

# POLITECNICO DI MILANO

SCUOLA DI INGEGNERIA INDUSTRIALE E  
DELL'INFORMAZIONE

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN INGEGNERIA BIOMEDICA

*Tesi di Laurea Magistrale*



---

## **RESPIRATORY-CORRELATED (4D) CONE-BEAM CT IN MOVING TARGETS TREATED WITH PARTICLE THERAPY: A FEASIBILITY STUDY FOR THE CUSTOM IN-ROOM IMAGING SYSTEM AT CNAO**

---

RELATORE

Guido BARONI, PhD

CO-RELATORE

Gabriele BELOTTI, PhD

PRESENTATA DA

Gloria SCAVOLINI

ID: 947231

ANNO ACCADEMICO 2020-2021



*Vorrei innanzitutto ringraziare il prof. Guido Baroni per avermi dato la possibilità di lavorare a questo progetto.*

*Un sentito grazie va a Gabriele Belotti, co-relatore di tesi, per il supporto costante, le dritte indispensabili e la sua complicità nella realizzazione di ogni capitolo della mia tesi.*

*Non posso non menzionare i miei genitori che da sempre mi sostengono nella realizzazione dei miei progetti. Non finirò mai di ringraziarvi per avermi permesso di arrivare fin qui.*

*Grazie anche ai miei amici, i miei compagni di università e a tutti quelli che hanno incrociato la loro vita con la mia lasciandomi qualcosa di buono.*

*Infine grazie a Te, per avermi accompagnata e sostenuta durante tutti questi anni e per non avermi fatto mai mancare il sorriso.*

# ABSTRACT

Hadrontherapy is an advanced radiotherapy technique that requires accurate identification of the three-dimensional position of the target tissue during dose delivery. The National Center of Oncological Hadrontherapy of Pavia (CNAO) has a custom in-room device for CBCT imaging. Currently, it is mainly used for patient position correction before the start of the hadrontherapy treatment session. This technology has additional applications, such as the respiratory correlated (4D) CBCT imaging, instrumental in ensuring the accuracy of methodologies for evaluating or adapting gated hadrontherapy treatment plans. The objective of this work is to evaluate the quality of 4D CBCT imaging obtained at CNAO with the aim of establishing an acquisition protocol compatible with the environment and with the clinical procedure. First, a repetition of the *fast* acquisition mode currently in clinical use at CNAO for 3D CBCT was compared with the state-of-the-art standard for 4D CBCT acquisitions, hereby called *slow*. Subsequently, analyses were conducted to establish number of acquisitions and binning window width to achieve optimal 4D CBCT image quality. Six acquisitions of the digital anatomical phantom XCAT were simulated, deforming its anatomy based on three respiratory surrogates of increasing irregularity. Subsequently, two sessions of acquisitions of the geometric phantom ANZAI were performed at CNAO, varying its type of movement. For both phantoms, volumes were reconstructed at end-inhale, end-exhale, 30% inhale and 30% exhale phases, progressively adding the contribution of each acquisition. Each volume was reconstructed using three binning windows to assess the extent of residual anatomical movement. For each progressive reconstruction, the quality of the imaging was evaluated, calculating some global metrics on volumetric ROIs. The results obtained showed that the *fast* acquisitions obtainable at CNAO would be able to produce reconstructions with a better imaging quality than the *slow* ones, if properly synchronized. Second, imaging quality analysis of XCAT and ANZAI phantoms suggests that the best imaging dose/imaging quality ratio can be achieved by capturing volume three times, appropriately synchronizing the start of acquisitions with the initial phase of breathing, and reconstructing using a binning window of 15 projections per cluster. CNAO technicians can immediately have a 4D CBCT acquisition method for qualitative assessments of the patient's anatomy. This tool will also pave the way for further studies in adaptive radiotherapy.

**KEYWORDS:** CNAO, PARTICLE THERAPY, 4D CBCT, RESPIRATORY, GATED

# SOMMARIO

L'adroterapia è una tecnica di radioterapia avanzata che necessita di un'identificazione accurata della posizione tridimensionale del tessuto bersaglio durante la somministrazione della dose. Il Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica di Pavia (CNAO) dispone di un dispositivo custom in-room per l'imaging CBCT. Attualmente è principalmente utilizzato per la correzione della posizione del paziente prima dell'inizio della sessione di trattamento adroterapico. Questa tecnologia ha ulteriori applicazioni, come nel *respiratory correlated* (4D) CBCT imaging strumentale nel garantire la precisione di metodologie di valutazione o adattamento di piani di trattamento adroterapici gated. L'obiettivo di questo lavoro è valutare la qualità dell'imaging 4D CBCT ottenuta a CNAO con lo scopo di stabilire un protocollo di acquisizione compatibile con l'ambiente e con la procedura clinica. In primo luogo si è messa a confronto la ripetizione di acquisizioni *fast* attualmente in uso clinico a CNAO per la 3D CBCT con lo standard dallo stato dell'arte per le acquisizioni 4D CBCT, qui definito *slow*. Successivamente sono state condotte delle analisi per stabilire il numero di acquisizioni e l'ampiezza della finestra di binning per ottenere una qualità dell'imaging 4D CBCT ottimale. Sono state simulate sei acquisizioni del fantoccio anatomico digitale XCAT, deformandone l'anatomia sulla base di tre surrogati respiratori di irregolarità crescente. Successivamente sono state eseguite due sessioni di acquisizioni del fantoccio geometrico ANZAI presso CNAO, variandone il tipo di movimento. Per entrambi i fantocci sono stati ricostruiti i volumi delle fasi end-inhale, end-exhale, 30% inhale e 30% exhale, aggiungendo progressivamente il contributo di ogni acquisizione. Ogni volume è stato ricostruito utilizzando tre finestre di binning per valutare l'entità del movimento anatomico residuo. Per ogni ricostruzione progressiva si è valutata la qualità dell'imaging, calcolando alcune metriche globali su delle ROI volumetriche. I risultati ottenuti hanno evidenziato come le acquisizioni *fast* ottenibili a CNAO sarebbero in grado di produrre ricostruzioni con una qualità dell'imaging migliore rispetto a quelle *slow*, se opportunamente sincronizzate. In secondo luogo, l'analisi sulla qualità dell'imaging dei fantocci XCAT e ANZAI suggerisce che il miglior rapporto dose di imaging/qualità dell'imaging si possa ottenere acquisendo il volume tre volte, sincronizzando in maniera opportuna l'inizio delle acquisizioni con la fase iniziale del respiro, e ricostruendo utilizzando una finestra di binning di 15 proiezioni per cluster. I tecnici di CNAO possono disporre nell'immediato di un metodo di acquisizione 4D CBCT per valutazioni qualitative dell'anatomia del paziente. Questo strumento aprirà, inoltre, la strada a ulteriori studi per approcci di radioterapia adattiva.

**PAROLE CHIAVE:** CNAO, ADROTERAPIA, 4D CBCT, RESPIRATORIO, GATED



# INDICE

<b>ABSTRACT.....</b>	<b>3</b>
<b>SOMMARIO .....</b>	<b>4</b>
<b>INDICE .....</b>	<b>6</b>
<b>LISTA CONTENUTI .....</b>	<b>10</b>
<b>GLOSSARIO.....</b>	<b>15</b>
<b>1 CAPITOLO 1: BACKGROUND .....</b>	<b>16</b>
1.1 LA RADIOTERAPIA GUIDATA DA IMMAGINI.....	16
1.1.1 La Radioterapia.....	16
1.1.2 L'Adroterapia.....	17
1.1.3 Incertezze geometriche nella radioterapia.....	19
1.1.4 ART: Radioterapia Adattiva.....	20
1.1.5 Soluzioni Esistenti .....	23
1.2 L'ADROTERAPIA A CNAO .....	24
1.2.1 La struttura.....	24
1.2.2 C-arm CBCT Custom.....	26
1.2.3 Software CBCT .....	33
1.3 STATO DELL'ARTE: 4D CBCT.....	34
1.3.1 Surrogato respiratorio.....	34
1.3.2 Protocollo di acquisizione .....	35
1.3.3 Binning.....	37
1.3.4 Algoritmi di ricostruzione 4D CBCT .....	38

1.4	OBBIETTIVO DELLO STUDIO .....	39
<b>2</b>	<b>CAPITOLO 2: MATERIALI E METODI.....</b>	<b>41</b>
2.1	FANTOCCIO DIGITALE XCAT.....	41
2.1.1	Descrizione del fantoccio .....	41
2.1.2	Definizione ROI.....	42
2.1.3	Simulazione surrogati respiratori .....	43
2.2	RICOSTRUZIONI XCAT .....	46
2.2.1	Binning.....	47
2.2.2	Ampiezza finestra di Binning.....	47
2.2.3	Ricostruzione tramite algoritmo FDK .....	48
2.3	SIMULAZIONE SLOW XCAT .....	52
2.3.1	Simulazione acquisizioni <i>slow</i> e <i>fast</i> .....	54
2.4	FANTOCCIO ANZAI.....	56
2.4.1	Descrizione del fantoccio .....	56
2.4.2	Definizione ROI.....	56
2.4.3	Acquisizioni Presso CNAO.....	57
2.5	RICOSTRUZIONI ANZAI.....	58
2.5.1	Surrogato Respiratorio .....	58
2.5.2	Binning, Ampiezza Finestra di Ricostruzione e Ricostruzione .....	59
2.6	METRICHE.....	62
2.6.1	Metriche globali di qualità delle ricostruzioni.....	62
2.6.2	Valutazione gradienti metriche.....	65
2.7	ARTEFATTO DA MOVIMENTO .....	65
2.7.1	Motion blurring.....	65
2.7.2	Distanza Apicale (DA).....	67
<b>3</b>	<b>CAPITOLO 3: RISULTATI E DISCUSSIONE.....</b>	<b>69</b>

3.1	METRICHE GLOBALI XCAT SLOW vs. FAST.....	69
3.1.1	Signal-to-Noise Ratio.....	69
3.1.2	Contrast-to-Noise Ratio.....	71
3.1.3	Mean Absolute Error.....	73
3.1.4	Cross-Correlation Coefficient.....	75
3.2	METRICHE GLOBALI XCAT E GRADIENTI.....	77
3.2.1	Signal-to-Noise Ratio.....	77
3.2.2	Contrast-to-Noise Ratio.....	79
3.2.3	Mean Absolute Error.....	82
3.2.4	Cross-Correlation Coefficient.....	84
3.3	ARTEFATTO DA MOVIMENTO XCAT.....	86
3.3.1	Motion Blurring.....	86
3.3.2	Distanza Apicale.....	88
3.4	METRICHE GLOBALI ANZAI.....	90
3.4.1	Signal-to-Noise Ratio.....	90
3.4.2	Contrast-to-Noise Ratio.....	91
3.4.3	HU Difference.....	93
3.4.4	Cross Correlation Coefficient.....	96
3.5	ARTEFATTO DA MOVIMENTO ANZAI.....	98
3.5.1	Motion Blurring.....	98
<b>4</b>	<b>CAPITOLO 4: CONCLUSIONI.....</b>	<b>99</b>
<b>5</b>	<b>CAPITOLO 5: BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>101</b>



# LISTA CONTENUTI

## • Figure

FIGURA 1 DIPENDENZA DELLA DOSE DEPOSITATA RISPETTO ALLA PROFONDITÀ PER DIVERSE RADIAZIONI ...	17
FIGURA 1 CONFIGURAZIONE DI ALTA TECNOLOGIA A CNAO.....	25
FIGURA 2 IL SISTEMA CUSTOM ROBOTICO DI IN-ROOM IMAGING INSTALLATO NELLA SALA CENTRALE DI CNAO.....	26
FIGURA 3 IN ORDINE: CONFRONTO TRA LE ACQUISIZIONI A FASCIO CONICO (CBCT) E A RAGGIO SOTTILE (MSCT). AL CENTRO LE PROIEZIONI RICAIVATE DAI CORRISPETTIVI METODI DI IMAGING. LE FIGURE IN BASSO RAFFIGURANO LE IMMAGINI DEL TORACE CBCT E MSCT CORRISPONDENTI DELLO STESSO PAZIENTE.....	28
FIGURA 4 IMMAGINI CBCT DI UNA SLICE DEL FANTOCCIO XCAT A CONFRONTO: A SINISTRA IL FOV RIDOTTO GENERA ARTEFATTO DA TRONCAMENTO – ANELLO AD ALTA INTENSITÀ; A DESTRA IL FOV È RADDOPPIATO, PERTANTO, NON È PRESENTE ARTEFATTO DA TRONCAMENTO.....	30
FIGURA 5 METODO DI ACQUISIZIONE 4DCBCT CONVENZIONALE: (A) CICLO RESPIRATORIO SINUSOIDALE E TRENO DI IMPULSI DEL SISTEMA DI ACQUISIZIONE DELLE PROIEZIONI. IL BIN 1 È EVIDENZIATO IN ROSSO. (B) DISTRIBUZIONE ANGOLARE DEI CLUSTER DI PROIEZIONI APPARTENENTI AL BIN 1. $\delta$ È IL GAP ANGOLARE TRA PROIEZIONI ADIACENTI NEL BIN 1; $\Delta$ È LA TRASLAZIONE ANGOLARE DEL GANTRY IN UN CICLO RESPIRATORIO. ....	37
FIGURA 6 IMMAGINI CT DEL FANTOCCIO ANATOMICO DIGITALE XCAT, IN ORDINE: PIANO CORONALE, PIANO TRASVERSALE E PIANO SAGITTALE. IN ROSSO, È STATA EVIDENZIATA LA ROI POLMONARE, NON VISIBILE SUL PIANO SAGITTALE. ....	42
FIGURA 7 PRIMA ACQUISIZIONE DELLE TRE TIPOLOGIE DI RESPIRO. IN ALTO A SINISTRA: RESPIRO REGOLARE; IN ALTO A DESTRA: RESPIRO VEROSIMILE; IN BASSO: RESPIRO IRREGOLARE.....	45
FIGURA 8 RAPPRESENTAZIONE SCHEMATICA DI UN SEGNALE RESPIRATORIO (CURVA BLU); IN ROSSO LE QUATTRO FASI RESPIRATORIE IN ESAME. IN VERDE DURATA MASSIMA DELLA FINESTRA DI GATING....	46
FIGURA 9 CLUSTER DI 5 PROIEZIONI SELEZIONATI NELLE DIVERSE ACQUISIZIONI PER LA FASE EE DISPOSTI SECONDO IL CORRISPETTIVO ANGOLO DI ACQUISIZIONE.....	48
FIGURA 10 GEOMETRIA DI RICOSTRUZIONE FDK.....	49
FIGURA 11 SLICE RICOSTRUZIONI CBCT FANTOCCIO XCAT FASE EI, RESPIRO REGOLARE, CLUSTER DA 15 PROIEZIONI. CONTRIBUTO PROGRESSIVO DEI CLUSTER PROVENIENTI DALLE 6 ACQUISIZIONI.....	52
FIGURA 12 A SINISTRA: FANTOCCIO GEOMETRICO ANZAI, COMPOSTO DA BOX CILINDRICO E APPARATO MOTORE. A DESTRA: SLICE CORONALE DEL FANTOCCIO, LA CIRCONFERENZA ESTERNA CORRISPONDE AL BOX CILINDRICO; ALL'INTERNO TRE SFERE INDIVIDUATE DALLA RAPPRESENTAZIONE CIRCOLARE DELLA TRASFORMATA DI HOUGH.....	57

FIGURA 13 METODO AMSTERDAM SHROUD, LE PROIEZIONI VENGONO SOMMATE LUNGO LA DIREZIONE ASSIALE E CONCATENATE PER FORMARE UN "LENZUOLO". L'INFORMAZIONE DEL CONTRASTO TRA DUE COLONNE SUCCESSIVE VIENE ELABORATA PER ESTRAPOLARE IL SURROGATO RESPIRATORIO. ....	59
FIGURA 14 SLICE RICOSTRUZIONI CBCT FANTOCIO ANZAI FASE EI, MODALITÀ SINUSOIDALE, CLUSTER DA 5 PROIEZIONI. CONTRIBUTO PROGRESSIVO DEI CLUSTER PROVENIENTI DALLE 5 ACQUISIZIONI. ....	60
FIGURA 15 SLICE DI UNA ROI SFERICA DEL FANTOCIO ANZAI BINARIZZATA: A SINISTRA ROI APPARTENENTE ALLA RICOSTRUZIONE STATICA DELLA FASE EE – GROUND TRUTH; A DESTRA ROI APPARTENENTE ALLA RICOSTRUZIONE CBCT DELLA FASE EE CON CLUSTER DI 5 PROIEZIONI. ....	64
FIGURA 16 A SINISTRA: RICOSTRUZIONE NO BIN DELLA PRIMA ACQUISIZIONE CON RESPIRO IRREGOLARE XCAT; A DESTRA: RICOSTRUZIONE NO BIN DI UN'ACQUISIZIONE IN MODALITÀ SINUSOIDALE ANZAI. IN ROSSO È EVIDENZIATO L'MB .....	66
FIGURA 17 CONFRONTO TRA MOVIMENTO ATTESO – A DESTRA – E MB CALCOLATO MANUALMENTE ATTRAVERSO IL SOFTWARE DI VISUALIZZAZIONE VV – A SINISTRA. ....	67
FIGURA 18 CALCOLO DISTANZA APICALE PER LA RICOSTRUZIONE DELLA FASE EI CON FINESTRA DI BINNING A 25 PROIEZIONI. IN BIANCO IL PROFILO DEL DIAFRAMMA CBCT, IN NERO IL PROFILO DEL DIAFRAMMA CT. ....	68
FIGURA 19 CONFRONTO SNR TRA VOLUMI ACQUISITI IN MODALITÀ FAST - IN BLU - E SLOW - IN ROSSO - PER IL RESPIRO REGOLARE. I RISULTATI SONO RIPORTATI PER LE TRE FINESTRE DI BINNING. ....	69
FIGURA 20 CONFRONTO SNR TRA VOLUMI ACQUISITI IN MODALITÀ FAST - IN BLU - E SLOW - IN ROSSO - PER IL RESPIRO IRREGOLARE. I RISULTATI SONO RIPORTATI PER LE TRE FINESTRE DI BINNING. ....	70
FIGURA 21 CONFRONTO CNR TRA VOLUMI ACQUISITI IN MODALITÀ FAST - IN BLU - E SLOW - IN ROSSO - PER IL RESPIRO REGOLARE. I RISULTATI SONO RIPORTATI PER LE TRE FINESTRE DI BINNING. ....	71
FIGURA 22 CONFRONTO CNR TRA VOLUMI ACQUISITI IN MODALITÀ FAST - IN BLU - E SLOW - IN ROSSO - PER IL RESPIRO IRREGOLARE. I RISULTATI SONO RIPORTATI PER LE TRE FINESTRE DI BINNING. ....	72
FIGURA 23 CONFRONTO MAE TRA VOLUMI ACQUISITI IN MODALITÀ FAST - IN BLU - E SLOW - IN ROSSO - PER IL RESPIRO REGOLARE. I RISULTATI SONO RIPORTATI PER LE TRE FINESTRE DI BINNING. ....	73
FIGURA 24 CONFRONTO MAE TRA VOLUMI ACQUISITI IN MODALITÀ FAST - IN BLU - E SLOW - IN ROSSO - PER IL RESPIRO IRREGOLARE. I RISULTATI SONO RIPORTATI PER LE TRE FINESTRE DI BINNING E PER IL CASO NO BIN. ....	74
FIGURA 25 CONFRONTO CC TRA VOLUMI ACQUISITI IN MODALITÀ FAST - IN BLU - E SLOW - IN ROSSO - PER IL RESPIRO REGOLARE. I RISULTATI SONO RIPORTATI PER LE TRE FINESTRE DI BINNING. ....	75
FIGURA 26 CONFRONTO CC TRA VOLUMI ACQUISITI IN MODALITÀ FAST - IN BLU - E SLOW - IN ROSSO - PER IL RESPIRO IRREGOLARE. I RISULTATI SONO RIPORTATI PER LE TRE FINESTRE DI BINNING. ....	76
FIGURA 27 SNR FANTOCIO XCAT DELLE TRE TIPOLOGIE DI RESPIRO. I RISULTATI SONO RIPORTATI IN FUNZIONE DELLA FASE RESPIRATORIA E DELLA FINESTRA DI BINNING PER OGNI RICOSTRUZIONE. ....	77

FIGURA 28 GRADIENTE SNR FANTOCCIO XCAT DELLE TRE TIPOLOGIE DI RESPIRO. I RISULTATI SONO RIPORTATI IN FUNZIONE DELLA FASE RESPIRATORIA E DELLA FINESTRA DI BINNING PER OGNI RICOSTRUZIONE. ....	78
FIGURA 29 CNR FANTOCCIO XCAT DELLE TRE TIPOLOGIE DI RESPIRO. I RISULTATI SONO RIPORTATI IN FUNZIONE DELLA FASE RESPIRATORIA E DELLA FINESTRA DI BINNING PER OGNI RICOSTRUZIONE. ....	80
FIGURA 30 GRADIENTE CNR FANTOCCIO XCAT DELLE TRE TIPOLOGIE DI RESPIRO. I RISULTATI SONO RIPORTATI IN FUNZIONE DELLA FASE RESPIRATORIA E DELLA FINESTRA DI BINNING PER OGNI RICOSTRUZIONE. ....	81
FIGURA 31 MAE FANTOCCIO XCAT DELLE TRE TIPOLOGIE DI RESPIRO. I RISULTATI SONO RIPORTATI IN FUNZIONE DELLA FASE RESPIRATORIA E DELLA FINESTRA DI BINNING PER OGNI RICOSTRUZIONE. ....	82
FIGURA 32 GRADIENTE MAE FANTOCCIO XCAT DELLE TRE TIPOLOGIE DI RESPIRO. I RISULTATI SONO RIPORTATI IN FUNZIONE DELLA FASE RESPIRATORIA E DELLA FINESTRA DI BINNING PER OGNI RICOSTRUZIONE. ....	83
FIGURA 33 CC FANTOCCIO XCAT DELLE TRE TIPOLOGIE DI RESPIRO. I RISULTATI SONO RIPORTATI IN FUNZIONE DELLA FASE RESPIRATORIA E DELLA FINESTRA DI BINNING PER OGNI RICOSTRUZIONE. ....	84
FIGURA 34 GRADIENTE CC FANTOCCIO XCAT DELLE TRE TIPOLOGIE DI RESPIRO. I RISULTATI SONO RIPORTATI IN FUNZIONE DELLA FASE RESPIRATORIA E DELLA FINESTRA DI BINNING PER OGNI RICOSTRUZIONE. ....	85
FIGURA 35 SESTA RICOSTRUZIONE PROGRESSIVA DEL FANTOCCIO XCAT, RESPIRO REGOLARE, FASE 30%E. A) FINESTRA DI BINNING A 5 PROIEZIONI; B) FINESTRA DI BINNING A 15 PROIEZIONI; C) FINESTRA DI BINNING A 25 PROIEZIONI. È POSSIBILE NOTARE IL MOTION BLURRING CRESCENTE CERCHIATO IN ROSSO. ....	87
FIGURA 36 SNR FANTOCCIO ANZAI. I RISULTATI SONO RIPORTATI IN FUNZIONE DELLA FASE RESPIRATORIA E DELLA FINESTRA DI BINNING PER OGNI RICOSTRUZIONE. I RISULTATI SONO RELATIVI ALLA PRIMA ROI SFERICA. ....	90
FIGURA 37 GRADIENTE SNR FANTOCCIO ANZAI. I RISULTATI SONO RIPORTATI IN FUNZIONE DELLA FASE RESPIRATORIA E DELLA FINESTRA DI BINNING PER OGNI RICOSTRUZIONE. I RISULTATI SONO RELATIVI ALLA PRIMA ROI SFERICA. ....	91
FIGURA 38 CNR FANTOCCIO ANZAI. I RISULTATI SONO RIPORTATI IN FUNZIONE DELLA FASE RESPIRATORIA E DELLA FINESTRA DI BINNING PER OGNI RICOSTRUZIONE. I RISULTATI SONO RELATIVI ALLA PRIMA ROI SFERICA. ....	92
FIGURA 39 GRADIENTE CNR FANTOCCIO ANZAI. I RISULTATI SONO RIPORTATI IN FUNZIONE DELLA FASE RESPIRATORIA E DELLA FINESTRA DI BINNING PER OGNI RICOSTRUZIONE. I RISULTATI SONO RELATIVI ALLA PRIMA ROI SFERICA. ....	92
FIGURA 40 HUD FANTOCCIO ANZAI. I RISULTATI SONO RIPORTATI IN FUNZIONE DELLA FASE RESPIRATORIA E DELLA FINESTRA DI BINNING PER OGNI RICOSTRUZIONE. I RISULTATI SONO RELATIVI ALLA PRIMA ROI SFERICA. ....	93

FIGURA 41 GRADIENTE HUD FANTOCCIO ANZAI. I RISULTATI SONO RIPORTATI IN FUNZIONE DELLA FASE RESPIRATORIA E DELLA FINESTRA DI BINNING PER OGNI RICOSTRUZIONE. I RISULTATI SONO RELATIVI ALLA PRIMA ROI SFERICA.....	93
FIGURA 42 MEDIA E DEVIAZIONE STANDARD FANTOCCIO ANZAI IN MODALITÀ SINUSOIDALE. IN GIALLO SONO STATI RIPORTATI I VALORI PER LA ROI DEL GT. I RISULTATI SI RIFERISCONO ALLA PRIMA ROI SFERICA. ....	94
FIGURA 43 MEDIA E DEVIAZIONE STANDARD FANTOCCIO ANZAI IN MODALITÀ SIMILPAZIENTE. IN GIALLO SONO STATI RIPORTATI I VALORI PER LA ROI DEL GT. I RISULTATI SI RIFERISCONO ALLA PRIMA ROI SFERICA. ....	95
FIGURA 44 VISUALIZZAZIONE CORONALE DELLA RICOSTRUZIONE STATICA DEL FANTOCCIO ANZAI, DURANTE LA SESSIONE DI ACQUISIZIONI IN MODALITÀ SIMILPAZIENTE. IN ROSSO È EVIDENZIATA LA PRIMA ROI SFERICA. SULLA DESTRA È PRESENTE ARTEFATTO DA TRONCAMENTO CAUSATO DAL LETTINO.....	96
FIGURA 45 CC FANTOCCIO ANZAI. I RISULTATI SONO RIPORTATI IN FUNZIONE DELLA FASE RESPIRATORIA E DELLA FINESTRA DI BINNING PER OGNI RICOSTRUZIONE. I RISULTATI SONO RELATIVI ALLA PRIMA ROI SFERICA. ....	97
FIGURA 46 GRADIENTE CC FANTOCCIO ANZAI. I RISULTATI SONO RIPORTATI IN FUNZIONE DELLA FASE RESPIRATORIA E DELLA FINESTRA DI BINNING PER OGNI RICOSTRUZIONE. I RISULTATI SONO RELATIVI ALLA PRIMA ROI SFERICA .....	97

## • Tabelle

TABELLA 1 RANGE GAP INTER-CLUSTER PER RICOSTRUZIONI <i>SLOW</i> E <i>FAST</i> DEL RESPIRO REGOLARE ED IRREGOLARE IN FUNZIONE DELLA FINESTRA DI BINNING E DELLA FASE DEL RESPIRO .....	55
TABELLA 3 NUMERO DI PROIEZIONI USATE PER RICOSTRUIRE LA FASE RESPIRATORIA <i>EI</i> DEL FANTOCCIO <i>XCAT</i> IN BASE ALLA FINESTRA DI BINNING UTILIZZATA. I VALORI RIMANGONO PRESSOCHÉ UGUALI PER LE ALTRE FASI.....	61
TABELLA 4 NUMERO DI PROIEZIONI USATE PER RICOSTRUIRE LA FASE RESPIRATORIA <i>EI</i> DEL FANTOCCIO <i>ANZAI</i> IN BASE ALLA FINESTRA DI BINNING UTILIZZATA. I VALORI RIMANGONO PRESSOCHÉ UGUALI PER LE ALTRE FASI.....	61
TABELLA 5 MB FANTOCCIO <i>XCAT</i> DELLE TRE TIPOLOGIE DI RESPIRO. I RISULTATI SONO RIPORTATI IN FUNZIONE DELLA FASE RESPIRATORIA E DELLA FINESTRA DI BINNING PER LA SESTA RICOSTRUZIONE. ....	86
TABELLA 6 MB FANTOCCIO <i>XCAT</i> PER LE 6 ACQUISIZIONI <i>NO BIN</i> DEL RESPIRO IRREGOLARE. ....	86

TABELLA 7 DA FANTOCIO XCAT DELLE TRE TIPOLOGIE DI RESPIRO. I RISULTATI SONO RIPOSTATI IN  
FUNZIONE DELLA FASE RESPIRATORIA E DELLA FINESTRA DI BINNING PER LA SESTA RICOSTRUZIONE . 88

TABELLA 8 DA FANTOCIO XCAT PER LE 6 ACQUISIZIONI NO BIN DEL RESPIRO IRREGOLARE..... 89

TABELLA 9 MB FANTOCIO ANZAI DELLE DUE MODALITÀ DI MOVIMENTO. I RISULTATI SONO RIPOSTATI IN  
FUNZIONE DELLA FASE RESPIRATORIA E DELLA FINESTRA DI BINNING PER LA QUINTA RICOSTRUZIONE .  
..... 98

# GLOSSARIO

- **GTV:** Gross Tumor Volume
- **ART:** Adaptive RadioTherapy
- **CT:** Computed Tomography
- **CNAO:** Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica
- **CBCT:** Cone-Beam Computed Tomography
- **WEPL:** Water-Equivalent Path Length
- **FPD:** Flat Panel Detector
- **PPS:** Patient Positioning System
- **MSCT:** Multi-Slice Computed Tomography
- **DQE:** Detective Quantum Efficiency; efficienza di detezione quantica
- **SNR:** Signal-to-Noise Ration; rapporto segnale-rumore
- **DIR:** Deformable Image Registration
- **FDK:** algoritmo Feldkamp-Davis-Kress
- **RTK:** Reconstruction Toolkit
- **4D CBCT:** CBCT risolta nel tempo
- **DRR:** digitally reconstructed radiographs
- **MKB:** algoritmo McKinnon-Bates
- **MCFDK:** Motion Compensated FDK
- **MCMKB:** Motion Compensated MKB
- **XCAT:** eXtended Cardiac-Torso
- **ROI:** Region Of Interest
- **GT:** Ground Truth
- **RMSE:** Root Mean Square Error
- **EI:** End Inhale
- **EE:** End Exhale
- **30%E:** 30% Exhale
- **30%I:** 30% Inhale
- **AS:** Amsterdam Shroud
- **CNR:** Contrast-to-Noise Ratio
- **HUD:** HU Difference
- **CC:** Cross-Correlation coefficient
- **MB:** Motion Blurring
- **DA:** Distanza Apicale
- **Cluster:** insieme di proiezioni appartenenti ad una finestra di binning di una determinata fase

# 1 CAPITOLO 1: BACKGROUND

## 1.1 LA RADIOTERAPIA GUIDATA DA IMMAGINI

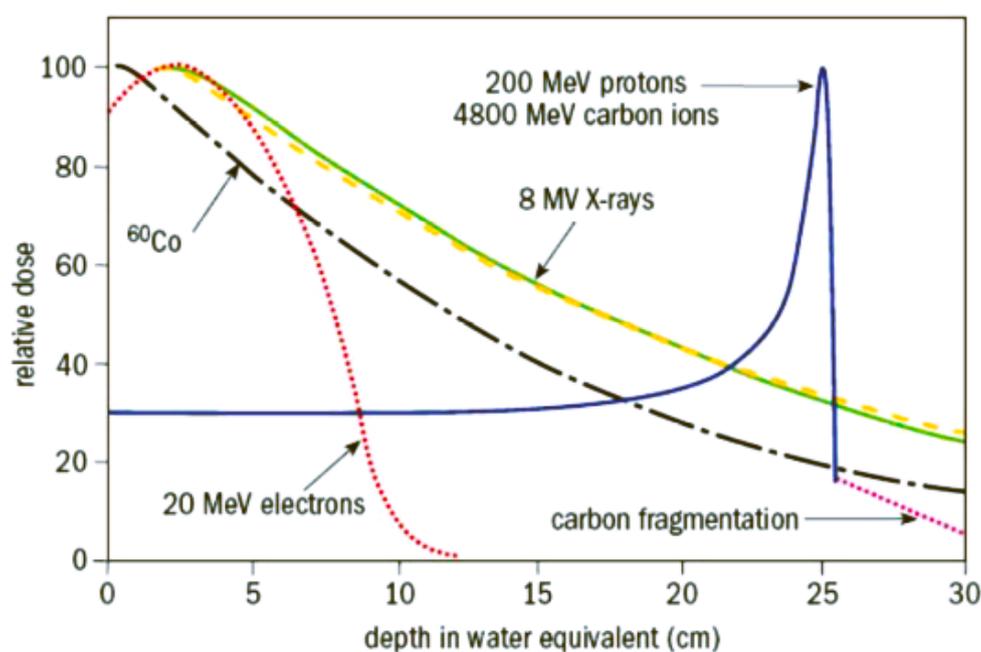
### 1.1.1 La Radioterapia

La radioterapia a fasci esterni è una delle pratiche cliniche più comuni ed efficaci utilizzate per il trattamento di lesioni tumorali. Questa utilizza l'energia rilasciata dalle radiazioni ionizzanti ed ha come scopo quello di massimizzare il rapporto terapeutico: irradiare sufficientemente il tessuto tumorale del paziente in modo da ottenere un controllo adeguato del tumore e, allo stesso tempo, minimizzare la tossicità indotta dalle radiazioni agli organi circostanti. Questa tecnologia, seppur convenzionalmente si avvalga di un acceleratore lineare per colpire il tumore con la dose terapeutica di raggi-X, irradia in maniera sostanziale anche i tessuti sani distali rispetto al target, in quanto i fotoni rilasciano la loro energia tramite un decadimento esponenziale in funzione della profondità dei tessuti attraversati.

I tessuti tumorali sono più sensibili ai danni indotti dalle radiazioni rispetto ai tessuti sani, ciò viene sfruttato nella pratica clinica tramite l'utilizzo di un trattamento frazionato: il presupposto è quello di suddividere la dose somministrata in varie frazioni in modo da indurre un effetto differenziale tra tessuti sani e tumorali. Durante i periodi di pausa tra una frazione e l'altra il tessuto sano ripara una parte maggiore del danno subito rispetto al tumore, ciò permette di massimizzare il rendimento terapeutico tramite la scelta di dosi e tempi di frazionamento che non danneggino le cellule sane oltre un certo limite ma sufficienti a sterilizzare il tessuto tumorale. La tolleranza dei tessuti che circondano la zona tumorale limita, quindi, la dose di radiazione che può essere utilizzata<sup>1</sup>. Il graduale rilascio di dose lungo la direzione del fascio dei raggi-X rappresenta una sfida per i tumori che richiedono dosi elevate in regioni anatomiche di elevata sensibilità – come in prossimità del tronco encefalico, nervi cranici, carcinomi epatocellulari che richiedono la preservazione del parenchima del fegato o un'altra varietà di scenari – in quanto l'eccessiva irradiazione di tali zone potrebbe portare gravi danni al paziente.

## 1.1.2 L'Adroterapia

L'adroterapia è una tecnica di radioterapia avanzata capace di superare alcune delle problematiche legate alla distribuzione della dose nella radioterapia a raggi-X. Nell'adroterapia, ciclotroni e sincrotroni accelerano particelle cariche dall'alto peso specifico, come ad esempio ioni carbonio e protoni, formando un fascio che può essere indirizzato verso il tumore. In Figura 1 viene rappresentata la dipendenza della dose depositata da diversi tipi di radiazioni rispetto alla profondità della materia attraversata, per i protoni e gli ioni carbonio il grafico prende il nome di "curva di Bragg" ed è caratterizzata da un omonimo picco che precede l'arresto delle particelle<sup>2</sup>. A differenza dei fotoni, i fasci di particelle utilizzati nell'adroterapia sfruttano il caratteristico picco di Bragg in modo da cedere una piccola dose energetica ai tessuti superficiali, quando la velocità delle particelle è ancora elevata. Gli ioni pesanti rallentando rilasciano la dose massima ad una profondità determinata dalla propria energia iniziale e dalla densità dei tessuti attraversati. La particella rilascia dunque una dose esigua ai tessuti oltre quel punto e verso l'uscita.



**Figura 1** Dipendenza della dose depositata rispetto alla profondità per diverse radiazioni.

Fonte: Ugo Amaldi and Gerhard Kraft, 2005

Un altro grande vantaggio nell'utilizzo di ioni con elevato peso molecolare risiede nella loro maggior efficacia radiobiologica sul tessuto<sup>3</sup>: il trasferimento lineare di energia di queste particelle dipende dalla loro carica e dalla velocità a cui vengono accelerati; in tal modo, ioni molto veloci e a basso peso molecolare hanno un trasferimento di energia simile a quello dei raggi-X, mentre ioni più lenti e ad alto peso molecolare hanno un'efficacia relativa più alta nella degradazione dei tessuti rispetto ai fotoni<sup>1</sup>. In aggiunta, le cellule tumorali sono caratterizzate da una sensibilità ridotta ai raggi-X in tessuti ipossici, risultando al contrario più reattive agli ioni ad elevato peso molecolare<sup>4</sup>.

A grandi vantaggi come la ridotta dispersione di dose terapeutica e l'aumentata efficacia biologica si accompagnano, dall'altro lato, sia un aumento di costo e complessità degli strumenti di accelerazione – ciclotroni o sincrotroni – e somministrazione del fascio, sia la necessità per questa tecnologia di disporre di tecniche che riducano le incertezze geometriche inerenti al processo adroterapico, identificando nella maniera più accurata possibile la posizione tridimensionale del tessuto bersaglio all'istante del trattamento.

Nella maggior parte dei centri abilitati alla radioterapia tramite particelle, viene usata una tecnica di somministrazione della dose definita di *gating*. Secondo questa tecnica, il fascio adroterapico viene emesso periodicamente durante la seduta in corrispondenza di una precisa fase del ciclo respiratorio del paziente: il picco di esalazione. La scelta della durata dell'emissione, definita appunto “finestra di *gating*”, presuppone la conoscenza dell'incertezza nella localizzazione del target indotta dal movimento respiratorio – l'argomento verrà approfondito nel capitolo 1.1.4.

Per via di questa necessità, l'adroterapia è stata una delle prime tecniche radioterapiche a sperimentare tecnologie di acquisizione immagini in sala di trattamento – *In-Room Imaging* – per la correzione del setup<sup>5</sup>. Ciononostante è generalmente noto che, mentre la radioterapia basata su fotoni ha oggi ampiamente adottato sistemi di *In-Room Imaging* commercialmente disponibili, il commercio di dispositivi dedicati di guida tramite immagini volumetriche per la terapia con particelle si è sviluppato solo di recente proprio a causa delle complessità riguardanti l'installazione di tali sistemi in una sala bunker per l'adroterapia<sup>6</sup>.

### 1.1.3 Incertezze geometriche nella radioterapia

Lo scopo della radioterapia guidata da immagini è quello di aumentare la precisione e l'accuratezza nella somministrazione di radiazione garantendo piani di trattamento ottimali tramite l'uso di immagini acquisite immediatamente prima o durante il trattamento<sup>7</sup>. Le principali fonti di incertezze geometriche sono rappresentate dal delineamento del volume lordo del tumore (Gross Tumor Volume – GTV), dalle estensioni microscopiche del tumore, dalle variazioni di setup e dal movimento intra-frazione e inter-frazione del paziente<sup>8</sup>. Infatti, poiché i pazienti radioterapici vengono sottoposti a trattamenti frazionati, il corpo del paziente è soggetto giornalmente ad errori di posizionamento e variazioni nell'anatomia come deformazioni, restringimento del tumore e perdita di peso.

Un errore di setup consiste in un errato posizionamento del paziente – e conseguentemente del tumore – rispetto alla linea d'azione del fascio di particelle ed è descritto da un'incognita rototraslazione rigida del paziente rispetto all'isocentro del trattamento. Questa tipologia di errori viene risolta seguendo il protocollo clinico di posizionamento del paziente. Questo prevede la generazione di un vettore correttivo a sei gradi di libertà tramite la registrazione basata su immagini tra un'acquisizione 2D o 3D dell'anatomia del paziente in sala e un'immagine di pianificazione del trattamento recuperata dagli archivi dell'istituto. Una volta calcolato il vettore correttivo, il sistema di posizionamento del lettino corregge la posizione del paziente allineandolo con l'isocentro di trattamento<sup>9</sup>.

Gli errori inter-frazione riguardano la deformazione del tumore durante il periodo di trattamento e in generale dell'anatomia interna del paziente. In prima approssimazione questi errori vengono trattati come errori di setup e corretti tramite l'aggiornamento della posizione del paziente rispetto all'isocentro del trattamento. Tuttavia questo approccio non è appropriato quando la deformazione dell'anatomia non è riconducibile ad una semplice traslazione o rotazione rigida e richiede quindi una modellizzazione più accurata delle variazioni anatomopatologiche finanche un aggiornamento del piano di trattamento<sup>10</sup>.

Per quanto riguarda gli errori geometrici intra-frazione, questi possono essere causati dalla funzione cardiaca del paziente, movimenti volontari, peristalsi e – più comunemente – dalla respirazione. In particolare, il movimento causato dal respiro durante la somministrazione della frazione rappresenta una problematica non trascurabile quando si ha a che fare con fasci di particelle accelerati e necessita di adeguate strategie di compensazione o attenuazione.

### 1.1.4 ART: Radioterapia Adattiva

La radioterapia adattiva (ART) nasce dalla possibilità di disporre di sistemi di Imaging In-Room, con l'obiettivo di poter adattare il piano di trattamento del paziente in qualsiasi momento durante la terapia in base alle variazioni nell'anatomia del paziente rispetto ai dati di pianificazione, massimizzando il beneficio terapeutico<sup>11</sup>. Il workflow clinico dell'ART si compone principalmente di tre fasi: pianificazione, trattamento e ripianificazione o adattamento<sup>12</sup>.

La fase di pianificazione prevede la generazione di un piano di trattamento prendendo come riferimento una tomografia computerizzata (CT) del paziente. Vengono contornati i volumi di interesse e definita la dose di trattamento in base a questi. La dose è poi frazionata in modo da massimizzare l'effetto terapeutico del trattamento. Successivamente e per tutta la durata del periodo di trattamento, il paziente è sottoposto a sedute consecutive di somministrazione. Ad ogni seduta, il paziente viene posizionato sul lettino del sistema robotico presente in sala in modo da replicare nella maniera più fedele possibile le condizioni della fase di pianificazione. La radioterapia guidata da immagini, e quindi vari sistemi di imaging, vengono adottati in sala per adempiere a tale scopo. Seppure sistemi a base di marcatori optoelettronici e telecamere infrarossi o set di proiezioni radiografiche 2D siano ampiamente utilizzati per correggere gli errori di posizionamento del paziente<sup>13-14</sup>, solo le tecnologie di imaging 3D sono in grado di fornire le informazioni necessarie sull'anatomia interna per stabilire la necessità o meno di un adattamento del piano terapeutico. Ad oggi, I centri di radioterapia a fotoni più moderni dispongono di acceleratori lineari per la radioterapia equipaggiati con sistemi di imaging 3D, mentre risulta ancora limitato l'impiego di sistemi di imaging volumetrico per l'adroterapia<sup>15</sup>. La somministrazione della frazione di dose viene sempre preceduta dalla procedura di valutazione dell'anatomia del paziente. Se non vengono registrate variazioni significative si può passare alla somministrazione, altrimenti è necessario riadattare il piano terapeutico nella fase di ripianificazione.

Il processo di adattamento può essere implementato in due modi: off-line ed on-line. Nell'approccio off-line, lo strumento in sala di trattamento viene utilizzato per una verifica qualitativa e/o dosimetrica dell'anatomia del paziente. In caso di variazioni significative rispetto al piano di trattamento, la somministrazione della dose viene interrotta; si acquisisce dunque una CT di ripianificazione al fine di adattare il piano per la nuova sessione di trattamento. Nell'approccio on-line, invece, il piano di trattamento viene valutato e potenzialmente

modificato all'istante precedente alla somministrazione sulla base delle immagini ottenute sfruttando tecnologie di imaging in-room, senza che la seduta di trattamento venga interrotta e rinviata<sup>16</sup>. In aggiunta, sia dopo la fase di pianificazione che di ripianificazione viene eseguita una fase di verifica della qualità in modo da assicurare l'accuratezza, la consistenza e la sicurezza della somministrazione del trattamento.

## **Movimento residuo**

Il movimento intra-frazione è stato da tempo riconosciuto come una possibile minaccia per l'efficacia del trattamento. La respirazione implica una deformazione non rigida dell'anatomia toraco addominale del paziente di natura ciclica ma con elementi di irregolarità tipici di questo complesso processo fisiologico.

Numerosi organi sono affetti dal movimento respiratorio seppure in vari modi e con intensità differenti, cominciando da polmoni, cuore, seno, fegato, ma anche strutture più distali come reni e prostata. Il movimento del tumore dipende inevitabilmente dalla sua posizione e da come è fissato agli organi; l'intensità delle escursioni può variare da paziente a paziente, fino a superare i 5mm di spostamento nella zona polmonare<sup>17</sup>. Tale deformazione prende luogo durante l'emissione della dose causando inevitabilmente una riduzione sostanziale del rapporto terapeutico. Già dalla metà degli anni 80 diversi articoli hanno evidenziato la necessità di strategie di compensazione del movimento respiratorio per l'irradiazione di tumori localizzati nella zona toracica, suggerendo diverse soluzioni<sup>18</sup>.

Tra le principali soluzioni per ridurre l'escursione del movimento respiratorio troviamo l'utilizzo di dispositivi per l'immobilizzazione, la compressione addominale tramite l'uso di maschere modellate secondo la specifica anatomia del paziente, metodi di controllo o trattenimento del respiro atti a sopprimere le irregolarità respiratorie e a rendere la posizione del target terapeutico il più riproducibile possibile durante la somministrazione della dose<sup>18</sup>. Soluzioni più recenti studiano l'integrazione della dinamica respiratoria nel piano di trattamento e prevedono il riposizionamento dinamico del fascio di particelle – *beam steering* – in modo che segua le variazioni della posizione del tumore. Queste tecniche sono ancora in fase di sperimentazione in quanto la loro implementazione nell'adroterapia risulta di difficile realizzazione a causa della maggiore selettività biologica che caratterizza protoni e ioni carbonio<sup>19</sup>.

Un'altra soluzione per la compensazione del movimento respiratorio è l'utilizzo di tecniche di gating. Tale approccio prevede la somministrazione della dose solo nei periodi stazionari tra gli stati respiratori, tipicamente in una fase del respiro in cui si stima di avere il minor spostamento del tumore possibile – fine dell'esalazione – o il massimo volume polmonare – fine dell'inalazione. In questo modo è possibile ottenere un trattamento ad alta precisione, minimizzando gli effetti negativi del movimento respiratorio. I sistemi di gating utilizzano solitamente dei surrogati respiratori interni o esterni in modo da sincronizzare il sistema di somministrazione con il respiro del paziente. Un parametro significativo è rappresentato dall'ampiezza della finestra di gating, ovvero dalla durata della fase di somministrazione della dose durante il ciclo respiratorio. La scelta di questo parametro influenza due aspetti diversi: il *Duty Cycle* e il movimento residuo del target. Il *Duty Cycle* è dato dal rapporto tra il tempo di somministrazione e la durata totale del trattamento e rappresenta un indice dell'efficienza del trattamento; va da sé che tale indice beneficia di finestre di somministrazione del fascio più ampie. È importante considerare che, non somministrando la dose in maniera continua, si ha una durata dei trattamenti più lunga rispetto allo standard. Dall'altro lato, il movimento del tumore avrà un'escursione maggiore all'aumentare della finestra di gating, causando quindi una diminuzione dell'apporto terapeutico. Ne deriva quindi la necessità di quantificare l'impatto del movimento residuo degli organi all'interno della finestra di gating sulla somministrazione della dose.

Nel 2017, Meschini e i suoi collaboratori hanno realizzato uno studio il cui scopo è quello di proporre un metodo basato su modelli per la stima del movimento residuo durante i trattamenti che utilizzano gating tramite surrogati esterni<sup>20</sup>. Lo studio è stato condotto su 16 pazienti trattati presso il Centro Nazionale italiano per l'Adroterapia Oncologica (CNAO) e ha validato l'uso di un modello di movimento come strumento di simulazione, utile per stabilire la relazione tra il movimento residuo massimo ammissibile e la corrispondente finestra di gating in maniera specifica per ogni paziente. Tuttavia, lo studio prende come assunzione la ripetibilità giornaliera della configurazione anatomica del paziente e dell'ampiezza del respiro, seppure studi precedenti hanno dimostrato che ricavare tali parametri prima di ogni sessione di trattamento aumenterebbe l'accuratezza del modello<sup>21</sup>. A tale scopo, le variazioni anatomiche giornaliere potrebbero essere modellizzate come campi di deformazione tra la CT di riferimento e il dataset di immagini volumetriche in-room.

### 1.1.5 Soluzioni Esistenti

Buona parte dei centri di adroterapia utilizzano ancora oggi tecnologie di imaging 2D a raggi-X seppure queste tecniche di imaging ortogonale siano inadeguate per il monitoraggio dei cambiamenti del tessuto. Di recente, le tecnologie di imaging volumetrico sono diventate disponibili in commercio e implementate in alcune delle nuove strutture per l'adroterapia. Una soluzione adottata dall'istituto nazionale di scienze radiologiche in Giappone alla fine degli anni 90' riguarda l'utilizzo di un macchinario CT su binari in-room<sup>22</sup>. Altre tecnologie prevedono invece l'utilizzo di macchinari *Cone Beam* CT (CBCT) montati direttamente sul gantry o sull'apparato di emissione del fascio.

Presso il Centro Nazionale per l'Adroterapia Oncologica a Pavia è stato realizzato appositamente un dispositivo per l'imaging CBCT su un braccio robotico a sei gradi di libertà in grado di acquisire immagini del paziente durante la fase di setup del trattamento<sup>23</sup>.

#### **4D imaging**

Tradizionalmente, la strategia terapeutica utilizzata per tenere conto del movimento intra-frazione, era quella di espandere il volume target del trattamento tramite dei margini di sicurezza, in modo da irradiare zone più ampie e compensando così gli spostamenti del tumore durante il trattamento. Nelle ultime due decadi, le tecnologie di imaging, pianificazione e somministrazione sono progredite al punto in cui è oggi possibile lavorare con modelli 4D del paziente, in cui la quarta dimensione è rappresentata dalla risoluzione nel tempo<sup>24</sup>.

Seppure, come abbiamo già accennato, il movimento respiratorio è caratterizzato da una componente di irregolarità, risulta particolarmente utile ai fini della gestione del movimento intra-frazione modellare l'andamento respiratorio del paziente durante la terapia, anche tramite l'aiuto di maschere di compressione addominale per limitarne le escursioni. Le acquisizioni 4D CT o 4D CBCT forniscono precise informazioni anatomiche in quanto permettono di ricavare immagini 3D ad alta risoluzione spaziale – anche minore di  $1\text{ mm}^3$  – rappresentanti delle diverse fasi del ciclo respiratorio, ad una bassa risoluzione temporale rispetto ad un surrogato respiratorio monodimensionale. Nella 4D CT il macchinario può eseguire un'acquisizione continua di slice che, grazie al riferimento del surrogato respiratorio, possono essere smistate

retrospettivamente nella corrispettiva fase del respiro in cui sono state acquisite ed elaborate insieme per formare un volume 3D dell'anatomia interna del paziente rappresentativo della singola fase respiratoria. In maniera simile, la 4D CBCT acquisisce proiezioni 2D le quali, poi, vengono smistate nei rispettivi stadi respiratori. Unendo quindi i trattamenti adroterapici all'uso dell'imaging in-room 4D diventa possibile stimare ogni giorno la posizione virtuale del tumore in ogni fase del respiro e quindi ridurre i margini volumetrici di trattamento ed aumentare il rapporto terapeutico.

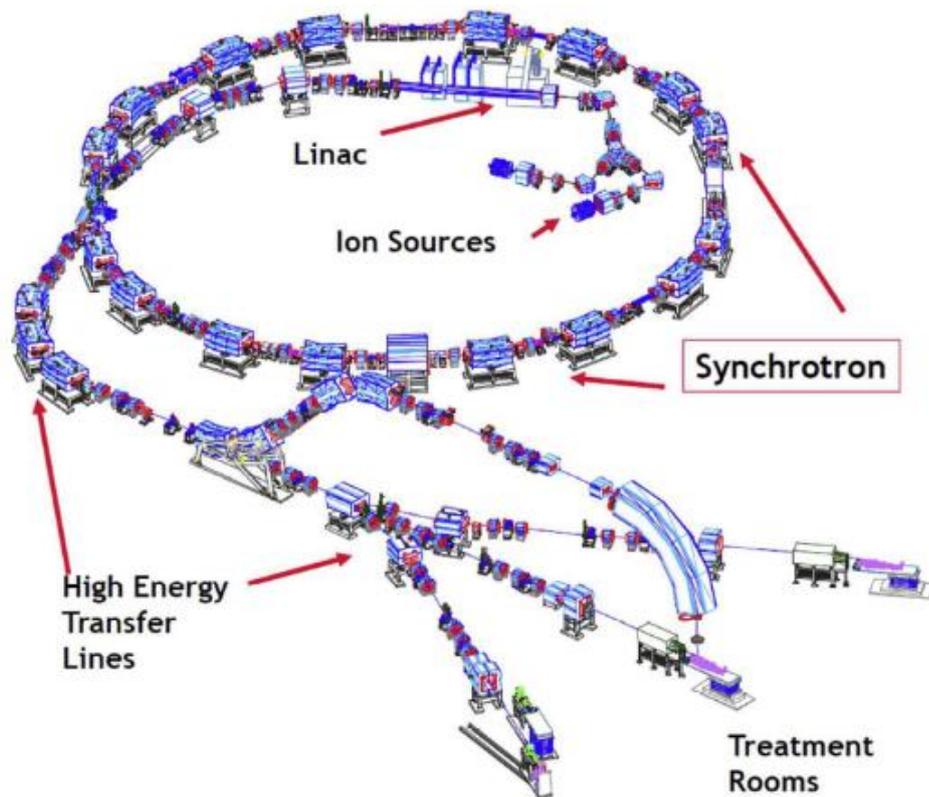
## 1.2 L'ADROTERAPIA A CNAO

### 1.2.1 La struttura

Il Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica è una fondazione no-profit situata a Pavia. Nel 2006, circa 65 tra ingegneri, fisici e tecnici hanno lavorato alla costruzione e seguito la fase di collaudo dei dispositivi presenti nella struttura e continueranno a garantire il funzionamento degli acceleratori in futuro.

La struttura di CNAO ha lo scopo di conseguire i seguenti obiettivi<sup>25</sup>:

- La struttura deve essere in grado di trattare tumori situati in profondità, fino a 23 cm di *water-equivalent path length* (WEPL) tramite fasci protonici a basso peso molecolare e ad alto peso molecolare, come gli ioni carbonio, assicurando l'accesso a progetti di ricerca clinici e radiobiologici.
- Configurare, come prima fase, tre sale di trattamento con quattro fasci fissi, tre orizzontali e uno verticale. A pieno regime, ci saranno tre sale trattamento, due delle quali equipaggiate con un gantry e una sala per la ricerca.



**Figura 1** Configurazione di alta tecnologia a CNAO.

Fonte: Rossi, 2015

Il design di base del sincrotrone e della linea di trasporto alle sale di trattamento è stato ideato al CERN come parte del progetto PIMMS nel 1999<sup>26</sup>-2000<sup>27</sup>; negli anni successivi è stato poi variato con l'obiettivo di raggiungere un design il più compatto possibile riducendo spazio e costi impiegati. CNAO ha ottenuto nel 2014 l'autorizzazione dal Sistema Nazionale Sanitario al trattamento dei pazienti, ad oggi, più di 1600 terapie sono state portate a termine. Le patologie elegibili per l'adroterapia includono tumori radioresistenti o in prossimità di organi critici, i quali non possono ricevere dosi in eccesso. La sala di trattamento centrale a CNAO è caratterizzata da due linee di emissione del fascio, una orizzontale ed una verticale; queste permettono potenzialmente la gestione di geometrie di trattamento più complesse, rendendo quindi un requisito chiave l'introduzione di tecnologie di imaging 3D volumetrico. Tale disposizione, inoltre, ha richiesto lo sviluppo di un sistema di imaging dedicato, data l'assenza di soluzioni commerciali adeguate.

## 1.2.2 C-arm CBCT Custom

Il sistema di imaging presente nella sala centrale a CNAO è stato sviluppato dall'Unità di Bioingegneria del centro, in collaborazione con il Politecnico di Milano. Questo è composto da un braccio robotico su cui è montato un dispositivo progettato per proiezioni a raggi-X e acquisizioni CT con fascio a cono. Il robot Kawasaki ZX-300S a sei gradi di libertà è installato sul pavimento della sala ed equipaggiato con un braccio a C custom che integra un tubo diagnostico radiogeno kV a raggi-X "Varian A-277" e un detettore a pannello piatto (Flat Panel Detector – FPD) in silicio amorfo "Varian PaxScan 4030D" visibile in Figura 2. A causa della geometria della sala di trattamento, le immagini vengono acquisite a pochi metri di distanza dall'isocentro del trattamento, identificando quindi uno specifico isocentro di imaging. Il paziente viene quindi trasportato tra i due isocentri tramite un sistema di posizionamento del paziente (Patient Positioning System, PPS)<sup>25</sup>.



**Figura 2** Il sistema custom robotico di in-room imaging installato nella sala centrale di CNAO.

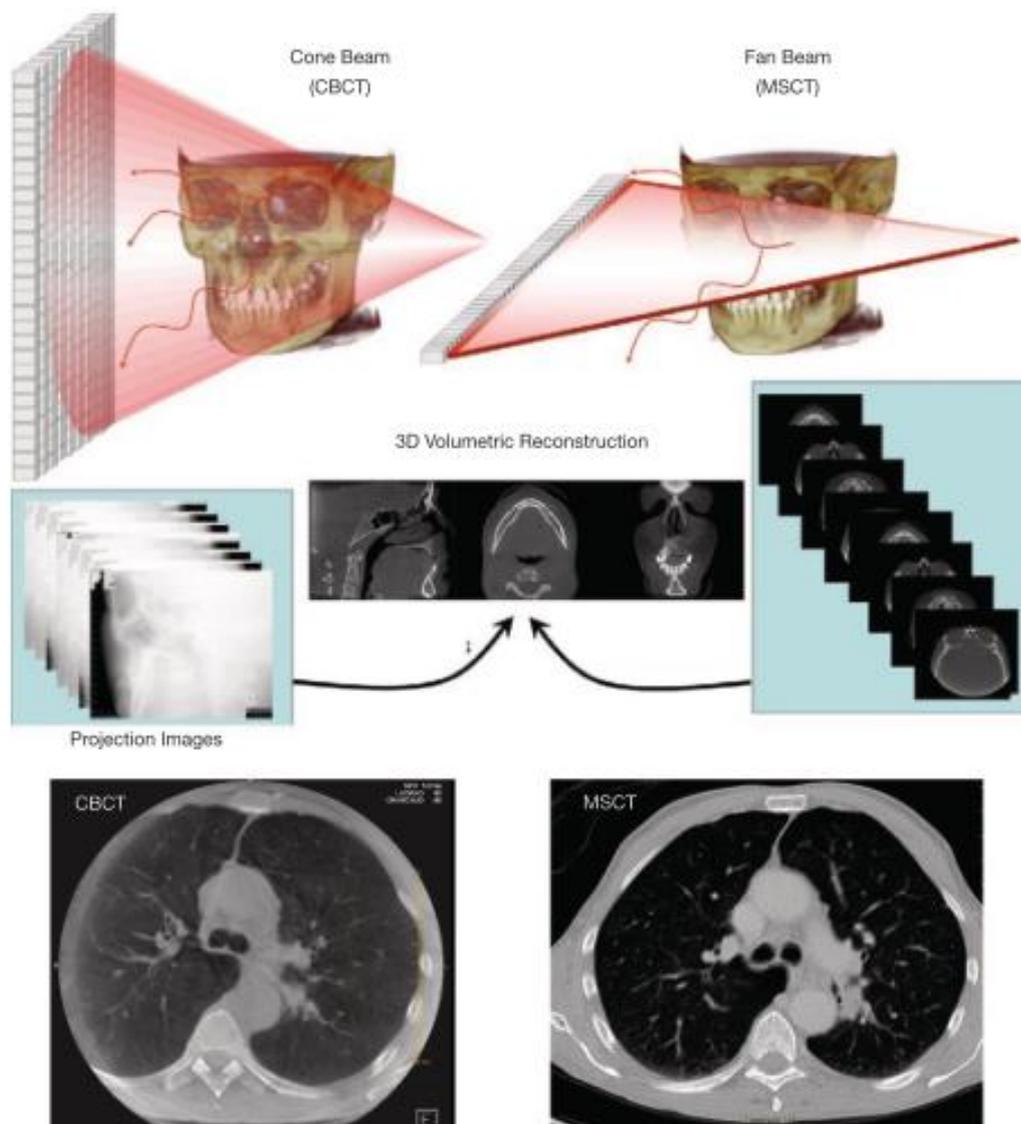
Fonte: Rossi, 2015

La Cone Beam CT rappresenta una modalità di imaging adeguata alla radioterapia guidata da immagini e il successivo adattamento del piano terapeutico del paziente in base alla configurazione anatomo-patologica giornaliera.

### **Vantaggi e svantaggi della CBCT rispetto alla CT tradizionale**

Ci sono alcune differenze fondamentali nelle acquisizioni CBCT rispetto a quelle della CT tradizionale (multi-slice CT – MSCT). Durante un'acquisizione CBCT, viene emesso un cono di raggi-X dall'emettitore, il quale viene raccolto da un FPD a matrice 2D. Come risultato si ottengono una serie di proiezioni 2D grazie al progressivo spostamento del braccio a C attorno al paziente. Quindi la terza dimensione – dalla testa ai piedi – in un'acquisizione cone-beam è dettata dalle dimensioni del pannello, e l'immagine volumetrica viene creata tramite una singola rotazione del macchinario<sup>28</sup>.

Nelle acquisizioni MSCT, i raggi-X vengono emessi in un raggio a lama (fan-beam) e raccolti, in un movimento a spirale, usando un detettore ad una sola dimensione, mentre il lettino con il paziente si muove. In questo caso, la terza dimensione è definita dall'entità del movimento del lettino durante l'acquisizione, visibile in Figura 3, che determina insieme alla risoluzione il numero di fette (*slice*) acquisite. Tramite la MSCT possiamo acquisire un'immagine dei polmoni in tempi inferiori al minuto, poiché il gantry CT è in grado di compiere una rotazione completa in 0.4 s, acquisendo una fetta per volta. Rispetto ai sistemi fissi, il sistema mobile CBCT con braccio a C ha un campo di vista ridotto e tempi di rotazione maggiori a causa dei vincoli meccanici. Tuttavia, la singola rotazione, unita alla possibilità di ricostruire attivamente proiezione per proiezione, all'istante stesso in cui queste sono disponibili, rendono il sistema CBCT più rapido nel generare un volume ricostruito.



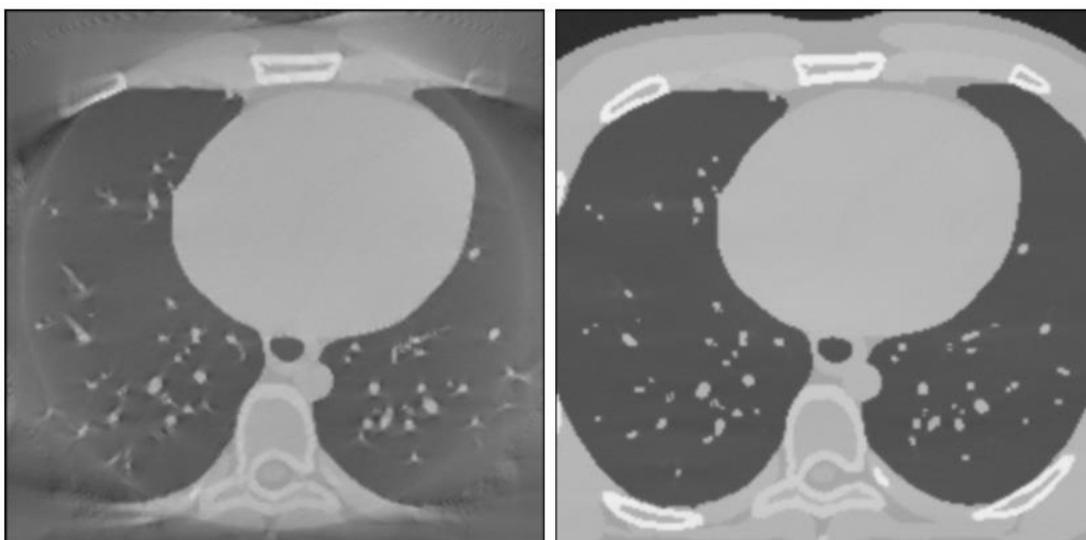
**Figura 3** In ordine: confronto tra le acquisizioni a fascio conico (CBCT) e a raggio sottile (MSCT). Al centro le proiezioni ricavate dai corrispettivi metodi di imaging. Le figure in basso raffigurano le immagini del torace CBCT e MSCT corrispondenti dello stesso paziente.

Fonte: Setser *et al.*, 2020

In generale, i sistemi CBCT presenti sul mercato costituiscono un sistema di imaging il cui uso non è progettato a scopo diagnostico, a differenza dei sistemi MSCT. Le due tipologie di imaging hanno una risoluzione spaziale simile, ma i volumi CBCT hanno una risoluzione del contrasto ridotta, il che rende più difficile discriminare i tessuti molli. Inoltre, l'intensità delle immagini CBCT si basa su una scala di grigi non calibrata, a differenza della scala *Hounsfield Units* (HU) usata nella MSCT. Richter *et al.*, 2008<sup>29</sup>, ha riportato nel suo studio come la geometria CBCT – caratterizzata da un ampio volume esposto ai raggi-X – e le radiazioni secondarie associate possano causare delle variazioni nei valori HU. Queste fluttuazioni

compromettono l'accuratezza nel calcolo della dose poiché i valori HU sono legati alla densità elettronica, usata negli algoritmi di calcolo della dose del trattamento. Inoltre, il livello di accuratezza della scala di grigi delle immagini CBCT è inficiato da variazioni nelle dimensioni del paziente<sup>30</sup>. Esistono diverse strategie per l'eliminazione dello scatter dalle immagini CBCT, tra cui l'utilizzo di algoritmi Monte-Carlo<sup>31</sup>, i quali risultano accurati ma necessitano di un'informazione a priori precisa e sono caratterizzati da tempi di computazione incompatibili con l'attività clinica. Recentemente, si stanno imponendo delle strategie che sfruttano l'informazione a priori di CT e/o algoritmi Monte-Carlo per addestrare reti neurali convoluzionali altamente efficienti, con tempi di computazione compatibili con l'attività clinica<sup>32-33</sup>.

Le ricostruzioni CBCT sono affette da diversi tipi di artefatti causati sia da limitazioni tecniche dei sistemi in uso – ad esempio la necessità di campionare dati in maniera discreta – sia dalle approssimazioni operate dagli algoritmi di ricostruzione. L'artefatto da troncamento, tuttavia, rappresenta uno dei problemi più comuni quando si ha a che fare con ricostruzioni CBCT a causa del FOV limitato che caratterizza questa tecnica di imaging. Questo artefatto deriva dalla transizione tra le zone esposte e non esposte al fascio del volume irradiato – le quali variano insieme alla rotazione del sistema CBCT. Ciò che si genera nel volume ricostruito è un anello ad alta intensità al bordo del FOV ricostruito. Per ogni proiezione, i limiti del FOV sono dettati dalle dimensioni dell'FPD e dalla relativa geometria del fascio incidente. Qualora non fossero abbastanza grandi potrebbe non coprire tutto il volume target, troncando la continuità dell'informazione. Pertanto, le estremità del volume potrebbero essere coperte da un minor numero di punti di vista rispetto al numero totale di proiezioni e il numero di punti di vista di un voxel varia in base alla sua posizione. Durante l'aggiornamento dei valori voxel con un dato punto di vista, solo i voxel all'interno del FOV saranno aggiornati, mentre i voxel esterni manterranno i precedenti valori. Ciò causerà una discontinuità nei valori dei voxel nel volume ricostruito<sup>34</sup> – Figura 4. Altri tipi di artefatti sono ad esempio gli artefatti di aliasing – causato dal mancato rispetto del teorema fondamentale del campionamento di Nyquist – scatter – attenuabile tramite l'uso di filtri e collimatori – e indurimento del fascio – dato dalla presenza di oggetti con alto coefficiente di attenuazione di massa.



**Figura 4** Immagini CBCT di una slice del fantoccio XCAT a confronto: a sinistra il FOV ridotto genera artefatto da troncamento – anello ad alta intensità; a destra il FOV è raddoppiato, pertanto, non è presente artefatto da troncamento.

In ultimo, la tecnologia CBCT presenta un vantaggio di estrema importanza per la sua applicazione nella radioterapia guidata da immagini, ovvero la possibilità di poter mantenere l'isocentro di imaging nella stessa posizione dell'isocentro di trattamento o – come nel caso di CNAO – di poter eseguire lo spostamento del paziente tra i due isocentri tramite un sistema di trasporto robotico che permetta la verifica dell'anatomia interna del paziente ed eventualmente la modifica della dose terapeutica pretrattamento, escludendo possibili errori di riposizionamento.

### **Caratteristiche hardware e geometriche**

La sorgente a raggi-X è kilovoltica (70-150 kV), il che conferisce alle immagini un maggior contrasto rispetto ai pannelli megavoltici, grazie alla predominanza dell'effetto fotoelettrico. Nei sistemi megavoltici prevale, invece, lo scattering di Compton, un effetto secondario che riduce il contrasto di diverse tipologie di materiali. Alla sorgente viene applicato uno stadio di filtraggio in modo da scartare i fotoni a bassa energia e dei collimatori del fascio per eliminare i fotoni al di fuori del campo di vista (FOV), in modo da ridurre il contributo della dispersione periferica.

L' FPD digitale, permette la conversione diretta dell'energia dei raggi-X in un segnale digitale ad alta risoluzione. Il design fondamentale è composto da uno schermo di cristalli scintillatori di Ioduro di Cesio (CsI) posti su una matrice di fotodiodi incorporati in silicio amorfo allo stato solido (aSi). I raggi-X incidenti sul pannello vengono convertiti in fasci luminosi tramite un processo fotochimico azionato dallo strato scintillatore e trasmessi direttamente all'array di fotodiodi in cui la carica segnale-intensità viene immagazzinata. Un sottile film di transistori fabbricati nella matrice di silicone amorfo fornisce un segnale di intensità proporzionale alla carica depositata dei fotodiodi, la quale, a sua volta, è proporzionale ai fotoni incidenti sullo strato scintillatore. Questi sistemi sono caratterizzati da un'efficienza di accoppiamento ottico eccellente – ovvero l'efficienza nel convertire fotoni in segnale elettrico e successivamente in segnale di uscita – e quindi è possibile ottenere un imaging ad alto assorbimento ottico, elevata uniformità su vasta area e alta efficienza di detezione quantica (DQE) – misura del rapporto segnale-rumore (SNR) rispetto ad un rivelatore ideale. Questi sistemi sono in grado di produrre immagini con un alto contrasto per i tessuti molli a dosi di imaging accettabili.

Le caratteristiche geometriche del sistema sono descritte da una dimensione dell'FPD di  $768 \times 1024$  pixel; la dimensione dei pixel è di 0.388mm. La distanza tra sorgente e pannello è di 1672.2 mm, mentre la distanza tra isocentro di imaging e sorgente è di 1172 mm. L'ampiezza angolare del fascio conico è quindi pari a  $10.18^\circ$ .

Le modalità implementate nel controller FPD sono puramente dinamiche, progettate per la fluoroscopia e l'imaging CBCT. L'acquisizione di singole immagini a raggi-X si ottiene, così, affidandosi alla linea di sincronizzazione hardware tra pannello e sorgente a raggi-X, che, dopo la richiesta dell'operatore, mette in pausa l'esposizione finché l'FPD non è pronto per una nuova acquisizione di fotogrammi. Vengono acquisite circa 600 proiezioni bidimensionali, durante una rotazione del portale di  $220^\circ$  attorno al paziente. Il braccio a C viene spostato a  $5.4^\circ/s$  mentre l'FPD cattura le immagini al frame rate di 15 Hz, campionando così l'arco CBCT con un passo di circa  $0.37^\circ$ . Sotto queste impostazioni la rotazione completa del portale per una singola acquisizione CBCT dura  $40.7 s$ .

### **Utilizzo clinico dello strumento**

Il C-arm custom di CNAO è principalmente utilizzato per la correzione della posizione del paziente prima dell'inizio della sessione di trattamento. La procedura clinica di posizionamento

del paziente è composta da diverse fasi, coadiuvate da un ambiente software dedicato per l'allineamento guidato da immagini.

La prima fase di ogni seduta di trattamento è costituita dall'immobilizzazione del paziente, seguita dall'allineamento del paziente tramite un sistema di trasporto robotico all'isocentro del trattamento, secondo quanto stabilito durante la fase di pianificazione della terapia. A questo punto viene eseguita una verifica ottica del corretto posizionamento tramite dei punti di riferimento precedentemente segnati sulla maschera per l'immobilizzazione del paziente, in modo che siano allineati con le proiezioni laser ortogonali dell'isocentro del trattamento. Successivamente, il setup viene rifinito tramite la localizzazione ottica di marcatori superficiali fissati sulla maschera termoplastica per l'immobilizzazione e si esegue un'analisi stereotassica<sup>35</sup>. Infine, per eseguire le ultime verifiche prima dell'irradiazione, il paziente viene spostato dal PPS all'isocentro di imaging per eseguire eventuali correzioni mediate dal C-arm.

L'operatore agisce sui controlli di esposizione per eseguire l'acquisizione di proiezioni ortogonali di correzione o volumi CBCT. Durante l'acquisizione CBCT, l'informazione sulla posizione del gantry è salvata in maniera continua da un'applicazione software che associa ad ogni posizione angolare del braccio a C una specifica etichetta contenente le coordinate del dispositivo. A questo punto le radiografie ottenute vengono retroproiettate in un volume CBCT, per eseguire una registrazione rigida con la CT del paziente. Il vettore a sei gradi di libertà risultante viene processato dal lettino di trattamento che aggiorna la posizione dell'isocentro di imaging e di trattamento.

Il tempo medio per l'imaging e la correzione del setup operate a CNAO rimane sotto i quindici minuti nella routine clinica; tra i passaggi appena descritti, il movimento del braccio robotico e il trasferimento del paziente dall'isocentro di trattamento a quello di imaging e vice versa sono le operazioni che richiedono più tempo<sup>9</sup>.

In secondo luogo, la CBCT ha il potenziale per diventare uno strumento utile per l'ART<sup>36</sup>; tuttavia, contrariamente all'aumento nell'uso della CBCT per le verifiche di setup del paziente, la qualità delle immagini relativamente scarsa e la significativa variabilità nei valori HU – utilizzati per il calcolo della dose – rappresentano un problema per il suo effettivo utilizzo in tale ambito. Ad oggi le scansioni CBCT di CNAO non possono ancora essere usate in maniera diretta per la ripianificazione del trattamento, ma possono comunque fornire indicazioni qualitative al clinico per la ricerca di variazioni rilevanti inter-frazione quando confrontate con la CT di pianificazione.

### 1.2.3 Software CBCT

La geometria conica del fascio di raggi-X emesso dalla CBCT permette di ricostruire volumi 3D a partire dalle proiezioni bidimensionali acquisite. Gli ambiti di ricerca che riguardano gli algoritmi di ricostruzione si focalizzano sul miglioramento della qualità dei volumi ricostruiti a partire da acquisizioni standard, fino ad arrivare all'impiego di dosi radiogene e tempistiche sempre minori.

L'algoritmo Feldkamp, Davis and Kress (FDK o 3DFDK)<sup>37</sup> è la più diffusa tra le tecniche per la ricostruzione da proiezioni cone-beam acquisite ad un isocentro fissato tramite una traiettoria circolare. L'algoritmo è un'estensione della ricostruzione *Filtered Back-Projection* che prevede l'attribuzione di un peso, il filtraggio e la retroproiezione delle immagini 2D lungo la stessa geometria angolare usata per acquisirle. Pur esistendo diversi tipi di algoritmi, L'FDK è il più utilizzato. L'implementazione usata a CNAO durante la pratica clinica e, in particolare in questo studio, è integrata nel software *reconstruction toolkit*<sup>38</sup> (RTK) e in *Matlab*; verrà quindi approfondito nel paragrafo 2.2.3.

Definiamo con il termine *cluster* l'insieme di proiezioni adiacenti all'interno di una certa finestra temporale. Un importante requisito geometrico per poter ricostruire volumi CBCT è quello di utilizzare cluster di proiezioni che coprano un arco di  $180^\circ$  più l'ampiezza dell'angolo del fascio conico. Ciò deriva dal fatto che ogni punto materiale dell'oggetto target deve essere attraversato almeno una volta da un raggio del fascio per poterne determinare il valore esatto. Nel caso in cui la sorgente emetta raggi tra loro paralleli, tale requisito si ottiene facendo ruotare emettitore e FPD di un arco di  $180^\circ$ . È semplice dimostrare che per fasci a cono, il requisito è soddisfatto solo per archi di  $180^\circ$  più angolo del fascio a cono. Nell'imaging 4D CBCT le ricostruzioni vengono eseguite utilizzando cluster di proiezioni la cui posizione nell'arco di rotazione è determinata dal ciclo respiratorio; pertanto, la verifica di tale requisito di campionamento, detto anche *minimal complete dataset*<sup>39</sup>, risulta non banale.

## 1.3 STATO DELL'ARTE: 4D CBCT

I volumi ricostruiti tramite tecniche CBCT, soprattutto quando interessano la zona toracica o addominale, sono affetti da artefatti da movimento prodotto principalmente dalla respirazione del paziente. L'introduzione di tecniche CBCT risolte nel tempo (4D CBCT) nella pratica clinica permette di ricavare, prima di ogni trattamento, l'ampiezza del movimento respiratorio su tre piani anatomici e la posizione specifica del target in ogni fase del respiro. A CNAO questa tecnica di imaging è associata alla tecnica di gating per la pianificazione e somministrazione del trattamento, la quale richiede la conoscenza più accurata possibile della posizione del tumore all'interno della finestra di somministrazione.

### 1.3.1 Surrogato respiratorio

La ricostruzione CBCT di volumi anatomici rappresentativi delle varie fasi del ciclo respiratorio presuppone la conoscenza dell'andamento del respiro del paziente, descritto da un surrogato respiratorio. Lo scanner CBCT acquisisce una serie di proiezioni bidimensionali e quindi la posizione delle strutture in movimento come funzione del tempo. Il sistema di acquisizione deve essere sincronizzato con il segnale del surrogato respiratorio del paziente, in modo tale da poter associare ogni proiezione alla fase respiratoria in cui è stata acquisita.

Il surrogato respiratorio può essere sia un segnale monodimensionale che bidimensionale, o persino delle immagini 3D. Esistono vari tipi di surrogati respiratori, a partire dall'uso di spirometri<sup>40</sup>. Tuttavia, a causa di errori di strumentazione, il segnale ottenuto potrebbe presentare un drift considerevole, per questo motivo se ne evita comunemente l'uso. Una delle tecniche più comuni per acquisire un surrogato respiratorio è tramite la registrazione del movimento di punti sulla superficie dell'addome, tipicamente tramite l'utilizzo di sistemi ottici o laser. Vari studi propongono l'utilizzo di dati surrogati bidimensionali per ricavare segnali più semplici, ad esempio attraverso l'uso delle stesse proiezioni CBCT<sup>41</sup> – il metodo verrà approfondito nel paragrafo 2.5.1.

Presso CNAO, il segnale del surrogato respiratorio viene acquisito tramite una cintura con sensori di pressione strain gauge posizionata tra la maschera di compressione ed il paziente<sup>20</sup>.

Il dispositivo (Respiratory Gating System AZ-733V)<sup>42</sup> è in grado di connettersi sia al sistema di somministrazione del fascio che al sistema di imaging in-room.

### 1.3.2 Protocollo di acquisizione

Per assicurare una qualità dell'immagine sufficiente, le immagini 4D CBCT vengono solitamente acquisite nella modalità *full fan* del macchinario, ovvero facendo passare l'asse centrale del fascio a cono nell'isocentro di imaging. Tuttavia, il FOV limitato tende a troncare parte del corpo del paziente, con il rischio di generare gli artefatti da troncamento di cui discusso precedentemente.

La qualità delle immagini CBCT ha una forte dipendenza dal numero di proiezioni acquisite, nonché dalla dose per immagine di proiezione. In generale, le acquisizioni con un numero maggiore di proiezioni forniscono più dati per la ricostruzione, il che si traduce in immagini con un migliore SNR e una migliore differenziazione dei tessuti molli<sup>43</sup>. Tuttavia, con un qualsiasi aumento delle immagini acquisite c'è un concomitante aumento della dose di radiazioni e, potenzialmente, una durata della scansione più lunga.

La maggior parte dei sistemi di imaging CBCT utilizza una traiettoria circolare completa o un arco di scansione di 360° per acquisire i dati di proiezione. Questo requisito fisico è solitamente necessario per produrre dati di proiezione adeguati alla ricostruzione 3D utilizzando l'algoritmo FDK. Tuttavia, è teoricamente possibile ridurre l'ampiezza della traiettoria di scansione e ricostruire comunque un set di dati volumetrici. Questo approccio riduce potenzialmente il tempo di scansione ed è meccanicamente più facile da eseguire. Tuttavia, le immagini prodotte con questo metodo possono avere un rumore maggiore e soffrire di artefatti di interpolazione di ricostruzione.

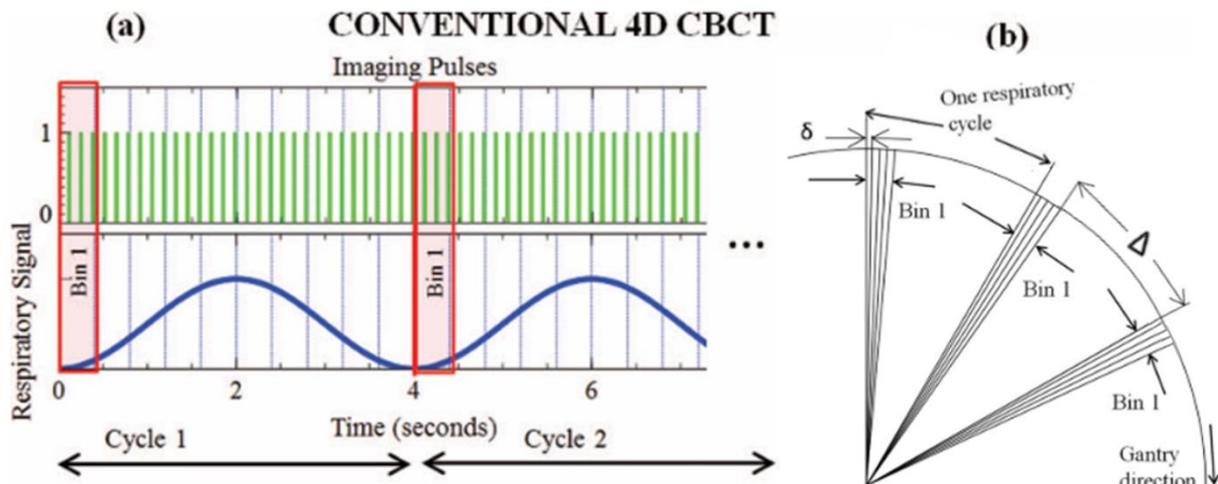
Lo scopo di un protocollo di acquisizione 4D CBCT efficiente dovrebbe essere quello di garantire il miglior compromesso tra la qualità dei volumi ricostruiti e la dose di imaging irradiata al paziente, tenendo in particolar modo in considerazione l'artefatto da movimento dipendente dall'ampiezza della finestra di gating, e quindi sempre legato alla durata totale dell'acquisizione.

Per ottenere una ricostruzione accurata, la CBCT richiede generalmente l'acquisizione ad una frequenza di circa una o due proiezioni per grado. Per la 4D CBCT, questo requisito implica che le proiezioni ordinate in ogni stato di respirazione devono raggiungere questa frequenza di campionamento o la qualità dell'immagine sarà degradata<sup>24</sup>. Attualmente un'acquisizione 4D CBCT necessita di un tempo di scansione di circa 3 – 4 minuti nella modalità *full fan* per ottenere una qualità immagine accettabile, considerando una frequenza di acquisizione di 5 proiezioni al secondo e una velocità di rotazione del gantry di  $1,5^\circ/\text{s}$ <sup>44</sup>; ciononostante, Shieh *et al.* hanno indagato l'utilizzo di scansioni 4D CBCT da 1 minuto riportando risultati qualitativamente comparabili alle acquisizioni standard, riducendo in questo modo la dose di imaging destinata al paziente<sup>45</sup>.

### Sparsità nel campionamento

La qualità immagine nella 4D CBCT non dipende solo dal numero di proiezioni utilizzate per ricostruire, ma è anche influenzata dalla posizione reciproca dei *cluster* di proiezioni impiegati nella ricostruzione. Come riportato da Cooper *et al.*<sup>46</sup> il protocollo di acquisizione di una 4D CBCT convenzionale prevede l'utilizzo di una frequenza di acquisizione delle proiezioni costante. Le proiezioni dovranno successivamente essere “smistate” nelle rispettive fasi respiratorie in cui sono state acquisite. In Figura 5 vediamo un segnale respiratorio sinusoidale suddiviso in 10 fasi respiratorie discrete, denominate *Bin*. Il primo Bin sarà formato dal contributo di più cluster di proiezioni derivanti da ogni ciclo respiratorio campionato. Nella parte destra della figura possiamo vedere la distribuzione dei cluster di proiezioni all'interno del primo Bin in base alla posizione angolare in cui sono state acquisite. Definita  $\beta$  la posizione angolare del gantry, ci sono, quindi, due frequenze angolari: una più elevata per tutte le proiezioni all'interno dello stesso cluster definita come  $1/\delta$  dove  $\delta$  è il gap angolare intra-cluster, e una frequenza più bassa tra i diversi cluster, definita come  $1/\Delta$  dove  $\Delta$  è il gap angolare inter-cluster. La variazione del gap angolare intra-cluster non influenza in maniera sostanziale la qualità finale delle ricostruzioni<sup>46-47</sup> in quanto le proiezioni all'interno dello stesso cluster portano un'informazione angolare sull'anatomia del paziente simile tra loro. Il  $\Delta$  rappresenta la sparsità dei dati ed è il fattore che influenza maggiormente la qualità immagine delle ricostruzioni in quanto determina l'aggiunta dell'informazione angolare dei cluster adiacenti. Il fattore  $\Delta$  è direttamente proporzionale all'intensità dell'artefatto di aliasing. Se ne

deduce che un'acquisizione ottimale prevede che i cluster di proiezioni siano equispaziati all'interno dell'arco di rotazione per lo stesso Bin respiratorio, garantendo il minor valore di  $\Delta$  possibile.



**Figura 5** Metodo di acquisizione 4DCBCT convenzionale: (a) ciclo respiratorio sinusoidale e treno di impulsi del sistema di acquisizione delle proiezioni. il Bin 1 è evidenziato in rosso. (b) distribuzione angolare dei cluster di proiezioni appartenenti al Bin 1.  $\delta$  è il gap angolare tra proiezioni adiacenti nel Bin 1;  $\Delta$  è la traslazione angolare del gantry in un ciclo respiratorio.

Fonte: Adattata da Cooper *et al.*, 2013

### 1.3.3 Binning

Per generare un set di dati 4D CBCT basato su una data fase del respiro, è necessario suddividere le proiezioni acquisite in Bin respiratori – ovvero contenitori – in base all'istante in cui viene acquisita la proiezione durante il ciclo respiratorio. Il segnale surrogato viene utilizzato per distribuire le proiezioni acquisite nei corrispettivi stati stazionari del respiro, basandosi su due diversi parametri: ampiezza e fase.

Nel binning in ampiezza, le immagini sono raggruppate in base all'ampiezza del corrispondente segnale respiratorio, mentre nel binning in fase si distribuiscono le immagini in base alla fase del ciclo respiratorio, a prescindere dall'ampiezza raggiunta. Entrambi gli approcci hanno associati vantaggi e limitazioni; alcuni studi<sup>48-49</sup> hanno dimostrato che il metodo di ordinamento basato sull'ampiezza è più accuratamente correlato alla posizione del target, mentre il metodo in fase ha riportato buoni risultati per pazienti con un modello di respirazione più riproducibile.

Definiamo con il termine *finestra di binning* il numero di proiezioni all'interno di un cluster di proiezioni per una data fase respiratoria. L'ampiezza di tale finestra influenza il movimento residuo dei volumi nelle ricostruzioni delle singole fasi respiratorie.

### 1.3.4 Algoritmi di ricostruzione 4D CBCT

Esiste una variante dell'algoritmo FDK, utilizzata nella pratica clinica specificatamente per le acquisizioni 4D CBCT. L'algoritmo in questione prende il nome di 4DFDK<sup>50</sup>: a differenza del precedente, solo alcune proiezioni acquisite in una specifica fase respiratoria vengono filtrate e retroproiettate – ovvero le proiezioni all'interno del Bin respiratorio.

Un altro algoritmo utilizzato per ridurre l'artefatto da movimento prende il nome di McKinnon-Bates<sup>51</sup> (MKB). Questa tecnica prevede inizialmente la ricostruzione dei volumi tramite i due algoritmi 3DFDK e 4DFDK. In particolare, viene ricostruito il volume  $j$ -esimo relativo alla  $j$ -esima fase respiratoria tramite il 4DFDK, selezionando quindi solo le proiezioni acquisite in diverse angolazioni  $\theta_j$  durante la  $j$ -esima fase del respiro. Vengono poi simulate le proiezioni 2D, dette *Digitally Reconstructed Radiographs* (DRR), alle angolazioni  $\theta_j$  dalla ricostruzione 3DFDK e poi ricostruiti i volumi  $j$ -esimi 4DFDK simulati tramite le DRR ottenute. Questi volumi simulati vengono sottratti dai veri volumi relativi alla  $j$ -esima fase 4DFDK, in modo da produrre un volume differenza relativo alla specifica fase. Infine, il volume differenza viene scalato e sottratto dalla ricostruzione 3DFDK per produrre il volume MKB relativo alla  $j$ -esima fase del respiro. Questa tecnica viene in realtà implementata dagli autori calcolando differenze tra le proiezioni anzi che tra volumi. Dillon *et al.*<sup>52</sup> riportano una versione modificata utilizzando le differenze tra volumi per superare possibili errori di overflow. Tecniche più avanzate prevedono la compensazione del movimento respiratorio combinando gli algoritmi di ricostruzione sopracitati con la stima di campi vettoriali ottenuti tramite DIR (Deformable Image Registration) tra i volumi 4D della CT di pianificazione del trattamento, in modo da stimare le traiettorie secondo cui riproiettare le immagini 2D delle acquisizioni. Otteniamo così gli algoritmi “Motion Compensated FDK”<sup>53</sup> (MCFDK) e “Motion Compensated MKB”<sup>52</sup> (MCMKB).

Gli approcci iterativi, invece, si basano sulla risoluzione di un problema di ottimizzazione tramite l'impiego di termini di regolarizzazione, con lo scopo di diminuire la sparsità dei dati. Questa tipologia di algoritmi viene impiegata principalmente per cercare di ridurre il tempo di acquisizione dei volumi e quindi la dose ionizzante diretta al paziente; ciò si traduce in ricostruzioni con basso SNR quando si utilizzano metodi di ricostruzione standard – come FDK. Un esempio è l'algoritmo “Simultaneous Algebraic Reconstruction Technique”<sup>54</sup> (SART) che si basa su una tecnica iterativa che ha come scopo la risoluzione simultanea delle equazioni di un sistema algebrico tramite l'applicazione di termini correttivi opportunamente pesati ad ogni iterazione. Seppure questi metodi forniscano solitamente una buona qualità delle immagini, la ricostruzione dei volumi richiede tempi di elaborazione maggiori, per questo motivo viene spesso preferito l'utilizzo di FDK.

## 1.4 OBIETTIVO DELLO STUDIO

Come già discusso nei paragrafi precedenti, la tecnica di gating per la somministrazione del trattamento adroterapico si rivela essere la scelta più sicura per l'efficacia della terapia; tuttavia, richiede una conoscenza il più accurata possibile della posizione del target all'interno della finestra di gating. La 4D CT di pianificazione risulta fondamentale per la creazione di un piano di trattamento gated che non sia inficiato dal movimento intra-frazione. In aggiunta, un modello di stima indiretta della posizione del tumore come quello di Meschini permette di validare questo tipo di trattamento. Tuttavia, come indicato dalla letteratura, anche le variazioni anatomopatologiche inter-frazione necessitano di una compensazione. Un'immagine anatomica in-room e correlata al respiro del paziente è quindi necessaria per garantire la precisione di qualsivoglia metodologia di valutazione o adattamento di piani di trattamento radioterapici gated.

La sala centrale di CNAO dispone di un sistema custom di imaging in-room CBCT compatibile con la produzione di immagini volumetriche correlate al segnale respiratorio. Tuttavia, non è ancora stato definito un protocollo di acquisizione adeguato. In particolare, riguardo all'ampiezza della finestra di binning delle proiezioni, al tipo e al tempo di acquisizione per raggiungere una qualità immagine accettabile. Sempre tenendo in considerazione la dose non terapeutica aggiuntiva somministrata al paziente a causa della durata dell'acquisizione.

Lo scopo di questa tesi esplorativa è quello di fornire una procedura di acquisizione 4D CBCT compatibile con l'ambiente CNAO e con la sua procedura clinica.

Nel capitolo 2 verrà descritta la parte sperimentale che porterà alla definizione di un protocollo di acquisizione 4D CBCT utilizzabile a CNAO: verranno in primo luogo simulate delle acquisizioni e ricostruzioni di un fantoccio digitale tramite i parametri geometrici del sistema CBCT presente in sala centrale, per poi passare a vere e proprie acquisizioni di un fantoccio geometrico presso CNAO. Per i due tipi di analisi verranno ricostruiti dei volumi CBCT dati dal contributo progressivo di più acquisizioni e con finestre di binning di ampiezza variabile.

L'analisi di acquisizioni e ricostruzioni di un fantoccio anatomico digitale ha due scopi principali: il primo, è quello di poter condurre dei test preliminari potendo variare e ottimizzare le condizioni di acquisizione delle proiezioni; il secondo consiste nel poter confrontare la strategia di acquisizione proposta in letteratura con quella attualmente implementabile a CNAO, ovvero lasciando inalterati i valori di frequenza e velocità di acquisizione attualmente utilizzati nella pratica clinica per la 3D CBCT.

Successivamente verranno calcolate sui volumi ricostruiti alcune metriche volte a valutare la qualità dell'imaging in relazione al numero di acquisizioni utilizzate per ricostruire il dato volume. In base all'ampiezza della finestra di binning utilizzata per ogni ricostruzione verrà anche valutato il movimento residuo di alcune regioni di interesse. Nel capitolo 3, sulla base dei risultati ottenuti, verranno stabiliti i parametri di acquisizione ottimali per l'imaging 4D a CNAO.

## 2 CAPITOLO 2: MATERIALI E METODI

### 2.1 FANTOCCIO DIGITALE XCAT

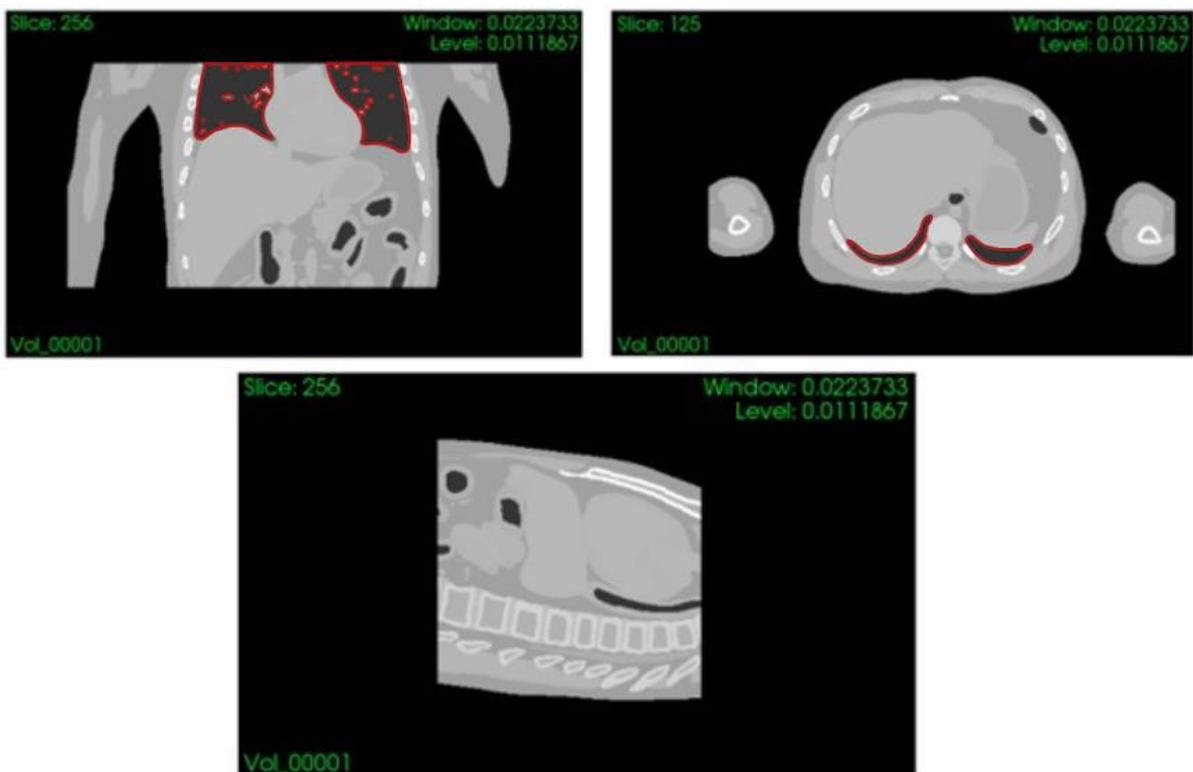
Si è ritenuto opportuno iniziare l'analisi tramite l'utilizzo di un fantoccio anatomico digitale, strumento utile per il test, la valutazione e il confronto delle tecniche CBCT. La simulazione di immagini utilizzando fantocci digitali generati al computer offre un approccio pratico per valutare e determinare tecniche di imaging ottimizzate, fornendo un modello virtuale dell'anatomia e della fisiologia del paziente e quindi un *ground truth* (GT) utile per la valutazione e il miglioramento dei parametri utilizzati per l'imaging.

#### 2.1.1 Descrizione del fantoccio

Il fantoccio digitale XCAT (eXtended Cardiac-Torso)<sup>55</sup> utilizzato fornisce una simulazione di dati anatomici 4D di un torso di un paziente, con una risoluzione adeguata alle modalità di imaging a raggi-X e risonanza magnetica. Il movimento respiratorio risolto nel tempo è stato incorporato nel fantoccio tramite un modello respiratorio parametrico e flessibile, basato sulle meccaniche respiratorie<sup>56</sup> e sull'analisi di set di dati respiratori che possono essere inseriti dall'utente per modellare tipologie diverse di respiro. Nello specifico, sono state utilizzate le simulazioni dei volumi CT del modello XCAT, caratterizzate da 512 slice di grandezza 250×512 pixel nella vista coronale e dimensioni del pixel pari a 1×1 mm. Sono stati, quindi, ricavati 720 volumi CT rappresentativi di 720 fasi stazionarie del surrogato respiratorio di George *et al.*<sup>57</sup> – di cui parleremo nel capitolo 2.1.3 – che verrà utilizzato per tutte le successive analisi riguardanti il fantoccio XCAT.

## 2.1.2 Definizione ROI

A partire dai volumi CT, si è definita una regione di interesse (Region Of Interest, ROI) tridimensionale del volume polmonare. La segmentazione della zona polmonare è stata eseguita tramite sogliatura sui volumi CT, che presentano valori HU simulati e quindi discreti per ogni tessuto. Le maschere sono poi state adattate al FOV dei volumi CBCT – ottenuti secondo la metodologia descritta nei prossimi paragrafi. Tra i possibili organi a disposizione, è stata scelta una ROI polmonare sia perché di particolare interesse nell’ambito della gestione del movimento respiratorio residuo nell’adroterapia tramite gating, sia in quanto facilmente riconoscibile grazie ai suoi bassi valori HU rispetto agli organi circostanti.



**Figura 6** Immagini CT del fantoccio anatomico digitale XCAT, in ordine: piano coronale, piano trasversale e piano sagittale. In rosso, è stata evidenziata la ROI polmonare, non visibile sul piano sagittale.

### 2.1.3 Simulazione surrogati respiratori

Il dataset respiratorio da cui sono stati generati i volumi CT XCAT proviene dalle registrazioni su pazienti eseguite da George *et al.*<sup>58</sup> Il segnale è composto da 720 campioni acquisiti tramite un sistema ottico chiamato *Real-time Position Management* in grado di tracciare il movimento antero-posteriore di alcuni marcatori riflettenti posti su una scatola posizionata sull'addome del paziente. Imponendo al fantoccio XCAT i parametri del dataset respiratorio, sono stati ottenuti 720 volumi CT caratterizzati, in particolare, da un movimento medio del fegato come definito da Meschini *et al.*<sup>20</sup>

Si è poi passati all'ottenimento dei surrogati respiratori sulla base dei quali verranno simulate le acquisizioni. In questo caso si è deciso di analizzare tre tipologie di tracce respiratorie simulate a partire dal dataset respiratorio di George *et al.*

I segnali surrogati sono caratterizzati da un'irregolarità crescente:

- **Respiro regolare:** sono stati selezionati 14 campioni dal dataset respiratorio di partenza, facenti parte di un unico respiro completo. Il respiro è stato poi ripetuto 8 volte all'interno di una singola traccia, generando in questo modo un segnale respiratorio composto da circa 120 campioni. Modificando la fase iniziale del respiro periodico appena generato in maniera equispaziata dalla prima fase all'undicesima tra le 14 disponibili, si sono creati 6 segnali surrogati respiratori costanti relativi alla simulazione di 6 diverse acquisizioni.
- **Respiro verosimile:** partendo dagli stessi 14 campioni selezionati precedentemente, sono stati generati respiri di durata e ampiezza minore variando questi due parametri in maniera casuale. Concatenando i respiri così generati si è ottenuta una traccia respiratoria composta sempre da circa 120 campioni e circa 11 respiri completi di ampiezza e durata variabile. Anche in questo caso si sono generate 6 segnali surrogati variando la fase iniziale della traccia respiratoria inizialmente creata.
- **Respiro irregolare:** in questo caso si sono utilizzati tutti i 720 campioni disponibili dal dataset respiratorio di George *et al.* dividendolo in 6 parti da 120 campioni ciascuna.

Successivamente si è calcolato un indice di irregolarità per ogni tipologia di respiro. L'indice si basa sul calcolo del *Root Mean Square Error* (RMSE) di ogni ciclo respiratorio  $Cycle_i$  rispetto

al respiro medio  $Cycle_{average}$  della traccia in questione e ricavare la percentuale di cicli respiratori con RMSE maggiore di 2 mm, come riportato in Paganelli *et al.*<sup>59</sup>.

$$RMSE(i) = \frac{\sqrt{\sum_{i=1}^n (Cycle_i - Cycle_{average})^2}}{n}$$

$$\%irregularity = \frac{n \text{ with } RMSE > 2 \text{ mm}}{n}$$

I respiri sono stati quindi normalizzati sia in fase che in ampiezza rispetto al respiro massimo per il calcolo dell'RMSE. Per la traccia a respiro regolare, essendo caratterizzato dalla ripetizione dello stesso respiro, l'indice di irregolarità associato alle 6 acquisizioni concatenate risulta essere dello 0%. Si è ottenuto un indice di irregolarità dell'1.84% per la traccia a respiro verosimile e 55.81% per la traccia a respiro irregolare.

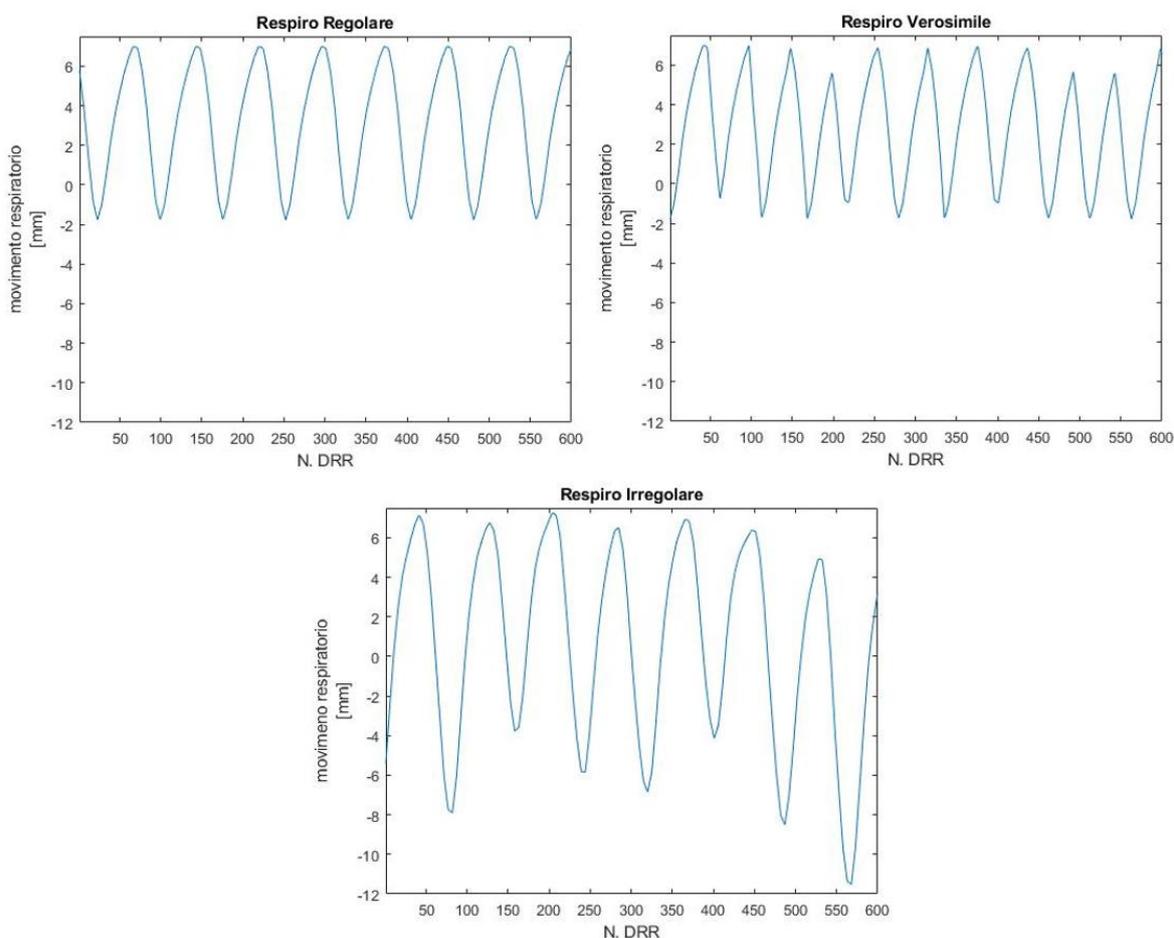
A questo punto si è passati alla generazione delle proiezioni CBCT. Per le prime due tipologie di respiro sono state ottenute le DRR dei 14 volumi CT utilizzando i parametri geometrici del sistema CBCT presente a CNAO menzionati nel capitolo 1.1.2, simulando, quindi, 600 proiezioni CBCT per ognuna delle 14 fasi respiratorie nonché il numero di proiezioni standard acquisite durante una scansione 3D CBCT full fan a CNAO. Ogni proiezione all'interno di ogni surrogato respiratorio ha quindi associato un angolo di acquisizione, da 110° a -110°.

## Simulazione delle acquisizioni

Sono state create 6 acquisizioni CBCT simulate per ogni tipologia di segnale respiratorio. Per ognuna delle 120 fasi presenti all'interno di ogni surrogato respiratorio, sono stati selezionati cluster da 5 DRR, fino a creare una cartella di acquisizione contenente 600 DRR ordinate in base all'informazione angolare associata.

Un procedimento simile è stato adottato per simulare le 6 acquisizioni CBCT del respiro irregolare, tuttavia, per limitare i tempi computazionali, per ognuna delle 120 fasi di ogni acquisizione – e quindi, in questo caso,  $120 \times 6$  volumi CT diversi – è stato ricavato il solo cluster di DRR relativo alla fase respiratoria in esame.

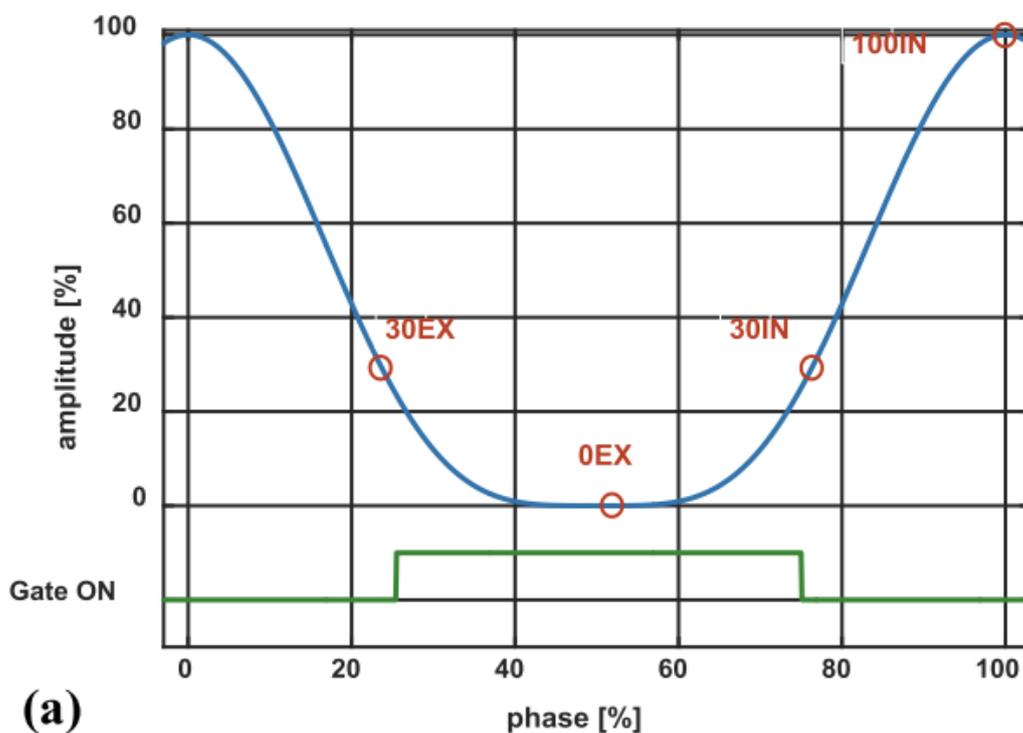
In sintesi, a processo ultimato sono state simulate 6 acquisizioni di proiezioni CBCT con relativa informazione angolare, utilizzando l'assetto geometrico presente in sala di trattamento centrale a CNAO, per ognuna delle 3 tipologie di andamento respiratorio.



**Figura 7** Prima acquisizione delle tre tipologie di respiro. In alto a sinistra: respiro regolare; in alto a destra: respiro verosimile; in basso: respiro irregolare.

## 2.2 RICOSTRUZIONI XCAT

Dopo aver simulato le acquisizioni CBCT si è passati alla ricostruzione dei volumi. Come suggerito da Meschini *et al.*<sup>20</sup>, sono state ricostruite 4 fasi del ciclo respiratorio. Fine esalazione (*end exhale* – EE), usata per la pianificazione del trattamento gating a CNAO; fine inalazione (*end inhale* – EI), necessaria per la valutazione dell’ampiezza del movimento respiratorio; due fasi intermedie simmetriche, relative al 30% dell’ampiezza massima durante l’esalazione e al 30% dell’ampiezza massima durante l’inalazione (30%E, 30%I), utilizzate per testare il metodo di valutazione del movimento residuo all’intero della finestra di gating<sup>60</sup>. D’ora in poi, i passaggi che verranno descritti per la ricostruzione dei volumi saranno eseguiti allo stesso modo per tutte le simulazioni delle 3 tracce respiratorie.



**Figura 8** Rappresentazione schematica di un segnale respiratorio (curva blu); in rosso le quattro fasi respiratorie in esame. In verde durata massima della finestra di gating.

Fonte: Meschini *et Al*, 2017

Per valutare come il contributo di cluster di proiezioni provenienti da più acquisizioni influenzino la qualità dei volumi ricostruiti, si è deciso di ricostruire 6 volumi per fase respiratoria aggiungendo a ciascuno in maniera progressiva il contributo delle proiezioni

derivanti dalle 6 acquisizioni in successione: la prima ricostruzione conterrà il contributo dei cluster di proiezioni derivanti dalla prima acquisizione, la seconda ricostruzione conterrà quelli derivanti dalla prima e dalla seconda acquisizione e così in avanti fino ad arrivare alla sesta ricostruzione, che conterrà il contributo dei cluster di proiezioni di tutte e 6 le acquisizioni.

### 2.2.1 Binning

A partire dai surrogati respiratori relativi ad ognuna delle acquisizioni simulate, si sono estratti dei cluster di proiezioni centrati nella fase respiratoria che si intende ricostruire – il numero di proiezioni per cluster verrà discusso nel paragrafo successivo. Sono quindi state create 6 cartelle di ricostruzione per ogni fase respiratoria, aggiungendo ad ognuna i relativi cluster di proiezioni derivanti dalle 6 acquisizioni progressive come indicato sopra.

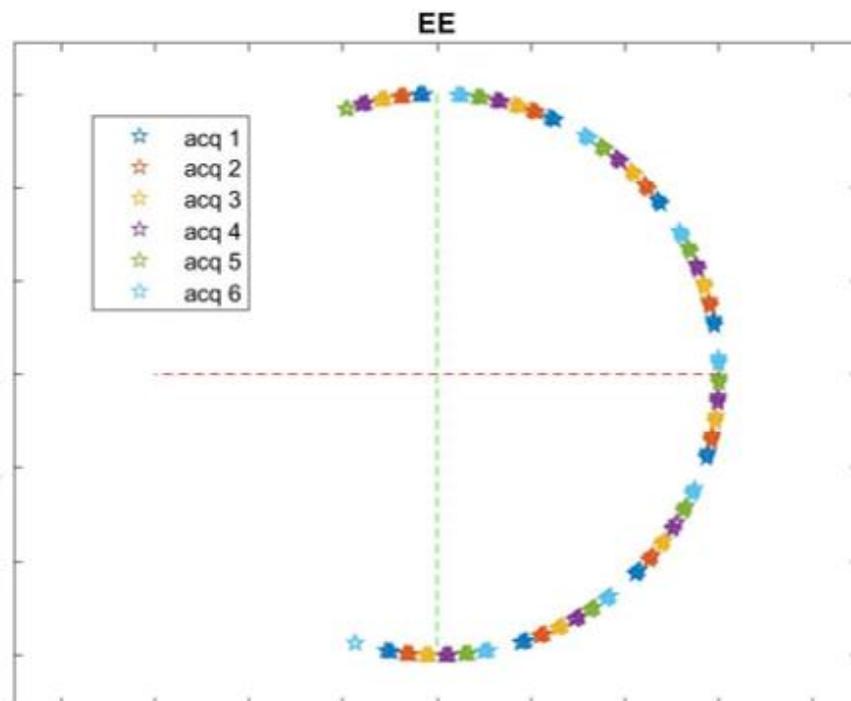
Essendo le 600 proiezioni disposte in maniera ordinata all'interno della cartella di ogni acquisizione, per identificare l'indice delle proiezioni da prelevare per ogni fase respiratoria è stato necessario interpolare i surrogati respiratori in modo che fossero composti da 600 campioni, e che quindi ogni campione del surrogato corrispondesse ad una proiezione dell'acquisizione. A questo punto si sono ricavati in primo luogo gli indici relativi alla fase di EE e alla fase EI. Una volta prelevati i cluster di proiezioni corrispondenti, si è passati all'identificazione degli indici appartenenti alle fasi simmetriche 30%E e 30%I, calcolando il 30% dell'ampiezza della curva di esalazione e di inalazione rispettivamente.

### 2.2.2 Ampiezza finestra di Binning

L'ampiezza della finestra di binning influenza sia la qualità dell'imaging della ricostruzione che il movimento residuo del target nel volume ricostruito. Cluster con finestra di ampiezza maggiore permettono di ricostruire volumi con il contributo di più proiezioni, diminuendo i problemi di aliasing e migliorando contrasto e rapporto segnale rumore. Tuttavia, selezionare

più proiezioni nell'intorno della fase respiratoria in esame implica aggiungere un contributo di movimento residuo maggiore alla ricostruzione.

Per valutare l'influenza dell'ampiezza del cluster di proiezioni, si è deciso di ricostruire i volumi CBCT adottando tre finestre di ampiezza 5, 15 e 25 proiezioni per cluster. È importante notare che per il fantoccio XCAT le acquisizioni sono state simulate aggiungendo 5 proiezioni derivate dalla *forward projection* di ogni singola fase del respiro; perciò, per le ricostruzioni eseguite tramite cluster di 5 proiezioni non vi è movimento residuo delle strutture anatomiche ricostruite. In Figura 9 sono stati riportati i cluster di proiezioni selezionati per la fase EE all'interno dell'arco di rotazione del macchinario per il respiro verosimile, caratterizzati da una finestra di 5 proiezioni per cluster.



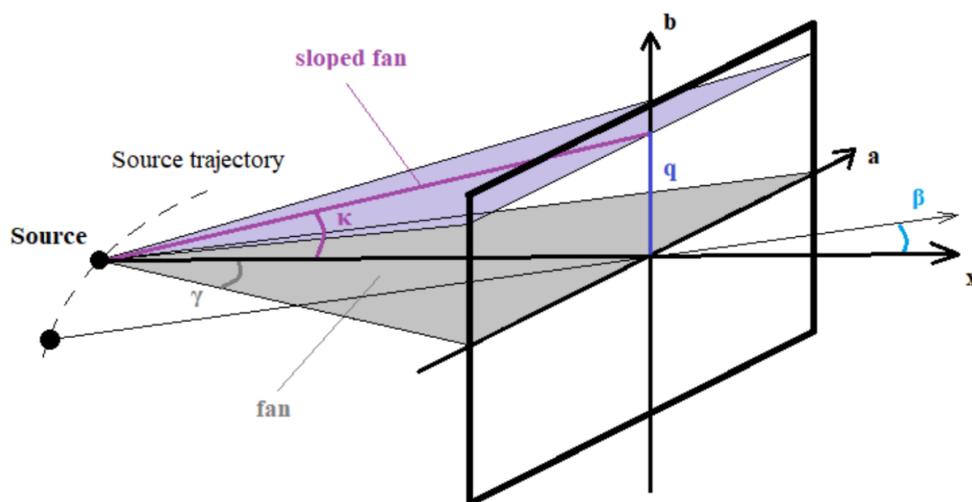
**Figura 9** Cluster di 5 proiezioni selezionati nelle diverse acquisizioni per la fase EE disposti secondo il corrispondente angolo di acquisizione.

### 2.2.3 Ricostruzione tramite algoritmo FDK

Il metodo di ricostruzione correntemente utilizzato a CNAO consiste nell'algoritmo Feldkamp-Davis-Kress<sup>37</sup> implementato in RTK e riadattato per lavorare con i dati CNAO. Il FOV delle

ricostruzioni CBCT è un cilindro isocentrico di dimensioni 204×204×220 mm con dimensione dei voxel 1×1×1 mm.

FDK è un algoritmo di approssimazione, ciò significa che, a differenza degli algoritmi esatti, il risultato della ricostruzione si discosterà leggermente dall'oggetto misurato indipendentemente dalla risoluzione di misura: infatti, FDK approssima il fascio conico con una serie di fasci di ventole lungo la direzione longitudinale, ma per angoli di cono moderati, queste differenze sono piccole e spesso accettabili, in quanto i pannelli detettori per uso medico non presentano estensioni elevate<sup>61</sup>.



**Figura 10** Geometria di ricostruzione FDK.

Fonte: adattato da Turbell, 2001

Definiamo l'angolo di proiezione come  $\beta$  e l'angolo della ventola come  $\gamma$ .  $R$  è definito come la distanza sorgente-rivelatore. I dati di proiezione si chiamano  $p(\beta, a, b)$  dove  $a$  e  $b$  sono coordinate raffigurate in Figura 10, e date da

$$a = R \cdot \tan \gamma \quad \text{e} \quad b = \frac{q}{\cos \gamma}$$

L'angolo di cono,  $k$ , è definito come

$$k = \arctan \frac{q}{R} = \arctan \frac{b}{\sqrt{R^2 + a^2}}$$

La ricostruzione è una retroproiezione filtrata molto simile all' algoritmo bidimensionale, e i dati di proiezione vengono gestiti riga per riga. Oltre alla convoluzione con il filtro a rampa  $g^p(\gamma)$  – in questo caso con finestra di Hann – viene applicato un fattore di preponderazione

$$\tilde{p}(\beta, a, b) = \left( \frac{R}{\sqrt{R^2 + a^2 + b^2}} \cdot p(\beta, a, b) \right) \cdot g^p(\gamma)$$

Il fattore di preponderazione è una correzione geometrica per i raggi che attraversano obliquamente l'oggetto: poiché la distanza da coprire è più lunga, subiscono un'attenuazione maggiore. Questo è considerato moltiplicando il loro contributo per il coseno sia dell'angolo della ventola  $\gamma$  che dell'angolo di elevazione  $k$ , infatti

$$\frac{R}{\sqrt{R^2 + a^2 + b^2}} = \frac{R}{\sqrt{R^2 + a^2}} \cdot \frac{\sqrt{R^2 + a^2}}{\sqrt{R^2 + a^2 + b^2}} = \cos \gamma \cdot \cos k$$

Le proiezioni preponderate e filtrate vengono poi retroproiettate nel volume di ricostruzione come

$$f_{FDK}(x, y, z) = \int_0^{2\pi} \frac{R^2}{U(x, y, \beta)^2} \cdot \tilde{p}(\beta, a, b) \cdot d\beta$$

Dove

$$a(x, y, \beta) = R \cdot \frac{-x \sin \beta + y \cos \beta}{R + x \cos \beta + y \sin \beta}$$

$$b(x, y, z, \beta) = z \cdot \frac{R}{R + x \cos \beta + y \sin \beta}$$

Nel caso discreto, l'integrale è naturalmente sostituito da una sommatoria lungo l'angolo di proiezione. Si noti che nelle applicazioni mediche l'angolo di proiezione può coprire un intervallo di valori inferiore a una rotazione completa – come nel caso di CNAO. Il fattore

$U(x, y, \beta)$  dipende solo dalla distanza tra la sorgente e il voxel ricostruito proiettato sul raggio centrale come

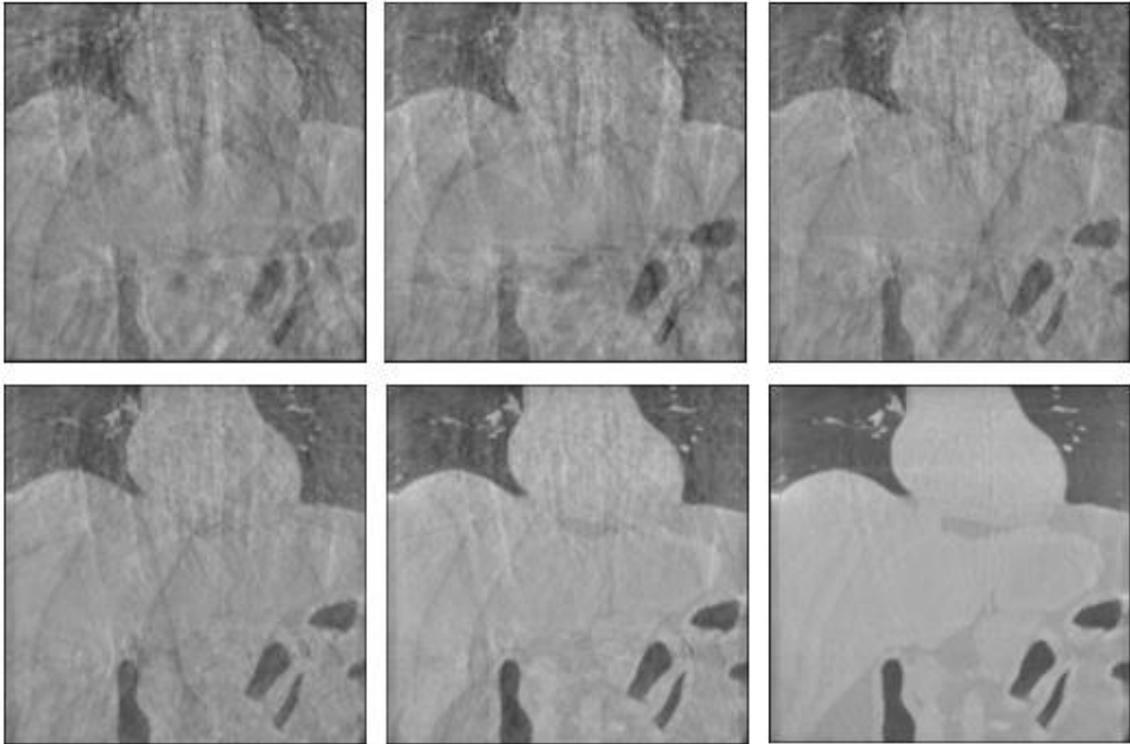
$$U(x, y, \beta) = R + x \cos \beta + y \sin \beta$$

E poi

$$\frac{R^2}{U(x, y, \beta)^2} = \frac{R^2}{(R + x \cos \beta + y \sin \beta)^2} = b^2 \cdot \frac{1}{z^2}$$

Pertanto, questo termine corregge la diminuzione dell'intensità con la distanza quadrata tra il punto focale e il voxel ricostruito proiettato sul raggio centrale, e quindi è indipendente dalla coordinata  $z$  del voxel. La versione implementata esegue anche altre correzioni, come una ponderazione delle proiezioni di immagini per gestire pannelli decentrati nella ricostruzione tomografica.

Per ogni tipologia di respiro sono quindi stati ricostruiti i 6 volumi CBCT rappresentati le quattro fasi del respiro prese in esame, utilizzando cluster di proiezioni di 3 ampiezze differenti. In Figura 11 è riportato un esempio di ricostruzione per la fase EI del respiro regolare. Per valutare il range di movimento massimo della ROI durante le acquisizioni si sono ricostruiti anche dei volumi senza binning: uno per il respiro regolare e uno verosimile, ricavato dalle proiezioni della prima acquisizione simulata; 6 per il respiro irregolare, in modo da tener conto della forte variabilità del range di movimento respiratorio nelle 6 acquisizioni. Infine sono stati ricostruiti dei volumi CBCT "statici" a partire dalle DRR ottenute per ogni fase del respiro in esame. Tali volumi verranno utilizzati come GT del fantoccio XCAT per la valutazione di diverse metriche.



**Figura 11** Slice ricostruzioni CBCT fantoccio XCAT fase EI, respiro regolare, cluster da 15 proiezioni. Contributo progressivo dei cluster provenienti dalle 6 acquisizioni.

## 2.3 SIMULAZIONE SLOW XCAT

A CNAO il dispositivo di acquisizione CBCT è calibrato in modo da avere una velocità di rotazione del gantry pari a  $5.4^\circ/s$  ed un arco di rotazione di  $220^\circ$ . Poiché l'FPD cattura le immagini a 15 Hz, l'arco di acquisizione sarà campionato con una distanza delle proiezioni intra-cluster di  $0.37^\circ$ . La distanza angolare inter-cluster, invece, dipenderà dall'ampiezza della finestra di binning e dalla velocità di rotazione del gantry. Il macchinario è attualmente utilizzato in ambito clinico per le correzioni del setup del paziente; quindi, i parametri di acquisizione non possono essere variati in quanto questo richiederebbe lunghe procedure di calibrazione dello strumento.

Lo stato dell'arte riguardo i protocolli di acquisizione 4D CBCT riporta, tuttavia, l'utilizzo di velocità di rotazioni del gantry minori e quindi tempi di acquisizione più lunghi. Tale necessità deriva dal fatto che le proiezioni acquisite nella pratica 4D CBCT sono prima distribuite nei diversi Bin respiratori e poi retroproiettate per ricostruire i volumi anatomici. Di conseguenza,

il numero di proiezioni che contribuiranno alla ricostruzione del volume sarà minore nel caso 4D CBCT rispetto al 3D CBCT in cui non viene usato il binning, a parità di tempi di acquisizione. Il rischio che ne deriva è quello di non raggiungere il numero minimo di proiezioni per garantire una qualità immagine accettabile in una singola acquisizione, e quindi dover disporre di acquisizioni multiple, andando incontro a tempi di setup maggiori e difficoltà nel gestire lo sfasamento tra le diverse acquisizioni. Per questo motivo si predilige l'utilizzo di velocità di rotazione minori e tempi di acquisizione più lunghi. O'Brien *et al.* riportano nel loro studio i parametri di acquisizione di una 4D CBCT convenzionale<sup>44</sup>, in cui viene fissato il tempo di imaging totale di 4 minuti e l'arco di rotazione del sistema CBCT, pari a 360°; la velocità di rotazione, mantenuta costante, risulta quindi essere 1.5°/s. Durante una rotazione il sistema acquisisce ad una frequenza di 5 Hz, per un totale di 1200 proiezioni.

Vista la discrepanza tra le acquisizioni 4D CBCT fatte a CNAO e lo stato dell'arte, si è deciso di confrontare la qualità immagine delle ricostruzioni ottenute tramite le acquisizioni ripetute, che definiremo *fast*, descritte nel paragrafo 2.2.3 e delle acquisizioni *slow* ottenute seguendo le linee guida a cui fa riferimento l'articolo di O'Brien.

Tuttavia, gli esperimenti di O'Brien *et al.* sono stati condotti con un dispositivo di imaging in modalità pulsatile, ciò implica che la dose radiante non terapeutica destinata al paziente non dipende dalla durata delle acquisizioni, ma dal numero di proiezioni che vengono raccolte e dunque dalla frequenza di campionamento del sistema. A CNAO il dispositivo CBCT lavora, invece, in modalità fluoroscopica. La sorgente emette in maniera continua raggi-X mentre il pannello acquisisce proiezioni con una frequenza costante. Per verificare che le acquisizioni *fast* eseguite a CNAO abbiano una qualità dell'imaging comparabile alle acquisizioni *slow* riportate in letteratura, si è deciso di simulare un'acquisizione lenta sfruttando i parametri geometrici del sistema di imaging di CNAO.

Replicare le condizioni di acquisizione descritte da O'Brien con un sistema operante in modalità fluoroscopica significherebbe destinare al paziente una dose non terapeutica – e quindi totalmente nociva – di imaging quasi 5 volte superiore a quella che caratterizza l'imaging 3D CBCT, e quindi non avrebbe senso condurre un paragone tra i due protocolli utilizzando gli stessi parametri. Per questo motivo si è deciso di mantenere come obiettivo l'acquisizione di 1200 proiezioni con frequenza di acquisizione dell'FPD a 15 Hz, dimezzando la velocità di rotazione del gantry, in modo che la dose irradiata al paziente sia paragonabile a quella di una 4D CBCT convenzionale.

I volumi *slow* relativi alle fasi respiratorie EI, 30%E, EE, 30%I, saranno poi messi qualitativamente a confronto con i corrispettivi volumi risultanti dal contributo dei cluster di proiezioni di due acquisizioni *fast*.

Poiché il numero di proiezioni acquisite sarà lo stesso per le acquisizioni *slow* e *fast*, la qualità dei volumi ricostruiti dipenderà unicamente dal gap inter-cluster, come spiegato nel capitolo 1.3.2.

### 2.3.1 Simulazione acquisizioni *slow* e *fast*

Il confronto delle due tecniche è stato eseguito utilizzando i tracciati respiratori regolare ed irregolare. Il primo, rappresenta il “caso migliore” per le acquisizioni *fast*, in quanto, essendo noto l’andamento del respiro, possiamo fare in modo che i cluster di proiezioni per ogni fase respiratoria siano equispaziati tra loro garantendo un  $\Delta$  costante. Nella pratica clinica, questo può essere implementato a CNAO tramite la sincronizzazione del sistema CBCT con il surrogato respiratorio estratto dalla cintura sensorizzata ANZAI (o ANZAI *Belt*) e tecniche di mitigazione del movimento respiratorio come la maschera termoplastica di fissazione. Il tracciato respiratorio di George *et al.* è caratterizzato da isteresi: la durata della fase di inalazione è diversa dalla durata della fase di esalazione. Per ottenere dei cluster di proiezioni equispaziati, sono state simulate due acquisizioni, utilizzando come fasi iniziali la prima e l’ottava fase rispetto alle 14 di cui è costituito il ciclo respiratorio regolare. Il respiro irregolare, di contro, rappresenta il “caso peggiore” per le acquisizioni *fast*, in cui l’irregolarità del respiro non permette di ottenere dei  $\Delta$  costanti per ogni fase ricostruita.

È stata simulata un’acquisizione *slow* per entrambe le tipologie di respiro. Per fare ciò è stata eseguita la *forward projection* dei volumi provenienti dal surrogato respiratorio di George *et al.* in maniera simile a come fatto per le acquisizioni *fast*. La differenza tra le due modalità di simulazione delle acquisizioni risiede proprio nell’etichetta contenente le informazioni angolari utilizzata per la *forward projection*. Infatti, se per le acquisizioni *fast* è stato utilizzato un file di geometria contenente le informazioni relative a 600 posizioni angolari, da 110° a -110°, per le acquisizioni *slow* sono stati interpolati gli angoli di acquisizione fino ad ottenere un totale di 1200 angolazioni, sempre nel range sopracitato. Ciò equivale nella pratica ad un

dimezzamento della velocità di rotazione del gantry. È stato poi eseguito il binning per le 4 fasi respiratorie e il processo di ricostruzione come descritto nei capitoli precedenti.

Nella Tabella 1 sono riportati i valori massimi e minimi del  $\Delta$  ottenuti per le ricostruzioni *slow* e *fast* dei respiri regolare e irregolare, in funzione della finestra di ricostruzione e della fase considerata.

Range gap inter-cluster ( $\Delta^\circ$ )		XCAT regolare			
		EI	30%E	EE	30%I
<i>slow</i>	<i>F 5</i>	12.93 – 13.32	12.93 – 13.32	12.93 – 13.46	12.93 – 13.51
	<i>F 15</i>	11.08 – 11.47	11.08 – 11.57	11.18 – 11.66	11.08 – 11.76
	<i>F 25</i>	9.33 – 9.72	9.33 – 9.58	9.33 – 9.91	9.33 – 9.86
<i>fast</i>	<i>F 5</i>	12.15 – 12.64	11.86 – 12.64	12.15 – 12.64	12.15 – 12.93
	<i>F 15</i>	8.55 – 9.04	8.26 – 9.04	8.55 – 9.04	8.55 – 9.33
	<i>F 25</i>	4.96 – 5.44	4.67 – 5.44	4.96 – 5.44	4.95 – 5.44
Range gap inter-cluster ( $\Delta^\circ$ )		XCAT irregolare			
		EI	30%E	EE	30%I
<i>slow</i>	<i>F 5</i>	12.93 – 14.77	12.93 – 14.39	12.05 – 15.16	12.39 – 14.77
	<i>F 15</i>	11.13 – 12.93	11.18 – 12.64	10.30 – 13.32	10.59 – 12.78
	<i>F 25</i>	9.33 – 11.18	9.38 – 10.79	8.51 – 11.57	8.85 – 10.94
<i>fast</i>	<i>F 5</i>	9.33 – 16.91	11.08 – 15.84	11.18 – 15.16	10.79 – 15.46
	<i>F 15</i>	5.73 – 13.32	7.48 – 12.25	7.48 – 11.57	7.19 – 11.86
	<i>F 25</i>	2.14 – 9.72	3.89 – 8.65	3.89 – 7.97	3.60 – 8.26

**Tabella 1** Range gap inter-cluster per ricostruzioni *slow* e *fast* del respiro regolare ed irregolare in funzione della finestra di binning e della fase del respiro.

## 2.4 FANTOCCIO ANZAI

Dopo aver simulato e ottenuto le ricostruzioni CBCT del fantoccio anatomico digitale XCAT, sono state eseguite nella sala centrale di CNAO alcune acquisizioni del fantoccio geometrico ANZAI.

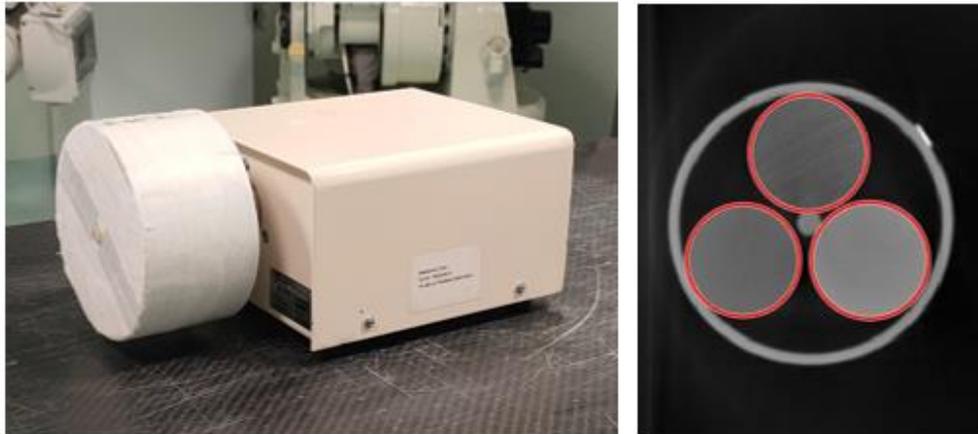
### 2.4.1 Descrizione del fantoccio

Il fantoccio ANZAI è un dispositivo fornito insieme all'*Anzai Gating System AZ-733V* dalla *Anzai Medical Co., Ltd, Tokyo, Japan*, composto da un box cilindrico al cui interno risiedono tre sfere di materiali diversi tra loro. Il box con le sfere è collegato tramite un pistone ad un *housing* contenente il meccanismo elettrico che permette di azionare il movimento del fantoccio. Il movimento consiste nella traslazione del box cilindrico lungo il proprio asse tramite due modalità: la prima fa in modo che il cilindro si muova dalla posizione di riposo – identificato come punto di EI – e il punto di massimo spostamento – identificato come EE – seguendo un andamento sinusoidale; la seconda modalità sostituisce il movimento sinusoidale con il segnale di un respiro simil-paziente. Infine è possibile impostare la velocità di movimento a 10 rpm o 15 rpm.

### 2.4.2 Definizione ROI

Come per il fantoccio XCAT, anche in questo caso sono state definite delle ROI per il fantoccio geometrico ANZAI. Sono state scelte tre ROI relative alle tre sfere contenute nel box cilindrico, queste saranno quindi segmentate nei volumi CBCT tramite una sogliatura. Il valore di soglia per l'identificazione di ogni sfera è stato ottenuto scegliendo una slice del volume CBCT derivante da un'acquisizione statica – le modalità di acquisizione saranno approfondite nel paragrafo successivo – e ricavando delle ROI bidimensionali tramite trasformata di Hough<sup>62</sup>. È

stato poi calcolato il valore medio di ciascuna delle tre ROI bidimensionali e utilizzato per scegliere le ROI sferiche dai volumi CBCT.



**Figura 12** A sinistra: fantoccio geometrico ANZAI, composto da box cilindrico e apparato motore. A destra: slice coronale del fantoccio, la circonferenza esterna corrisponde al box cilindrico; all'interno tre sfere individuate dalla rappresentazione circolare della trasformata di Hough.

### 2.4.3 Acquisizioni Presso CNAO

Le acquisizioni per il fantoccio ANZAI sono state eseguite nella sala centrale di CNAO tramite il sistema custom CBCT. In questo caso sono state prese in analisi entrambe le modalità del fantoccio, acquisendo 5 scan dell'ANZAI in modalità sinusoidale, a 10rpm, e 5 scan in modalità simil-paziente, a 15 rpm. Il fantoccio è stato collegato all'omonima cella di carico per registrare il segnale surrogato relativo all'acquisizione. Per sincronizzare l'inizio dell'acquisizione con la fase iniziale del fantoccio è stato utilizzato un segnale acustico emesso dal sistema di gating quando il box cilindrico raggiunge la fase di EE. Sono quindi state eseguite 5 acquisizioni per ogni modalità facendo in modo di azionare l'FPD in concomitanza di diverse fasi del respiro. Le acquisizioni per le due modalità del fantoccio sono state eseguite a distanza di diversi mesi l'una dall'altra. La calibrazione del macchinario CBCT è stata mantenuta costante tra le due sessioni di acquisizione, in quanto risulta essere complicata e di difficile attuazione su un macchinario in utilizzo clinico. Per l'acquisizione sinusoidale si è scelto come valore di prova di emissione, un voltaggio di 70 kV. Per l'acquisizione similtipaziente si è cercato di utilizzare i valori impiegati in ambito clinico, arrivando ad un voltaggio di 100-110 kV. Tuttavia, per questi

valori il fantoccio non risulta visibile, pertanto si è deciso di utilizzare un voltaggio di 90 kV. Le acquisizioni a 70 kV presentano quindi valori HU più elevati rispetto all'acquisizione a 90 kV per lo stesso fantoccio. Tale differenza, tuttavia, non compromette l'analisi della qualità dell'imaging, ma rappresenta solo un offset nei valori HU ottenuti.

Non essendoci una linea di sincronizzazione hardware tra l'inizio del movimento del braccio robotico e l'avvio della ricezione dei frame da parte dell'FPD – attivato da un software – le immagini non verranno catturate ad angoli riproducibili nelle acquisizioni successive, a causa dei ritardi di comunicazione e del tempo di avvio del pannello. Pertanto, utilizzando le informazioni di calibrazione, le immagini vengono etichettate in fase di esecuzione durante le acquisizioni interpolando linearmente la *look-up table* geometrica per ottenere i parametri geometrici a qualsiasi angolazione del gantry.

## 2.5 RICOSTRUZIONI ANZAI

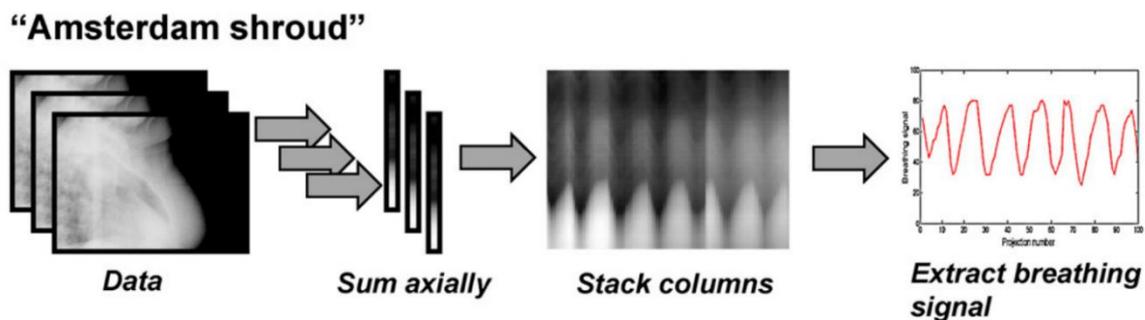
Il principio di ricostruzione utilizzato per le acquisizioni del fantoccio ANZAI è lo stesso impiegato per l'XCAT. Tuttavia, pur disponendo del segnale surrogato registrato dal sensore di pressione durante le acquisizioni, la mancanza di un sistema di sincronizzazione tra l'inizio dell'acquisizione delle proiezioni da parte dell'FDP e l'inizio della registrazione del segnale surrogato rende complessa e soggetta ad errori l'attribuzione delle proiezioni ottenute ai vari campioni del segnale. Per questo motivo si è scelto di ricavare il segnale surrogato direttamente a partire dalle proiezioni acquisite, utilizzando il metodo *Amsterdam Shroud (AS)* descritto nel successivo paragrafo.

### 2.5.1 Surrogato Respiratorio

Per prima cosa sono stati ricavati i segnali surrogati a partire dalle proiezioni acquisite a CNAO. Il metodo Amsterdam Shroud<sup>50</sup> si basa sul sommare i valori intensità delle proiezioni – relative ad un'acquisizione – lungo la direzione assiale, ottenendo quindi una singola colonna di valori

intensità per ogni proiezione. Le colonne risultanti da ogni proiezione vengono concatenate in modo da formare un “lenzuolo” – in inglese *shroud*. In Figura 13 è possibile notare come i bordi orizzontali ad alto contrasto formano un segnale respiratorio; la correlazione tra due colonne successive viene quindi elaborata ed utilizzata per rappresentare il surrogato respiratorio.

Sebbene l'approccio AS consenta l'estrazione di un segnale surrogato respiratorio dalle proiezioni CBCT, una limitazione di questo approccio è che dipende in modo significativo dalla presenza di una struttura ad alto contrasto – come il diaframma in caso di applicazione clinica – all'interno del FOV dei dati di proiezione CBCT. Inoltre, il metodo AS soffre di deriva di base nel segnale estratto, a causa dell'accumulazione di errori tra punti temporali successivi nell'immagine di Shroud e del movimento delle strutture di contrasto nell'immagine 2D a causa della rotazione dell'FPD. La maggior parte dei metodi sono progettati per generare un segnale di fase da utilizzare per il binning delle proiezioni CBCT; quindi, l'effetto di deriva nel segnale non è un problema.



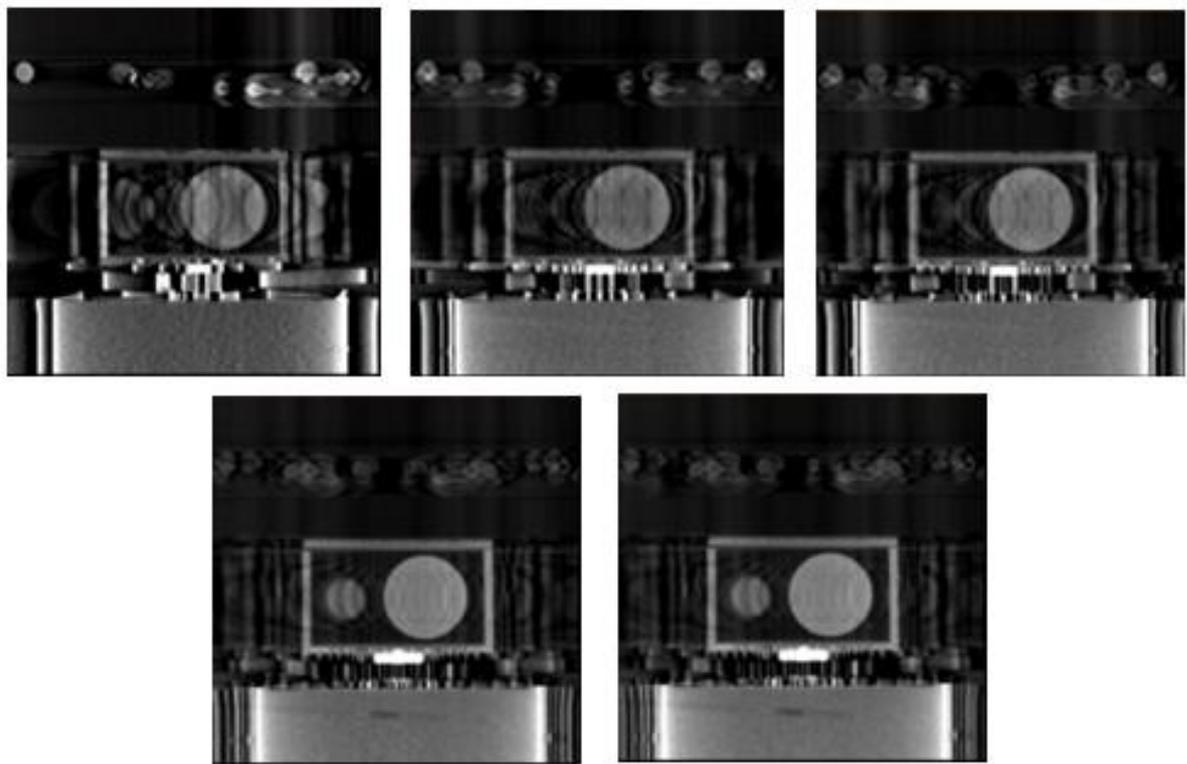
**Figura 13** Metodo Amsterdam Shroud, le proiezioni vengono sommate lungo la direzione assiale e concatenate per formare un "lenzuolo". L'informazione del contrasto tra due colonne successive viene elaborata per estrapolare il surrogato respiratorio.

Fonte: Hugo *et al*, 2021

## 2.5.2 Binning, Ampiezza Finestra di Ricostruzione e Ricostruzione

A partire dai segnali surrogati respiratori ricavati per ogni acquisizione si è eseguito il binning delle proiezioni per le fasi EI, 30%E, EE e 30%I come per le acquisizioni XCAT. Anche in questo caso sono state utilizzate finestre di 5, 15 e 25 proiezioni per ogni cluster e ricostruiti i volumi CBCT tramite l'algoritmo FDK.

Al termine del processo di ricostruzione si sono ottenuti 5 volumi per ognuna delle 4 fasi ricostruite, generati con il contributo di 3 finestre di proiezioni per cluster differenti, per un totale di 60 volumi per ogni modalità del fantoccio. Inoltre sono stati ricostruiti anche due volumi relativi alle due acquisizioni statiche dell'ANZAI che verranno utilizzate come GT per il calcolo delle metriche di qualità dell'imaging e un volume dalla prima acquisizione per ogni modalità del fantoccio senza binning, per valutare il movimento massimo del fantoccio durante l'acquisizione – è importante notare che il range di movimento del fantoccio è costante, per questo motivo è stata ricostruita solo un'acquisizione senza binning per ogni modalità del fantoccio.



**Figura 14** Slice ricostruzioni CBCT fantoccio ANZAI fase EI, modalità sinusoidale, cluster da 5 proiezioni. Contributo progressivo dei cluster provenienti dalle 5 acquisizioni.

N. proiezioni per ricostruzione	XCAT regolare			XCAT verosimile			XCAT irregolare		
	F	F	F	F	F	F	F	F	F
	5	15	25	5	15	25	5	15	25
<b>Recon 1</b>	38	113	188	53	158	263	38	113	188
<b>Recon 2</b>	78	230	380	103	309	519	78	228	377
<b>Recon 3</b>	118	350	580	153	459	770	113	333	552
<b>Recon 4</b>	158	471	780	203	609	1020	148	438	727
<b>Recon 5</b>	198	591	980	253	759	1268	188	551	910
<b>Recon 6</b>	238	711	1180	308	924	1543	223	656	1086

**Tabella 2** Numero di proiezioni usate per ricostruire la fase respiratoria EI del fantoccio XCAT in base alla finestra di binning utilizzata. I valori rimangono pressoché uguali per le altre fasi.

N. proiezioni per ricostruzione	ANZAI sinusoidale 10 rpm			ANZAI similpaziente 15 rpm		
	F	F	F	F	F	F
	5	15	25	5	15	25
<b>Recon 1</b>	34	99	164	50	150	250
<b>Recon 2</b>	69	204	338	100	297	492
<b>Recon 3</b>	104	309	513	150	442	732
<b>Recon 4</b>	134	399	663	200	592	977
<b>Recon 5</b>	167	497	826	250	742	1227

**Tabella 3** Numero di proiezioni usate per ricostruire la fase respiratoria EI del fantoccio ANZAI in base alla finestra di binning utilizzata. I valori rimangono pressoché uguali per le altre fasi.

## 2.6 METRICHE

Per valutare la qualità immagine delle ricostruzioni 4D CBCT ottenute sono state selezionate alcune metriche che prendessero in considerazione diversi aspetti legati al contenuto informativo dell'immagine. Le metriche elencate nel paragrafo di seguito sono state valutate sulle ROI identificate nei due fantocci.

### 2.6.1 Metriche globali di qualità delle ricostruzioni

#### *Signal-to-noise ratio (SNR)*

L'SNR è definito come il rapporto tra il quantitativo d'informazioni e di disturbo nell'immagine radiografica; è calcolato come

$$SNR = \frac{|m_{ROI}|}{\sigma_{ROI}}$$

Dove  $m_{ROI}$  indica il valore medio dei pixel all'interno della ROI polmonare, mentre  $\sigma_{ROI}$  ne rappresenta la deviazione standard. Se non sufficientemente elevato regioni dell'immagine che dovrebbero apparire uniformi mostreranno al contrario un'apparente granulosità.

#### *Contrast-to-noise ratio (CNR)*

Il CNR è definito come un indice di contrasto tra diverse regioni dell'immagine rispetto alla quantità di rumore; questo è calcolato come

$$CNR = \frac{|m_{ROI} - m_b|}{\sqrt{\sigma_{ROI}^2 + \sigma_b^2}}$$

Dove  $m_{ROI}$  e  $\sigma_{ROI}$  indicano il valore medio e la deviazione standard dei pixel all'interno della ROI, mentre  $m_b$  e  $\sigma_b$  sono il valore medio e la deviazione standard dei pixel nel background. Il CNR, se non sufficientemente elevato, può portare ad una riduzione del contrasto a prescindere dai parametri diretti che influenzano tale aspetto.

Per il fantoccio ANZAI è stata scelta come regione di background un volume nello sfondo contenente lo stesso numero di pixel contenuto in ogni ROI. Per il fantoccio XCAT, invece, è stato scelto il volume relativo al fegato.

### ***Mean Absolute error (MAE)***

Il MAE è definito come la media della differenza assoluta pixel a pixel tra il volume in valori HU del GT e il volume in HU delle CBCT ricostruite. Questo ci fornisce indicazioni su quanto il volume ricostruito si avvicini al GT nei valori HU. Una delle potenzialità di questa metrica è quella di fornire informazioni sull'utilizzabilità dei volumi in approcci di ART.

$$MAE = \frac{\sum_{i=1}^n |y_{GT\_i} - y_{CBCT\_i}|}{n}$$

Dove  $y_{GT\_i}$  rappresenta l'i-esimo pixel del volume del GT, mentre  $y_{CBCT\_i}$  rappresenta l'i-esimo pixel dei volumi CBCT ricostruiti.

Tale metrica verrà calcolata su tutto il volume ricostruito, al quale verrà applicata una maschera del FOV CBCT. Il MAE verrà calcolato solamente per le ricostruzioni relative al fantoccio XCAT.

### *HU Difference (HUD)*

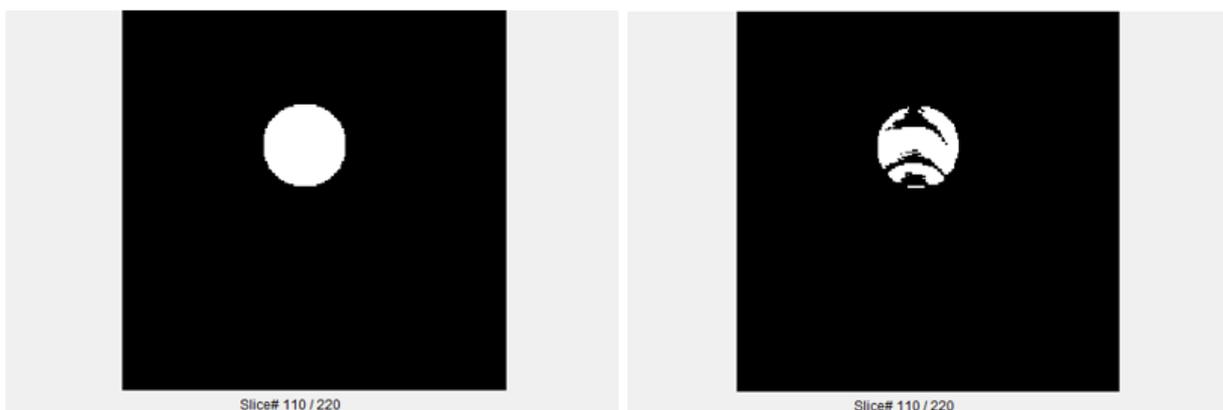
L'HUD è definito come il valore assoluto della differenza tra il valore HU medio delle ROI del GT e il valore HU medio delle ROI ottenuto volumi CBCT ricostruiti.

$$HUD = |m_{ROI\_GT} - m_{ROI}|$$

L'HUD verrà calcolato solamente per gli inserti sferici relativi al fantoccio ANZAI, insieme ai valori di deviazione standard.

### *Cross-correlation coefficient (CC)*

In teoria dei segnali la CC rappresenta la misura di similitudine di due segnali come funzione di uno spostamento o traslazione temporale applicata ad uno di essi. Partendo dai volumi normalizzati, si è passati in primo luogo alla binarizzazione dei pixel appartenenti alle ROI, scegliendo come soglia il valore massimo dei pixel delle ROI dei GT. I volumi delle ROI binarie – Figura 15 – sono stati poi trasformati in segnali monodimensionali ordinati. Infine si è ricavata la misura di somiglianza tra i pixel appartenenti alle ROI dei volumi CBCT ricostruiti rispetto ai pixel appartenenti alle ROI dei rispettivi GT.



**Figura 15** Slice di una ROI sferica del fantoccio ANZAI binarizzata: a sinistra ROI appartenente alla ricostruzione statica della fase EE – ground truth; a destra ROI appartenente alla ricostruzione CBCT della fase EE con cluster di 5 proiezioni.

Nella parte destra di Figura 15 è mostrata una ROI del fantoccio ANZAI binarizzata. La sfera in figura presenta delle zone scure circolari, tipiche dell'artefatto di aliasing per il fantoccio ricostruito. Il CC, quindi, può essere utile per valutare la presenza di tale artefatto nei volumi CBCT ricostruiti.

## 2.6.2 Valutazione gradienti metriche

Lo scopo della valutazione dei gradienti delle metriche elencate sopra è quello di evidenziare la soglia in cui il contributo dei cluster di proiezioni derivanti da ogni acquisizione inizia a non essere conveniente o inferiore rispetto all'aggiunta del gruppo di cluster di proiezioni precedente.

Tale soglia fornirà indicazioni al clinico sul numero di acquisizioni consigliate per ottenere delle ricostruzioni 4D CBCT con un'adeguata qualità immagine.

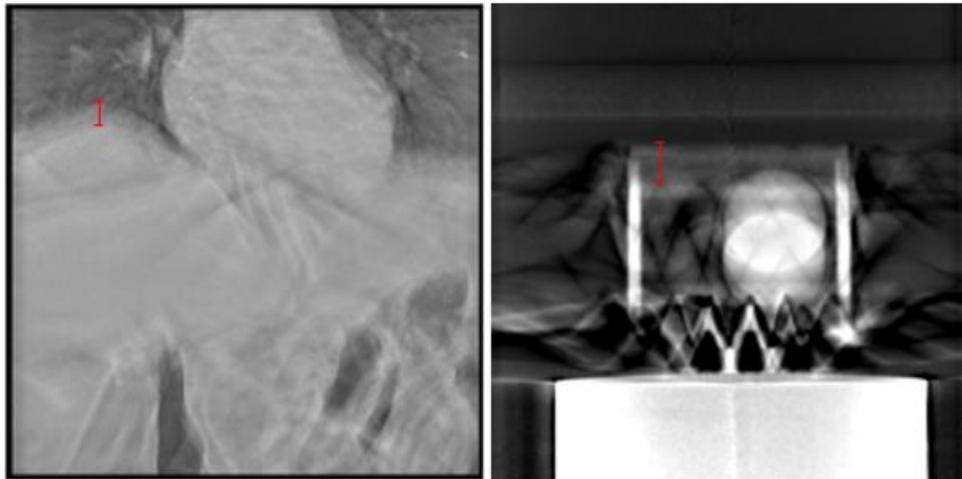
## 2.7 ARTEFATTO DA MOVIMENTO

I volumi CBCT ricostruiti sono affetti da artefatto da movimento in maniera proporzionale alla finestra di binning utilizzata nella ricostruzione. Per ogni ricostruzione contenente il contributo dei cluster di tutte le acquisizioni verrà valutato il movimento residuo di strutture di interesse dei fantocci in base al numero di proiezioni per cluster utilizzate nella ricostruzione.

### 2.7.1 Motion blurring

Con *Motion Blurring* (MB) definiamo lo spessore massimo in mm delle strutture dei fantocci nella zona affetta da movimento nelle ricostruzioni, valutato manualmente attraverso il software di visualizzazione VV<sup>64</sup>. Questa metrica ha quindi lo scopo di quantificare la “sfocatura” che

interessa tali zone. Per il fantoccio XCAT è stata selezionata la slice numero 110 nella visualizzazione coronale ed è stato valutato l'MB nella zona di transizione tra fegato e polmone. La zona di MB è caratterizzata da valori di intensità intermedi tra quelli delle due strutture e appare qualitativamente sfocata. Per il fantoccio ANZAI l'MB è stato valutato misurando lo spessore massimo della base del cilindro nel piano trasversale. A tale grandezza è stata poi sottratta l'effettivo spessore della base – pari a 7mm – ricavato dalla ricostruzione statica.



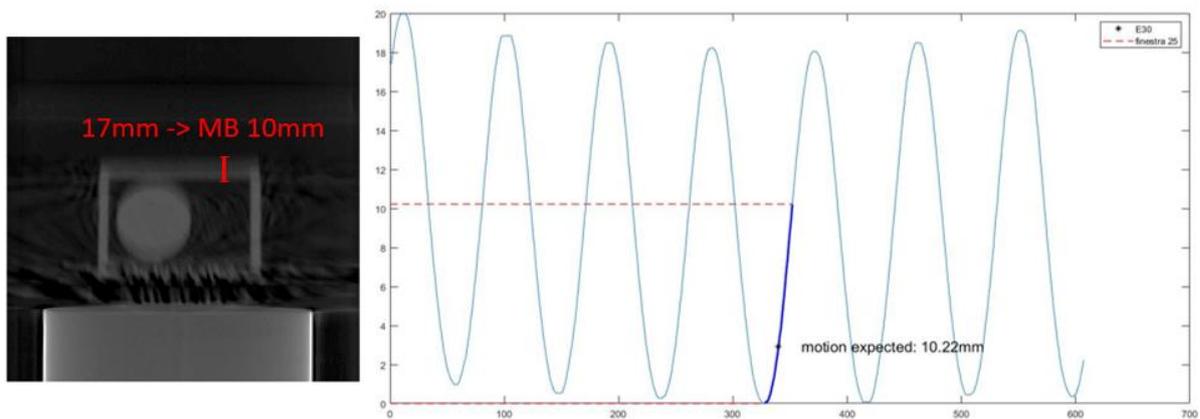
**Figura 16** A sinistra: ricostruzione No Bin della prima acquisizione con respiro irregolare XCAT; a destra: ricostruzione No Bin di un'acquisizione in modalità sinusoidale ANZAI. In rosso è evidenziato l'MB

### **Ampiezza del movimento attesa**

Avendo a disposizione il surrogato respiratorio di ogni acquisizione è possibile definire il movimento residuo atteso delle strutture dei fantocci in ogni ricostruzione, ancora prima di valutare l'MB. Ponendoci, infatti, nel centro della finestra di binning nel surrogato respiratorio, possiamo determinare il range di movimento della struttura in base al numero di proiezioni per cluster utilizzate per ricostruire.

Questa analisi può essere particolarmente utile per verificare la correttezza delle ricostruzioni realizzate in questo studio, ma può fornire anche importanti informazioni in fase di pianificazione del trattamento sul movimento residuo del target atteso in base alla finestra di binning scelta e al surrogato respiratorio registrato prima della somministrazione.

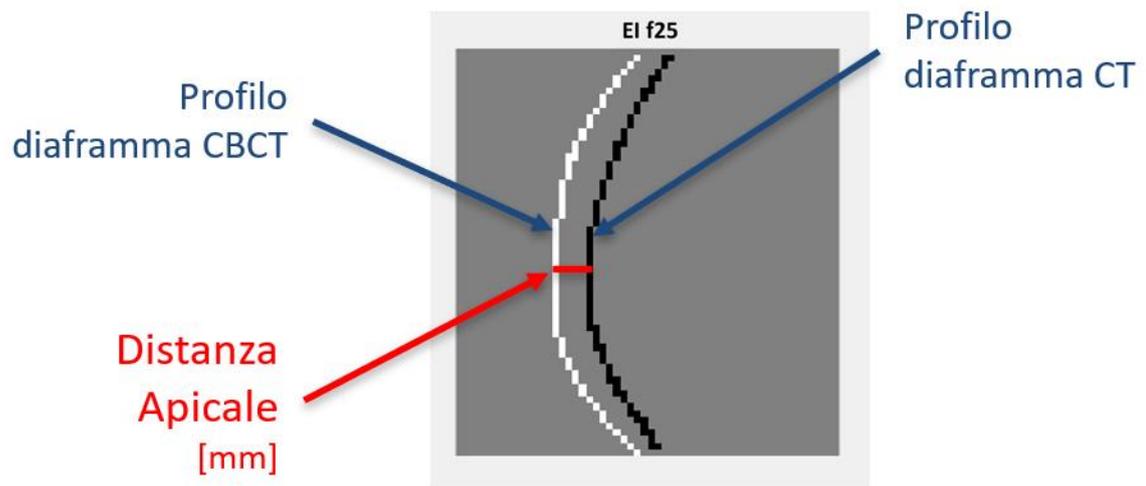
In Figura 17 è riportato un esempio di verifica tra il movimento atteso calcolato a priori tramite il surrogato respiratorio AS relativo alla prima acquisizione e l'MB calcolato manualmente da VV. Il movimento atteso è stato calcolato per la fase 30%E con fantoccio in modalità sinusoidale relativamente ad una finestra di binning pari a 25 proiezioni per cluster, ed è pari a 10.22 mm. È stata quindi valutato l'MB della corrispondente ricostruzione – ricostruzione 5, nonché ottenuta grazie al contributo di 5 acquisizioni –, ricavando uno spessore massimo nella zona di movimento pari a 17 mm, e quindi un MB di 10 mm togliendo lo spessore del cilindro.



**Figura 17** Confronto tra movimento atteso – a destra – e MB calcolato manualmente attraverso il software di visualizzazione VV – a sinistra.

## 2.7.2 Distanza Apicale (DA)

Data la conformazione anatomica del fantoccio XCAT, insieme all'MB si è scelto di valutare un'altra metrica. Per Distanza Apicale (DA) definiamo la massima distanza tra profilo del diaframma – identificato come il profilo di separazione tra fegato e polmoni – CBCT affetto da artefatto da movimento e profilo del diaframma nella CT media della fase corrispondente. La Figura 18 riporta un esempio di calcolo della DA. È stata scelta la slice 110 della vista coronale dei volumi e ritagliata in modo che mettesse in evidenza la zona del diaframma. Successivamente le slice CT sono state segmentate tramite sogliatura in modo da ricavare il profilo medio del diaframma relativo ad ogni fase senza movimento. Le slice CBCT sono invece state segmentate manualmente. Confrontando la posizione degli apici dei due diaframmi si è ricavata la DA per ognuna delle 4 fasi del respiro.



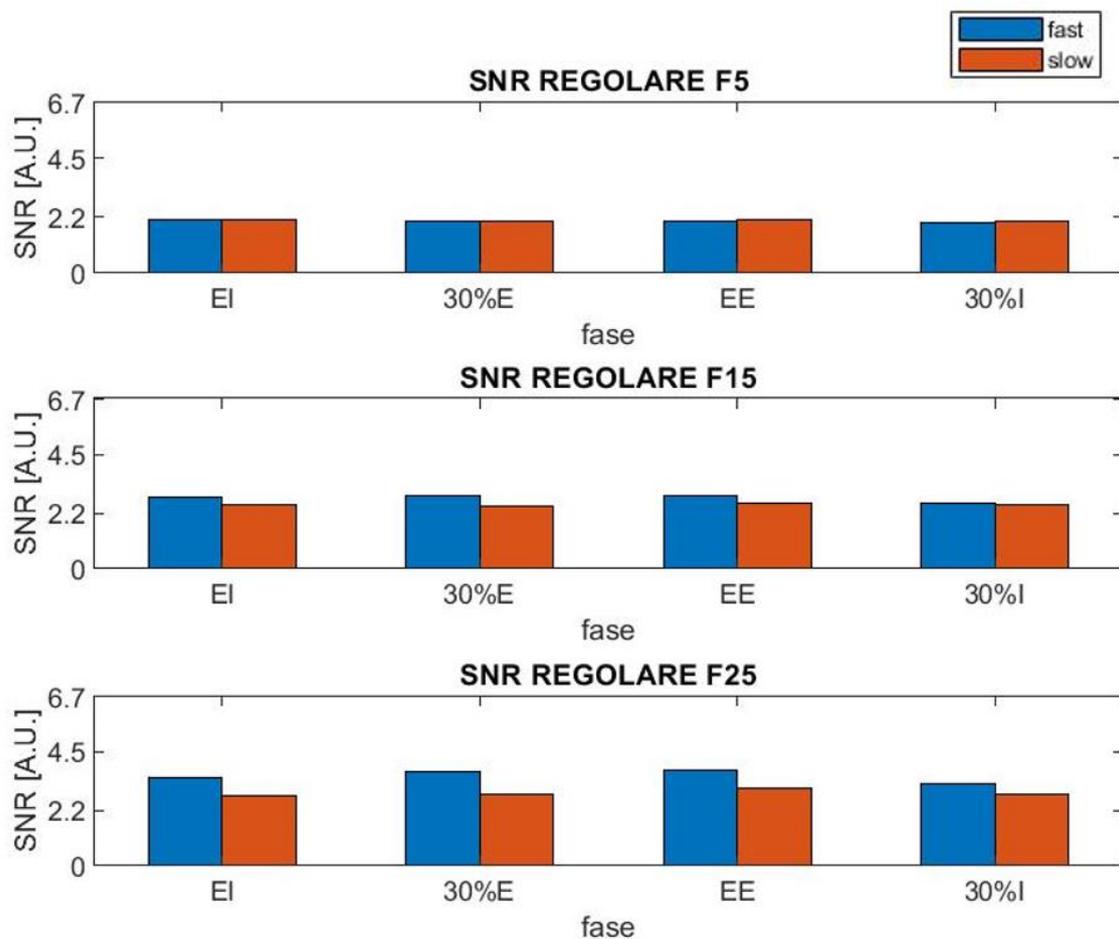
**Figura 18** Calcolo Distanza Apicale per la ricostruzione della fase EI con finestra di binning a 25 proiezioni. In bianco il profilo del diaframma CBCT, in nero il profilo del diaframma CT.

# 3 CAPITOLO 3: RISULTATI E DISCUSSIONE

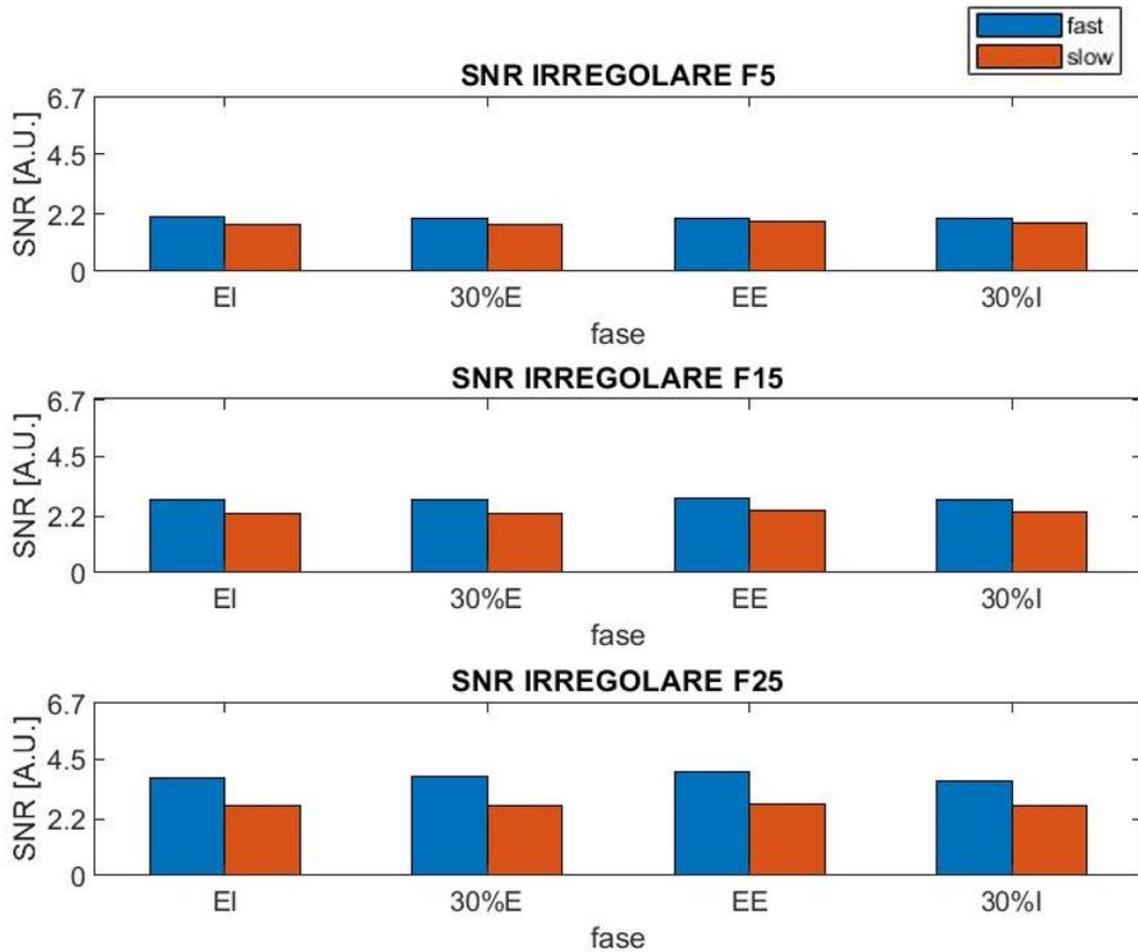
## 3.1 METRICHE GLOBALI XCAT SLOW vs. FAST

### 3.1.1 Signal-to-Noise Ratio

Di seguito sono stati riportati a confronto i risultati dell'SNR relativi alla ricostruzione dei volumi acquisiti in modalità *fast* – in blu – e in modalità *slow* – in rosso –, in funzione della fase ricostruita e della finestra di binning. I grafici si dividono in due gruppi, il primo per il respiro regolare, il secondo per quello irregolare.



**Figura 19** Confronto SNR tra volumi acquisiti in modalità fast - in blu - e slow - in rosso - per il respiro regolare. I risultati sono riportati per le tre finestre di binning.



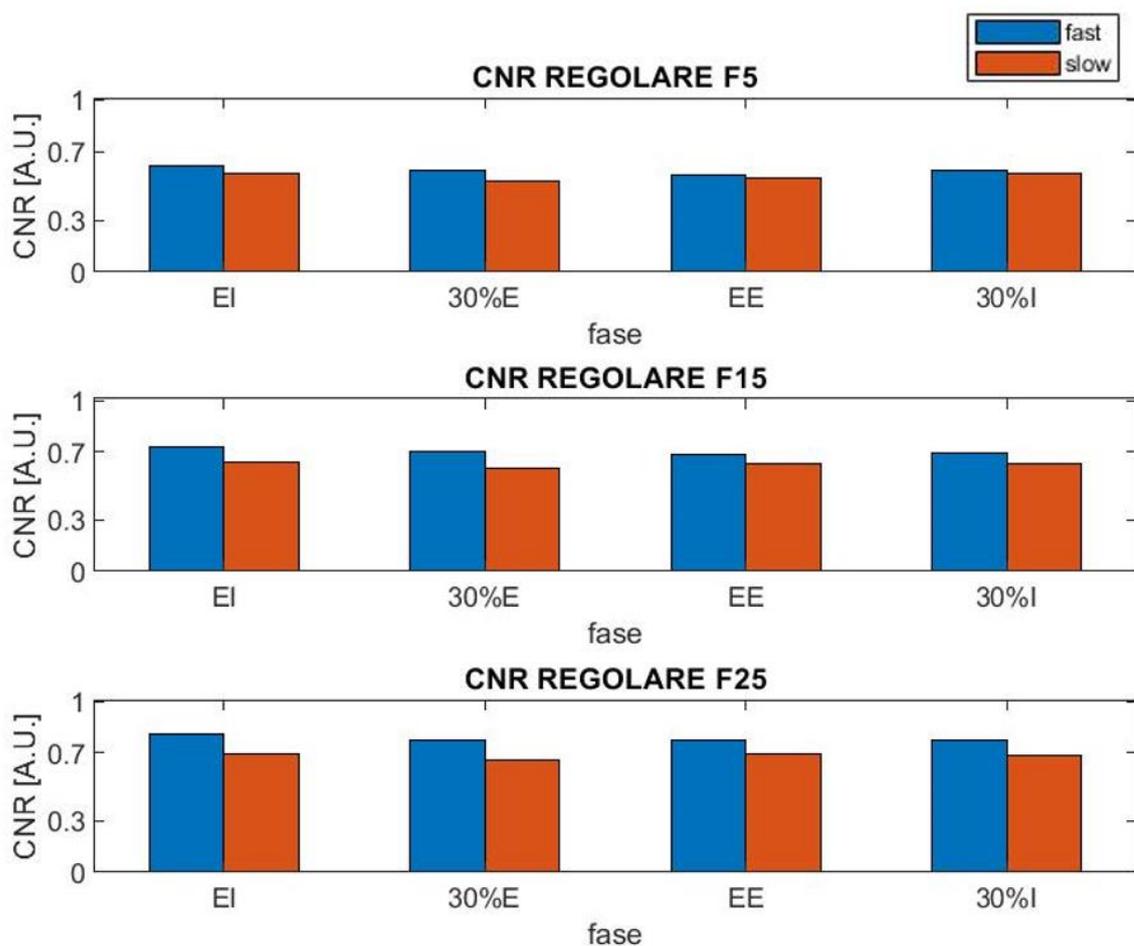
**Figura 20** Confronto SNR tra volumi acquisiti in modalità fast - in blu - e slow - in rosso - per il respiro irregolare. I risultati sono riportati per le tre finestre di binning.

I valori di SNR per entrambe le tipologie di respiro sono maggiori per il caso *fast* rispetto al caso *slow* per ogni fase e finestra di binning. Gli unici valori che si discostano da questo trend sono quelli relativi alla finestra di binning a 5 proiezioni per cluster di entrambi i respiri. In questo caso, infatti, la qualità delle ricostruzioni *fast* è comparabile a quella delle ricostruzioni *slow*, con una leggera preferenza per le ricostruzioni *fast* per il respiro irregolare. Notiamo, tuttavia, che all'aumentare della finestra di binning, aumenta la differenza tra i valori SNR della modalità *fast* rispetto a quella *slow*. Tale comportamento può essere spiegato analizzando l'andamento del gap inter-cluster –  $\Delta$  – all'aumentare della finestra di binning nelle ricostruzioni *fast* e nelle *slow*. Com'è possibile verificare dalla Tabella 1, il  $\Delta$  massimo subisce un'ovvia riduzione all'aumentare della finestra di binning. Tale riduzione, tuttavia, è maggiore nelle acquisizioni *fast* che in quelle *slow*. Questo accade in quanto l'aumento di velocità nella rotazione del gantry fa sì che all'interno dello stesso cluster, le proiezioni abbiano un  $\delta$  maggiore

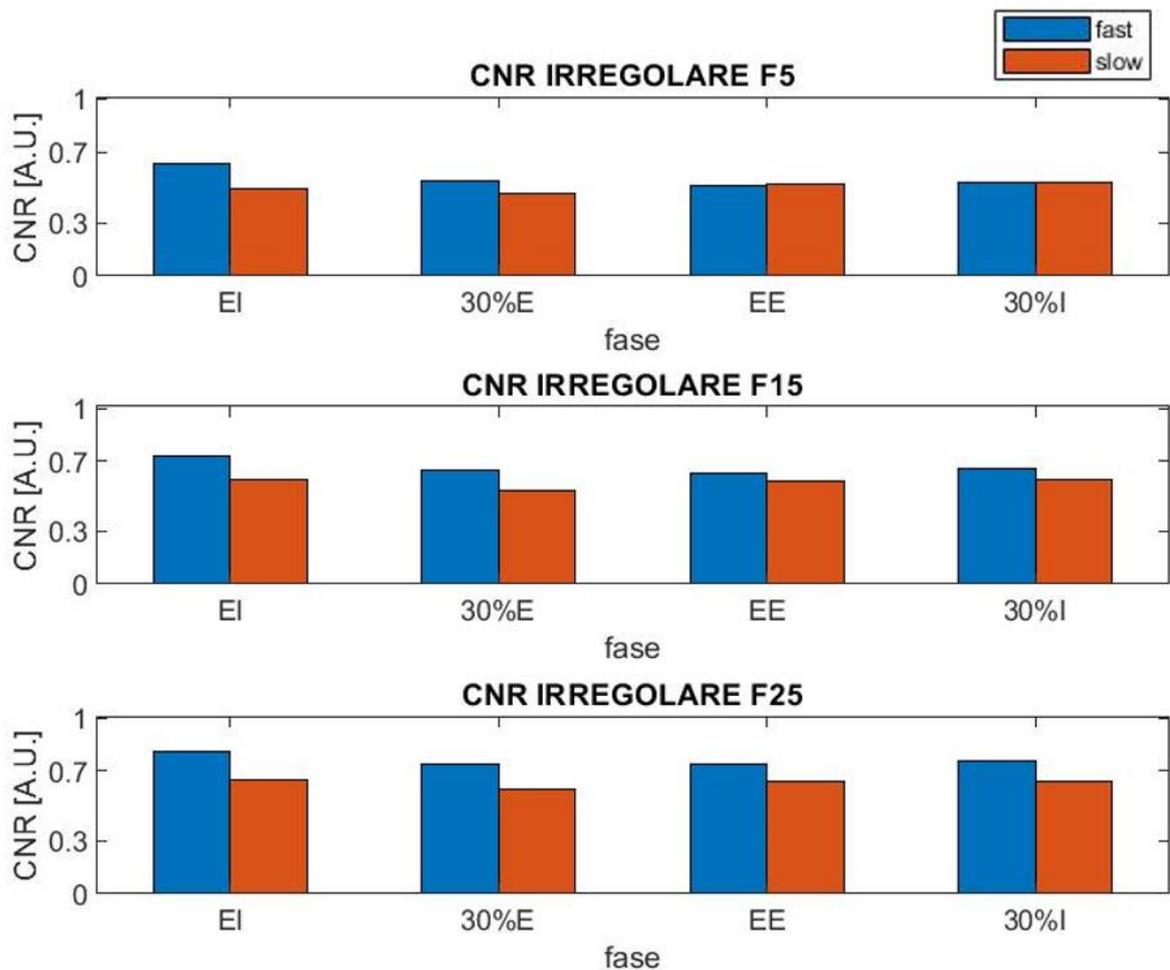
rispetto al caso *slow*, il che influenza il range di ampiezza angolare dei cluster di proiezioni. Ciò significa che a parità di finestra di binning verranno utilizzate per ricostruire proiezioni con contenuto informativo angolare meno sparso nel caso di acquisizione *fast* rispetto al caso *slow*.

### 3.1.2 Contrast-to-Noise Ratio

Di seguito sono stati riportati a confronto i risultati del CNR relativi alla ricostruzione dei volumi acquisiti in modalità *fast* – in blu – e in modalità *slow* – in rosso –, in funzione della fase ricostruita e della finestra di binning.



**Figura 21** Confronto CNR tra volumi acquisiti in modalità *fast* - in blu - e *slow* - in rosso - per il respiro regolare. I risultati sono riportati per le tre finestre di binning.

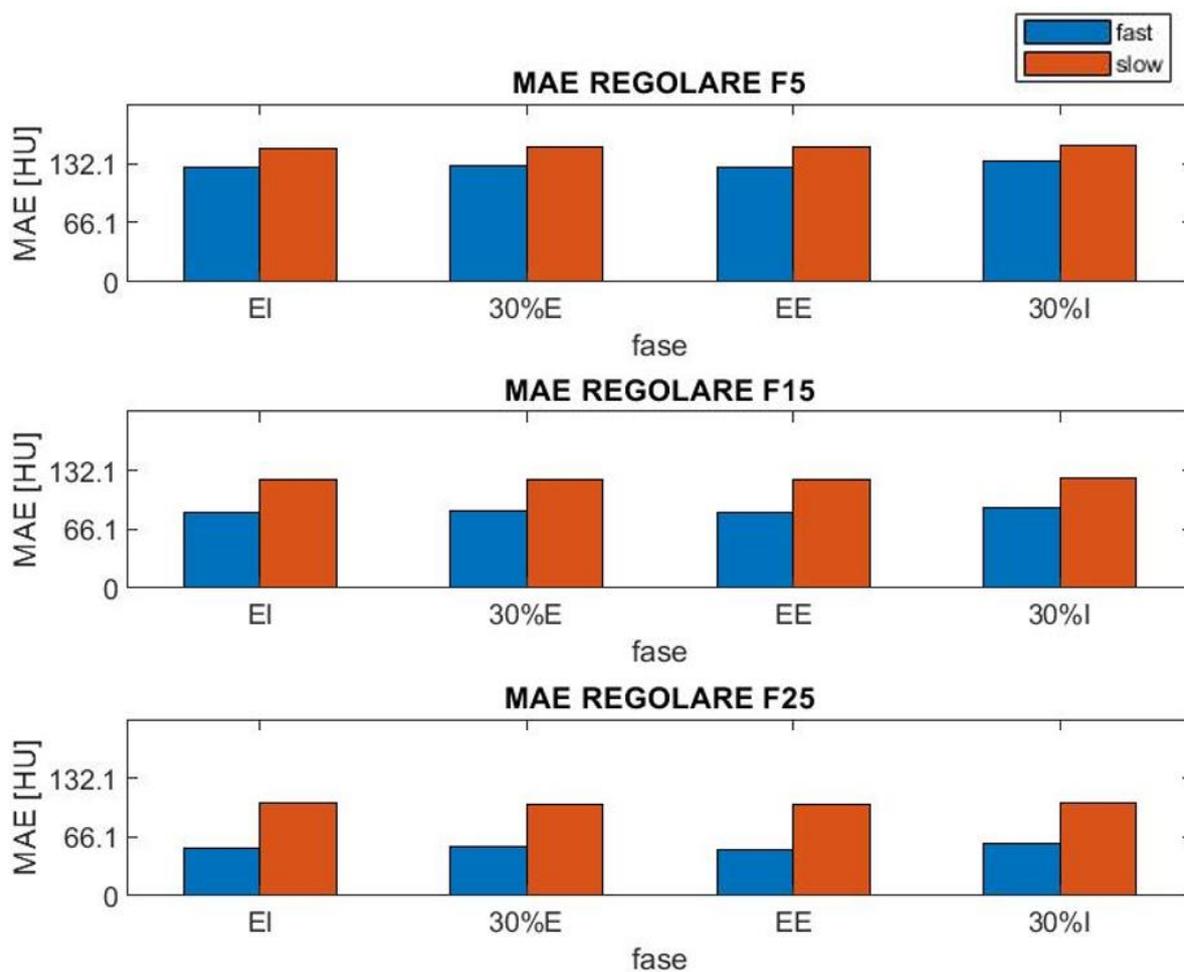


**Figura 22** Confronto CNR tra volumi acquisiti in modalità fast - in blu - e slow - in rosso - per il respiro irregolare. I risultati sono riportati per le tre finestre di binning.

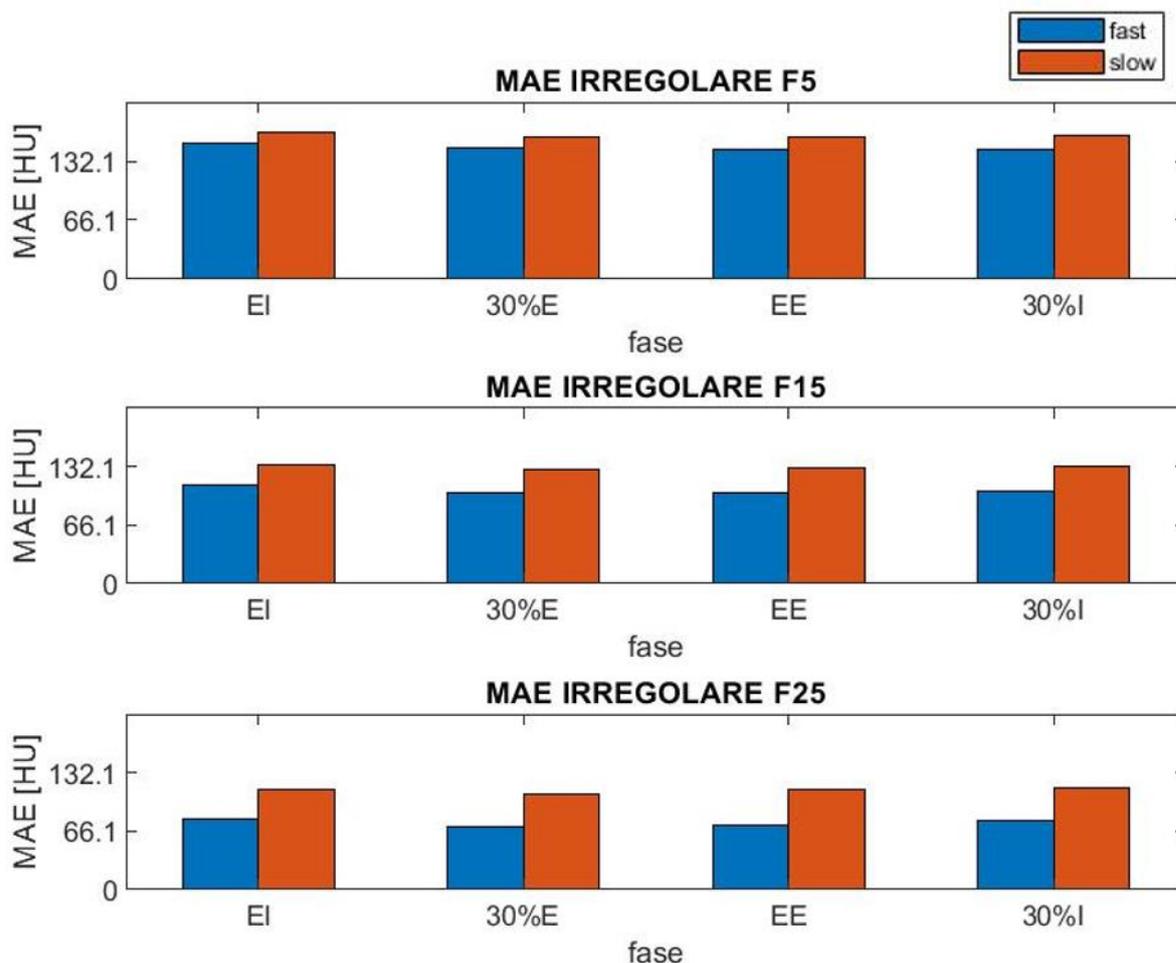
I risultati ottenuti per il CNR di entrambe le tipologie di respiro confermano le valutazioni fatte per l'SNR, riportando in tutti i casi valori più alti per la modalità *fast* rispetto a quella *slow*. Anche in questo caso i valori di CNR aumentano all'aumentare della finestra di binning. Tale aumento è particolarmente evidente per i volumi ricostruiti in modalità *fast* e denota come il CNR – insieme all'SNR – sia una metrica particolarmente sensibile alla quantità di proiezioni utilizzate per ricostruire.

### 3.1.3 Mean Absolute Error

Di seguito sono stati riportati a confronto i risultati del MAE relativi alla ricostruzione dei volumi acquisiti in modalità *fast* – in blu – e in modalità *slow* – in rosso –, in funzione della fase ricostruita e della finestra di binning.



**Figura 23** Confronto MAE tra volumi acquisiti in modalità fast - in blu - e slow - in rosso - per il respiro regolare. I risultati sono riportati per le tre finestre di binning.

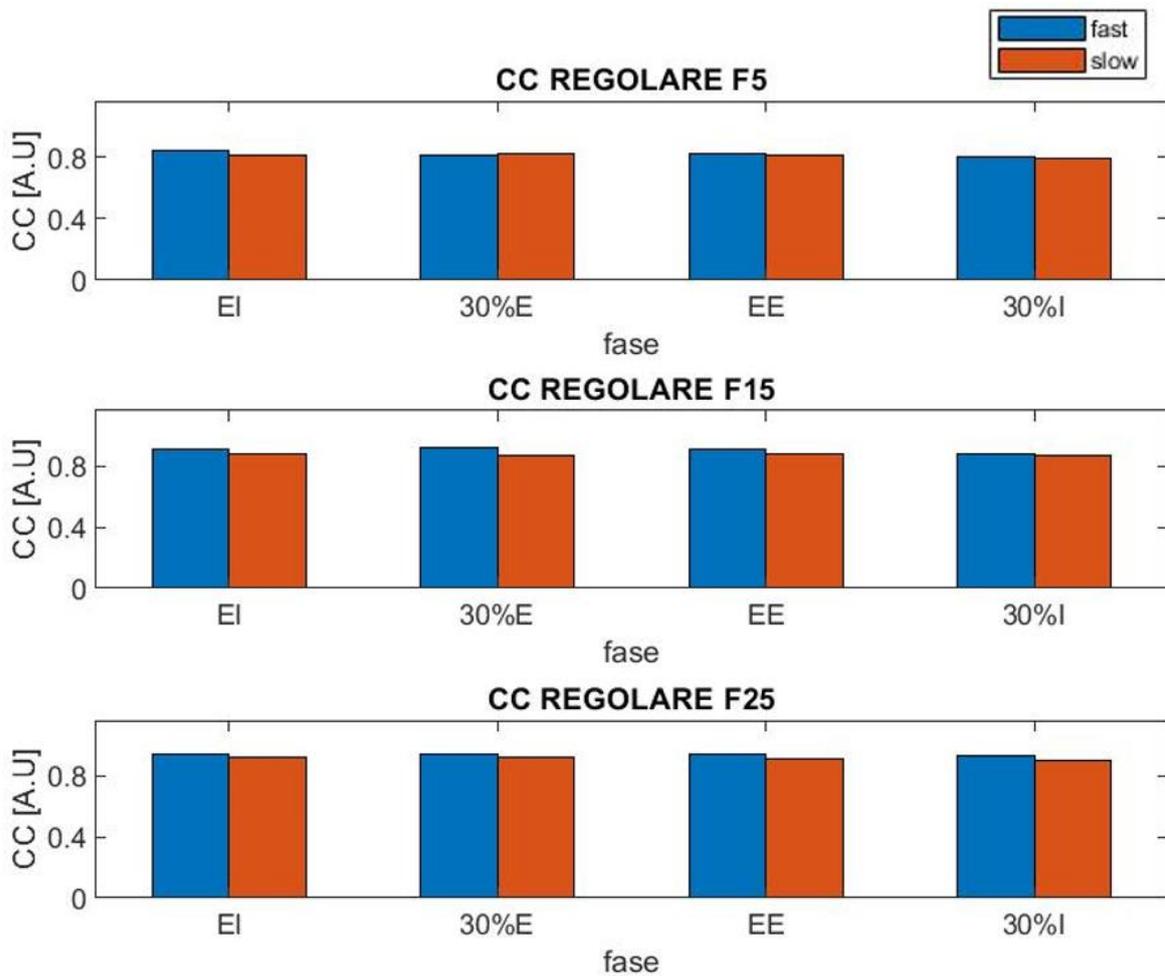


**Figura 24** Confronto MAE tra volumi acquisiti in modalità fast - in blu - e slow - in rosso - per il respiro irregolare. I risultati sono riportati per le tre finestre di binning e per il caso No Bin.

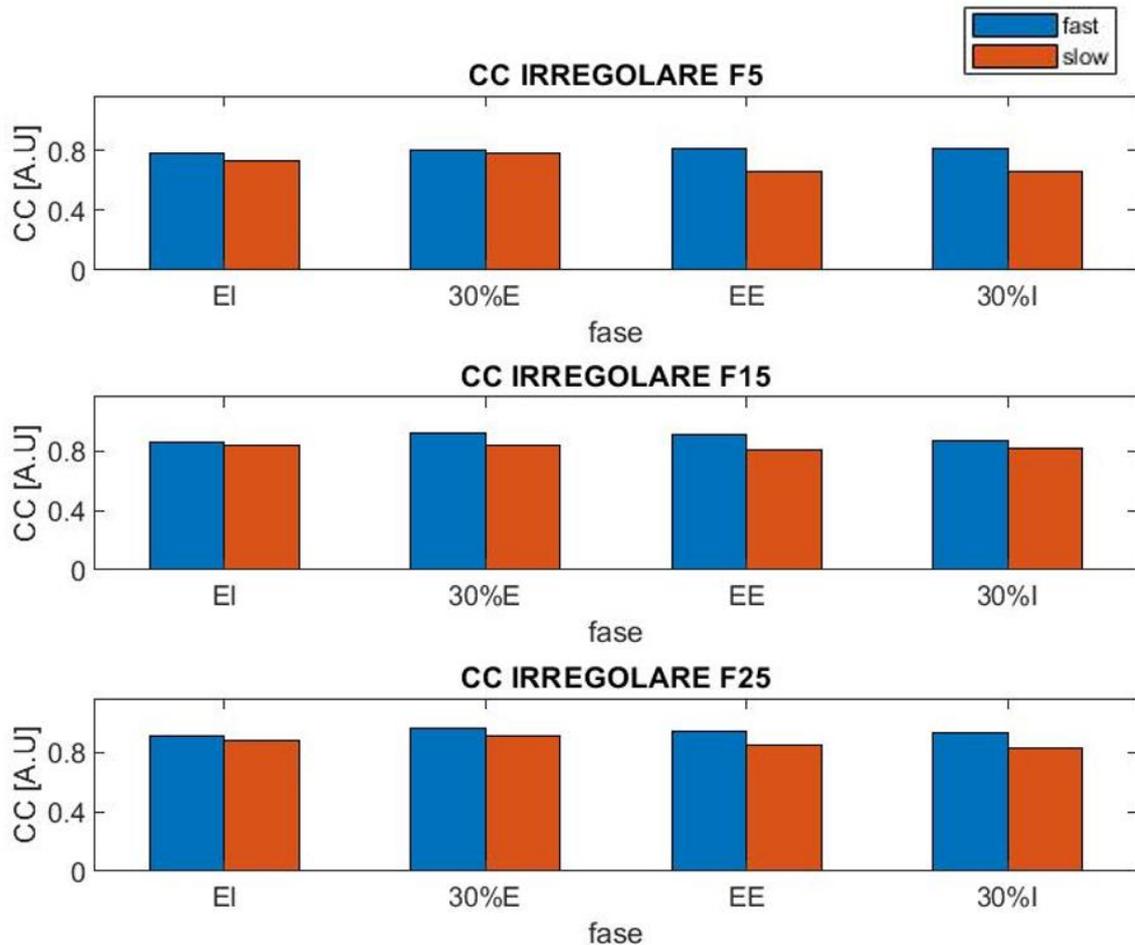
Per quanto riguarda il MAE, i grafici di respiro regolare ed irregolare mostrano come l'errore relativo ai volumi *slow* sia maggiore rispetto a quelli *fast*. Anche in questo caso la differenza tra i valori di MAE per le due metriche aumenta all'aumentare della finestra di binning. Pertanto, i risultati sono in linea con quanto già detto per SNR e CNR ed evidenziano come i volumi 4D CBCT ricostruiti in modalità *fast* abbiano valori di radio densità più simili a quelli del GT rispetto ai volumi *slow*.

### 3.1.4 Cross-Correlation Coefficient

Di seguito sono stati riportati a confronto i risultati del CC relativi alla ricostruzione dei volumi acquisiti in modalità *fast* – in blu – e in modalità *slow* – in rosso –, in funzione della fase ricostruita e della finestra di binning.



**Figura 25** Confronto CC tra volumi acquisiti in modalità fast - in blu - e slow - in rosso - per il respiro regolare. I risultati sono riportati per le tre finestre di binning.



**Figura 26** Confronto CC tra volumi acquisiti in modalità fast - in blu - e slow - in rosso - per il respiro irregolare. I risultati sono riportati per le tre finestre di binning.

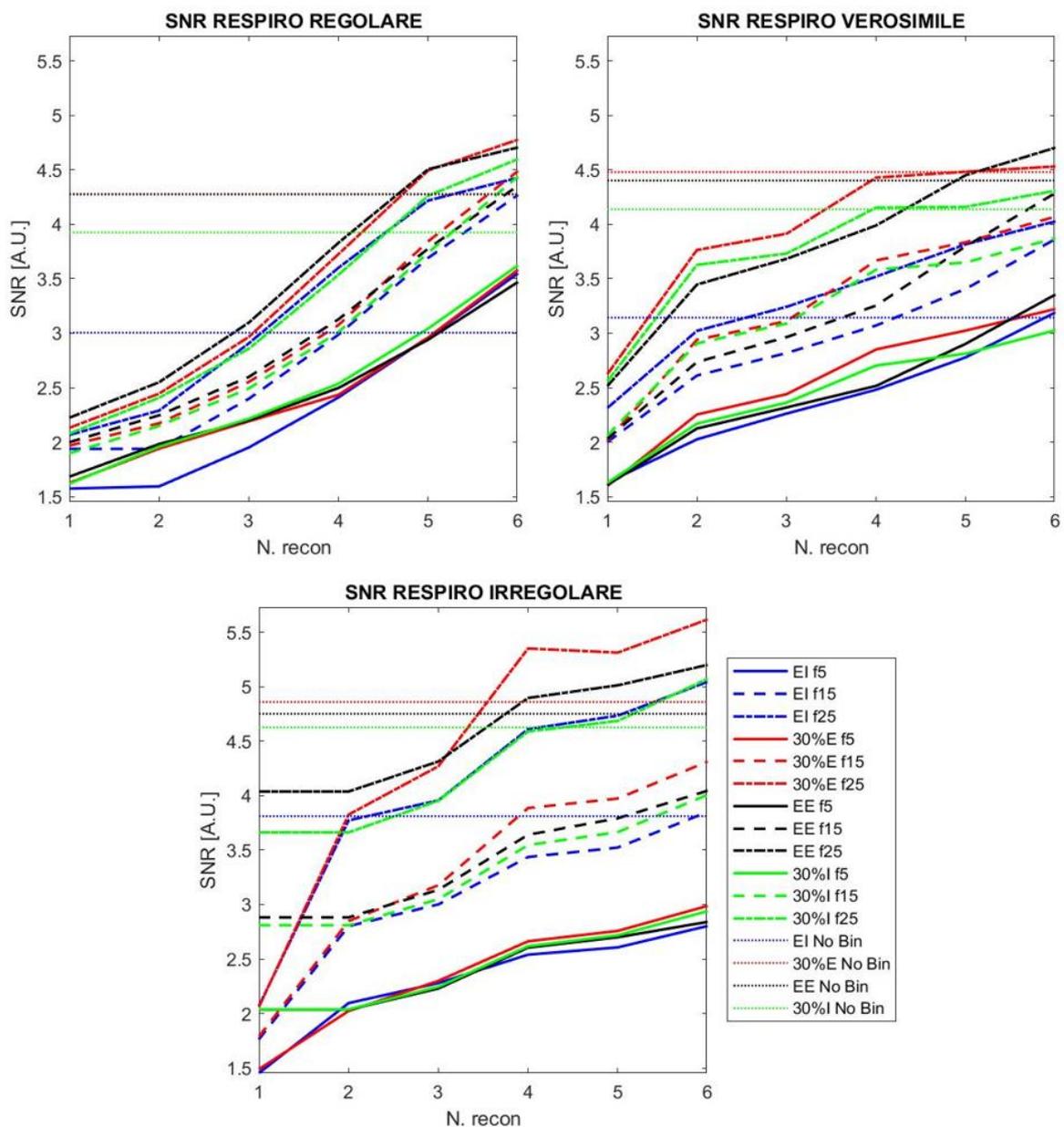
Anche nel caso del CC si riscontrano valori maggiori per i volumi acquisiti in modalità *fast* rispetto a quelli *slow*, seppure la differenza sia nettamente minore rispetto alle metriche precedenti, soprattutto per il respiro regolare. Le due tipologie di acquisizione, quindi, generano entrambe volumi caratterizzati da artefatto di aliasing, con entità leggermente minore nel caso di acquisizioni *fast* piuttosto che *slow*.

In generale, i risultati ottenuti dal confronto di volumi ricostruiti secondo le modalità *fast* definite a CNAO presentano una qualità dell'imaging migliore rispetto i volumi ricostruiti secondo il metodo di acquisizione suggerito dallo stato dell'arte. Pertanto, avendo definito dei parametri in grado di fornire una qualità immagine vantaggiosa rispetto allo standard, si è deciso di perseguire le successive analisi adottando il metodo di acquisizione *fast*.

## 3.2 METRICHE GLOBALI XCAT E GRADIENTI

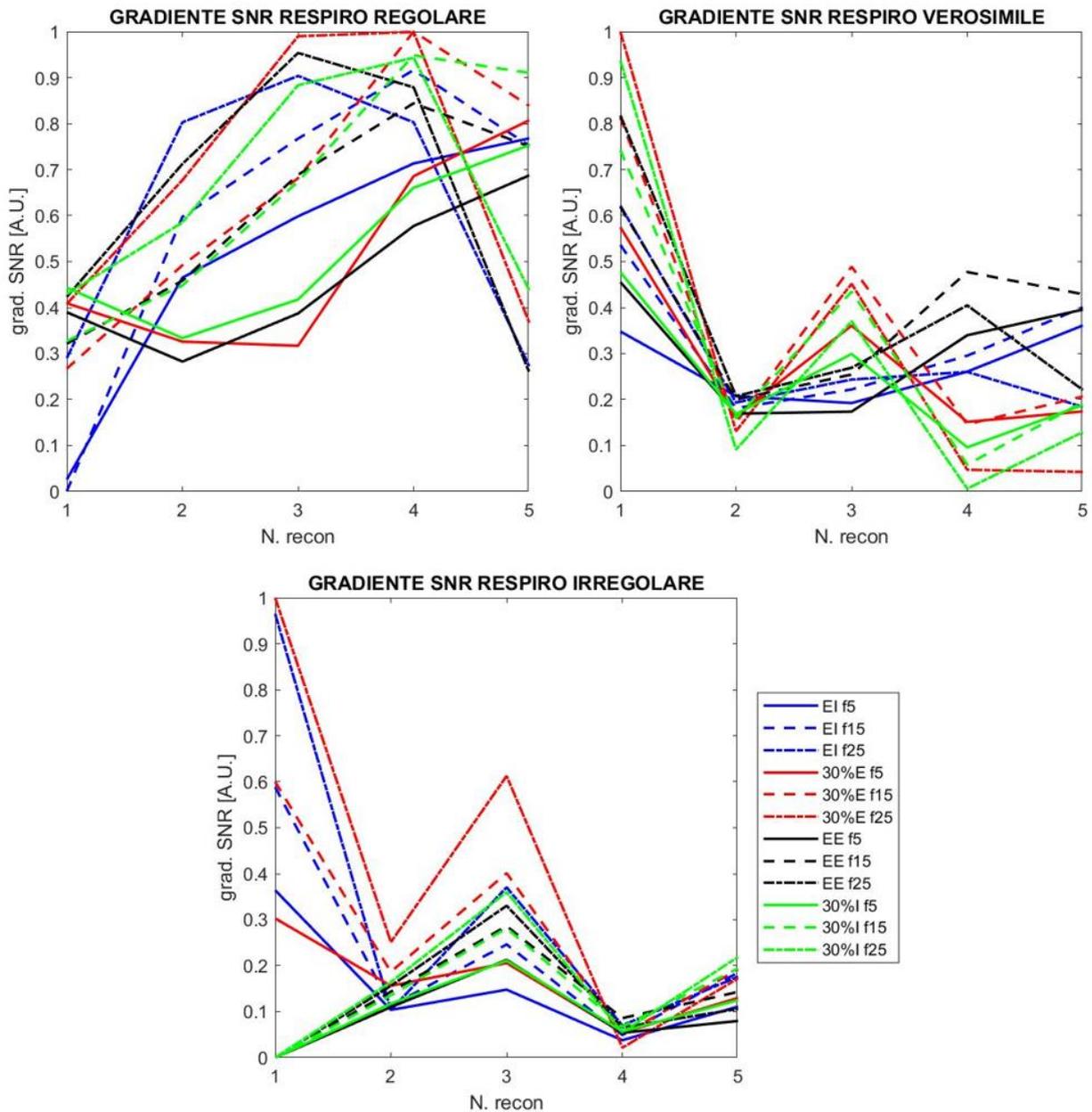
### 3.2.1 Signal-to-Noise Ratio

Nei grafici di seguito sono riportati i risultati ottenuti per l'SNR rispetto alla ROI polmonare del fantoccio XCAT per le tre tipologie di surrogato respiratorio. I valori delle ricostruzioni No Bin rappresentano la qualità immagine ottenuta tramite una ricostruzione 3D CBCT, nonché utilizzando 600 proiezioni.



**Figura 27** SNR fantoccio XCAT delle tre tipologie di respiro. I risultati sono riportati in funzione della fase respiratoria e della finestra di binning per ogni ricostruzione.

Non è stato possibile ricostruire il primo volume relativo al respiro irregolare per le fasi EE e 30%I per le tre finestre di binning a causa del mancato rispetto della condizione di campionamento minimo – discussa nel capitolo 1.2.3. Nei grafici di SNR e delle successive metriche questi dati mancanti saranno rappresentati da un andamento costante rispetto alla ricostruzione successiva, in modo da mantenere la continuità della rappresentazione grafica dei risultati.



**Figura 28** Gradiente SNR fantoccio XCAT delle tre tipologie di respiro. I risultati sono riportati in funzione della fase respiratoria e della finestra di binning per ogni

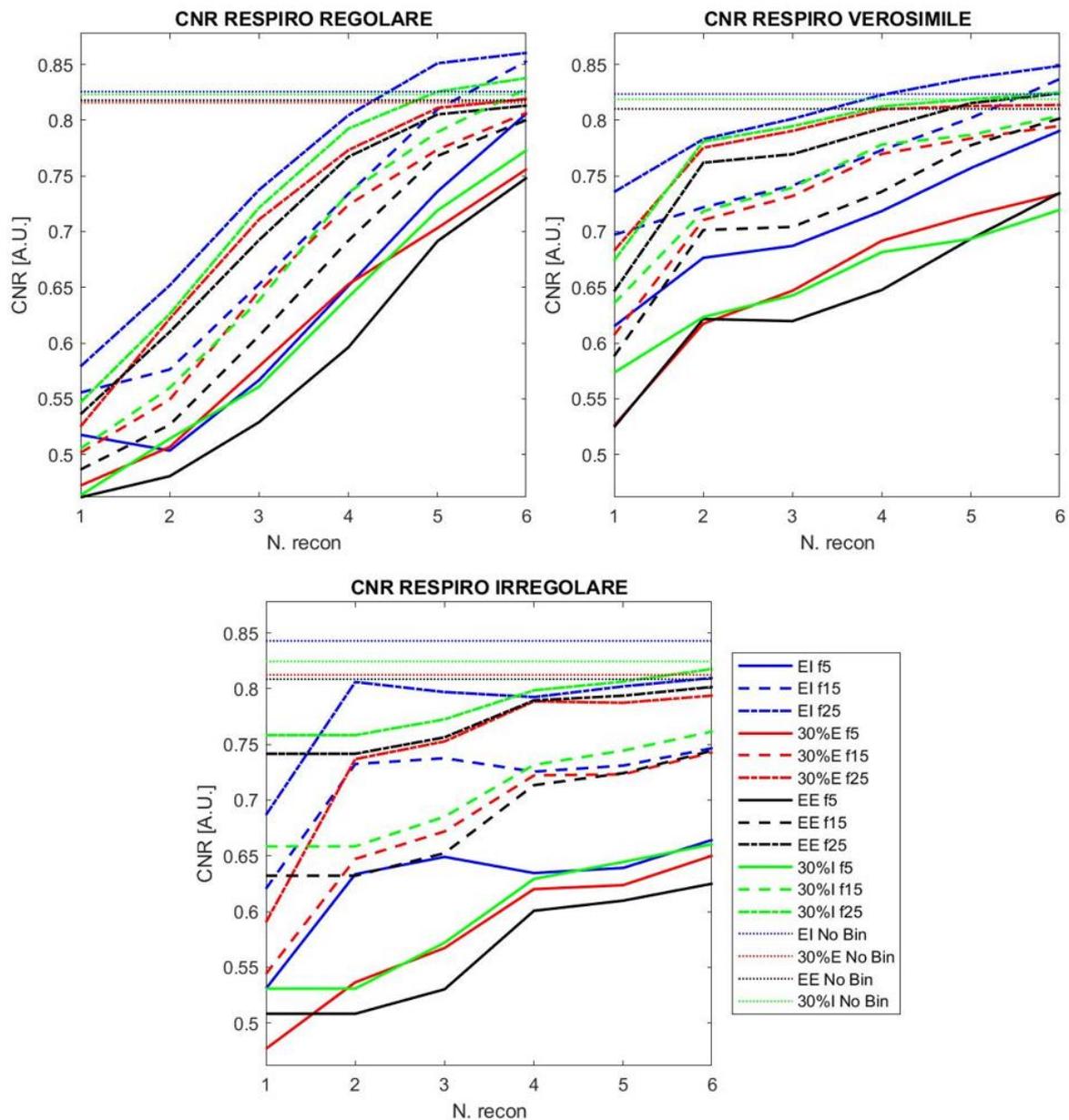
Per i grafici del gradiente non è stato riportato il valore relativo alle ricostruzione No Bin in quanto, essendo un solo dato costante, il suo gradiente è nullo. Nel grafico, le curve relative alle fasi EE e 30%I hanno un valore iniziale nullo sempre a causa della mancanza dei suddetti dati.

Analizzando i risultati ottenuti per le metriche globali, si può notare come i valori di SNR sia caratterizzato da un trend crescente per le ricostruzioni progressive, e quindi all'aumentare del numero di proiezioni utilizzate per ricostruire i volumi. Come già spiegato nel confronto *slow* vs. *fast*, SNR e CNR sono metriche che risentono fortemente dell'aggiunta di proiezioni nella ricostruzione dei volumi. Infatti, si può notare come l'SNR continui a migliorare anche dopo aver utilizzato un numero elevato di proiezioni per la ricostruzione, arrivando ad un plateau solo dopo la quinta ricostruzione – caratterizzata da circa 1000 proiezioni per la finestra di binning 25. Osservando il grafico che riporta il gradiente dell'SNR, possiamo vedere che si ha la massima aggiunta di contributo per la metrica intorno alla seconda ricostruzione per il respiro verosimile ed irregolare, con un ulteriore aggiunta di contributo alla quarta ricostruzione, seppure di minore entità. Per il respiro regolare vediamo invece che si ha un'aggiunta consistente di contributo per l'SNR fino alla quinta ricostruzione.

Notiamo inoltre che le ricostruzioni caratterizzate da una finestra di binning maggiore riportano valori di SNR più elevati a parità di ricostruzione progressiva. Seppure l'aumento di proiezioni all'interno dello stesso cluster non porti una sostanziale aggiunta di informazione angolare alla ricostruzione, l'aggiunta di informazioni angolari simili ha un effetto di *smoothing* paragonabile a quello di un filtro di media. Le variazioni nei valori HU dei pixel vengono attenuate, restituendo immagini con un SNR più elevato.

### 3.2.2 Contrast-to-Noise Ratio

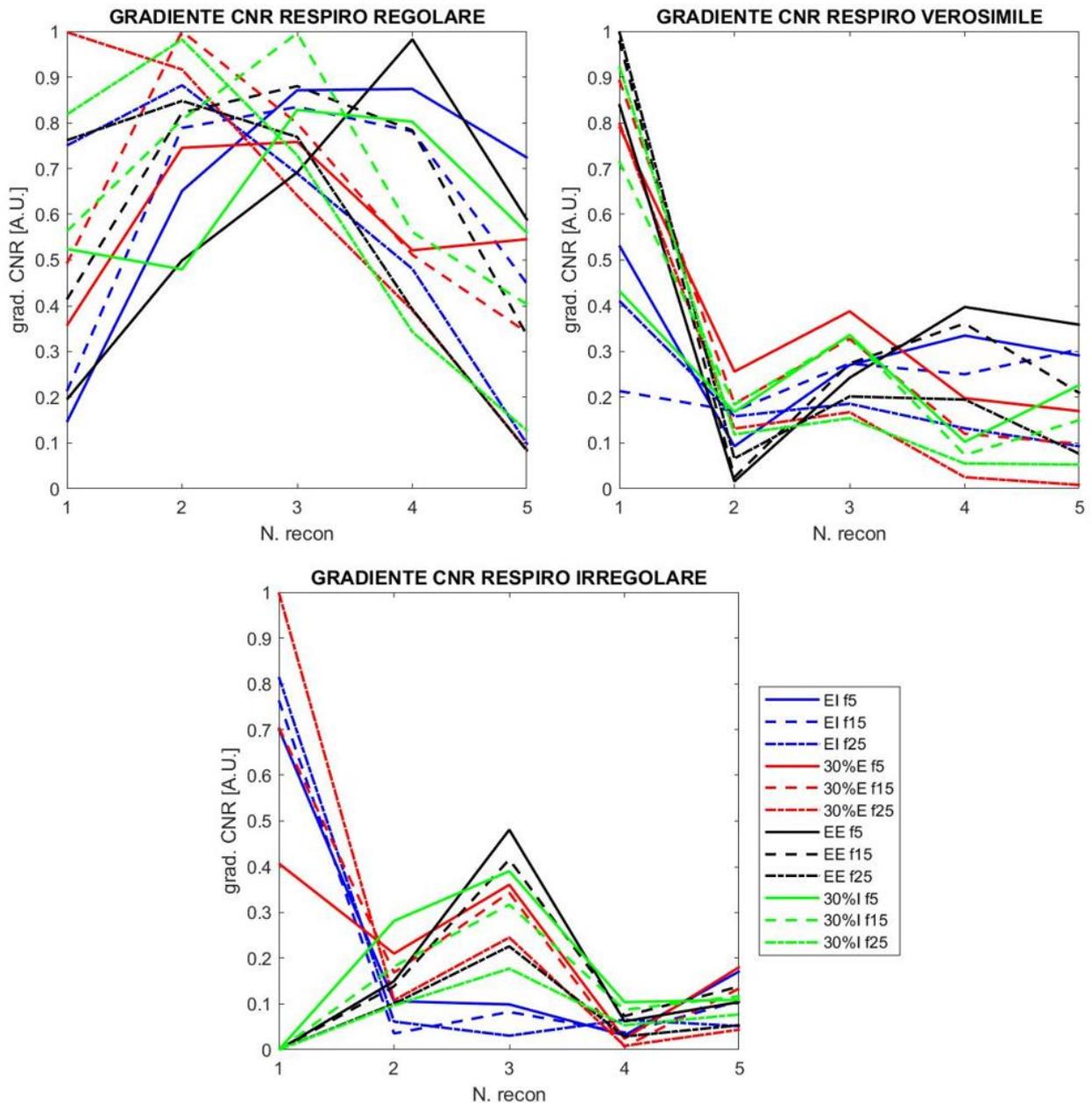
Nella Figura 29 sono riportati i grafici relativi all'andamento del CNR ottenuti per il fantoccio XCAT. Anche in questo caso i valori della prima ricostruzione relativi alle fasi EE e 30%I, in quanto mancanti, sono rappresentati con un andamento costante rispetto alla seconda ricostruzione. In Figura 30 sono riportati i valori del gradiente del CNR per le tre tipologie respiro.



**Figura 29** CNR fantoccio XCAT delle tre tipologie di respiro. I risultati sono riportati in funzione della fase respiratoria e della finestra di binning per ogni ricostruzione.

Anche in questo caso l'andamento del CNR ricalca quanto già detto nel caso dell'SNR, presentando un andamento crescente all'aumentare del numero di ricostruzioni progressive. Le ricostruzioni con finestra di binning maggiore hanno valori di CNR più alti. Possiamo notare, sia per il CNR come per l'SNR, che le ricostruzioni caratterizzate da una finestra di binning a 5 proiezioni raggiungono dei valori massimi molto distanti dalla soglia delle ricostruzioni No Bin. Ciò significa che tali volumi sono caratterizzati da una qualità immagine nettamente al di

sotto dello standard 3D CBCT in quanto soggette a un'ingente quantità di rumore e basso contrasto – come mostrato nelle prime ricostruzioni in Figura 11.

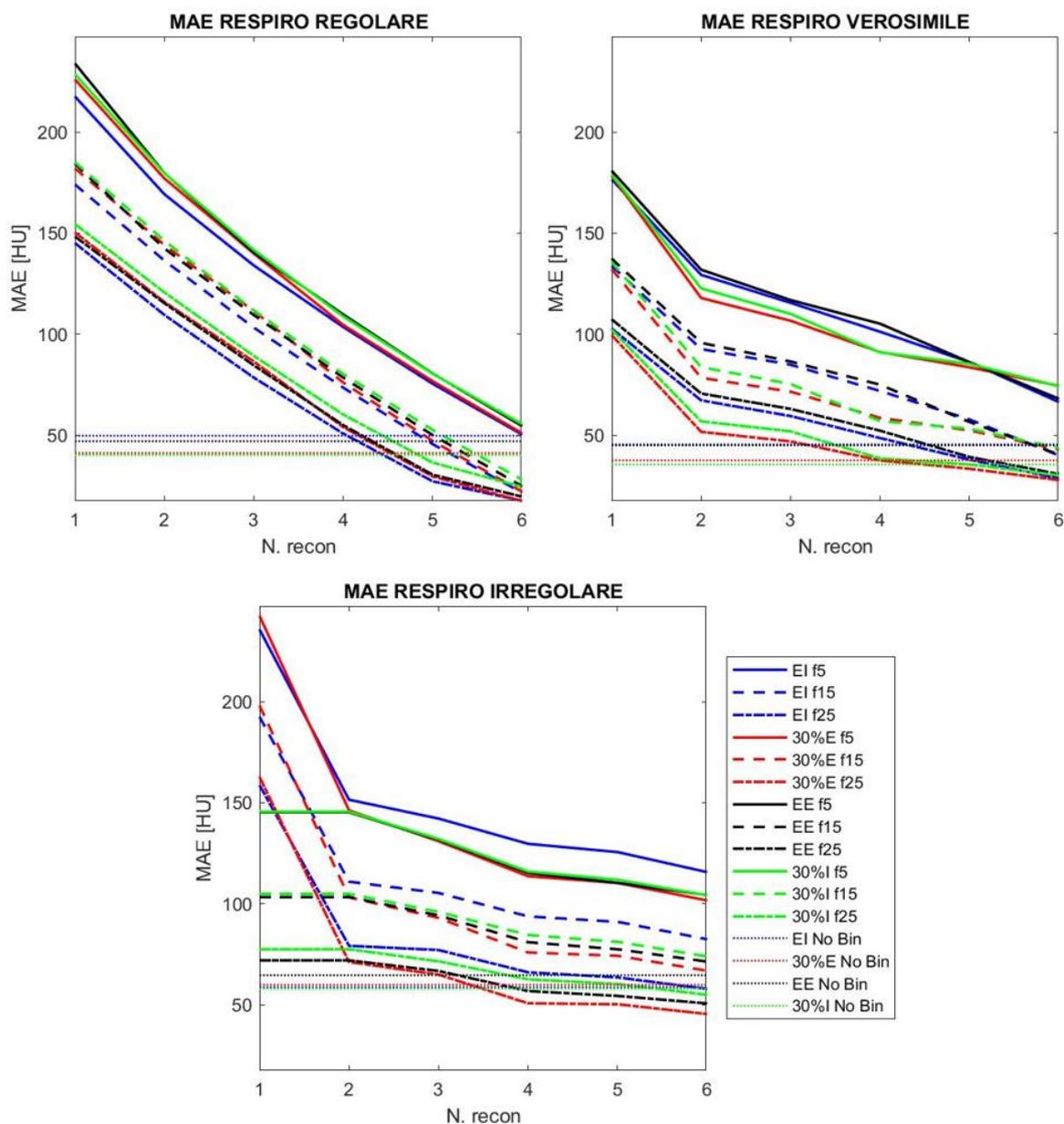


**Figura 30** Gradiente CNR fantoccio XCAT delle tre tipologie di respiro. I risultati sono riportati in funzione della fase respiratoria e della finestra di binning per ogni ricostruzione.

Il gradiente del CNR per il respiro verosimile ed irregolare mostra come si abbia la massima aggiunta di contributo intorno alla seconda ricostruzione. Per il respiro regolare, invece, il CNR continua ad avere miglioramenti fino alla quarta ricostruzione progressiva.

### 3.2.3 Mean Absolute Error

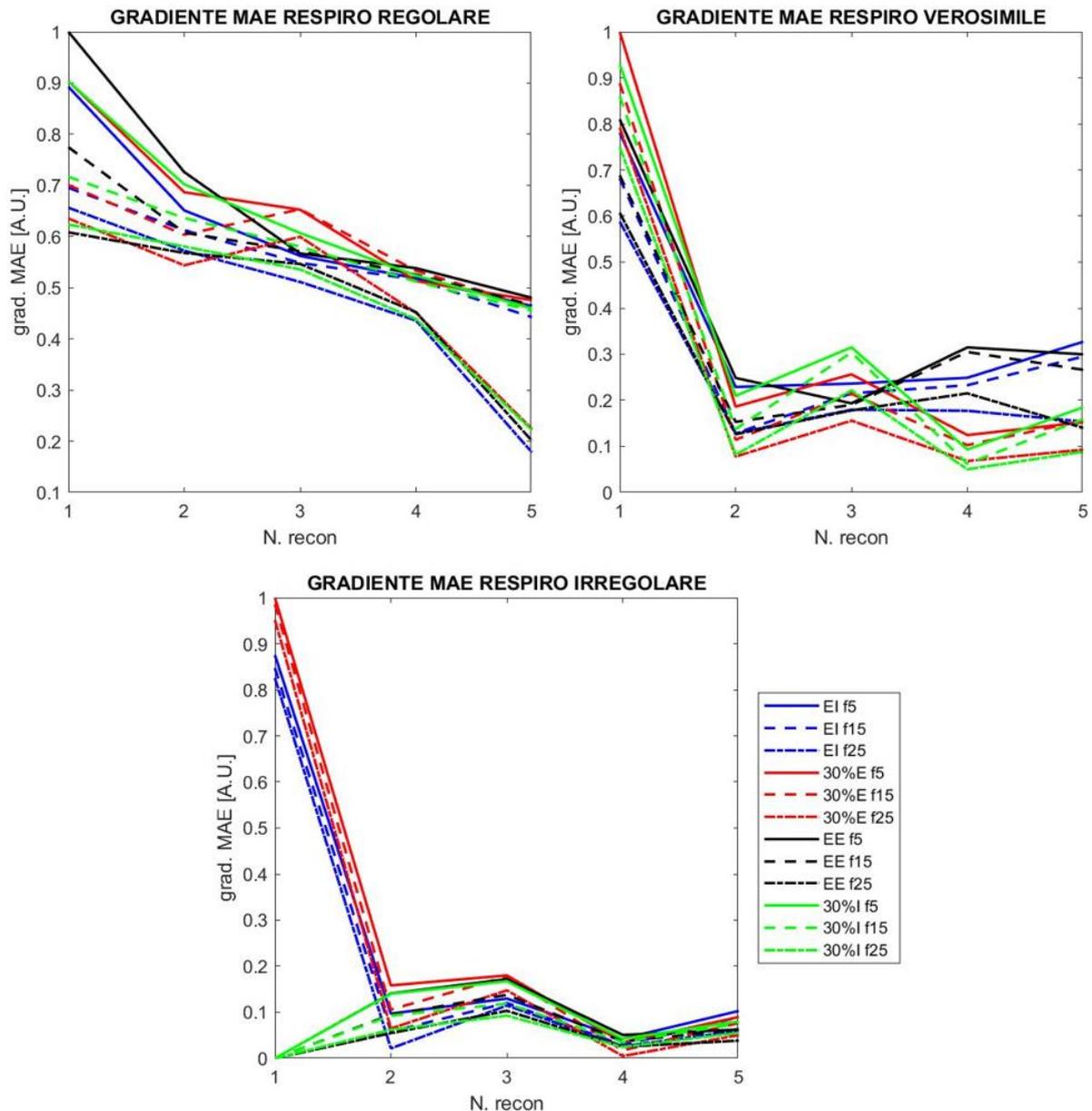
Nei grafici di seguito sono riportati i dati sull'andamento del MAE e relativo gradiente ottenuti per il fantoccio XCAT per ognuna delle quattro fasi respiratorie in funzione della finestra di binning.



**Figura 31** MAE fantoccio XCAT delle tre tipologie di respiro. I risultati sono riportati in funzione della fase respiratoria e della finestra di binning per ogni ricostruzione.

L'andamento ottenuto per il MAE rimane consistente per tutte le tre tipologie

del respiro. Appare chiaro che all'aumentare delle ricostruzioni progressive, i valori del MAE diminuiscono. I valori HU dei volumi ricostruiti si avvicinano, quindi, a quelli del GT all'aumentare del numero di proiezioni utilizzate per ricostruire. Anche in questo caso, ricostruzioni con finestre di binning maggiori riportano valori di MAE migliori – quindi più bassi – a parità di ricostruzione progressiva considerata.

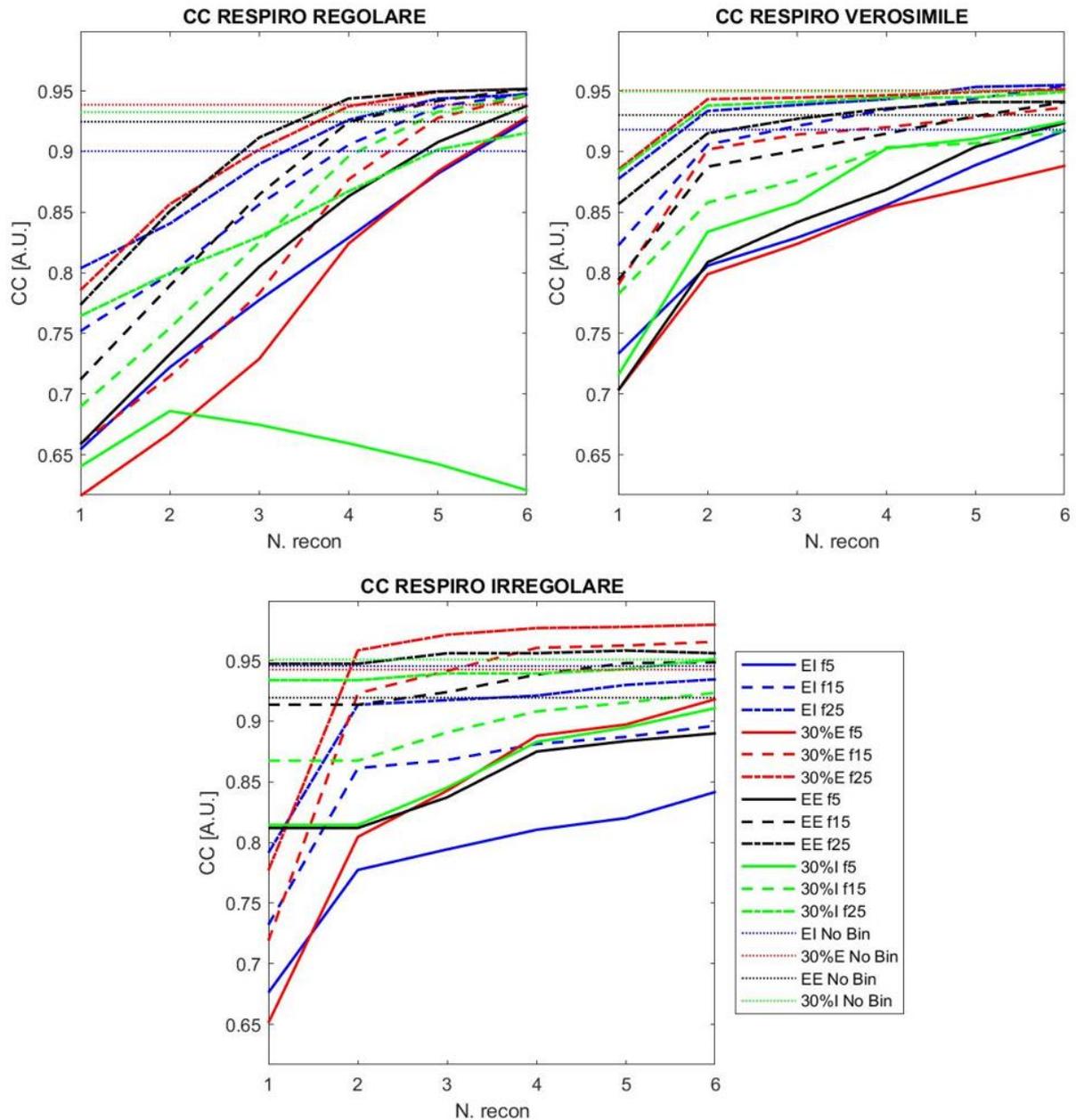


**Figura 32** Gradiente MAE fantoccio XCAT delle tre tipologie di respiro. I risultati sono riportati in funzione della fase respiratoria e della finestra di binning per ogni ricostruzione.

Dall'analisi del gradiente del MAE possiamo vedere come dopo un consistente apporto di contributo iniziale, dalla terza ricostruzione in poi il contributo apportato alla metrica si abbassa in maniera considerevole.

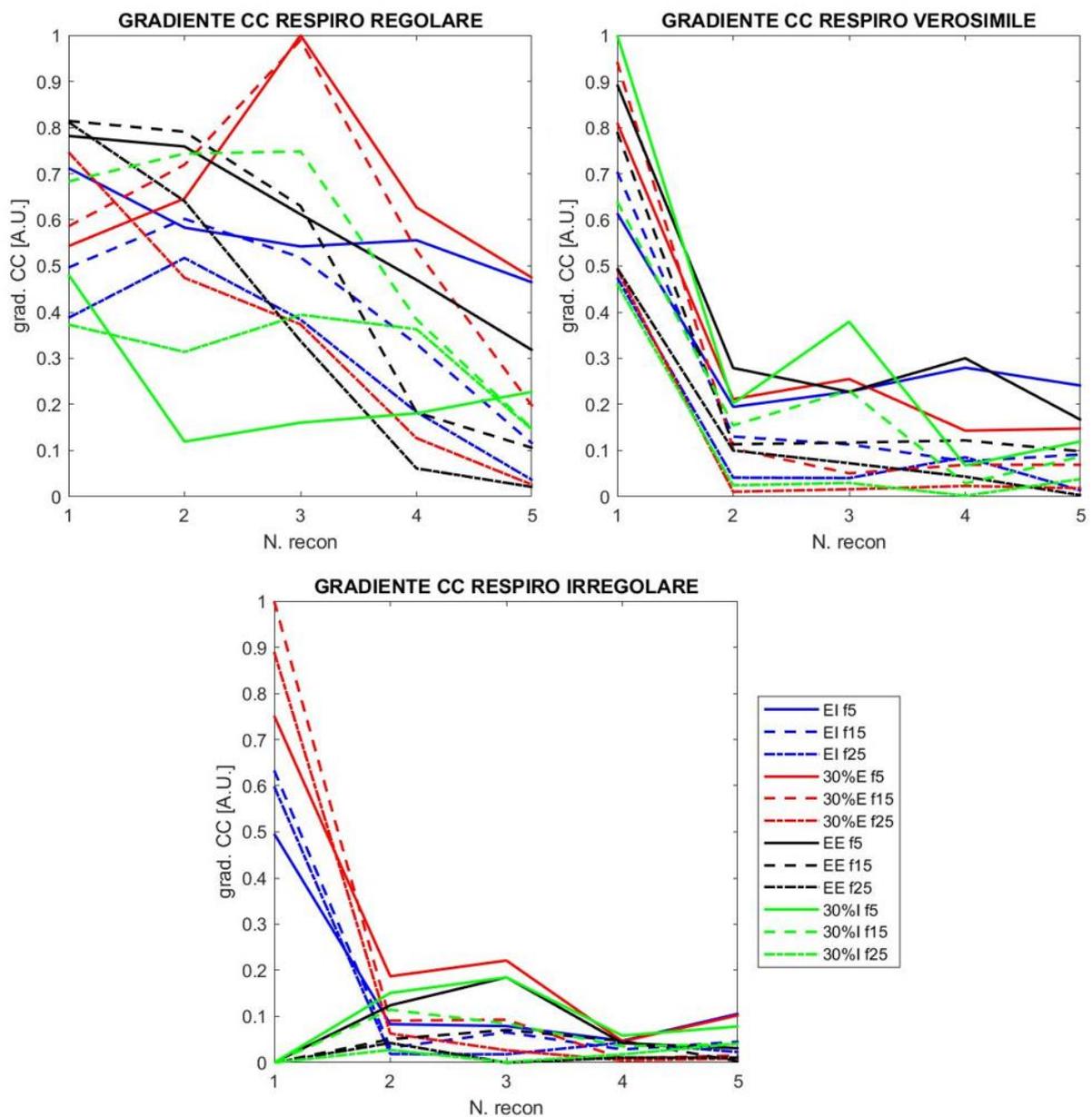
### 3.2.4 Cross-Correlation Coefficient

Di seguito sono riportati i grafici relativi all'andamento del CC e relativo gradiente ottenuti per il fantoccio XCAT.



**Figura 33** CC fantoccio XCAT delle tre tipologie di respiro. I risultati sono riportati in funzione della fase respiratoria e della finestra di binning per ogni ricostruzione.

I valori del CC mostrano un trend crescente all'aumentare delle ricostruzioni progressive. Anche in questo caso possiamo notare come per finestre di binning elevate si abbiano dei risultati di CC migliori. Per il respiro verosimile e irregolare, la metrica raggiunge il suo valore massimo alla seconda ricostruzione, per poi proseguire con un andamento costante o leggeri incrementi entro la quarta ricostruzione. Anche analizzando il grafico del gradiente in Figura 33, notiamo che l'aggiunta di contributo alla metrica cessa dopo la terza ricostruzione, con leggere variazioni per i volumi successivi. Il respiro regolare mostra un incremento più lineare della metrica, la quale diventa pressoché costante solo dopo la quarta ricostruzione progressiva.



**Figura 34** Gradiente CC fantoccio XCAT delle tre tipologie di respiro. I risultati sono riportati in funzione della fase respiratoria e della finestra di binning per ogni ricostruzione.

### 3.3 ARTEFATTO DA MOVIMENTO XCAT

#### 3.3.1 Motion Blurring

Di seguito sono riportati i valori dell'MB per ognuna delle quattro fasi del respiro per il fantoccio XCAT valutati in maniera qualitativa attraverso la visualizzazione dei volumi.

Per quanto riguarda il respiro irregolare, si è ricavato il valore di MB per ognuna delle ricostruzioni dei sei volumi senza binning, a causa della variabilità che caratterizza il respiro. Tali valori sono riportati nella Tabella 5.

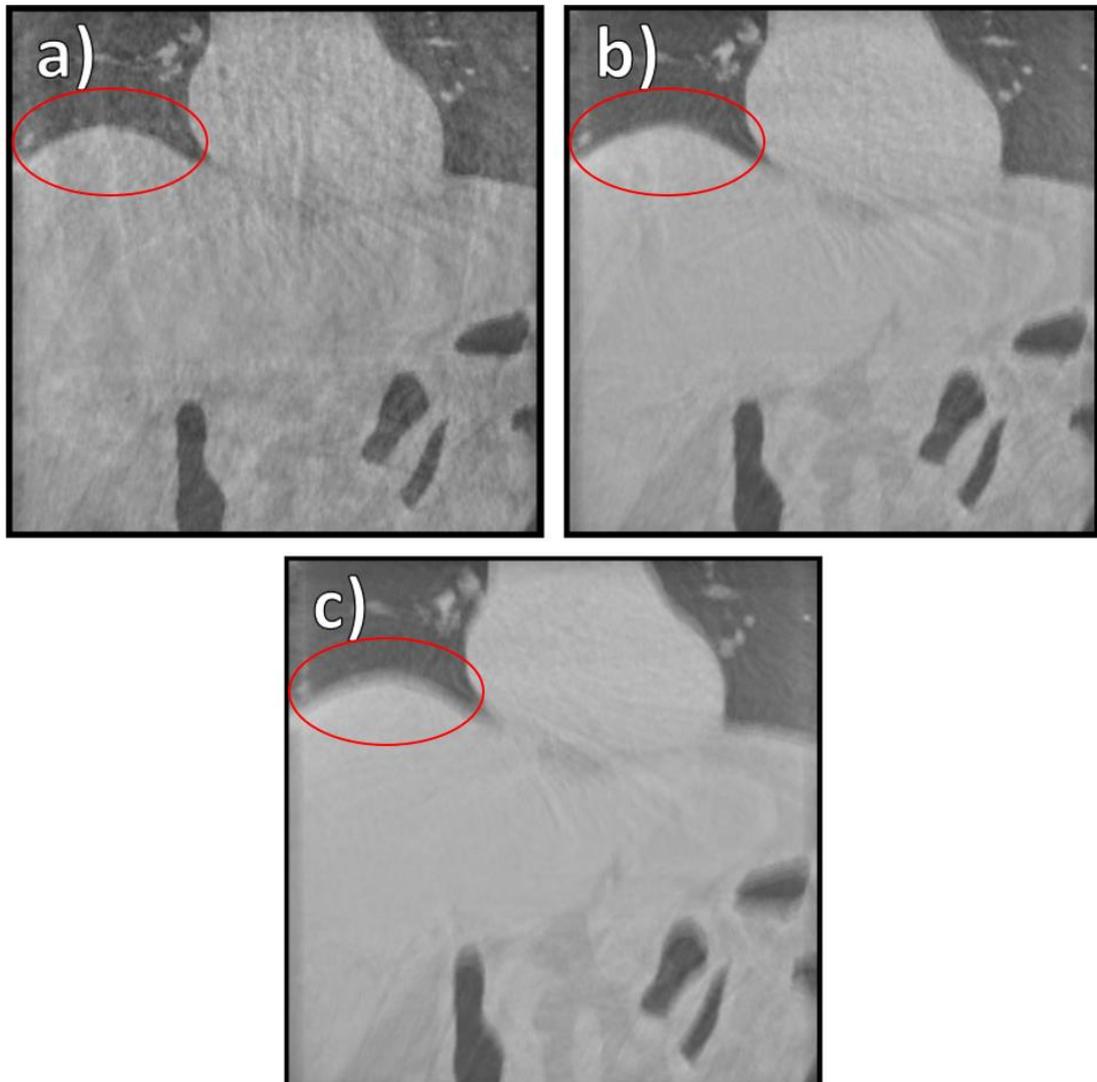
MB [mm]	XCAT regolare			XCAT verosimile			XCAT irregolare		
	F 5	F 15	F 25	F 5	F 15	F 25	F 5	F 15	F 25
<b>EI</b>	0	1	1	0	2	3	0	4	6
<b>30%E</b>	0	2	4	0	3	5	0	2	2
<b>EE</b>	0	1	1	0	1	1	0	1	2
<b>30%I</b>	1	2	6	0	3	7	0	2	4
<b>No Bin</b>	7			7			*		

**Tabella 4** MB fantoccio XCAT delle tre tipologie di respiro. I risultati sono riportati in funzione della fase respiratoria e della finestra di binning per la sesta ricostruzione.

MB* [mm]	No Bin 1	No Bin 2	No Bin 3	No Bin 4	No Bin 5	No Bin 6
<b>XCAT irregolare</b>	10	7	12	14	9	10

**Tabella 5** MB fantoccio XCAT per le 6 acquisizioni No Bin del respiro irregolare.

Per il fantoccio XCAT i valori di MB tendono ad aumentare insieme all'aumento della finestra di binning per ogni tipologia di respiro – Figura 35. Tale andamento è particolarmente evidente per le fasi EI, 30%I e 30%E, mentre per l'EE i valori rimangono bassi e circa costanti. Questo comportamento può essere spiegato considerando che l'EE, come già detto, è la fase più consistente tra le quattro ricostruite, nonché quella scelta per il trattamento a gating. Per questo motivo risente di un MB minore anche per finestre di binning elevate.



**Figura 35** Sesta ricostruzione progressiva del fantoccio XCAT, respiro regolare, fase 30%E. a) Finestra di binning a 5 proiezioni; b) Finestra di binning a 15 proiezioni; c) Finestra di binning a 25 proiezioni. È possibile notare il Motion Blurring crescente cerchiato in rosso.

Dalla Tabella 4 possiamo notare che, seppure le fasi 30%E e 30%I siano simmetriche, non riportano gli stessi valori di MB per la finestra a 25 proiezioni. Questo può essere spiegato

considerando che il ciclo respiratorio selezionato dalla traccia di George *et al.* è soggetto a isteresi. L'inalazione richiede meno tempo rispetto all'esalazione e ciò si traduce in un'acquisizione di campioni più fitta lungo questo tratto respiratorio rispetto che lungo il tratto di inalazione. Per questo motivo, la finestra di binning relativa al 30%I sarà più ampia rispetto a quella relativa al 30%E a parità di proiezioni per cluster, quindi il Motion Blurring risulterà maggiore. Il respiro irregolare, pur essendo caratterizzato da un range di movimento maggiore rispetto alle altre due tipologie di respiro, riporta comunque dei valori di MB paragonabili a quelli del respiro regolare e verosimile. Solamente la fase EI e le ricostruzioni No Bin hanno valori di MB molto più elevati rispetto alle altre tipologie di respiro.

### 3.3.2 Distanza Apicale

Di seguito sono riportati i valori di DA per il fantoccio XCAT. Per le ricostruzioni No Bin è stato calcolato il valore di DA rispetto alla posizione del diaframma delle CT di ogni fase del respiro in esame. Per le ricostruzioni No bin del respiro irregolare, il DA è stato calcolato rispetto alla CT media.

DA [mm]	XCAT regolare				XCAT verosimile				XCAT irregolare			
	F 5	F 15	F 25	No bin	F 5	F 15	F 25	No bin	F 5	F 15	F 25	No bin
<b>EI</b>	0	1	3	7	0	1	3	8	1	3	5	*
<b>30%E</b>	1	2	2	2	1	2	3	2	1	2	3	*
<b>EE</b>	1	0	1	1	1	1	1	0	1	1	2	*
<b>30%I</b>	0	3	2	3	1	1	4	4	0	2	3	*

**Tabella 6** DA fantoccio XCAT delle tre tipologie di respiro. I risultati sono riportati in funzione della fase respiratoria e della finestra di binning per la sesta ricostruzione.

DA* [mm]	XCAT irregolare					
	No bin 1	No bin 2	No bin 3	No bin 4	No bin 5	No bin 6
<b>EI</b>	13	14	11	11	14	13
<b>30%E</b>	2	3	1	0	4	2
<b>EE</b>	0	1	1	2	1	0
<b>30%I</b>	2	3	0	0	3	2

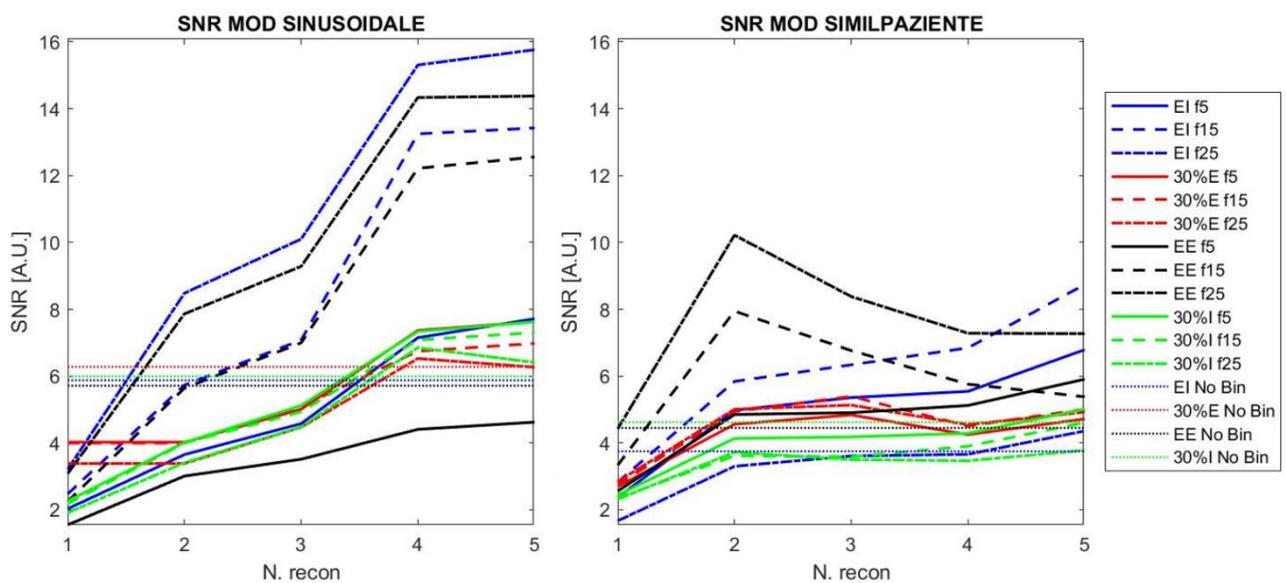
**Tabella 7** DA fantoccio XCAT per le 6 acquisizioni No Bin del respiro irregolare.

Come visto per l'MB, anche la DA tende ad aumentare con l'aumento della finestra di binning per tutte le tipologie di respiro. Possiamo notare come la DA abbia un range di valori molto più basso per l'EE rispetto che per le altre fasi, mentre, dall'altro lato, riporta dei valori molto alti per la fase EI. Ciò dipende dal fatto che il profilo del diaframma CBCT segmentato manualmente per calcolare la DA è più rappresentativo dell'EE rispetto che delle altre fasi, essendo l'EE la fase più consistente. Ciò dimostra, ancora una volta, l'efficacia nell'operare gating durante la fase EE, in quanto le ricostruzioni 4D CBCT di tale fase risentono in maniera minima dell'artefatto di movimento, anche nel caso di ampie finestre di binning. Per le tre fasi rimanenti, è, invece, più significativa la valutazione dell'MB.

## 3.4 METRICHE GLOBALI ANZAI

### 3.4.1 Signal-to-Noise Ratio

Nei grafici sottostanti sono riportati i risultati ottenuti per l'SNR e relativo gradiente del fantoccio ANZAI per le due modalità di respiro. I grafici sono stati riportati solo per la prima ROI sferica per brevità. I valori di SNR per le ricostruzioni No Bin delle fasi 30%E e 30%I presentano valori pressoché identici per la modalità similpaziente. Nei grafici è quindi visibile una sola retta costante, rappresentativa dei due risultati No Bin coincidenti.

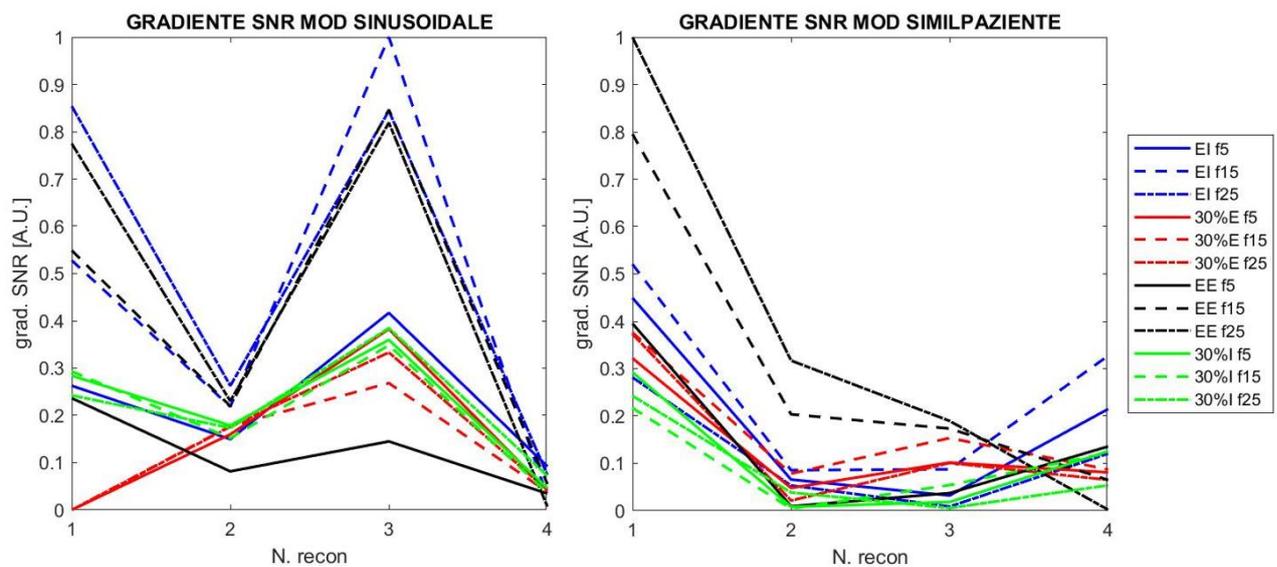


**Figura 36** SNR fantoccio ANZAI. I risultati sono riportati in funzione della fase respiratoria e della finestra di binning per ogni ricostruzione. I risultati sono relativi alla prima ROI sferica.

Non è stato possibile ricostruire il primo volume relativo alla modalità sinusoidale per la fase 30%E per le tre finestre di binning a causa del mancato rispetto della condizione di campionamento minimo – discussa nel capitolo 1.2.3. Nei grafici di SNR e delle successive metriche questi dati mancanti saranno rappresentati da un andamento costante rispetto alla ricostruzione successiva, in modo da mantenere la continuità della rappresentazione grafica dei risultati.

Per la modalità sinusoidale, i risultati di SNR del fantoccio ANZAI seguono l'andamento già descritto per il fantoccio XCAT, mostrando un trend crescente all'aumentare delle ricostruzioni

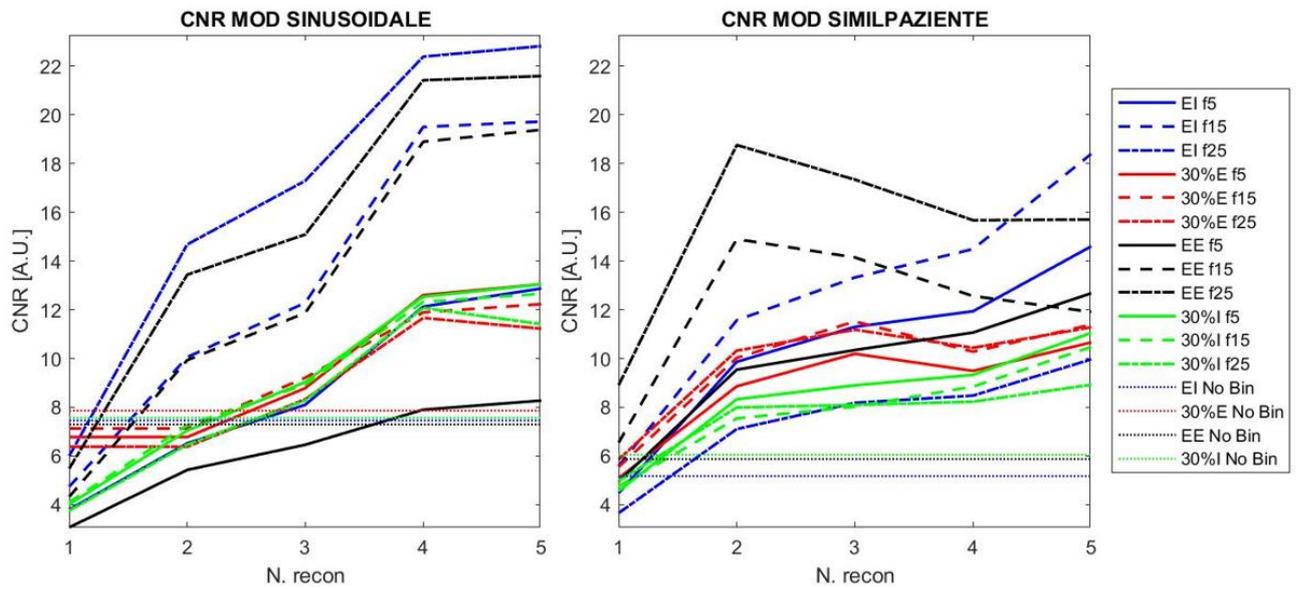
progressive. Anche in questo caso all'aumentare della finestra di binning si hanno valori di SNR maggiori a parità di ricostruzione progressiva, in particolare per le fasi EE ed EI, nonché le più consistenti durante il ciclo respiratorio. Il grafico del gradiente mostra come si abbia la massima aggiunta di contributo per la metrica entro la quarta ricostruzione. Per la modalità simipaziente, il trend risulta essere più appiattito, mostrando un incremento iniziale della metrica fino alla seconda ricostruzione, per poi mantenere dei valori circa costanti. Analizzando i grafici del gradiente, possiamo verificare quanto appena detto per la modalità simipaziente. Il grafico mostra come si abbia la massima aggiunta di contributo per l'SNR entro la seconda ricostruzione. Per la modalità sinusoidale, invece, l'SNR subisce un incremento consistente fino alla quarta ricostruzione progressiva.



**Figura 37** Gradiente SNR fantoccio ANZAI. I risultati sono riportati in funzione della fase respiratoria e della finestra di binning per ogni ricostruzione. I risultati sono relativi alla prima ROI sferica.

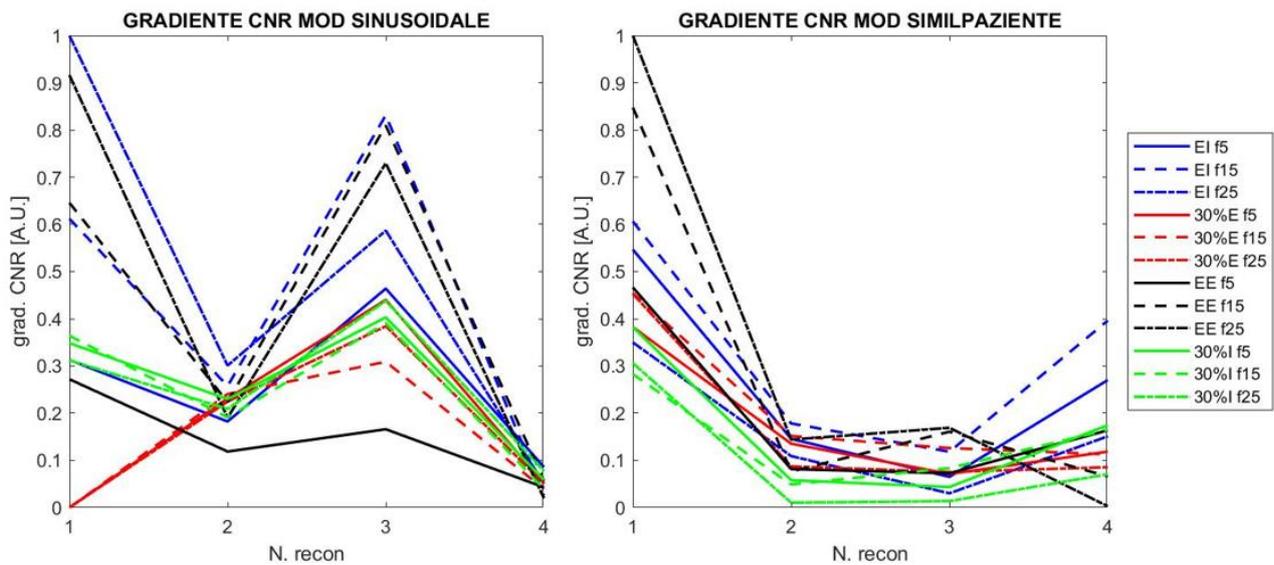
### 3.4.2 Contrast-to-Noise Ratio

Nei grafici di seguito sono riportati i risultati ottenuti per il CNR e relativo gradiente del fantoccio ANZAI per le due modalità di respiro. I valori di CNR per le ricostruzioni No Bin delle fasi 30%E e 30%I presentano valori pressoché identici. Nei grafici è quindi visibile una sola retta costante, rappresentativa dei due risultati No Bin coincidenti.



**Figura 38** CNR fantoccio ANZAI. I risultati sono riportati in funzione della fase respiratoria e della finestra di binning per ogni ricostruzione. I risultati sono relativi alla prima ROI sferica.

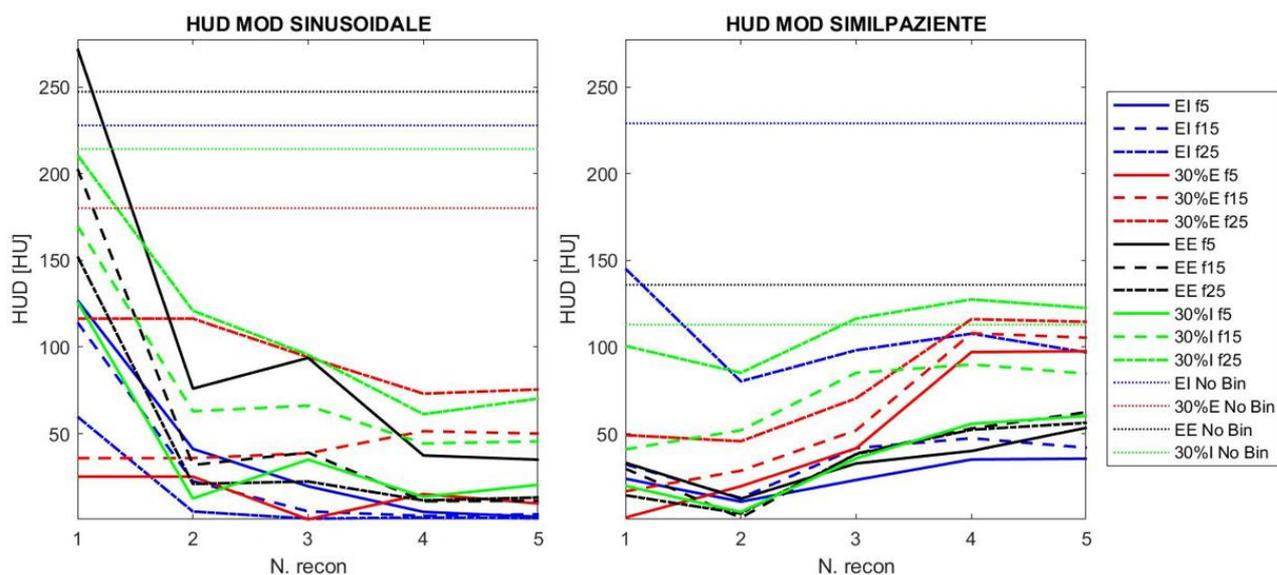
I risultati della metrica CNR sono in linea con i precedenti riguardo l'SNR e con le considerazioni riportate per il fantoccio XCAT. Anche in questo caso, si ottengono risultati migliori per le fasi EI ed EE.



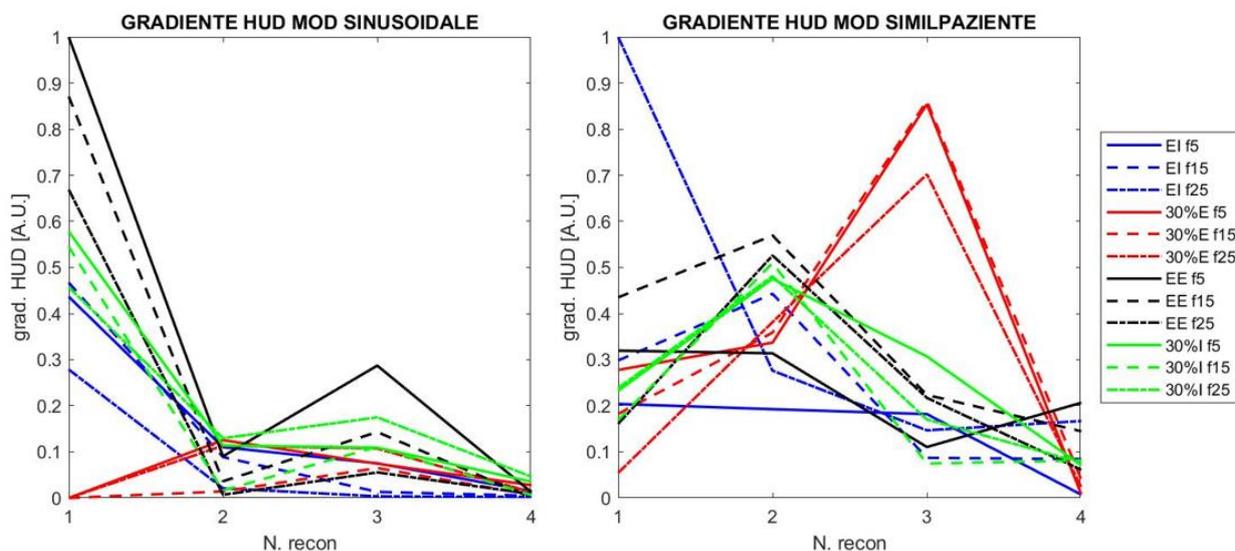
**Figura 39** Gradiente CNR fantoccio ANZAI. I risultati sono riportati in funzione della fase respiratoria e della finestra di binning per ogni ricostruzione. I risultati sono relativi alla prima ROI sferica.

### 3.4.3 HU Difference

Nei grafici di seguito sono riportati i risultati ottenuti per l'HUD e relativo gradiente del fantoccio ANZAI per le due modalità di respiro. In Figura 42 e in Figura 43 sono riportati i valori di media e deviazione standard della prima ROI sferica per ogni finestra di binning. Nei grafici sono stati riportati anche i valori di media e deviazione standard della prima ROI sferica appartenente al volume GT.

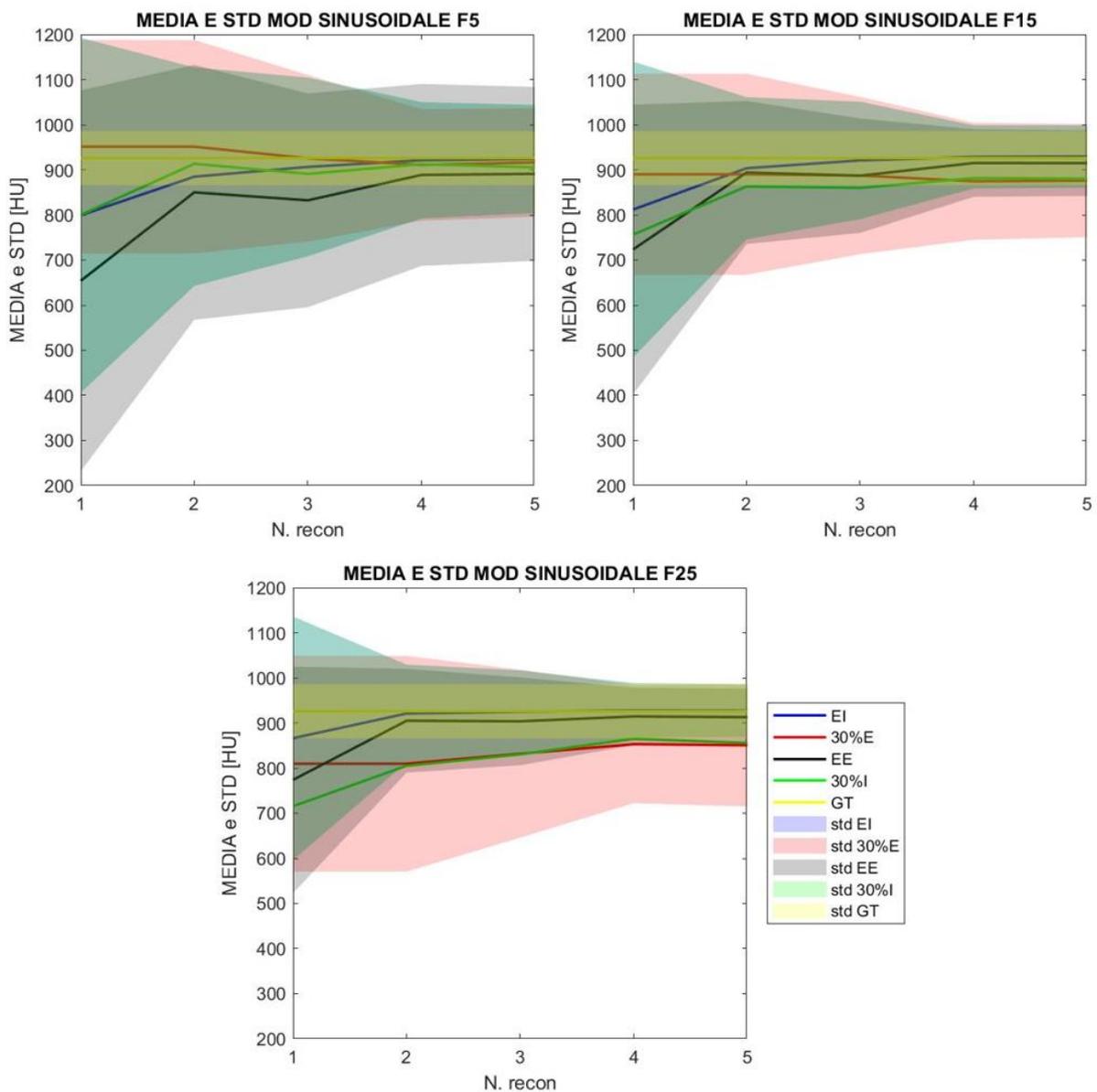


**Figura 40** HUD fantoccio ANZAI. I risultati sono riportati in funzione della fase respiratoria e della finestra di binning per ogni ricostruzione. I risultati sono relativi alla prima ROI sferica.

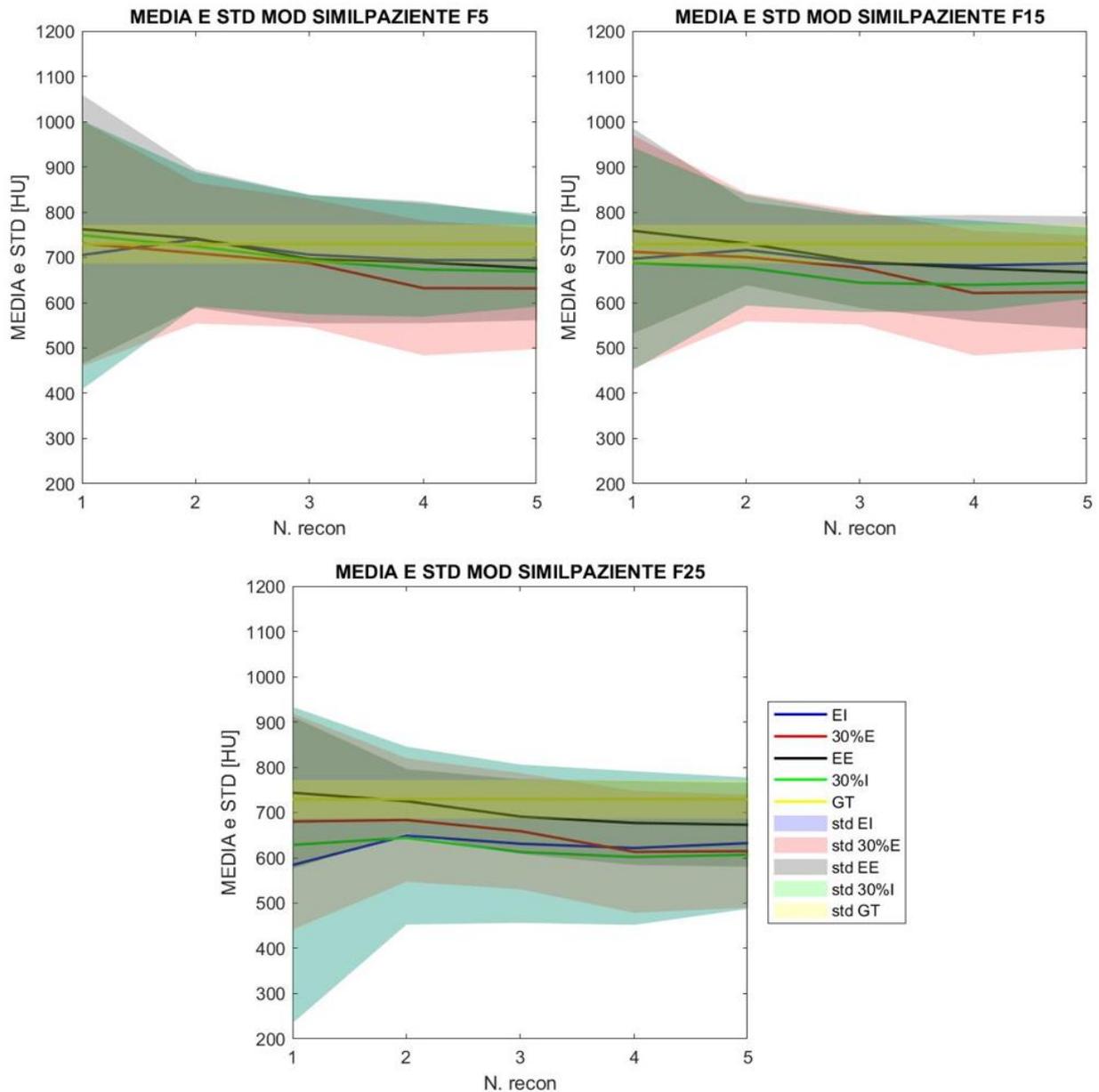


**Figura 41** Gradiente HUD fantoccio ANZAI. I risultati sono riportati in funzione della fase respiratoria e della finestra di binning per ogni ricostruzione. I risultati sono relativi alla prima ROI sferica.

I valori di HUD per ogni fase del respiro del fantoccio ANZAI in modalità sinusoidale diminuiscono all'aumentare delle ricostruzioni progressive. Ciò significa che aggiungendo proiezioni alle ricostruzioni, il valore medio degli inserti sferici si avvicina sempre di più a quello della ricostruzione statica, presa come GT. Per la modalità similpaziente, il trend rimane circa costante, incrementando leggermente il valore di HUD dalla seconda ricostruzione in poi. Dai grafici che riportano media e deviazione standard del primo inserto sferico delle ricostruzioni 4D CBCT e di GT, possiamo vedere chiaramente come il valore medio delle ricostruzioni si allontani da quello del GT per la modalità similpaziente.

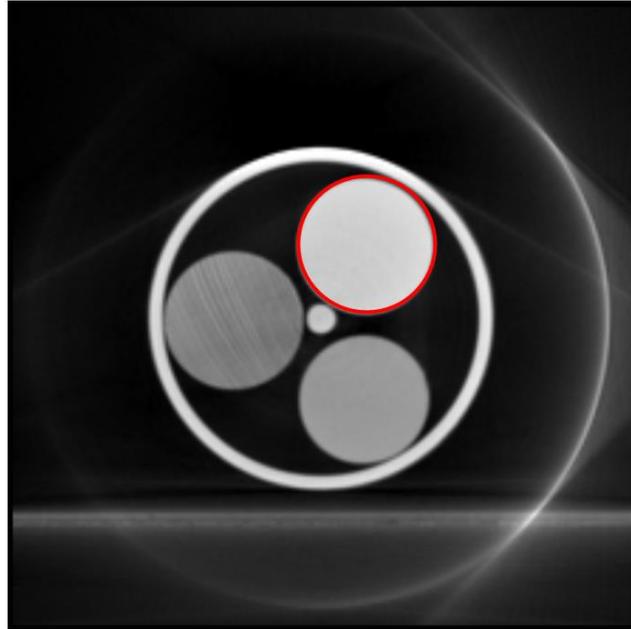


**Figura 42** Media e deviazione standard fantoccio ANZAI in modalità sinusoidale. In giallo sono stati riportati i valori per la ROI del GT. I risultati si riferiscono alla prima ROI sferica.



**Figura 43** Media e deviazione standard fantoccio ANZAI in modalità similpaziente. In giallo sono stati riportati i valori per la ROI del GT. I risultati si riferiscono alla prima ROI sferica.

Una possibile spiegazione può essere trovata analizzando la ricostruzione statica del fantoccio, ottenuta nella stessa giornata delle acquisizioni similpaziente. In Figura 44 possiamo notare che la ricostruzione è affetta da artefatto di troncamento, il quale genera un anello circolare ad alta intensità rappresentante il FOV. L'artefatto si presenta più intenso sul lato destro dell'immagine e influenza in parte i valori HU del primo inserto sferico evidenziato in rosso. Per questo motivo, il valore medio dell'inserto sferico risulta essere leggermente maggiore rispetto al valore atteso, al quale tendono, invece, le ricostruzioni 4D CBCT.

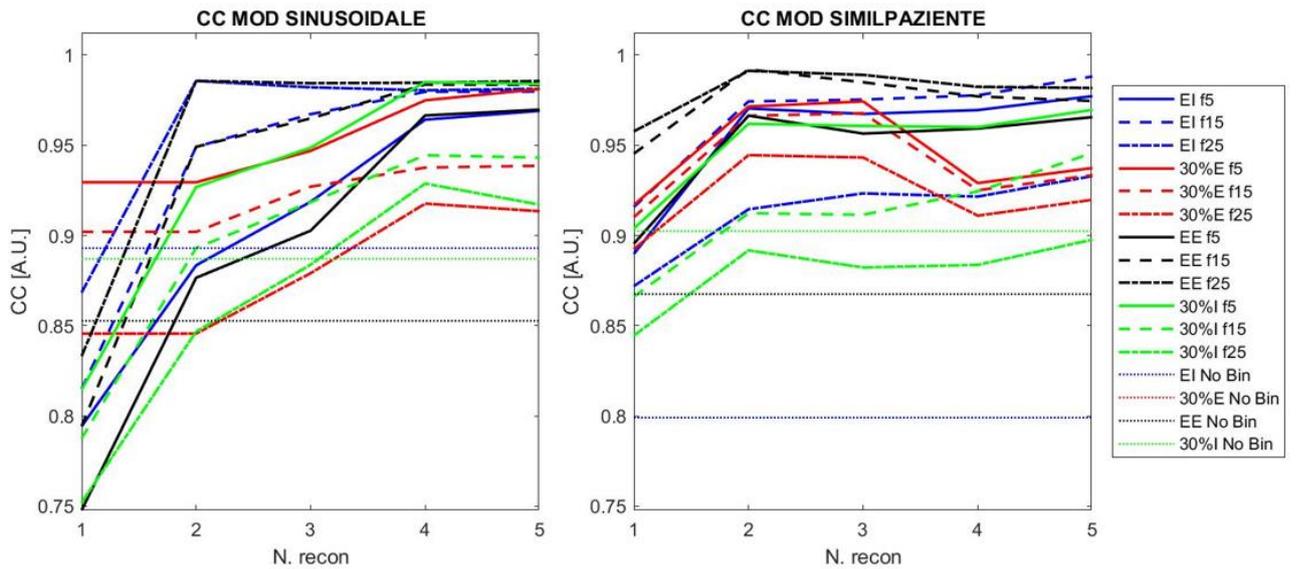


**Figura 44** Visualizzazione coronale della ricostruzione statica del fantoccio ANZAI, durante la sessione di acquisizioni in modalità similpaziente. In rosso è evidenziata la prima ROI sferica. Sulla destra è presente artefatto da troncamento causato dal lettino.

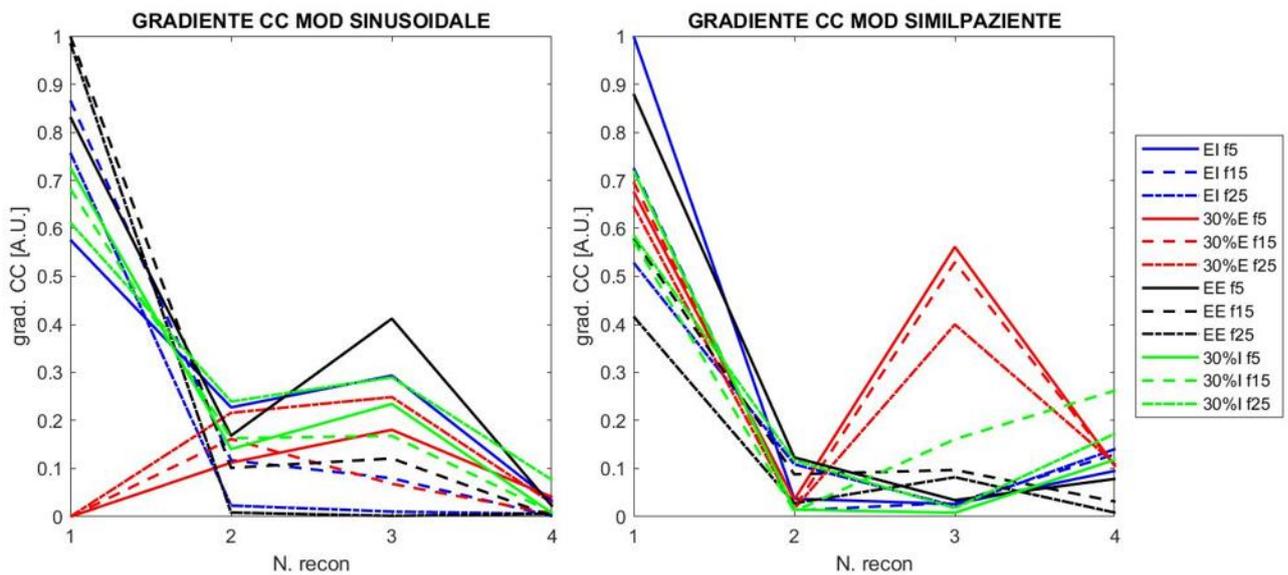
### 3.4.4 Cross Correlation Coefficient

Nei grafici di seguito sono riportati i risultati ottenuti per il CC e relativo gradiente del fantoccio ANZAI per le due modalità di respiro.

I valori del CC mostrano ancora una volta un trend crescente all'aumentare delle ricostruzioni progressive. Ciò dimostra come l'aggiunta di proiezioni ai volumi ricostruiti possa mitigare l'artefatto di aliasing. Dal grafico del gradiente possiamo vedere come il maggior contributo alla metrica si abbia entro la seconda ricostruzione. Si nota, inoltre, che per la fase 30%E si ha un ulteriore apporto di contributo al CC fino alla quarta ricostruzione nel caso similpaziente, anche se il contributo maggiore si ha comunque entro la seconda.



**Figura 45** CC fantoccio ANZAI. I risultati sono riportati in funzione della fase respiratoria e della finestra di binning per ogni ricostruzione. I risultati sono relativi alla prima ROI sferica.



**Figura 46** Gradiente CC fantoccio ANZAI. I risultati sono riportati in funzione della fase respiratoria e della finestra di binning per ogni ricostruzione. I risultati sono relativi alla prima ROI sferica

Possiamo quindi dire che il fantoccio ANZAI conferma i risultati ottenuti dalle simulazioni del fantoccio XCAT riguardo la qualità dei volumi 4D CBCT ricostruiti.

## 3.5 ARTEFATTO DA MOVIMENTO ANZAI

### 3.5.1 Motion Blurring

Di seguito sono riportati i valori dell'MB per il fantoccio ANZAI valutati in maniera qualitativa attraverso la visualizzazione dei volumi ricostruiti.

MB [mm]	ANZAI sinusoidale			ANZAI similpaziente		
	F 5	F 15	F 25	F 5	F 15	F 25
<b>EI</b>	0	0	1	0	2	4
<b>30%E</b>	3	8	9	1	2	5
<b>EE</b>	0	0	1	0	1	2
<b>30%I</b>	2	7	10	2	6	9
<b>No Binning</b>	19			19		

**Tabella 8** MB fantoccio ANZAI delle due modalità di movimento. I risultati sono riportati in funzione della fase respiratoria e della finestra di binning per la quinta ricostruzione.

Come per il fantoccio XCAT, anche il fantoccio ANZAI, per entrambe le modalità, riporta valori di MB crescenti all'aumentare della finestra di binning. Le fasi EI ed EE sono caratterizzate da un range di movimento limitato. Questo conferma come tali fasi siano le più consistenti del ciclo respiratorio, in particolar modo l'EE riporta uno spostamento massimo di circa 2 mm. Possiamo notare che le fasi 30%E e 30%I presentano un certo grado di movimento residuo anche per la finestra di binning da 5 proiezioni per cluster. A differenza dell'XCAT, il fantoccio ANZAI è stato ricostruito a partire da proiezioni acquisite a CNAO, e non da DRR provenienti in blocco dalle stesse CT di diverse fasi respiratorie. Per questo motivo ci aspettiamo di riscontrare un certo movimento residuo anche per finestre di binning limitate.

## 4 CAPITOLO 4: CONCLUSIONI

In questo lavoro si è valutato l'imaging 4D CBCT ottenibile a CNAO con lo scopo di definire un protocollo di acquisizione e ricostruzione che possa garantire la miglior qualità dell'imaging possibile. In primo luogo, sono stati confrontati a parità di dose i risultati ottenuti utilizzando il protocollo di acquisizione 4D CBCT suggerito in letteratura – definito *slow* – contro quelli ricavati da una ripetizione del protocollo di acquisizione 3D CBCT attualmente in uso a CNAO – definito *fast*. I risultati evidenziano come le acquisizioni *slow* forniscano una qualità dell'imaging inferiore rispetto alle acquisizioni *fast*. Quest'ultime devono essere tuttavia acquisite con una buona sincronizzazione, in modo da ottimizzare il gap inter-cluster e renderlo uniforme. In letteratura non è nota la presenza di studi riguardo acquisizioni veloci 4D CBCT che non prevedano l'utilizzo di algoritmi di ricostruzioni iterativi. Per questo motivo riteniamo che i risultati qui riscontrati possano fornire una base di partenza per la definizione di un nuovo standard clinico per le acquisizioni 4D CBCT.

Successivamente è stato studiato il compromesso tra il numero di acquisizioni *fast* e la finestra di binning per le applicazioni 4D CBCT. I risultati delle metriche globali per la valutazione della qualità dell'imaging ottenuti per il fantoccio XCAT mostrano come la qualità dell'imaging migliori all'aumentare del numero di proiezioni utilizzate per ricostruire. La maggior parte dell'apporto qualitativo all'imaging si ha, tuttavia, a partire dalla terza fino alla quarta ricostruzione. Per quanto riguarda la finestra di binning, 5 proiezioni per cluster forniscono dei risultati con un movimento residuo molto limitato o assente nelle fasi più stabili. Tuttavia, non è sufficiente per ottenere una qualità dell'imaging soddisfacente. Infatti, i risultati delle metriche per le ricostruzioni f5 XCAT hanno una qualità molto inferiore rispetto alla ricostruzione 3D CBCT, ossia senza binning. Dall'altro lato, si ottengono valori delle metriche migliori per la finestra di binning a 25 proiezioni. L'utilizzo di una finestra di binning tanto ampia, tuttavia, comporta la presenza di movimento residuo elevato, soprattutto per quanto riguarda le fasi 30% E e 30% I. Il fantoccio ANZAI fornisce una conferma dei risultati ottenuti tramite le simulazioni XCAT.

Volendo limitare il tempo di acquisizione con lo scopo di ridurre la dose di raggi-X non terapeutica diretta al paziente, si ritiene sufficiente l'acquisizione di tre rotazioni del gantry CBCT per ottenere una buona qualità dell'imaging. Per quanto riguarda invece la finestra di binning consigliata, la scelta va rapportata allo scopo dell'imaging 4D CBCT. In contesti che

interessano la valutazione qualitativa dei volumi ricostruiti o in applicazioni di DIR come nel modello Meschini, è consigliabile utilizzare una finestra di binning di 15 proiezioni. Rimane la possibilità per il clinico di avere disponibili contemporaneamente tutti i volumi ricostruiti con finestre di binning di diversa ampiezza. In questo modo il clinico può scegliere di caricare il volume con la finestra più adeguata in base al caso specifico di applicazione. Senza dubbio un visualizzatore software potrebbe permettere al clinico di scorrere agilmente tra diverse fasi ricostruite come anche tra diverse finestre.

In conclusione, CNAO può ora disporre di uno strumento in grado di acquisire proiezioni CBCT con una modalità innovativa e che dona valore aggiunto allo standard presente in letteratura. I tecnici di CNAO non solo potranno disporre nell'immediato di un metodo di acquisizione 4D CBCT per valutazioni qualitative dell'anatomia del paziente, ma avranno anche la possibilità di dirigere ulteriori studi nell'implementazione dello strumento per approcci di radioterapia adattiva.

## 5 CAPITOLO 5: BIBLIOGRAFIA

1. Durante M, Loeffler JS. Charged particles in radiation oncology. *Nat Rev Clin Oncol*. 2010;7(1):37-43. doi:10.1038/nrclinonc.2009.183
2. Amaldi U, Kraft G. Radiotherapy with beams of carbon ions. *Reports Prog Phys*. 2005;68(8):1861-1882. doi:10.1088/0034-4885/68/8/R04
3. Cucinotta FA, Durante M. Cancer risk from exposure to galactic cosmic rays: implications for space exploration by human beings. *Lancet Oncol*. 2006;7(5):431-435. doi:10.1016/S1470-2045(06)70695-7
4. Tobias CA, Blakely EA, Alpen EL, et al. Molecular And Cellular Radiobiology O Heavy Ions. 1982;X.
5. Verhey LJ, Goitein M, McNulty P, Munzenrider JE, Suit HD. Precise positioning of patients for radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1982;8(2):289-294. doi:10.1016/0360-3016(82)90530-2
6. Landry G, Hua C ho. Current state and future applications of radiological image guidance for particle therapy. *Med Phys*. 2018;45(11):e1086-e1095. doi:10.1002/mp.12744
7. Jaffray DA. Image-guided radiotherapy: From current concept to future perspectives. *Nat Rev Clin Oncol*. 2012;9(12):688-699. doi:10.1038/nrclinonc.2012.194
8. Van Herk M. Errors and Margins in Radiotherapy. *Semin Radiat Oncol*. 2004;14(1):52-64. doi:10.1053/j.semradonc.2003.10.003
9. Fattori G, Riboldi M, Pella A, et al. Image guided particle therapy in CNAO room 2: Implementation and clinical validation. *Phys Medica*. 2015;31(1):9-15. doi:10.1016/j.ejmp.2014.10.075
10. Unkelbach J, Alber M, Bangert M, et al. Robust radiotherapy planning. *Phys Med Biol*. 2018;63(22). doi:10.1088/1361-6560/aae659
11. McVicar N, Popescu IA, Heath E. Techniques for adaptive prostate radiotherapy. *Phys Medica*. 2016;32(3):492-498. doi:10.1016/j.ejmp.2016.03.010
12. Green OL, Henke LE, Hugo GD. Practical Clinical Workflows for Online and Offline Adaptive Radiation Therapy. *Semin Radiat Oncol*. 2019;29(3):219-227. doi:10.1016/j.semradonc.2019.02.004
13. Verellen D, Soete G, Linthout N, et al. Quality assurance of a system for improved target localization and patient set-up that combines real-time infrared tracking and stereoscopic X-ray imaging. *Radiother Oncol*. 2003;67(1):129-141. doi:10.1016/S0167-8140(02)00385-7
14. Litzenberg DW, Balter JM, Hadley SW, et al. Influence of intrafraction motion on margins for prostate radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;65(2):548-553. doi:10.1016/j.ijrobp.2005.12.033
15. Park YK, Sharp GC, Phillips J, Winey BA. Proton dose calculation on scatter-corrected CBCT image: Feasibility study for adaptive proton therapy. *Med Phys*. 2015;42(8):4449-4459. doi:10.1118/1.4923179
16. Lim-Reinders S, Keller BM, Al-Ward S, Sahgal A, Kim A. Online Adaptive Radiation

Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017;99(4):994-1003.  
doi:10.1016/j.ijrobp.2017.04.023

17. Keall PJ, Mageras GS, Balter JM, et al. The management of respiratory motion in radiation oncology report of AAPM Task Group 76. *Med Phys*. 2006;33(10):3874-3900.  
doi:10.1118/1.2349696
18. Korreman SS. Motion in radiotherapy: Photon therapy. *Phys Med Biol*. 2012;57(23).  
doi:10.1088/0031-9155/57/23/R161
19. Riboldi M, Orecchia R, Baroni G. Real-time tumour tracking in particle therapy: Technological developments and future perspectives. *Lancet Oncol*. 2012;13(9):e383-e391.  
doi:10.1016/S1470-2045(12)70243-7
20. Meschini G, Seregni M, Pella A, et al. Evaluation of residual abdominal tumour motion in carbon ion gated treatments through respiratory motion modelling. *Phys Medica*. 2017;34:28-37. doi:10.1016/j.ejmp.2017.01.009
21. Fassi A, Schaerer J, Fernandes M, Riboldi M, Sarrut D, Baroni G. Tumor tracking method based on a deformable 4D CT breathing motion model driven by an external surface surrogate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;88(1):182-188.  
doi:10.1016/j.ijrobp.2013.09.026
22. Kamada T, Tsujii H, Mizoe JE, et al. A horizontal CT system dedicated to heavy-ion beam treatment. *Radiother Oncol*. 1999;50(2):235-237. doi:10.1016/S0167-8140(99)00005-5
23. Hua C. Full Paper A robotic C-arm cone beam CT system for image-guided proton therapy : design and performance. 2017;(April).
24. Hugo GD, Rosu M. Advances in 4D radiation therapy for managing respiration: Part I - 4D imaging. *Z Med Phys*. 2012;22(4):258-271. doi:10.1016/j.zemedi.2012.06.009
25. Rossi S. The National Centre for Oncological Hadrontherapy (CNAO): Status and perspectives. *Phys Medica*. 2015;31(4):333-351. doi:10.1016/j.ejmp.2015.03.001
26. Badano L, Benedikt M, Bryant PJ, et al. Proton-Ion Medical Machine Study (PIMMS), Part 1. *Proton-Ion Med Mach Study*. 1999;010(CERN-PS-99-010-DI):232 p.
27. Bryant PJ, Badano L, Benedikt M, et al. Proton-Ion Medical Machine Study (PIMMS), Part 2. *Proton-Ion Med Mach Study*. 2000;007(CERN/PS 2000-007 (DR)).
28. Setser R, Chintalapani G, Bhadra K, Casal RF. Cone beam CT imaging for bronchoscopy: A technical review. *J Thorac Dis*. 2020;12(12):7416-7428. doi:10.21037/jtd-20-2382
29. Richter A, Hu Q, Steglich D, et al. Investigation of the usability of conebeam CT data sets for dose calculation. *Radiat Oncol*. 2008;3(1):1-13. doi:10.1186/1748-717X-3-42
30. Hatton J, McCurdy B, Greer PB. Cone beam computerized tomography: The effect of calibration of the Hounsfield unit number to electron density on dose calculation accuracy for adaptive radiation therapy. *Phys Med Biol*. 2009;54(15). doi:10.1088/0031-9155/54/15/N01
31. Rührnschopf EP, Klingenberg K. A general framework and review of scatter correction methods in x-ray cone-beam computerized tomography. Part 1: Scatter compensation approaches. *Med Phys*. 2011;38(7):4296-4311. doi:10.1118/1.3599033
32. Landry G, Hansen D, Kamp F, et al. Comparing Unet training with three different datasets to correct CBCT images for prostate radiotherapy dose calculations (Physics in Medicine and Biology (2019) 64 (035011) DOI: 10.1088/1361-6560/aaf496). *Phys Med Biol*. 2019;64(8).

doi:10.1088/1361-6560/ab0e99

33. Maier J, Eulig E, Vöth T, et al. Real-time scatter estimation for medical CT using the deep scatter estimation: Method and robustness analysis with respect to different anatomies, dose levels, tube voltages, and data truncation. *Med Phys.* 2019;46(1):238-249. doi:10.1002/mp.13274
34. Lu Y, Chan HP, Wei J, Hadjiiski LM. A diffusion-based truncated projection artifact reduction method for iterative digital breast tomosynthesis reconstruction. *Phys Med Biol.* 2013;58(3):569-587. doi:10.1088/0031-9155/58/3/569
35. Fattori G, Riboldi M, Desplanques M, et al. Automated fiducial localization in CT images based on surface processing and geometrical prior knowledge for radiotherapy applications. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2012;59(8):2191-2199. doi:10.1109/TBME.2012.2198822
36. Ding GX, Duggan DM, Coffey CW, et al. A study on adaptive IMRT treatment planning using kV cone-beam CT. *Radiother Oncol.* 2007;85(1):116-125. doi:10.1016/j.radonc.2007.06.015
37. Feldkamp L, Davis LC, Kress J, Foundation K. Practical cone-beam algorithm. 1984;(January).
38. Rit S, Vila Oliva M, Brousmiche S, Labarbe R, Sarrut D, Sharp GC. The Reconstruction Toolkit (RTK), an open-source cone-beam CT reconstruction toolkit based on the Insight Toolkit (ITK). *J Phys Conf Ser.* 2014;489(1):1-4. doi:10.1088/1742-6596/489/1/012079
39. Parker\_1982\_Optimal short scan convolution reconstruction for fan beam CT\_MedPhys.pdf.
40. Hoisak JDP, Sixel KE, Tirona R, Cheung PCF, Pignol JP. Correlation of lung tumor motion with external surrogate indicators of respiration. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;60(4):1298-1306. doi:10.1016/j.ijrobp.2004.07.681
41. Akintonde A. Surrogate driven respiratory motion model derived from CBCT projection data. Published online 2021.
42. Medical A. Respiratory gating system AZ-733V. User's manual. Ver. 2.8. 2008. Published online 1976.
43. Scarfe WC, Farman AG. What is Cone-Beam CT and How Does it Work? *Dent Clin North Am.* 2008;52(4):707-730. doi:10.1016/j.cden.2008.05.005
44. O'Brien RT, Cooper BJ, Keall PJ. Optimizing 4D cone beam computed tomography acquisition by varying the gantry velocity and projection time interval. *Phys Med Biol.* 2013;58(6):1705-1723. doi:10.1088/0031-9155/58/6/1705
45. Shieh CC, Gonzalez Y, Li B, et al. SPARE: Sparse-view reconstruction challenge for 4D cone-beam CT from a 1-min scan. *Med Phys.* 2019;46(9):3799-3811. doi:10.1002/mp.13687
46. Cooper BJ, O'Brien RT, Balik S, Hugo GD, Keall PJ. Respiratory triggered 4D cone-beam computed tomography: A novel method to reduce imaging dose. *Med Phys.* 2013;40(4):1-9. doi:10.1118/1.4793724
47. Maurer J, Pan T, Yin FF. Slow gantry rotation acquisition technique for on-board four-dimensional digital tomosynthesis. *Med Phys.* 2010;37(2):921-933. doi:10.1118/1.3285291
48. Rietzel E, Pan T, Chen GTY. Four-dimensional computed tomography: Image formation and clinical protocol. *Med Phys.* 2005;32(4):874-889. doi:10.1118/1.1869852

49. Van Kesteren Z, Van Der Horst A, Gurney-Champion OJ, et al. A novel amplitude binning strategy to handle irregular breathing during 4DMRI acquisition: Improved imaging for radiotherapy purposes. *Radiat Oncol*. 2019;14(1):1-14. doi:10.1186/s13014-019-1279-z
50. Sonke JJ, Zijp L, Remeijer P, Van Herk M. Respiratory correlated cone beam CT. *Med Phys*. 2005;32(4):1176-1186. doi:10.1118/1.1869074
51. Mc Kinnon GC, Bates RHT. Towards Imaging the Beating Heart Usefully with a Conventional CT Scanner. *IEEE Trans Biomed Eng*. 1981;BME-28(2):123-127. doi:10.1109/TBME.1981.324785
52. Dillon O, Keall PJ, Shieh CC, O'Brien RT. Evaluating reconstruction algorithms for respiratory motion guided acquisition. *Phys Med Biol*. 2020;65(17):0-12. doi:10.1088/1361-6560/ab98d3
53. Rit S, Wolthaus JWH, Van Herk M, Sonke JJ. On-the-fly motion-compensated cone-beam CT using an a priori model of the respiratory motion. *Med Phys*. 2009;36(6):2283-2296. doi:10.1118/1.3115691
54. Andersen AH, Kak AC. Simultaneous algebraic reconstruction technique (SART): A superior implementation of the art algorithm. *Ultrason Imaging*. 1984;6(1):81-94. doi:10.1177/016173468400600107
55. Segars WP, Sturgeon G, Mendonca S, Grimes J, Tsui BMW. 4D XCAT phantom for multimodality imaging research. *Med Phys*. 2010;37(9):4902-4915. doi:10.1118/1.3480985
56. Segars WP, Lalush DS, Tsui BMW. Modeling respiratory mechanics in the MCAT and spline-based MCAT phantoms. *IEEE Trans Nucl Sci*. 2001;48(1 I):89-97. doi:10.1109/23.910837
57. George R, Chung TD, Vedam SS, et al. Audio-visual biofeedback for respiratory-gated radiotherapy: Impact of audio instruction and audio-visual biofeedback on respiratory-gated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;65(3):924-933. doi:10.1016/j.ijrobp.2006.02.035
58. George R, Vedam SS, Chung TD, Ramakrishnan V, Keall PJ. The application of the sinusoidal model to lung cancer patient respiratory motion. *Med Phys*. 2005;32(9):2850-2861. doi:10.1118/1.2001220
59. Paganelli C, Portoso S, Garau N, et al. Time-resolved volumetric MRI in MRI-guided radiotherapy: An in silico comparative analysis. *Phys Med Biol*. 2019;64(18). doi:10.1088/1361-6560/ab33e5
60. Fossati P, Bonora M, Ciurlia E, et al. Treatment of moving targets with active scanning carbon ion beams. *Radiother Oncol*. 2016;118(1):S41-S42. doi:10.1016/s0167-8140(16)30085-8
61. Turbell H. *Cone-Beam Reconstruction Using Filtered Backprojectionn.*; 2001. <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.134.5224&rep=rep1&type=pdf>
62. Yuen H, Princen J, Illingworth J, Kittler J. Comparative study of Hough Transform methods for circle finding. *Image Vis Comput*. 1990;8(1):71-77. doi:10.1016/0262-8856(90)90059-E
63. Dice LR. Measures of the Amount of Ecologic Association Between Species Author ( s ): Lee R . Dice Published by : Ecological Society of America Stable URL : <http://www.jstor.org/stable/1932409>. *Ecology*. 1945;26(3):297-302.

64. Rit S, Pinho R, Delmon V, et al. VV, a 4D slicer. *Proc Fourth Int Work Pulm Image Anal.* 2011;(Figure 1):171-175.
65. Daniel P. Huttenlocher, Gregory A. Klanderman and WJR. Comparing Images Using the Hausdorff Distance. *Mach Intell.* 1995;29(3):793-795. doi:10.1006/geno.1995.9932