

POLITECNICO DI MILANO

**Scuola di Ingegneria Industriale e dell'Informazione
Laurea Magistrale in Ingegneria Biomedica**



**CALIBRAZIONE DI SISTEMI DI X-RAY
IMAGING IN-ROOM DEDICATI AL
POSIZIONAMENTO DEL PAZIENTE
ONCOLOGICO NEL TRATTAMENTO DI
ADROTERAPIA**

**Relatore: Prof. Pietro Cerveri
Correlatore: Ing. Matteo Rossi**

**Tesi di:
Simone Rossi
ID Studente: 10455941**

Anno Accademico 2018-2019

Ringraziamenti

Giunto al termine di questo percorso, vorrei ringraziare il professore Pietro Cerveri per la professionalità dimostratami. Il suo "*Ci vediamo presto!*", detto alla fine di ogni incontro, mi ha sempre dato una piacevole sensazione di vicinanza e di collaborazione.

Ringrazio inoltre Matteo, mio correlatore. Abbiamo lavorato spalla a spalla per sei mesi e ti sei sempre rivelato propositivo e disponibile al confronto.

Un ringraziamento di cuore va alla mia famiglia. Mamma, Papà e Fabio siete l'affetto, il consiglio e l'esempio che tutti vorrebbero avere. Il vostro credere in me mi ha profondamente aiutato ad imparare a credere in me stesso.

Non posso non ringraziare i miei Nonni. Dai vostri sguardi traspare sempre grande interesse per quello che faccio e per quello che sono. La curiosità per la Vita che dimostrate ancora di avere è infinitamente stimolante.

Grazie ai miei amici di sempre. Siete la festa alla fine del percorso, ogni giorno del percorso.

Ringrazio coloro che ho incontrato in questi cinque anni di università, dentro e fuori le aule del Politecnico. Ciascuno di voi, nel suo piccolo, ha contribuito al raggiungimento di questo successo.

Infine un ringraziamento speciale a Milano e a Mombello. Insieme mi avete insegnato il fascino del Mondo e la bellezza di Casa.

Abstract

Hadrontherapy is a form of radiotherapy based on the use of particle beams and dedicated to the treatment of tumors that are difficult to operate or resistant to conventional therapy. The verification of the correct positioning of the patient in the treatment room is a crucial aspect for the success of hadronic therapy. An optical alignment system provides an initial correction vector to the positioning system, using information about external markers placed on the patient both during planning and pre-treatment. Increased alignment accuracy between the neoplasm and the particle beam is ensured by the use of an in-room X-ray imaging system useful for the description of the patient's soft tissue setup in the moments just before the delivery of the therapeutic dose. The numerous constraints and structural encumbrances existing in the room make most of the systems currently available on the market for this purpose unusable. The solution proposed by the National Centre for Oncological Hadrontherapy (CNAO, sited in Pavia, Italy) consists in the use of a robotic manipulator equipped with a custom C-arm, which integrates an X-ray generation tube and a Flat Panel Detector. The objective of this study is the formulation of accurate calibration methods for the kinematic and structural description of the system. The description of the robot movement with regard to an external reference frame (Robot-World calibration) is carried out focusing on the performance achieved and the applicability of the procedures involved. Three data collection approaches and three solving algorithms are proposed and com-

pared. The results, obtained in the Simulation Room of CNAO, show that the combination of a semi-manual collection of points with the use of an algorithm that explores the volume as a whole guarantees an accuracy in the order of magnitude of the tenth of a millimeter in the positioning of the manipulator's Tool Center Point. The characterization of the geometric non-ideality of the C-arm structure during the realization of the rotation trajectory (geometric calibration) is obtained starting from a procedure of minimization of the back-projection error of a dedicated phantom. The proposed resolving approach allows a consistent and realistic estimation of the geometrical parameters involved and ensures applicability to single static projections or to acquisitions obtained with CBCT technique.

Sommario

L'adroterapia è una forma di radioterapia basata sull'impiego di fasci di particelle e dedicata alla cura di tumori difficilmente operabili o resistenti alla terapia convenzionale. La verifica del corretto posizionamento del paziente in sala trattamento è un aspetto di cruciale importanza per la buona riuscita della terapia adronica. Un sistema di allineamento ottico fornisce un primo vettore di correzione al sistema di posizionamento, sfruttando informazioni relative a marker esterni, posti sul paziente sia in fase di pianificazione che in fase di pre-trattamento. L'incremento dell'accuratezza di allineamento tra la neoplasia e il fascio di particelle è garantito dall'utilizzo di un sistema di *X-ray imaging in-room* utile alla descrizione dell'assetto dei tessuti molli del paziente negli istanti appena antecedenti la somministrazione della dose terapeutica. I numerosi vincoli e ingombri strutturali presenti in sala rendono inutilizzabili gran parte dei sistemi attualmente disponibili in commercio preposti a tale scopo. La soluzione proposta dal Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica di Pavia risiede nell'uso di un manipolatore robotico equipaggiato con un C-arm *custom*, che integra un tubo di generazione di raggi X e un *Flat Panel Detector*. Obiettivo di questo elaborato è la formulazione di metodiche di calibrazione accurate per la descrizione cinematica e strutturale del sistema. La descrizione del movimento del robot con riferimento ad una terna esterna (calibrazione *Robot-World*) è effettuata ponendo particolare attenzione alle performance ottenute e all'applicabilità delle procedure coinvolte. Sono proposti

e confrontati tre approcci di raccolta dati e altrettanti algoritmi risolutivi. I risultati, ottenuti in Sala Simulazione di CNAO, dimostrano che la combinazione di una collezione semi-manuale di punti con l'utilizzo di un algoritmo che esplori il volume nella sua globalità garantisce una precisione nell'ordine di grandezza del decimo di millimetro nel posizionamento del *Tool Center Point* del manipolatore. La caratterizzazione delle non-idealità geometriche della struttura del C-arm in fase di realizzazione della traiettoria di rotazione (calibrazione geometrica) è ottenuta a partire da una procedura di minimizzazione dell'errore di retroproiezione di un phantom dedicato. L'approccio risolutivo proposto permette una stima consistente e realistica dei parametri geometrici coinvolti e garantisce applicabilità a singole proiezioni statiche o ad acquisizioni con tecnica CBCT.

Indice

1	Introduzione	1
2	Stato dell'Arte	6
2.1	Radioterapia e terapia adronica	6
2.1.1	LET, RBE e OER	10
2.1.2	Dose delivery	13
2.2	Planning e posizionamento del paziente	16
2.2.1	Patient Positioning System	18
2.2.2	Optical Tracking System	19
2.2.3	Patient Verification System	20
2.3	Calibrazione del sistema di imaging in-room	24
2.3.1	Calibrazione Robot-World	24
2.3.2	Calibrazione Geometrica	31
3	Materiali e Metodi	35
3.1	Calibrazione Robot-World	35
3.1.1	Approccio manuale	40
3.1.2	Approccio automatico	42
3.1.3	Approccio semi-manuale	43
3.1.4	Algoritmo risolutivo	45
3.2	Calibrazione Geometrica	48

3.2.1	Modalità CBCT	52
3.2.2	Modalità delle Proiezioni Ortogonali	57
4	Risultati	58
4.1	Calibrazione Robot-World	58
4.1.1	Approccio manuale	59
4.1.2	Approccio automatico	61
4.1.3	Approccio semi-manuale	63
4.2	Calibrazione Geometrica	65
4.2.1	Modalità CBCT	65
4.2.2	Modalità delle Proiezioni Ortogonali	68
5	Discussione	70
5.1	Calibrazione Robot-World	72
5.2	Calibrazione Geometrica	76
5.2.1	Ricostruzione volumetrica	76
6	Conclusioni e Sviluppi Futuri	79
	Bibliografia	81

Elenco delle figure

1.1	Workflow per la verifica del posizionamento del paziente	4
2.1	Curva dose-risposta per TCP e NTCP	7
2.2	Profilo dose-profondità per le specie coinvolte in radioterapia	8
2.3	Confronto distribuzione di dose tra IMRT, trattamento con ioni C e trattamento con protoni	9
2.4	Spread Out Bragg Peak (SOBP)	13
2.5	Pencil Beam Scanning	15
2.6	Patient Positioning System	18
2.7	Optical Tracking System	20
2.8	Patient Verification System	22
2.9	Setup per calibrazione Robot-World	29
2.10	Non idealità geometriche connesse al detector in un sistema C-arm .	31
2.11	Parametri geometrici del sistema C-arm	33
3.1	Proprietà di componibilità delle trasformazioni omogenee	36
3.2	End effector custom per calibrazione Robot-World	37
3.3	Offset radiale e planare per SMR	40
3.4	Acquisizione dati con manipolatore in approccio manuale	41
3.5	Traiettoria per acquisizione dati in approccio automatico	43
3.6	Acquisizione dati con manipolatore in approccio semi-manuale . . .	44

3.7	C-Arm custom	50
3.8	Immagine CT e BB proiettate con parametri geometrici nominali .	55
3.9	Identificazione dei centroidi nell'immagine CT	55
4.1	Approccio manuale: errore di mapping	59
4.2	Approccio manuale: confronto tra le metodologie	60
4.3	Approccio automatico: errore di mapping	61
4.4	Approccio automatico: confronto tra le metodologie	62
4.5	Approccio semi-manuale: errore di mapping	63
4.6	Approccio semi-manuale: confronto tra le metodologie	64
4.7	Immagine CT e BB proiettate con parametri geometrici calibrati . .	65
4.8	Efficacia del processo di calibrazione geometrica sull'errore di retro- proiezione	66
4.9	Variabilità dei parametri geometrici	67
4.10	Analisi di sensitività dei parametri geometrici	68
4.11	Correzioni geometriche per la proiezione RL	69
4.12	Correzioni geometriche per la proiezione AP	69
5.1	Valutazione dell'errore di mapping nel volume di calibrazione	73
5.2	Ricostruzione volumetrica da acquisizioni CBCT	77
5.3	Confronto tra LUT	78

Elenco delle tabelle

3.1	Specifiche tecniche Kawasaki MC004N-B004	38
3.2	Specifiche tecniche Kawasaki BX300L-B001	39
3.3	Specifiche tecniche X-ray tube e FPD	49
4.1	Approccio manuale: Q1, Q2, Q3	60
4.2	Approccio automatico: Q1, Q2, Q3	62
4.3	Approccio semi-manuale: Q1, Q2, Q3	63
4.4	Modalità CBCT: errore di retroproiezione	66
4.5	Modalità delle Proiezioni Ortogonali: errore di retroproiezione	68
5.1	Confronto tra approcci di raccolta dati	75

Lista delle abbreviazioni

${}^B_A T$	Rototraslazione da frame A a frame B
${}^B_A R$	Rotazione da frame A a frame B
${}^B_A t$	Traslazione da frame A a frame B
${}^A P$	Posizione punto P con riferimento a frame A
PPS	Patient Positioning System
OTS	Optical Tracking System
PVS	Patient Verification System
CT	Computed Tomography
CBCT	Cone Beam Computed Tomography
EE	End Effector
TCP	Tool Center Point
SMR	Spherically Mounted Retroreflector
FPD	Flat-Panel Detector
SID	Source-to-Image Distance
SAD	Source-to-Axis Distance
LUT	Look-Up Table
BB	Balls Bearings

Capitolo 1

Introduzione

L'adroterapia è una forma di radioterapia per il trattamento e la cura di tumori spesso inoperabili o resistenti ai convenzionali trattamenti radioterapici. Dal 2017 è entrata a far parte dei Livelli Essenziali di Assistenza previsti dal Sistema Sanitario Nazionale. A differenza della radioterapia tradizionale, che si basa sull'utilizzo di raggi X o elettroni, l'adroterapia prevede l'uso di protoni e ioni carbonio. Tali particelle atomiche (dette adroni) hanno il vantaggio di essere dotate di un profilo dose-profondità caratterizzato da un rapido aumento della deposizione di energia alla fine del loro cammino in un mezzo assorbente [1]. Ciò determina la possibilità di colpire la neoplasia con estrema precisione, limitando al minimo il deposito sui tessuti sani circostanti. Elevata accuratezza di posizionamento del paziente con riferimento al fascio di particelle in sede di somministrazione della terapia è prerogativa indispensabile alla buona riuscita del trattamento adronico.

Il Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica (CNAO) con sede a Pavia, è una struttura ospedaliera d'eccellenza nella cura delle patologie oncologiche [2]. In regime di normale operatività esso garantisce il trattamento di più di 2000 pazienti

all'anno, mediante utilizzo sia di protoni che di ioni carbonio. CNAO è dotato di un sincrotrone, utile all'accelerazione degli adroni, e di tre sale di terapia. Allo stato attuale le sale laterali presentano solo linea orizzontale di trattamento, mentre la sala centrale integra una seconda linea, con direzione verticale. Nelle tre sale il posizionamento del paziente stabilito in fase di *planning* è garantito e verificato dall'integrazione di tre sottosistemi. Il primo di questi, il *Patient Positioning System*, consiste in un lettino robotizzato a sei gradi di libertà, capace di posizionare il paziente con estrema precisione. L'*Optical Tracking System*, invece, è un sistema di puntamento ottico in grado di acquisire la posizione di *marker* collocati sulla superficie esterna del paziente, utile alla verifica dell'assetto durante tutta la fase di somministrazione del trattamento. Questo è in grado di inviare un vettore di correzione al sistema di posizionamento al fine di raggiungere la miglior configurazione possibile ai fini di trattamento. Infine, il *Patient Verification System* è un sistema di verifica per immagini. È in grado di acquisire immagini a raggi X, direttamente confrontabili con quelle provenienti dal piano di trattamento. Garantisce l'esplorazione interna del soggetto appena prima di irradiarlo.

La diversità strutturale di Sala 2 ha richiesto la ricerca di un sistema di verifica del posizionamento del paziente alternativo a quelli commerciali, che fosse compatibile con gli ingombri e gli ostacoli presenti. La soluzione implementata consiste in un manipolatore robotico a sei gradi di libertà a cui è stato applicato un C-arm *custom* che integra un tubo emettitore a raggi X e un rilevatore digitale a pannello piatto [3]. Il sistema è in grado di acquisire doppie proiezioni statiche e di effettuare un'acquisizione volumetrica, anche nota come *Cone Beam Computed Tomography* (CBCT).

L'aggiornamento di Sala 1, con scopo di allineamento allo stato di avanzamento di Sala 2, ha avuto inizio alla fine del 2018.

Obiettivo del progetto di tesi è il completamento della procedura di calibrazione del sistema robotico di *X-ray imaging in-room* destinato alla verifica del posizionamento del paziente in Sala 1.

Il coinvolgimento di un manipolatore per l'acquisizione di immagini in sala trattamento, infatti, determina la necessità di approfondire aspetti tecnici legati alla movimentazione e all'analisi strutturale del robot stesso. La caratterizzazione delle non-idealità geometriche del C-arm, inoltre, risulta essere indispensabile al fine di ottenere la massima affidabilità della ricostruzione volumetrica a partire dalle proiezioni acquisite. Particolare attenzione è stata dedicata alla formulazione di procedure che garantissero massima accuratezza e allo stesso tempo applicabilità a contesti fortemente vincolati. I limiti di movimentazione del robot imposti dagli ingombri strutturali presenti in sala, infatti, rendono inattuabili gran parte delle metodiche proposte in letteratura.

La procedura di descrizione dei movimenti del manipolatore con riferimento ad una terna globale, nota come calibrazione *Robot-World*, è stata condotta a partire dall'uso di un *end effector* custom. Sono proposti tre approcci di raccolta dati, il cui confronto in termini di applicabilità e di performance garantite sarà discusso approfonditamente. L'algoritmo risolutivo suggerito, formulato in tre varianti a scopi di comparazione, sfrutta le proprietà delle trasformazioni omogenee, alla base della movimentazione robotica [4].

La procedura di calibrazione geometrica ha lo scopo di caratterizzare, in fase di realizzazione delle acquisizioni, eventuali disallineamenti della struttura C-arm dalle condizioni geometriche nominali [5]. L'approccio risolutivo attuato si basa sulla rappresentazione del sistema attraverso il modello di *Pinhole Camera*. L'identificazione della Matrice di Proiezione che minimizza l'errore di retroproiezione di un phantom dedicato sul piano del detector permette la soluzione del problema [6]. L'algoritmo proposto è formulato in modo da garantire applicabilità sia per la mo-

dalità di acquisizione delle Proiezioni Ortogonali, sia per la modalità CBCT. Ciò assicura la possibilità di completare il processo di *Image Registration* in approccio 2D-3D e 3D-3D.

Al fine di valutare globalmente quanto effettuato, le inaccuranze residue al termine delle due procedure di calibrazione sono confrontate con una soglia di accettabilità, scelta in modo coerente con le prestazioni richieste al sistema.

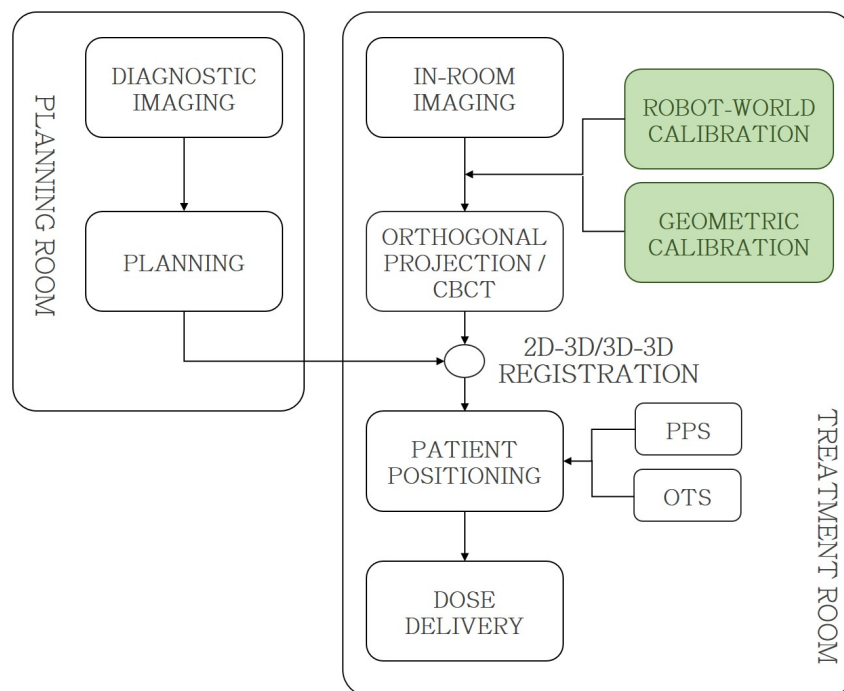


Figura 1.1: Workflow per la verifica del posizionamento del paziente. La CT di pianificazione è confrontata con le immagini ottenute in sala trattamento allo scopo di ottenere il vettore di correzione necessario per l'allineamento tra paziente e fascio di particelle. In verde sono riportate le due procedure di calibrazione del sistema di imaging in-room, oggetto dell'elaborato di tesi.

L'elaborato è organizzato in sei capitoli. Questo Capitolo è dedicato ad un inquadramento del problema oggetto del progetto di tesi e alla sua descrizione in termini generali. Nel Capitolo 2 è riportata una più approfondita analisi della terapia con adroni con particolare attenzione al confronto con le tecniche convenzionali di radioterapia e alla verifica del posizionamento del paziente in sala trattamento. Sono inoltre descritte le soluzioni riportate in letteratura per i due processi di calibrazione in analisi. Nel Capitolo 3 sono presentati gli algoritmi proposti e le metodiche di raccolte dati condotte per la risoluzione della calibrazione *Robot-World* e della calibrazione geometrica. I risultati sperimentali ottenuti in Sala Simulazione di CNAO, utilizzando il manipolatore destinato a Sala 1, sono riportati nel Capitolo 4. Nel Capitolo 5 i risultati sono analizzati e discussi. Il Capitolo 6, infine, riporta le considerazioni conclusive e i possibili sviluppi futuri.

Capitolo 2

Stato dell'Arte

2.1 Radioterapia e terapia adronica

L'adroterapia è una tecnica di radioterapia che sfrutta le proprietà fisiche e biologiche di particelle dotate di carica (ioni e protoni) o senza carica (neutroni) per ottenere ionizzazione nelle molecole presenti nelle cellule del tessuto tumorale. L'obiettivo è quello di portare la morte delle cellule tumorali stesse e di ottenere, di conseguenza, un controllo sulla malattia.

La definizione di un trattamento radioterapico o adronico passa dalla valutazione della dose assorbita dal volume irradiato. Le innovazioni in campo tecnologico sono rivolte ad ottenere fasci radioterapici sempre più conformi al profilo di dose richiesto, in modo da ottenere un controllo maggiore della crescita della massa tumorale [7]. Il confronto tra la curva di probabilità di danneggiamento del tumore (*Tumor Control Probability*, TCP) e la curva di probabilità di riscontrare complicazioni nel tessuto sano (*Normal Tissue Complication Probability*, NTCP) permette la valutazione dei trattamenti radioterapici in ambito medico. Tali curve

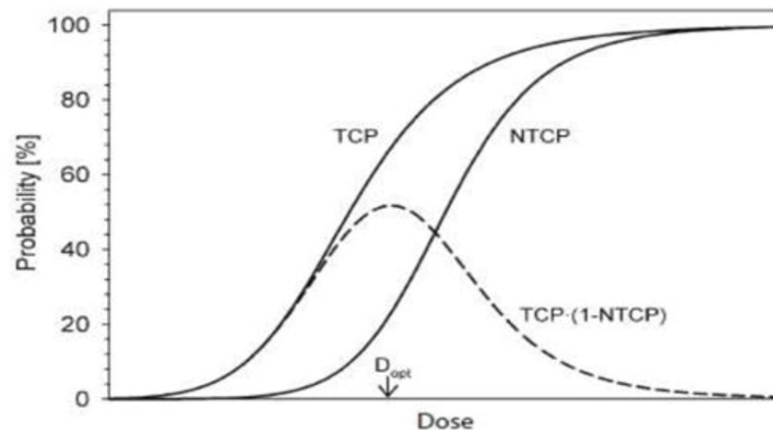


Figura 2.1: Curva dose-risposta per Tumor Control Probability (TCP) e per Normal Tissue Complication Probability (NTCP). La massima probabilità di controllo tumorale senza complicazioni (curva tratteggiata) stabilisce la dose ottimale (D_{opt}).

presentano tipicamente un andamento a sigmoide, la cui pendenza dipende dalle proprietà radiobiologiche dei tessuti coinvolti. Nella pratica clinica si intende quindi ricavare la distribuzione di dose ottimale che garantisca la massimizzazione della distanza tra le curve di TCP e di NTCP, al fine di ottenere massima efficacia del trattamento sul tumore senza avere complicazioni sui tessuti sani [8].

L'approccio moderno alla pianificazione di trattamento radioterapico (RT) è l'*inverse planning* [9]. I parametri fisici e la geometria del fascio sono stabiliti sulla base delle strutture biologiche coinvolte. In particolare, gli obiettivi clinici sono tradotti matematicamente in forma di *constrains* e di priorità. Il piano di cura è ottimizzato automaticamente, al fine di ricavare la soluzione migliore per lo specifico caso in analisi. Allo stato attuale le tecniche di *Intensity Modulated Radio Therapy* (IMRT), basate sull'uso di collimatori multilamellari e fasci terapeutici non co-planari, rappresentano lo stato dell'arte nella cura dei tumori con radiazioni X [10]. In questo caso, obiettivo dell'*inverse planning* è quello di trovare la configurazione dei fasci e il relativo profilo di intensità di fluenza che meglio assecondi le richieste di trattamento.

Il potenziale miglioramento in termini di efficacia terapeutica ottenuto dalla sostituzione dei fotoni con neutroni ad alta energia, caratterizzati da una efficacia biologica superiore rispetto ai raggi X, è reso vano dalle problematiche di conformazione del fascio che escludono l'adozione di questo tipo di terapia nella pratica clinica. L'utilizzo di fasci di protoni e di ioni leggeri per il trattamento delle neoplasie, alla base dell'approccio adroterapico, nasce da considerazioni effettuate sul profilo dose-profondità. Essi infatti presentano un rapido aumento della deposizione di energia alla fine del loro cammino in un mezzo assorbente, fenomeno noto con il nome di "picco di Bragg" [1]. L'impiego dunque di questo tipo di particelle rappresenta un'opportunità per limitare eventuali danni biologici e fisici connessi all'utilizzo della radioterapia convenzionale. Rispetto alle altre tecniche radioterapiche, infatti l'uso di protoni e ioni leggeri permette di minimizzare la dose ceduta ai tessuti nel tratto iniziale del loro percorso, così come l'energia rilasciata in zone a profondità maggiori, distali rispetto al picco di Bragg [11].

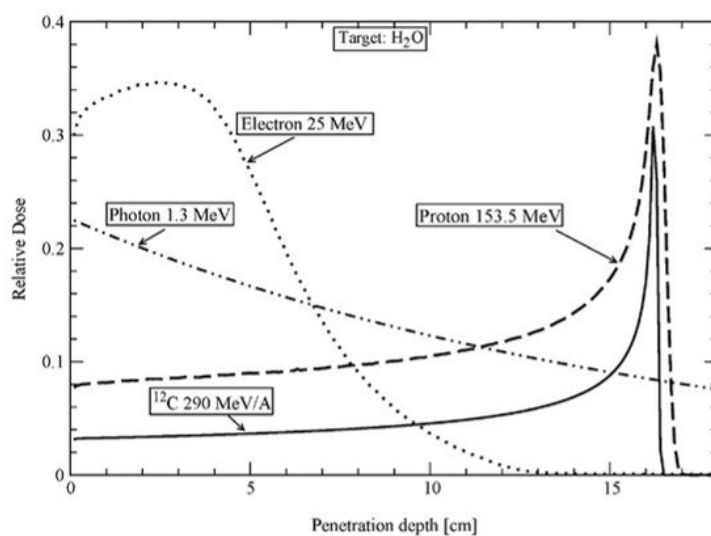


Figura 2.2: Dose relativa depositata in acqua in funzione della profondità di penetrazione per le principali specie coinvolte in radioterapia [12]. Ioni Carbonio e protoni presentano picco di Bragg.

Gli ioni carbonio in particolare sono in grado di depositare la massima densità di energia alla fine del loro transito all'interno dei tessuti, producendo gravi danni alle cellule tumorali e risparmiando i tessuti sani. I fasci di ^{12}C hanno inoltre un profilo di penetrazione favorevole in termini di efficacia biologica e possono essere facilmente modellati e posizionati. Queste caratteristiche rendono tali particelle particolarmente adatte al trattamento tumorale [13].

In Figura 2.3 è possibile apprezzare la differenza di distribuzione di dose tra il metodo IMRT (in alto), il trattamento con ioni di carbonio (nel centro) e il trattamento con protoni (in basso).

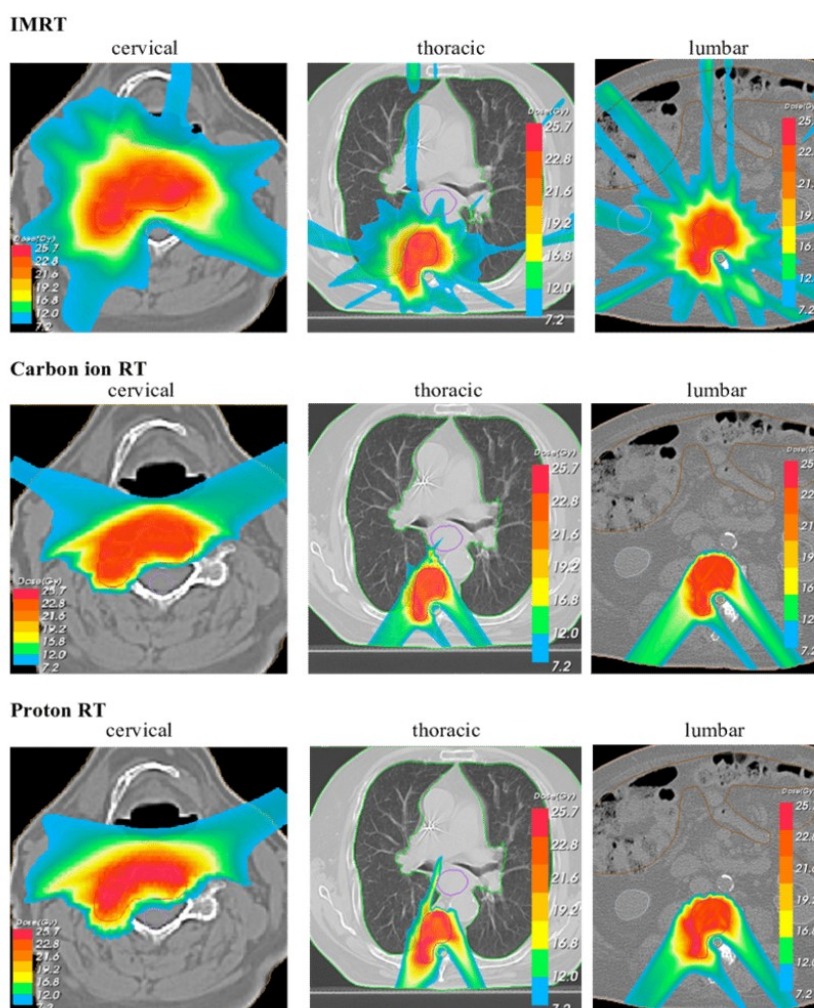


Figura 2.3: Confronto distribuzione di dose tra IMRT, trattamento con ioni C e trattamento con protoni per i distretti cervicale, toracico e lombare.

2.1.1 LET, RBE e OER

L'energia trasferita ad un materiale dal passaggio di una particella ionizzante è analizzata in termini di *Linear Energy Transfer* (LET). Esso esprime l'energia media impartita localmente per unità di distanza percorsa.

$$LET = \frac{dE}{dl} \quad (2.1)$$

Il LET è espresso in keV/ μm ed è comunemente utilizzato per quantificare gli effetti dell'irradiazione di un tessuto [14]. Da un punto di vista biologico, si distingue comunemente tra:

- LET basso (<20 keV/ μm): scarsa radiazione ionizzante con distanza di ionizzazione maggiore del diametro del DNA.
- LET elevato (50-200 keV/ μm): modesta radiazione ionizzante con distanza di ionizzazione comparabile al diametro del DNA.
- LET molto elevato (>1000 keV/ μm): abbondante radiazione ionizzante con distanza di ionizzazione inferiore al diametro del DNA.

Il motivo per cui radiazioni ad alto LET producono maggiori danni è che una maggior densità di ionizzazione può provocare più rotture contemporanee sulla molecola del DNA. Il LET dipende dalla velocità e dalla carica delle particelle ionizzanti.

- Radiazioni ad alto LET: particelle α , neutroni, protoni. Esse comportano processi di ionizzazione direttamente negli atomi delle molecole di DNA. La loro azione è quindi una azione diretta, che determina inattività o alterazione delle funzionalità delle molecole.
- Radiazioni a basso LET: raggi X, γ ed elettroni veloci. Esse portano alla formazione di radicali liberi e comportano danni riparabili del DNA. Attuano

quindi una azione indiretta di danneggiamento delle cellule, determinando l'idrolisi dell'acqua e la conseguente distruzione delle macromolecole.

Per tener conto del fatto che un diverso LET comporta, a parità di dose, effetti biologici diversi, occorre definire il concetto di *Relative Biological Effectiveness* (RBE). L'RBE è definito come il rapporto tra la dose di una specie di riferimento (generalmente raggi X a 250kV) e la dose della specie in analisi T atta a garantire il medesimo effetto biologico.

$$RBE = \frac{D_{x-ray}}{D_T} \quad (2.2)$$

L'indice quantifica l'effetto biologico di una certa radiazione e permette di confrontare danni di particelle totalmente diverse come fotoni e protoni. Esso dipende da molti parametri tra cui la dose, il tipo di particella, l'energia e il tipo di tessuto in analisi. Di conseguenza esso risulta variabile per quasi ogni punto del campo di trattamento e può cambiare drasticamente anche all'interno dello stesso volume tumorale. Generalmente ci si riferisce ad esso con il valore massimo assunto. D'interesse il fatto che l'RBE cresca con il LET fino ad un valore massimo dipendente dallo ione e decresca poi per valori LET più alti (*overkill effect*). Ad un LET grande, infatti, corrisponde un maggior numero di ionizzazioni lungo il fascio e dunque un RBE più elevato. Tuttavia, ad un certo valore di LET il deposito di dose è talmente grande che l'attraversamento di una singola particella risulta sufficiente a ridurre la probabilità di sopravvivenza della cellula. In questo caso, la dose addizionale depositata dagli ioni con un LET maggiore non comporta una crescita del RBE. L'RBE decresce a causa della minore probabilità di interazione: dal momento che il numero di ioni richiesti per avere la stessa dose è minore per particelle con maggior LET, la frazione di cellule non interagenti (e che quindi sopravvivono) cresce, causando così una diminuzione di RBE [15].

La presenza di ossigeno influenza fortemente l'effetto biologico dei raggi X. Ciò influenza la definizione di RBE dato che, viceversa, le particelle risultano avere effetti meno dipendenti dalle condizioni di ossigenazione. L'indice *Oxygen Enhancement Ratio* (OER) quantifica questo aspetto: esso è il rapporto tra la dose necessaria per produrre un dato effetto biologico E in assenza di ossigeno e la dose necessaria per produrre lo stesso effetto in presenza di ossigeno.

$$OER = \frac{D_{hypoxic}(E)}{D_{aerobic}(E)} \quad (2.3)$$

Contrariamente al RBE, il OER è un fattore fisso da applicare indipendentemente dalla dose. Tipicamente è circa 3 per la radiazione standard, mentre è significativamente ridotto, come detto, per gli ioni. Il fattore OER degli ioni pesanti (come il carbonio) è più piccolo rispetto a quello degli ioni più leggeri (come l'elio): l'azione dei radicali liberi è potenziata in presenza di ossigeno ma l'efficacia dei danni diretti non dipende affatto dalla presenza dei radicali. Dal momento che gli ioni pesanti agiscono maggiormente per effetto diretto, si comprende perché essi abbiano un OER vicino all'unità [16].

Per terapie che utilizzano ioni biologicamente più efficaci dei fotoni, le dosi somministrate devono essere dunque corrette dall'apposito RBE, al fine di ottenere un trattamento omogeneo su tutto il volume tumorale.

$$D_{effettiva} = D_{fisica} \times RBE \quad (2.4)$$

La Relazione 2.4 permette di correggere la dose fisica al fine di garantire un profilo piatto di dose nel volume da trattare. Gli ioni carbonio sono caratterizzati da un RBE unitario in fase iniziale del percorso nel medium per poi raggiungere valori di 3-4 in corrispondenza del picco di Bragg. Essi sono dunque attualmente gli ioni che meglio si addicono all'attività clinica.

2.1.2 Dose delivery

Sia nel caso dei protoni che degli ioni carbonio, la *Full Width Half Maximum* (FWHM) del picco di Bragg è dell'ordine di pochi millimetri, troppo piccola per poter trattare volumi tumorali che hanno tipicamente le dimensioni dell'ordine del centimetro. Per questa ragione vengono utilizzati molti picchi di Bragg di varie intensità e diversi range in modo da avere un profilo piatto in corrispondenza del volume tumorale, il cosiddetto *Spread Out Bragg Peak* (SOBP), in blu in Figura 2.4 [17]. Nel caso di protoni, dove l'RBE gioca un ruolo di minor importanza, la sovrapposizione di numerosi picchi di Bragg consente di ottenere una distribuzione della dose sufficientemente omogenea.

Per ioni più pesanti, la dipendenza dal valore di RBE deve essere inclusa nella ponderazione delle diverse curve di Bragg, al fine di conseguire un omogeneo effetto biologico.

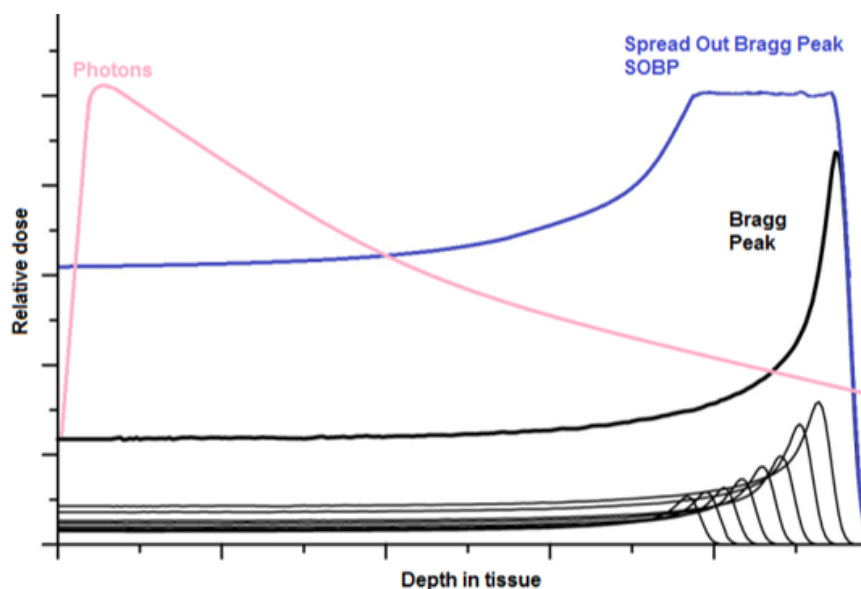


Figura 2.4: *Spread Out Bragg Peak (SOBP)*. La distribuzione costante di dose (linea blu) è ottenuta dalla sovrapposizione di picchi di Bragg con diverse energie e intensità.

Il fascio deve quindi essere diffuso in direzione laterale e longitudinale con l'obiettivo di coprire il volume target. A questo scopo sono adottate due strategie differenti: sistemi passivi per la conformazione del fascio o, più di recente, sistemi dinamici che permettono la scansione del volume da trattare.

- **Sistemi passivi e semi-attivi:** Nei sistemi passivi un fascio di energia prefissata in uscita dall'acceleratore viene modulato da materiali assorbitori. L'estensione della dose in profondità è garantita dall'utilizzo di dispositivi *range shifter* e da filtri a cresta. I *range shifter* sono elementi a pale rotanti di spessore variabile. Si tratta dunque di dispositivi dinamici, di facile produzione ma difficilmente utilizzabili in un contesto di sistemi di *dose delivery*, anch'essi dinamici. I filtri a cresta, invece garantiscono un aumento dello spettro di energia del fascio, modulando il punto di verifica del picco di Bragg in termini di profondità. Essi devono essere accuratamente posizionati al fine di generare profili piatti di SOBP. Al fine di estendere la dose lateralmente, è necessario introdurre lamine di *scattering* lungo la linea di fascio. Esse garantiscono l'appianamento dell'intensità del fascio, allargandone il profilo gaussiano. L'aggiunta di collimatori e compensatori permette di conformare il meglio possibile il trattamento al volume tumorale [18]. Nella modulazione semi-attiva, la produzione di fasci allargati è garantita da sistemi di deflessione magnetica. La maggior parte di questi sistemi sono costituiti da due magneti a campi perpendicolari tra loro ed ortogonali rispetto alla direzione del fascio. I magneti sono collegati ad alimentatori veloci in modo da poter accendere e spegnere separatamente i dispositivi di deflessione nelle due direzioni principali. Allo scopo di distribuire il fascio nel volume bersaglio sono utilizzati schemi differenti di attivazione. Per i sistemi *wobbler* (oscillanti) le alimentazioni di entrambe le coppie di magneti sono modulate con due onde sinusoidali della stessa frequenza (tipicamente

60 Hz).

- **Sistemi dinamici:** il volume target è diviso in sotto-volumi, detti *voxel*. Per ciascuno di essi è definita la dose appropriata, tenuto conto anche di fattori di dipendenza dai voxel confinanti [19]. Consegnando il numero calcolato di particelle in modo sequenziale a ciascun voxel, il volume di destinazione accumula la dose richiesta, punto per punto. La deflessione magnetica è la modalità più consona per garantire il cambio di direzione di un fascio di particelle cariche accelerate. Gli attuali sistemi di scansione sono basati su deviazione laterale magnetica in una sola direzione o in due direzioni. Il volume di destinazione è diviso in piani paralleli, perpendicolari all'asse longitudinale, su cui è necessario lasciare lo stesso livello di energia. Un fascio sottile è mosso su ciascuna *slice* seguendo un percorso continuo. Completato uno strato, l'energia viene modificata attraverso l'inserimento di assorbitori lungo il percorso del fascio o attraverso variazioni rapide nell'uso dell'acceleratore. Così facendo è possibile garantire la corretta *dose delivery* per ognuna delle *slice* identificate. Tale procedura è detta tecnica di *Pencil Beam Scanning* [20].

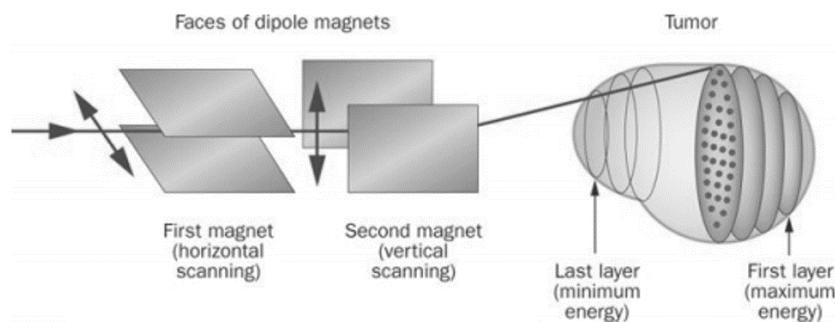


Figura 2.5: *Pencil Beam Scanning* (sistema di scansione attiva). Il tumore è trattato mediante scansione trasversale del fascio in diversi strati iso-energetici.

2.2 Planning e posizionamento del paziente

In modo analogo alla radioterapia convenzionale, in adroterapia il paziente è sottoposto a tomografia computerizzata (CT) prima della fase di trattamento. Tale procedura è volta ad ottenere informazioni riguardo il volume da irradiare. In particolare sono identificati e definiti i seguenti volumi:

- *Gross Tumor Volume (GTV)*: estensione e posizione grossolanamente palpabile o visibile della crescita tumorale. Esso è identificato e segmentato dal medico radioterapista.
- *Clinical Target Volume (CTV)*: volume conservativamente maggiore rispetto al GTV, contiene la massa tumorale ed eventuali estensioni maligne microscopiche. Definito dal medico radioterapista, il CTV è un concetto puramente clinico-anatomico.
- *Planning Target Volume (PTV)*: volume aggiuntivo al CTV che tiene conto delle incertezze di set-up. Esso assicura che tutto il CTV riceva la dose necessaria. È identificato dal software di pianificazione del trattamento in modo anisotropo considerando la riproducibilità del sistema di posizionamento.

L'esame è effettuato nelle stesse condizioni di posizione ed immobilizzazione che il paziente dovrà assumere in ciascuna seduta di trattamento. La qualità del trattamento è fortemente dipendente dal posizionamento relativo tra il fascio di particelle e il paziente. Se da un lato infatti la possibilità di somministrare dosi molto elevate in modo estremamente preciso è il principale vantaggio della terapia con adroni, d'altra parte discostamenti dalla condizione pianificata comportano conseguenze notevoli. Disallineamenti dal *planning* portano al deposito abbondante di dose su tessuti sani circostanti il tumore e al contempo comportano una

vanificazione del trattamento in termini di contenimento della neoplasia. Le deviazioni geometriche rispetto al piano di trattamento sono di diversa natura e qui elencate:

- Errori di setup: inaccurately nel posizionamento del paziente rispetto al fascio di trattamento.
- *Organ motion*: mobilità d'organo dovuto alle fasi di espirazione e inspirazione del ciclo respiratorio.
- Variabilità inter-sessione: variazioni morfologiche nel volume bersaglio e riduzione della massa tumorale a seguito dell'avanzamento del trattamento.
- Movimenti casuali del paziente.

Il paziente, ad ogni ciclo di terapia, è riposizionato come in fase di simulazione tenendo conto delle eventuali modificazioni tra una sessione e la successiva (variabilità inter-sessione) e all'interno di ogni singola frazione (variabilità intra-sessione). Tale procedura è garantita dalle tecniche di *Image Guided Hadrontherapy* (IGHT), estensione delle tecniche di *Image Guided Radiation Therapy* (IGRT) al caso complesso dell'adroterapia. La IGRT è basata sull'acquisizione di immagini del paziente direttamente in sala trattamento, allo scopo di minimizzare, ad ogni seduta, l'errore derivato dell'incertezza nella localizzazione del bersaglio [21]. Analogamente alla radioterapia con fotoni, anche in adroterapia queste tecniche sono volte a massimizzare l'accuratezza del trattamento garantendo la minimizzazione degli errori di set-up. Tali errori sono introdotti durante la procedure di posizionamento del paziente prima dell'irradiazione e sono definiti come lo scostamento tra la posizione attuale del paziente e la posizione nominale, ovvero quella stabilita in fase di pianificazione. Attualmente un sistema di IGHT comprende i seguenti sottosistemi: *Patient Positioning System* (PPS), *Optical Tracking System*

(OTS) e *Patient Verification System* (PVS). A seguire ciascuno di essi sarà analizzato dettagliatamente con riferimento alle soluzioni proposte da CNAO, centro di riferimento per la raccolta dati di questo elaborato e utente ultimo dei risultati ottenuti.

2.2.1 Patient Positioning System

Il sistema di posizionamento del paziente (PPS) consiste in un braccio robotico a 6 gradi di libertà, in grado di vincolarsi autonomamente sia ad un lettino sia ad una apposita sedia di trattamento. Esso garantisce un posizionamento sicuro e accurato del paziente, in accordo con quanto stabilito in fase di planning. Gli effetti dell'attrito in fase di movimentazione del PPS sono minimizzati dalla generazione di un cuscinetto di aria compressa tra il basamento del sistema e il pavimento di granito su cui esso si sposta. Il sistema presenta quattro componenti principali descritti in seguito con riferimento alla Figura 2.6.

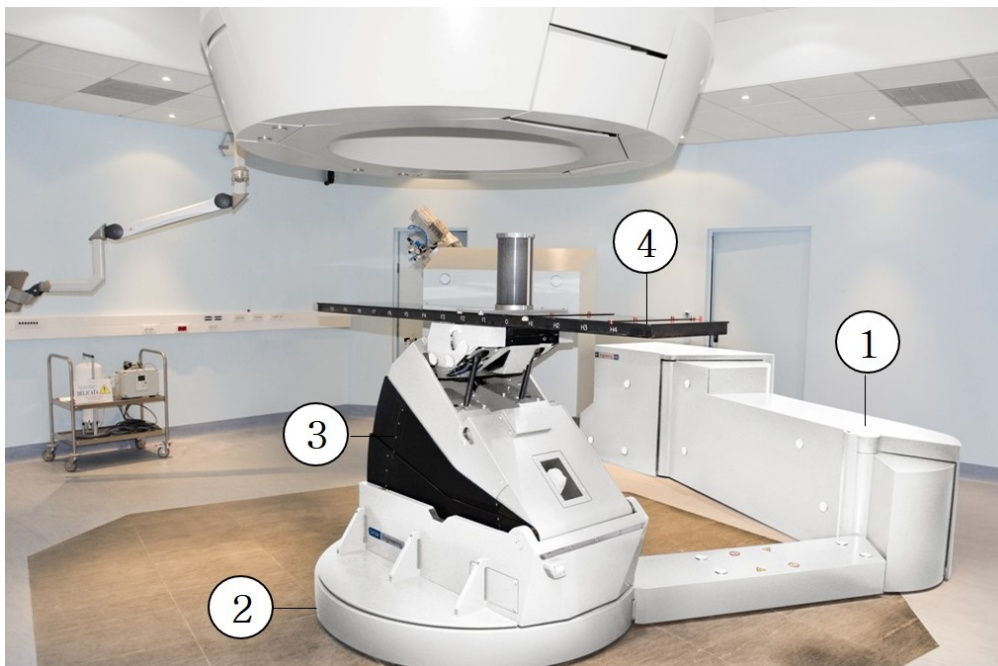


Figura 2.6: *Patient Positioning System (PPS) in sala trattamento CNAO.*

- Braccio pantografico (1): costituito da due bracci robotici in grado di effettuare rotazioni intorno a due centri di rotazione differenti. La verifica della posizione è garantita da due *encoders* assoluti.
- Unità di rotazione (2): garantisce la rotazione lungo l'asse verticale. Il valore di rotazione è verificato da *encoders* assoluti.
- Unità di traslazione (3): garantisce la traslazione verticale del paziente. La massima traslazione è verificata per mezzo di finecorsa.
- Unità *pitch* e *roll* (4): permette l'inclinazione del paziente sul piano ortogonale alla direzione verticale. Anche per questa unità sono coinvolti *encoders* assoluti di verifica.

Il PPS permette il posizionamento nominale di pazienti di 200 kg con un errore massimo di 0.3 mm per i movimenti di traslazione e di 0.1° per le rotazioni [22].

2.2.2 Optical Tracking System

L'Optical Tracking System è un sistema di tre telecamere ad infrarossi (TVC), utile al monitoraggio esterno della posizione del paziente. Il sistema valuta, attraverso algoritmi di registrazione, la necessità di imporre correzioni al PPS al fine di raggiungere la posizione nominale di trattamento. A tale scopo la medesima configurazione di markers o di superfici di riferimento è acquisita sia in fase di *planning*, sia in modalità continua durante tutta la somministrazione della terapia. Il sistema è utilizzato prima del trattamento per il calcolo del vettore di correzione per il posizionamento preliminare del paziente. Come detto tale correzione è determinata a partire da algoritmi basati su punti o su superfici: nel primo caso il sistema ricostruisce la posizione spaziale dei marcatori riflettenti posti sulla superficie corporea del paziente, mentre, nel secondo caso, vengono acquisiti spot laser

proiettati sul corpo del paziente al fine di ottenere una patch di superficie. L'OTS trova ulteriore applicazione durante il processo di somministrazione della terapia: il monitoraggio continuo dei punti fiduciali garantisce il rilevamento delle fasi respiratorie del paziente, consentendo l'eventuale implementazione di metodiche di *gating* e *tracking*. Il maggior svantaggio dell'utilizzo di sistemi di localizzazione stereofotogrammetrica 3D è la necessità di periodiche procedure di calibrazione [23].

Il sistema di posizionamento ottico installato nelle sale trattamento di CNAO permette l'identificazione della posizione 3D dei punti fiduciali con un errore massimo di 0.5 mm.



Figura 2.7: *Optical Tracking System (OTS) in sala trattamento CNAO.*

2.2.3 Patient Verification System

Il Patient Verification System è un sistema di *imaging in-room* atto a fornire una descrizione sufficientemente dettagliata delle strutture interne del paziente. Scopo

del PVS è rifinire la posizione raggiunta con il *feedback* del sistema OTS in fase di posizionamento preliminare.

Le Sale 1 e 3 del Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica presentano sola linea orizzontale di trattamento e permettono dunque l'installazione di attrezzatura da soffitto che ospiti una coppia di sorgenti a raggi X perpendicolari tra loro. Ad ognuna delle singole sorgenti è contrapposto il rispettivo pannello detettore (Figura 2.8, a sinistra). La Sala 2, invece, è dotata di una linea di trattamento aggiuntiva, posta verticalmente rispetto al piano di posizionamento del paziente. Questo setup ha richiesto lo sviluppo di un sistema di acquisizione immagini dedicato, che fosse compatibile agli ingombri e alle caratteristiche della stanza. Il sistema custom sviluppato consiste in un device robotico progettato per acquisizioni di proiezioni a raggi X e CBCT. Un manipolatore a sei giunti (Kawasaki ZX-300S) è equipaggiato con un C-arm. Esso integra un tubo di generazione di raggi X diagnostico e un *Flat Panel Detector* in silicone amorfo (Figura 2.8, a destra) [2].

Il processo di raffinamento della posizione del paziente tramite PVS è reso possibile dalla procedura di registrazione tra le immagini CT acquisite in fase di planning e le immagini collezionate in sala trattamento.

La *Image Registration* (IR) è una procedura utilizzata per determinare la trasformazione spaziale che permette la sovrapposizione di due immagini a partire dal mapping di strutture anatomiche corrispondenti. Essa richiede una metrica, un ottimizzatore, una trasformata e le due immagini di input (*fixed* e *moving images*). La metrica esprime il livello di similarità tra la *moving image* trasformata e la *fixed image*. L'ottimizzatore opera al fine di migliorare la similarità misurata con riferimento ai parametri di trasformazione spaziale. La modalità di registrazione rigida consiste nel ricavare la trasformata rigida che permette l'allineamento tra



Figura 2.8: *Patient Verification System (PVS) in sala trattamento CNAO. A sinistra: sistema da soffitto di Sala 1. A destra: manipolatore con C-arm di Sala 2.*

moving image e *fixed image* con sole rotazioni e traslazioni. Essa, nella specifica applicazione del PVS, si traduce in un vettore di correzione da applicare al PPS. La *Deformable Image Registration* (DIR) ha il potenziale per un importante ruolo nella moderna radioterapia con particelle. Essa ricava la trasformazione non rigida da applicare alla CT di pianificazione associata a qualsiasi cambiamento geometrico intra-frazionario nell'anatomia del paziente, permettendo così un'ulteriore diminuzione dell'incertezza di trattamento [24].

Allo stato attuale, sono utilizzate due metodologie di registrazione nella maggior parte dei centri di cura radioterapica e adroterapica per la verifica del setup del paziente.

- Proiezioni ortogonali (metodo 2D-3D): metodo basato sull'acquisizione di due proiezioni 2D ortogonali con tecnica a raggi X [25]. Esse sono confrontate con le *digitally reconstructed radiographies* (DRR) ottenute a partire dalla

CT di pianificazione [26]. La metrica di similarità tra le due proiezioni e le DRR generate è calcolata e ottimizzata iterativamente al fine di ottenere i parametri della trasformata rigida da applicare al lettino di trattamento per minimizzare le discrepanze tra la posizione corrente del paziente e la posizione acquisita dalla scansione CT.

- *Cone Beam Computed Tomography* (metodo 3D-3D): metodo basato sulla tecnica di acquisizione *Cone Beam CT* (CBCT), in cui sono utilizzati raggi X divergenti che conferiscono al fascio una forma conica [27]. Lo scanner è fatto ruotare intorno al paziente e 600 proiezioni sono collezionate durante la realizzazione della traiettoria. Attraverso l'algoritmo di *Feldkamp-Davis-Kress* (FDK) [28], a partire dalle immagini acquisite, è ricostruito il volume corrispondente. Tale ricostruzione permette l'identificazione di strutture ossee e tessuti molli. Tumori localizzati in quest'ultimi possono subire facilmente variazioni di posizione tra una sessione di terapia e la successiva, pertanto in questi casi non è consigliabile verificare il setup di trattamento a partire dall'allineamento delle strutture ossee. L'utilizzo di immagini volumetriche generate da CBCT consente dunque una migliore IGRT rispetto alla metodica 2D. L'acquisizione CBCT garantisce inoltre un basso dosaggio di radiazioni al paziente, controbilanciato da una minor qualità delle immagini.

Entrambe le modalità descritte sono attuabili nelle sale trattamento di CNAO. La correzione messa in atto dal PVS successiva al posizionamento del paziente tramite OTS è centimetrica (± 3 cm) per quanto riguarda la traslazione e di qualche grado ($\pm 3^\circ$) in termini di rotazione. Affinché la procedura sia completata con successo, assennate metodiche di calibrazione degli elementi coinvolti devono essere portate a termine.

2.3 Calibrazione del sistema di imaging in-room

Per garantire la corretta esecuzione delle procedure coinvolgenti i sistemi di verifica del posizionamento del paziente, sono necessari fini metodiche di calibrazione. In particolar modo, il coinvolgimento di un manipolatore robotico per l'acquisizione di immagini *in-room* determina la necessità di approfondire aspetti tecnici legati alla movimentazione e all'analisi strutturale del robot stesso. La caratterizzazione geometrica del C-arm, inoltre, risulta essere obbligatoria per garantire la massima affidabilità della ricostruzione volumetrica a partire dalle proiezioni acquisite.

2.3.1 Calibrazione Robot-World

La *base* di un manipolatore è un sistema di riferimento fisso, inserito nel link di base del robot. Essa è la terna a partire dalla quale la cinematica del manipolatore è definita e valutata [29]. Tipicamente un controllore determina la posizione e l'orientamento dell'*end effector* con riferimento alla *base*. La necessità di ricavare la trasformazione tra la *base* e un sistema di riferimento globale (*World*) sorge laddove si decida di effettuare programmazione offline del manipolatore, con riferimento a task definiti nell'ambiente fisico di collocamento del robot. Il problema presentato, noto come calibrazione *Robot-World* è risolvibile a partire dalla definizione della relazione *Hand-Eye*, ricavabile a seguito di una apposita procedura di calibrazione.

La calibrazione *Hand-Eye* consiste nella ricerca della posa di un sensore (*eye*) rigidamente collocato sull'*end effector* (*hand*) del manipolatore, relativamente al sistema di riferimento di mano. Il problema è formulato, generalmente, nella forma che segue:

$$AX = XB \tag{2.5}$$

dove A e B rappresentano rispettivamente le pose di mano e sensore e X è la rototraslazione (in coordinate omogenee) tra i due punti in analisi [30]. Numerosi approcci risolutivi sono riportati in letteratura. Tra i metodi più riconosciuti, quelli basati su quaternioni [31] e doppi quaternioni [32], su gruppi di Euclide [33] e su tecniche di ottimizzazione non lineare [34]. Effettuata la procedura di calibrazione *Hand-Eye*, il calcolo della rototraslazione tra terna globale e *base* del robot è di facile realizzazione grazie alla catena di trasformazioni formatasi tra i due sistemi di riferimento attraverso il sensore montato nella *end effector* del robot. La rototraslazione da *base* a *hand* è dedotta a partire dal modello cinematico del manipolatore (in accordo con le convenzioni di Denavit-Hartenberg [35]). La trasformata da *World* ad *eye* può essere determinata a partire da una macchina di misura la cui posizione in riferimento al sistema globale è nota oppure utilizzando il sensore a bordo robot per identificare markers collocati nella stanza di lavoro. Tuttavia, utilizzando una strategia a cascata come quella presentata, le inaccuranze della calibrazione *Hand-Eye* risultano direttamente trasferite sui risultati della procedura *Robot-World*.

Un approccio risolutivo più diretto e accurato è quello di affrontare simultaneamente le due calibrazioni, trovando soluzione ad un problema nella forma che segue:

$$AX = YB \quad (2.6)$$

In questo setting, l'*end effector* è dotato di un marker, la cui posizione e il cui orientamento sono identificati a partire da un sensore inserito nel sistema di riferimento globale. La relazione *Hand-Eye* (X) e la relazione *Robot-World* (Y) sono determinate simultaneamente a partire da una serie di misure della posa robot con

riferimento alla *base* (A) e della posizione del marker con riferimento al sensore (B). Si arriva a scrivere dunque la seguente relazione in trasformate omogenee:

$$\begin{bmatrix} R_A & t_A \\ 0^T & 1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} R_X & t_X \\ 0^T & 1 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} R_Y & t_Y \\ 0^T & 1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} R_B & t_B \\ 0^T & 1 \end{bmatrix} \quad (2.7)$$

L'Equazione 2.7 è facilmente scomponibile in due relazioni, una rotazionale e una traslazionale:

$$R_A R_X = R_Y R_B \quad (2.8)$$

$$R_A t_X + t_A = R_Y t_B + t_Y \quad (2.9)$$

Si noti come l'Equazione 2.9 risulti essere un'equazione lineare in t_X e t_Y se R_Y è nota. Sono di seguito riportati tre approcci risolutivi diversi, utili alla determinazione delle rototraslazioni incognite X e Y.

- **Soluzione lineare** [36]: l'Equazione 2.8 è descritta in termini di relazione tra quaternioni [37].

$$q_A * q_X = q_Y * q_B \quad (2.10)$$

Ciascun quaternione può essere espresso come combinazione di uno scalare e di un vettore 1x3, di conseguenza la Relazione 2.10 è scomponibile in due equazioni, una scalare e una vettoriale.

$$a_0 x_0 - a \cdot x = y_0 b_0 - b \cdot y \quad (2.11)$$

$$a_0 x + x_0 a + a \times x = y_0 b + b_0 y - b \times y \quad (2.12)$$

Assumendo $a_0 \neq 0$, x_0 è facilmente deducibile. Imponendo $y_0 \neq 0$ si ottiene l'Equazione 2.13, che consiste in tre relazioni lineari con sei incognite.

$$Ju = y_0(b - (b_0/a_0)a) \quad (2.13)$$

dove $u^T = \begin{bmatrix} x^T & y^T \end{bmatrix}$.

Una soluzione unica per u richiede misure multiple dello stato del manipolatore. Ottenuto u attraverso tecniche di algebra lineare standard, i quaternioni e dunque le matrici di rotazione associate risultano essere noti. t_X e t_Y sono a questo punto ricavate facilmente.

- **Soluzione *closed-form*** [38]: il metodo risolutivo in *closed-form* sfrutta le proprietà algebriche dei quaternioni al fine di descrivere una somma di funzioni di *squares error* in una forma quadratica positiva semi-definita, la cui minimizzazione è possibile grazie all'uso di moltiplicatori di Lagrange. In particolare, la funzione d'errore che permette il calcolo di q_X e q_Y a partire da n acquisizioni risulta essere la seguente:

$$f(q_X, q_Y) = v^T \left(\sum_{i=1}^n S_i \right) v \quad (2.14)$$

dove $v^T = \begin{bmatrix} q_X^T & q_Y^T \end{bmatrix}$ e S_i è una matrice semi-definita simmetrica, originata a partire da considerazioni algebriche sui quaternioni [39]. L'uso di moltiplicatori di Lagrange [40] permette la minimizzazione dell'errore e l'identificazione delle due matrici di rotazioni incognite. Le componenti traslazionali di X e Y sono ricavate dall'Equazione 2.9.

- **Soluzione non-lineare** [38]: le rotazioni e le traslazioni associate a X e Y sono stimate simultaneamente attraverso la risoluzione di un problema

di minimizzazione non lineare. I parametri incogniti sono 24 (18 parametri di rotazione e 6 di traslazione). A partire dall'acquisizione di n posizioni del manipolatore, il problema di calibrazione si riduce alla risoluzione di un set di $2n$ *constraints* non lineari, ricavati dalle Equazioni 2.8 e 2.9 oppure, equivalentemente, alla minimizzazione della seguente equazione di costo:

$$\begin{aligned}
 f(R_X, R_Y, t_X, t_Y) = & \\
 & \mu_1 \sum_{i=1}^n (\|R_{A_i} R_X - R_{B_i} R_Y\|^2) + \\
 & \mu_2 \sum_{i=1}^n (\|R_{A_i} t_X + t_{A_i} - R_Y t_{B_i} - t_Y\|^2) + \\
 & \mu_3 \|R_X R_X^T - I\|^2 + \mu_4 \|R_Y R_Y^T - I\|^2
 \end{aligned} \tag{2.15}$$

Il problema è riducibile ad un problema non lineare di minimizzazione ai minimi quadrati, la cui risoluzione è ottenibile a partire da tecniche di ottimizzazione non lineare come il metodo di Newton [41]. Si noti come gli ultimi due termini dell'Equazione 2.15 siano funzioni di *penalty* che costringono R_X e R_Y a rispettare le proprietà delle matrici di rotazione. I parametri μ_k assumono valori reali positivi. Valori elevati di μ_3 e μ_4 rafforzano l'impatto delle funzioni di *penalty* sulla *cost-function*.

Si evidenzia come le *performance* della soluzione lineare e di quella in *closed-form* siano del tutto comparabili tra loro. Il metodo di minimizzazione non lineare garantisce l'ottenimento di una calibrazione più accurata rispetto alle altre due metodiche. Le soluzioni ottenute con il metodo lineare e con il metodo *closed-form* possono essere utilizzate per inizializzare l'ottimizzatore coinvolto.

Attualmente i sistemi di identificazione di posizione non permettono la misura dell'orientamento del marker analizzato. Una possibilità per avere disponibile tale dato è basata sull'acquisizione di più punti nello spazio e la conseguente definizione di un sistema di riferimento accessorio, al fine di estrarre l'informazione di orientamento a partire da esso [42]. Solitamente i punti acquisiti non sono posizionati a grandi distanze tra loro al fine di contenere le dimensioni del tool di calibrazione. Ciò determina una fragilità di accuratezza nella stima dell'orientamento del *frame* generato e dunque un aumento della possibilità di errore. La ricerca si è quindi concentrata sul ricavare sistemi di risoluzione basati sulla sola identificazione della posizione del marker, tralasciando l'informazione di orientamento dello stesso [43].

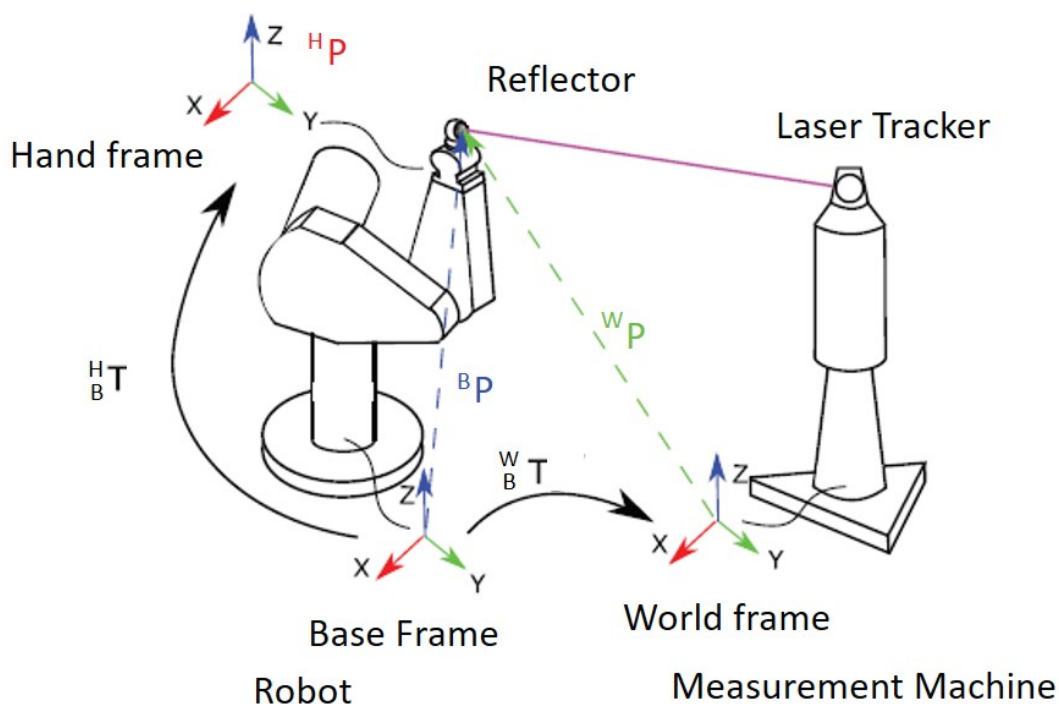


Figura 2.9: Setup per calibrazione Robot-World. Il marker è alloggiato a bordo robot e la sua posizione è registrata grazie alla macchina di misura. La posa del manipolatore è ottenuta a partire dalla catena cinematica diretta [44].

In Figura 2.9 è riportato un tipico setup di acquisizione dati per la risoluzione della procedura di calibrazione *Robot-World*, con marker a bordo robot connesso all'ultimo giunto del manipolatore. In particolare, con riferimento alla figura sono riassunti di seguito i parametri noti e le incognite del problema:

- ${}^H_B R$: rotazione dalla *base* alla *hand* del robot, nota a partire dal modello cinematico del manipolatore (corrispondente a R_B nella formulazione generica).
- ${}^H_B t$: traslazione dalla *base* alla *hand* del robot, nota a partire dal modello cinematico del manipolatore (corrispondente a t_B nella formulazione generica).
- ${}^W P$: posizione del marker con riferimento alla terna globale, misurata a partire da un sistema di localizzazione la cui posizione e il cui orientamento sono noti con riferimento alla terna globale stessa (alla base del processo di costruzione della terna accessoria che permette di descrivere R_A e t_A nella formulazione generica)
- ${}^W_B R$: rotazione dalla *base* del robot al sistema di riferimento globale, incognita rotazionale della calibrazione *Robot-World* (corrispondente a R_Y nella formulazione generica).
- ${}^W_B t$: traslazione dalla *base* del robot al sistema di riferimento globale, incognita traslazionale della calibrazione *Robot-World* (corrispondente a t_Y nella formulazione generica).
- ${}^H P$: posizione del marker con riferimento alla *hand* del robot, incognita della calibrazione *Hand-Eye* (costruita la terna accessoria, definisce X nella formulazione generica).

2.3.2 Calibrazione Geometrica

L'obiettivo della calibrazione geometrica del sistema C-arm è quello di caratterizzare eventuali disallineamenti dalle condizioni nominali al fine di ottenere informazioni coerenti a partire dai dati di proiezione del paziente.

Le non-idealità del C-arm sono dovute a discostamenti meccanici dal posizionamento ideale di sorgente e pannello, a seguito delle tolleranze costruttive in fase di manifattura delle strutture. In aggiunta, la flessione meccanica cui il C-arm è sottoposto a causa dei carichi alle sue estremità comporta ulteriori differenziamenti dai valori nominali [5]. Dunque i disallineamenti che possono essere presenti in un sistema C-arm sono relativi al posizionamento del detector, in termini di inclinazione (*roll* e *tilt*), rotazione (*skew*) e traslazione lungo le coordinate x e y. Inoltre la flessione meccanica del tool comporta variazioni nella distanza sorgente-detector, definendo una ulteriore fonte di disallineamento geometrico.

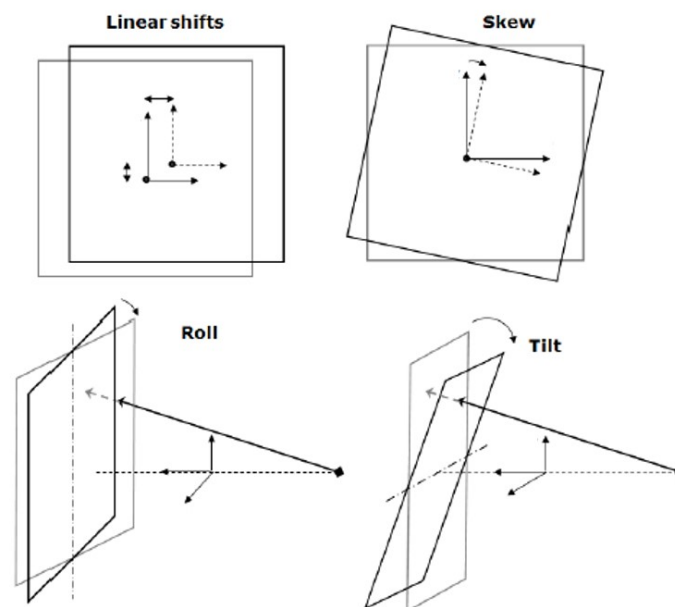


Figura 2.10: Non idealità geometriche connesse al detector in un sistema C-arm. I disallineamenti presenti sono relativi a posizionamento, inclinazione e rotazione.

L'obiettivo principale della procedura di calibrazione è l'estrazione dei dati che descrivono la geometria del C-arm in modo da usarli come input nel programma di ricostruzione. Il sistema in analisi è definito a partire da tre *frame* di riferimento: il sistema globale (w), quello di detector virtuale (i) e quello di detector reale (I) [45]. Il sistema di coordinate globale è centrato nell'isocentro di imaging e definito a partire da appositi phantom di calibrazione. Il sistema di detector virtuale è utilizzato come riferimento di perfetto allineamento del FPD; quello di detector reale modella le possibili inclinazioni e rotazioni del pannello. Le posizioni di sorgente e detector in riferimento alla terna globale sono rispettivamente $(X_S, Y_S, Z_S)^w$ e $(X_d, Y_d, Z_d)^w$. I sistemi di riferimento i e I hanno origine nel *Piercing Point* del FPD (U_0, V_0). Il *Piercing Point* è il punto del detector su cui l'isocentro di imaging, origine del sistema w , è proiettato.

Per riassumere, la geometria del C-arm, mostrata in Figura 2.11, è caratterizzata dai seguenti parametri:

- rotazione del detector (ϕ, θ, η) ,
- posizione del *Piercing Point* (U_0, V_0) ,
- angolo di gantry (γ) ,
- posizione della sorgente (X_S, Y_S, Z_S) ,
- posizione del detector (X_d, Y_d, Z_d) .

Il sistema di parametri è riducibile ad un sistema a soli 9 gradi di libertà introducendo la *Source-to-Image Distance* (SID), distanza tra la sorgente e il pannello. I parametri coinvolti diventano dunque:

- rotazione del detector (ϕ, θ, η) ,
- posizione del *Piercing Point* (U_0, V_0) ,

- *Source-to-Image Distance* (SID),
- posizione della sorgente (X_S, Y_S, Z_S).

Alternativamente la posizione della sorgente può essere definita a partire dal valore di *Source-to-Axis Distance* (SAD), distanza tra la sorgente e l'isocentro di imaging. I parametri geometrici risultanti dalla calibrazione sono determinati con riferimento al sistema globale.

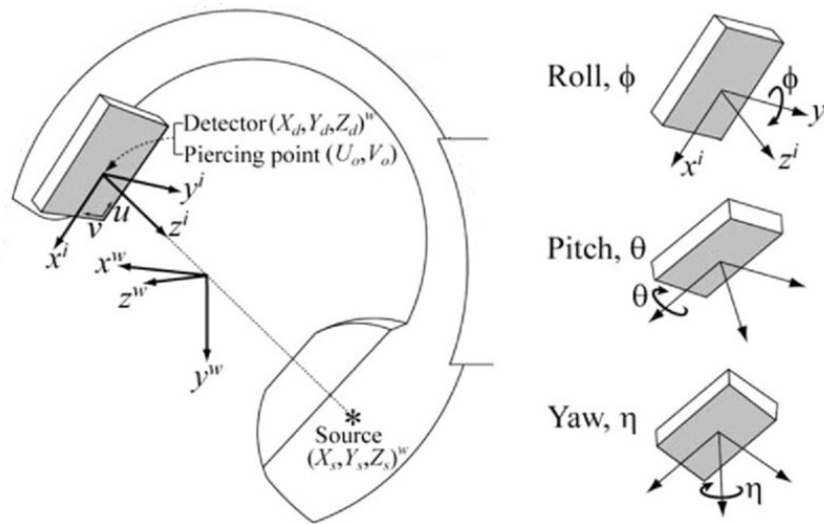


Figura 2.11: Parametri geometrici del sistema C-arm. Il sistema di coordinate globali (w) è il sistema di riferimento per il posizionamento degli elementi coinvolti. Il Piercing Point (U_0, V_0) è la proiezione dell'isocentro del C-arm sul piano del detector. La posizione di sorgente (X_S, Y_S, Z_S) e detector (X_d, Y_d, Z_d) è espressa in riferimento alla terna globale. Gli angoli ϕ, θ e η esprimono la correlazione tra il sistema di detector virtuale (i) e quello di detector reale (I) [45].

In letteratura sono riportati numerosi approcci risolutivi al problema di calibrazione geometrica. Nonostante la varietà degli algoritmi proposti, è possibile identificare tre differenti basi teoriche su cui questi si fondano.

- **Equazioni geometriche:** la procedura di calibrazione si basa sulla risoluzione analitica di equazioni geometriche. Oggetti *point-like* sono fatti orbitare con traiettorie note nello spazio fisico. L'analisi della loro proiezione

sul detector in termini di discostamento dalla proiezione attesa, permette la formulazione di relazioni matematiche utili alla descrizione delle non-idealità [46, 47]. Si tratta di metodi robusti e di facile implementazione ma che assumono l'isocentricità del sistema (ipotesi non sempre vera nei per i C-arm).

- **Matrice di Proiezione:** la calibrazione dei sistemi di imaging è basata sul concetto di Matrice di Proiezione. Nell'ambito della *Computer Vision* essa rappresenta la trasformata utile al *mapping* del sistema di riferimento 3D dell'oggetto nel sistema di riferimento 2D del piano di proiezione immagine. La Matrice di Proiezione può essere definita sperimentalmente a partire dal modello di *Pinhole Camera* e dall'acquisizione di phantom di geometria nota [6, 48]. I vantaggi di questo approccio includono l'applicabilità a sistemi con diverse traiettorie di scansione, con diverso allineamento sorgente-detector e con diverso orientamento del pannello. Inoltre l'utilizzo di Matrici di Proiezione permette la diretta estrazione dei parametri intrinseci ed estrinseci che descrivono la geometria del sistema. Il calcolo dei parametri può tuttavia rivelarsi instabile [49].
- **Phantom dedicati:** il processo di calibrazione geometrica è basato sull'acquisizione di singole proiezioni di phantom dedicati. Essi consistono in tool di geometria nota, contenenti distribuzioni di elementi radio-opachi. La stima dei parametri geometrici è attuabile a partire da considerazioni matematiche sulla posizione relativa tra i marker del phantom [50]. Questo approccio garantisce elevata accuratezza.

Capitolo 3

Materiali e Metodi

In questo capitolo sono analizzate le procedure di calibrazione effettuate, soffermandosi sulle metodiche di raccolta dati e sull'implementazione degli algoritmi di risoluzione.

Particolare attenzione è dedicata all'identificazione di approcci risolutivi adatti alle condizioni di utilizzo del manipolatore nel contesto reale. La Sala 1 di trattamento presenta infatti vincoli e ingombri strutturali che limitano notevolmente la possibilità di movimentazione del sistema C-arm e che rendono inattuabili parte delle procedure descritte nella Sezione 2.3.

3.1 Calibrazione Robot-World

La calibrazione *Robot-World* ha per obiettivo la descrizione dei movimenti del robot con riferimento ad una terna globale. La procedura prevede dunque la ricerca e la definizione della trasformazione rigida ${}_{base}^{World}T$. La parziale mancanza di libertà di movimento del manipolatore nel volume di lavoro rende inattuabili le metodiche di risoluzione canoniche riportate in letteratura. Esse si basano infatti

sulla registrazione di pose del robot molto differenziate una dall'altra, garantite da ampi range di variazione della catena cinematica del sistema. Si è quindi proceduto ricercando una soluzione *custom* del problema che si adattasse ai vincoli imposti. La risoluzione proposta sfrutta la proprietà di componibilità delle trasformazioni omogenee:

$${}^C_A T = {}^C_B T * {}^B_A T \quad (3.1)$$

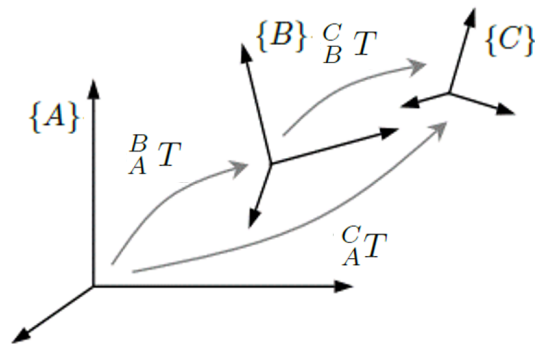


Figura 3.1: Proprietà di componibilità delle trasformazioni omogenee. La trasformata ${}^C_A T$ è deducibile a partire da ${}^B_A T$ e ${}^C_B T$.

Il processo è reso possibile dalla simultanea identificazione del medesimo set di punti in coordinate robot e in coordinate di sala. Al fine di ottenere le coordinate di un punto con riferimento alla *base* del robot è necessario portare il manipolatore nella posizione di interesse e registrarne la posa, sfruttando la catena cinematica diretta. Un sistema di localizzazione permette la descrizione della posizione del punto nel sistema di sala.

Un primo setup sperimentale è stato allestito presso il *CartCas Lab* del Politecnico di Milano con l'obiettivo di simulare le procedure da attuare a CNAO.

Sono stati utilizzati:

- **Robot Kawasaki MC004N-B004** : manipolatore a 6 *DoF* con controllore E (si veda Tabella 3.1 per le specifiche tecniche).
- **BTS SMART DX100**: sistema optoelettronico di *motion capture* a 3 telecamere da 0.3 Megapixel con un'accuratezza di 0.02 mm in un volume 2x2x2 m. Il sistema è per sua natura sensibile a riflessi e spot luminosi. Durante il suo utilizzo si rende pertanto necessario, per quanto possibile, l'esclusione di tali artefatti dal volume di lavoro.
- **End effector custom**: progettato e stampato mediante tecnica di stampa 3D. L'*end effector* (EE) proposto presenta un elemento centrale di forma parallelepipedica terminante con una punta piramidale. Degli alloggi laterali permettono inoltre il posizionamento di marker utili al *tracking* del movimento del manipolatore. Particolare attenzione è stata riposta nel garantire la visibilità degli elementi ottici qualunque fosse l'orientamento dell'EE nello spazio. In Figura 3.2 è visibile la realizzazione 3D dell'EE proposto, stampato con CEL Robox 3D Printer in PLA.

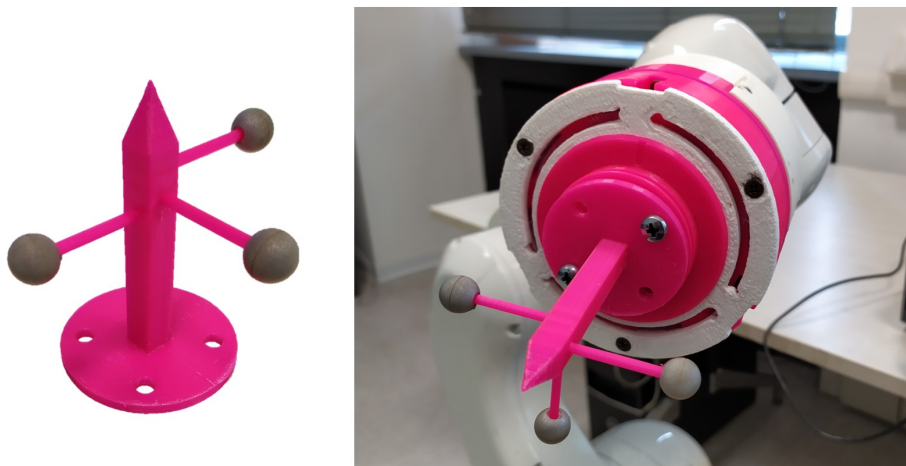


Figura 3.2: *End effector custom per calibrazione Robot-World sviluppato presso il CartCas Lab del Politecnico di Milano. I marker permettono il monitoraggio continuo del movimento del tool di calibrazione tramite sistema optoelettronico.*

Tabella 3.1: Specifiche tecniche Kawasaki MC004N-B004 [51]

Tipo	robot articolato		
Gradi di libertà	6		
Ripetibilità	0.05 mm		
Massa	25 Kg		
Estensione Max	505.8 mm		
	JT	Range	Velocità Max
Capacità di movimento			
	1	360°	220°/s
	2	230°	180°/s
	3	215°	225°/s
	4	540°	700°/s
	5	240°	500°/s
	6	540°	350°/s
	JT	M. Torcente	M. di Inerzia
Capacità di carico			
	4	8.5 Nm	0.2 kgm ²
	5	8.5 Nm	0.2 kgm ²
	6	4.0 Nm	0.1 kgm ²

Successivamente, la raccolta dati è stata effettuata presso la Sala Simulazione di CNAO, utilizzando la strumentazione fornita e il manipolatore destinato alla Sala 1 di trattamento.

Nel dettaglio:

- **Robot Kawasaki BX300L-B001** : manipolatore a 6 *DoF* con controllore E (si veda Tabella 3.2 per le specifiche tecniche).
- **Laser Tracker Leica LTD 500** : sistema di *tracking* laser, con accuratezza di 0.01 mm. La misura è garantita dal posizionamento di elementi retroriflettenti denominati *Spherically Mounted Retroreflector* (SMR) nel punto di interesse. Il supporto software di riferimento è Axyz.
- **End effector custom**: analogo a quello proposto nella soluzione presso *CartCas Lab*, tenuto conto delle diversità strutturali tra markers e SMR.

Tabella 3.2: *Specifiche tecniche Kawasaki BX300L-B001 [52]*

Tipo	robot articolato		
Gradi di libertà	6(+1)		
Ripetibilità	0.2 mm		
Massa	1460 Kg		
Estensione Max	3370 mm		
	JT	Range	Velocità Max
Capacità di movimento			
	1	360°	125°/s
	2	136°	102°/s
	3	210°	85°/s
	4	420°	105°/s
	5	250°	110°/s
	6	420°	180°/s
	JT	M. Torcente	M. di Inerzia
Capacità di carico			
	4	2300 Nm	240 kgm ²
	5	2300 Nm	240 kgm ²
	6	1000 Nm	200 kgm ²

Si ritiene che la modalità di acquisizione dati ricopra un ruolo fondamentale sui risultati della calibrazione *Robot-World*. Si è pertanto deciso di esplorare tre approcci diversi e di analizzarli in termini di esiti e di applicabilità. Nei paragrafi seguenti le tre metodiche di raccolta dati proposte sono descritte così come sono state effettuate presso la Sala Simulazione di CNAO. Per somiglianza, si è deciso di omettere in questo scritto la descrizione delle medesime procedure effettuate al *CartCas Lab*.

In fase di preparazione all'acquisizione, è consigliata la creazione di una terna esterna al *Laser Tracker*, cui verranno riferite le misurazioni effettuate con il medesimo. La procedura di definizione deve essere nota e ripetibile in modo da garantire indipendenza delle misure rispetto al posizionamento e all'orientamento del sistema ottico, e dunque confrontabilità tra acquisizioni effettuate in sessioni di raccolta dati differenti e con approcci di collezione diversi.

3.1.1 Approccio manuale

L'approccio manuale di raccolta dati prevede la collezione di punti nello spazio in maniera discreta tramite allineamento, appunto, manuale. Esso permette massima adattabilità ai vincoli di movimento imposti.

Per garantire la corrispondenza del volume calibrato con l'effettiva area di lavoro del manipolatore, è necessario stabilire una distribuzione di punti significativa, che si estenda in tutta la regione di movimentazione del robot in fase applicativa. Si è quindi deciso di identificare 45 punti di interesse, collocati nell'area frontale al manipolatore, distribuiti in settori circolari e disposti su 3 piani paralleli. Griglie millimetriche sono state utilizzate per facilitare l'operatore nella procedure di allineamento dell'EE e di posizionamento della SMR.

L'elemento retroriflettente è portato in ognuna delle posizioni stabilite. Le coordinate distanziometriche sono registrate per mezzo dell'interfaccia software Axyz. Al fine di identificare la corretta locazione del punto in analisi, è richiesta la conoscenza dell'offset radiale e dell'offset planare del tool di misura in uso.

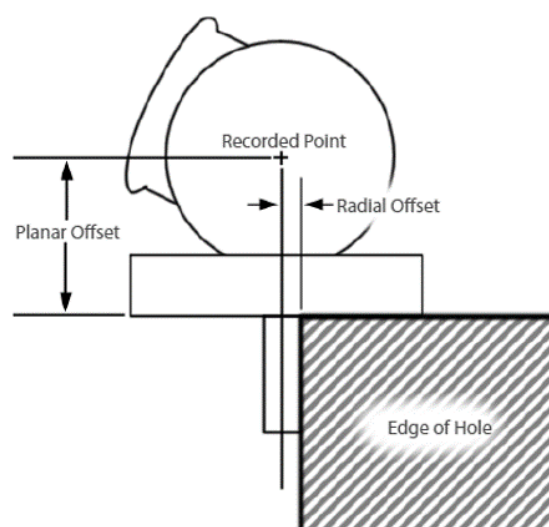


Figura 3.3: Offset radiale e planare per Spherically Mounted Retroreflector (SMR).

Il manipolatore è portato da remoto in una posa predefinita, che prevede l'orientamento perpendicolare dell'EE rispetto al piano x-y del robot. L'operatore, attraverso *Teach Pendant*, allinea la parte terminale del tool con ciascun punto della distribuzione definita. Sfruttando la catena cinematica diretta, i cui parametri sono considerati noti, è possibile registrare le pose assunte del manipolatore. La fase di allineamento è mostrata in Figura 3.4. L'offset è in questo caso determinato dalla lunghezza nominale del tool, che deve essere sottratto alla coordinata z registrata.

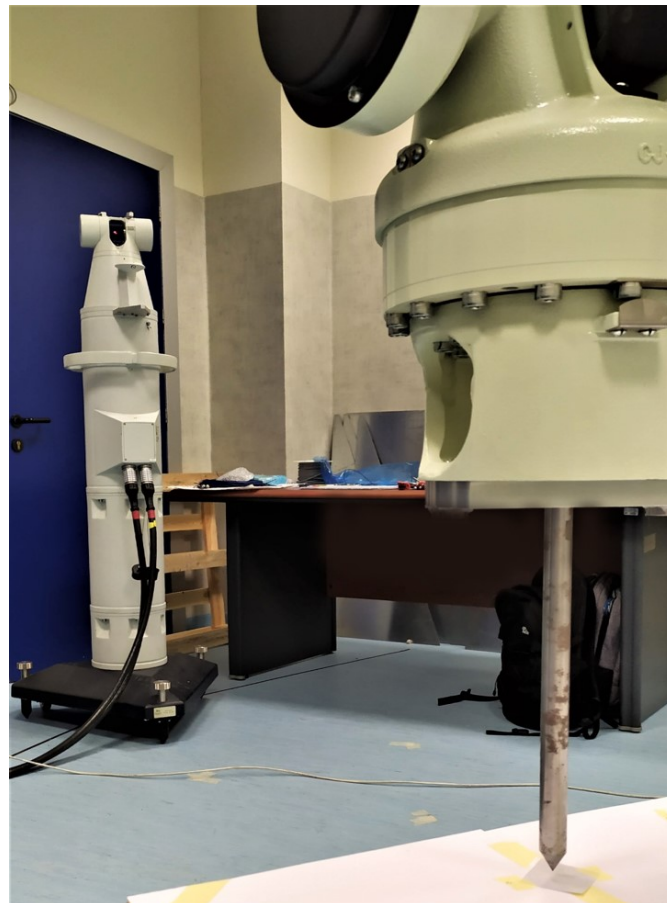


Figura 3.4: *Acquisizione dati con manipolatore in approccio manuale presso Sala Simulazione di CNAO. L'allineamento tra end effector e punto d'interesse è effettuato tramite Teach Pendant. Griglie millimetriche facilitano il posizionamento.*

3.1.2 Approccio automatico

L'approccio automatico di raccolta dati prevede la collezione di punti nello spazio tramite campionamento di una traiettoria precedentemente definita. Esso nasce dall'esigenza di ridurre le tempistiche di acquisizione e soprattutto di rendere la raccolta dati operatore-indipendente.

La SMR è montata a bordo robot, sfruttando l'apposito alloggio sull'EE. La sua posizione è acquisita in modalità continua durante tutta la realizzazione del percorso con una frequenza di 0.05 Hz. Occorre assicurare che non vi sia interruzione della linea di vista tra *Laser Tracker* ed elemento retroriflettente per tutta la durata dell'esecuzione. A tal scopo è consigliabile la formulazione di una traiettoria che mantenga invariata la rotazione della terna di *hand* e che effettui lo *span* del volume di calibrazione con sole traslazioni della posizione del *Tool Center Point* (TCP) nelle tre direzioni spaziali. La movimentazione effettuata presso CNAO è stata definita su MATLAB e tradotta in linguaggio AS. Successivamente, l'uso di K-ROSET, software di simulazione robot offline di Kawasaki, ne ha permesso la verifica (Figura 3.5). Essa consiste in una traiettoria a piani paralleli, con incrementi costanti lungo le tre direzioni rispettivamente di 200 mm, 160 mm e 180 mm. I punti di passaggio risultano essere un totale di 265, in un volume circa coincidente con quello analizzato per l'approccio manuale. L'aggiunta di *delay* tra uno spostamento e il successivo permette l'identificazione della posizione dei medesimi punti con riferimento al sistema ottico. A procedura conclusa infatti, il tracciato registrato dal *Laser Tracker* è processato e i punti facilmente riconosciuti grazie all'analisi della variazione tra un *sample* e il successivo. Differenze ridotte sulle tre direzioni sono sintomatiche di uno stato di fermo della SMR e dunque di quiete del manipolatore, raggiunto dopo ogni incremento.

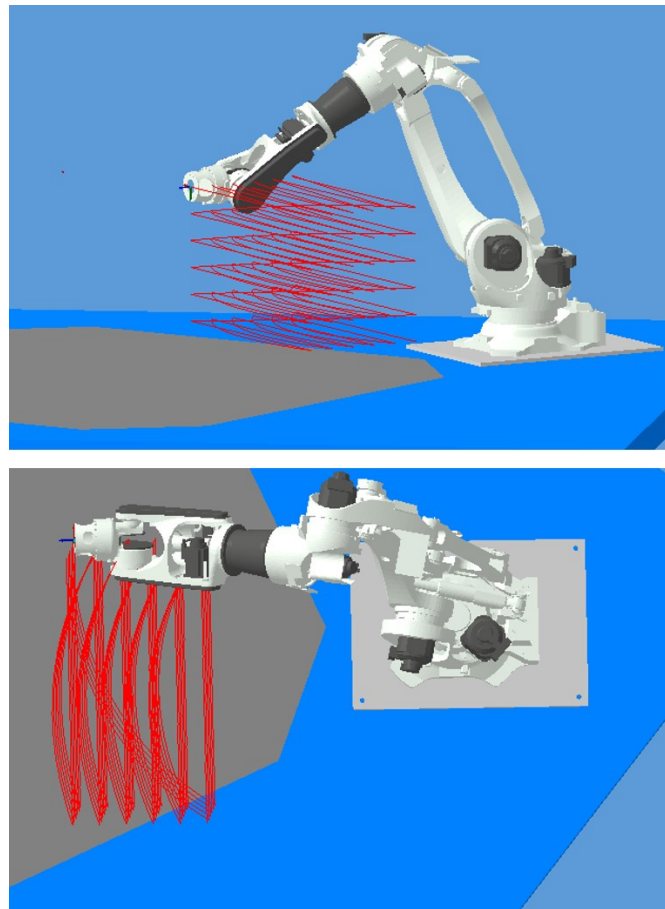


Figura 3.5: *Traiettoria per acquisizione dati in approccio automatico in ambiente di simulazione K-ROSET. Il manipolatore effettua traslazioni a incrementi costanti mantenendo invariata la rotazione della terna di hand.*

3.1.3 Approccio semi-manuale

L'approccio semi-manuale di raccolta dati per la risoluzione della calibrazione *Robot-World* garantisce irrilevante variabilità inter-operatore pur preservando l'adattabilità tipica dell'approccio manuale.

Il manipolatore è mosso tramite *Teach Pendant* nel volume oggetto della calibrazione, aggirando ed evitando eventuali ostacoli e ingombri nell'area in analisi. La SMR è montata a bordo robot, sfruttando l'apposito alloggiamento sull'EE in uso. Raggiunta una posa stabile, in cui è assicurata la visibilità dell'elemento retrori-

flettente al *tracker* laser, si procede con l'acquisizione discreta della posizione della SMR e con la registrazione dei parametri che descrivono la catena cinematica diretta del manipolatore. Nessun allineamento manuale è richiesto all'operatore. Si noti inoltre l'inutilizzo dell'elemento cilindrico del *tool* preposto a puntatore. Per un più facile confronto, si è deciso di acquisire i punti della distribuzione descritta nel Paragrafo 3.1.1. Si noti la necessità di definire nuovi offsets strutturali. Alla posa registrata dal robot occorre infatti sommare i valori che permettono la sovrapposizione del TCP alla posizione del centroide della SMR (valori noti a partire dal design dell'EE di calibrazione).



Figura 3.6: *Acquisizione dati con manipolatore in approccio semi-manuale presso Sala Simulazione di CNAO. Il robot è mosso nel volume tramite Teach Pendant. La SMR è posizionata a bordo del manipolatore.*

3.1.4 Algoritmo risolutivo

I punti acquisiti sono stati suddivisi in due dataset distinti. Il primo, contenente il 30% dei dati raccolti, è stato utilizzato per la fase di ricerca della trasformata incognita. Il secondo set di punti, contenente il restante 70% delle acquisizioni, è stato utilizzato per valutare la bontà della realizzazione della procedura. L'algoritmo di risoluzione del problema di calibrazione *Robot-World* richiede la creazione di una terna di riferimento accessoria, a partire dai punti registrati. In particolare, a fini di confronto, sono proposte due metodiche di creazione, la cui influenza sui risultati della calibrazione verrà esplorata in seguito.

- **Punti non allineati:** la terna accessoria è definita a partire da tre punti non allineati P_1 , P_2 e P_3 . L'asse x è definito come il vettore congiungente P_1 e P_2 , con origine in P_1 . L'asse y è la normale al piano descritto dai tre punti e definito come il prodotto vettoriale tra il vettore congiungente P_1 e P_2 e il vettore congiungente P_1 e P_3 . L'asse z è determinato con la regola della mano destra.
- ***Fitting Plane*:** la terna accessoria è definita a partire dal piano di *fitting* della distribuzione di punti in ingresso. L'origine del sistema di riferimento è assunto nel punto centroide della distribuzione. L'asse x e l'asse y sono definite per mezzo di un'Analisi delle Componenti Principali. Essi sono rispettivamente la direzione di massima variazione e la seconda direzione di massima variazione della distribuzione. L'asse z è determinato con la regola della mano destra.

La rototraslazione tra la terna accessoria e la terna rispetto alla quale sono espressi i punti utili alla sua generazione è facilmente calcolabile. In particolare, date le componenti dei versori degli assi e l'origine del nuovo sistema di riferimento, si hanno:

$$\begin{matrix} \text{riferimento} \\ \text{accessoria} \end{matrix} R = \begin{bmatrix} x_1 & y_1 & z_1 \\ x_2 & y_2 & z_2 \\ x_3 & y_3 & z_3 \end{bmatrix} \quad (3.2)$$

$$\begin{matrix} \text{riferimento} \\ \text{accessoria} \end{matrix} T = \begin{bmatrix} & & & O_x \\ & \begin{bmatrix} \text{riferimento} \\ \text{accessoria} \end{matrix} R & & O_y \\ & & & O_z \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \quad (3.3)$$

Utilizzando punti corrispondenti, sono generate due terne accessorie e sono dedotte le trasformate $\begin{matrix} \text{base} \\ \text{accessoria} \end{matrix} T$ e $\begin{matrix} \text{World} \\ \text{accessoria} \end{matrix} T$ ad esse associate. Esse risultano essere coincidenti, a meno dell'errore commesso in fase di acquisizione. È quindi deducibile la rototraslazione ricercata $\begin{matrix} \text{World} \\ \text{base} \end{matrix} T$ a partire dall'Equazione 3.1 (si noti la necessità di invertire $\begin{matrix} \text{base} \\ \text{accessoria} \end{matrix} T$).

Oltre all'analisi delle due metodiche di generazione della terna accessoria, è stata esplorata una terza modalità risolutiva. In particolare, questa terza soluzione ha per obiettivo l'espansione del metodo di generazione a partire da punti non allineati, al fine di utilizzare tutti i dati nel dataset di creazione:

- **Trasformata media:** La procedura prevede la generazione di $\begin{matrix} \text{base} \\ \text{accessoria} \end{matrix} T$ e $\begin{matrix} \text{World} \\ \text{accessoria} \end{matrix} T$ a partire da ciascuna possibile combinazione di tre punti nella distribuzione in ingresso. Per garantire l'effettiva realizzazione di quanto descritto, è necessario originare una permutazione senza ripetizioni dei punti del dataset. Il risultato è l'ottenimento di $N \begin{matrix} \text{World} \\ \text{robot} \end{matrix} T_{temp}$, dove N è il numero di permutazioni. La rototraslazione $\begin{matrix} \text{World} \\ \text{base} \end{matrix} T$ ricercata è il risultato della media aritmetica delle $N \begin{matrix} \text{World} \\ \text{base} \end{matrix} T_{temp}$.

I tre algoritmi proposti sono stati confrontati in termini statistici attraverso la valutazione dell'errore di *mapping*. Esso è valutato come distanza euclidea tra le coordinate acquisite attraverso *Laser Tracker* e le coordinate stimate a partire dalla posa robot e dalla trasformata ${}_{base}^{World}T$. In particolare:

$${}^{World}P = {}_{base}^{World}T * {}^{base}P \quad (3.4)$$

La valutazione è stata condotta sul 70% dei dati acquisiti non utilizzati in fase di creazione della terna accessoria. Ciò ha permesso un confronto delle metodiche rigoroso e focalizzato sul volume di calibrazione interessato. I tre metodi sono stati valutati in termini statistici attraverso *Wilcoxon test*, test non parametrico per campioni non indipendenti di valore ordinale e distribuzione continua. Esso permette di verificare la significatività della differenza tra le mediane di distribuzioni cui non è possibile dimostrare la normalità [53].

3.2 Calibrazione Geometrica

La calibrazione geometrica ha per obiettivo lo studio delle correzioni da applicare ai parametri geometrici per ciascun angolo di acquisizione delle immagini. Tolleranze costruttive, errori in fase di posizionamento del sistema di imaging, vibrazioni dovute alla movimentazione del manipolatore e diverso profilo di distribuzione del carico lungo la traiettoria di rotazione determinano infatti un discostamento dai valori nominali. In particolare, i disallineamenti generalmente presenti in un sistema come quello in analisi risultano essere relativi al posizionamento del detector (in termini di rotazione, inclinazione e traslazione nelle due direzioni di immagine) e alla distanza tra sorgente e FPD.

La calibrazione geometrica permette di interpretare in modo coerente le informazioni derivanti dalle immagini 2D del paziente e quindi la ricostruzione 3D del volume esplorato.

Il sistema di imaging utilizzato prevede l'equipaggiamento del manipolatore Kawasaki BX300L-B001 con un C-arm *custom*, che integra un *kV X-ray tube* di uso diagnostico (Varian A-277) e un *flat panel detector* in silicio amorfo (Varian Pax-Scan 4030D). Il FPD installato permette l'utilizzo di range di sensitività multipli e l'estensione del range di dinamica, caratteristiche utili per l'acquisizione in modalità *Cone Beam*. Le specifiche tecniche del sistema sono riportate in Tabella 3.3. A fini di studio il C-arm proposto è dotato di una struttura a distanze variabili che consente di modificarne il valore di SID e SAD. In aggiunta, il FPD è posizionato su un alloggio in grado di traslare orizzontalmente per consentire la tecnica di acquisizione in *Half-Fan*. Tali caratteristiche non saranno utilizzate ai fini delle procedure condotte nello studio presentato, ma trovano applicazione nel procedimento globale di aggiornamento di Sala 1.

Tabella 3.3: *Specifiche tecniche X-ray tube e FPD [54, 55]*

X-ray tube		
	Focal Spot	0.6 -1.0
	KW Rating	48/90
	Target Angle	7
	Heat Units	400kHU
FPD		
	Active Area	397 mm x 298 mm
	Pixel Matrix	2048 x 1536
	Pixel Size	0.194 mm
	Limiting Resolution	2.58 lp/mm @ 7.5 FPS 1.29 lp/mm @ 30 FPS
C-arm		
	SID	1172.2 mm
	SAD	1672.2 mm

Il sistema di riferimento del tool di imaging è stabilito in accordo con lo standard definito dall'*International Electrotechnical Commission* (IEC 61217) [56]. Esso è stazionario nello spazio e descritto come segue:

- Origine: coincidente con l'isocentro di imaging, definito a partire dal centro di rotazione (CIR) del gantry.
- Asse y: asse orizzontale, con verso dall'isocentro al manipolatore.
- Asse z: asse verticale, diretto verso l'alto.
- Asse x: definito con la regola della mano destra.

La traiettoria di rotazione del C-arm è dunque descritta come sola rotazione attorno all'asse y.

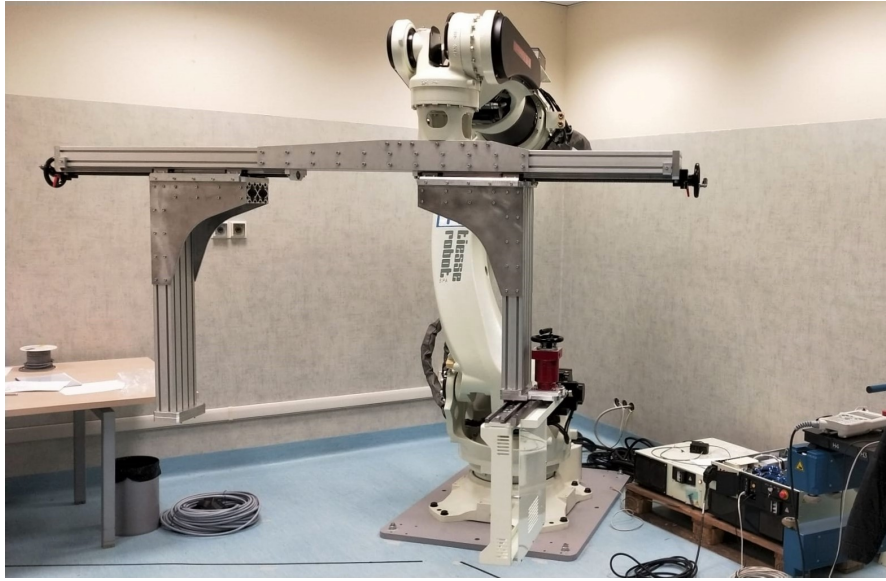


Figura 3.7: Manipolatore robotico a sei gradi di libertà equipaggiato con C-arm custom, destinato ad acquisizione immagini in-room in Sala 1.

Al fine di realizzare il procedimento di calibrazione geometrica, il sistema è descritto attraverso il modello di *Pinhole Camera* [57]. I parametri costitutivi del modello sono rappresentati in una matrice 3x4 chiamata Matrice di Proiezione, C . Essa è definita come il prodotto tra la matrice dei parametri intrinseci K e la matrice dei parametri estrinseci.

$$C = K * \begin{bmatrix} R_{ext} & O_{ext} \end{bmatrix} \quad (3.5)$$

dove R_{ext} e O_{ext} sono rispettivamente la matrice di rotazione e la traslazione tra il sistema di coordinate globale e il sistema di coordinate 3D della camera e dove:

$$K = \begin{bmatrix} \alpha_x & \gamma & U_0 & 0 \\ 0 & \alpha_y & V_0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \end{bmatrix} \quad (3.6)$$

con α_x e α_y componenti della distanza focale in termini di pixels, γ skew coefficient tra asse x e asse y (sempre nullo), U_0 e V_0 coordinate del *Piercing Point*.

Lo sviluppo dell'algoritmo di risoluzione del problema di calibrazione geometrica è stato possibile a partire da una serie di acquisizioni di un phantom di calibrazione dedicato, realizzate e fornite dagli operatori di CNAO. In particolare il phantom utilizzato è un cilindro metallico contenente una distribuzione a spirale di 36 *balls bearings* (BB) radiopachi (Brandis Medizintechnik Vertriebs GmbH). Esso è collocato sul lettino di trattamento e posizionato in modo da avere il sistema di riferimento coincidente con quello di imaging. Ciò permette la descrizione del phantom rispetto al sistema di coordinate del robot (e quindi rispetto all'isocentro di sala grazie alla procedura di calibrazione *Robot-World*). Si noti inoltre come ciò permetta la descrizione dell'orientamento del detector a partire da soli due angoli di inclinazione (*Out-of-Plane Angle* e *In-Plane Angle*) e dall'angolo di gantry (risultante analogo all'angolo di *roll* ϕ nella formulazione generica). Specificatamente al caso in analisi è quindi possibile riscrivere l'Equazione 3.5 come segue:

$$C = \begin{bmatrix} SID/pixelsize_x & 0 & 0 & 0 \\ 0 & SID/pixelsize_y & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \end{bmatrix} * \begin{bmatrix} [R_{detector}]' & 0 \\ & 0 \\ & SAD \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \quad (3.7)$$

dove $R_{detector}$ è la matrice di rotazione generata attraverso il formalismo degli angoli di Eulero a partire dagli angoli che descrivono l'orientamento del detector (*Out-of-Plane Angle*, *Gantry Angle*, *In-Plane Angle*).

Di seguito sono descritte le procedure di acquisizione immagini e di risoluzione del problema di calibrazione geometrica per la modalità CBCT. Nella sezione successiva, sono presentati gli accorgimenti necessari per completare la modalità delle Proiezioni Ortogonali a partire da quanto detto precedentemente.

3.2.1 Modalità CBCT

Nella modalità di acquisizione CBCT, 600 immagini proiettive sono acquisite durante una rotazione di 220° del C-arm attorno al phantom di calibrazione. Il sistema è mosso ad una velocità di $5.4^\circ/\text{sec}$ e il FPD cattura le immagini con un frame rate di 15 Hz. Ciò comporta un campionamento della rotazione ogni 0.36° . Al fine di limitare il carico computazionale, le immagini sono acquisite a risoluzione del FPD dimezzata (1024x768 pixels). Una linea di sincronizzazione hardware permette di conoscere l'esatto angolo di rotazione a cui ciascuna proiezione è effettuata. Essa rende trascurabili i ritardi di comunicazione e i diversi tempi di *start-up* dei tool coinvolti. Ciò che si ottiene è dunque un set di immagini identificate dall'angolo di proiezione cui sono state realizzate. In fase applicativa le immagini verranno acquisite e etichettate in *runtime*, attraverso interpolazione lineare della *Look-Up-Table (LUT)* generata dal processo di calibrazione, al fine di ottenere i parametri geometrici a ciascun possibile angolo di gantry.

L'algoritmo di risoluzione è iterato su ognuna delle immagini acquisite. La procedura è suddivisibile in tre fasi principali:

- **Proiezione nominale:** la procedura ha inizio con la proiezione virtuale del modello 3D del phantom di calibrazione sul piano del FPD, utilizzando l'Equazione 3.7 con valori nominali dei parametri coinvolti. Essi sono determinati a partire da considerazioni sul design e sulle specifiche tecniche

degli elementi coinvolti. Le coordinate 2D dei BB ottenute, sono sovrapposte all'immagine reale corrispondente, precedentemente acquisita. La distanza tra la reale distribuzione dei BB (nell'immagine identificati come punti neri) e la teorica distribuzione degli stessi (proiezione con Matrice di Proiezione) è la funzione di costo che la procedura di calibrazione geometrica intende minimizzare.

- **Identificazione dei centroidi:** l'identificazione dei centroidi dei BB nell'immagine risulta essere una fase obbligata per il procedere dell'algoritmo. Le immagini CT acquisite risultano essere troppo luminose per permettere la corretta determinazione della posizione degli elementi di interesse. Il loro range di grigio è pertanto ridotto spostando il limite superiore di un ordine di grandezza con lo scopo di scurirle. All'utente è richiesto, mediante apposita schermata, di trascinare con il *mouse* la distribuzione dei BB proiettati in modo da sovrapporla il più possibile a quella reale, presente nell'immagine. Ciascuno dei BB così posizionati fungerà da sonda nella ricerca del centroide dell'elemento metallico associato. L'area di ricerca di ciascun centroide è definita a partire dalla posizione del BB e dalla estensione di ricerca impostata. L'algoritmo di identificazione evidenzia tutti i pixel neri all'interno dell'area di ricerca e ne calcola il centroide. In Figura 3.9 è possibile notare la realizzazione del processo di identificazione dei centroidi. Si sottolinea come i centroidi non identificati non saranno contemplati in fase di ottimizzazione. La fase di identificazione dei centroidi è automatizzata per le proiezioni seguenti alla prima. La ricerca è infatti effettuata a partire dalle coordinate identificate all'iterazione precedente.
- **Ottimizzazione:** la fase di ottimizzazione prevede la ricerca della Matrice di Proiezione che minimizza la distanza tra i centroidi identificati e le proie-

zioni virtuali delle BB sul piano del FPD. Si tratta di un problema ai minimi quadrati non lineari la cui risoluzione è stata implementata con l'algoritmo *Trust Region Reflective*, utilizzando la funzione *lsqnonlin* presente in Matlab. I parametri geometrici ottimizzati sono quelli coinvolti nel procedimento di creazione della Matrice di Proiezione: *Out-of-Plane Angle*, *Gantry Angle*, *In-Plane Angle*, SID, SAD, *Piercing Point*. Si è deciso infatti di considerare tutte le possibili non idealità geometriche, senza assumere nessun parametro come nominale. Al fine di ottenere risultati con credibilità fisica oltre che con validità matematica, sono stati impostati dei range di variabilità massima per alcuni dei parametri coinvolti. SID e SAD sono stati vincolati ad una variazione di ± 1 mm sulla base del *commissioning* di produzione. Le dimensioni della *active area* del FPD hanno determinato la massima escursione del valore delle coordinate del *Piercing Point*. Infine per l'orientamento del detector si è considerato come valore ragionevole una variazione massima di $\pm 3^\circ$ [58]. L'errore di retroproiezione, inteso come somma delle distanze tra ciascun centroide e il corrispettivo BB proiettato sul piano del FPD, è calcolato prima e dopo il processo di ottimizzazione.

La procedura è ripetuta per ognuno degli angoli di proiezione e porta alla generazione di una *Look-Up-Table* geometrica contenente i valori ottimizzati dei parametri coinvolti.

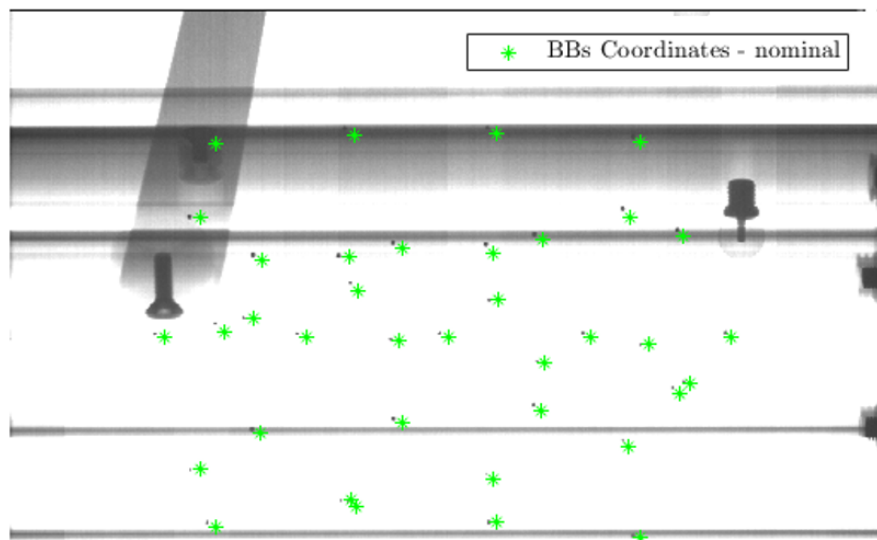


Figura 3.8: Sovrapposizione tra immagine CT acquisita e BB retroproiettate sul piano del detector con valori nominali dei parametri geometrici. Il processo di calibrazione minimizza la distanza tra la reale distribuzione dei punti (nell'immagine) e la teorica distribuzione degli stessi (proiezione con Matrice di Proiezione).

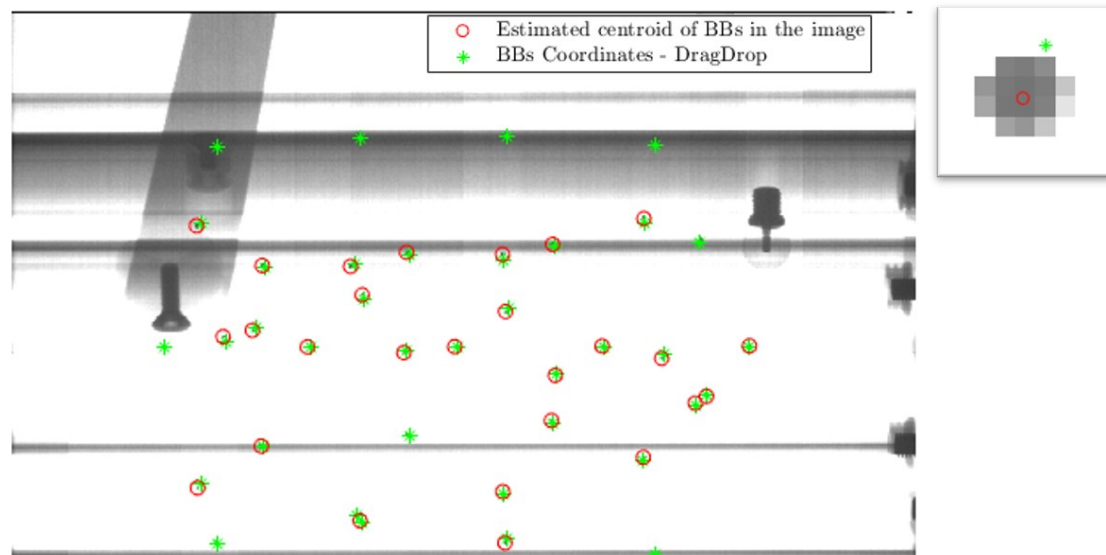


Figura 3.9: Identificazione dei centroidi dei BB nell'immagine CT tramite analisi d'intensità dei pixel. Nel dettaglio: identificazione del singolo centroide.

A operazione di calibrazione completata, è effettuata un'analisi di variabilità per ciascun parametro geometrico sull'intera realizzazione della traiettoria. L'influenza di ciascun parametro sull'errore di retroproiezione è valutata attraverso un test di sensitività condotto a posteriori. Ciascun parametro è analizzato singolarmente. Per il parametro in analisi sono imposte variazioni dall'1% al 10% attorno al valore presente nella *LUT*, mentre gli altri parametri sono assunti invariati. Si procede quindi, per ciascun livello di variazione, alla proiezione virtuale delle BB sul piano del FPD e alla valutazione dell'errore di retroproiezione corrispondente per ognuno degli angoli acquisiti.

Il processo di calibrazione geometrica è inoltre valutato in termini di qualità di ricostruzione volumetrica. A tale scopo si è reso necessario l'utilizzo di *Reconstruction Toolkit* (RTK), software *open-source* e *cross-platform* per la ricostruzione di CBCT circolari veloci. La generazione del volume è effettuata con l'implementazione CUDA (*GPU based*) dell'algoritmo FDK per geometrie circolari a raggio conico. L'impossibilità di acquisire immagini con valori di angoli di gantry predefiniti e standardizzati richiede l'utilizzo di un algoritmo di interpolazione lineare tra i valori discreti contenuti nella *LUT*. Esso permette una stima continua dei parametri geometrici coinvolti su tutta la traiettoria di rotazione, garantendo una calibrazione accurata per ciascuno dei possibili angoli di proiezione acquisiti. La ricostruzione è analizzata qualitativamente, al fine di verificare l'assenza di artefatti connessi alla procedura di calibrazione.

Il processo di ricostruzione volumetrica permette inoltre il confronto analitico di *LUT* generate a partire da scelte risolutive diverse. Per ciascuna *LUT* prodotta si procede generando il volume associato con la modalità descritta precedentemente. La retroproiezione dei volumi, con la conseguente produzione di set di immagini

2D, è effettuata con l'algoritmo di *Back Projection* implementato su RTK, basato sulla metodica *ray-tracing*. Ciascun set di immagini originato è confrontato in termini di similarità strutturale con il set di immagini CT reali acquisite. A tal scopo, per ciascuna coppia di immagini associate è calcolata la Matrice Differenza e quindi la norma di *Frobenius* della stessa. La *LUT* che garantisce una più bassa mediana dell'indice sull'intero set di immagini risulta essere la *LUT* da preferire nel procedimento di ricostruzione volumetrica.

3.2.2 Modalità delle Proiezioni Ortogonali

La modalità di allineamento del paziente basata sull'approccio delle Proiezioni Ortogonali è realizzata a partire dall'acquisizione di due immagini X-ray ortogonali tra loro. Esse sono acquisite a risoluzione massima del FPD (2048 x 1536), in proiezione antero-posteriore AP (con pannello in basso) e in proiezione destra-sinistra RL (con pannello a sinistra).

La procedura di calibrazione geometrica è analoga a quella proposta per la modalità CBCT. Dato che le proiezioni acquisite sono due, è lecito chiedere all'utente di completare il procedimento di trascinarsi per l'identificazione dei centroidi per entrambe in modo manuale. Le fasi di proiezione nominale, identificazione dei centroidi e ottimizzazione sono ripetute per i due angoli di proiezione. L'errore di retroproiezione, precedentemente definito, è monitorato e analizzato per valutare l'effettiva efficacia del processo di calibrazione geometrica.

Si presti attenzione al fatto che le immagini sono acquisite a risoluzione doppia rispetto a quelle ottenute con la modalità CBCT. Occorre dunque coerentemente raddoppiare la *searching area* durante la fase di ricerca dei centroidi. Ci si aspetta inoltre che ciò determini un assestamento su valori di errore di retroproiezione maggiori rispetto a quelli garantiti per la modalità precedentemente presentata.

Capitolo 4

Risultati

In questo Capitolo sono presentati i risultati ottenuti in Sala Simulazione CNAO applicando le metodiche di acquisizione dati e di elaborazione descritte.

4.1 Calibrazione Robot-World

La calibrazione *Robot-World* è stata valutata attraverso la stima dell'errore di *mapping* sul 70% dei dati acquisiti non utilizzati in fase di ricerca della trasformata incognita. Sono di seguito riportati i risultati ottenuti dai tre metodi proposti, per ognuno degli approcci di raccolta effettuati. Si noti come, qualunque sia l'approccio di collezione punti messo in atto, il Metodo della Trasformata Media risulti essere l'algoritmo che permette di avere l'errore minore all'interno dell'area di lavoro in analisi, seguito dal Metodo dei Tre Punti e infine dal Metodo del Fitting Plane. Per facilitare il confronto tra gli approcci, i grafici mostrati sono riportati imponendo costante la scala degli assi verticali.

4.1.1 Approccio manuale

In Figura 4.1 sono rappresentati i diagrammi a scatola e baffi per i tre algoritmi risolutivi proposti a partire dai punti ottenuti tramite allineamento e posizionamento manuale. Ciascuna direzione è analizzata singolarmente per mettere in risalto eventuali errori sistematici in fase di acquisizione ed elaborazione dei dati. La Tabella 4.1 riassume i risultati ottenuti dai tre metodi in termini di primo quartile (Q1), mediana (Q2) e terzo quartile (Q3). Si noti come il Metodo della Trasformata Media permetta una significativa riduzione di variabilità oltre che di mediana.

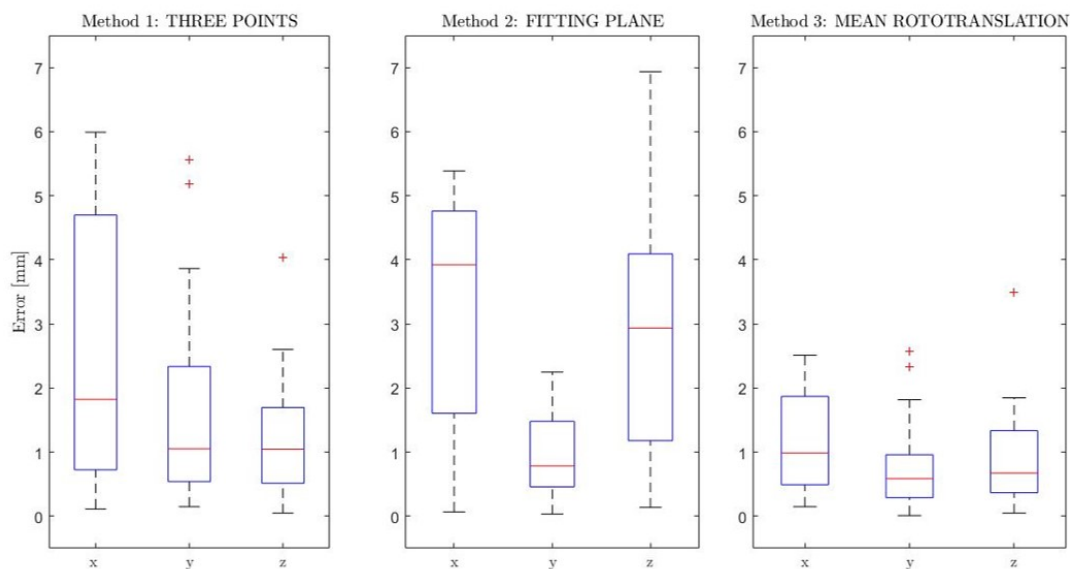


Figura 4.1: *Approccio manuale: boxplots dell'errore di mapping sul dataset di verifica per i tre algoritmi risolutivi proposti. Le inaccurattezze sono analizzate separatamente lungo le tre direzioni spaziali.*

Tabella 4.1: *Approccio manuale: Q1, Q2, Q3*

		Q1 [mm]	Q2 [mm]	Q3 [mm]
Tre Punti	x	0.7243	1.8223	4.6977
	y	0.5414	1.0532	2.3352
	z	0.5149	1.0470	1.6956
Fitting Plane	x	1.6060	3.9220	4.7615
	y	0.4585	0.7854	1.4807
	z	1.1798	2.9351	4.0931
Trasformata Media	x	0.4921	0.9880	1.8695
	y	0.2904	0.5875	0.9600
	z	0.3662	0.6738	1.3352

I contributi d'errore lungo le tre direzioni sono successivamente sommati, al fine di creare un indice che renda possibile il confronto tra le tre metodologie, presentato in Figura 4.2.

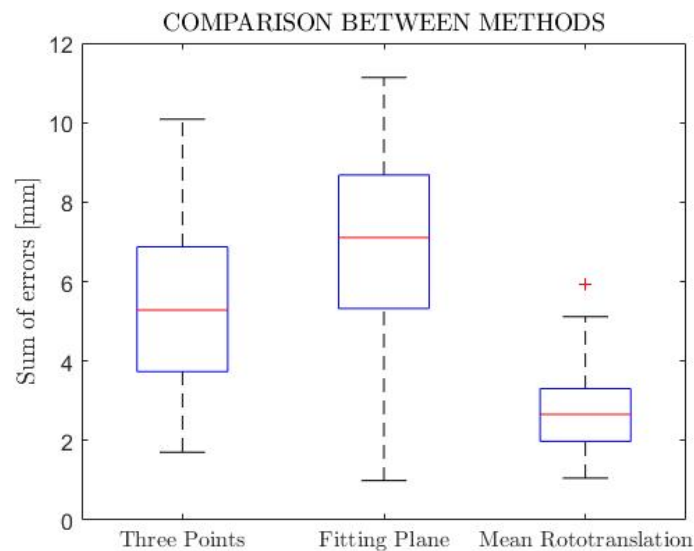


Figura 4.2: *Approccio manuale: confronto tra le metodologie in termini di errore di mapping sul dataset di verifica. Le inaccuranze lungo le tre direzioni sono sommate al fine di generare un indice di confronto globale.*

La significatività statistica della differenza tra le mediane è dimostrata attraverso il *Wilcoxon test*. Esso assume come ipotesi nulla che i dati oggetto dello studio siano campioni di distribuzioni continue di uguale mediana. Il risultato $h = 1$, ottenuto per ciascun abbinamento dei dati, indica un rifiuto dell'ipotesi nulla. Il livello di significatività è impostato a 0.05.

4.1.2 Approccio automatico

I risultati ottenuti sui dati raccolti con approccio automatico, tramite campionamento della traiettoria imposta al manipolatore, sono riportati in Figura 4.3 e in Tabella 4.2. Come atteso, l'indipendenza dall'operatore porta ad acquisizioni più precise, e dunque ad un aumento dell'accuratezza di identificazione delle posizioni nel volume analizzato (fatta eccezione per il Metodo del Fitting Plane, sensibile all'aumento di punti considerati in fase di creazione della terna accessoria).

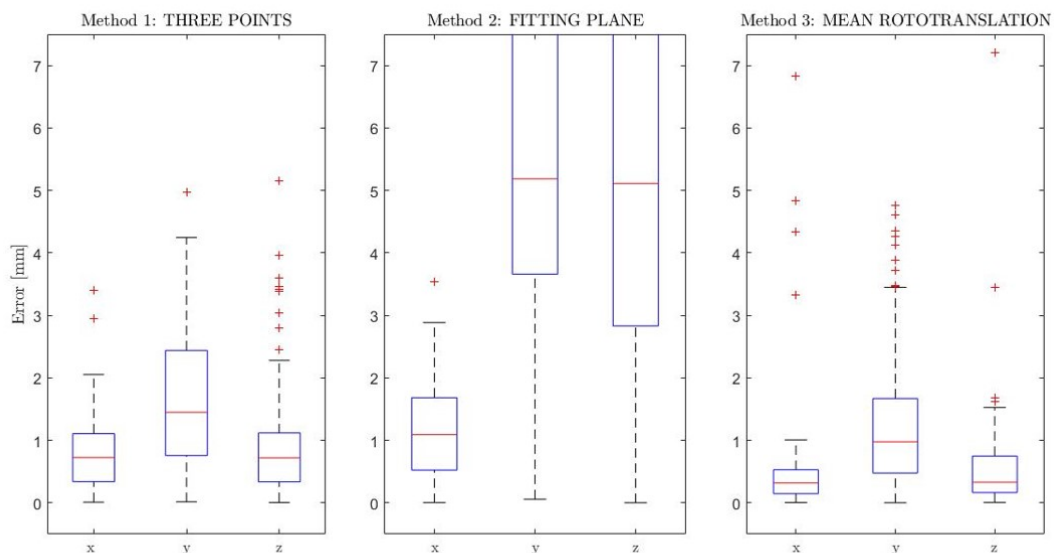


Figura 4.3: *Approccio automatico: boxplots dell'errore di mapping sul dataset di verifica per i tre algoritmi risolutivi proposti. Le inaccuranze sono analizzate separatamente lungo le tre direzioni spaziali.*

Tabella 4.2: *Approccio automatico: Q1, Q2, Q3*

		Q1 [mm]	Q2 [mm]	Q3 [mm]
Tre Punti				
	x	0.3399	0.7244	1.1078
	y	0.7570	1.4498	2.4392
	z	0.3354	0.7205	1.1186
Fitting Plane				
	x	0.5250	1.0912	1.6822
	y	3.6596	5.1860	8.8076
	z	2.8315	5.1114	7.7982
Trasformata Media				
	x	0.1474	0.3182	0.5299
	y	0.4766	0.9772	1.6697
	z	0.1639	0.3309	0.7485

Il confronto tra le metodiche, analogo a quello condotto nel contesto dell'approccio manuale, conferma il Metodo della Trasformata Media come il significativamente migliore tra quelli proposti.

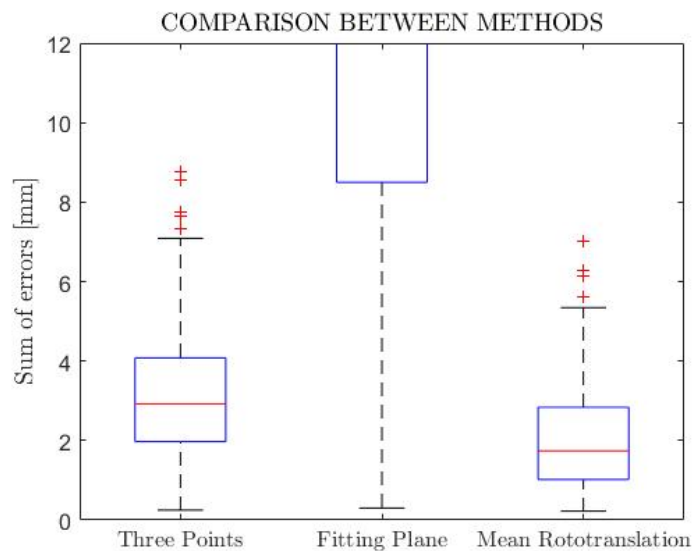


Figura 4.4: *Approccio automatico: confronto tra le metodologie in termini di errore di mapping sul dataset di verifica. Le inaccuranze lungo le tre direzioni sono sommate al fine di generare un indice di confronto globale.*

4.1.3 Approccio semi-manuale

Per concludere è analizzato l'errore di *mapping* per i tre algoritmi a seguito di raccolta dati con SMR a bordo robot e movimentazione tramite *Teach Pendant*.

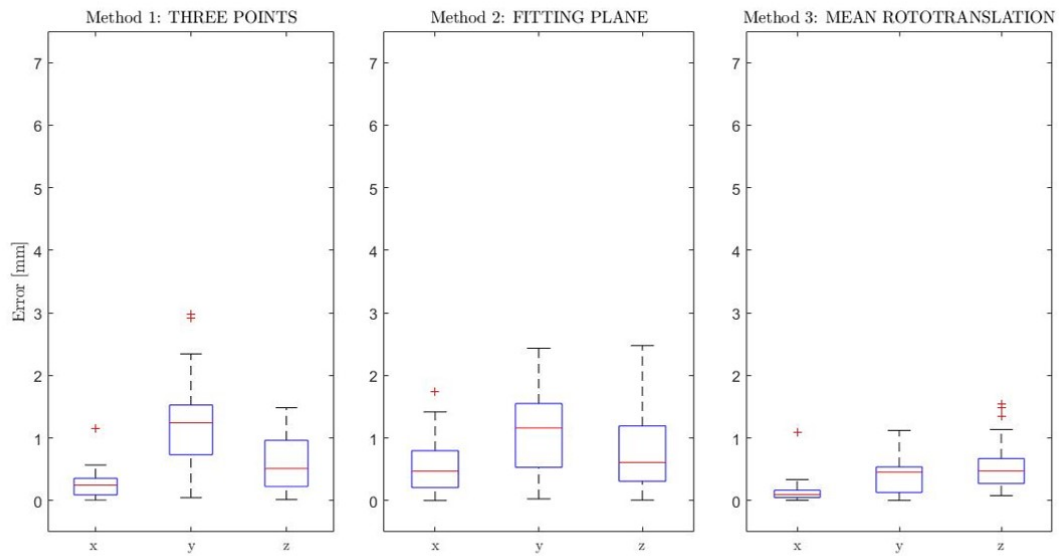


Figura 4.5: Approccio semi-manuale: boxplots dell'errore di *mapping* sul dataset di verifica per i tre algoritmi risolutivi proposti. Le inaccuratazze sono analizzate separatamente lungo le tre direzioni spaziali.

Tabella 4.3: Approccio semi-manuale: Q1, Q2, Q3

		Q1 [mm]	Q2 [mm]	Q3 [mm]
Tre Punti				
	x	0.0917	0.2473	0.3589
	y	0.7338	1.2439	1.5286
	z	0.2255	0.5129	0.9645
Fitting Plane				
	x	0.2102	0.4720	0.7985
	y	0.5319	1.1630	1.5521
	z	0.3116	0.6105	1.1942
Trasformata Media				
	x	0.0508	0.0984	0.1680
	y	0.1322	0.4548	0.5391
	z	0.2728	0.4746	0.6733

Dalla Tabella 4.3 si noti come l'inaccuratezza residua risulti mediamente sub-millimetrica nelle tre direzioni spaziali.

L'approccio semi-manuale permette la formulazione di un giudizio coerente con quanto già detto in termini di valutazione dei metodi risolutivi proposti. Unica differenza risiede nella significatività della differenza tra le mediane per il Metodo dei Tre Punti e il Metodo del Fitting Plane. Il *Wilcoxon test* condotto dimostra infatti che, in termini statistici, essi determinano medesima distribuzione dell'errore di *mapping* sul dataset in analisi ($p\text{-value} = 0.1284$).

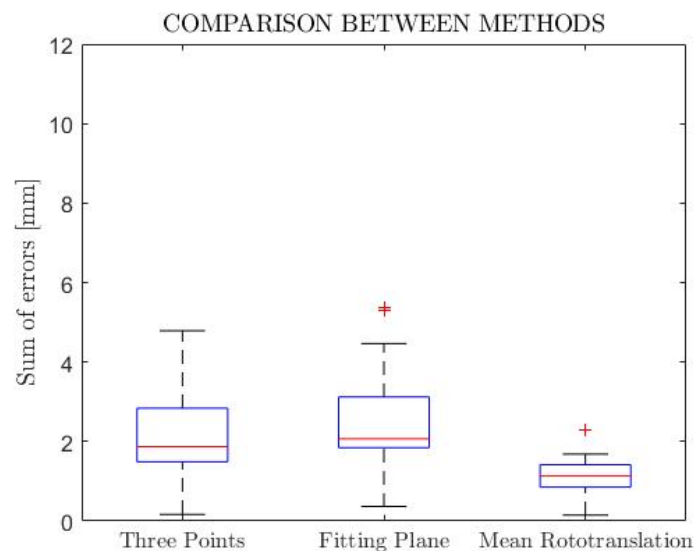


Figura 4.6: Approccio semi-manuale: confronto tra le metodologie in termini di errore di *mapping* sul dataset di verifica. Le inaccurattezze lungo le tre direzioni sono sommate al fine di generare un indice di confronto globale.

4.2 Calibrazione Geometrica

L'efficacia del processo di calibrazione geometrica per le due modalità di acquisizione è analizzata a partire dal monitoraggio dell'errore di retroproiezione del modello del phantom 3D. Esso è valutato sui soli BB la cui posizione è stata identificata all'interno dell'immagine CT ed espresso in mm. Il *pixel spacing* è infatti noto a partire dalle dimensioni della *active area* e della *pixel matrix*.

A titolo d'esempio è riportato in Figura 4.7 il risultato del processo di calibrazione su una arbitraria proiezione, acquisita con modalità CBCT.

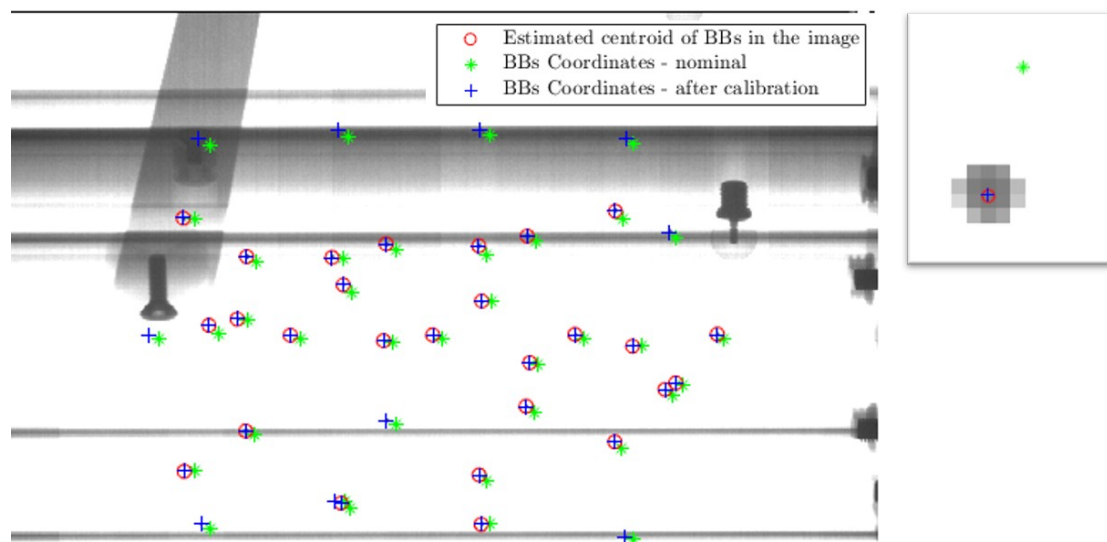


Figura 4.7: Sovrapposizione tra immagine CT acquisita e BB retroproiettate sul piano del detector con valori calibrati dei parametri geometrici. Nel dettaglio: processo sulla singola BB. La calibrazione determina significativa diminuzione della distanza dal centroide identificato.

4.2.1 Modalità CBCT

L'errore di retroproiezione è analizzato su 612 acquisizioni del phantom di calibrazione, effettuate in un range compreso tra $\pm 110^\circ$.

In Figura 4.8, a sinistra, è riportato l'andamento dell'errore sull'intera realizzazio-

ne della rotazione di gantry. Si noti come il processo di ottimizzazione, nei limiti imposti alla variazione dei parametri geometrici, porti ad una riduzione significativa dell'errore su entrambe le coordinate. A destra sono riportati i boxplot che descrivono la variabilità delle inaccuranze prima e dopo la procedura di calibrazione effettuata. In Tabella 4.4 è possibile apprezzare l'entità del miglioramento.

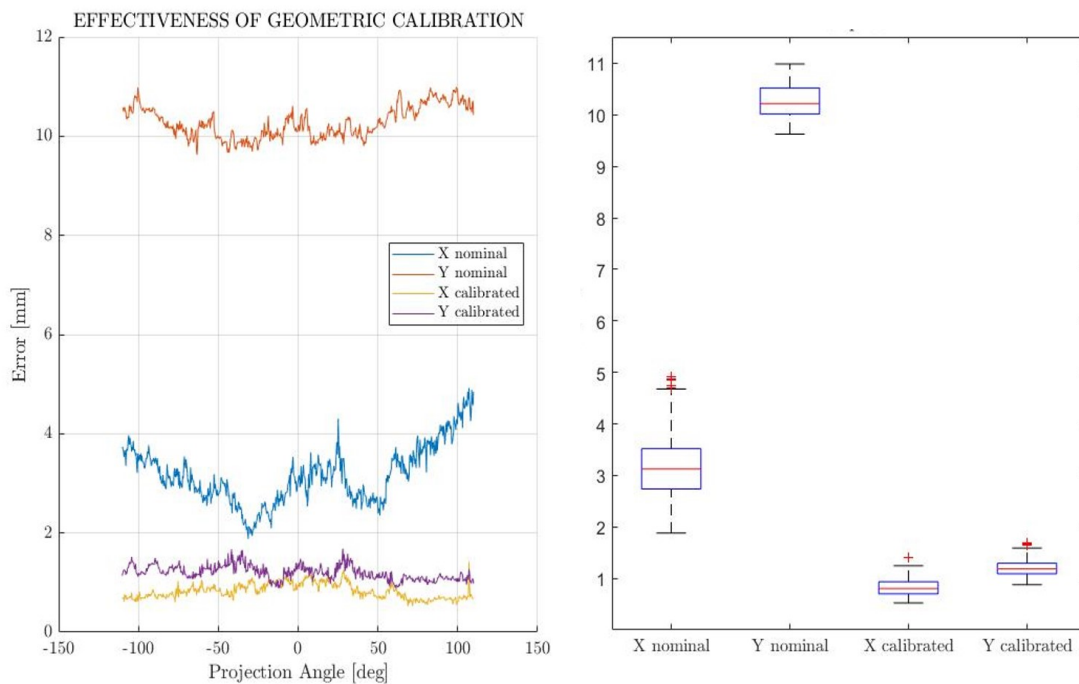


Figura 4.8: Efficacia del processo di calibrazione geometrica sull'errore di retroproiezione. A sinistra: andamento dell'errore nelle due direzioni planari lungo la traiettoria di rotazione (tra -110° e 110°). A destra: boxplots dell'errore prima e dopo la procedura di calibrazione.

Tabella 4.4: Modalità CBCT: errore di retroproiezione

		Q1 [mm]	Q2 [mm]	Q3 [mm]
Parametri nominali	x	2.7340	3.1242	3.5188
	y	10.0154	10.2234	10.5240
Parametri calibrati	x	0.7030	0.8055	0.9423
	y	1.0907	1.1911	1.2976

L'analisi di variabilità per ciascun parametro geometrico coinvolto è mostrata in Figura 4.9. I dati sono riportati in termini di variazione rispetto al valore nominale. Si osservi come i valori assunti risultino essere consistenti e credibili da un punto di vista fisico.

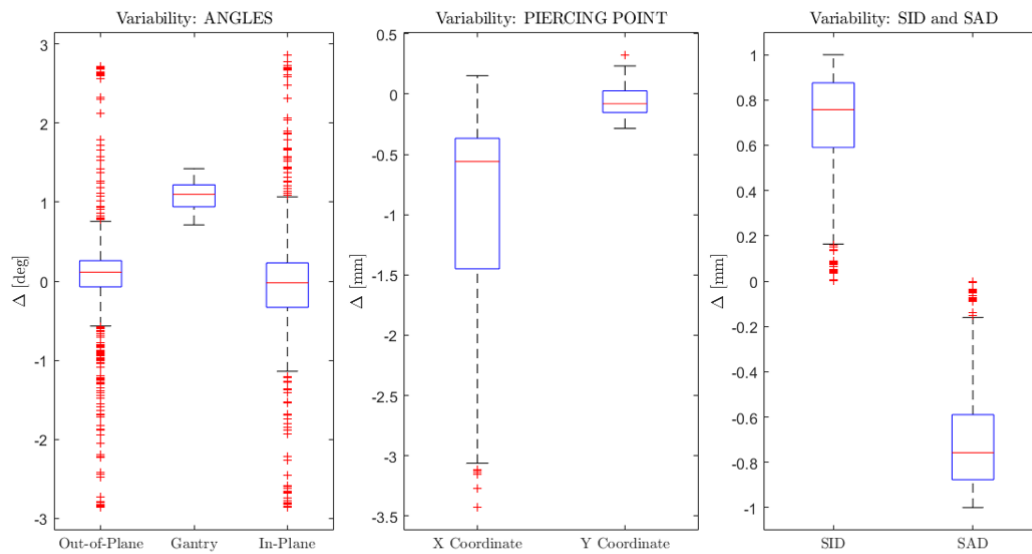


Figura 4.9: Boxplots di variabilità di angoli di inclinazione del detector, Piercing Point, SID e SAD lungo la realizzazione della traiettoria di rotazione (tra -110° e 110°). I valori sono definiti in termini di discostamento dai valori nominali.

Infine la Figura 4.10 riporta l'analisi di sensitività condotta come descritto nella Sezione 3.2.1. Come atteso, l'errore di retroproiezione cresce esponenzialmente con la percentuale di discostamento dai valori di calibrazione. La posizione del *Piercing Point* in particolare risulta essere la grandezza geometrica che più influenza l'entità dell'errore. *In-Plane Angle* e *Out-of-Plane Angle*, viceversa, hanno effetto limitato.

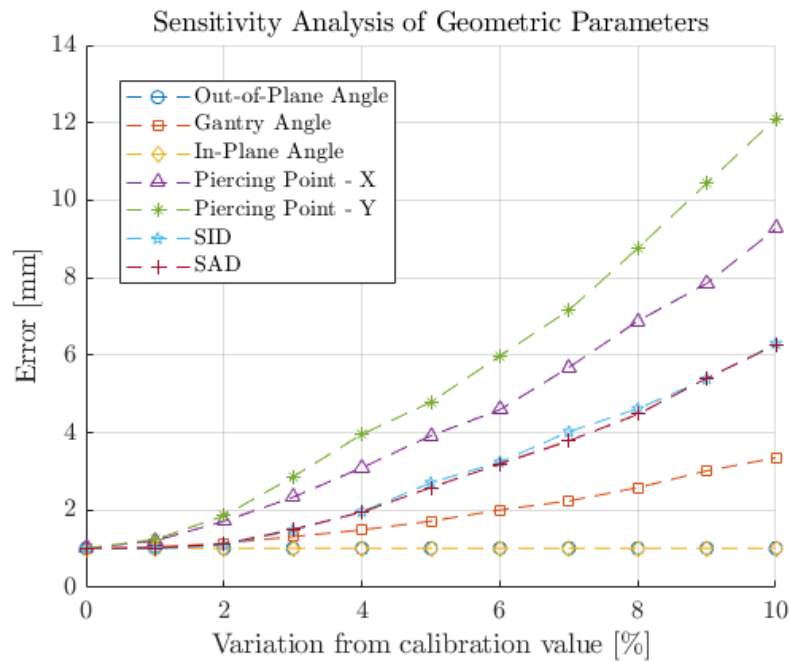


Figura 4.10: Analisi di sensitività dei parametri geometrici condotta a posteriori. L'influenza del singolo parametro sull'errore di retroproiezione è valutato proiettando il modello del phantom sul detector facendo variare il valore del parametro in analisi e assumendo calibrati gli altri parametri coinvolti.

4.2.2 Modalità delle Proiezioni Ortogonali

In Tabella 4.5 sono riportati i benefici della calibrazione ottenuti con i vincoli imposti nel processo di ricerca della matrice C per la modalità delle Proiezioni Ortogonali. Nelle Figure 4.11 e 4.12 sono visibili le correzioni geometriche necessarie alla riduzione dell'errore di retroproiezione per i due angoli di gantry coinvolti.

Tabella 4.5: Modalità delle Proiezioni Ortogonali: errore di retroproiezione

	RL [mm]	AP [mm]
Parametri nominali		
x	7.8749	3.5018
y	18.9950	18.7867
Parametri calibrati		
x	1.6749	1.8955
y	2.1286	2.4913

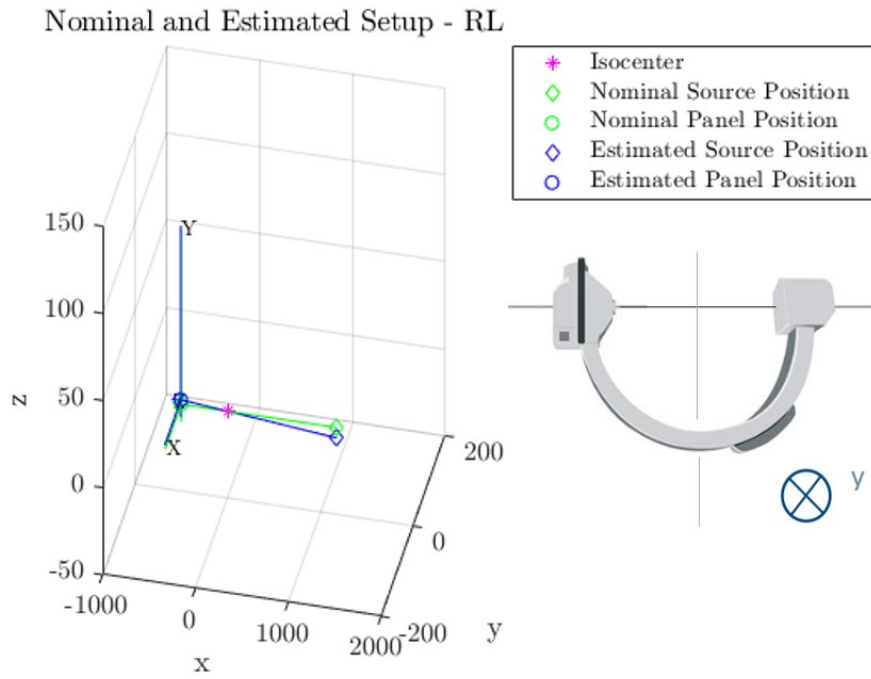


Figura 4.11: *Correzioni geometriche per la proiezione RL (acquisita con posizionamento del gantry a 90°).*

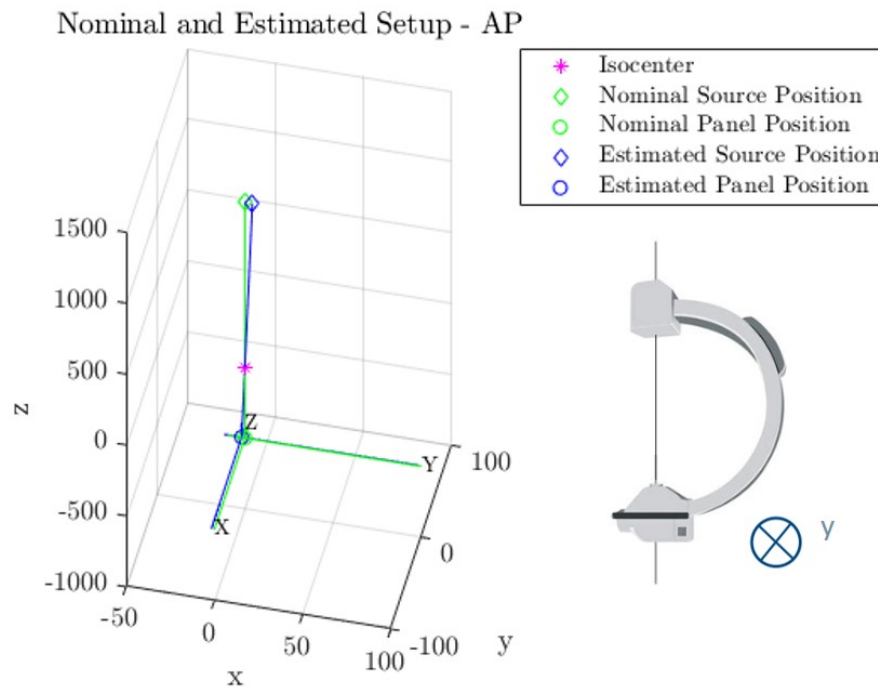


Figura 4.12: *Correzioni geometriche per la proiezione AP (acquisita con posizionamento del gantry a 0°).*

Capitolo 5

Discussione

In questo Capitolo sono riassunte le considerazioni riguardo i risultati ottenuti a seguito delle procedure di calibrazione effettuate. Particolare attenzione è dedicata al confronto con una soglia di accettabilità significativa atta a verificare la consistenza di quanto conseguito.

Come detto, in fase di inizio trattamento la correzione messa in atto dal PVS successiva al posizionamento del paziente tramite OTS è di circa ± 3 cm. Si è quindi deciso di considerare accettabili le procedure che influiscono sulla catena dell'errore con un contributo inferiore al 10% di tale valore (<3 mm). La calibrazione *Robot-World* e la calibrazione geometrica si inseriscono in un contesto più ampio di inaccuratezze, determinate dalla precisione e dalla sensibilità delle strutture coinvolte. Il posizionamento del paziente è infatti influenzato anzitutto dall'accuratezza del PPS e del sistema OTS (rispettivamente 0.3 mm e 0.5 mm). La risoluzione della CT di pianificazione (0.5 mm), inoltre, determina una aggiuntiva incertezza in fase di *Image Registration* con le immagini collezionate dal sistema

PVS. La stessa procedura di IR, infine, è intrinsecamente soggetta a possibili errori, determinati dalla qualità delle immagini acquisite e dall'algoritmo risolutivo utilizzato (~ 1 mm). Data la natura stocastica di ciascuna fonte di errore è lecito definire l'accuratezza della procedura nella sua globalità con il valore massimo di errore commesso. In termini ideali dunque, si desidera che le due procedure di calibrazione effettuate producano inaccurattezze inferiori al millimetro.

Trasportabilità e applicabilità delle procedure sono stati aspetti di *focus* nello sviluppo dei metodi risolutivi. La trasportabilità è prerogativa indispensabile a causa della necessità di lavorare in un ambiente di simulazione, al fine di evitare una riduzione della capacità di trattamento di CNAO durante tutta la durata del progetto. Lo sviluppo degli algoritmi presso *CartCas Lab* e il successivo utilizzo di essi presso la Sala Simulazione di CNAO dimostra il raggiungimento di tale obiettivo. La trasportabilità da Sala Simulazione a Sala 1 è infatti indotta a partire dalla trasportabilità da *CartCas Lab* a Sala Simulazione. I limiti di movimentazione del manipolatore imposti dalla presenza di oggetti e ostacoli non rimovibili nell'area di lavoro dello stesso hanno invece determinato la necessità di analizzare l'applicabilità di quanto proposto a contesti fortemente vincolati. La calibrazione geometrica è risultata poco condizionata da tali costrizioni di spostamento. Le acquisizioni sono infatti realizzate portando il manipolatore in una posa predefinita e successivamente facendo ruotare il solo giunto 6 al fine di realizzare la movimentazione del gantry. Ciò determina minima variazione della cinematica del robot e dunque impossibilità di urtare con l'ambiente circostante. Considerazioni sull'applicabilità degli approcci di raccolta dati per la soluzione del problema *Robot-World* sono riportati nella Sezione seguente.

5.1 Calibrazione Robot-World

La definizione di una soglia di accettabilità credibile permette la valutazione delle prestazioni dei tre algoritmi proposti in termini assoluti. In Figura 5.1 è riportata una rappresentazione qualitativa dell'errore di *mapping* nei volumi acquisiti con i tre approcci di collezione descritti nella Sezione 3.1. Ciascun punto appartenente al dataset di verifica è stato stimato a partire dalla trasformata ${}_{base}^{World}T$ ricavata e successivamente descritto sulla base dell'inaccuratezza residua.

In particolare si distingue tra:

- Stima con errore submillimetrico: il punto stimato presenta un discostamento inferiore al millimetro per ognuna delle tre direzioni spaziali rispetto al punto reale (in verde).
- Stima con errore accettabile: il punto stimato presenta un discostamento inferiore alla soglia di accettabilità per ognuna delle tre direzioni spaziali rispetto al punto reale, ma superiore al millimetro per almeno una di esse (in blu).
- Stima con errore non accettabile: il punto stimato presenta un discostamento superiore alla soglia di accettabilità per almeno una delle tre direzioni spaziali rispetto al punto reale (in rosso).

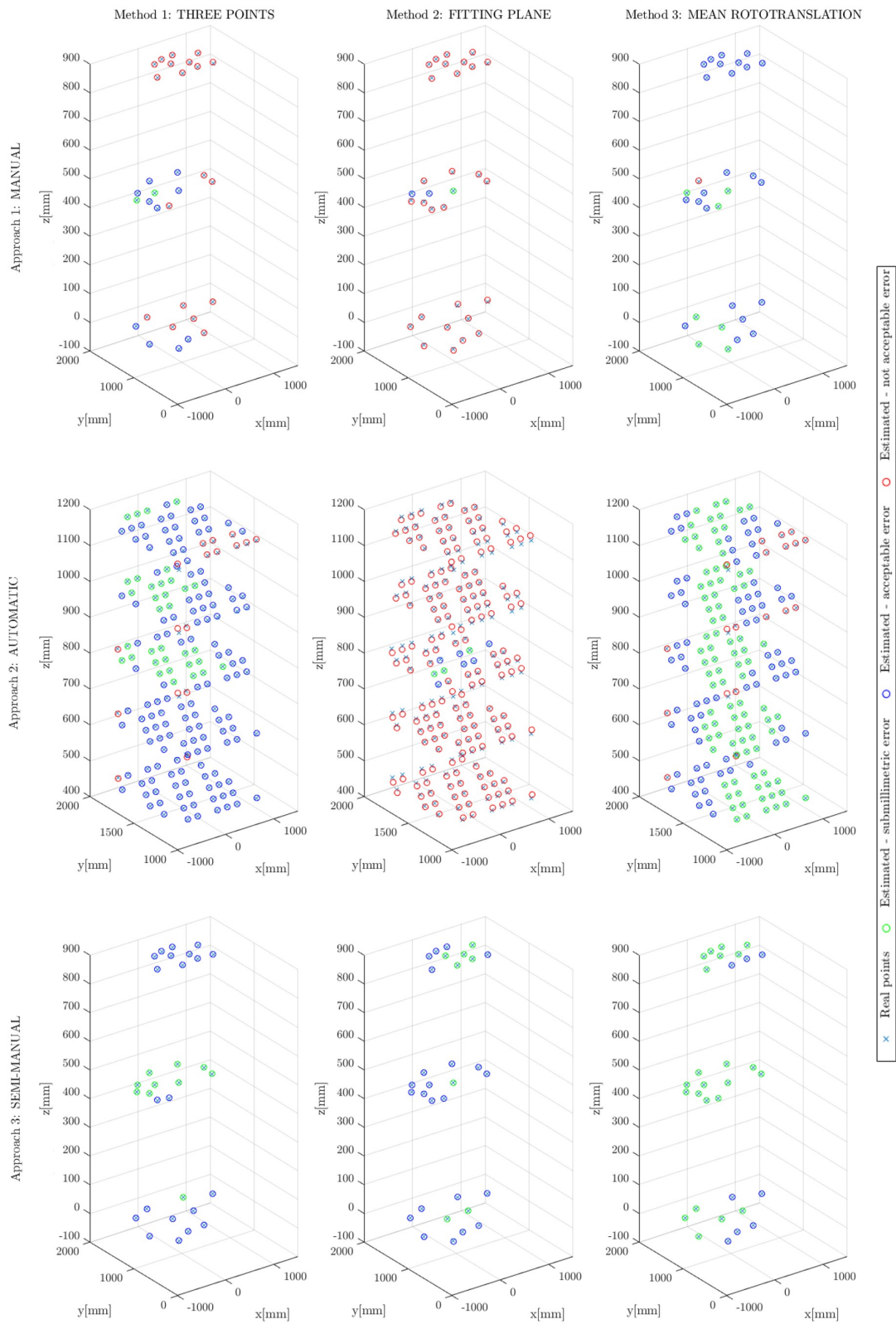


Figura 5.1: Valutazione dell'errore di mapping nel volume di calibrazione per i tre algoritmi di risoluzione (in verticale) e per i tre approcci di raccolta dati (in orizzontale). Ciascun punto del dataset di verifica è stimato a partire dalla trasformata ricavata. Si distingue tra stima con accuratezza submillimetrica (verde), accettabile (blu) e non accettabile (rosso).

Il Metodo della Trasformata Media permette di ottenere errore sotto la soglia di accettabilità per quasi la totalità del dataset, qualunque sia l'approccio di raccolta dati utilizzato. Per i due approcci operatore-indipendenti, inoltre, l'accuratezza ricavata risulta mediamente submillimetrica, grazie all'esclusione di errori di parallasse e di allineamento durante l'acquisizione dati. Le Tabelle 4.1, 4.2 e 4.3 confermano in termini quantitativi quanto detto.

In fase di generazione della rototraslazione ${}_{base}^{World}T$, l'algoritmo della Trasformata Media esplora il volume di calibrazione nella sua globalità garantendo una migliore descrizione dell'area di lavoro. Le N ${}_{base}^{World}T_{temp}$ mediate, infatti, sono originate a partire da N terne accessorie ciascuna con origine e orientamento diverso rispetto alle altre. Ciò garantisce la generazione di una trasformata da *base* a *World* robusta, che permette buone performance in tutta l'area calibrata.

Il Metodo dei Tre Punti e il Metodo del Fitting Plane, viceversa, risultano essere fortemente limitati per il fatto che generano un'unica terna, con la pretesa che essa possa descrivere il volume nella sua totalità. Come si può notare in Figura 5.1, infatti, l'errore di *mapping* aumenta all'aumentare della distanza dalla posizione dell'origine della terna accessoria definita, collocata nel centro delle distribuzioni per entrambe le metodologie.

L'algoritmo della Trasformata Media risulta pertanto essere il più adatto alla soluzione del problema di calibrazione *Robot-World*.

Il confronto tra gli approcci di raccolta dati è riportato in Tabella 5.1. La dipendenza da operatore risulta essere la maggiore criticità dell'approccio manuale. Errori di parallasse e di allineamento, inevitabilmente presenti nella collezione dei punti tramite puntatore, determinano inaccurately superiori alla soglia di accettabilità. La realizzazione di acquisizioni discrete nello spazio, con posizionamento della SMR e successiva movimentazione del robot, inoltre, definiscono la procedura

come notevolmente time-consuming.

L'approccio automatico nasce dalla necessità di sopperire a tali aspetti critici del metodo manuale. La programmazione offline di una traiettoria consistente e la sua successiva applicazione in sala simulazione escludono completamente l'abilità dell'operatore dal processo di acquisizione. Il manipolatore, una volta programmato, lavora in autonomia, senza ingerenze di alcun tipo da parte di utenti esterni. L'approccio permette inoltre l'acquisizione di un gran numero di punti in tempi ridotti. La difficoltà di definire una traiettoria compatibile ai vincoli di movimentazione imposti nella sala è l'aspetto critico dell'approccio. L'ambiente di simulazione KROSET, in cui è possibile implementare i CAD degli ostacoli della sala, permette la programmazione di una traiettoria conciliabile con le restrizioni.

L'approccio semi-manuale racchiude i vantaggi delle due metodologie precedenti, compensando le criticità di ognuno di essi. La raccolta dati risulta essere in questo caso rapida e immune ad errori di posizionamento, oltre che di semplice attuazione attraverso *Teach Pendant*. Non è richiesta conoscenza di linguaggio AS per la programmazione del robot e l'applicabilità è garantita. L'inutilizzo dell'EE di calibrazione, inoltre, rende possibile l'attuazione della procedura anche in fase di regime, senza la necessità di rimuovere il C-arm dal manipolatore. Preposto un alloggio con posizione nota per la SMR sulla struttura del gantry, la calibrazione *Robot-World* risulta effettuabile periodicamente per scopi di *Quality Assurance*.

Tabella 5.1: *Confronto tra approcci di raccolta dati*

	Manuale	Automatico	Semi-Manuale
Performance	-	+	++
Applicabilità a contesti vincolati	+	-	+
Time-Saving	--	+	-
Indipendenza da operatore	--	++	+
No programmazione offline	+	--	+

In definitiva, un'assennata metodologia di raccolta dati e l'utilizzo di un algoritmo che tenga conto dell'intero volume in analisi permettono la risoluzione del problema di calibrazione *Robot-World* con precisione submillimetrica in tutta l'area di movimentazione stabilita.

5.2 Calibrazione Geometrica

La procedura di calibrazione geometrica permette la stima delle non-idealità strutturali e la conseguente significativa diminuzione dell'errore di retroproiezione sul piano del detector. Come riportato in Tabella 4.4 per la modalità CBCT e in Tabella 4.5 per la modalità delle Proiezioni Ortogonali, l'errore residuo risulta essere sotto la soglia di accettabilità per entrambe le direzioni di immagine.

Performance migliori possono essere ottenute concedendo totale possibilità di variazione ai parametri geometrici coinvolti. Il procedimento di ottimizzazione risulta in questo caso del tutto non vincolato e porta ad una risoluzione ideale del problema di calibrazione. La mancanza di *constraints*, tuttavia, comporta la perdita della significatività fisica della descrizione, di assoluto interesse nel contesto trattato. Si è pertanto ritenuta necessaria l'imposizione di limiti alla variazione dei parametri al fine di ottenere una rappresentazione strutturale credibile. Da un punto di vista matematico e fisico si ritiene la procedura sufficientemente valida.

5.2.1 Ricostruzione volumetrica

La ricostruzione di un volume reale a partire dai parametri calibrati permette una valutazione in termini di qualità effettiva. La Figura 5.2 mostra un estratto del distretto lombare di un paziente trattato presso CNAO, ricostruita con algoritmo *Feldkamp-Davis-Kress* per geometria circolare a raggio conico a partire

dalla *LUT* proposta e da 610 acquisizioni 2D in modalità CBCT. L'*image viewer* *VV*, software open-source e cross-platform, permette la visualizzazione di immagini spazio-temporali e dunque la resa grafica del volume ricostruito. L'analisi delle viste sul piano frontale, sagittale e trasversale permette di affermare che, all'interno del *Field of View* (FOV) considerato, la *LUT* originata dal processo di calibrazione condotto non genera artefatti di ricostruzione geometrici e strutturali.

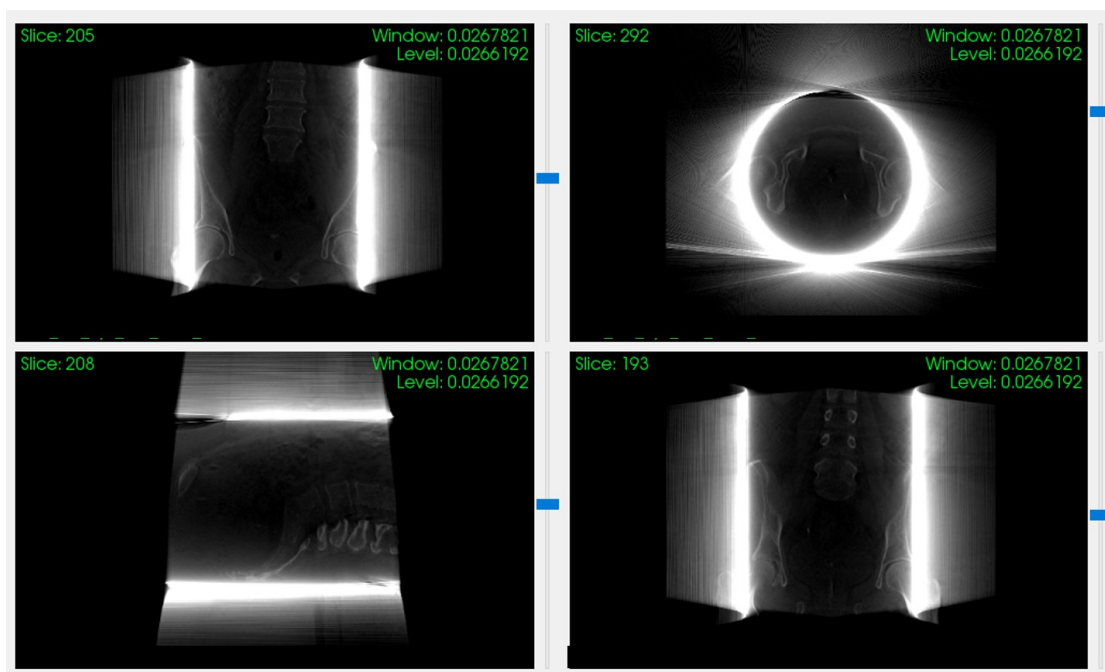


Figura 5.2: Ricostruzione volumetrica attraverso algoritmo RTK a partire da acquisizioni CBCT del distretto lombare di un paziente di CNAO e dalla *LUT* proposta.

In Figura 5.3 è riportato il confronto effettuato attraverso la tecnica di ricostruzione e successiva *Back-Projection* descritto nella Sezione 3.2.1. Si è deciso di confrontare due *LUT*: la prima è ottenuta effettuando la procedura di calibrazione imponendo come nominali i valori di SID e SAD (da design) e fissando i parametri di inclinazione del detector (*Out-of-Plane Angle* e *In-Plane Angle*) ad un valore costante per tutta la realizzazione della traiettoria. In accordo con quanto descritto in letteratura e con quanto dimostrato dall'analisi di sensitività condot-

ta, infatti, la posizione del *Piercing Point* è il parametro che, variando, influenza maggiormente la qualità della ricostruzione [45]. Il *Gantry Angle* è calibrato al fine di garantire la deduzione realistica degli altri parametri strutturali coinvolti. La seconda *LUT* è originata a seguito dell'ottimizzazione di tutti i parametri geometrici considerati (nessun parametro assunto nominale).

Il *Wilcoxon test* condotto dimostra una significatività statistica della differenza tra le mediane per le due *LUT* ($p\text{-value} = 0.0432$), confermando l'importanza di considerare variabili tutti i parametri durante la procedura di calibrazione.

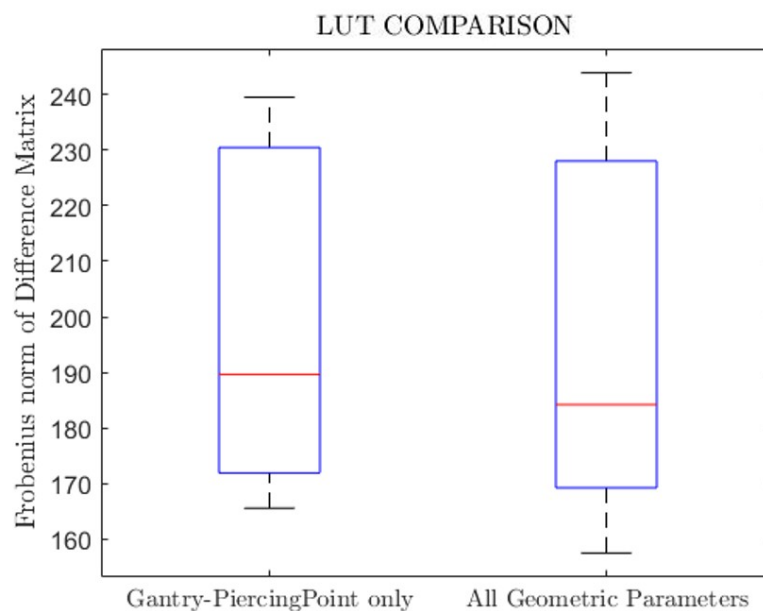


Figura 5.3: Confronto di *LUT* generate a partire da ottimizzazione parziale o totale dei parametri geometrici. La similarità strutturale tra ciascuna immagine originale e la corrispondente immagine ottenuta da *Back-Projection* del volume ricostruito è espressa come norma di Frobenius della Matrice Differenza.

Per come l'algoritmo di calibrazione geometrica è stato definito, la Modalità delle Proiezioni Ortogonali risulta essere un caso particolare della procedura attuata per il completamento della Modalità CBCT. È dunque ragionevole considerare valide le deduzioni sul processo di ottimizzazione proposte anche per la modalità utile alla registrazione 2D-3D.

Capitolo 6

Conclusioni e Sviluppi Futuri

Lo studio condotto ha portato alla formulazione di metodiche di calibrazione per sistemi di *X-ray imaging in-room* accurate e applicabili a contesti di lavoro fortemente vincolati, come da obbiettivo dichiarato all'inizio di questo elaborato.

In riferimento alla calibrazione *Robot-World*, l'approccio semi-manuale di raccolta dati si è rivelato essere il migliore tra quelli proposti in termini di performance garantite e di applicabilità. Questo permette, infatti, la collezione di punti in modo rapido e semplice, senza la necessità di una eccessiva manualità di movimentazione del manipolatore.

Il Metodo della Trasformata Media si è dimostrato essere l'algoritmo di generazione della rototraslazione incognita più adatto tra quelli analizzati. Esso garantisce una precisione di posizionamento del TCP, con riferimento alla terna globale definita, nell'ordine di grandezza del decimo di millimetro in tutto il volume di lavoro.

La calibrazione geometrica condotta permette una descrizione realistica dell'assetto strutturale del C-arm in fase di realizzazione della rotazione del gantry. I disallineamenti dai valori attesi per i parametri geometrici coinvolti sono stati

identificati e tenuti in considerazione nella ricostruzione volumetrica effettuata, rivelaasi priva di artefatti di ricostruzione e di incongruenze strutturali. La bontà del processo di calibrazione è dimostrata dalla notevole diminuzione dell'errore di retroproiezione del phantom sul piano del detector, a seguito dell'uso dei nuovi valori stimati. L'inaccuratezza residua è millimetrica, inferiore alla soglia di accettabilità stabilita.

La procedura di calibrazione geometrica assume che le non-idealità dovute alla flessione meccanica del C-arm siano riproducibili. Possibili sviluppi del progetto di tesi condotto riguardano l'analisi dell'effettiva consistenza dei disallineamenti geometrici sull'esecuzione della traiettoria del gantry. Un esame di riproducibilità a breve termine permetterebbe di comprendere l'entità della componente stocastica sui valori assunti dai parametri geometrici lungo la realizzazione della rotazione. L'analisi delle variazioni nel lungo termine, invece, ottenuta ripetendo l'acquisizione del phantom dedicato ad intervalli di tempo regolari in regime di utilizzo del sistema, consentirebbe di definire la frequenza con cui è consigliabile effettuare la procedura di calibrazione in fase applicativa. Nel momento in cui l'accuratezza diminuisce sotto la soglia stabilita, si rende necessaria una nuova descrizione dell'assetto strutturale.

Un'ulteriore generalizzazione dell'algoritmo risolutivo, che tenga conto di possibili traslazioni della posizione del detector, garantirebbe inoltre l'applicazione a tecniche di acquisizione *Half-Fan*. Tale metodica di collezione immagini garantisce l'incremento del FOV a seguito dell'introduzione di un offset laterale nel posizionamento del FPD. La traslazione eseguita è da considerarsi come un aggiuntivo grado di libertà del sistema C-arm, soggetto a variabilità sistematiche lungo la traiettoria e dunque necessario di una caratterizzazione dedicata.

Bibliografia

- [1] R. R. Wilson, “Radiological use of fast protons,” *Radiology*, vol. 47, no. 5, pp. 487–491, 1946.
- [2] S. Rossi, “The national centre for oncological hadrontherapy (CNAO): status and perspectives,” *Physica Medica*, vol. 31, no. 4, pp. 333–351, 2015.
- [3] G. Fattori, M. Riboldi, A. Pella, M. Peroni, P. Cerveri, M. Desplanques, G. Fontana, B. Tagaste, F. Valvo, R. Orecchia, *et al.*, “Image guided particle therapy in CNAO room 2: implementation and clinical validation,” *Physica Medica*, vol. 31, no. 1, pp. 9–15, 2015.
- [4] C. C. de Wit, B. Siciliano, and G. Bastin, *Theory of robot control*. Springer Science & Business Media, 2012.
- [5] D. A. Jaffray, J. H. Siewerdsen, J. W. Wong, and A. A. Martinez, “Flat-panel cone-beam computed tomography for image-guided radiation therapy,” *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, vol. 53, no. 5, pp. 1337–1349, 2002.
- [6] A. Rougée, C. Picard, C. Ponchut, and Y. Troussel, “Geometrical calibration of X-ray imaging chains for three-dimensional reconstruction,” *Computerized Medical Imaging and Graphics*, vol. 17, no. 4-5, pp. 295–300, 1993.

-
- [7] O. Jäkel, “Radiotherapy with protons and ion beams,” in *AIP Conference Proceedings*, vol. 1231, pp. 3–40, American Institute of Physics, 2010.
- [8] M. Baumann and C. Petersen, “TCP and NTCP: a basic introduction.,” *Rays*, vol. 30, no. 2, pp. 99–104, 2005.
- [9] U. Oelfke and T. Bortfeld, “Inverse planning for photon and proton beams,” *Medical Dosimetry*, vol. 26, no. 2, pp. 113–124, 2001.
- [10] S. Webb, “The physical basis of IMRT and inverse planning,” *The British journal of radiology*, vol. 76, no. 910, pp. 678–689, 2003.
- [11] R. Orecchia, M. Krengli, B. A. Jerezczek-Fossa, S. Franzetti, and J. P. Gerard, “Clinical and research validity of hadrontherapy with ion beams,” *Critical reviews in oncology/hematology*, vol. 51, no. 2, pp. 81–90, 2004.
- [12] J. Soltani-Nabipour and G. Cata-Danil, “Monte Carlo computation of the energy deposited by heavy charged particles in soft and hard tissues,” *UPB Sci. Bull*, vol. 70, no. 3, pp. 73–84, 2008.
- [13] U. Amaldi and G. Kraft, “Radiotherapy with beams of carbon ions,” *Reports on progress in physics*, vol. 68, no. 8, p. 1861, 2005.
- [14] H. R. Withers, “Biological basis for high-LET radiotherapy,” *Radiology*, vol. 108, no. 1, pp. 131–137, 1973.
- [15] D. Schardt, T. Elsässer, and D. Schulz-Ertner, “Heavy-ion tumor therapy: Physical and radiobiological benefits,” *Reviews of modern physics*, vol. 82, no. 1, p. 383, 2010.
- [16] M. Raju, H. Amols, E. Bain, S. Carpenter, R. Cox, and J. Robertson, “A heavy particle comparative study. part III: OER and RBE,” *The British journal of radiology*, vol. 51, no. 609, pp. 712–719, 1978.

- [17] T. Kanai, Y. Furusawa, K. Fukutsu, H. Itsukaichi, K. Eguchi-Kasai, and H. Ohara, "Irradiation of mixed beam and design of spread-out Bragg peak for heavy-ion radiotherapy," *Radiation research*, vol. 147, no. 1, pp. 78–85, 1997.
- [18] D. Jette and W. Chen, "Creating a spread-out Bragg peak in proton beams," *Physics in Medicine & Biology*, vol. 56, no. 11, p. N131, 2011.
- [19] O. Jäkel and M. Krämer, "Treatment planning for heavy ion irradiation. pt.," 1997.
- [20] Y. Xie, E. H. Bentefour, G. Janssens, J. Smeets, F. Vander Stappen, L. Hotoiu, L. Yin, D. Dolney, S. Avery, F. O'Grady, *et al.*, "Prompt gamma imaging for in vivo range verification of pencil beam scanning proton therapy," *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, vol. 99, no. 1, pp. 210–218, 2017.
- [21] L. A. Dawson and M. B. Sharpe, "Image-guided radiotherapy: rationale, benefits, and limitations," *The lancet oncology*, vol. 7, no. 10, pp. 848–858, 2006.
- [22] C. Martin, D. Bachtold, and H. Schar, "Specification 6DPPS & Diagnostic Device," tech. rep., Technical Report, 2007.
- [23] W. Birkfellner, F. Watzinger, F. Wanschitz, R. Ewers, and H. Bergmann, "Calibration of tracking systems in a surgical environment," *IEEE transactions on medical imaging*, vol. 17, no. 5, pp. 737–742, 1998.
- [24] C. Veiga, J. Alshaihi, R. Amos, A. M. Lourenço, M. Modat, S. Ourselin, G. Royle, and J. R. McClelland, "Cone-beam computed tomography and deformable registration-based "dose of the day" calculations for adaptive proton

- therapy,” *International Journal of Particle Therapy*, vol. 2, no. 2, pp. 404–414, 2015.
- [25] Á. Logadóttir, S. Korreman, and P. M. Petersen, “Comparison of the accuracy and precision of prostate localization with 2D–2D and 3D images,” *Radiotherapy and Oncology*, vol. 98, no. 2, pp. 175–180, 2011.
- [26] G. W. Sherouse, K. Novins, and E. L. Chaney, “Computation of digitally reconstructed radiographs for use in radiotherapy treatment design,” *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, vol. 18, no. 3, pp. 651–658, 1990.
- [27] W. C. Scarfe and A. G. Farman, “What is cone-beam CT and how does it work?,” *Dental Clinics of North America*, vol. 52, no. 4, pp. 707–730, 2008.
- [28] L. A. Feldkamp, L. C. Davis, and J. W. Kress, “Practical cone-beam algorithm,” *Josa a*, vol. 1, no. 6, pp. 612–619, 1984.
- [29] S. Y. Nof, *Handbook of industrial robotics*. John Wiley & Sons, 1999.
- [30] Y. C. Shiu and S. Ahmad, “Calibration of wrist-mounted robotic sensors by solving homogeneous transform equations of the form $AX=XB$,” *IEEE Transactions on robotics and automation*, vol. 5, no. 1, pp. 16–29, 1989.
- [31] J. C. Chou and M. Kamel, “Finding the position and orientation of a sensor on a robot manipulator using quaternions,” *The international journal of robotics research*, vol. 10, no. 3, pp. 240–254, 1991.
- [32] K. Daniilidis, “Hand-eye calibration using dual quaternions,” *The International Journal of Robotics Research*, vol. 18, no. 3, pp. 286–298, 1999.

-
- [33] F. C. Park and B. J. Martin, “Robot sensor calibration: solving $AX=XB$ on the Euclidean group,” *IEEE Transactions on Robotics and Automation*, vol. 10, no. 5, pp. 717–721, 1994.
- [34] R. Horaud and F. Dornaika, “Hand-eye calibration,” *The international journal of robotics research*, vol. 14, no. 3, pp. 195–210, 1995.
- [35] R. S. Hartenberg and J. Denavit, “A kinematic notation for lower pair mechanisms based on matrices,” 1955.
- [36] H. Zhuang, Z. S. Roth, and R. Sudhakar, “Simultaneous robot/world and tool/flange calibration by solving homogeneous transformation equations of the form $AX= YB$,” *IEEE Transactions on Robotics and Automation*, vol. 10, no. 4, pp. 549–554, 1994.
- [37] E. Salamin, “Application of quaternions to computation with rotations,” tech. rep., Working Paper, 1979.
- [38] F. Dornaika and R. Horaud, “Simultaneous robot-world and hand-eye calibration,” *IEEE transactions on Robotics and Automation*, vol. 14, no. 4, pp. 617–622, 1998.
- [39] M. W. Walker, L. Shao, and R. A. Volz, “Estimating 3-D location parameters using dual number quaternions,” *CVGIP: image understanding*, vol. 54, no. 3, pp. 358–367, 1991.
- [40] D. P. Bertsekas, *Constrained optimization and Lagrange multiplier methods*. Academic press, 2014.
- [41] P. E. Gill, W. Murray, and M. H. Wright, *Practical optimization*. SIAM, 2019.
- [42] L. Wu, X. Yang, K. Chen, and H. Ren, “A minimal POE-based model for robotic kinematic calibration with only position measurements,” *IEEE Tran-*

- sactions on Automation Science and Engineering*, vol. 12, no. 2, pp. 758–763, 2014.
- [43] Z. Kukelova, J. Heller, and T. Pajdla, “Hand-eye calibration without hand orientation measurement using minimal solution,” in *Asian Conference on Computer Vision*, pp. 576–589, Springer, 2012.
- [44] L. Wu and H. Ren, “Finding the kinematic base frame of a robot by hand-eye calibration using 3D position data,” *IEEE Transactions on Automation Science and Engineering*, vol. 14, no. 1, pp. 314–324, 2016.
- [45] M. Daly, J. Siewerdsen, Y. Cho, D. Jaffray, and J. Irish, “Geometric calibration of a mobile C-arm for intraoperative cone-beam CT,” *Medical physics*, vol. 35, no. 5, pp. 2124–2136, 2008.
- [46] F. Noo, R. Clackdoyle, C. Mennessier, T. A. White, and T. J. Roney, “Analytic method based on identification of ellipse parameters for scanner calibration in cone-beam tomography,” *Physics in Medicine & Biology*, vol. 45, no. 11, p. 3489, 2000.
- [47] Y.-B. Cho, D. J. Moseley, J. H. Siewerdsen, and D. A. Jaffray, “Method and system for calibrating a source and detector instrument,” Dec. 12 2006. US Patent 7,147,373.
- [48] M. Mitschke and N. Navab, “Recovering the X-ray projection geometry for three-dimensional tomographic reconstruction with additional sensors: Attached camera versus external navigation system,” *Medical Image Analysis*, vol. 7, no. 1, pp. 65–78, 2003.
- [49] R. Fahrig and D. Holdsworth, “Three-dimensional computed tomographic reconstruction using a C-arm mounted XRII: Image-based correction of gantry motion nonidealities,” *Medical Physics*, vol. 27, no. 1, pp. 30–38, 2000.

-
- [50] Y. Cho, D. J. Moseley, J. H. Siewerdsen, and D. A. Jaffray, “Accurate technique for complete geometric calibration of cone-beam computed tomography systems,” *Medical physics*, vol. 32, no. 4, pp. 968–983, 2005.
- [51] Kawasaki Heavy Industries and Robot Division, *Standard specifications: MC004NFF60001*, 2017.
- [52] Kawasaki Heavy Industries and Robot Division, *Standard specifications: BX300LFE02001*, 2015.
- [53] F. Wilcoxon, “Individual comparisons of grouped data by ranking methods,” *Journal of economic entomology*, vol. 39, no. 2, pp. 269–270, 1946.
- [54] Varex Imaging, *A-277/A-278: Rotating Anode X-Ray Tube*, 2017.
- [55] Varian Medical Systems, *PaxScan 4030D: Amorphous Silicon Digital X-Ray Detector*, 2011.
- [56] International Electrotechnical Commission *et al.*, “IEC Report 61217 Radiotherapy equipment—Coordinates, movements and scales,” *IEC, Geneva*, 2002.
- [57] R. Hartley and A. Zisserman, *Multiple view geometry in computer vision*. Cambridge university press, 2003.
- [58] K. Yang, A. L. Kwan, D. F. Miller, and J. M. Boone, “A geometric calibration method for cone beam CT systems,” *Medical physics*, vol. 33, no. 6 Part1, pp. 1695–1706, 2006.