHeight',...          % Height (cols) of slice in mm
        'PhysicalWidth',...           % Width (rows) of slice in mm
        'SmallestImagePixelValue',... % Smallest value of that slice
        'LargestImagePixelValue',...  % Largest value of that slice
        'SliceData'...                % The slice image data
        };

    image_meta_data = struct(...
        'PatientName',[],...          %Patient surname and name
        'PatientID',[],...            %Patient ID code
        'PhysicalTotalZ',[],...       % Total extent of image in Z direction
        'NumberOfSlices',[],...       % Number of slices
        'PhysicalAspectRatio',[],...  % Aspect ratio of image
        'AcquisitionDate',[],...      % CT acquisition date
        'BodyPartExamined',[],...
        'ProtocolName',[],...         %CT protocol acquisition type
        'PatientPosition',[]);        %Patient position on the couch during CT

    dicom_directory = uigetdir();

    if isempty(dicom_directory)
        dicom_directory = uigetdir();
    end

    save_format = 'mat';
    all_fields = [dicom_fields, extra_fields];

    % Get directory listing:
    listing = dir(dicom_directory);
    % number of files
    N = numel(listing);
    % How many entries in the directory listing
    if (N<3)
        error('Empty folder');
        return
    end

    slice_data(N) = cell2struct(cell(size(all_fields)), all_fields, 2);

    h = waitbar(0,'Reading DICOM Files...','WindowStyle','modal');

    true_index = 0; % a sequential index of dicom files, that is ignoring
    % files of other types.

    for i = 3:length(listing)
    %Loop through directory listing, but skip '.' and '..'
        filename = listing(i).name;
        [dummy_path, just_the_name, extension] = fileparts(filename);
```

```
    full_path = fullfile(dicom_directory, filename);
    goodfile = false;

    % Check for good dicom file
    if isdicom(full_path)
        true_index = true_index + 1;
        header = dicominfo(full_path);
        slice_image = dicomread(header);

        % Save selected header data into the structure slice_data
        for j = 1:numel(dicom_fields) % loop through dicom field names
            current_field = dicom_fields{j};
            % Deal with requested fields not found in header
            if isfield(header, current_field)
                slice_data(true_index).(current_field)=header.(current_field);
            else
                ['header did not contain the field ' current_field];
            end
        end

        % Save slice data:
        slice_data(true_index).SliceData = slice_image;

        % Save extra fields:
        needed_header_tags = [...
            isfield(header, 'PixelSpacing'), ...
            isfield(header, 'SliceThickness'), ...
            isfield(header, 'SliceLocation')...
            ];

        if all(needed_header_tags)
            pixel_spacing = header.PixelSpacing;
            slice_data(true_index).PhysicalHeight = ...
                double(pixel_spacing(1)*header.Columns);
            slice_data(true_index).PhysicalWidth = ...
                double(pixel_spacing(2)*header.Rows);
            slice_data(true_index).SmallestImagePixelValue=...
                header.SmallestImagePixelValue;
            slice_data(true_index).LargestImagePixelValue=...
                header.LargestImagePixelValue;
        else
            no_pixel_spacing = true;
        end
    end

    waitbar(i/N,h);
end

% Eliminate empty structs at end.
slice_data = slice_data(1:true_index);

waitbar(1,h);
close(h);
warning on;

% Check that some dicom slice was found
if true_index < 1
    'No dicom slices found...returning empty'
    volume_image = [];
    slice_data = [];
    image_meta_data = [];
    return
end



%Controllo che siano stati selezionati dei file di tipo 'CT'
if strcmpi(header.Modality,'CT')==0
    fprintf(['\n\n!!!  ERRORE  !!!\nNon hai selezionato una CT.',...
        'Riprova:\n']);
    check=0;
    patientName=[];
    PatientDirectory=[];
    return
end
```

```
%Controllo che la CT di rivalutazione selezionata appartenga allo stesso
%paziente di quella iniziale:
if strcmpi(CTfolder,'Rivalutazione')==1&...
        strcmpi(header.PatientName.FamilyName,patientIDiniziale)==0
    fprintf(['\n\n!!! ERRORE !!!\n\nHai selezionato la CT ',...
        'di rivalutazione di un paziente SBAGLIATO (%s). ',...
        '\nSeleziona la CT RIVALUTAZIONE del',...
        ' paziente %s: \n\n'],header.PatientName.FamilyName,...
        patientIDiniziale);
    check=0;
    patientID=[];
    PatientDirectory=[];
    return
end


% If SliceLocation is known, sort by that.
if isfield(slice_data(1), 'SliceLocation')
    [S,I] = sort([slice_data.SliceLocation]);
    slice_data = slice_data(I);
end

% Pre-allocate volume image array
[rows, cols] = size(slice_data(1).SliceData);
volume_image = zeros(rows, cols, length(slice_data));
h = waitbar(0,'Writing slice images to volume image array...',...
       'WindowStyle','modal');
for i = 1:length(slice_data)
    waitbar(i/N,h);
    volume_image(:,:,i) = slice_data(i).SliceData;
end
close(h);

% If SliceThickness is known, calculate the total Z extent of slices.
image_meta_data.NumberOfSlices = length(slice_data);
if isfield(slice_data(1), 'SliceThickness')
    image_meta_data.PhysicalTotalZ = ...
        double(slice_data(1).SliceThickness*length(slice_data));
else
    no_slice_thickness = true;
end

% if PixelSpacing and SliceThickness is known, create PhysicalAspectRatio:
if ~no_pixel_spacing && ~no_slice_thickness
    image_meta_data.PhysicalAspectRatio = [...
        slice_data(1).PixelSpacing(1),...
        slice_data(1).PixelSpacing(2),...
        slice_data(1).SliceThickness...
        ];
end

% Save CT acquisition date, patientID and other datas about the CT
%acquisition
image_meta_data.AcquisitionDate=header.AcquisitionDate;
image_meta_data.PatientID = header.PatientID;
image_meta_data.PatientName = header.PatientName.FamilyName;
image_meta_data.BodyPartExamined=header.BodyPartExamined;
image_meta_data.ProtocolName=header.ProtocolName;
image_meta_data.PatientPosition=header.PatientPosition;
patientName=image_meta_data.PatientName;

% Save the data to the dicom directory.
h = waitbar(0, 'Saving mat files...', 'WindowStyle', 'modal');
waitbar(0,h);

PatientDirectory=fullfile(['C:\Users\cecilia.landini\'...
    'Documents\MATLAB\PAZIENTI_DA_ANALIZZARE'],'\',patientName);
DirectoryPaziente=PatientDirectory;

if strcmpi(CTfolder,'Iniziale') %Caso: CT iniziale
    image_meta_data.TypeForAnalysis='Iniziale';
    CT_directory=fullfile(['C:\Users\cecilia.landini\'...
        'Documents\MATLAB\PAZIENTI_DA_ANALIZZARE'],'\',patientName,...
        '\Iniziale');
    mkdir([CT_directory]);
```

```
        check=1;
        V_INIZ=volume_image;
        slice_dataINIZ=slice_data;
        image_meta_dataINIZ=image_meta_data;
        save(fullfile(CT_directory,'VOLUME_IMAGE'),...
            'V_INIZ', 'slice_dataINIZ', 'image_meta_dataINIZ',...
            'DirectoryPaziente');
    elseif strcmpi(CTfolder,'Rivalutazione') %Caso: CT rivalutazione
        image_meta_data.TypeForAnalysis='Rivalutazione';
        CT_directory=fullfile(['C:\Users\cecilia.landini\'...
            'Documents\MATLAB\PAZIENTI_DA_ANALIZZARE'],'\',patientName,...
            '\Rivalutazione');
        mkdir([CT_directory]);
        check=1;
        V_RIV=volume_image;
        slice_dataRIV=slice_data;
        image_meta_dataRIV=image_meta_data;
        save(fullfile(CT_directory,'VOLUME_IMAGE'),...
            'V_RIV', 'slice_dataRIV', 'image_meta_dataRIV',...
            'DirectoryPaziente');
    else
        fprintf('\n\n!!!  ERRORE NEL SALVATAGGIO !!!');
        return
    end
    close(h);
end

%Fine della funzione locale 'prepareDicom23D' (riadattata da quella di A.Balter).



%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
%%%%% FUNZIONE prepareRTSTRUCT

%Funzione per l'estrazione dei dati utili dal file RT-STRUCT del paziente.
function prepareRTSTRUCT(patientName,folder,patient_directory)

    Struttura=[];
    DicomDirectory=uigetdir();
    while isempty(DicomDirectory)
        DicomDirectory=uigetdir();
    end
    listing=dir(DicomDirectory);

    N=numel(listing);
    %How many entries in the directory listing

    for i=3:length(listing)
    %loop through directory listing, but skip '.' and '..'
        filename=listing(i).name;
        full_path=fullfile(DicomDirectory,filename);

        if isdicom(full_path)
            Struttura=dicominfo(full_path);
        end
    end

    %Verifico che il file selezionato sia di tipo RT-STRUCT
    if strcmpi(Struttura.Modality,'RTSTRUCT')==0|isempty(Struttura)
        fprintf(['\n\n!!! ERRORE !!!\n\nNon hai selezionato un file'...
            ,' RTSTRUCT. Riprova:\n']);
        prepareRTSTRUCT(patientName,folder,patient_directory);
        return
    end

    %Verifico che il file selezionato sia del paziente corretto e non di un altro
    %paziente:
    if strcmpi(Struttura.PatientName.FamilyName,patientName)==0
        fprintf(['\n\n!!! ERRORE !!!\n\nHai selezionato il file RTSTRUCT',...
                ' di un paziente SBAGLIATO (%s). \nSeleziona RTSTRUCT del',...
                ' paziente %s: \n\n'],Struttura.PatientName.FamilyName,...
                patientName);
        prepareRTSTRUCT(patientName,folder,patient_directory);
        return
    end
```

```
    fields = {'Filename','ReferringPhysicianName','OperatorName'};
    Struttura=rmfield(Struttura,fields);
    %Rimuovo i campi della struttura non necessari.

    %Salvataggio dei dati utili del file RT-STRUCT:
    if strcmpi(folder,'Iniziale') %Caso: struttura del paziente iniziale
        Struttura.TypeForAnalysis='Iniziale';
        StrutturaINIZ=Struttura;
        mkdir([patient_directory,'\Iniziale']);
        save(fullfile(patient_directory,'\Iniziale\RT_STRUCT'),'StrutturaINIZ');
    elseif strcmpi(folder,'Rivalutazione') %Caso:struttura del paziente rivalutato
        Struttura.TypeForAnalysis='Rivalutazione';
        StrutturaRIV=Struttura;
        mkdir([patient_directory,'\Rivalutazione']);
        save(fullfile(patient_directory,'\Rivalutazione',
            '\RT_STRUCT'),'StrutturaRIV');
    else
        fprintf('\n\n!!!  ERRORE  !!!\n');
    end

end  %Fine della funzione prepareRTSTRUCT



%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
%%%%% FUNZIONE prepareRTPLAN

%Funzione per l'estrazione dei dati utili dal file RT-PLAN del paziente.

function prepareRTPLAN(patientName,folder,patient_directory)

    RTPlanNow=[];  ListaDicom={}; ListaRTPLAN={};
    contatore=0; contatorePiano=0; salvataggio=0;

    DicomDirectory=uigetdir();
    while isempty(DicomDirectory)
        DicomDirectory=uigetdir();
    end
    listing=dir(DicomDirectory);

    N=numel(listing);
    %How many entries in the directory listing
    for i=3:length(listing)
    %loop through directory listing, but skip '.' and '..'
        filename=listing(i).name;
        full_path=fullfile(DicomDirectory,filename);

        if isdicom(full_path)
            contatore=contatore+1;
            ListaDicom{contatore}=dicominfo(full_path);

            if strcmpi(ListaDicom{contatore}.Modality,'RTPLAN')
                contatorePiano=contatorePiano+1;
                ListaRTPLAN{contatorePiano}=ListaDicom{contatore};
            end
        end

    end

    %Verifico che il file (o i file) selezionato sia di tipo RT-PLAN:
    if isempty(ListaRTPLAN)
        fprintf(['\n\n!!! ERRORE !!!\n\nNon hai selezionato un file'...
                ,' RTPLAN. Riprova:\n']);
        prepareRTPLAN(patientName,folder,patient_directory);
        return
    end


    for j=1:contatorePiano
        if strcmpi(ListaRTPLAN{j}.PatientName.FamilyName,patientName)==0
            continue
        end

        infoPlanNow=[];
        RTPlanNow=ListaRTPLAN{j};
```

```
%ESTRAGGO LE INFORMAZIONI UTILI:
infoPlanNow.PatientName=RTPlanNow.PatientName;
infoPlanNow.PatientID=RTPlanNow.PatientID;

%Info utili estratte dal tag FRACTION GROUP SEQUENCE:
infoPlanNow.FractionGroupNumber=RTPlanNow.FractionGroupSequence.Item_1...
    .FractionGroupNumber;
infoPlanNow.NumberOfFractionsPlanned=RTPlanNow.FractionGroupSequence...
    .Item_1.NumberOfFractionsPlanned;
infoPlanNow.NumberOfBeams=RTPlanNow.FractionGroupSequence.Item_1...
    .NumberOfBeams;
if infoPlanNow.NumberOfBeams>3
    infoPlanNow.NumberOfBeams=infoPlanNow.NumberOfBeams/2;
end
infoPlanNow.StudyDate=RTPlanNow.StudyDate;
infoPlanNow.StudyDescription=RTPlanNow.StudyDescription;


% Info utili estratte dal tag PATIENT SETUP SEQUENCE:
infoPlanNow.PatientPosition=RTPlanNow.PatientSetupSequence...
    .Item_1.PatientPosition;
infoPlanNow.TableTopVerticalSetupDisplacement=RTPlanNow...
    .PatientSetupSequence.Item_1.TableTopVerticalSetupDisplacement;
infoPlanNow.TableTopLongitudinalSetupDisplacement=RTPlanNow...
    .PatientSetupSequence.Item_1.TableTopLongitudinalSetupDisplacement;
infoPlanNow.TableTopLateralSetupDisplacement=RTPlanNow...
    .PatientSetupSequence.Item_1.TableTopLateralSetupDisplacement;

%Info utili estratte dal tag ION BEAM SEQUENCE:
infoPlanNow.campo=struct;

for i=1:infoPlanNow.NumberOfBeams
    puntatorecampo=strcat('Item_',num2str(i));
    %Puntatore che entra in ciascuno dei campi.
    puntatoreionseq=strcat('RTPlanNow.IonBeamSequence.',puntatorecampo);
    %Puntatore che entra in ION BEAM SEQUENCE.
    infoPlanNow.campo(i).RadiationType=eval(strcat...
        (puntatoreionseq,'.RadiationType'));
    infoPlanNow.campo(i).FinalCumulativeMetersetWeight=...
        eval(strcat(puntatoreionseq,'.FinalCumulativeMetersetWeight'));
    infoPlanNow.campo(i).NumberOfBeamSlices=eval(strcat...
        (puntatoreionseq,'.NumberOfControlPoints'))/2;
    infoPlanNow.campo(i).VirtualSourceAxisDistances=eval(strcat...
        (puntatoreionseq,'.VirtualSourceAxisDistances'));
    puntatorefetta=strcat(puntatoreionseq,'.IonControlPointSequence');
    %Puntatore che entra in ION CONTROL POINT SEQUENCE.
    infoPlanNow.campo(i).GantryAngle=eval(strcat(puntatorefetta...
        ,'.Item_1.GantryAngle'));
    infoPlanNow.campo(i).PatientSupportAngle=eval(strcat...
        (puntatorefetta,'.Item_1.PatientSupportAngle'));
    infoPlanNow.campo(i).IsocenterPosition=eval(strcat...
        (puntatorefetta,'.Item_1.IsocenterPosition'));
    infoPlanNow.campo(i).SurfaceEntryPoint=eval(strcat...
        (puntatorefetta,'.Item_1.SurfaceEntryPoint'));
    infoPlanNow.campo(i).TableTopPitchAngle=eval(strcat...
        (puntatorefetta,'.Item_1.TableTopPitchAngle'));
    infoPlanNow.campo(i).TableTopRollAngle=eval(strcat...
        (puntatorefetta,'.Item_1.TableTopRollAngle'));

    %I range shifter usati al CNAO sono tutti uguali, quindi controllo se
    %e quanti ce ne sono:
    infoPlanNow.campo(i).NumberOfRangeShifters=eval(strcat...
        (puntatoreionseq,'.NumberOfRangeShifters'));
    if infoPlanNow.campo(i).NumberOfRangeShifters~=0
        for r=1:infoPlanNow.campo(i).NumberOfRangeShifters
            puntatorerangeshifter=strcat(puntatorefetta...
                ,'.Item_1.RangeShifterSettingsSequence.Item_',num2str(r));
            infoPlanNow.campo(i).IsocenterToRangeShifterDistance=eval...
                (strcat(puntatorerangeshifter,...
                '.IsocenterToRangeShifterDistance'));
            infoPlanNow.campo(i).RangeShifterWaterEquivalentThickness...
                =eval(strcat(puntatorerangeshifter,...
                '.RangeShifterWaterEquivalentThickness'));
        end
    end
```

```
            %Fette energetiche del fascio e mappa degli spot di ogni fetta:
            for n=1:2:numel(fieldnames(eval(puntatorefetta)))
            %Seleziona solamente le fette dispari in ION CONTROL POINT SEQUENCE
                nf=(n+1)/2; %numero reale della fetta
                infoPlanNow.campo(i).fetta(nf).NumeroFetta=nf;
                infoPlanNow.campo(i).fetta(nf).NominalBeamEnergy=eval(strcat...
                    (puntatorefetta,'.Item_',num2str(n),'.NominalBeamEnergy'));
                infoPlanNow.campo(i).fetta(nf).ScanningSpotSize=eval(strcat...
                    (puntatorefetta,'.Item_',num2str(n),'.ScanningSpotSize'));
                infoPlanNow.campo(i).fetta(nf).NumberOfScanSpotPositions=eval...
                    (strcat(puntatorefetta,'.Item_',num2str(n),...
                    '.NumberOfScanSpotPositions'));
                matrice=[];
                map=eval(strcat(puntatorefetta,'.Item_',num2str(n),...
                    '.ScanSpotPositionMap'));
                particellespot=eval(strcat(puntatorefetta,'.Item_',...
                    num2str(n),'.ScanSpotMetersetWeights'));
                matrice=reshape(map,[2,floor(length(map)/2)]);
                matrice=[matrice' particellespot];
                infoPlanNow.campo(i).fetta(nf).MappaSpot=matrice;
            end

            %Se è stato selezionato più di un file RT-PLAN nella stessa cartella,
            %li salvo separatamente:
            if contatorePiano>1
                infoPlanNow.NumberRTPLAN=strcat('RT_PLAN_',num2str(j));
            end

        end  %Fine del ciclo su i.


        %SALVATAGGIO VARIABILI CALCOLATE
        %Salvo le variabili presenti nel workspace in una nuova variabile MATLAB
        %chiamata RT_PLAN:
        if strcmpi(folder,'Iniziale')
            infoPlanNow.TypeForAnalysis='Iniziale';
            infoPlanINIZ=infoPlanNow;
            mkdir([patient_directory,'\Iniziale']);

            if contatorePiano==1
                save(fullfile(patient_directory,'\Iniziale\RT_PLAN'),...
                    'infoPlanINIZ');
            else
                save(fullfile(patient_directory,...
                    strcat('\Iniziale\RT_PLAN_',num2str(j))),'infoPlanINIZ');
            end
            salvataggio=1;

        else
            fprintf('\n!!!  ERRORE NEL SALVATAGGIO !!!');
            return
        end


    end  %Fine del ciclo su j.

    if salvataggio==0
        fprintf(['\n\n!!! ERRORE !!!\n\nHai selezionato il file RTPLAN',...
                ' di un paziente SBAGLIATO.\nSeleziona RTPLAN del ',...
                'paziente %s: \n\n'],patientName);
        prepareRTPLAN(patientName,folder,patient_directory);
        return
    end

end  %Fine della funzione prepareRTPLAN
```

```
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
%%%%% FUNZIONE prepareREGISTRATION

%Funzione per l'estrazione dei dati utili dal file di registrazione delle due CT
%del paziente.

function prepareREGISTRATION(patientName,patient_directory)

    [file,path] = uigetfile('*.dcm');
    while isempty(file)
        [file,path] = uigetfile('*.dcm');
    end

    full_path=fullfile(path,file);
    FileRegGrezzo=dicominfo(full_path);


    %Verifico che il file selezionato sia di registrazione:
    if strcmpi(FileRegGrezzo.Modality,'REG')==0|isempty(FileRegGrezzo)
        fprintf(['\n\n!!! ERRORE !!!\n\nNon hai selezionato un file'...
                ,' di registrazione. Riprova:\n']);
        prepareREGISTRATION(patientName,patient_directory);
        return
    end

    %Verifico che il file selezionato sia del paziente corretto e non di un altro
    %paziente:
    if strcmpi(FileRegGrezzo.PatientName.FamilyName,patientName)==0
        fprintf(['\n\n!!! ERRORE !!!\n\nHai selezionato il file di',...
            ' registrazione di un paziente SBAGLIATO (%s).\nSeleziona ',...
            'RTPLAN del paziente %s: \n\n'],...
            FileRegGrezzo.PatientName.FamilyName,patientName);
        prepareREGISTRATION(patientName,patient_directory);
        return
    end


    %SALVATAGGIO VARIABILI CALCOLATE
    %Salvo le variabili presenti nel workspace in una nuova variabile MATLAB
    %chiamata FileRegistrazone:
    mkdir([patient_directory,'\Registrazione']);
    save(fullfile(patient_directory,...
        '\Registrazione\FileRegistrazione_daControllare'),...
        'FileRegGrezzo');

end  %Fine della funzione prepareREGISTRATION
```

B.2 ANALISI DELLA CT INIZIALE DEL PAZIENTE

```
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
% CALCOLO DEI CAMMINI RADIOLOGICI ACQUA EQUIVALENTI (=WEPL) DI TUTTI GLI SPOT
%ALL'INTERNO DELLA CT INIZIALE DI UN PAZIENTE
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%

%COME UTILIZZARE IL PROGRAMMA:
%caricare il file DirectoryPaziente contenente la directory della cartella con i
%file del paziente da analizzare e poi far partire il seguente codice.
%Le variabili calcolate nel programma verranno alla fine salvate in un file
%MATLAB che verrà messo nella cartella del paziente corrente.

clear path file
```

```
while exist('DirectoryPaziente')==0
    fprintf(['\nSelezionare il file matlab "DirectoryPaziente" con'...
        ' la directory del paziente da analizzare.\n']);
    [file,path] = uigetfile('*.mat');
    load(fullfile(path,file));
    clear path file
end

%CARICAMENTO DEL VOLUME CT INIZIALE E DEI RELATIVI FILE RT-STRUCT E RT-PLAN
%IN AUTOMATICO
load(fullfile(DirectoryPaziente,'\Iniziale\VOLUME_IMAGE.mat'));
load(fullfile(DirectoryPaziente,'\Iniziale\RT_STRUCT.mat'));
load(fullfile(DirectoryPaziente,'\Iniziale\RT_PLAN.mat'));


%PAZIENTE
clear ALLRadPath RayTracingMap PatientName PatientID
ALLRadPath.PatientName=infoPlanINIZ.PatientName;
ALLRadPath.PatientID=infoPlanINIZ.PatientID;
% ALLRadPath è una struttura che conterrà alla fine del programma tutti i WEPL
calcolati di tutti i raggi del fascio, ognuno passante per uno degli spot del
piano di trattamento.

RayTracingMap.PatientID=infoPlanINIZ.PatientID;
RayTracingMap.PatientName=infoPlanINIZ.PatientName;
%RayTracingMap invece conterrà le informazioni relative al tracciamento dei raggi.


%DATI
SourceDistances=infoPlanINIZ.campo(1).VirtualSourceAxisDistances;
%Distanze dei due magneti dall'isocentro.
SourceDistance=(SourceDistances(1)+SourceDistances(2))/2;
%Punto medio fra i due magneti (distanza magneti-isocentro)= punto sorgente del
%fascio.
PixelX=double(slice_dataINIZ(1).Columns);
PixelY=double(slice_dataINIZ(1).Rows);
PixelZ=image_meta_dataINIZ.NumberOfSlices;
%Numero di pixel lungo la direzione x, y e z, rispettivamente.
DiameterCT=double(slice_dataINIZ(1).PhysicalHeight);
%Diametro CT scansionato.
StepX=double(DiameterCT/PixelX);
StepY=double(DiameterCT/PixelY);
StepZ=double(slice_dataINIZ(1).SliceThickness);
%Pixel spacing lungo x, y e z, rispettivamente.
TotalZ=image_meta_dataINIZ.PhysicalTotalZ;
%Lunghezza z del volume scansionato.
PatientPosition=infoPlanINIZ.PatientPosition;
%Posizione del paziente: HFS, HFP, FFS o FFP.
ImagePosPat=slice_dataINIZ(1).ImagePositionPatient;
%Image position patient = coordinate del voxel in alto a sx della prima fetta.
ImageOrientPat=slice_dataINIZ(1).ImageOrientationPatient;
%Image orientation patient = coseni direttori degli assi x e y, in SdR DICOM.

if strcmpi(PatientPosition,'HFS')|strcmpi(PatientPosition,'HFP')
    CosDirettoreZ=1;
elseif strcmpi(PatientPosition,'FFS')|strcmpi(PatientPosition,'FFP')
    CosDirettoreZ=-1;
end

%Coseno direttore dell'asse z del SdR DICOM del paziente.

Isocentro=infoPlanINIZ.campo(1).IsocenterPosition;
%Coordinate dell'isocentro, nel SdR DICOM iniziale.
Source_g=[0;0;SourceDistance];
%Posizione iniziale della sorgente, quando il gantry è in posizione nominale (cioè
%la sorgente si trova verticale sopra all'isocentro), nel SdR gantry.


%NUOVO SISTEMA DI RIFERIMENTO DICOM DEL PAZIENTE: ORIGINE=ISOCENTRO
clear X Y Z  X_New Y_New Z_New
  %VECCHIA GRIGLIA (SdR DICOM originale):
  Xgrid=ImagePosPat(1);
  Ygrid=ImagePosPat(2);
```

```
  Zgrid=ImagePosPat(3);
  %Rispettivamente: x, y e z dell'image position patient nel nuovo SdR DICOM.
  X = [(Xgrid-StepX/2*ImageOrientPat(1,1)):...
        StepX*ImageOrientPat(1,1):...
       (Xgrid+(-StepX/2+500)*ImageOrientPat(1,1))];
  Y = [(Ygrid-StepY/2*ImageOrientPat(5,1)):...
        StepY*ImageOrientPat(5,1):...
       (Ygrid+(-StepY/2+500)*ImageOrientPat(5,1))];
  Z = [(Zgrid-StepZ/2*CosDirettoreZ):...
        StepZ*CosDirettoreZ:...
       (Zgrid+(-StepZ/2+TotalZ)*CosDirettoreZ)];
  %Rispettivamente: piani X, Y e Z della matrice di voxel.

  %NUOVA GRIGLIA (SdR DICOM traslato):
  IsocentroNew=Isocentro-Isocentro;
  %Coordinate dell'isocentro nel SdR DICOM traslato.
  ImagePosPatNew=ImagePosPat-Isocentro;
  %Coordinate dell'image position patient nel SdR DICOM traslato.
  XgridNew=ImagePosPatNew(1);
  YgridNew=ImagePosPatNew(2);
  ZgridNew=ImagePosPatNew(3);
  %Rispettivamente: x, y e z dell'image position patient nel nuovo SdR.
  X_New=X-Isocentro(1);
  Y_New=Y-Isocentro(2);
  Z_New=Z-Isocentro(3);
  %Rispettivamente: piani X, Y e Z della matrice di voxel traslata.


%MATRICI DI ROTAZIONE: devo ruotare tutti i punti nel sistema di coordinate
%DICOM paziente:

     %TRASFORMAZIONE: LETTINO ---> DICOM PAZIENTE
     %Ho diverse trasformazioni in base all'orientazione del paziente.
     clear M_sd
     if strcmpi(PatientPosition,'HFS')
         M_sd=[1  0  0;
               0  0 -1;
               0  1  0];
     elseif strcmpi(PatientPosition,'HFP')
         M_sd=[-1  0  0;
                0  0  1;
                0  1  0];
     elseif strcmpi(PatientPosition,'FFS')
         M_sd=[-1  0  0;
                0  0 -1;
                0 -1  0];
     elseif strcmpi(PatientPosition,'FFP')
         M_sd=[1  0  0;
               0  0  1;
               0 -1  0];
     end
%(Le altre matrici di rotazione sono riportate più avanti nel codice).



%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
% SCONTORNAMENTO DEL VOLUME DEL PAZIENTE
%Scontorno il volume del paziente attraverso la struttura di tipo EXTERNAL
%dei fisici medici, in modo da porre a zero tutto quello che è esterno al
%paziente, evitando errori di rumore di fondo dati dalle fluttuazioni in
%unità HU dell'aria (che pur essendo piccole, quando si va ad integrare il
%WEPL lungo tutto il raggio che attraversa il paziente, generano un errore
%consistente nel valore di WEPL complessivo del raggio).
%Genero una matrice di 0 e 1 che permette di definire il contorno della
%geometria effettiva del paziente: porrò a 0 tutto quello che è esterno
%al contorno dato dalla struttura EXTERNAL. Moltiplicando "puntualmente" il
%volume ContourVolume che definisce i contorni con il volume CT del
%paziente, si avrà il volume effettivo da considerare.
clear ContourVolume
ContourVolume=zeros(size(V_INIZ));

%CERCO LA STRUTTURA 'EXTERNAL' FRA TUTTE LE STRUTTURE DEL PAZIENTE
for num=1:numel(fieldnames(StrutturaINIZ.RTROIObservationsSequence))
    %Analizzo una struttura per volta finchè non trovo la struttura EXTERNAL.
```

```
    clear PuntatoreContour PuntatoreContourType PuntatoreExternal
    clear DirectoryExternal
    PuntatoreContour=strcat('StrutturaINIZ.',...
                            'RTROIObservationsSequence.Item_',num2str(num));
    PuntatoreContourType=eval(strcat(PuntatoreContour,...
                              '.RTROIInterpretedType'));

    if strcmpi(PuntatoreContourType,'EXTERNAL')
    %Se trova la struttura EXTERNAL, il ciclo for si ferma.
        DirectoryExternal=strcat('StrutturaINIZ.',...
            'ROIContourSequence.Item_',num2str(num),'.ContourSequence');
        PuntatoreExternal=eval(DirectoryExternal);
        break
    end
end


%TRACCIAMENTO DEI CONTORNI FETTA PER FETTA DELLA STRUTTURA 'EXTERNAL'
for i=1:numel(fieldnames(PuntatoreExternal))
    %Per ogni fetta i-esima vado a prendere i punti che definiscono il contorno in
    %quella fetta e lo traccio.
    clear ContourPoints IndiceZ Image
    ContourPoints=eval(strcat(DirectoryExternal,'.Item_',...
       num2str(i),'.ContourData'));
    IndiceZ=floor(1.5+CosDirettoreZ*...
        (ContourPoints(3)-ImagePosPat(3,1))/2);
    %Indice matriciale della fetta che sto considerando.
    ContourPoints=[ContourPoints; ContourPoints(1:3,1)];

    %TRACCIAMENTO IN SEQUENZA DEI SEGMENTI CHE DEFINISCONO IL CONTORNO
    for j=1:(size(ContourPoints,1)-3)/3
        A=[];B=[];
        A=ContourPoints(1+(j-1)*3:2+(j-1)*3,1);
        %Punto di partenza del segmento.
        B=ContourPoints(1+j*3:2+j*3,1);
        %Punto di arrivo del segmento.
        if A==B
            continue
        end

        xmin=min(A(1),B(1));
        xmax=max(A(1),B(1));
        ymin=min(A(2),B(2));
        ymax=max(A(2),B(2));
        %Rispettivamente: coordinate x e y minori e maggiori fra quelle di A e B.

        %Piani della griglia intercettati dal segmento corrente:
        clear Xmin Xmax Ymin Ymax
        Xmin=find(X>xmin);
        Xmax=find(X<xmax);
        Ymin=find(Y>ymin);
        Ymax=find(Y<ymax);

        if ImageOrientPat(1,1)==1
            Xmin=Xmin(1);
            Xmax=Xmax(end);
        elseif ImageOrientPat(1,1)==-1
            Xmaxx=Xmin(end);
            Xmin=Xmax(1);
            Xmax=Xmaxx;
            clear Xmaxx
        end

        if ImageOrientPat(5,1)==1
            Ymin=Ymin(1);
            Ymax=Ymax(end);
        elseif ImageOrientPat(5,1)==-1
            Ymaxx=Ymin(end);
            Ymin=Ymax(1);
            Ymax=Ymaxx;
            clear Ymaxx
        end
```

```
%INTERSEZIONI DEL SEGMENTO CON I PIANI DELLA GRIGLIA
%Si sfrutta l'equazione parametrica della retta per calcolare le
%intersezioni con la griglia della matrice di voxel.
%Ricorda che io sto considerando una singola fetta z per volta,
%quindi calcolerò le intersezioni dei segmenti con la griglia 2D
%della fetta corrente i-esima.

%Intersezioni con i piani X:
jj=Xmin;
AlfaX=[]; IntersectX=[];
while jj<=Xmax
    Xplane=X(jj);
    Alfa=(Xplane-A(1))/(B(1)-A(1));
    %Coefficiente parametrico dell'equazione della retta.
    IntersectX(1+jj-Xmin,2)=A(2)+(B(2)-A(2))*Alfa;
    IntersectX(1+jj-Xmin,1)=Xplane;
    %Coordinate x e y dell'intersezione.
    AlfaX(1+jj-Xmin,1)=Alfa;
    jj=jj+1;
end

%Intersezioni con i piani Y:
jj=Ymin;
AlfaY=[]; IntersectY=[];
while jj<=Ymax
    Yplane=Y(jj);
    Alfa=(Yplane-A(2))/(B(2)-A(2));
    IntersectY(1+jj-Ymin,1)=A(1)+(B(1)-A(1))*Alfa;
    IntersectY(1+jj-Ymin,2)=Yplane;
    AlfaY(1+jj-Ymin,1)=Alfa;
    jj=jj+1;
end

TotIntersect=[AlfaY IntersectY;AlfaX IntersectX];
TotIntersect=[0 A'; 1 B'; TotIntersect];
%Raggruppo tutte le intersezioni insieme, aggiungendo anche A e B.
SortIntersect=sortrows(TotIntersect);
%Ordino le intersezioni per alfa crescente.

%SELEZIONO SOLO LE INTERSEZIONI CORRETTE (=RealIntersect)
%Seleziono solo quelle che avvengono all'interno della griglia, fra A e B.
n=1; jj=0;
for jj=1:size(SortIntersect,1)
    if SortIntersect(jj,2)>=min(X(1),X(end))&...
       SortIntersect(jj,2)<=max(X(1),X(end))&...
       SortIntersect(jj,3)>=min(Y(1),Y(end))&...
       SortIntersect(jj,3)<=max(Y(1),Y(end))
             RealIntersect(n,1)=SortIntersect(jj,1);
             RealIntersect(n,2)=SortIntersect(jj,2);
             RealIntersect(n,3)=SortIntersect(jj,3);
             n=n+1;
    end
end



%CREAZIONE DELLA MATRICE LOGICA ContourVolume CHE ANNULLA TUTTO
%FUORI DAI CONTORNI DEFINITI DALLA STRUTTURA 'EXTERNAL'
clear d AlfaMid PuntoMid IndiceX IndiceY

d=((B(1)-A(1))^2+(B(2)-A(2))^2)^0.5;
%Distanza tra il punto A e il punto B.

for jj=1:size(RealIntersect,1)-1
%Ciclo for che calcola gli indici di ogni voxel intercettato dal segmento
%nella fetta corrente i-esima.
    if round(RealIntersect(jj,:),4)==round(RealIntersect(jj+1,:),4)
        continue
    end
    AlfaMid=(RealIntersect(jj+1,1)+RealIntersect(jj,1))/2;
    PuntoMid=A+AlfaMid*(B-A);
    IndiceX=floor(1.5+ImageOrientPat(1,1)* (PuntoMid(1,1)-Xgrid)/StepX);
    IndiceY=floor(1.5+ImageOrientPat(5,1)*(PuntoMid(2,1)-Ygrid)/StepY);
```

```
            ContourVolume(IndiceY,IndiceX,IndiceZ)=1;
            %Pongo il valore di ciascun voxel attraversato a 1. Tutto il resto è a
            %0.
        end

    end   %Fine del ciclo su j.

    ContourImage=ContourVolume(:,:,IndiceZ);
    FilledContourImage=imfill(ContourImage,'holes');
    %Riempio l'area circoscritta dai segmenti tracciati nella fetta i-esima.
    ContourVolume(:,:,IndiceZ)=FilledContourImage;
    %Reinserisco la fetta riempita nella matrice ContourVolume.

end   %Fine del ciclo su i.

clear A Alfa AlfaMid AlfaX AlfaY B ContourImage ContourPoints d
clear DirectoryExternal FilledContourImage i IndiceX IndiceY IndiceZ
clear IntersectX IntersectY j jj n num PuntatoreContour PuntatoreExternal
clear PuntatoreContourType PuntoMid RealIntersect SortIntersect
clear TotIntersect xmax xmin ymin ymax Xmin Xmax Ymin Ymax Xplane Yplane

Vscontornato=ContourVolume.*V_INIZ;
Vraw_INIZ=V_INIZ;
%Vraw_INIZ ora contiene il volume CT iniziale, senza lo scontornamento.
clear V_INIZ
V_INIZ=Vscontornato;
%Volume CT iniziale del paziente scontornato.


%INTERPOLAZIONE LINEARE UNITA' HU - WEPL
clear HU WEPL ImageHU ImageWEPL Vscontornato HU_head HU_pelvis
clear WEPL_proton WEPL_carbon

  %Valori HU per il protocollo di acquisizione TESTA:
  if strcmpi(image_meta_dataINIZ.BodyPartExamined,'HEAD')
      HU_head=[-1024 -892 -537 -74 -33 0 53.5 61 290 1192 3080];
      HU=HU_head;
  end

  %Valori HU per il protocollo di acquisizione PELVI:
  if strcmpi(image_meta_dataINIZ.BodyPartExamined,'PELVIS')|...
          strcmpi(image_meta_dataINIZ.BodyPartExamined,'CHEST')
      HU_pelvis=[-1024 -837 -509 -66 -30 -3 49 55 248 973 3080];
      HU=HU_pelvis;
  end

  %Valori WEPL per IONI CARBONIO:
  WEPL_carbon=[0.0011 0.1979 0.5113 0.9653 1.0032 1 1.0557 ...
      1.0624 1.122 1.46 3.15];

  %Valori WEPL per PROTONI:
  WEPL_proton=[0.0011 0.191 0.503 0.967 0.994 1 1.048 1.056 ...
      1.108 1.46 3.15];

%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
% IDENTIFICO LA MAPPA DI SUBSPOT

%Calcolo i WEPL per tutti i subspot di una griglia che ha come passo un
%sottomultiplo della griglia degli spot realmente irraggiati: questo mi
%serve per tenere conto del fatto che nella realtà il fascio non è
%puntiforme, ma ha una sezione di un certo raggio non trascurabile.
%Il WEPL finale di ciascuno spot reale verrà mediato con i WEPL dei subspot
%contenuti all'interno del cerchio di raggio pari a 2σ del profilo di
%distribuzione del fascio.
clear Nsubspots
AllNsubspots=[21 89 185 333 509];
%Numeri di subspot all'interno della sezione circolare su cui è possibile mediare.

while exist('Nsubspots')==0|any(Nsubspots==AllNsubspots)==0
%L'utente deve scegliere uno dei valori del vettore sopra riportato;
    fprintf(['\nSelezionare il numero dei subspot su cui si vuole mediare il ',...
        'valore di WEPL di ogni spot del piano di trattamento.\n',...
```

```
        'Scegliere uno fra i seguenti valori:\n']);
    disp(AllNsubspots);
    Nsubspots=input('Inserisci il valore scelto (consigliato:89): ');
end

Molteplicita=find(Nsubspots==AllNsubspots);
%Rapporto fra il passo della griglia degli spot e quello della griglia dei
%subspot. Molteplicità=[1 2 3 4 5] rispettivamente, in base a AllNsubspots scelto.
Spots=struct;
%Struttura che conterrà le coordinate in SdR gantry degli spot e dei subspot.

for p=1:infoPlanINIZ.NumberOfBeams
    %Per ogni campo del piano di trattamento, estraggo le coordinate degli spot
    %reali e dei subspot e li salvo nella struttura Spots.
    clear xmin_g xmax_g ymin_g ymax_g StepMap SubstepMap
    clear vect vecty xsubspots ysubspots FWHM
    qqq=1;
    for q=1:length(infoPlanINIZ.campo(p).fetta)
        for qq=1:size(infoPlanINIZ.campo(p).fetta(q).MappaSpot,1)
            vect(qqq,:)=infoPlanINIZ.campo(p).fetta(q).MappaSpot(qq,1:2);
            qqq=qqq+1;
        end
    end

    Spots(p).PlannedSpots=unique(vect,'rows');
    %Elimino i duplicati delle coordinate degli spot e li salvo in Spots.
    xmin_g=min(Spots(p).PlannedSpots(:,1));
    xmax_g=max(Spots(p).PlannedSpots(:,1));
    ymin_g=min(Spots(p).PlannedSpots(:,2));
    ymax_g=max(Spots(p).PlannedSpots(:,2));
    %Rispettivamente: coordinate x e y min e max degli spot reali del campo p.

    if strcmpi(infoPlanINIZ.campo(p).RadiationType,'PROTON') %CASO: PROTONI
        StepMap=3; %[mm]
        %Step della griglia di spot nel caso di PROTONI.
        FWHM=9; %[mm]
        %Dimensione del fascio (sua FWHM).
    else  %CASO: CARBONIO
        StepMap=2; %[mm]
        %Step della griglia di spot nel caso di IONI C.
        FWHM=6; %[mm]
    end
    Sigma=FWHM/2.35;
    %Devizione standard. Per una distribuzione gaussiana vale FWHM=2.35*Sigma;
    Raggio=2*Sigma;
    %Raggio del cerchio su cui verrà mediato il WEPL di ciascuno spot.
    SubstepMap=StepMap/Molteplicita;
    %Step della griglia dei subspot.
    xsubspots=[(fliplr(0:-SubstepMap:xmin_g-Raggio))';
               (0+SubstepMap:SubstepMap:xmax_g+Raggio)'];
    ysubspots=[(fliplr(0:-SubstepMap:ymin_g-Raggio))';
               (0+SubstepMap:SubstepMap:ymax_g+Raggio)'];
    %Vettori con le coordinate x e y della griglia dei subspot, rispettivamente.

    Spots(p).Subspots(:,1)=repmat(xsubspots,size(ysubspots,1),1);
    %Creo le coppie di coordinate (x,y) di tutti i subspot e li salvo.
    vecty=[];
    for i=ysubspots(1):SubstepMap:ysubspots(end)
        vecty=[vecty; repmat(i,size(xsubspots,1),1)];
    end   %Fine del ciclo su i.
    Spots(p).Subspots(:,2)=vecty;
    clear vecty

end   %Fine del ciclo su p.



%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
%TRACCIAMENTO DEL RAGGIO DI CISCUN SUBSPOT E CALCOLO DEL RELATIVO WEPL

clear RayTracingMap
p=0;
for p=1:infoPlanINIZ.NumberOfBeams
%Seleziono uno alla volta i campi del trattamento e per ciascuno proietto i raggi.
```

```
%INTERPOLAZIONE HU-WEPL
clear ImageHU ImageWEPL
ImageHU=V_INIZ-1024;
%Matrice HU riscalata correttamente partendo da -1024 HU.

if strcmpi(infoPlanINIZ.campo(p).RadiationType,'PROTON')
    WEPL=WEPL_proton;
else
    WEPL=WEPL_carbon;
end

ImageWEPL=interp1(HU,WEPL,ImageHU);
%Matrice con valori WEPL(water equivalent path length) dei voxel.


%ALTRE INFO SUL CAMPO CORRENTE
clear TOTAL_IMAGE
TOTAL_IMAGE=V_INIZ;
%Matrice per disegnare i raggi passanti attraverso il volume del paziente.
GantryAngle=infoPlanINIZ.campo(p).GantryAngle*pi/180;
%Angolo del gantry: definisce se il fascio è: verticale=0°, orizzontale=90°;
SupportAngle=infoPlanINIZ.campo(p).PatientSupportAngle*pi/180;
%Patient position angle=angolo del lettino su cui è posizionato il paziente.

%MATRICI DI ROTAZIONE: ruoto tutti i punti nel sistema di coordinate
%DICOM paziente
clear M_gf M_fs

    %TRASORMAZIONE: GANTRY ---> FISSO
    M_gf=[cos(GantryAngle) 0 sin(GantryAngle);
                  0        1          0;
         -sin(GantryAngle) 0 cos(GantryAngle)];

    %TRASFORMAZIONE: FISSO ---> LETTINO(=SUPPORT)
    M_fs=[cos(SupportAngle) sin(SupportAngle) 0;
         -sin(SupportAngle) cos(SupportAngle) 0;
               0                 0           1];

 Source_d=M_sd*M_fs*M_gf*Source_g;
 %Coordinate della sorgente nel SdR DICOM del paziente.
 %Attenzione:LINEA ORIZZONTALE=FASCIO DIVERGENTE;
 %           LINEA VERTICALE=FASCIO PARALLELO
 RayTracingMap.Campo(p).NumeroCampo=p;
 %Struttura in cui salvo le coordinate DICOM dei punti sorgente e degli spot,
 %con cui poi potrò fare il tracciamento dei raggi nella CT di rivalutazione.
 RayTracingMap.Campo(p).SourceNew_d(1,1:3)=Source_d';
 %Coordinata DICOM sorgente del primo spot: sarà uguale per tutti gli spot se
 %ho la linea orizzontale, mentre cambierà spot per spot con linea verticale.

NumberOfRangeShifters=infoPlanINIZ.campo(p).NumberOfRangeShifters;
%Numero di range shifter utilizzati per il campo corrente.


% **** PER OGNI CAMPO SELEZIONO I SUOI SPOT ****
clear NumeroSpotTot MatriceRadPath
NumeroSpotTot=0;
%Contatore del numero totale di spot irraggiati in questo campo.

MatriceRadPath=[];
%In questa matrice salverò il WEPL di ciascuna posizione irraggiata.

for qi=1:size(Spots(p).Subspots,1)
%Seleziono un subspot per volta.
    Spot_g=(Spots(p).Subspots(qi,:))';
    %Coordinate (x,y) del subspot in SdR gantry.
    Spot_d=M_sd*M_fs*M_gf*[Spot_g;0];
    %Coordinate del subspot in SdR DICOM (traslato) del paziente.

    if GantryAngle==0
    %Devo tenere conto del fascio PARALLELO se ho la LINEA VERTICALE.
        Source_g=[Spot_g;SourceDistance];
        %Coordinate della sorgente in SdR gantry, con fascio verticale.
```

```
    Source_d=M_sd*M_fs*Source_g;
    %Coordinate della sorgente in SdR DICOM paziente,con fascio verticale.
    RayTracingMap.Campo(p).SourceNew_d(qi,1:3)=Source_d';
end

RayTracingMap.Campo(p).SpotNew_d(qi,1:3)=Spot_d';
RayTracingMap.Campo(p).Spot_g(qi,1:2)=Spot_g;


%CALCOLO DELLA RETTA DEL FASCIO
A=Source_d;
B=Spot_d;
%Punto di partenza(A) e per cui passa la retta(B) che definisce il fascio.
clear Alfa IntersectZ AlfaZ IntersectY AlfaY IntersectX AlfaX
clear TotIntersect SortIntersect RealIntersect
clear l AlfaMid IndiceX IndiceY IndiceZ Indici

%INTERSEZIONI CON PIANI XY DEL RETICOLO (equazione: z=costante)
for i=1:PixelZ+1
    Zplane=Z_New(i);
    Alfa=(Zplane-A(3))/(B(3)-A(3));
    IntersectZ(i,1)=A(1)+(B(1)-A(1))*Alfa;
    IntersectZ(i,2)=A(2)+(B(2)-A(2))*Alfa;
    IntersectZ(i,3)=Zplane;
    AlfaZ(i,1)=Alfa;
end

%INTERSEZIONI CON PIANI XZ DEL RETICOLO (equazione: y=costante)
for i=1:PixelY+1
    Yplane=Y_New(i);
    Alfa=(Yplane-A(2))/(B(2)-A(2));
    IntersectY(i,1)=A(1)+(B(1)-A(1))*Alfa;
    IntersectY(i,3)=A(3)+(B(3)-A(3))*Alfa;
    IntersectY(i,2)=Yplane;
    AlfaY(i,1)=Alfa;
end

%INTERSEZIONI CON PIANI YZ DEL RETICOLO (equazione: x=costante)
for i=1:PixelX+1
    Xplane=X_New(i);
    Alfa=(Xplane-A(1))/(B(1)-A(1));
    IntersectX(i,2)=A(2)+(B(2)-A(2))*Alfa;
    IntersectX(i,3)=A(3)+(B(3)-A(3))*Alfa;
    IntersectX(i,1)=Xplane;
    AlfaX(i,1)=Alfa;
end

TotIntersect=[AlfaZ IntersectZ;AlfaY IntersectY; AlfaX IntersectX];
%Vettore che raggruppa tutte le intersezioni.
SortIntersect=sortrows(TotIntersect);
%Ordina TotIntersect per alfa crescente.

%SELEZIONO SOLO LE INTERSEZIONI CORRETTE (=RealIntersect)
%Seleziono solo quelle che avvengono dentro al reticolo (anche oltre B).
i=0; n=1;
for i=1:size(SortIntersect,1)
    if SortIntersect(i,2)>=min(X_New(1),X_New(end))&...
       SortIntersect(i,2)<=max(X_New(1),X_New(end))&...
       SortIntersect(i,3)>=min(Y_New(1),Y_New(end))&...
       SortIntersect(i,3)<=max(Y_New(1),Y_New(end))&...
       SortIntersect(i,4)>=min(Z_New(1),Z_New(end))&...
       SortIntersect(i,4)<=max(Z_New(1),Z_New(end))
               RealIntersect(n,1)=SortIntersect(i,1);
               RealIntersect(n,2)=SortIntersect(i,2);
               RealIntersect(n,3)=SortIntersect(i,3);
               RealIntersect(n,4)=SortIntersect(i,4);
               n=n+1;
    end
end   %Fine del ciclo su i.
```

```
        %CALCOLO DEL WEPL
        d=((B(1)-A(1))^2+(B(2)-A(2))^2+(B(3)-A(3))^2)^0.5;
        %Distanza tra il punto A e il punto B.
        RadPath=3.1;
        %Al CNAO c'è un offset iniziale di 3.1 mm.

        if NumberOfRangeShifters>0
             RadPath=RadPath+NumberOfRangeShifters*...
             infoPlanINIZ.campo(p).RangeShifterWaterEquivalentThickness;
        end

        %Calcolo integrale:
        for i=1:size(RealIntersect,1)-1
        %Ciclo for che calcola gli indici di ogni voxel attraversato dal
        %raggio e calc0la il WEPL integrale del raggio.
            clear PuntoMid

            if round(RealIntersect(i,1),5)==...
               round(RealIntersect(i+1,1),5)&...
               sum(round(RealIntersect(i,2:4),3)==...
               round(RealIntersect(i+1,2:4),3))>=2
               %Se ci sono due punti consecutivi ripetuti il ciclo for salta
               %all'iterazione successiva.
                    continue
            end

            l(i)=d*(RealIntersect(i+1,1)-RealIntersect(i,1));
            %Lunghezza del tratto percorso in ogni voxel.
            AlfaMid(i)=(RealIntersect(i+1,1)+RealIntersect(i,1))/2;
            PuntoMid=A+AlfaMid(i)*(B-A);
            IndiceX(i)=floor(1.5+ImageOrientPat(1,1)*...
                      (PuntoMid(1,1)-XgridNew)/StepX);
            IndiceY(i)=floor(1.5+ImageOrientPat(5,1)*....
                      (PuntoMid(2,1)-YgridNew)/StepY);
            IndiceZ(i)=floor(1.5+CosDirettoreZ*....
                      (PuntoMid(3,1)-ZgridNew)/StepZ);
            RadPath=RadPath+...
                    ImageWEPL(IndiceY(i),IndiceX(i),IndiceZ(i))*l(i);
            %RADIOLOGICAL PATH = WEPL = lunghezza del cammino acqua-equivalente.
        end   %Fine del ciclo su i.

        MatriceRadPath(qi,1)=RadPath;
        MatriceRadPath(qi,2)=Spot_g(1);
        MatriceRadPath(qi,3)=Spot_g(2);
        %Matrice che contiene il WEPL calcolato e le relative coordinate per
        %ciascun subspot del campo p.

    end %Fine del ciclo su qi.

    ALLRadPath.Campo(p).NumeroCampo=p;
    ALLRadPath.Campo(p).Isocentro=Isocentro;
    ALLRadPath.Campo(p).RadiologicalPath=MatriceRadPath;
end %Fine del ciclo su p.

clear Alfa AlfaX AlfaY AlfaZ AlfaMid HU_pelvis HU_head WEPL_carbon
clear Source_g Spot_g i IndiceX IndiceY IndiceZ WEPL_proton
clear IntersectX IntersectY IntersectZ l m h DiameterCT
clear M_fs M_gf M_sd MatriceRadPath n p PixelX PixelY PixelZ PuntoMid q qq RadPath
clear retta t  TotIntersect Xplane Yplane Zplane TotalZ ImageHU
clear StepX StepY StepZ HU WEPL
clear SortIntersect RealIntersect A B GantryAngle SupportAngle
clear Xgrid Ygrid Zgrid d
clear Spot_d Source_d TOTAL_IMAGE NumeroSpotTot
clear SourceDistances SourceDistance DisegnaRaggio
clear col PosSpotUguale ans rr IsocentroNew RadPathMax RadPathMin
clear WEPL XgridNew YgridNew ZgridNew
clear ImageWEPLMin ImageWEPLMax qi qqq vect xsubspots ysubspots
clear xmax_g xmin_g ymax_g ymin_g
```

```
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
% MEDIA DEI VALORI DI WEPL DEI SUBSPOT PER OTTENERE I VALORI DEGLI SPOT
%Adesso medio i valori di WEPL di singoli subspot, attraverso un peso gaussiano,
%per ottenere un valore mediato di WEPL per ciascuno spot realmente irraggiato.
%Ciò permette di tenere conto delle reali dimensioni del fascio in sezione.
GaussWeightedBeamsINIZ=struct;
%Struttura in cui salvo tutti i valori mediati.

for p=1:infoPlanINIZ.NumberOfBeams
%Per ciascun campo p, calcolo tutti i valori mediati degli spot.
    clear FWHM SigmaGauss squaredRaggioSubspot WeightingFactor

    if strcmpi(infoPlanINIZ.campo(p).RadiationType,'PROTON')
        FWHM=9;% [mm]
    elseif strcmpi(infoPlanINIZ.campo(p).RadiationType,'ION')
        FWHM=6;% [mm]
    end
    SigmaGauss=FWHM/2.35; %[mm]


    for i=1:size(Spots(p).PlannedSpots,1)
    %Per ciascuno spot cerco i subspot corretti (inclusi nel cerchio).
        SubspotsCorretti=[];

        for j=1:size(ALLRadPath.Campo(p).RadiologicalPath,1)
        %Seleziono un subspot per volta e vedo se cade o no nel cerchio.
            squaredRaggioSubspot=(ALLRadPath.Campo(p).RadiologicalPath(j,2)-...
                Spots(p).PlannedSpots(i,1))^2+...
                (ALLRadPath.Campo(p).RadiologicalPath(j,3)-...
                Spots(p).PlannedSpots(i,2))^2;
            %(Distanza del subspot dallo spot)^2

            if squaredRaggioSubspot<=(2*SigmaGauss)^2
            %Se cade nel cerchio, includo il subspot nel calcolo della media.
                WeightingFactor=exp(-squaredRaggioSubspot/...
                    (2*SigmaGauss^2));
                %Peso gaussiano da assegnare al subspot.
                SubspotsCorretti=[SubspotsCorretti;
                    ALLRadPath.Campo(p).RadiologicalPath(j,1:3) WeightingFactor];
            end
        end %Fine del ciclo su j.

        GaussWeightedBeamsINIZ(p).Campo=p;
        GaussWeightedBeamsINIZ(p).WeightedValues(i).GaussWEPL=...
            sum(SubspotsCorretti(:,1).*SubspotsCorretti(:,4))/...
            sum(SubspotsCorretti(:,4));
        %Calcolo del WEPL medio dello spot i-esimo con i subspot corretti, pesati
        %con il fattore gaussiano.
        GaussWeightedBeamsINIZ(p).WeightedValues(i).Spot_x_g=...
            Spots(p).PlannedSpots(i,1);
        GaussWeightedBeamsINIZ(p).WeightedValues(i).Spot_y_g=...
            Spots(p).PlannedSpots(i,2);
        %Coordinate in SdR gantry dello spot i-esimo.
        GaussWeightedBeamsINIZ(p).WeightedValues(i).WeightingSubspots=...
            SubspotsCorretti;
        %Riporto anche i subspot corretti, su cui è stata eseguita la media.

    end %Fine del ciclo su i.
end %Fine del ciclo su p.


clear i p SubspotsCorretti AllNsubspots j StepMap SubstepMap
clear SigmaGauss squaredRaggioSubspot WeightingFactor FWHM Raggio

%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
% CALCOLO DELLE VARIE MAPPE DI WEPL (HEATMAP)

%%%%% Heatmap - POSIZIONE DEGLI SPOT IRRAGGIATI CAMPO 1
clear xmin_g xmax_g ymin_g ymax_g beam spots StepMap xaxis yaxis
clear MapSPOT1 HeatMapSPOT1 SubstepMap
beam=1;
xmin_g=min(Spots(beam).Subspots(:,1));
xmax_g=max(Spots(beam).Subspots(:,1));
```

```
ymin_g=min(Spots(beam).Subspots(:,2));
ymax_g=max(Spots(beam).Subspots(:,2));
%Coordinate (SdR gantry) x e y min e max dei subspot.
xaxis=xmin_g:SubstepMap:xmax_g;
yaxis=ymin_g:SubstepMap:ymax_g;
%Assi x e y (SdR gantry) da inserire nella mappa.
MapSPOT1=NaN(length(xaxis),length(yaxis));

for q=1:size(Spots(beam).PlannedSpots,1)
    IndiceX=round((Spots(beam).PlannedSpots(q,1)-xmin_g)...
       /SubstepMap)+1;
    IndiceY=round((Spots(beam).PlannedSpots(q,2)-ymin_g)...
       /SubstepMap)+1;
    MapSPOT1(IndiceX,IndiceY)=1;
    %Generazione della mappa che indica le posizioni degli spot irraggiati.
end

%Generazione della figura come una mappa di colore (heatmap):
FigMapSPOT1=figure('Name',' HeatMap - SPOT IRRAGGIATI CAMPO 1');
HeatMapSPOT1=heatmap(yaxis,xaxis,MapSPOT1,'CellLabelColor','none');
HeatMapSPOT1.Title='CAMPO 1: Posizioni degli spot realmente irraggiati';
HeatMapSPOT1.XLabel='Y gantry';
HeatMapSPOT1.YLabel='X gantry';


%%%%% Heatmap - MAPPA DI WEPL DEI SUBSPOT - CAMPO 1
MapWEPL1_INIZ=NaN(length(xaxis),length(yaxis));

for i=1:size(ALLRadPath.Campo(beam).RadiologicalPath,1)
    clear IndiceX IndiceY
    IndiceX=round((ALLRadPath.Campo(beam).RadiologicalPath(i,2)-xmin_g)...
        /SubstepMap)+1;
    IndiceY=round((ALLRadPath.Campo(beam).RadiologicalPath(i,3)-ymin_g)...
        /SubstepMap)+1;
    MapWEPL1_INIZ(IndiceX,IndiceY)=ALLRadPath.Campo(beam)...
        .RadiologicalPath(i,1);
    %Generazione della mappa con i WEPL dei subspot.
end

%Generazione della figura come una mappa di colore (heatmap):
FigMapWEPL1_INIZ=figure('Name',' HeatMap - MAPPA WEPL DEI SUBSPOT - CAMPO 1 - CT
INIZ');
HeatMapWEPL1_INIZ=heatmap(yaxis,xaxis,MapWEPL1_INIZ,'ColorMap',parula);
HeatMapWEPL1_INIZ.Title='CT INIZ - CAMPO 1: Mappa dei WEPL dei subspot';
HeatMapWEPL1_INIZ.XLabel='Y gantry';
HeatMapWEPL1_INIZ.YLabel='X gantry';


%%%%% Heatmap - MAPPA WEPL MEDIATI DEGLI SPOT - CAMPO 1
clear xmin_g xmax_g ymin_g ymax_g xaxis yaxis
xmin_g=min(Spots(beam).PlannedSpots(:,1));
xmax_g=max(Spots(beam).PlannedSpots(:,1));
ymin_g=min(Spots(beam).PlannedSpots(:,2));
ymax_g=max(Spots(beam).PlannedSpots(:,2));
%Coordinate (SdR gantry) x e y min e max degli spot del piano.
xaxis=xmin_g:StepMap:xmax_g;
yaxis=ymin_g:StepMap:ymax_g;
%Assi x e y (SdR gantry) da inserire nella mappa.
MapWeightedWEPL1_INIZ=NaN(length(xaxis),length(yaxis));

for i=1:size(GaussWeightedBeamsINIZ(beam).WeightedValues,2)
    clear IndiceX IndiceY
    IndiceX=(GaussWeightedBeamsINIZ(beam).WeightedValues(i).Spot_x_g-xmin_g)...
        /StepMap+1;
    IndiceY=(GaussWeightedBeamsINIZ(beam).WeightedValues(i).Spot_y_g-ymin_g)...
        /StepMap+1;
    MapWeightedWEPL1_INIZ(IndiceX,IndiceY)=GaussWeightedBeamsINIZ(beam)...
        .WeightedValues(i).GaussWEPL;
    %Generazione della mappa con i WEPL mediati degli spot.
end

%Generazione della figura come una mappa di colore (heatmap):
FigMapWeightedWEPL1_INIZ=figure('Name',' HeatMap - MAPPA WEPL MEDIATI DEGLI SPOT -
CAMPO 1 - CT INIZ);
```

```
HeatMapWeightedWEPL1_INIZ=heatmap(yaxis,xaxis,MapWeightedWEPL1_INIZ,'ColorMap',...
parula);
HeatMapWeightedWEPL1_INIZ.Title='CT INIZ - CAMPO 1: Mappa dei WEPL mediati degli
spot irraggiati;
HeatMapWeightedWEPL1_INIZ.XLabel='Y gantry';
HeatMapWeightedWEPL1_INIZ.YLabel='X gantry';

%%%%%%%
%HEAT MAP - SPOT IRRAGGIATI E MAPPE WEPL DEL CAMPO 2 (se esiste)
if size(infoPlanINIZ.campo,2)>=2
    clear xmin_g xmax_g ymin_g ymax_g beam spots StepMap xaxis yaxis
    clear MapSPOT2 HeatMapSPOT2 SubstepMap
    clear MapWEPL2_INIZ HeatMapWEPL2_INIZ
    beam=2;
    xmin_g=min(Spots(beam).Subspots(:,1));
    xmax_g=max(Spots(beam).Subspots(:,1));
    ymin_g=min(Spots(beam).Subspots(:,2));
    ymax_g=max(Spots(beam).Subspots(:,2));

    if strcmpi(infoPlanINIZ.campo(beam).RadiationType,'PROTON')
        StepMap=3;
        SubstepMap=StepMap/Molteplicita;
    else
        StepMap=2;
        SubstepMap=StepMap/Molteplicita;
    end

    xaxis=xmin_g:SubstepMap:xmax_g;
    yaxis=ymin_g:SubstepMap:ymax_g;
    %Assi x e y (SdR gantry) da inserire nella mappa.

    %%%% MAPPA CON LA POSIZIONE DEGLI SPOT IRRAGGIATI - CAMPO 2
    MapSPOT2=NaN(length(xaxis),length(yaxis));

    for q=1:size(Spots(beam).PlannedSpots,1)
        IndiceX=round((Spots(beam).PlannedSpots(q,1)-xmin_g)...
            /SubstepMap)+1;
        IndiceY=round((Spots(beam).PlannedSpots(q,2)-ymin_g)...
            /SubstepMap)+1;
        MapSPOT2(IndiceX,IndiceY)=1;
        %Generazione della mappa che indica le posizioni degli spot irraggiati
    end

    %Generazione della figura come una mappa di colore (heatmap):
    FigMapSPOT2=figure('Name',' HeatMap - SPOT IRRAGGIATI CAMPO 2');
    HeatMapSPOT2=heatmap(yaxis,xaxis,MapSPOT2,'CellLabelColor','none');
    HeatMapSPOT2.Title='CAMPO 2: Posizioni degli spot realmente irraggiati';
    HeatMapSPOT2.XLabel='Y gantry';
    HeatMapSPOT2.YLabel='X gantry';


    %%%%% MAPPA DI WEPL DEI SUBSPOT - CAMPO 2
    MapWEPL2_INIZ=NaN(length(xaxis),length(yaxis));

    for i=1:size(ALLRadPath.Campo(beam).RadiologicalPath,1)
        clear IndiceX IndiceY
        IndiceX=round((ALLRadPath.Campo(beam).RadiologicalPath(i,2)-xmin_g)...
            /SubstepMap)+1;
        IndiceY=round((ALLRadPath.Campo(beam).RadiologicalPath(i,3)-ymin_g)...
            /SubstepMap)+1;
        MapWEPL2_INIZ(IndiceX,IndiceY)=ALLRadPath.Campo(beam)...
            .RadiologicalPath(i,1);
    end

    %Generazione della figura come una mappa di colore (heatmap):
    FigMapWEPL2_INIZ=figure('Name',' HeatMap - MAPPA WEPL DEI SUBSPOT - CAMPO 2 -
    CT INIZ');
    HeatMapWEPL2_INIZ=heatmap(yaxis,xaxis,MapWEPL2_INIZ,'ColorMap',parula);
    HeatMapWEPL2_INIZ.Title='CT INIZ - CAMPO 2: Mappa WEPL dei subspot;
    HeatMapWEPL2_INIZ.XLabel='Y gantry';
    HeatMapWEPL2_INIZ.YLabel='X gantry';
```

```
    %%%% MAPPA WEPL MEDIATI DEGLI SPOT - CAMPO 2
    clear xmin_g xmax_g ymin_g ymax_g xaxis yaxis
    xmin_g=min(Spots(beam).PlannedSpots(:,1));
    xmax_g=max(Spots(beam).PlannedSpots(:,1));
    ymin_g=min(Spots(beam).PlannedSpots(:,2));
    ymax_g=max(Spots(beam).PlannedSpots(:,2));

    xaxis=xmin_g:StepMap:xmax_g;
    yaxis=ymin_g:StepMap:ymax_g;

    MapWeightedWEPL2_INIZ=NaN(length(xaxis),length(yaxis));

    for i=1:size(GaussWeightedBeamsINIZ(beam).WeightedValues,2)
        clear IndiceX IndiceY
        IndiceX=(GaussWeightedBeamsINIZ(beam).WeightedValues(i).Spot_x_g...
            -xmin_g)/StepMap+1;
        IndiceY=(GaussWeightedBeamsINIZ(beam).WeightedValues(i).Spot_y_g...
            -ymin_g)/StepMap+1;
        MapWeightedWEPL2_INIZ(IndiceX,IndiceY)=GaussWeightedBeamsINIZ(beam)...
            .WeightedValues(i).GaussWEPL;
    end

    FigMapWeightedWEPL2_INIZ=figure('Name',' HeatMap - MAPPA WEPL MEDIATI DEGLI
        SPOT - CAMPO 2 - CT INIZ');
    heatMapWeightedWEPL2_INIZ=heatmap(yaxis,xaxis,MapWeightedWEPL2_INIZ,...
        'ColorMap',parula);
    HeatMapWeightedWEPL2_INIZ.Title='CT INIZ - CAMPO 2: Mappa dei WEPL mediati
        degli spot irraggiati';
    HeatMapWeightedWEPL2_INIZ.XLabel='Y gantry';
    HeatMapWeightedWEPL2_INIZ.YLabel='X gantry';

end



%% PER IL CAMPO 3 (se esiste), IL CODICE E' ANALOGO A QUANTO APPENA VISTO PER IL
%% CAMPO 2.
%% (Non viene riportata qui la parte relativa al campo 3 o per eventuali ulteriori
%% campi).
```