

Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

DOTTORATO DI RICERCA IN

FISICA

Ciclo XXVIII

Settore Concorsuale di afferenza:

02/D1 - FISICA APPLICATA, DIDATTICA E STORIA DELLA FISICA

Settore Scientifico disciplinare:

FIS/07 – FISICA APPLICATA (A BENI CULTURALI, AMBIENTALI, BIOLOGIA E MEDICINA)

**METODI PREDITTIVI PER ADAPTIVE RADIATION THERAPY: EFFETTI
DEL MOVIMENTO D'ORGANO, DEGLI ALGORITMI DI REGISTRAZIONE
DEFORMABILE E DELL'ACCUMULO DI DOSE**

Presentata da: Dott. GABRIELE GUIDI

Coordinatore Dottorato

Relatore

Prof. Gastone Castellani

Prof. Giuseppe Baldazzi

Esame finale anno 2016

*Sulla strada dei sogni,
per mano, un passo alla volta
con mia moglie Cristina
ed i miei figli Gaia e Giacomo*

ABSTRACT	7
1 INTRODUZIONE	9
2 LA RADIOTERAPIA E LA ADAPTIVE RT	12
3 CO-REGISTRAZIONE DI IMMAGINI	22
3.1 DIMENSIONAMENTO SPAZIALE	23
3.1.1 DA 2D A 2D	23
3.1.2 DA 3D A 3D	23
3.1.3 DA 2D A 3D	24
3.1.4 CO-REGISTRAZIONE DI SERIE TEMPORALI	24
3.2 BASI DELLA CO-REGISTRAZIONE	24
3.2.1 REGISTRAZIONE ESTRINSECA	24
3.2.2 REGISTRAZIONE INTRINSECA	25
3.2.3 METODI IBRIDI	30
3.2.4 NATURA DELLA TRASFORMAZIONE	30
3.2.5 MODELLI ELASTICI	31
3.2.6 DOMINIO DI TRASFORMAZIONE	33
3.2.7 TECNICHE DI OTTIMIZZAZIONE	34
3.2.8 MODALITÀ	34
4 DEFORMABLE REGISTRATION	36
4.1 FINITE ELEMENT MODEL (FEM)	39
4.2 MAPPING DELLE STRUTTURE CONTORNATE: MISURE SPERIMENTALI	42
4.3 IMMAGINI, RICOSTRUZIONI E STUDI TOMOGRAFICI (MVCT E CBCT)	44
4.3.1 FILTER BACK-PROJECTION	45
4.3.2 MAXIMUM-LIKELIHOOD RECONSTRUCTION	45
4.3.3 MVCT: POSSIBILI ARTEFATTI	46
4.3.4 CBCT: POSSIBILI ARTEFATTI	49
4.3.5 ACCURATEZZA E DIFFERENZA TRA LE IMMAGINI	50
5 DEFORMAZIONE DELLA DOSE E ACCUMULO	55
5.1.1 SOMMA DI DOSE, ACCUMULO DI DOSE E DEFORMAZIONE DELLA DOSE	63
5.1.2 DOSE SOMMA (DOSE SUMMATION)	64
5.1.3 DOSE ACCUMULATA (DOSE ACCUMULATION)	65
5.1.4 RISULTATI E STRATEGIE PER L'ACCUMULO E SOMMA DELLA DOSE	67
6 EFFETTI DEL MOVIMENTO	76
6.1.1 PROTOTIPI ROBOTICI LEGO® MINDSTORMS PER SIMULAZIONE DEL MOVIMENTO	80
6.1.2 PROTOTIPI ROBOTICI LEGO® MINDSTORMS PER DOSIMETRIA IN VIVO	87
6.1.3 BIOMECCANICA ED EFFETTI DEL MOVIMENTO NELLA ADAPTIVE RT	89
7 METODI PREDITTIVI	94
7.1 PROGETTO: DOSE WARPING METHODS PER IMAGE-GUIDED RT E ADAPTIVE RT	95
7.2 SCRIPTING AUTOMATION	99
7.2.1 LIMITI DELL'AUTOMAZIONE	101
7.3 MODELLO SIS. SUSCEPTIBLE-INFECTED-SUSCEPTIBLE	103
7.3.1 SIR-HEAT TRANSFER MODEL SIMULATION	104
7.3.2 MODELLO SIS NELLA PRATICA CLINICA (TARGET E ORGANI A RISCHIO)	105
7.4 VALUTAZIONE BAYESIANA DELLE DEFORMAZIONI D'ORGANO	106
7.4.1 TEOREMA DELLA PROBABILITÀ TOTALE:	106
7.4.2 TEOREMA DELLA PROBABILITÀ COMPOSTA:	106
7.4.3 INDIPENDENZA MARGINALE:	106
7.4.4 INDIPENDENZA CONDIZIONALE:	107
7.5 LE RETI BAYESIANE NELLA PRATICA CLINICA	107
7.5.1 ANALISI DELLE REGIONI DI INTERESSE NELLA PATOLOGIA DELLA TESTA E COLLO	110
7.6 MODELLI EPIDEMIOLOGICI SPERIMENTALI DURANTE IL CICLO DI TERAPIA	114
7.6.1 VALIDAZIONE SPERIMENTALE TRAMITE FANTOCCIO DINAMICO	117
7.6.2 VALIDAZIONE CLINICA DEL MODELLO SIS (PATOLOGIA TESTA E COLLO)	124
7.6.3 VALIDAZIONE CLINICA DEL MODELLO SIS (PATOLOGIA PANCREAS)	127
7.7 NEURAL NETWORKS E SUPPORT VECTOR MACHINE	130
7.7.1 NEURAL NETWORK.	130
7.7.2 MACHINE LEARNING E ALGORITMI DI CLASSIFICAZIONE.	131
7.8 TIME SERIES	134
7.9 NARX TIME SERIES	137
7.10 NOMOGRAMMI E MODELLI PREDITTIVI	139
7.11 CLUSTERING E SUPPORT VECTOR MACHINES NELLA PRATICA FISICO-CLINICA	143
7.11.1 RISULTATI E CRITICITÀ IN AMBITO CLINICO	149
7.11.2 RISULTATI E PROSPETTIVE IN AMBITO NAZIONALE	152
CONCLUSIONI	155
BIBLIOGRAFIA	157
PUBBLICAZIONI E SITOGRAFIA	164

ABSTRACT

Il lavoro di ricerca è parte del progetto finanziato dal Ministero della Salute di cui sono Principal Investigator nell'ambito del Bando Giovani Ricercatori 2010 MoH (GR-2010-2318757) "*Dose warping methods for IGRT and Adaptive RT: dose accumulation based on organ motion and anatomical variations of the patients during radiation therapy treatments*".

La ricerca è stata svolta utilizzando apparecchiature e sistemi di calcolo avanzati, disponibili nell'ambito della moderna radioterapia oncologica, presso l'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena e il Dipartimento di Fisica dell'Università di Bologna.

La moderna radioterapia utilizza apparecchiature quali LINAC e Tomotherapy equipaggiati con sistemi di *imaging on-board* per il trattamento delle aree tumorali, mediante radiazioni ionizzanti ad alta energia e la contemporanea acquisizione di immagini anatomico-funzionali. I moderni sistemi di calcolo della dose e delle deformazioni non rigide consentono l'utilizzo di algoritmi avanzati di calcolo e simulazione Monte Carlo e il contemporaneo utilizzo delle immagini CBCT e MVCT, che possono essere co-registrate mediante algoritmi deformabili basati su elementi di Finite Element. L'utilizzo di metodiche di Image-Guided e lo sviluppo di interfacce e *data-mining* consentono l'implementazione di processi avanzati di Adaptive RT.

La ricerca ha sviluppato metodi predittivi utilizzabili in campo clinico e dell'Adaptive Radiation Therapy.

Il razionale della ricerca affronta il principio della moderna radioterapia, in cui il paziente è soggetto a macro-micro variazioni anatomiche intra-inter frazione. Le condizioni anatomico-funzionali del paziente durante le fasi di preparazione del piano terapeutico e la sua ripetitività durante le sedute di radioterapia sono affette però da alcuni fattori quali il movimento d'organo e la variazione morfologica, che possono influenzare in modo efficace il programma terapeutico, il raggiungimento degli obiettivi e/o contribuire allo sviluppo di tossicità inattese dei trattamenti radianti.

Oggi molti metodi sono stati proposti per risolvere le problematiche descritte, quali ad esempio il trattamento mediante *gating* o *tracking*, per compensare il movimento d'organo, il metodo di *dose accumulation*, del *dose tracking* e il ricalcolo della dose quotidiana, oppure le metodiche proattive di trattamento.

Lo sviluppo delle nuove tecnologie ibride quali ad esempio LINAC equipaggiati con risonanza magnetica, sistemi fluoroscopici ortogonali, sistemi di imaging CBCT (Cone-Beam Computed Tomography) o MVCT (Mega-Voltage Computed Tomography), il ricorso a sistemi esterni di *motion capture* e/o ultrasuoni consentono di ottenere informazioni anatomiche funzionali in *real-time*, utili per lo sviluppo, il calcolo e la corretta erogazione del trattamento.

I sistemi avanzati di calcolo della dose e dell'accumulo di dose (*Dose Accumulation*) consentono la registrazione delle dosi erogate tenendo in considerazione variazioni locali e globali, dovute a possibili effetti di natura fisiologica (es. variazioni corporee, impropria preparazione delle sedi anatomiche trattate).

Questi ultimi effetti divengono fattori determinati per la corretta erogazione della dose e informazione dei professionisti.

Le sempre più sofisticate tecnologie, ci consentono di acquisire immagini anatomiche e funzionali in *real-time*, evidenziando variazioni nel trattamento del paziente.

Molte attività sono però non sostenibili dal punto di vista economico e il ricorso a tecnologie e risorse umane per verificare, istante per istante, la dose erogata a un singolo paziente, sarebbero oltremodo impensabili nella pratica clinica di tutti i giorni.

L'elevato costo delle tecnologie e dello staff necessario per sostenere le attività cliniche su un numero sempre superiore di pazienti oncologici, ha aperto prospettive di ricerca nel campo dei modelli predittivi mediante reti neurali o epidemiologici, che contribuiscono al monitoraggio del paziente istante per istante mediante metodi fisici e statistici.

La validazione di queste metodologie risente però dei fattori, che possono condizionare le informazioni fornite ai professionisti in modo rilevante, introducendo possibili *bias* o errate valutazioni nella pratica clinica.

Sono stati valutati fattori quali movimento d'organo, le variazioni anatomiche e la deformazione matematica delle immagini e l'accumulo di dose come principali componenti ed effetti importanti per l'utilizzo di metodi predittivi.

Lo sviluppo di metodi predittivi, quali ad esempio reti neurali o modelli epidemiologici, il ricorso a sistemi avanzati di calcolo che considerino il movimento d'organo, divengono strumenti applicabili nella pratica quotidiana con moderato incremento della spesa sanitaria, ma con dimostrata sostenibilità delle metodiche di Adaptive Radiation Therapy su larga scala, anche in reparti e servizi dal limitato accesso a tecnologie e risorse economiche e umane.

Come evidenziato, i fattori, quali il movimento d'organo o il ricorso a software avanzati per deformazioni elastiche o per accumulo di dose, richiedono la validazione e sviluppo per gli scopi specifici. Tali validazioni sono attuabili mediante analisi Bayesiane e misure sperimentali che confermino la qualità e accuratezza degli algoritmi matematici implementati.

Lo sviluppo e utilizzo di metodiche di *dose accumulation* e la verifica delle dosi erogate, tenendo in considerazione movimento e deformazione, ha portato allo sviluppo di un prototipo robotico, per dosimetria in vivo e valutazione del movimento, costruito mediante LEGO®.

Lo sviluppo delle *reti neurali*, delle metodiche epidemiologiche e di *Support Vector Machine* ha consentito di estendere, mediante un progetto di *data-mining*, le stesse metodiche anche a centri a livello nazionale, di cui sono riportati i risultati.

Il progetto di ricerca mostra le criticità dei singoli metodi predittivi, degli algoritmi elastici implementati, rilevando i point/counterpoint che metodologie avanzate di Adaptive Radiation Therapy, necessitano per essere implementate in ambito sanitario e dimostrando la fattibilità e di sviluppo di reti neurali con efficienze elevate nel caso di trattamenti avanzati del tumore della testa e collo, della prostata, del pancreas e del polmone.

1 INTRODUZIONE

La moderna pratica ha codificato il processo di preparazione, pianificazione, verifica e trattamento del paziente radioterapico. Molti workflow sono stati proposti, ma tutti sono caratterizzati dalla pianificazione del paziente, basandosi su immagini CT (Computed Tomography), PET (Positron Emission Tomography) o MR (Magnetic Resonance), la contornazione dei volumi bersaglio (Target, BTV, GTV, CTV, ITV, PTV) e organi a rischio (OARs), la pianificazione del trattamento radiante mediante sistemi di calcolo della dose basate principalmente su algoritmi di *Collapsed Cone Convolution* e sue varianti e/o metodi Monte Carlo, ed infine la verifica del setup e delle variazioni anatomiche funzionali, mediante sistemi di *imaging on-board*. La quasi totalità delle tecniche avanzate di trattamento utilizza metodiche di IMRT (Intensity Modulated Radiation Therapy), VMAT (Volumetric Modulated Arc Therapy), RS (Radiosurgery), SBRT (Stereotactic Body Radiation Therapy) o Tomotherapy.

A causa del movimento d'organo, delle deformazioni anatomiche e dei possibili errori di setup occorsi durante il posizionamento del paziente nelle diverse sedute terapeutiche, l'erogazione della dose e la distribuzione reale della dose nei tessuti potrebbero non essere corrette e/o affetta da errori che possono significativamente inficiare il risultato terapeutico e/o indurre tossicità agli organi in modo inatteso.

Per limitare tali possibilità negli ultimi anni si sono sviluppate aree di ricerca e sviluppo nell'ambito dell'Adaptive Radiation Therapy. Il principio cardine di quest'area clinica è la personalizzazione e il monitoraggio delle terapie in modo paziente-specifico. Ad oggi sono stati proposti innumerevoli metodi di implementazione, in particolare i più efficaci e immediati, sembrano essere correlati al ricalcolo della dose distribuita in paziente, mediante l'utilizzo delle immagini *on-board* durante le sedute di terapia.

Ovviamente tali metodiche presuppongono il ricalcolo quotidiano delle terapie effettuate sui pazienti, mediante sistemi di Treatment Planning, ma come immaginabile presentano alcune difficoltà logistiche e di risorse. Infatti, il ricalcolo delle singole sedute di terapia per ogni trattamento quotidiano effettuato, porta ad avere un aumento significativo delle attività.

Sulla base di stime prodotte da report e linee guida nazionali (Health Technology Assessment Dossier 199-2010) è ipotizzabile un numero minimo di pazienti sottoposti a terapia per ogni LINAC pari 250-350 casi per macchina, al fine di garantire un *break-even points* tecnologico e sanitario sostenibile. In conformità a questi dati e della statistica di afferenza dell'Az. Ospedaliero-Universitaria di Modena, negli anni tra il 2010 e il 2015, la crescente richiesta di trattamenti modulati o complessi sono cresciuti vertiginosamente, portando ad avere circa 30-40 casi per macchina per giorno. Considerando un'attività lavorativa settimanale di 5 giorni lavorativi per 50 settimane/anno, si ottengono circa 250 giorni lavorativi. Diviene immediata la stima inferiore pari 7500 ripianificazioni per apparecchio nell'anno solare. Come facilmente intuibile, queste attività dovrebbero essere svolta utilizzando sistemi automatici o approcci innovativi nell'ambito della medicina, altrimenti non sostenibili con le normali pratiche sequenziali.

In quest'ambito i metodi predittivi, i metodi automatici o la selezione della casistica ad un numero limitato divengono necessari per la sostenibilità clinico-fisico delle attività e la possibile attuazione dal punto di vista economico.

L'introduzione di metodiche predittive, presenta però problematiche secondarie che devono essere studiate e approfondite in particolare inerenti alla fisiologia e anatomia umana che durante i cicli di terapia potrebbe variare in modo significativo. In quest'ambito gli sviluppi di algoritmi di co-registrazione di immagini (rigide o elastiche), il

ricorso a metodiche di *dose tracking* o ripianificazione sempre più performanti e/o l'introduzione di sistemi per il controllo e lo studio del movimento sono fattori determinanti e influenzanti che devono essere valutati.

Le innovazioni introdotte dall'*Image-Guided Radiation Therapy* (IGRT) e tecniche avanzate di *dose computation* (*Dose Summation* e *Dose Accumulation*) hanno aperto prospettive di monitoraggio completo del paziente istante per istante, considerando molti degli aspetti citati in precedenza.

A causa di movimenti e deformazioni, le posizioni geometriche degli organi e dei voxel di tessuto nel corpo al momento delle sessioni di trattamento potrebbero non essere congruenti con la preparazione del piano di trattamento ipotizzato dalla CT e la contornazione effettuata in avvio del corso di terapia. Le incertezze geometriche (sistematiche e casuali) dovute ai fasci di radiazioni possono contribuire al mancato trattamento del volume bersaglio (BTV, GTV, ITV) o ad un'indebita distribuzione di dose negli Organi a Rischio (OARs), rendendo la dose effettivamente erogata al paziente inappropriata o parzialmente congruente con gli obiettivi di quanto prescritto.

Gli effetti potrebbero essere la non eradicazione del tumore o lo sviluppo di tossicità inattese. Lo scopo di questa tesi è di individuare e quantificare i fattori principali influenti e studiare metodi di Adaptive RT alternativi che consentano il monitoraggio dei pazienti e dei parametri clinico-fisici su larga scala, in particolare individuando metodi predittivi per lo studio di pazienti selezionati. I movimenti e le deformazioni anatomiche sono modellati per pazienti mediante algoritmi di deformazioni non rigide e lo studio di voxel individuati dal contorno degli organi e dei volumi bersagli. In seguito sono individuate le differenze dosimetriche dovute a possibili errori correlati con il calcolo di dose basato su deformazioni non rigide della dose.

Per questo, sono stati sviluppati metodi predittivi basati su reti neurali o sistemi epidemiologici (SIS) che consentano di individuare le componenti principali (PCA), ed estrarre i moti dominanti dei voxel degli organi oppure stimare le probabilità che un paziente o un trattamento radiante abbia una correlazione con un campione significativo di pazienti e che non vi siano ragionevoli dubbi che gli obiettivi finali del trattamento saranno discrepanti.

Purtroppo la PCA non può essere fatta direttamente a un nuovo paziente, perché vi è generalmente una sola scansione CT disponibile per questo paziente, che non fornisce abbastanza dati sui movimenti e deformazioni. Pertanto sono combinati i dati di movimento per gli organi di interesse da una popolazione di pazienti campione e sono sviluppati e testati i risultati applicati a diverse sedi anatomiche.

I movimenti e le deformazioni sono stati usati per calcolare l'atteso valore medio e la varianza della dose per identificare se metodiche di Adaptive RT e *predictive analysis* possano essere utilizzato in sostituzione di metodi più accurati quali il *dose accumulation* o il *dose tracking*, senza introdurre inefficienze.

Le matrici della dose di deposizione dinamiche possono essere il futuro per quanto concerne il calcolo in *real-time*, ma includono sicuramente alcune limitazioni, se applicate su larga scala e su un numero di pazienti elevati.

Per fare questo sono stati individuati sistemi automatici di planning e sistemi automatici di *scripting* che consentono di ottimizzare durante la notte i sistemi e i risultati computazionali.

Derivazioni numeriche di matrici dose e volumi sono utilizzate per ottenere parametri di input di sistemi probabilistici ed epidemiologici, quali *NARX* e *SIS*, che ci consentono di focalizzare l'attenzione su pazienti specifici che possono avere beneficio da ripianificazioni o verifica assistita.

Presso il Servizio di Fisica Medica ed il reparto di Radioterapia Oncologica dell'Azienda Ospedaliero Universitaria di Modena ho sviluppato il mio progetto di ricerca finanziato dal Ministero della Salute, nell'ambito del Bando Giovani Ricercatori 2010 MoH (GR-2010-2318757) "*Dose warping methods for IGRT and Adaptive RT: dose accumulation based on organ motion and anatomical variations of the patients during radiation therapy treatments*".

L'obiettivo si è terminato con la realizzazione di modelli predittivi e di reti neurali per tecniche di *warping* in ambito clinico, identificando i fattori e le criticità che intervengono in metodiche avanzate di Adaptive RT

Modifiche volumetrico-spaziali di organi a rischio e target tumorali, durante trattamenti radioterapici, siano essi condotti mediante sistemi Tomotherapy o LINAC equipaggiati con *Cone-Beam-CT*, possono alterare la distribuzione di dose rispetto ai *constraints* delineati in fase di pianificazione. Non tanto per le erogazione indebite da parte delle apparecchiature che sono regolarmente controllate mediante programmi di Quality Assurance e in cui possono essere implementabili sistemi di *real-time monitoring*, ma piuttosto poiché la fisiologia umana e gli effetti del trattamento possono modificare nel tempo le condizioni reali e anatomiche del paziente e quindi introdurre nuove variabili.

Metodologie radioterapiche per la valutazione di effetti di *organ motion* e algoritmi di registrazione ibrida permettono di generare automaticamente ROI (*Region Of Interest*) deformate e quantificare la divergenza dal piano di trattamento iniziale. In particolare il ricorso al *multi-modality imaging* ha sviluppato discipline e algoritmi computazionali inerenti alla registrazione rigida ed elastica di immagini e studi. Gli algoritmi quali *mutual information* e/o basati su *Finite Element (FEM)* o *ANatomically Constrained* hanno consentito la valutazione di effetti biologici e fisiologici che possono accadere durante la terapia radiante e monitorare la loro evoluzione durante il ciclo di terapia, sostenendo le informazioni necessarie ai metodi predittivi, alle reti neurali, alle *Support Vector Machine* e ai modelli epidemiologici.

2 LA RADIOTERAPIA E LA ADAPTIVE RT

Le moderne pratiche oncologiche afferiscono sempre maggiormente a più discipline. Il paziente diviene l'obiettivo dei professionisti. Per tale motivo, oggi possiamo dividere le terapie oncologiche in:

- Chirurgiche
- Radioterapiche (Teleterapia e Brachiterapia)
- Terapie Mediche (Chemioterapia, Ormonoterapia, Immunoterapia, e Terapie Geniche)

Sempre più spesso il ricorso all'integrazione delle discipline diviene fondamentale per il raggiungimento degli scopi e la prevenzione, quali:

- Chirurgia + Radioterapia
- Radioterapia + Chemioterapia
- Chirurgia + Chemioterapia
- Chirurgia + Radioterapia + Chemioterapia

Nell'ambito della radioterapia oncologica, sistemi avanzati di erogazione della dose, come LINAC e sistemi ibridi, consentono una selettività delle aree di irradiazione e la possibilità di individuare i bersagli e gli organi a rischio mediante sistemi di imaging.

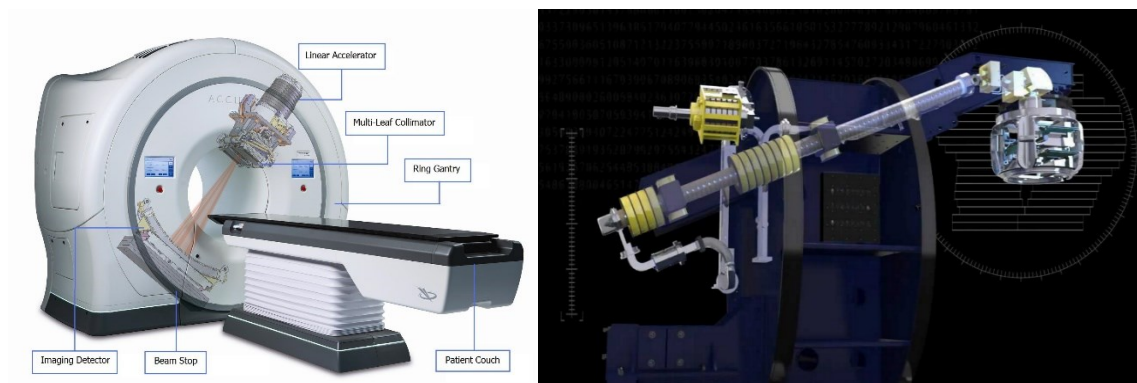


Figura 1: Apparecchiature radianti - Tomotherapy e LINAC.

La distribuzione di dose erogata dagli apparecchi si traduce in effetto biologico per produrre il trattamento radioterapico. La scelta delle prescrizioni che massimizzano la *Tumor Control Probability* (TCP) e minimizzano la *Normal Tissue Complication Probability* (NTCP), individuano le possibili configurazioni che soddisfano la clinica del paziente.

La ricerca del trattamento migliore e del piano di cura che risolva e tramuti un problema clinico in parametri matematici e fisici, rientrano nella categoria dei problemi inversi che sono risolti mediante l'utilizzo di tecniche numeriche per il calcolo della dose e per la gestione delle immagini multi-modali.

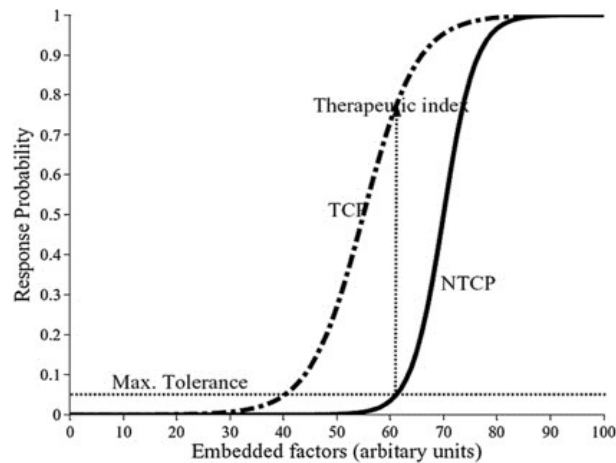


Figura 2: Response probability in un trattamento.

L'approccio numerico consiste nell'individuare il minimo della funzione costo non lineare che associa ad una modulazione di intensità e orientazione dei fasci un indice di qualità del trattamento oppure un indice alle informazioni contenute in un'immagine di natura morfologica e/o funzionale (es. studi CT, PET o RM). Tale minimo dovrebbe corrispondere al trattamento di maggiore qualità in termini di risparmio dei tessuti sani ed erogazione della dose alla neoplasia. Come spesso accade, le condizioni al contorno non consentono il raggiungimento di una funzione costo, con valore di minimo globale, ma si individuano minimi locali sub-ottimali per i quali il piano di trattamento e/o la co-registrazione di immagini sono un ragionevole compromesso.

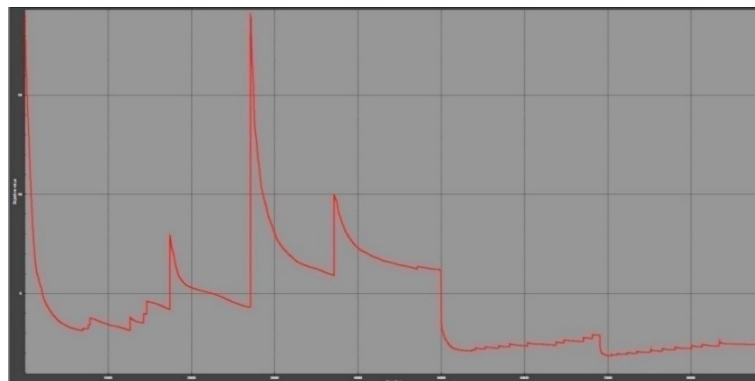


Figura 3: Esempio di un grafico iterativo di una funzione costo.

Gli obiettivi da chiarire sono gli aspetti e i fattori influenzanti la co-registrazione delle immagini (impropriamente detta fusione), siano esse rigide o elastiche, e gli aspetti derivanti da queste imperfezioni nel caso delle dosi calcolate e/o distribuite dalle apparecchiature tecnologiche.

A tal proposito è cresciuto l'interesse per la Adaptive RT che definisce come sia possibile personalizzare il trattamento durante il corso di terapia considerando:

- Le variazioni temporali di natura anatomica e funzionale (es. riduzione del tumore, perdita di peso o di movimento interno degli organi).
- Le variazioni di radiobiologiche e funzionali dei tumori e degli organi a rischio (es. *Dose Summation e Accumulation, Dose Tracking, TCP, NTCP, gEUD, p+*).

Molte sono le metodiche proposte di Adaptive RT in letteratura. Negli ultimi anni gli sviluppi del settore tecnologico nel campo radiologico e radioterapico hanno aperto nuove prospettive nel campo delle tecnologie ibride.

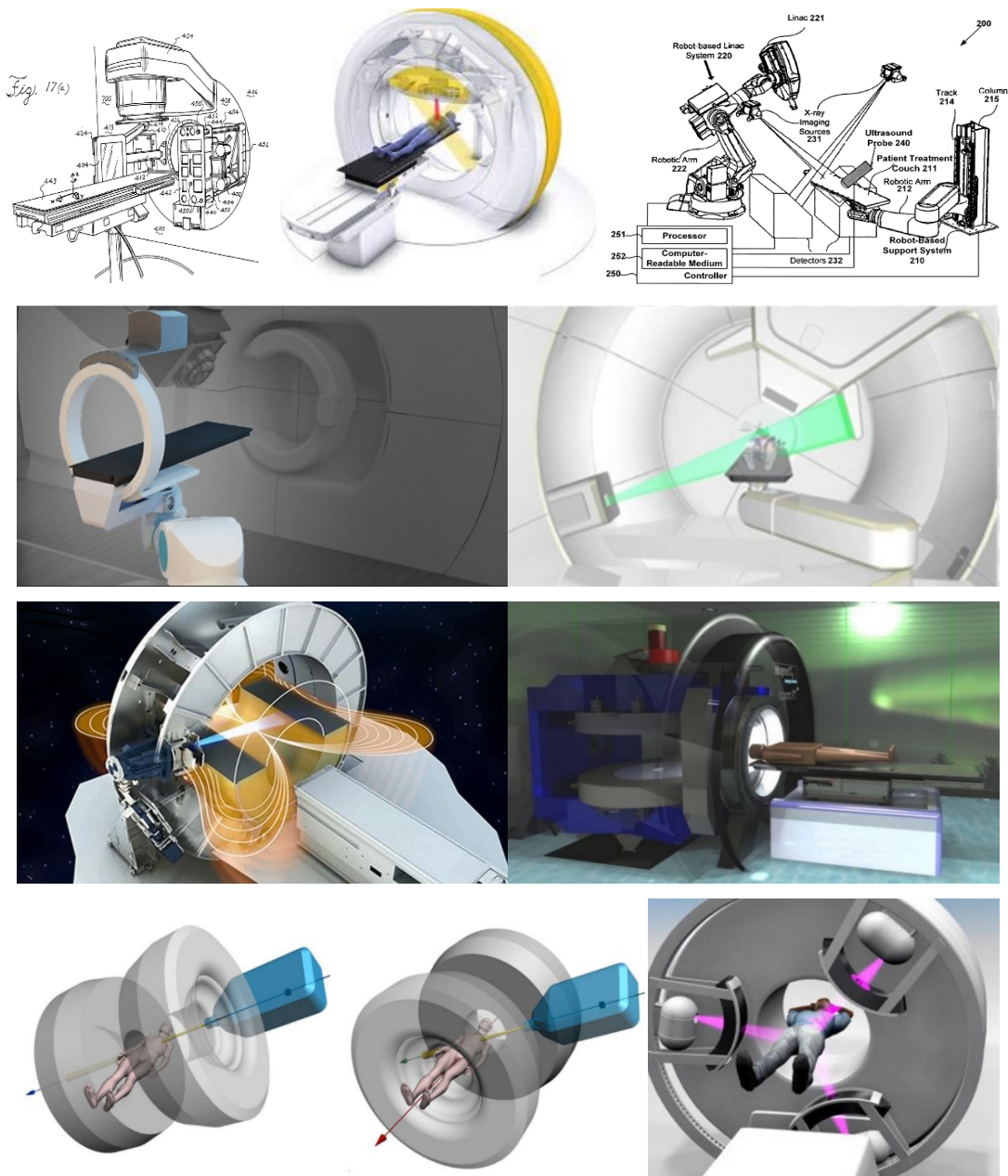


Figura 4: Apparecchiature radianti con sistemi di imaging on-board e apparecchiature ibride.

Si pensi in particolar modo allo sviluppo di sistemi imaging *on-board* per unità radianti integrate con sistemi robotici. L'avvento dei LINAC con risonanza, di prossima implementazione e impiego clinico, l'utilizzo delle nuove tecnologie e particelle quali protoni e ioni carbonio, saranno strumenti avanzati per Adaptive RT

La possibilità di avere *imaging on-line* ha sviluppato sistemi e piattaforme, in cui la Adaptive RT diviene una disciplina atta alla personalizzazione della terapia, istante per istante e che consente il monitoraggio discreto o continuo del paziente durante la seduta stessa e tra le sedute di terapia (*Intra-Fraction, Inter-Fraction*).

Il processo di radioterapia può essere tradotto in modo semplice attraverso il diagramma e più volte discusso e riportato sotto diverse forme in letteratura. Le fasi principali sono caratterizzate dai seguenti blocchi di attività:



Figura 5: Workflow radioterapico.

L'avvento dei nuovi algoritmi e/o le possibilità di sviluppo di prossima implementazione, hanno introdotto metodi matematici per lo studio dei problemi delle deformazioni (*morphing* e *warping*) e la necessità di valutazioni continue del trattamento che contribuiscono allo sviluppo delle metodologie di Adaptive RT (*Online, Offline, Predittive.*)

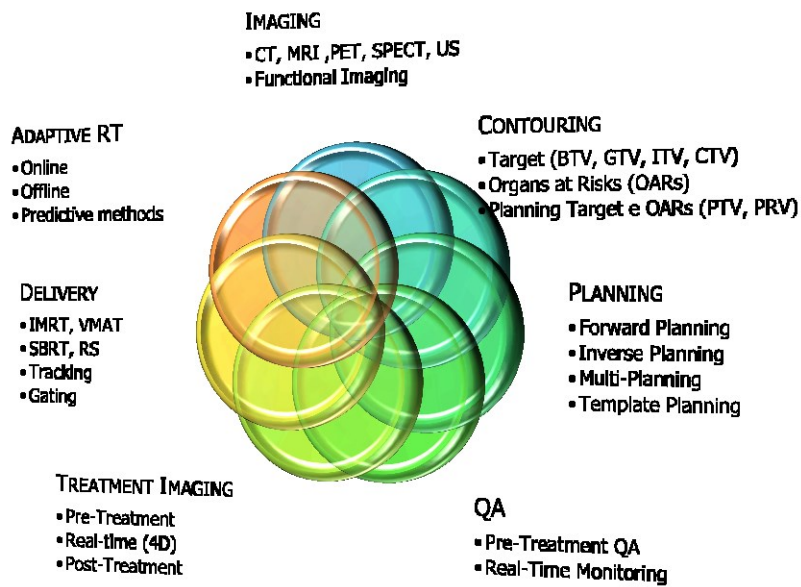


Figura 6: Possibili aree di ricerca nel campo radioterapico.

Il paziente normalmente è stadiato mediante sistemi radiologici sempre più avanzati. Le informazioni anatomiche divengono un fattore decisivo per gli obiettivi terapeutici. Insieme alle informazioni anatomiche, sempre più accurate e ad alta risoluzione, il rapido sviluppo di traccianti e mezzi di contrasto, o lo sviluppo tecnologico apparso sugli apparecchi radiologici ed oncologici ha consentito l'aggiunta delle informazioni funzionali ai dettagli anatomici. In particolare gli ultimi sviluppi nel campo diagnostico delle apparecchiature ibride quali CT/PET o PET/MRI potrebbero aprire nuovi scenari di studio e ricerca nel campo della diagnostica e terapia, non dimenticando gli studi funzionali.

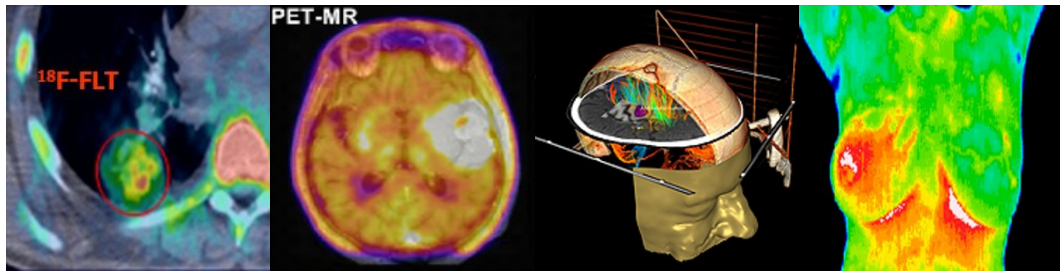


Figura 7: Esempio di immagini funzionali.

Non è da escludere che in prossimo futuro sia pensabile anche l'aggiunta d'informazioni genetiche e cellulari (BiGART: Biology-Guided Adaptive Radiotherapy) e quindi la maggior definizione e specificità delle terapie radioterapiche, oncologiche, chirurgiche e mediche. L'obiettivo della BiGART è l'adattamento del trattamento nel tempo e nello spazio, utilizzando informazioni biologiche e anatomiche caratteristiche, massimizzando il rapporto terapeutico per ciascun singolo paziente.

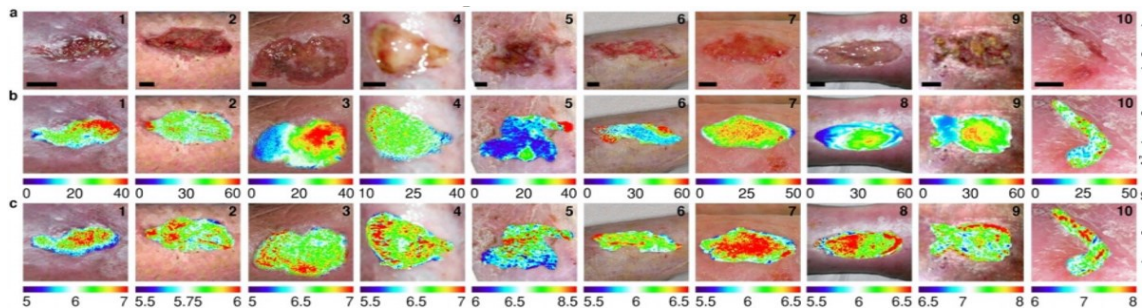


Figura 8: Esempio di immagini biologiche e fisiologiche.

Il paziente normalmente è sottoposto ad esami diagnostici CT per il setup, il posizionamento e la definizione del volume bersaglio e degli organi a rischio da irradiare o per i quali sia auspicabile un contenimento della dose distribuita. Il ricorso ad immagini di RM, SPECT, PET o US consente l'individuazione delle aree di captazione o limite degli organi a rischio. Il ricorso ai nuovi e specifici traccianti, consente l'individuazione di funzionalità biologiche (es. Ipossia, proliferazione) che consentono la definizione della prescrizione più adeguata e l'individuazione delle aree di interesse clinico. Le terapie moderne consentono il ricorso a frazionamenti diversificati, per raggiungere l'obiettivo finale, generalmente questi si possono suddividere in:

1. Frazionamenti convenzionali (es. 1.8÷2 Gy/die per 30/35 fx)
2. Frazionamenti palliativi (es. 3Gy/die per 10 fx o 5Gy/die per 5 fx)
3. Ipo-frazionamenti accelerati (es. 2.2Gy/die per 30 fx, 3.85Gy/die per 15 fx, 3.85Gy/ BID per 10fx)
4. Iper-Frazionamenti (es. 1.0-1.2Gy/BID per 35fx)
5. Frazionamenti stereotassici Head&Body
 - 8 Gy/die per 5 fx
 - 10 Gy/die per 5 fx
 - 12 Gy/die per 5 fx
 - 14 Gy/die per 5 fx
 - 20 Gy/die per 3 fx
6. Frazionamenti radiochirurgici Head
 - 18÷30 Gy in 1 fx

Il frazionamento è dipendente dagli obiettivi terapeutici da raggiungere e calibrato sulle esigenze dell'individuo. Nel caso dei frazionamenti stereotassici e radiochirurgici, negli ultimi tempi, questi hanno assunto importanza strategica e hanno mostrato indiscutibili vantaggi terapeutici. Il ricorso ad elevate dosi per frazione e numero limitato di sedute terapeutiche ha consentito di migliorare efficienza ed efficacia della terapia radiante.

Il danno radio-indotto nei tessuti sani dipende sia dal numero di cellule inattivate che dall'organizzazione funzionale dell'organo al quale il tessuto appartiene. Gli organi sono strutturati in un'architettura funzionale di tipo seriale o parallela, secondo la disposizione delle sub-unità funzionali che li costituiscono.

Nei tessuti con strutture in serie (es. midollo) la distruzione di una sub-unità ne altera l'intera funzione; in tal caso, la dose di tolleranza è rappresentata dalla dose massimale.

Nei tessuti con struttura in parallelo (es. polmoni, parotidi, fegato) l'organo è costituito da sub-unità indipendenti tra loro. Poiché la funzione dell'intero organo è alterata quando un numero significativo di sub-unità sono distrutte, una dose elevata su un volume ristretto è, entro determinati limiti, tollerabile.

Anche nel caso di organi paralleli, però il ricorso a tecniche stereotassiche e radiochirurgiche può assumere connotazioni di serialità, in funzione della singola dose per frazione erogata. Studi epidemiologici e linee guida (es. QUANTEC) consentono la definizione di questi obiettivi in modo specifico e controllato sperimentalmente.

La tipica curva di sopravvivenza delle cellule è rappresentabile dal grafico che segue. Nel caso di irradiazione frazionata, ad ogni successiva irradiazione si ripropone la capacità della cellula di riparare i danni sub-letali, comportando una differente pendenza della curva a parità di dosi e la possibilità di erogare dosi complessive più elevate.

Osservando la figura e definendo con D_q la larghezza (in termini di dose), la dose globale (D_f) necessaria per ottenere lo stesso risultato di probabilità di morte cellulare (proporzionale al numero di frazioni, $frct$) è maggiore rispetto alla quantità che sarebbe necessaria in un'unica irradiazione (D_u): $D_f = D_u + (frct - 1) \cdot D_q$

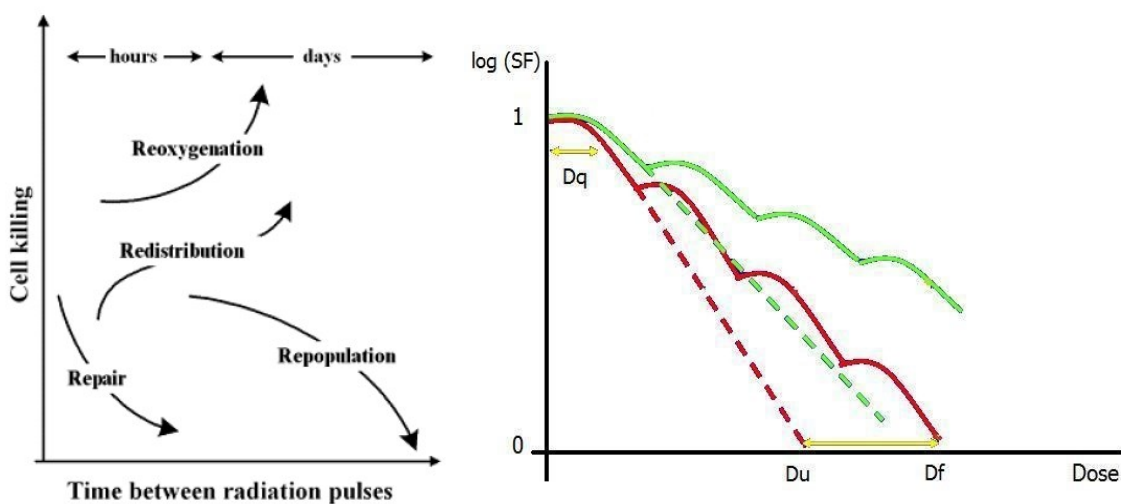


Figura 9: Survival Fraction e processi radiobiologici.

Si possono considerare No.4 meccanismi radiobiologici che giustificano il frazionamento della dose:

1. *Riparazione delle lesioni sub-letali nell'intervallo fra le frazioni.* È l'insieme dei processi attraverso i quali la funzione delle macromolecole, come il DNA, è ripristinata attraverso un meccanismo che coinvolge molteplici geni ed enzimi nel ricongiungimento dei frammenti (*rejoining*). La capacità di recupero del danno sub-letale è in funzione del tipo cellulare.

2. *Ripopolazione dovuta alla proliferazione delle cellule clonogeniche sopravvivenenti.* Una popolazione cellulare irradiata può rispondere al danno radio indotto aumentando la proliferazione cellulare. Il ripopolamento è elevato nei tessuti a rapida cinetica mentre è scarso nei tessuti a lenta proliferazione. Il ripopolamento tumorale è più evidente verso la fine del trattamento radiante frazionato; un eccessivo protrarsi del trattamento, o sue interruzioni, può ridurre l'efficacia.
3. *Ridistribuzione dovuta alla sincronizzazione.* Le cellule che sopravvivono a dosi di radiazioni tenderanno a trovarsi in una fase resistente, per poi sbloccarsi dopo la riparazione dei danni ripristinare il ciclo cellulare.
4. *Riossigenazione.* Nei tumori, la percentuale di cellule ipossiche è del 10-20% ed è dovuta all'eccessiva distanza dai vasi sanguigni o da alterazioni ematiche. La morte delle cellule ossigenate favorisce la riossigenazione di quelle inizialmente ipossiche, conducendo ad un aumento complessivo della radiosensibilità per effetto-ossigeno.

Nei piani di trattamento radioterapici, la distanza tra le singole frazioni deve essere programmata in maniera che i processi di recupero, ripopolazione, redistribuzione e riossigenazione siano correlati con i tessuti radiosensibili e radioresistenti.

Il ricorso a tecniche con elevata distribuzione di dose per singola seduta ha richiesto l'aumento dell'accuratezza durante le fasi di setup, pianificazione, erogazione della dose e ricalcolo della distribuzione mediante tecniche di dosimetria in vivo e/o Adaptive RT. L'utilizzo delle tecniche di stereotassici Head&Body o radiochirurgiche, ha contribuito allo sviluppo dei sistemi di imaging on-line che possono garantire la verifica del posizionamento dell'anatomia del paziente. La ricerca ha dimostrato che il ricorso a terapie radianti con un numero limitato di sedute, introduce alcuni fattori che dovrebbero essere considerati in sede di imaging e ripianificazione (Replanning).

Come prevedibile, effetti di movimento e deformazioni sono dominanti in organi cavi (es. Retto, Vescica) oppure in organi soggetti a movimenti volontari o involontari (es. Polmoni, Stomaco, Intestino). In alcuni casi la dimensione dell'organo può essere un fattore determinante (es. Fegato e Parotidi) e in altri casi la funzionalità biologica dell'organo (es. Stomaco e Intestino) possono essere fattori da considerare durante l'utilizzo di algoritmi di deformazione non rigida, o la definizione di volumi (Contornazione) in specifiche condizioni di preparazione e trattamento.

Un significativo passo in avanti nella radioterapia è apparso con l'avvento delle metodiche ad intensità modulata e di stereotassi, che hanno aperto ambiti di ricerca quali la Adaptive RT. L'avvento di queste nuove tecniche ha contribuito anche allo sviluppo delle tecnologie, in particolare equipaggiate con sistemi di imaging *on-board* e/o ibridi.

Il beneficio delle metodiche di Adaptive RT è tipicamente misurato mediante la sopravvivenza (*Overall Survival*) o la qualità di vita (*Quality Of Life*, QOL) per i pazienti sottoposti a tecniche ad intensità modulata o frazionamenti accelerati. Questo non è però ancora sufficiente. Sebbene l'attuale prassi clinica utilizzi le informazioni ottenute nella prima fase di pianificazione per l'intero trattamento, già da precedenti lavori in letteratura emergono che, durante il ciclo di terapia, si manifestano variazioni anatomiche rilevanti, come la riduzione della massa tumorale e la perdita di peso. Come mostrano pubblicazioni inerenti all'argomento, le conseguenti modifiche del contorno degli *Organ At Risk* (OAR) e dei target possono essere causa di recidive marginali o tossicità tardive.

Con l'introduzione delle immagini CBCT e MVCT ed il controllo per ogni seduta, le variazioni anatomiche possono essere tenute sotto controllo e una segmentazione automatizzata consentire la valutazione degli effetti dosimetrici e delle eventuali deformazioni osservate. Il processo di contornazione richiede tempo e sempre più

frequentemente sono sviluppati algoritmi di deformazione dell'immagine per ottenere un contornamento e *dose evaluation* automatici.

I voxel che appartengono ad una ROI nell'immagine di partenza possono essere "seguiti" nell'immagine successiva (*mapping*) da questo tipo di algoritmi, che si basano principalmente su trasformazioni geometriche non lineari, tra matrici di volumi e dosi. In generale, è difficile quantificare l'accuratezza del contornamento automatico del volume, mentre lo stesso contornamento manuale può anch'esso essere affetto da un'incertezza intrinseca, dovuta all'operatore.

L'*Adaptive Radiation Therapy* (ART) consentirebbe, nel corso di ogni seduta di trattamento radiante, di controllare non solo la posizione del bersaglio ed il movimento d'organo, ma anche la distribuzione di dose nella singola frazione, permettendo di modificare i parametri fisico-dosimetrici di trattamento, correlate variabili riscontrate durante l'esecuzione del trattamento stesso. L'introduzione di informazioni anatomiche funzionali consentirebbe inoltre di valutare aspetti radiobiologici, originando quella che oggi è definita BiGART.

Il punto della ricerca è capire se sia possibile utilizzare metodi alternativi che consentano di identificare specifici pazienti che possano beneficiare delle pratiche di Adaptive RT o siano individuabili i pazienti cui sia auspicabile il ricalcolo giornaliero del trattamento o l'eventuale modifica del piano di trattamento.

Date la numerosità e variabilità di errori da cui è qui affetta la normale prassi clinica, considerare i contorni delineati sull'immagine di pre-trattamento, come validi per l'intera terapia, è una semplificazione. Le acquisizioni statiche mediante CT forniscono dettagli anatomici affetti da errori di movimento, che potrebbero essere risolti da sistemi di 4DCT, 4DMRI o 4DPET.

Un trattamento su base statica è apparentemente inadeguato dal punto di fisico-clinico soprattutto a causa degli errori stocastici e sistematici. La variabile stocastica esiste sempre, dovrebbe essere minimizzata ed è difficilmente eliminabile. La variabile sistematica è di differente natura, essa potrebbe essere correlata al non corretto posizionamento del paziente durante la terapia, a piani di trattamento non conformati al target o inadeguatezze nella pratica o ad errori umano.

Il paziente oncologico, tende a modificare la sua struttura anatomica, modificando sia la sua costituzione esterna (es. variazione del peso corporeo) e/o la sua morfologia interna (es. riduzione o aumento della zona tumorale), con variazioni dei volumi e delle posizioni degli organi interessati dall'irraggiamento, per cause fisiologiche o movimenti volontari e involontari degli stessi.

Il continuo contornamento e ricalcolo delle condizioni del paziente (*Dose Tracking*) sarebbe economicamente e temporalmente insostenibile per un sistema economico e sanitario reale su tutti i pazienti afferenti ad un centro di grandi dimensioni. Alcune possibilità potrebbero essere offerte dai metodi predittivi o dai sistemi automatici di ricalcolo e pianificazioni. Queste ultime condizioni, però potrebbero far perdere di vista la disciplina medica, affidando le capacità di riconoscere e ottimizzare la personalizzazione del trattamento per il singolo malato alla capacità computazionale.

A questo proposito, gli algoritmi di deformazione (*warping methods*) sono utili per determinare variazioni morfologiche che si manifestano durante i trattamenti di radioterapia oncologica e predire eventuali momenti in cui ripianificare il trattamento iniziale. Le immagini e strutture deformate possono contribuire all'accumulo di dose appropriato durante il trattamento, tenendo in considerazione quanto espresso precedentemente.

La ricerca ha focalizzato lo studio di pazienti e sviluppato codici e fantocci, mediante l'ausilio di software clinico e sperimentale dedicato ed attrezzature e sistemi di imaging *on-board* dedicati per immagini MVCT e CBCT. Per ogni seduta di trattamento e per ogni paziente studiato, sono state modellizzate le deformazioni volumetriche e dosimetriche relative ai target e OARs.

Tali informazioni sono poi state utilizzate per istruire reti neurali che consentono in modo efficace di predire i pazienti che potrebbero beneficiare di ricalcoli quotidiani o il cui corso di trattamento, sta presentando anomalie con il campione di riferimento del centro e delle metodiche.

Il metodo è poi stato testato a livello multicentrico, per verificare se la metodologia potesse avere alcune lacune o dipendenze dal centro di riferimento. In realtà l'utilizzo di sistemi di calcolo diversi per le fasi di pianificazioni, le immagini CBCT provenienti da diversi sistemi *on-board* l'utilizzo di metodologie di pianificazione diversa (*RapidArc*, *IMRT*, *VMAT*, *Tomotherapy*) e le pratiche cliniche dei differenti centri, non hanno mostrato significative differenze, dimostrando la robustezza del metodo e la sua applicabilità su larga scala.

La possibilità di analizzare le informazioni durante le ore notturne o di non utilizzo dei processori, consente inoltre di ottimizzare i sistemi di pianificazione e l'utilizzo delle risorse umane e tecnologiche

Successivamente, si è incentrato lo studio sull'individuazione del comportamento settimanale, che mostrasse il differente andamento, per ogni ROI, dei dati di dose e volume non deformati rispetto a quelli deformati dimostrando l'efficacia ed efficienza degli algoritmi di *warping* in campo clinico.

Tra le diverse definizioni di Adaptive Radioterapia (ART) come tecnica radioterapia, essa può essere definita come: "Esplicita inclusione delle variazioni temporali e variazioni anatomiche definibili e controllabili mediante l'imaging, la pianificazione e la distribuzione della dose"

Alterazioni anatomiche e le caratteristiche del paziente possono essere collocati su diverse scale temporali: quali la deformazione dell'organo, il tempo e la durata del trattamento rispetto alla prima seduta di pianificazione e/o terapia, il movimento (respiratorio o intra/inter frazione), la variazione fisiologica e funzionale (es. Esofago, Polmone, Retto, Vescica) oppure le condizioni cliniche al contorno quali la perdita di peso o la tossicità, che possono cambiare gli obiettivi clinici del trattamento.

Il movimento d'organo, l'errato setup e la deformazione può causare incertezza importanti per la radioterapia. Il trattamento radiante inizia con una pianificazione su tomografia computerizzata (kVCT) acquisita diversi giorni prima di iniziare il trattamento di radiazioni. Questo percorso, trascura variazioni anatomiche ed errori, anche se cerca di prevenire o includere possibili sistematicità. Recentemente, dopo l'applicazione in polmone di tecniche avanzate di imaging 4D, anche in altre sedi, quali pancreas e addome, fegato e stomaco, si sono attuate metodiche atte a quantificare e controllare il movimento d'organo ed includere il fattore tempo e spostamento delle ROI nello spazio.

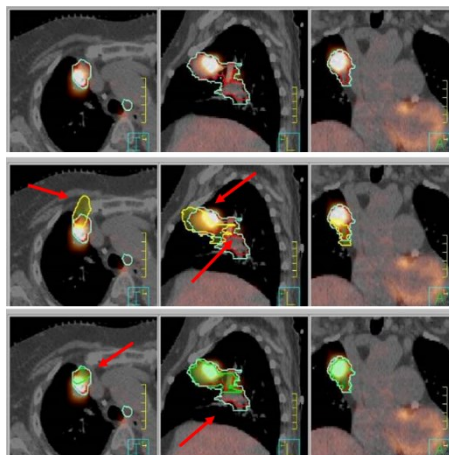


Figura 10: Esempio di contorni su immagini multimodali con inclusione del fattore tempo e movimento

Queste tecniche di imaging, portano benefici durante le fasi di contornazione, ma solo l'applicazione di tecniche 4DRT (*Gating* o *Tracking*) consentono l'erogazione in sincronia con i movimenti e gli atti respiratori. L'utilizzo

di marcatori interni hanno portato a scarsi risultati in termini clinici di efficacia e sempre più frequentemente si ricorre a metodiche di ripianificazione e valutazione della dose distribuita per migliorare le tecniche radioterapiche, associando sempre di più le attrezzature a sistemi di imaging avanzati (MR e PET).

L'avvento di nuove tecniche di imaging come la risonanza magnetica (*Diffusion Weighted, Dynamic Contrast Enhanced, Spectrometry e Tractography*) e PET (^{18}F -FLT, ^{64}Cu -ATSM) rendono disponibili importanti informazioni biologiche come, tipologia cellulare del tumore, vascolarizzazione, la proliferazione, ipossia e informazioni cellulari microscopiche. Queste informazioni possono essere incluse nella pianificazione del trattamento o per valutare la risposta al trattamento del trattamento.

La Adaptive RT integra queste informazioni con il movimento d'organo e deformazione durante le fasi di pianificazione del trattamento o di erogazione della dose. Le diverse strategie possono essere classificate in 3 macroscopiche categorie.

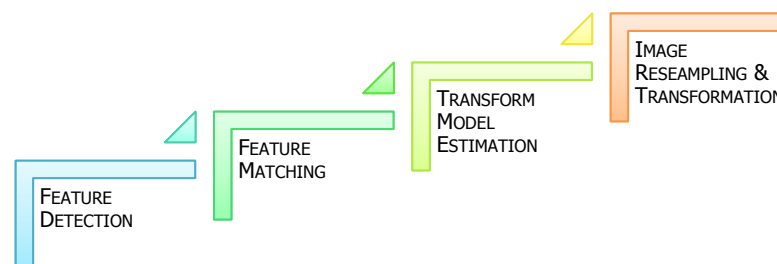
- 1- Offline ART: Riottimizzazione della pianificazione radioterapica, secondo l'anatomia del paziente ottenuta dai sistemi imaging nei giorni della terapia.
- 2- Online ART: Ottimizzazione della dose nello stesso giorno della terapia, ovvero la ripianificazione quotidiana sulla base delle immagini del paziente durante la seduta di terapia.
- 3- Real-Time ART: Questo approccio segue in tempo reale il movimento e la deformazione e adatta il piano di trattamento o l'erogazione della dose alle condizioni istantanee o giornaliere del paziente.

3 CO-REGISTRAZIONE DI IMMAGINI

La registrazione di studi è un importante pre-elaborazione di immagini mediche. La pianificazione del trattamento, il monitoraggio dei trattamenti radioterapici e la chirurgia guidata dalle immagini utilizzano una varietà di modalità di set come la tomografia computerizzata (CT), le immagini planari e stereoscopiche Rx, la risonanza magnetica (MRI), tomografia ad emissione di positroni (PET), tomografia ad emissione di singolo fotone (SPECT), gli ultrasuoni (US), ed altre forme di imaging di recente introduzione (es. fluorescenza).

Il disallineamento tra i set acquisiti è inevitabile e da questo la riduzione di precisione, correlato con il diverso tempo di acquisizione e posizionamento del paziente. La registrazione ha il compito di stimare la trasformazione geometrica e può essere descritta dai seguenti steps generali:

- *Feature detection*: oggetti salienti e distinti (punti, regioni, bordi, contorni, intersezioni di linee, angoli, ecc.) sono individuati sia nella reference image sia nella floating image.
- *Feature matching*: è stabilita la corrispondenza tra le caratteristiche delle due immagini.
- *Transform model estimation*: sono stimati il tipo e i parametri delle funzioni di mapping che allineano le due immagini.
- *Image resampling and transformation*: la floating image è trasformata in base alle funzioni di mapping.



L'utilizzo di algoritmi di co-registrazione consente tramite una trasformazione spaziale, di mappare gli stessi punti anatomici presenti in un'immagine (*source image* o *reference image*) consentono di creare relazioni tra i punti dell'immagine che vogliamo co-registrare (*target image* o *floating image*). Questo processo nel campo dell'imaging medicale permette di allineare le immagini, consentendo l'analisi qualitativa o un confronto quantitativo. Tre sono le componenti principali:

- Una trasformazione che riguarda le immagini di destinazione e di sorgente.
- Una misura di similarità che misura la somiglianza tra immagine sorgente di destinazione.
- Un'ottimizzazione che determina i parametri di trasformazione ottimali in funzione della misura di similarità.

La registrazione avviene mediante la mappatura statistica parametrica. Oggi co-registrazioni rigide includono registrazione affine, che comprende fattori di scala e ridimensionamento dovute a scanner o differenze tra i soggetti.

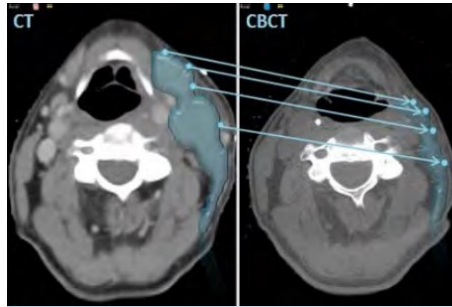


Figura 11: Esempio di mappatura tra le immagini

La rigidità non soddisfa però sempre le condizioni cliniche e quindi recentemente si sono introdotti algoritmi di co-registrazione non rigidi e complessi per modellare la deformazione dei tessuti durante l'imaging o un intervento chirurgico, o per modellare cambiamenti di anatomia dell'oggetto di interesse e/o il suo movimento.

I principali metodi di classificazione e modelli di trasformate non rigide, sono raccolti nello schema seguente:

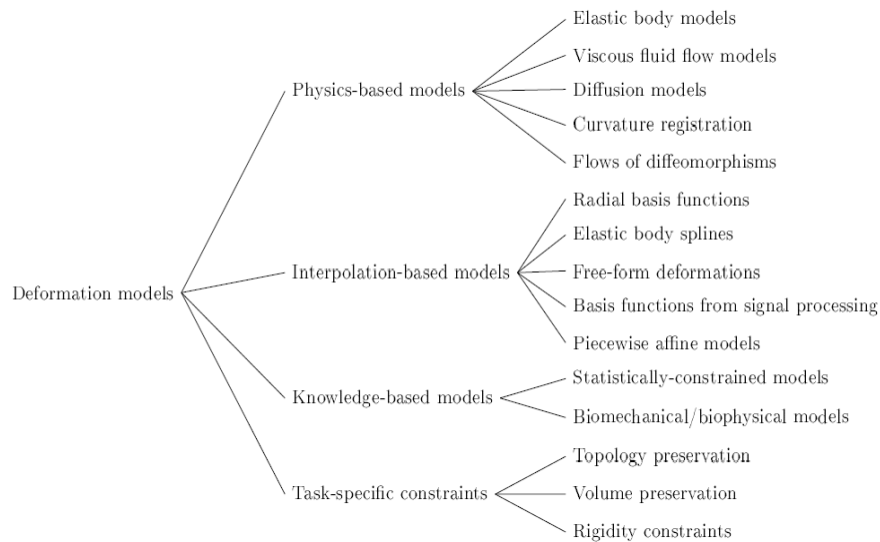


Figura 12: Classificazione delle trasformate non rigide

3.1 DIMENSIONAMENTO SPAZIALE

Il processo di registrazione comporta il calcolo di una trasformazione tra i sistemi di coordinate tra l'immagine di riferimento (*Reference*) e l'immagine target (*Floating*) o tra un'immagine e lo spazio fisico. Le tipologie di dimensionamenti sono:

3.1.1 DA 2D A 2D

I dati delle immagini 2D possono essere registrati con la rotazione e due traslazioni ortogonali. I cambiamenti nella scala possono essere corretti o allineati nelle "slices" 2D dai dati tomografici. Rispetto alla co-registrazione 3D / 3D, la co-registrazione 2D / 2D è meno complesso ed è matematicamente più facile e computazionalmente più veloce.

3.1.2 DA 3D A 3D

Registrazione accurata nel caso di molteplici studi 3D (*Multi-Modality Imaging RM, CT o PET*). È il metodo più comune e sviluppato. La relazione spaziale tra gli organi interni del paziente nei diversi set di immagine si comporta

come un "corpo rigido". Nella co-registrazione 3D rigida le tre traslazioni e tre rotazioni sono sufficienti per portare ad un allineamento accurato. I dispositivi di scansione sono tarati per determinare ridimensionamenti (*Scaling o Resampling*) sulla base della dimensione dei voxel che deve essere nota per ogni tipologia di immagine. La co-registrazione 3D / 3D è utilizzata per registrare con precisione *dataset* o singole immagini spazialmente definite.

3.1.3 DA 2D A 3D

Usato per stabilire corrispondenza tra volumi 3D e proiezioni di immagini forniti da apparati Rx (X-Ray). Tipicamente utilizzata quando una o più sezioni 2D devono determinare o stimare un volume 3D. L'applicazione principale di questi metodi è la chirurgia robotica guidata dalle immagini o la radioterapia con sistemi Rx stereoscopici ortogonali con detector planari. La complessità computazionale è ridotta, la velocità e accuratezza sono legate alla risoluzione dei detettori e sono spesso utilizzati nel campo del tracking e *gating*.

3.1.4 CO-REGISTRAZIONE DI SERIE TEMPORALI

Le immagini acquisite durante tempi diversi sono utilizzate per la valutazione delle patologie in istanti o tempi successivi, o per valutare effetti fisiologici, funzionali e metabolici o spettrali. Per il monitoraggio e la valutazione della risposta al trattamento si ricorre spesso a modalità multiple di imaging in tempi diversi durante e dopo il corso di terapia.

Per quantificare fattori fisiologici specifici o di movimento, e per valutare la risposta al trattamento spesso si acquisiscono immagini in sincronismo con forme d'onda correlate con il cuore (ECG), con la pressione il flusso sanguigno o con sistemi respiratori surrogati (es. surface tracking ottico o active breathing coordinator).

La ricostruzione e il disturbo dell'immagine sono ridotti e l'acquisizione origina immagini sincronizzate con il tempo (Gated).

La co-registrazione dello stesso set (4D), ottenuto mediante il segnale sincrono, diviene un errore, poiché le traslazioni e modifiche introducono una correzione indesiderata delle informazioni dinamiche ottenute. Sono possibili le valutazioni e confronti tra le diverse condizioni fisiologiche e metaboliche nell'ambito dello stesso istante temporale o di fase (es. Fase arteriosa e venosa in immagini CT con mezzo di contrasto.)

3.2 BASI DELLA CO-REGISTRAZIONE

Le co-registrazioni possono essere suddivise in metodi estrinseci cioè, in conformità a corpi estranei introdotti nello spazio acquisito (es. Frame) e metodi intrinseci, cioè, basato sulle informazioni immagine generata dal paziente stesso.

3.2.1 REGISTRAZIONE ESTRINSECA

Nella registrazione estrinseca, gli oggetti artificiali sono collegati al paziente e devono essere visibili e rilevabili nelle modalità. Tale metodica è tipicamente utilizzata nel campo della radiochirurgia con casco stereotassico o con sistemi di immobilizzazione stereotassici, nel caso della stereotassi body. Questi metodi di registrazione sono computazionalmente efficienti e possono essere automatizzate facilmente, non richiedono complessi algoritmi di ottimizzazione e i parametri di trasformazione sono calcolati facilmente, specie perché frequentemente coadiuvati da modelli pre-ottimizzati dei supporti esterni. Tipicamente sono individuati da punti o reperi (markers) comunemente utilizzati nei sistemi frames e/o incollati alla pelle. Le trasformazioni sono di tipo rigido (traslazioni e rotazioni).

Trasformazioni non rigide possono essere ottenuti negli studi di movimento mediante marcatori impiantati (*coils*) nell'organo o tessuto.

3.2.2 REGISTRAZIONE INTRINSECHE

Sono basate su punti di riferimenti visibili (es. anatomia ossea), segmentati e/o strutture binarie (*Region of Interest; ROI*), o sulla base delle intensità dei voxel dell'immagine. I metodi principali sono:

3.2.2.1 LANDMARK BASED

Approcci basati Landmark utilizzano identificabili elementi anatomici di rilievo in ogni immagine. Questi elementi includono tipicamente superfici funzionalmente importanti, curve e punti di riferimento che possono essere abbinati con le loro controparti nella seconda immagine. Queste corrispondenze definiscono la trasformazione da un'immagine all'altra. L'uso di tali informazioni strutturali garantisce la mappatura e consente la trasformazione da interpretare in termini di anatomia e fisiologia. Le distanze (assolute e/o quadratiche) dei punti sono utilizzate per la registrazione. Le aree di interesse possono essere definite sia anatomicamente sia geometricamente analizzando le variazioni di intensità dei voxel nell'immagine secondaria. La corrispondenza esplicita tra le coppie di punti di riferimento è utilizzata per dedurre la corrispondenza in tutto il resto del volume dell'immagine in modo coerente. La registrazione rigida di immagini si caratterizza per misure di similarità. La distanza quadratica (su fiducial points o superfici) basata sull'identificazione di punti o tratti comuni e la minimizzazione e riallineamento degli stessi, avviene mediante calcolo della distanza. In alcune applicazioni elementi lineari sono utilizzati come struttura di riferimento. Per esempio nel cervello, un grande sottoinsieme delle linee di cresta corrisponde a circonvoluzioni e solchi, proposte da alcuni autori sono state estratte da diversi cervelli e registrato per la costruzione di atlanti di riferimento.

3.2.2.2 SEGMENTATION BASED

Metodi di registrazione basati sulla segmentazione originano modelli rigidi o deformabili. Se i modelli utilizzati sono rigidi sono estratte le superfici da entrambe le immagini di origine e di destinazione e sono utilizzati come input per il processo di registrazione. Se i modelli sono deformabili, superfici o curve sono segmentati da un'immagine elasticamente per adattarsi alla seconda immagine.

I metodi su modelli deformabili sono complessi poiché alcuni termini di regolarizzazione sono inclusi nella funzione di costo. Gli approcci basati sul modello rigido sono semplici e di conseguenza, sono i metodi più diffusi in uso clinico. Poiché l'operazione di segmentazione è abbastanza facile da eseguire, e la complessità computazionale è relativamente bassa, il metodo è utilizzato in fase di automazione della segmentazione, migliorando le prestazioni di ottimizzazione. Un altro popolare approccio basato sulla segmentazione è la tecnica di abbinamento delle strutture binarie contornate mediante una trasformata e una distanza trasformata. Nei metodi basati sulla segmentazione la precisione di co-registrazione dipende dalla precisione del passo di segmentazione. La maggior parte degli approcci esistenti sono limitati alle trasformazioni rigide mono o bidimensionali. Recentemente sono stati proposti metodi di registrazione non rigida con allineamento bordo. L'idea è di modificare l'avvicinamento delle strutture, in modo che la nuova funzione possa anche stimare la trasformazione spaziale tra le immagini.

3.2.2.3 VOXEL BASED

Approcci basati sulle proprietà dei voxel corrispondono a modelli di intensità delle immagini utilizzando criteri matematici o statistici. Essi definiscono la somiglianza o vero-somiglianza delle intensità tra la sorgente e la destinazione e regolano la trasformazione fino a massimizzare la misura di similarità.

Essi assumono che le immagini saranno più simili alla registrazione corretta. Misure di similarità dei voxel comunemente usati sono:

- La differenza quadratica media
- La *Cross-Correlation* e/o *Normalized Cross-Correlation*
- La *Mutual Information* e/o la *Normalized Mutual Information*

3.2.2.3.1 MEAN QUADRATIC DIFFERENCE

La somma delle differenze di valore di grigio può essere applicata in modo semplice e veloce, in quanto presuppone la stessa struttura e valore di grigio in entrambe le immagini. Generalmente espressa mediante la formula:

$$SSD = \frac{1}{N} \sum_{x_A \in \Omega_{A,B}^T} |A(x_A) - B^T(x_A)|^2.$$

Se questo pre-requisito non è soddisfatto, ma almeno una dipendenza lineare esiste tra i valori di grigio si può supporre, la Cross Correlation (CC) come alternativa.

3.2.2.3.2 CROSS-CORRELATION

Tipicamente utilizzata per co-registrazione di immagini simili (es. CT-CT, CT-CBCT, MRI-MRI). Esprimibile

mediante la formula:
$$R = \frac{\sum_{(i,j) \in T} (I_{fl}(i,j) - \bar{I}_{fl})(I_{ref}(i,j) - \bar{I}_{ref})}{\sqrt{\sum_{(i,j) \in T} (I_{fl}(i,j) - \bar{I}_{fl})^2} \sqrt{\sum_{(i,j) \in T} (I_{ref}(i,j) - \bar{I}_{ref})^2}}$$

In particolare possiamo definire la relazione tra A e B (due set di immagini) come:

$$CC(A, B) = -1 \times \frac{\sum_{i=1}^N ((A_i - \bar{A}) \cdot (B_i^T - \bar{B}))}{\sqrt{\sum_{i=1}^N (A_i - \bar{A})^2 \cdot \sum_{i=1}^N (B_i^T - \bar{B})^2}}$$

dove A_i è l'i-esimo pixel dell'immagine A, B_i è l'i-esimo pixel dell'immagine B,

\bar{A} e \bar{B} sono i valori medi delle intensità delle immagini A e B rispettivamente

N è il numero di pixel dell'immagine A e T è la trasformazione.

Questa metodica è semplice ma efficace come misura di similarità, che è invariante alle luminosità lineari e alle variazioni di contrasto. Utile per le applicazioni in tempo reale, fornisce informazioni qualitative immediate. Tuttavia, questi metodi non possono eseguire bene le rotazioni e le modifiche di scala tra le due immagini.

3.2.2.3.3 MUTUAL INFORMATION

Se le dipendenze lineari non sono presenti o possibili si ricorre a metodi di co-registrazione multimodali, basate su entropia e informazione reciproca di similarità. I metodi sono molto sensibili. In particolare, il metodo per stimare le distribuzioni di probabilità e la scelta dell'interpolatore ha una grande influenza sulla precisione e robustezza dei risultati di registrazione.

Queste misure di similarità sono definite solo tra i pixel corrispondenti senza considerare le loro dipendenze spaziali. Inoltre, il rapporto di intensità si presume essere spazialmente stazionario. Di conseguenza, tali misure tendono a fallire quando si registrano due immagini spazialmente variabili o con distorsioni nell'intensità. La tecnica è basata sull'informazione composta delle immagini e sul teorema di Shannon, in altre parole la ricerca dell'immagine che aggiunge minor informazione a ciascuna set di immagine, ovvero ne minimizza l'entropia. Di fatto è equivalente a calcolare l'entropia dell'immagine come:

$$H = \sum p_i \log\left(\frac{1}{p_i}\right) = - \sum p_i \log p_i$$

con p il valore di intensità del pixel i-esimo ed esprimere il valore dell'indice di *mutual information*, per cui

$$I(A, B) = H(A) + H(B) - H(A, B)$$

$$H(A) = - \int p_A(a) \log p_A(a) da$$

$$H(A, B) = - \int p_{AB}(a, b) \log p_{AB}(a, b) da db$$

$$p_{AB}(a, b) = p_A(a)p_B(b)$$

$$H(A, B) = H(A) + H(B)$$

$$H(A, B) < H(A) + H(B)$$

$$I(A, B) = H(A) + H(B) - H(A, B)$$

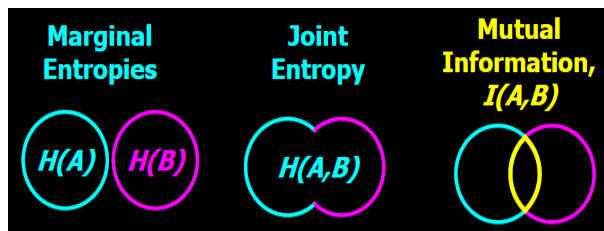


Figura 13: Schematizzazione dell' algoritmo di mutual information

Le tecniche di registrazione rigida si caratterizzano per misure di similarità e ottimizzazione (es. ricerca del minimo della funzione di costo, massimo gradiente, *simulating annealing*). I loro limiti sono dovuti al fatto che la non simmetria delle immagini o il movimento degli oggetti in essi rappresentati (es. polmoni, parotidi), può generare artefatti ed errori nell'accuratezza del processo.

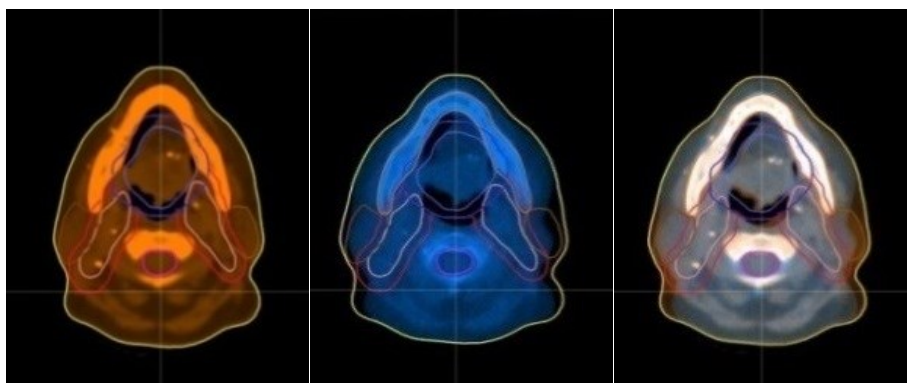


Figura 14: Esempio co-registrazione rigida mediante algoritmo di mutual information

Le trasformazioni del corpo rigido e quelle affini definiscono le trasformazioni rigide, in cui le coordinate mutate sono le trasformazioni lineari delle coordinate originali. Una trasformazione rigida può essere descritta con traslazioni e rotazioni; nel caso 3D avremo 6 parametri possibili: 3 rotazioni e 3 traslazioni. Sono rappresentate con matrici del tipo:

$$T_{lineare}(x) = Rx + t,$$

dove R è la matrice 3x3 di rotazione e t il vettore di traslazione $\in \mathbb{R}^3$ in 3D.

Per le trasformazioni rigide rotazionali, R ha solo 3 parametri. Nel nostro caso, è usata una matrice singola con coordinate omogenee: $T_{lineare}(x) = Mx$, dove x è il punto in coordinate omogenee e M combina sia R che t .

In 3D, avremo $x = (x, y, z, 1)$ e la matrice sarà:

$$M = \begin{pmatrix} R_{00} & R_{01} & R_{02} & t_0 \\ R_{10} & R_{11} & R_{12} & t_1 \\ R_{20} & R_{21} & R_{22} & t_2 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}$$

Alla fine di ogni registrazione, sono disponibili i dati di trasformati, cioè la matrice di trasformazione e i valori della trasformazione rigida nelle coordinate x , y , z e l'angolo di rotazione [deg]:

Transformation matrix:	1.00	0.01	-0.01	-0.23
	-0.01	1.00	-0.04	-0.11
	0.01	0.04	1.00	-0.90
	0.00	0.00	0.00	1.00
Rigid transform:	Translation [cm]:	-0.23, -0.11, -0.90		
	Rotation axis [cm]:	-0.94, 0.23, 0.26		
	Rotation angle [deg]:	2.18		

Figura 10: Roto-traslazioni numeriche di una co-registrazione rigida.

Della ricerca si riportano i dati ottenuti dallo studio di No.50 casi di trattamento della testa e collo, No.30 casi di prostata e No.15 casi di polmone. Per ognuno dei pazienti del campione sono state applicate trasformate rigide mediante *mutual information* e valutati i dati di roto-traslazione per dimostrare la validità dei supporti di immobilizzazione in fibra di carbonio e le maschere termoplastiche applicate dei pazienti, durante le sedute di terapia, Si riporta i dati complessivi per le singole patologie:

1. < 2 [deg] per il Testa e collo
2. < 2,5 [deg] per Prostata
3. < 3,5 [deg] per Polmonari.

E' altresì dimostrato come nel caso di organi interni suscettibili a movimento e/o effetti fisiologici (es. polmoni, vescica e retto), le rototraslazioni possano avere valori superiori al caso della testa collo, in ragione della variazione interna delle immagini.

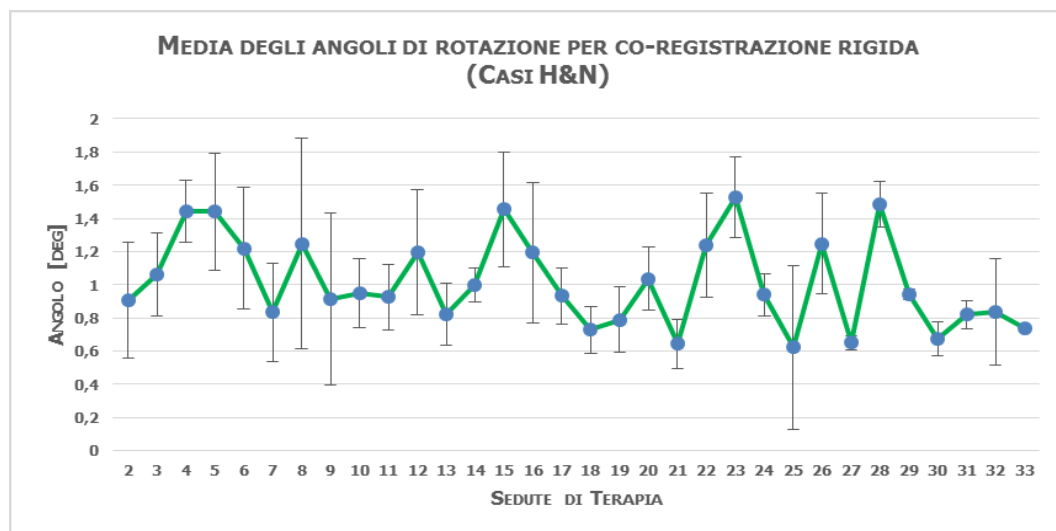


Figura 11: Media delle rotazioni con algoritmi di registrazione rigida - Casi Testa e Collo.

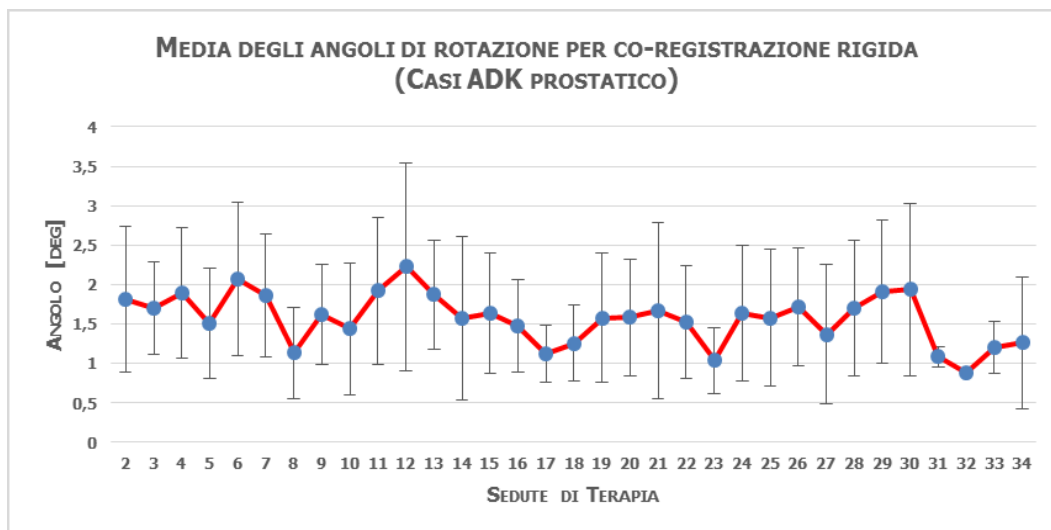


Figura 12: Media delle rotazioni con algoritmi di registrazione rigida - Casi Prostata.

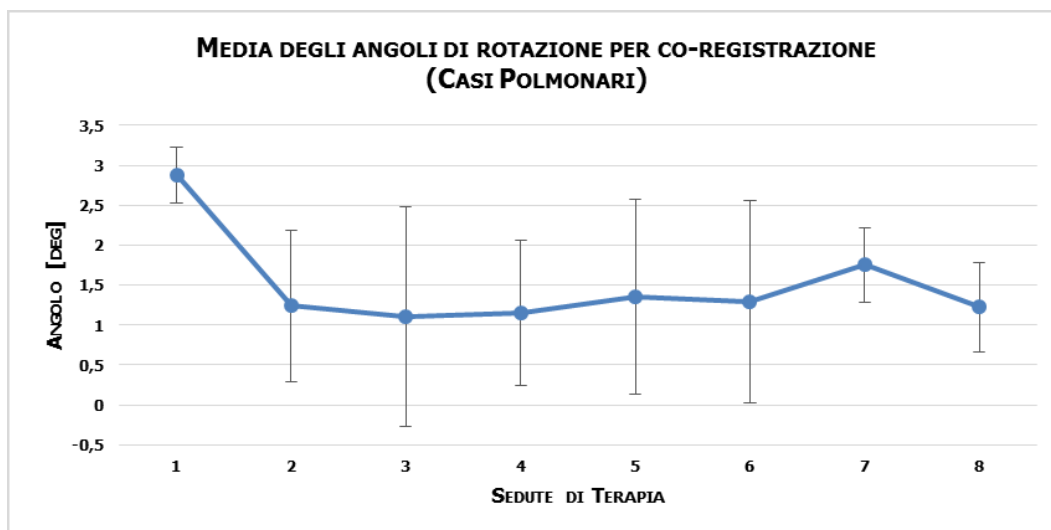


Figura 13: Media delle rotazioni con algoritmi di registrazione rigida - Casi Polmone.

Un altro problema, che si presenta durante la co-registrazione è la corretta corrispondenza tra gli oggetti (*ROI e contorni*) associati alle immagini e le coordinate delle immagini. Infatti, dalle co-registrazioni (manuali e/o automatiche) può accadere che l'interpretazione delle ROIs sia inadeguata e si costruiscano ROIs fuori dai bordi o co-registrazioni inadeguate. Diviene quindi fondamentale la codifica di codici di controllo o l'imposizione di soluzioni a livello di algoritmo, tali per cui questi eventi siano limitati o non siano accettati dal sistema, se non all'interno di tolleranze definite e accettate per gli specifici scopi. Per tale ragione l'individuazione di minimi locali nelle funzioni di costo, potrebbero portare a soluzioni anomale in termini di risultato finale per l'utente, con rischio di fornire informazioni errate al professionista.

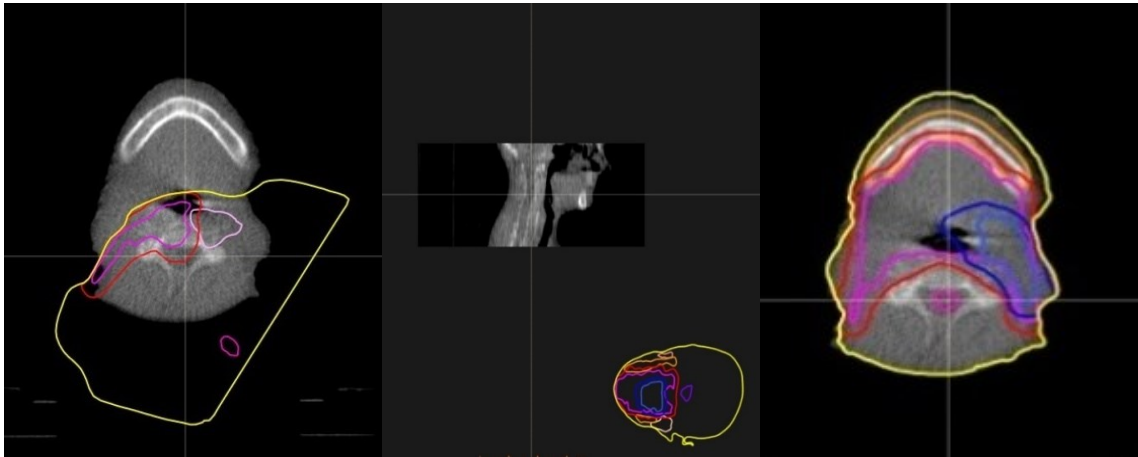


Figura 14: Esempio di co-registrazioni errate tra immagini e contorni.

3.2.3 METODI IBRIDI

Sono la combinazione di elementi geometrici e le caratteristiche di intensità con metodi più robusti. Algoritmi ibridi combinano criteri basati su modelli su intensità e stabiliscono corrispondenze più precise in problemi complessi. Le superfici sono utilizzate per guidare registrazioni volumetriche e analizzare o confrontare database di immagini anatomiche normali. Punti di riferimento anatomici sono usati per inizializzare la registrazione. Quest'applicazione è robusta ma meno flessibile ed il limite è introdotto dalla posizione di partenza dello studio.

Approcci più raffinati sono stati studiati mediante algoritmi PASHA (*Pair And Smooth Hybrid Algorithm*) in cui la misura di similarità è una somma ponderata di una somiglianza intensità, in cui sono disponibili termini che esprimono la differenza tra la corrispondenza di punto di riferimento, il campo di deformazione volumetrica e il fattore di *smoothing*.

Alcuni autori hanno proposto algoritmi adattivi utilizzando combinazione di intensità e di gradiente del campo di informazione reciproca.

3.2.4 NATURA DELLA TRASFORMAZIONE

3.2.4.1 RIGIDA

Traslazioni e rotazioni sono sufficienti per registrare immagini di oggetti rigidi. Tipiche co-registrazione di osso, tessuti molli, encefalo e teca cranica sono facilmente allineabili essendoci piccole variazioni di forma oggetto o cambiamenti di intensità.

3.2.4.2 AFFINE

La trasformazione affine conserva il parallelismo delle linee, ma non la loro lunghezza e gli angoli. Si estendendo i gradi di libertà della trasformazione rigida, aggiungendo fattori di scala per ogni dimensione dell'immagine ed un possibile ricampionamento o ridimensionamento del dataset. Una registrazione affine con nove gradi di libertà può essere operata per correggere errori di calibrazioni delle dimensioni voxel.

3.2.4.3 PROIETTIVA

La trasformazione proiettiva è utilizzata quando la scena appare inclinata. Le linee rette rimangono invariate, ma le parallele convergono verso punti di fuga. Il metodo proiettivo richiede una trasformazione delle linee

dell'immagine di riferimento nell'immagine secondaria. A volte si utilizzano trasformate elastiche in cui si impongono vincoli specifici per evitare il problema delle molteplici soluzioni e/o la riduzione dei troppi parametri da risolvere.

3.2.4.4 CURVILINEA

Diversi algoritmi basati sulla *Computer Vision* hanno proposto e utilizzato linee anatomiche o di bordo combinando dimensioni geometriche minime del segmento e la trasformata di Hough. Questa tecnica di registrazione consente la corrispondenza intermodale tra i dati e segmenti sezionali con un'immagine volumetrica omologa.

3.2.4.5 NON RIGIDA

Chiaramente la maggior parte del corpo umano non è conforme ad un'approssimazione affine e rigida e gran parte della ricerca e interesse nella co-registrazione prevede lo sviluppo di tecniche di registrazione non rigide per applicazioni che includono la modellazione, la deformazione del tessuto e la variabilità di strutture anatomiche, non rigide, in movimento o mutazione. A causa della necessità di elevati gradi di libertà il processo di deformazione risulta complesso e oneroso dal punto di vista del calcolo computazionale.

Lo sviluppo delle GPU (*Graphical Processor Unit*) ed i numerosi algoritmi consentono co-registrazioni non lineari delle immagini mediche. La precisione e validità, è oggi dibattuta e ancora non sono completamente univoche le soluzioni ottenibili.

3.2.4.6 SPLINE

Una delle più importanti trasformazioni non lineari è la famiglia delle *Spline*, che sono utilizzate in varie forme da circa un decennio. Molte tecniche si basano sul presupposto che un insieme di punti corrispondenti o di riferimento può essere identificati nelle immagini origine e destinazione.

La registrazione *spline-based* ed gli algoritmi utilizzano punti di controllo, corrispondenti nella sorgente e immagine di destinazione e una funzione *spline* per definire la distanza tra questi punti. Ogni punto di controllo appartenente ad una *spline* sottile ed ha un'influenza sulla trasformazione globale, se la sua posizione è perturbata.

In alcuni casi, questo è uno svantaggio perché limita la possibilità di modellare deformazioni complesse e localizzate e perché, il numero smisurato di punti di controllo aumenta il costo computazionale.

3.2.4.7 B-SPLINE

Le *B-spline* sono definite solo nella prossimità di ogni punto di controllo; perturbando la posizione di un punto di controllo ed agendo solo sulla trasformazione del intorno del punto. A causa di questa proprietà, le *B-spline* sono efficaci in particolare nelle trasformate locali.

Il loro svantaggio principale è che spesso richiedono misure e calibrazioni speciali volte a prevenire inattese forme del campo di deformazione. Tali condizioni di contorno sono a volte difficilmente prevedibili e di difficile applicabilità in condizione di elevate risoluzioni richieste.

3.2.5 MODELLI ELASTICI

La registrazione non rigida utilizzando modelli elastici è stata introdotta negli anni '80 per sopperire ad esigenze di co-registrazione di strutture e immagini a basso contrasto, come nel caso delle strutture cerebrali anatomiche in Positron Emission Tomography (PET) e TC immagini. La stima del campo di deformazione deve fondamentalmente obbedire alla regola dell'*Equazione di Navier*:

$$\lambda \nabla^2 u + (\lambda + \mu) \nabla(\operatorname{div}(u)) + F = 0,$$

dove u è il campo di deformazione da stimare λ e μ sono i coefficienti di Lamé e F è la somma delle forze che sono applicate al sistema.

Il problema è di specificare, in modo accurato e possibilmente univoco, le forze F che porteranno ad una registrazione corretta. I modelli elastici trattano l'immagine di origine come lineare e solida elastica, cercando di modificare la sua forma, utilizzando le forze derivate da una misura di similarità. L'immagine è deformata fino a raggiungere l'equilibrio. Bajcsy ha calcolato queste forze in modo da poter abbinare i contorni. L'abbinamento di queste superfici prevede condizioni al contorno che rendono possibile la risoluzione del problema. Questi approcci sono quindi sensibili alla segmentazione ed agli errori. I valori dei coefficienti Lamé influenzano la deformazione.

La modellazione elastica non può gestire grandi deformazioni. È un dato di fatto, l'equazione di Navier è valida solo per piccoli spostamenti. Per risolvere questo problema, possono essere utilizzati due tipi di approcci. La registrazione rigida è in grado di fornire una buona inizializzazione, utilizzando gli assi principali di inerzia oppure utilizzando lo spazio.

Un altro modo è di risolvere il problema iterativamente utilizzando un approccio multi risoluzione; con esso sarà conservata la topologia delle strutture presenti. Questo può essere interessante in alcune applicazioni, ma più discutibile nel caso di strutture corticali che non sono topologicamente equivalenti tra i soggetti in effetti.

Algoritmi di registrazione elastici che utilizzano modelli parametrici rappresentando la deformazione mediante un discreto numero di parametri. *Hierarchical basis function, quadtree-spline, multi resolution subsampled e wavelet functions* sono alternative utilizzate. Il modello elastico in conclusione si oppone, mediante una forza interna, alla forza esterna dell'immagine corrispondente. L'immagine è deformata fino a quando le forze hanno raggiunto l'equilibrio. Poiché l'assunzione dell'elasticità lineare è valida solo per piccole deformazioni è difficile recuperare grandi differenze con queste tecniche.

3.2.5.1 FLUIDO-ELASTICHE

Basata sulle trasformazioni elastiche è limitata dal fatto che deformazioni sono molto localizzate e non possono essere modellati, poiché l'energia di deformazione causata dal parametro di stress aumenta proporzionalmente con la forza della deformazione. Questi vincoli sono rilassati nel tempo e consentono la modellizzazione di deformazioni localizzate negli angoli. Queste soluzioni sono attraenti per le attività di registrazione, per gli oggetti con grandi deformazioni ed elevati gradi di variabilità. Questi modelli fluido-elastico si differenziano da un modello fluido-viscoso per la maggiore flessibilità e parametrizzazione. Di contro la possibilità di registrazioni errate può coinvolgere la crescita di regioni inattese o falsarne altre.

3.2.5.2 DEMONS

L'algoritmo può essere pensato come un'approssimazione di una registrazione fluido-elastica. I principali limiti dell'algoritmo sono che non fornisce trasformazioni *diffeomorphic*. Più recentemente, soluzioni *Optical Flow* sono state proposte per quantificare variazione di volume delle strutture nel tempo e per quantificare la differenza tra strutture. Questi ultimi algoritmi richiedono una grande quantità di tempo di calcolo (inconveniente per le applicazioni cliniche), ma consentono un miglioramento sulla precisione delle co-registrazioni.

3.2.5.3 DIFFEOMORPHIC

I diffeomorfismi preservano la topologia degli oggetti e impediscono inattese forme spesso fisicamente impossibile. Essi sono considerati una buona soluzione in assenza di altre informazioni sulla trasformazione spaziale. I primi approcci erano basati algoritmi fluido-viscosi. In questi modelli, metodi i *Finite Elements* sono utilizzati per

risolvere le equazioni differenziali che modellano un'immagine. Il vantaggio di questi metodi è che sono in grado di spiegare grandi spostamenti garantendo la topologia dell'immagine distorta e la conservazione.

3.2.5.4 FLUIDO-VISCOSI

I metodi fluido-viscosi richiedono soluzioni di grandi insiemi di equazioni differenziali alle derivate parziali. Le prime implementazioni erano computazionalmente costose perché dovevano risolvere le equazioni utilizzate e le successive *over-relaxation*.

Tali metodi di rilassamento sono inefficienti quando ci sono componenti a bassa frequenza. Da allora, vari metodi veloci sono stati studiati per risolvere le equazioni differenziali. Questi includono l'uso della trasformata di Fourier.

3.2.5.5 METODO DEGLI ELEMENTI FINITI

Finite Element Method (FEM) è oggi il più ampiamente utilizzato nella modellazione dei tessuti biologici come le ossa, il miocardio, nella modellazione delle deformazioni del cervello e nel campo delle co-registrazioni elastiche in campo radioterapico e oncologico.

Un modello geometrico a elementi finiti è essenziale per prevedere la deformazione e altri parametri rilevanti. La modellazione di proprietà biomeccaniche dei tessuti ha guadagnato un notevole interesse in una vasta gamma di applicazioni cliniche e di ricerca. Il metodo FEM può essere usato per modellare la relazione tra diversi tipi di tessuto applicando spostamenti o forze. Questo può aiutare a prevedere deformazioni meccaniche e/o fisiche durante gli interventi chirurgici, o derivare e quantificare le proprietà dei tessuti da deformazioni osservate. È utilizzato nella modellazione di molteplici organi e tessuti e durante l'aggiornamento delle procedure ad immagine guidata, per l'integrazione tra metodi non rigidi di registrazione e la simulazione di variazioni durante procedure di interventistica. Sono stati esplorati anche campi di ricerca per le procedure di biopsia e la simulazione di compressioni (es. mammografia Rx e MR.)

3.2.6 DOMINIO DI TRASFORMAZIONE

In una co-registrazione di immagini, la trasformazione di coordinate è globale se è applicato all'intera immagine e si definisce locale se è applicato ad una piccola porzione dell'immagine. In caso di trasformazioni globali i parametri della funzione di mappatura sono validi per l'intera immagine. I parametri della funzione di mappature locali sono validi invece solo per un piccolo patch o una regione attorno al punto di controllo scelto.

3.2.6.1 INTERAZIONE

Negli algoritmi di registrazione possono essere utilizzati tre livelli di interazione:

1. Algoritmi interattivi: l'utente esegue la registrazione fornendo una stima iniziale dei parametri di trasformazione.
2. Algoritmi automatici: in essi nessuna interazione è coinvolta con le procedure eseguite dall'utente.
3. Algoritmi semi-automatici: l'utente inizializza l'algoritmo segmentando i dati o dirigendo lo stesso alla soluzione desiderata.

Le ricerche di molti autori e anche la presente ricerca si sforzano di sviluppare metodiche e processi completamente automatizzati, al fine di evitare possibili *bias* introdotti dall'utente. Gli algoritmi di registrazione correnti hanno un'inizializzazione e un'interazione minima con l'utente e la velocità, la precisione e robustezza sono sempre più elevate.

Di contro in alcuni metodi l'interazione utente restringe lo spazio di ricerca, impedisce inattese soluzioni e può accelerare il processo di ottimizzazione. Metodi estrinseci sono spesso automatizzati, poiché i reperi e *seed* sono progettati in modo tale che siano visibili e facilmente rilevabile nelle immagini coinvolte nel processo di registrazione. Metodi di riferimento anatomico e le segmentazioni intrinseche sono semi automatici e l'utente deve inizializzare il processo.

3.2.7 TECNICHE DI OTTIMIZZAZIONE

Le procedure di ottimizzazione sono utilizzate per ottenere i parametri ottimali di trasformazione necessari per l'allineamento delle immagini. Buoni algoritmi di ottimizzazione determinano i parametri di trasformazione in modo affidabile e rapido. Nell'avvio delle co-registrazioni non rigide la scelta o il modello di trasformazione e/o i parametri disponibili sono generalmente tenuti a descrivere il problema e la soluzione desiderata in modo accurato, al fine di evitare inattese soluzioni e registrazioni. L'ottimizzatore impiega grandi quantità di tempo per definire i parametri e determinare il problema dei minimi locali al fine di determinare una buona corrispondenza tra le immagini.

3.2.8 MODALITÀ

Quattro classi di registrazione possono essere riconosciuti in base alle diverse modalità.

Nell'applicazione mono-modale, le immagini da registrare appartengono alla stessa modalità, al contrario di compiti di registrazione multi-modalità, dove le immagini da registrare derivano da due o più modalità differenti.

Le altre due opzioni sono *modality to model* e *model to modality*. Il primo è usato frequentemente in tecniche di registrazione intra-operatorie. La seconda può essere applicata per la raccolta di statistiche sulla morfologia dei tessuti.

3.2.8.1 MONO-MODALE

Le applicazioni mono-modalità sono spesso utilizzate per il confronto e il monitoraggio delle condizioni. Applicate nel contesto di esami *rest-stress* o interventistica per verificare le condizioni complessive, confrontare od operare modifiche e sottrazioni matematiche alle immagini.

3.2.8.2 MULTI-MODALE

Le applicazioni di registrazioni multimodali sono abbondanti e, prevalentemente di natura diagnostico-terapeutica. Principalmente utilizzate per gli aspetti della morfologia del tessuto e le funzionalità anatomiche, metaboliche e biologiche. In esse il metabolismo dei tessuti e la sua posizione spaziale relativa alle strutture anatomiche sono correlati. La co-registrazione di immagini multi-modalità è oggi cardine nella medicina per la ricostruzione 3D e 4D, il riconoscimento di oggetti e l'analisi di immagini mediche.

La buona qualità dell'immagine può produrre informazioni sui pazienti più accurate, che possono poi essere utilizzati per migliorare il processo decisionale clinico. X-Ray, Tomografia Computerizzata (TC), Risonanza Magnetica (MRI), Tomografia ad Emissione di Positroni (PET), e Tomografia Computerizzata Emissione di Fotone Singolo (SPECT) sono tipicamente le pratiche di imaging utilizzate nel campo della radioterapia oncologica.

Generalmente gli studi CT e RM sono immagini anatomiche con alte risoluzioni spaziali. L'avvento di metodiche di *fiber tracking* e *spectroscopy* consente mediante l'utilizzo di mezzo di contrasto e tecniche avanzate di imaging di ottenere informazioni fisiologiche e biologiche. SPECT e PET sono in grado di fornire informazioni fisiologiche e metaboliche con ridotte risoluzioni spaziali, pertanto la combinazione di queste informazioni ha sviluppato le tecniche di registrazione multi-modalità attuali.

Questo ha introdotto difficoltà quando le immagini acquisite da diverse modalità possono avere diverse mappature di intensità o livelli di grigi (es. kVCT vs. MVCT, kVCT vs. CBCT). Trovare corrispondenze o inesattezze possono divenire fondamentale per fornire informazioni adeguate sul trattamento e procedere a co-registrazioni rigide ed elastiche senza incorrere in informazioni cliniche distorte.

4 DEFORMABLE REGISTRATION

Le co-registrazioni deformabili o co-registrazioni elastiche tra le immagini di ogni seduta giornaliera (MVCT) o tra diversi set di immagini trasforma a la prima immagine di riferimento in una immagine secondaria. Questo processo diviene fondamentale per e chiave nel processo ART.

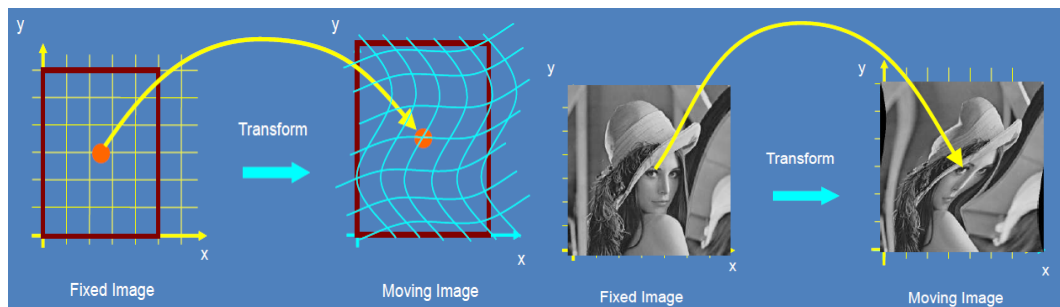


Figura 15: Rappresentazione grafica delle co-registrazioni deformabili

Nel campo della medicina, a differenza del campo industriale, la trasformata elastica introduce alcune informazioni, che potrebbero viziare il dato clinico, percepito dall'utente. La trasformata elastica include intrinsecamente sia la variazione (*morphing*) per movimento, sia la variazione per variazione spaziale del volume. A tale proposito di recente introduzione, esiste anche la possibilità di deformare oggetti, imposti sulle immagini, creando di fatto la possibilità di deformare anche dosi di trattamento, senza tener conto della natura fisica delle radiazioni.

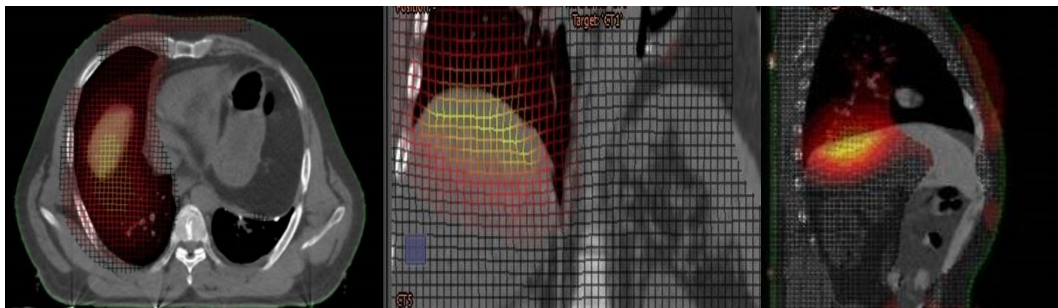


Figura 21: Esempio di trasformata rigida applicata al movimento diaframmatico e del fegato.

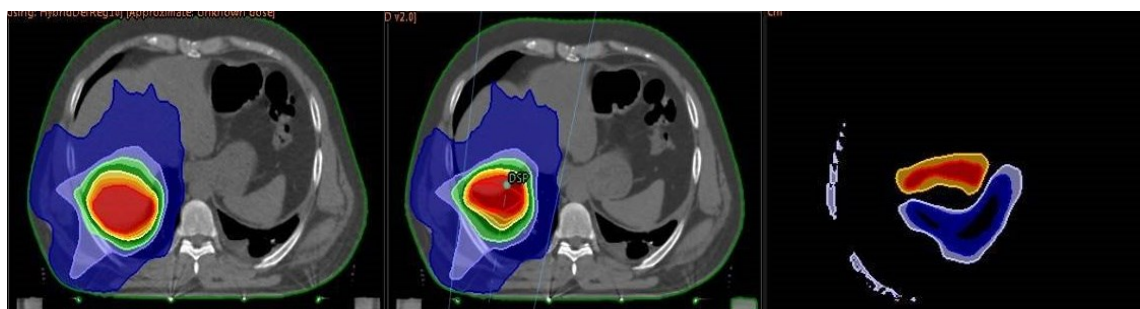


Figura 22: Esempio di deformazione applicate alle dosi.

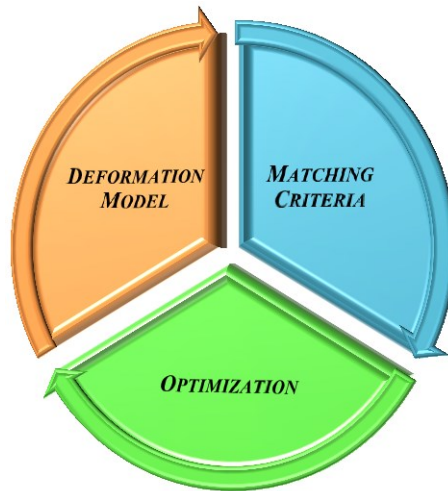


Figura 23: Schematizzazione della co-registrazione deformabile

La formulazione generale della co-registrazione deformabile è la minimizzazione dell'energia o di una funzione costo. La funzione costo, cioè la funzione obiettivo dell'ottimizzatore, è definita come:

$$cost = \int_{volume} deformazione - \int_{volume} similarità$$

Il termine di similarità si comporta come una forza esterna, che massimizza la similarità tra le immagini e può essere una delle metriche (*Cross-Correlation*, *Mutual-Information* o *Mixed*). Il termine di deformazione include, sia le variazioni di forma (*Shape*), sia il movimento dell'oggetto che deve essere registrato. Recentemente per il movimento degli oggetti nelle immagini o nei frame video si usano algoritmi detti di *surface tracking* o *motion tracking*.

Il movimento dipende dalle proprietà fisiche dell'oggetto; possono essere una deformazione elastica lineare, una di tipo fluido-viscoso o avere altre forme più complicate.

Il livello di risoluzione delle co-registrazioni corrisponde al numero di iterazioni eseguite, per raggiungere l'*objective value*, cioè il valore della funzione obiettivo al termine del processo iterativo di accoppiamento elastico.

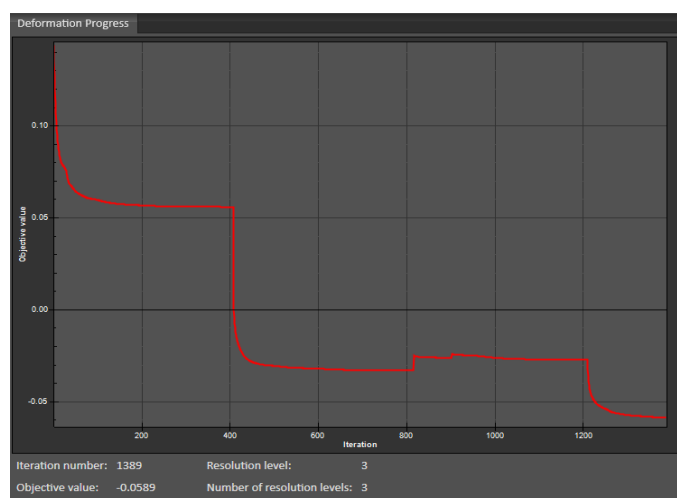


Figura 16: Esempio di valore della funzione costo durante processo iterativo di co-registrazione elastica.

Nell'algoritmo di deformazione ibrido, il problema della registrazione è considerato come un problema di ottimizzazione non lineare e risolto con uno strumento sviluppato ad "hoc". Nello specifico per lo sviluppo della ricerca ci si è riferito ad un algoritmo di deformazione implementato clinicamente, detto ANACONDA (ANAtomically Constrained Deformation Algorithm), che sarà dettagliato in seguito. La funzione obiettivo è la combinazione lineare di 4 termini non lineari:

- Image similarity.
- Regolarizzazione della griglia, che ha come obiettivo quello di mantenere la griglia di deformazione dell'immagine, invertibile e con smoothing.
- Regolarizzazione di forma della griglia, che lavora per mantenere le deformazioni anatomicamente ragionevoli, quando le ROI sono presenti nella reference image.
- Un termine di penalità che è aggiunto al problema di ottimizzazione, quando sono usate le strutture di controllo (ROI e POI), con lo scopo di deformare le strutture selezionate nella *reference* image in base alle corrispondenti strutture nel target image.

Le strutture contornate possono essere mappate da un dataset ad un altro, usando il campo di deformazione individuato.

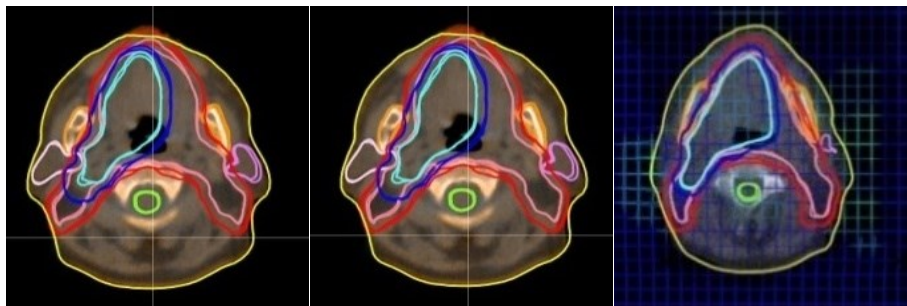


Figura 25: Esempio di mappatura e campo di deformazione

Per determinare il campo delle trasformate più appropriato è possibile considerare la trasformata globale, o obbligare l'algoritmo a condizioni al contorno, ovvero focalizzare la definizione di campi specifici appartenenti a ROI specifiche (*Focus on ROI*). La risoluzione delle griglie di deformazione (0.10÷0.50 cm) consente di ottenere accuratezze e risultati differenti. Come esplicitato dalle analisi sperimentali, la presenza di strutture più o meno grandi (es. parotidi, chiasma o fegato) richiede l'utilizzo di griglie appropriate, al fine di contenere il tempo di lavoro a livelli accettabili, ma ottenere risultati clinicamente validi in ragione della dimensione della ROI analizzate. L'utilizzo di griglie generiche, indipendente dal distretto analizzato, produce errori e anomalie di seguito discusse. Deve comunque essere sottolineato, che l'avvento di GPU per queste tipologie di calcoli grafici garantisce la possibilità di mantenere la massima risoluzione in tempi ragionevoli di lavoro.

Una volta individuato il campo delle trasformate e la matrice di co-registrazione è possibile per le strutture e per le dosi presenti sulle immagini operare una mappatura tridimensionale. Tale opzione consente di poter calcolare e/o sommare intensità a valori scalari appartenenti al voxel. Tale processo diviene fondamentale, per le pratiche *dose summation* e *dose accumulation*, utili per le metodiche di *Dose Tracking* e *Adaptive RT*.

4.1 FINITE ELEMENT MODEL (FEM)

Il processo di co-registrazione è immaginato come la deformazione di un oggetto elastico sottoposto a forze di corpi esterni. Il movimento di oggetti elastici è governato dall'equazione elastica lineare di Navier:

$$\mu \nabla^2 \vec{u} + (\lambda + \mu) \nabla(\nabla \cdot \vec{u}) + \vec{f} = 0$$

dove \vec{u} è il campo di deformazione, \vec{f} è la forza esterna, λ e μ sono costanti elastiche che determinano le proprietà del materiale dell'oggetto che deve essere registrato. Nel modello ad elementi finiti (FEM) tal equazione è risolta per un insieme discreto di nodi (*mesh*) di elementi limitati.

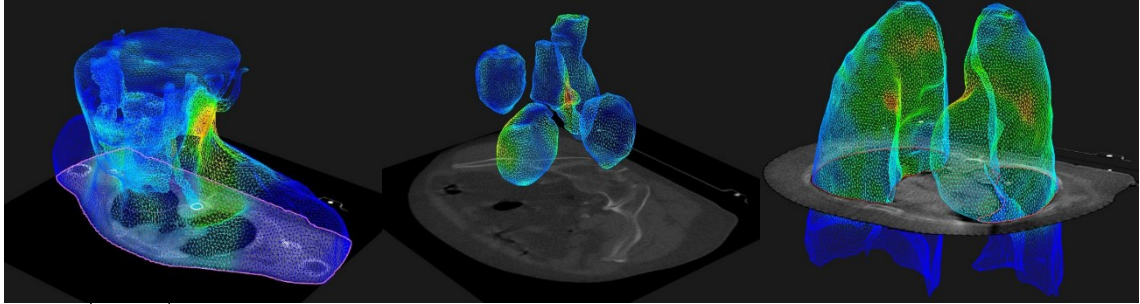


Figura 26: Esempio di mesh

Nella pratica, l'immagine è segmentata e le diverse ROI volumetriche sono trasformate in *mesh*. Per ogni specifico tessuto si assegnano le proprietà che contribuiranno al vincolo di deformazione. Le forze esterne applicate bilanciano il vettore di deformazione. Ogni ROI di interesse appartenente al dominio delle immagini di riferimento è copiata sull'immagine secondaria corrispondente dei dataset co-registrati. La *mesh* corrispondente è derivata attraverso l'ordinamento dei vertici delle mesh $\{V_j^{p,s} | j = 1, \dots, V\}$, tale che il j -esimo vertice corrisponda spazialmente tra le immagini. Ciascun voxel avrà valore 1 se è localizzato all'interno del contorno, 0 se invece è esterno al contorno. Per ciascuna struttura presente sull'immagine primaria è generata una mesh triangolare, sulla superficie, tale che la densità dei vertici sia proporzionale alla curvatura superficiale. Tale peculiarità ci servirà nell'ambito dei modelli predittivi mediante SIS e/o SIRS, che saranno dettagliati nel seguito.

È possibile creare una struttura tridimensionale, con numero minimo di vertici per ottimizzare i tempi di calcolo. La mesh è regolarizzata e adattata all'organo utilizzando un modello pre-compilato e cui adattare la deformazione. La deformazione è ottenuta ricalcolando le coordinate dei vertici della mesh primaria tenendo in considerazione che essi siano posizionati sul contorno dell'organo dell'immagine secondaria. Durante questo processo non varia il numero di triangoli e quindi di vertici sono conservati. In sostanza, non varia il campionamento della superficie, ma la forma e dimensione degli elementi finiti che la caratterizzano.

In questo modo è possibile trovare una funzione $u(x): \mathbb{R}^3 \rightarrow \mathbb{R}^3$ che trasforma ogni voxel tra i set di immagini, soddisfacendo il vincolo $u(p_i) = q_i$, dove $p_i \in \mathbb{R}^3$ sono i voxel dell'immagine primaria e $q_i \in \mathbb{R}^3$ sono i corrispondenti voxel dell'immagine secondaria.

La funzione parametrica di spostamento può essere definita come

$$u(x) = \sum_{i=1}^N c_i U(r) + Ax + b$$

con $i = 1 \dots N$, in cui N è il numero di punti di controllo,

$Ax+B$ è la trasformazione affine $R^3 \rightarrow R^3$ $c_i \in R^3$ sono i coefficienti e $U(r)$ è la funzione dipendente dalla distanza Euclidea $r = |x - p_i|$, tra x e p_i .

Utilizzando la funzione parametrica per soddisfare il vincolo è possibile ottenere un sistema di equazioni lineari, la cui soluzione determina i coefficienti c_i e i valori A e B della trasformazione affine

I coefficienti possono essere interpretati come la forza simile applicata ai punti di controllo p_i che deve essere applicata ai corrispondenti punti q_i . La stima dello spostamento ha come effetto che tutte le forze sono bilanciate in un punto di controllo p_i di un'immagine e nel suo corrispondente q_i dell'immagine secondaria.

La scelta delle funzioni $U(r)$ determina le caratteristiche degli spostamenti dei punti.

Nel caso della ricerca il metodo utilizzato è basato su l'algoritmo disponibile e proposto da *Ola Westrand* e *Stina Svensson* detto ANACONDA (ANAtomically Constrained Deformation Algorithm). ANACONDA combina le informazioni dell'immagine (cioè intensità) con le informazioni anatomiche determinate dalla segmentazione delle immagini (contornazione).

Il problema della registrazione è formulato come un problema di ottimizzazione non lineare e risolto con un risolutore proprietario sviluppato su misura per essere efficiente e accurato in campo medico. La funzione obiettivo è minimizzata iterativamente mediante una combinazione lineare di quattro termini, durante l'ottimizzazione:

1. La somiglianza tra le immagini
2. La regolarizzazione della griglia, che impone che l'immagine deformata sia priva di anomalie (ovvero liscia) e invertibile.
3. La regolarizzazione della forma che mantiene le regioni di interesse e le condizioni anatomiche al contorno sono ragionevoli.
4. Un termine di penalità per regolare l'ottimizzazione, nel caso siano utilizzate strutture di controllo dell'immagine di riferimento per la deformazione verso l'immagine secondaria.

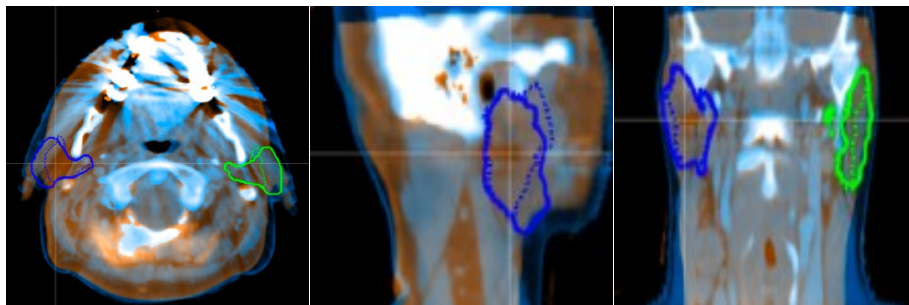


Figura 27: Esempio delle deformazioni delle immagini e delle strutture

Matematicamente descrivibile come:

$$f(v) = \alpha C(v) + (\beta H(v) + \gamma S(v)) + \delta D(v)$$

dove $\alpha, \gamma, \delta \in R$ sono coefficienti non negativi, n è il numero delle variabili e $\beta : R^3 \rightarrow R$ è il coefficiente reale della funzione $H(v)$. Il numero di variabili è uguale a tre volte il numero dei punti della griglia di deformazione.

I termini $H(v), S(v), D(v)$ sono descritti di seguito:

- La somiglianza delle immagini è misurata dal coefficiente di correlazione $C(v)$. Considerato come funzione, le immagini descrivono mappature $R, T: R^3 \rightarrow R$ che sono calcolate utilizzando l'interpolazione trilineare. Il campo di deformazione vettoriale agisce sulla R e la somiglianza tra l'immagine deformata e T è misurata dal coefficiente correlazione.

$$C(v) = \frac{\sum_i (R(x_i) - \bar{R})(T(M(x_i) + v_i) - \bar{T})}{\sqrt{\sum_i (R(x_i) - \bar{R})^2} \sqrt{\sum_i (T(M(x_i) + v_i) - \bar{T})^2}}$$

Le somme sono calcolate su un indice che può essere intero di R o qualsiasi sottoinsieme. R e T sono l'intensità media calcolata sui punti delle griglie contenute nell'indice e correlati (mappati) in T . $C(v)$ è invariante per trasformazioni lineari delle intensità di immagine.

- La regolarizzazione della griglia di deformazione è controllata dal termine $\beta H(v) + \gamma S(v)$. La prima parte $\beta H(v)$ sostiene le funzioni di coordinate per approssimare e minimizzare l'energia di Dirichlet, determinando l'appiattimento e invertibilità del campo vettoriale di deformazione (DVF: Deformation Vector Field).

$$H(v) = \sum_i \left\| v_i - \frac{1}{n_i} \sum_{j \in N_i} v_j \right\|$$

$H(v)$ è disegnato per penalizzare deviazioni dalle proprietà imposte sulle ROI. Il vettore è controllato dalla funzione $\beta : R^3 \rightarrow R$, ed in essa il valore β è reale e non negativo, ed è definito sulla griglia di deformazione. Se β è grande, il campo di deformazione diviene non invertibile. Per prevenire quest'anomalia l'algoritmo ripristina le iterazioni e re-inizializza le funzioni all'occorrenza. La seconda parte del termine assume che ci sia un *mesh* triangolare che definisce la regione anatomica. Raggiunta la convergenza, il determinante della *matrice Jacobiana* è calcolato per ogni punto della griglia di deformazione e in caso di valori negativi del coefficiente β , lo stesso è incrementato localmente nella regione del vettore di deformazione.

- La funzione $\gamma S(v)$, inclusa nel secondo termine, penalizza invece variazioni di forma eccessive nelle regioni di interesse. È detto termine di regolarizzazione della forma. Definito dalla funzione

$$S(v) = \sum_k \sum_{i,j} \|(M(q_i^k) - M(q_j^k)) - M(q_i^k) + v_i - (M(q_j^k) + v_j)\|^2 = \sum_k \sum_{i,j} \|v_i - v_j\|^2$$

dove q_i^k sono i vertici delle *mesh* delle condizioni delle ROI k , espressi come valore medio di coordinata nelle variabili e la somma è calcolata per ogni coppia (i, j) . Il vettore di deformazione v_i e v_j sono espressi in termini di valore medio di coordinata del triangolo della *mesh* e in generale non corrisponde al centroide del voxel nella griglia di deformazione. La funzione $S(v)$ è invariante alle trasformazioni globali di traslazione e rotazione ed è dipendente solo dalle differenze dei vettori di deformazione.

- L'ultimo termine è definito dalla funzione $D(v)$. L'idea è di estendere il concetto di *chamfer matching* proposto da Barrow et al. calcolando la distanza e il segno necessari per la mappatura dei punti. Usando metodi veloci mappatura descritti da Sethian è possibile esprimere la distanza tra i punti di due superfici definiti nelle immagini obiettivo. Il gradiente è calcolato usando le distanze finite.

$$D(v) = \sum_k \sum_i d_k^2(M(q_i^k) + v_i) + \sum_j \|(M(q_j^k)) + v_j - q_j^T\|^2$$

dove $d_k : \mathbb{R}^3 \rightarrow \mathbb{R}$ è approssimata dalla distanza Euclidea della ROI di controllo k e q_i^k è il vertice del triangolo della *mesh* che rappresenta la ROI di controllo, espressa in termine di valore medio di coordinata di otto punti della griglia di coordinata. L'ultimo termine della funzione penalizza i punti dell'immagine tale per cui $q_j \in \mathbb{R}$ e i punti q_j^T per ogni $j \in T$ non contengono le informazioni del vettore deformazione. Informazioni iniziali introdotte nella funzione $D(v)$ mediante caratteristiche

delle ROI o dei punti di interesse guidano l'algoritmo. Il termine minimizza la funzione $f(v)$ calcolata mediante il risolutore di equazioni non lineari in sistemi a più dimensioni. $C(v)$ e $D(v)$ sono funzioni coinvolte nel calcolo dei gradienti delle immagini usando differenze finite o interpolazioni trilineari, nelle quali $H(v)$ e $S(v)$ sono calcolate utilizzando espressioni analitiche

4.2 MAPPING DELLE STRUTTURE CONTORNATE: MISURE SPERIMENTALI

Per verificare la mappatura tra le ROI usando metodi sperimentali, invece che ricorre a elementi deformati, oppure a punti noti è stato utilizzato un fantoccio dinamico, con inserti finiti e noti. Il fantoccio QUASAR™ (Modus Medical Devices Inc.) consente di operare movimenti dinamici, longitudinali noti nello spazio e nel tempo. Il fantoccio è dotato di software che consente di riprodurre un segnale respiratorio o una forma d'onda sinusoidale, imponendo distanze e frequenza di ripetizione del movimento.

Queste variabili ci consentono di conoscere nel tempo e nello spazio la posizione degli oggetti interni al fantoccio. Mediante 4DCT e ricostruzione delle immagini con risoluzione temporale di 500ms e spaziale di 1 mm, sono stati acquisiti set di immagini tomografiche, per verificare la co-registrazione deformabile. Autori hanno dimostrato che l'utilizzo delle metodiche di acquisizione 4D, consente di ridurre o eliminare gli artefatti da movimento e determinare la corretta dimensione degli oggetti.

La ricostruzione 4DCT può essere schematizzata mediante il grafico sotto riportato e le immagini dimostrano le possibilità che questa metodica introduce, ma non devono essere dimenticati possibili errori e variazioni che possono derivate da questi e che sono dimostrati da autori.

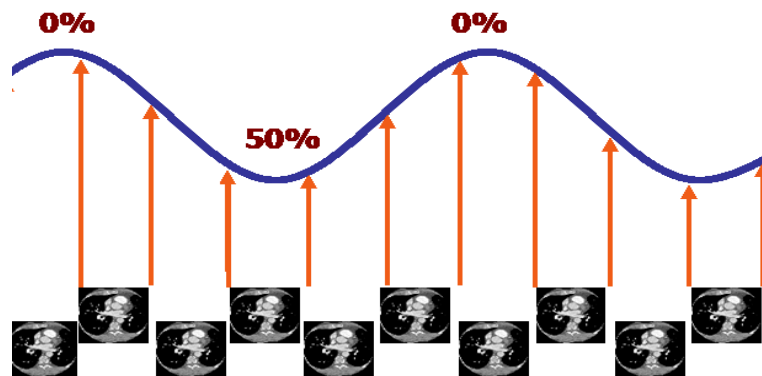


Figura 28: Ricostruzione 4DCT mediante No.10 fasi

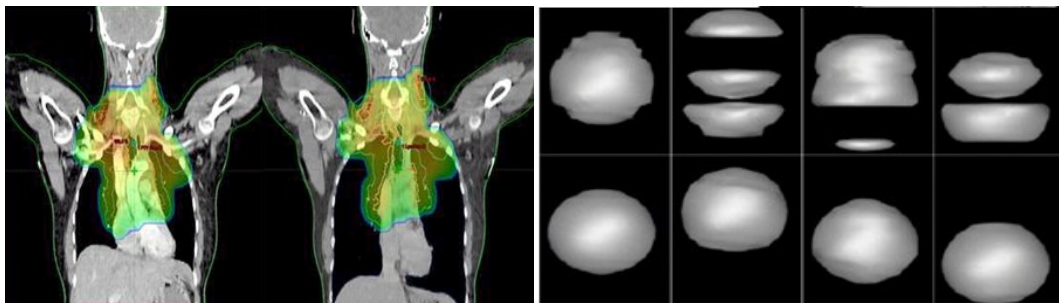


Figura 17: Effetti sui volumi di interesse utilizzando metodiche di ricostruzione 4DCT.

Sulle immagini tomografiche sono state disegnate le ROI di interesse, sia in manuale sia in automatico, mediante algoritmi basati sull'intensità di grigio. Il movimento degli inserti genera una differenza nei volumi contornati,

dovuto agli effetti di movimento. L'obiettivo è stato verificare se direzione dei vettori di deformazione fossero congruenti con il moto dell'oggetto.

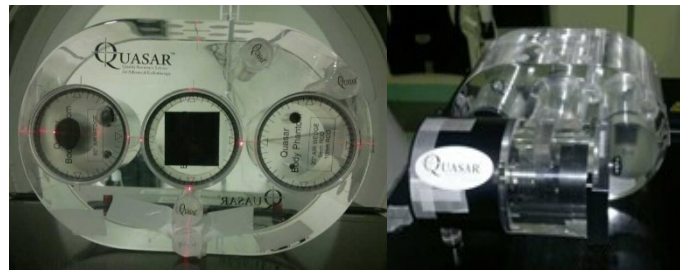


Figura 30: Fantoccio QUASAR™, motorizzazione ed inserti dinamici



Figura 31: Effetti del movimento - Co-registrazione rigida delle fasi 4DCT e contornazione degli inserti

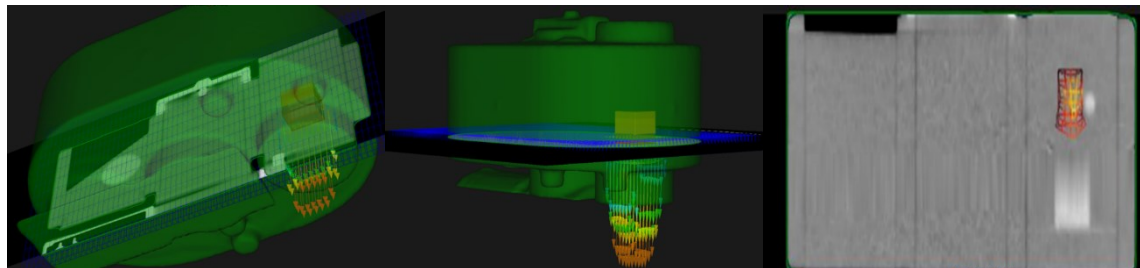


Figura 32: Ricostruzione 3D - Direzione dei vettori di deformazioni calcolati dal movimento - Griglia di deformazione della ROI di interesse.

Il fantoccio è costituito da 3 tipi di inserti graduati. All'interno di questi inserti, removibili, sono presenti diverse forme: 1 cubo (27cc), 3 sfere (Diametro: 0.5 cm, 1.0 cm, 2.0 cm) e 1 cono. Il fantoccio ha forma ovale ed è costituito da un materiale plastico prossimo alla densità dell'acqua.

Sono state effettuate No.5 acquisizioni. In ognuna di esse il fantoccio è stato mantenuto nella stessa posizione, cambiando solamente la posizione dell'inserto, tramite la scala graduata presente nel motore. Le posizioni di avvio del movimento sono: +0.5 cm, +1.5 cm, 0 cm, -0.5 cm e -1.5 cm rispetto al laser di centratura.

Le immagini acquisite sono state successivamente co-registrate e deformate ed infine è stata eseguita la mappatura delle ROI. Nelle immagini e dal confronto si può notare che dal punto di vista delle deformazioni, i vettori di campo corrispondono al movimento dell'oggetto e hanno vettore con modulo equivalente allo spostamento. La mappatura delle ROI è quindi sostenibile anche in caso di movimento degli organi e non solo per variazione di forma della stessa.

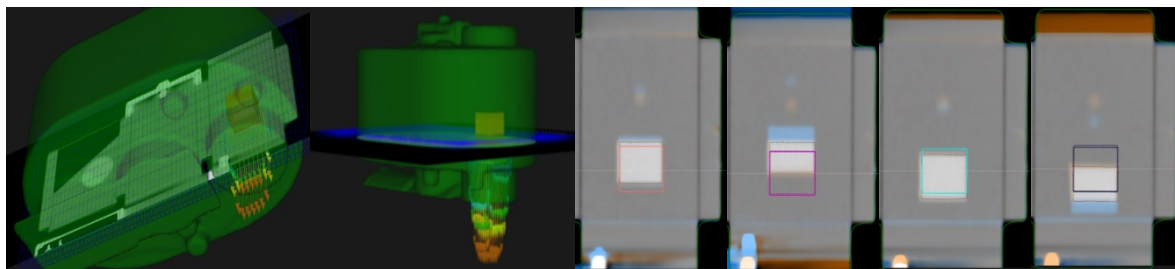


Figura 33: Vettori di deformazione e ROI contornate nelle differenti fasi.

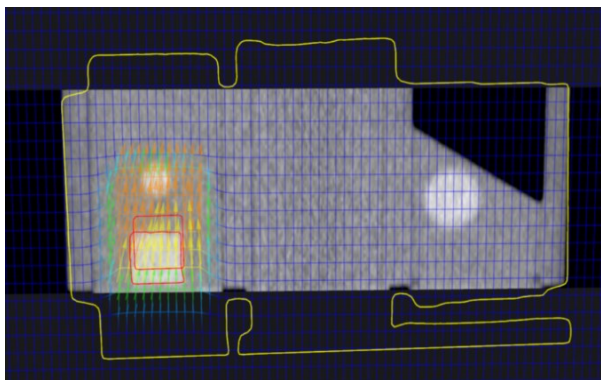


Figura 18: Griglia e modulo dei vettori di deformazione

Come si può notare la mappatura della ROI sul fantoccio è avvenuta correttamente, seguendo la forma dell'oggetto, e la direzione inversa al campo di spostamento. In colore blu è riportata la griglia di deformazione e con differenti tonalità sono riportate le frecce che indicano l'intensità e la direzione del campo di deformazione tra le ROI.

Si apprezza come nei punti la regolarizzazione delle forme, imponga che a fianco dei campi deformati principali, i voxel non possano essere considerati statici, ma che questi subiscano lievi deformazioni. Tale considerazione sarà poi verificata statisticamente anche nel caso delle reti predittive, in particolare durante le analisi e implementazione dei metodi basati su modelli epidemiologici. Nel caso della ricerca sono state attuate verifiche e controlli anche in base alla tipologia di immagini utilizzato per le caratteristiche di Adaptive RT.

Nello specifico l'accesso alle tecnologie presso l'Az. Ospedaliero-Universitaria di Modena ha consentito un'analisi specifica sulle immagini MVCT (Mega-Voltage CT), mentre per le immagini CBCT si è ricorso alla collaborazione multi-centrica attivata durante il programma di ricerca.

4.3 IMMAGINI, RICOSTRUZIONI E STUDI TOMOGRAFICI (MVCT E CBCT)

La ricostruzione di immagini MVCT, è effettuata mediante il sistema di imaging *on-board* della Tomotherapy o dei LINAC. Il detector è posizionato in linea con il fascio radiante del LINAC, nel caso della Tomotherapy, mentre nel caso dei sistemi di CBCT i detector sono perpendicolari e dotati di tubo radiogeno, generalmente con 120kV di energia. In entrambi i casi, il detector ruota in modo solidale e perpendicolare alla radiazione. Durante il trattamento o pre-trattamento per esigenze di setup, il detector acquisisce un segnale elettronico convertito dalla radiazione primaria e diffusa ottenuta durante l'irraggiamento del paziente. Per trasformare le informazioni di natura fisica (fotoni e segnali) in informazioni diagnostiche, sono applicati algoritmi di ricostruzione dell'immagine.

4.3.1 FILTER BACK-PROJECTION

La Filter Back Projection (FBP) è un algoritmo diretto che prevale nella ricostruzione di immagini tomografiche. Per velocità e precisione è ancora uno degli algoritmi più utilizzati nelle ricostruzioni di immagini CT, nonostante le implementazioni di algoritmi più sofisticati e iterativi, che richiedono però performance più elevate del HW e ottimizzazione del codice software. I dati di proiezione raccolti durante la scansione CT sono fondamentalmente legati alla trasformata di Fourier. La slice dell'oggetto può essere manipolata mediante l'inverso della Trasformata 2D di Fourier per produrre la retroproiezione filtrata (FBP) (Slaney 1987).

Tuttavia, la FBP è meno accurata perché ci sono un numero inferiore di fotoni che possono essere utilizzati per creare il sinogramma di emissione della CT. Il problema nasce dal fatto che FBP si fonda sul presupposto che la quantità misurata sia uguale al valore atteso. Gli errori, come evidente, con questa ipotesi aumentano la quantità di rumore (Macovski 1976). Per questa ragione, utilizzando metodi iterativi, come gli algoritmi Maximum-Likelihood (ML) si possono apportare modifiche ottimali alle immagini acquisite.

4.3.2 MAXIMUM-LIKELIHOOD RECONSTRUCTION

Tuttavia, il problema di interesse per Tomotherapy è la ricostruzione per trasmissione e non per emissione. L'utilizzo della formulazione semplice, che converte logicamente i raggi intercettati dal detector, è formulabile come:

$$\lambda_i = -\ln\left(\frac{\Phi_i}{\Phi_0}\right) = \int \mu(r) dr$$

dove

Φ_0 è la lettura del rivelatore nelle condizioni senza paziente (AirScan)

Φ_i è la lettura con l'attenuazione paziente ed è espresso dalla funzione $\Phi_i = \Phi_0 \exp(-\int \mu(r) dr)$.

Diviene semplicistica se si considerano gli errori che si possono fare in virtù della quantità di dose erogate e quindi di fotoni rilevabili.

L'errore statistico può essere calcolato dalla formula

$$\frac{\sigma_{\lambda_i}}{\lambda_i} = \frac{1}{\lambda_i} \sqrt{\left(\frac{\sigma_{\Phi_i}}{\Phi_i}\right)^2 + \left(\frac{\sigma_{\Phi_0}}{\Phi_0}\right)^2}.$$

Per ogni raggio emesso, con il paziente si può stimare un errore pari a

$$\frac{\sigma_{\Phi_i}}{\Phi_i} = \frac{\sqrt{\Phi_i}}{\Phi_i} = \frac{\sqrt{\Phi_0 \exp(-\int \mu(r) dr)}}{\Phi_0 \exp(-\int \mu(r) dr)}$$

Nel caso delle condizioni di riferimento, ove le immagini sono acquisite in aria, non esiste attenuazione, si deve stimare l'errore come

$$\frac{\sigma_{\Phi_0}}{\Phi_0} = \frac{1}{\sqrt{N}} \frac{\sqrt{\Phi_0}}{\Phi_0}.$$

Nel quale $1/\sqrt{N}$, può essere arbitrariamente piccolo.

Per tale ragione acquisendo fantocci a multiple densità (o pazienti) con condizioni diverse di irradiazione, si ottengono dati significativamente diversi in termini di risposta. Per tale motivo le immagini acquisite a diverse dosi sono normalizzate o regolarizzate.

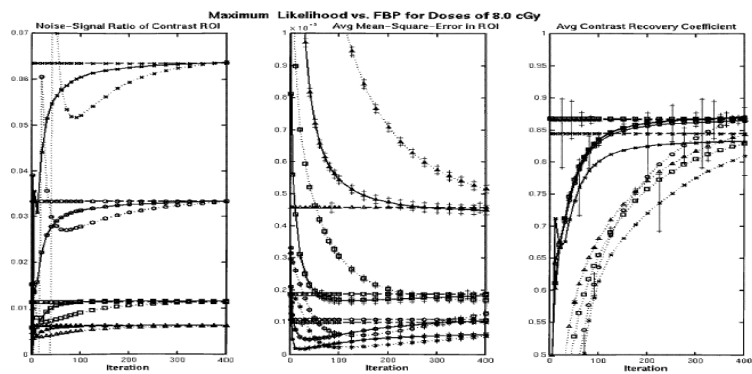


Figura 19: Curve di risposta per ricostruzioni ML vs.FBP (Dose 8 cGy.)

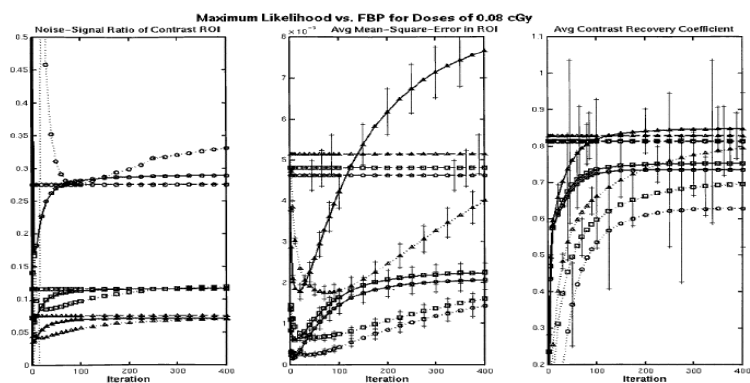


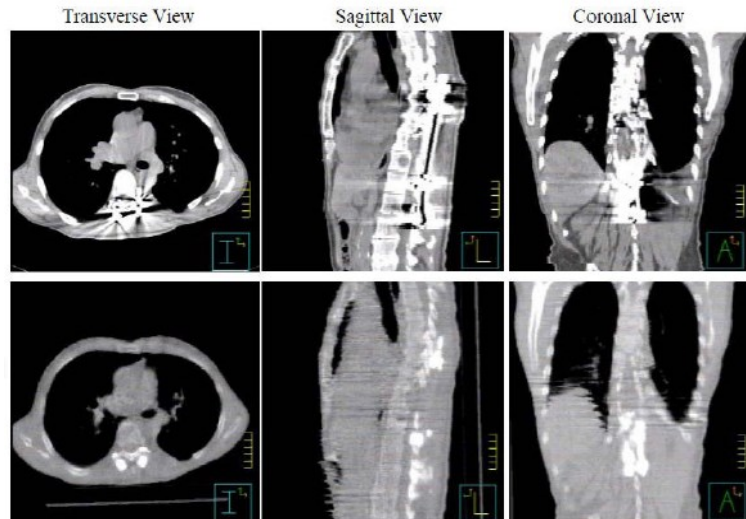
Figura 36: Curve di risposta per ricostruzioni ML vs.FBP (Dose 0.08 cGy)

Molti di questi algoritmi inquadrano il problema nel contesto del numero di fotoni che entrano ed escono da ogni pixel, così come il numero di fotoni rilevato, ma purtroppo, questi approcci, spesso sfociano in equazioni trascendenti, che non possono essere risolti in modo esatto, introducendo nuove variabili di esame.

Ovviamente oltre alle problematiche dosimetriche descritte, si possono presentare alcune problematiche legate agli artefatti di ricostruzione (es. Protesi Metalliche) che possono contribuire a nuovi fattori di non accuratezza.

4.3.3 MVCT: POSSIBILI ARTEFATTI

In conformità a quanto descritto, è evidente che la presenza di artefatti metallici, o di densità sensibilmente diverse possono generare variabili, non trascurabili nelle immagini e in particolar modo nei dati dosimetrici ad essi associati.



Paudel et.al. hanno proposto alcuni algoritmi di correzione degli artefatti metallici.

Utilizzando cicli iterativo (O-MAR o IMPACT sono un esempio) in cui l'immagine di correzione uscita è sottratta dall'immagine di input originale, si può ricostruire una nuova immagine in ingresso. Algoritmi analoghi sono stati in precedenza studiati anche nel caso di immagini di SPECT medicina nucleare (Guidi, Marengo, et.al.).

Il primo passo è la soglia di immagine di ingresso per creare una segmentazione degli artefatti metallici. In essa tutti i pixel sono impostati a zero eccetto che per quei pixel classificati come metallo. Questa immagine sarà utilizzata per identificare le sporgenze all'interno del sinogramma che hanno contribuiti da metallo.

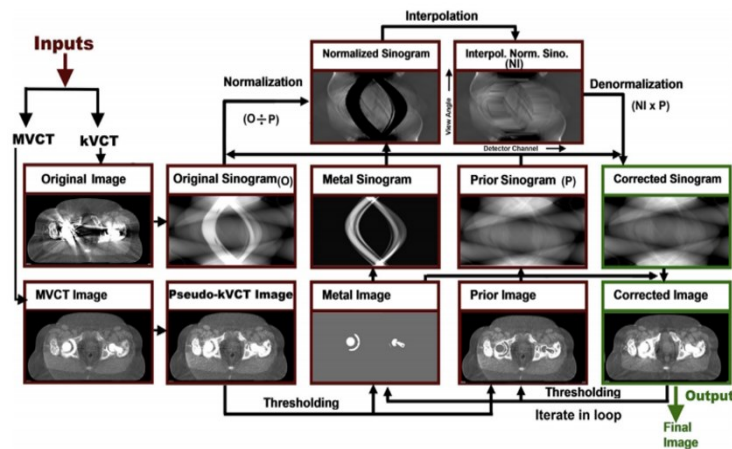


Figura 20: Schema ricostruzione per correzione artefatti metallici.

L'iterazione del processo consentirà di creare un'immagine corretta, nella quale anche i tessuti sani, presentano un valore interpolato nel pixel, che ne consente l'utilizzo nel campo clinico-dosimetrico. A tal proposito la letteratura riporta la congruenza tra la tabella delle densità relative nel caso di algoritmi di ricostruzione e correzione, che come si evince consentono moderate differenze di dose che possono contribuire o produrre risultati dosimetrici diversi.

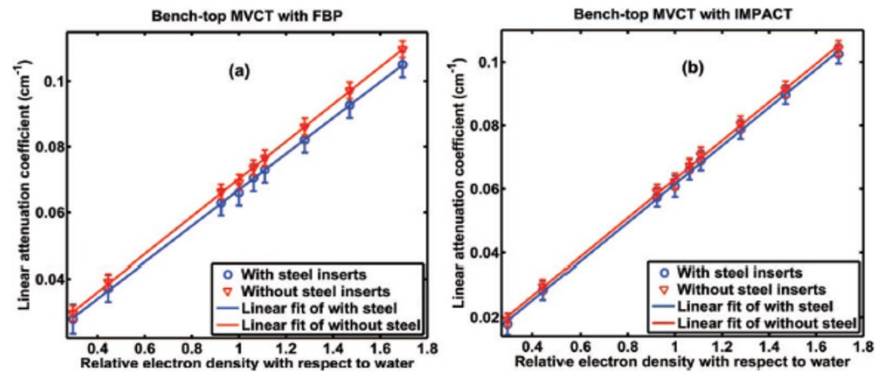


Figura 21: Impatto dei differenti algoritmi di ricostruzione e correzione sulle densità elettroniche dei tessuti.

Dal punto di vista fisiologico e funzionale dell'organo (es. respiro), quanto in precedenza espresso non può essere applicato in analogia, ma si tratta di rimuovere errori di natura sistematica e casuale. Le variabili principali possono essere dovute al respiro differente dei pazienti, ma anche al volume polmonare. A tal proposito, possono essere aggiunti alle immagini, algoritmi di regolarizzazione che possono contribuirne al miglioramento, ma nonostante questi accorgimenti gli effetti di movimento incidono significativamente sulle immagini acquisite.

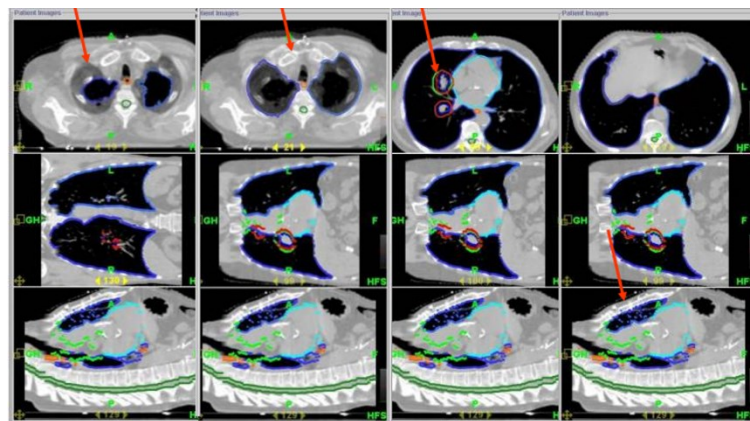


Figura 22: Artefatti da movimento durante acquisizioni MVCT.

Dalle immagini riportate per trattamenti condotti su alcuni casi particolari, si dimostra che in talune condizioni specifiche, l'effetto di movimento dovuto al respiro o gli effetti di ricostruzione di immagini, possono generare artefatti, che in taluni casi assumono una criticità notevole. Se si osservano le immagini riportate, si possono esaminare ricostruzioni errate di ossa, all'interno del parenchima polmonare e in alcuni casi spostamenti dello sterno, con raddoppio della struttura. Come immaginabile gli effetti possono comportare errori grossolani, nel campo delle deformazioni, nel caso di ricalcolo della dose erogata e/o informazioni diagnostico-terapeutiche che possono portare ad errate valutazioni o calcoli dosimetrici inesatti.

Questi aspetti divengono dominanti nelle reti neurali, poiché forniscono dati non coerenti tra paziente e paziente, *bias* e anomalie che in alcuni casi potrebbero contribuire ad un non corretto apprendimento delle ANN o alla validazione di tali processi. Se non debitamente considerati, questi aspetti possono produrre risultati predittivi anomali. L'utilizzo inappropriato di algoritmi di deformazione non rigida, potrebbe portare a soluzioni matematiche non appropriate dovute, non tanto alla variazione anatomica del paziente, ma quanto alla variazione dinamica delle matrici di co-registrazione dovute al movimento respiratorio o d'organo.

4.3.4 CBCT: POSSIBILI ARTEFATTI

Aspetti analoghi possono essere ripresi nel caso di immagini CBCT.

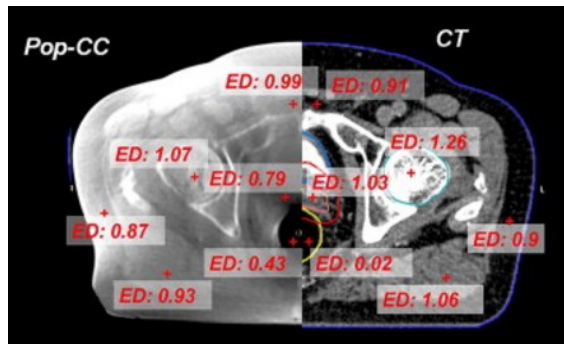


Figura 40: Variazioni densitometriche nel caso di kVCT vs. CBCT per tessuti equivalenti

Alcuni autori hanno dimostrato come l'utilizzo di una CBCT e la corrispondente kVCT di pianificazione possano avere discrepanze significative, per tessuti equivalenti. Come mostrato in figura tessuti in aree corrispondenti, possono contenere densità equivalenti diverse. Tale problematica potrebbe avere effetti non nulli sulla pianificazione del piano di trattamento, mediante tecniche CBCT o MVCT. Anche in questo caso il ricorso a test e calibrazioni dei sistemi di imaging, può rivelarsi determinante per il corretto utilizzo delle informazioni o il corretto calcolo dosimetrico della dose erogata.

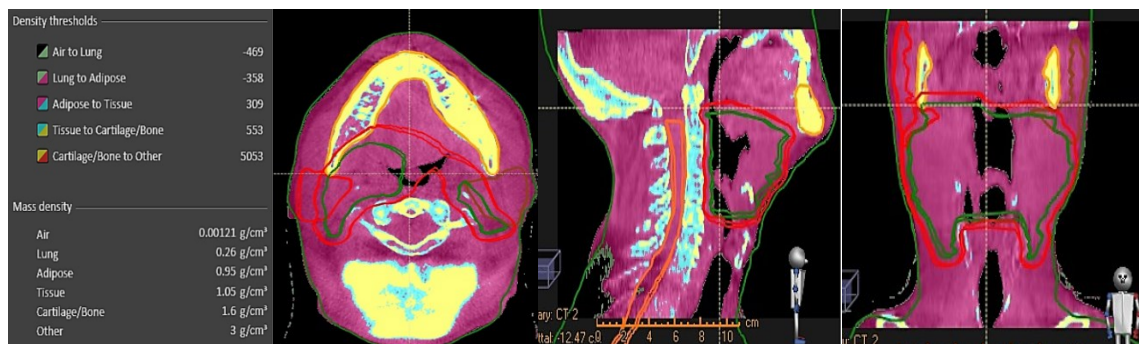


Figura 41: Contornazione automatici di immagini CBCT

Nel caso della CBCT subentrano altri fattori come l'utilizzo di valori discreti per differenti tessuti (es. osso, polmone, adiposo, aria, e acqua). Per operare discriminare i tessuti, molti sistemi di calcolo utilizzano la segmentazione delle immagini per discriminare le diverse densità, in conformità a una tabella ottenuta dai differenti livelli di grigi delle immagini.

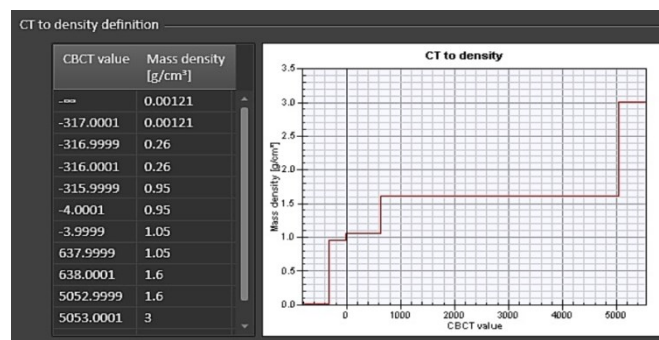


Figura 23: Conversione densitometrica dei valori di CBCT.

Anche in questo caso sono possibili artefatti, correlati con le dimensioni dei rivelatori e l'impossibilità di irradiare l'elettronica. Nel caso delle CBCT frequentemente sono evidenti problemi correlati con la dimensione del paziente.

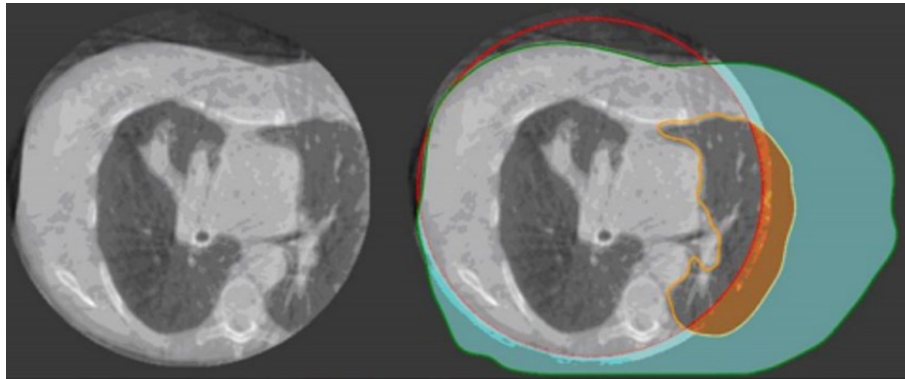


Figura 43: Esempio id artefatto da limitato FOV nel caso di CBCT

Sono di recente introduzione gli algoritmi di ricostruzione basati sull'Extended Field Of View, che consente la creazione di volumi in conformità a informazioni statistiche limitate, durante la rotazione dei detector. In questi casi si utilizzano anche tecniche di interpolazione e combinazione delle immagini per compensare, eventuali problemi delle immagini ricostruite.

4.3.5 ACCURATEZZA E DIFFERENZA TRA LE IMMAGINI

Considerare le immagini provenienti da differenti fondi, come uguali, potrebbe generare errori quantitativi. In particolare sono state analizzate il caso di immagini con strutture e volume noti e verificate le congruenze con le diverse tipologie di *imaging* per pianificazione e ricalcolo.

Nel caso della ricerca le immagini ottenute mediante MVCT sono affette da *bias*, dovuti alle dimensioni e diversa risoluzione del sistema. Le immagini MVCT sono affette da una minor qualità rispetto alle kVCT, ed è stato stimato un degradamento quantitativo del volume delle strutture pari a $(4,2 \pm 1,8 \%)$ durante le fasi *mapping* tra i set di immagini kVCT e MVCT. In particolare sono stati acquisiti e contornati gli stessi pazienti su immagini kVCT di pianificazione e MVCT di ricalcolo e posizionamento del paziente.

In esse è possibile identificare tessuti a bassa densità (es. polmoni), acqua equivalenti (es. tessuto adiposo e prostata) e ad alta intensità come nel caso della testa collo, ove sono presenti strutture ossee (es. mandibola e colonna vertebrale).

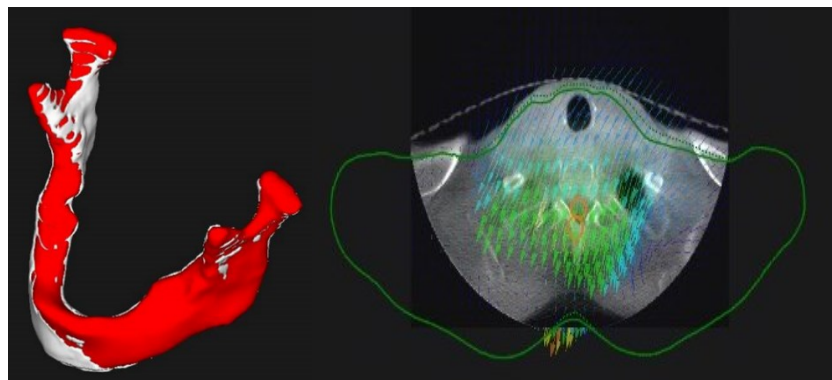


Figura 24: Ricostruzione della mandibola su differenti immagini (kVCT e MVCT e artefatto dovuto alla mancanza di informazione diagnostica).

Nelle figure si può verificare come la mandibola presenta variazioni di struttura, non giustificate, ma dovute alla diversa di qualità di immagini ricostruendo la medesima struttura su immagini kVCT e MVCT. In analogia è possibile verificare come la deformazione del campo vettoriale di immagini CBCT sia dovuta alla mancanza di Field-Of-View e quindi di informazione diagnostica, piuttosto che non ad una vera e propria modifica della struttura spinale o vertebrale.

Nello specifico la differenza è quantificabile in circa il 4% di volume per la stessa struttura, in particolare se questa appartiene a classi di volumi fino a 100 cc. A tal proposito si riportano studi preliminari dei volumi e delle differenze di volume determinabili ($\Delta\%$) durante le co-registrazioni di immagini kVCT e MVCT, nel caso delle patologie della testa e collo, della prostata e dei polmoni. I volumi delle ROI contornati sono stati raggruppati in gruppi di 100cc nel caso della testa e collo e Prostata e 200cc nel caso dei polmoni.

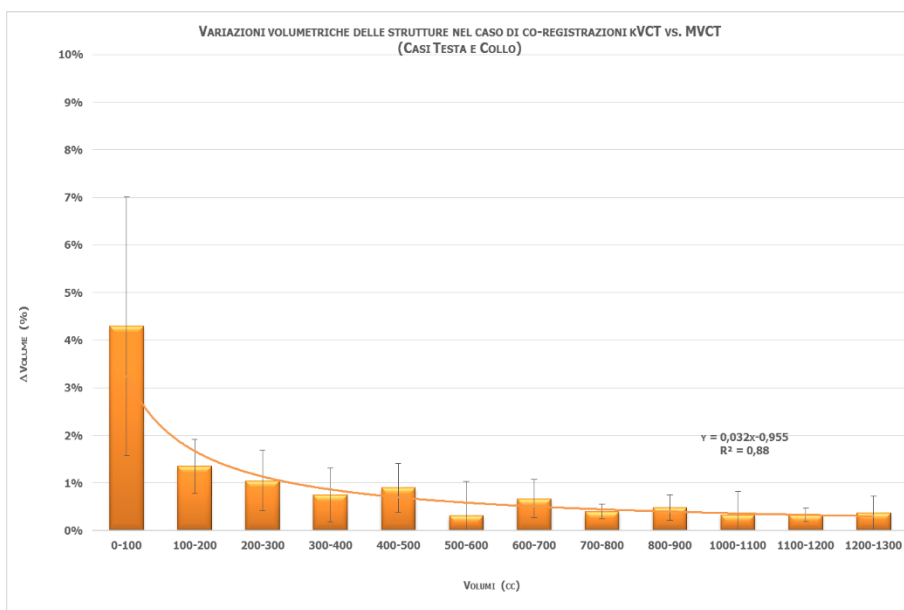


Figura 25: Variazioni volumetriche delle strutture nel caso di co-registrazioni kVCT vs. MVCT (Casi Testa e Collo.)

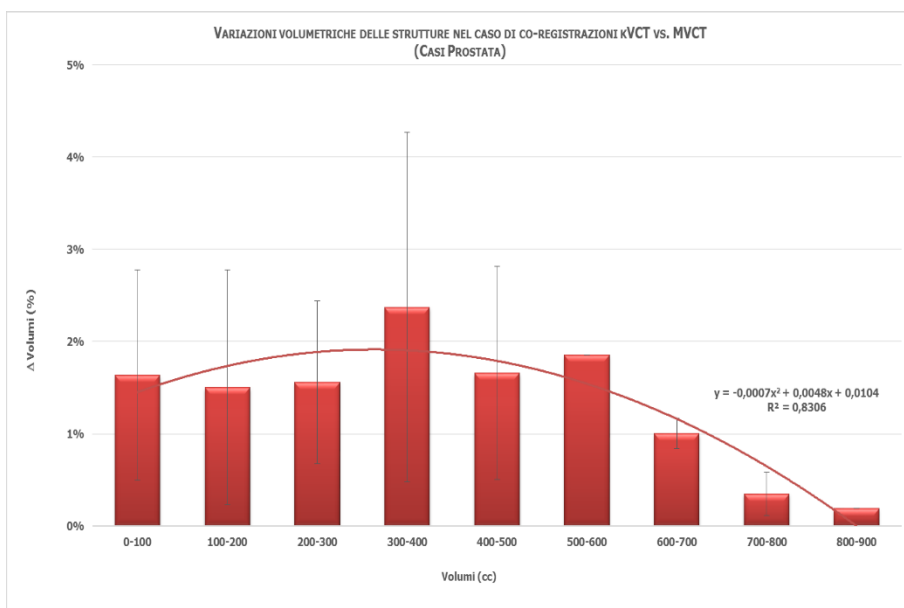


Figura 26: Variazioni volumetriche delle strutture nel caso di co-registrazioni kVCT vs. MVCT (Casi Prostata.)

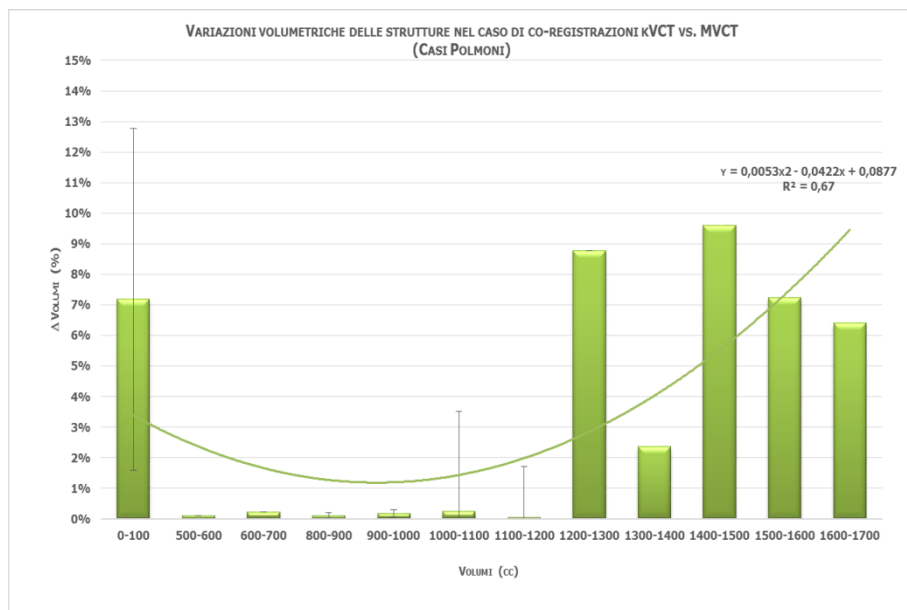


Figura 27: Variazioni volumetriche delle strutture nel caso di co-registrazioni kVCT vs. MVCT (Casi Polmoni.)

Nel caso della testa e collo e prostata dove esistono piccoli volume (es. parotidi e bulbo penieno) questi possono essere maggiormente affetti da errori e quindi anche le valutazioni statistiche in essi possono essere affette da valutazioni errate. Con il crescere dei volumi, l'errore si può assumere prossima all'1%, considerato ragionevole per valutazioni quantitative dei volumi. Per il polmone le differenze sono significativamente più elevate, a causa delle differenti fasi respiratorie (es. inspirò ed espirò) in cui il volume polmonare è diverso a causa dell'atto respiratorio e dell'elevata elasticità dell'organo.

In trattamenti così detti 4D anche l'evoluzione temporale diventa importante per monitorare e seguire correttamente il sinogramma respiratorio del paziente durante il ciclo di terapia. Un controllo in tempo reale dalle immagini diventa quindi fondamentale per un trattamento oncologico, che sia affetto dalla minor quantità di errori sistematici. In tali classi il ricorso ad immagini di maggior accuratezza come quelle possibili oggi con gli algoritmi di ricostruzione con risoluzione a 1 mm, si rende necessario nel caso delle immagini MVCT il loro utilizzo, nonostante questo possa comportare un aumento significativo del tempo di ricostruzione e delle dimensioni dei volumi di Megabyte da archiviare e analizzare.

Possiamo riassumere le caratteristiche dell'immagine per tipici trattamenti, come nella tabella seguente:

	kVCT				MVCT			
	N° Slices	Dimensione x, y (n°pixel)	Dimensione x, y, z (cm)	Risoluzione Spaziale (cm)	N° Slices	Dimensione x, y (n°pixel)	Dimensione x, y, z (cm)	Risoluzione Spaziale (cm)
H&N	180	272 x 272	53 x 53 x 54	0.215x0.215x0.30	30	512 x 512	38.9 x 38.9 x 12	0.076x0.076x0.40
Prostata	112	272 x 272	53 x 53 x 33.6	0.195x0.195x0.30	35	512 x 512	38.9 x 38.9 x 14	0.076x0.076x0.40
Polmone	39	272 x 272	53 x 53 x 7.8	0.195x0.195x0.30	15	512 x 512	38.9 x 38.9 x 3	0.076x0.076x0.40

Tabella 1: Parametri caratteristici delle ricostruzioni kVCT e MVCT nel caso dei trattamenti Testa e Collo, Prostata e Polmoni.

Il ricorso ad algoritmi di deformazioni può consentire la stima di un contorno equivalente basato sulle matrici elastiche di co-registrazione, ma la natura fisica della radiazione all'interno del body, sicuramente presenta una distribuzione di dose diversa.

L'accuratezza della MVCT è stata verificata e testata mediante fantocci contenenti inserti tessuto equivalenti a differenti densità, compresi tra 0,31-1,823 g/cm³. Sono stati pianificati 100 cGy per ogni singola ROI, indipendentemente dalla densità dell'inserto. Dopo aver co-registrato rigidamente il fantoccio tra immagini di pianificazione e immagini di pre-trattamento ed aver erogato il piano di trattamento elicoidale, sono state ricalcolate le distribuzioni di dose nel fantoccio mediante la tabella di densità della MVCT.

Le differenze come riportato dalla letteratura e verificato sperimentalmente sono praticante trascurabili (<1%). Le principali cause sono imputabili al lettino porta paziente e alla variazione giornaliera di output della macchina, che per norma è consentita fino al 2%. La corretta calibrazione della MVCT settimanalmente, durante le sessioni di manutenzione, consente di poter attuare un ricalcolo quotidiano dei pazienti trattati mediante Adaptive Planning Software (Accuray Inc.), senza apprezzabili differenze di dosi, se non per inadeguati posizionamenti e/o variazioni anatomiche significative.

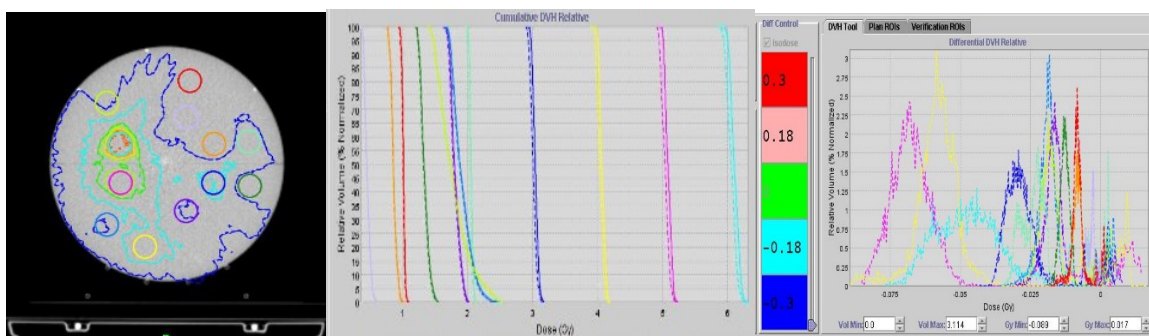


Figura 48: Distribuzioni dosimetriche nelle immagini MVCT e variazioni di calcolo dovute alle diverse densità.

Crop et. al. hanno quantificato queste differenze in circa 1,6 % nel lungo periodo, ma il lavoro è stato svolto precedentemente ad alcuni miglioramenti introdotti e ad alcuni sviluppi effettuati sull'algoritmo di ricostruzione delle immagini tomografiche e sul hardware installato ad oggi presso la struttura.

A supporto di quanto dimostrato in letteratura, sono state eseguite misure mensili mediante fantoccio dedicato con inserti a diverse densità. Dalle misure eseguite è evidente la stabilità temporale delle tabelle di densità e sono evidenti le aree di maggior rischio in termini di densità elettroniche. Errate calibrazioni possono influenzare il calcolo dosimetrico ma sono considerati errori random non determinabili.

Dal grafico riportato si evince che la stabilità dei sistemi di Image-Guided è adeguata nel lungo periodo ma situazioni momentanee di variazioni nella calibrazione, dovute al decremento del detector o del LINAC o dei dispositivi elettronici, possono contribuire in modo significativo ad errori di calcolo, in particolare per tessuti polmonari (0.31-0,46) e ossei (1.332-1.823)

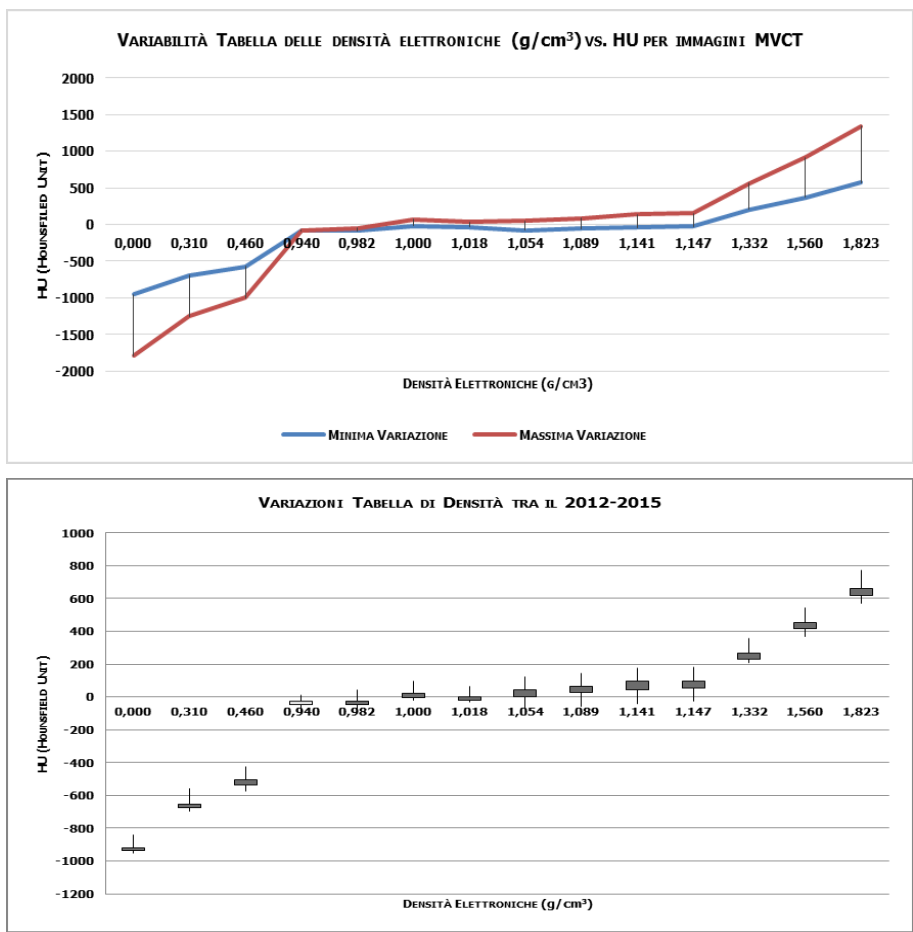


Figura 28: Variazioni delle densità elettroniche nella MVCT.

Tali variazioni si possono ripercuotere in particolar modo su organi sensibili, quali ad esempio midollo spinale.

5 DEFORMAZIONE DELLA DOSE E ACCUMULO

Il risultato delle co-registrazioni deformabili sono campi di deformazione che mappano i voxel delle CBCT e MVCT sulle immagini di pianificazione (kVCT). I campi di deformazione vengono utilizzati anche nelle operazioni di *dose deformation* (deformazione della dose), per mappare la dose relativa alla seduta giornaliera con la dose pianificata, attraverso un calcolo matematico di interpolazione. La distribuzione di dose è formattata in una matrice, nella quale ogni elemento rappresenta la dose calcolata in ogni voxel dell'immagine, per ogni frazione del trattamento.

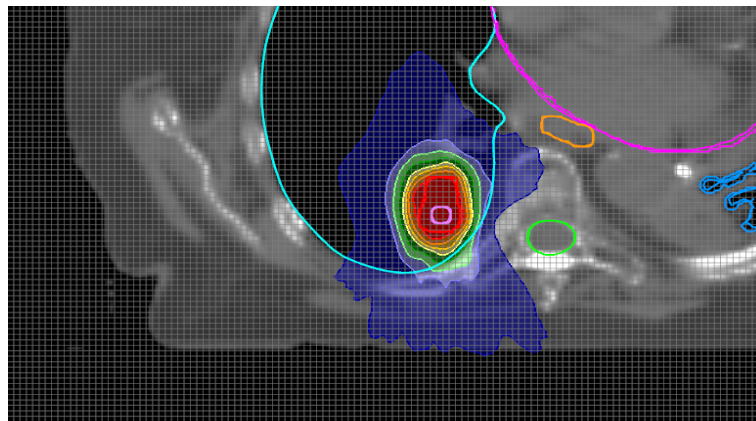


Figura 50: Deformazione e accumulo della dose (Griglia)

Per eseguire queste operazioni, la condizione di staticità delle immagini diviene una condizione necessaria. Per tale motivo nel campo di deformazione e nelle matrici e trasformate identificate, il fattore tempo non è considerato. Per ovviare a questo sono stati proposti molteplici metodi di calcolo 4D, ma al momento molti di questi hanno presentato limitazioni e approssimazioni necessarie, per essere attuati. Alcuni autori hanno proposto di acquisire studi 4DCT e costruire oggetti, formati dall'unione delle strutture contornate nelle singole fasi tomografiche ricostruite.

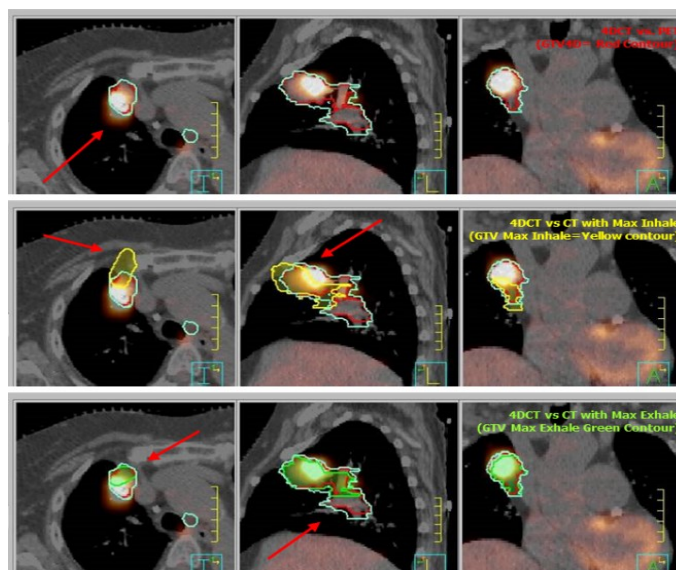


Figura 29: Contornazione multi-modale (CT/PET) con co-registrazione di immagini 4D.

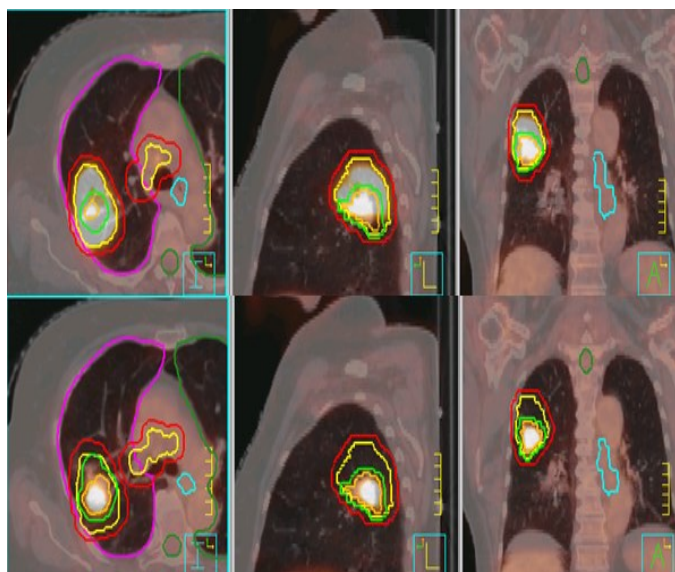


Figura 52: Effetto dell'unione dei volumi contornati

Considerando le trasformate rigide è evidente come si possano avere errori rilevanti nella co-registrazione di immagini multimodali o acquisite in fasi respiratorie diverse. Nel caso delle deformazioni elastiche, tale registrazione, potrebbe produrre valutazioni diverse e probabilmente più appropriate. Durante la ricerca sono stati valutati casi di pazienti, in cui il movimento o la differente posizione e funzionalità respiratoria (es. massimo espiro ed inspiro) possono contribuire ad errate valutazioni, specie nell'ambito delle co-registrazioni rigide ed elastiche. Purtroppo nel caso della dose, l'utilizzo di tale mappatura può portare a valutazioni distorte o inappropriate.

Il medesimo concetto è stato sviluppato da alcuni autori che considerano queste variazioni, significative nel calcolo della dose erogata durante le diverse sedute di trattamento.

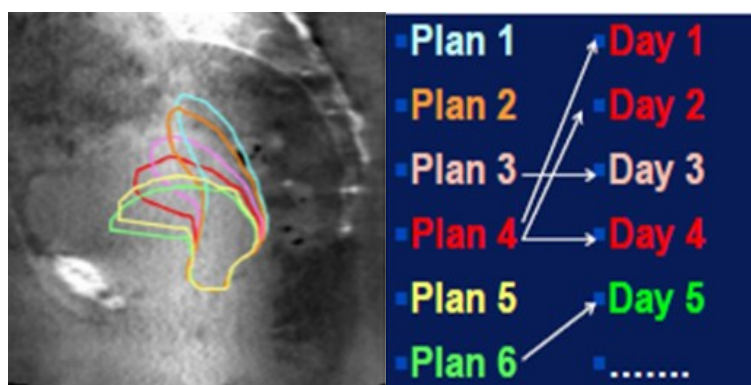


Figura 30: Studio dinamico per l'analisi delle variazioni dei volumi - Schema di Adaptive RT multi-planning.

Alcuni autori hanno proposto recentemente metodi multi-planning, in altre parole sono individuati in conformità a studi 4DCT, i possibili piani di trattamento relativi a condizioni anatomico funzionali specifiche del paziente.

Durante le sedute di terapie le condizioni del paziente, possono arbitrariamente cambiare, ma l'*imaging on-board* degli apparecchi consente di individuare il piano di trattamento con condizioni equivalenti. In questo modo il paziente riceve quotidianamente il piano di trattamento più equivalente alle sue reali condizioni, durante la seduta di terapia e pianificato in avvio di terapia, considerando le diverse condizioni fisiologiche. Anche in questo caso il ricorso

a piani di trattamento specifici e sempre diversi introduce alcune tematiche correlate con l'accumulo di dose distribuita, la dose deformata e la correttezza e accuratezza di questi processi.

Utilizzando metodi FEM (Finite Elements Methods) nell'ambito dell'imaging multimodale o nel campo radioterapico e oncologico, il dominio è variabile (variazione di volume e posizione degli organi durante le fasi di respirazione). Attraverso le griglie di *mesh* e le co-registrazioni elastiche determinate è possibile per ciascun elemento, codificare la distribuzione di dose e associare un valore di dose, determinato dall'accumulo o dalla somma di dose per ogni singolo trattamento. Nel continuo spaziale, ogni singolo elemento finito è considerato un campo di integrazione numerica di caratteristiche omogenee.

La caratteristica principale del metodo degli elementi finiti è la discretizzazione attraverso la creazione di una griglia (*mesh*) composta da primitive (elementi finiti) di forma codificata: triangoli e quadrilateri per domini 2D, esaedri e tetraedri per domini 3D.

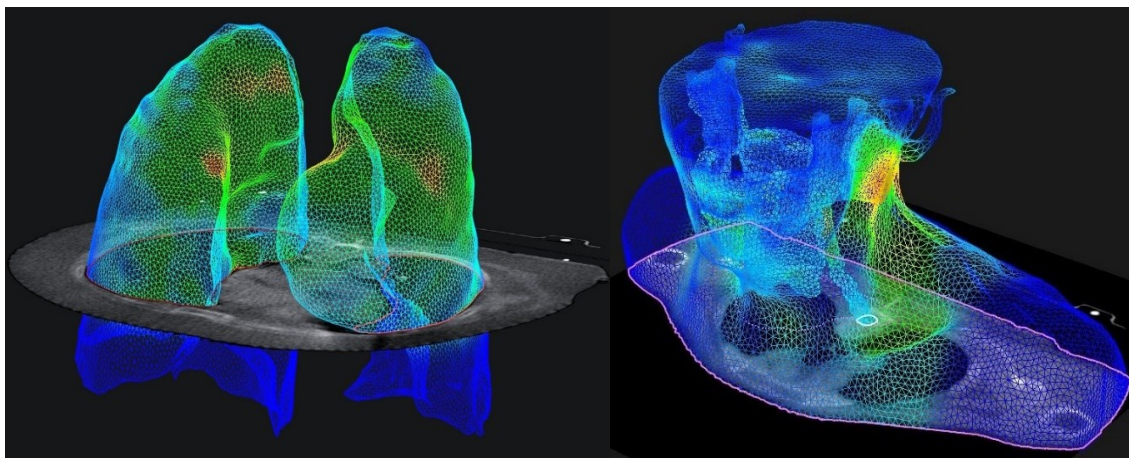


Figura 31: Esempio di mesh per contorni dei polmoni e della testa e collo.

Su ciascun elemento, caratterizzato da questa forma elementare, la soluzione del problema è espressa dalla combinazione lineare di funzioni di base (*shape functions*). Si trasforma un sistema fisico in un modello matematico, che caratterizza gli aspetti aggregando le variabili di interesse e filtrando le rimanenti. La discretizzazione in una simulazione per via numerica è necessaria per passare da un numero infinito di gradi di libertà ad un numero finito. Ragionevolmente, la funzione finale sarà un'approssimazione, i cui valori forniranno il minor errore su tutta la soluzione.

Mediante l'utilizzo delle immagini *on-board* (es. CBCT, MVCT) è possibile ricalcolare le dosi erogate sul paziente durante il trattamento, considerando gli effetti di movimento e variazione degli organi a rischio, oppure accumulare la dose considerando le modifiche anatomiche.

Le metodiche presentano però alcune problematiche. L'utilizzo di sistemi CBCT, dato il limitato campo di vista acquisibile, presenta problematiche inerenti alla definizione dei volumi e lo studio degli stessi. Infatti, le dimensioni delle immagini in estensione cranio-caudale e latero-laterale, sono limitate dalle dimensioni del detector.

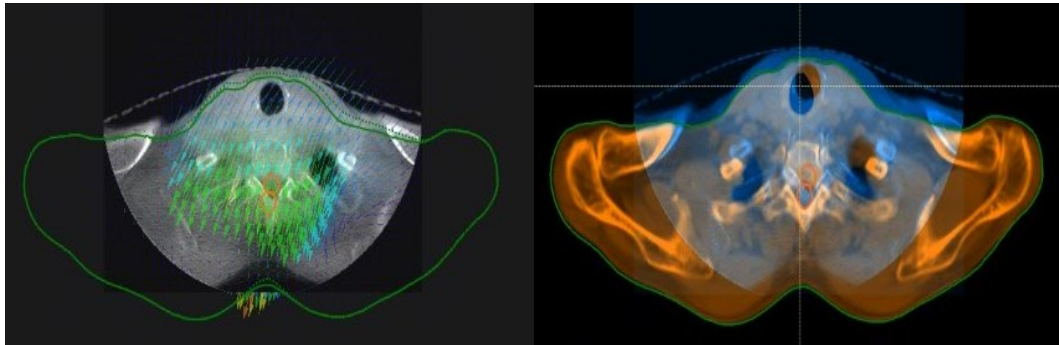


Figura 32: Esempio di artefatti di deformazione dovuti a campo di acquisizione limitato.

Per tale motivo alcuni trattamenti estesi, quali il mesotelioma, il trattamento cranio spinale, la *Total Body Irradiation* e/o la *Total Skin Irradiation* potrebbero essere di difficile applicabilità in termini di ricalcolo giornaliero mediante sistemi di imaging *on-board*. Dagli studi effettuati e dalle esperienze durante la ricerca si evince immediatamente, che per attuare metodiche di Adaptive RT su volumi così ampi il ricorso a tecniche tomografiche ed elicoidali, diviene necessario. In alternativa l'utilizzo di rivelatori limitati può condurre ad errori e inefficienze.

Nell'immediato futuro probabilmente sistemi ibridi LINAC-MRI o COBALTI-MRI potrebbero consentire tali possibilità, introducendo vantaggi anche in termini dosimetrici per il paziente.

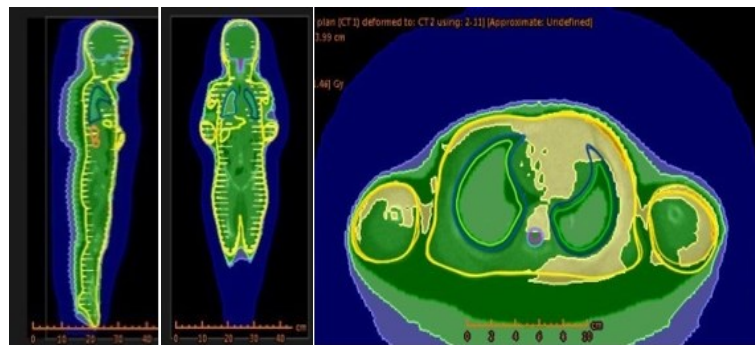


Figura 33: Studio dosimetrico di un trattamento *Total Body Irradiation* pediatrico mediante Tomotherapy

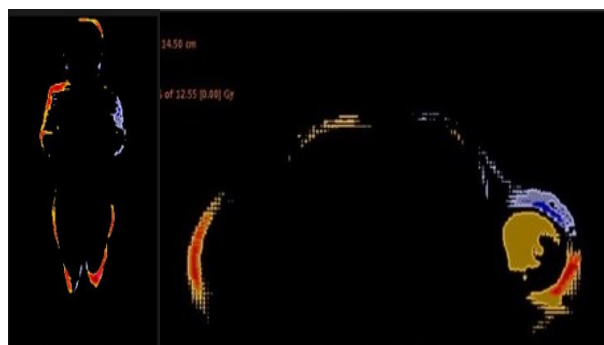


Figura 57: Variazioni dosimetriche considerando il posizionamento reale del paziente durante il trattamento

In contrapposizione alle limitazioni del campo di vista (FOV) esistono problematiche di calcolo sia nel caso di sistemi CBCT, sia nel caso di sistemi MVCT. Infatti, in entrambi i casi si ricorre ad una tabella di calibrazione e conversione delle HU e in densità elettroniche equivalenti. Nel caso della MVCT la tabella è creata come reale

corrispondenza tra le HU e le densità elettroniche di un fantoccio contenenti inserti a diverse densità certificate, come in precedenza dimostrato. Nel caso della CBCT si ricorre invece alla definizione di una tabella corrispondente ai tessuti contornati.

Alcuni lavori hanno dimostrato la non stabilità nel tempo dei detector nel caso delle CBCT. Tali sistemi si degradano nel tempo e la loro sostituzione è inevitabile. Per ovviare a tali problematiche, si costruiscono tabelle di conversione HU e densità elettroniche, basate sui contorni. Ovvero diviene importante la segmentazione delle immagini ottenute mediante CBCT e la possibilità di attribuire pseudo-densità reali alle ROI ottenute.

Tale metodica trova le sue radici, nel calcolo dosimetrico mediante *Pencil Beam*, su immagini di risonanza magnetica o su immagini CT con attribuzione delle densità elettroniche al contorno.

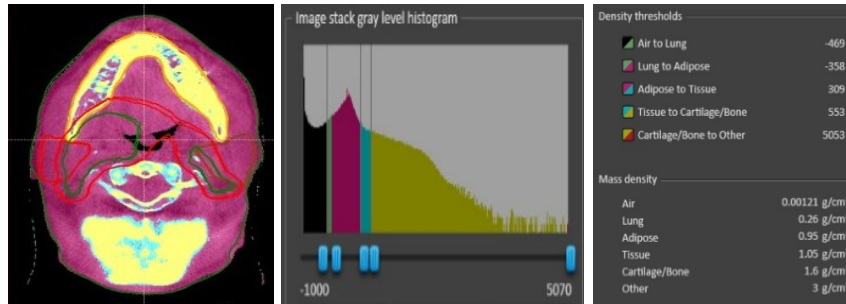


Figura 58: Esempio di segmentazione (Contornazione) di immagini CBCT

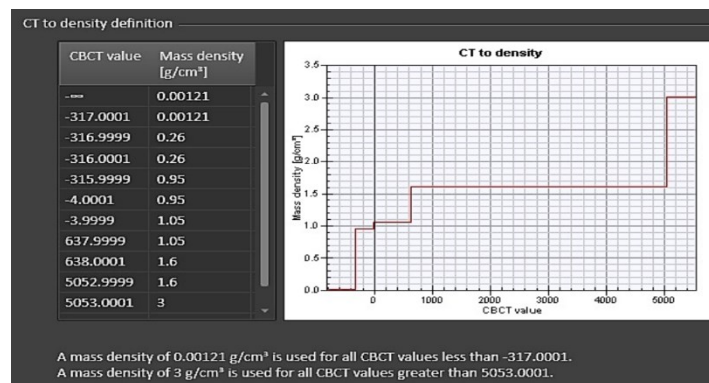


Figura 34: Esempio di tabella di conversione delle ROI in densità elettroniche.

Come noto l'utilizzo di alte energie nel campo dell'imaging pone alcune limitazioni nelle discriminazioni di tessuti equivalenti, in particolare voxel a voxel o per tessuti con caratteristiche simili (es. adiposo e mammario, osseo e corticale, ma consente la discriminazione di tessuti in prossimità di protesi metalliche e quindi una riduzione degli artefatti)

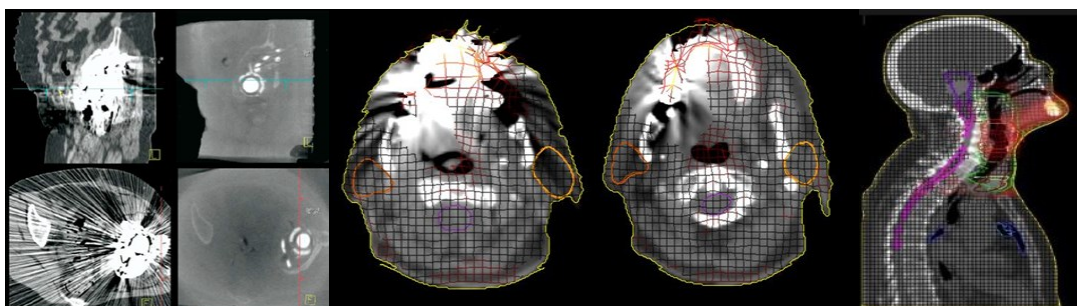


Figura 35: Esempio di artefatti da protesi metalliche ed effetto delle griglie di deformazione.

Dal punto di vista sperimentale, l'utilizzo di tabelle di conversione pressoché simili non introduce rilevanti differenze nel calcolo di dose, ma devono essere valutati in modo accurato eventuali degradamenti del detector che possono inficiare il calcolo complessivo.

Rimane comunque esplicitato che il fattore determinante per operare un calcolo quotidiano della dose distribuita richieda l'utilizzo di immagini coerenti con il contorno del paziente e dei volumi di interesse, e che l'equivalenza o l'interpolazione tra immagini non sia totalmente esatta, come si dimostra nel caso successivo.

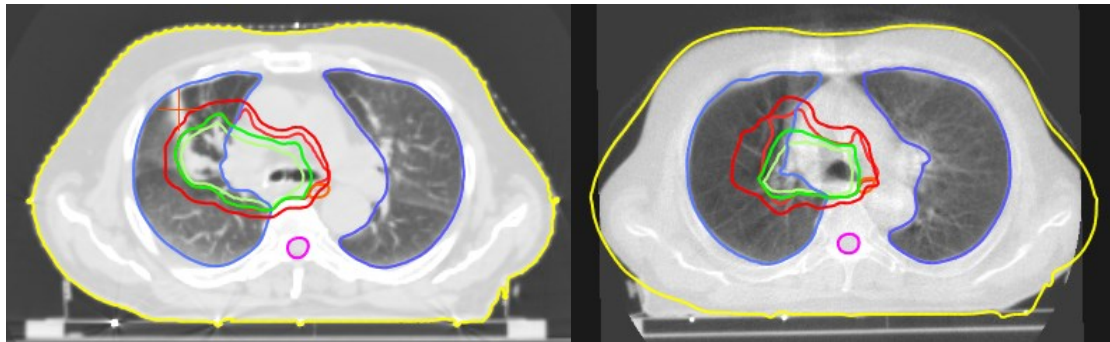


Figura 36: Effetto sui volumi delle variazioni locali di densità e della differenza di risoluzione delle immagini.

Nelle immagini riportate si evince come il calcolo di dose giornaliero nel caso di un volume polmonare, possa essere influenzato da parametri respiratori /o da variazioni morfologiche del paziente durante il trattamento. In particolare per l'immagine di destra sono evidenti sia le variazioni del volume di interesse, sia la presenza di tessuti ad alta densità, non più riscontrabili durante la terapia.

Il ricorso a queste metodiche è stato più volte descritto da *Van Herk* e *J.J.Sonke* dimostrando che l'utilizzo dell'informazione globale non sempre è la miglior condizione per il trattamento, in particolar modo nel caso di trattamento molto conformati o in prossimità di organi a rischio sensibili.

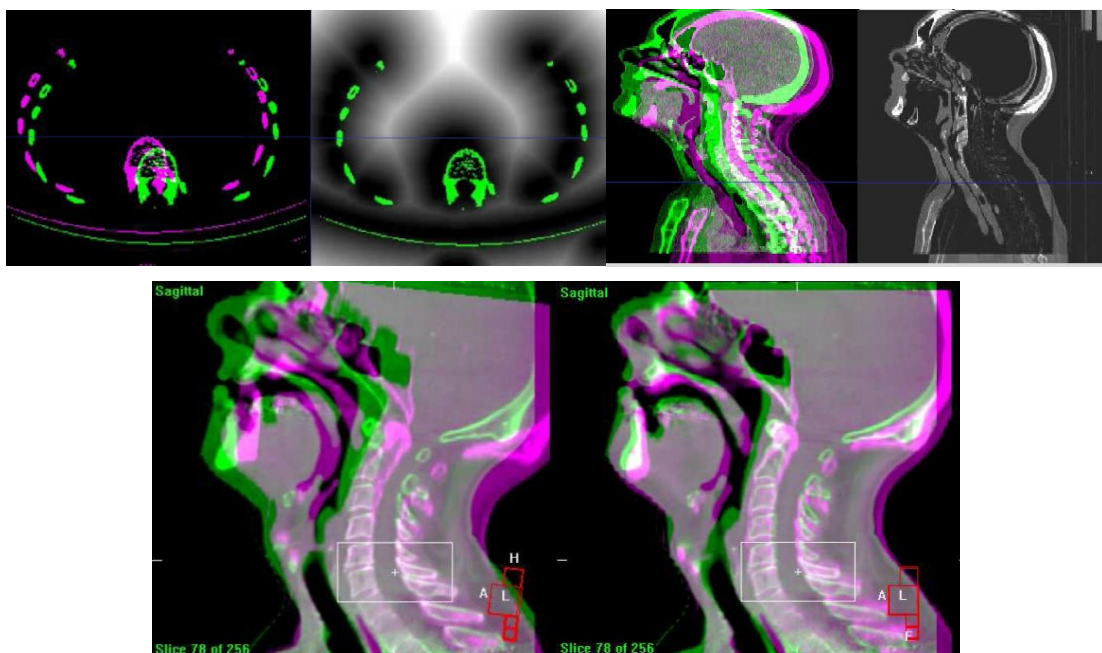


Figura 37: Co-registrazioni con focus globale e locale.

Se tale approccio è dimostrato per correzioni rigide e roto-traslazioni, diviene in analogia importante durante la fase di deformazione elastica, dove i campi dei vettori di deformazione (*DVF*) possono portare a soluzioni inesistenti a causa dell'imaging multimodale.

La possibilità di focalizzare la deformazione solo su specifiche zone o ROI, consente di ottimizzare il vettore deformazione e le eventuali trasformazioni solo sulle zone di interesse. In alcuni casi tali prerogative possono essere importanti perché originano un miglioramento dell'informazione locale, invece che globale.

Nel caso riportato in figura (es. polmoni) si evidenzia, come la variazione anatomica del paziente in termini di contorno esterno introduca possibili errori nel calcolo della dose. Sicuramente la dose distribuita e la dose pianificata presentano differenze e i volumi irradiati, possono essere significativamente diversi e con essi le correzioni applicate al trattamento o la dose accumulata o sommata. Il ricorso a trasformate con focus locale può comportare roto-traslazioni e setup e/o posizionamenti più accurati nel caso di trattamenti complessi.

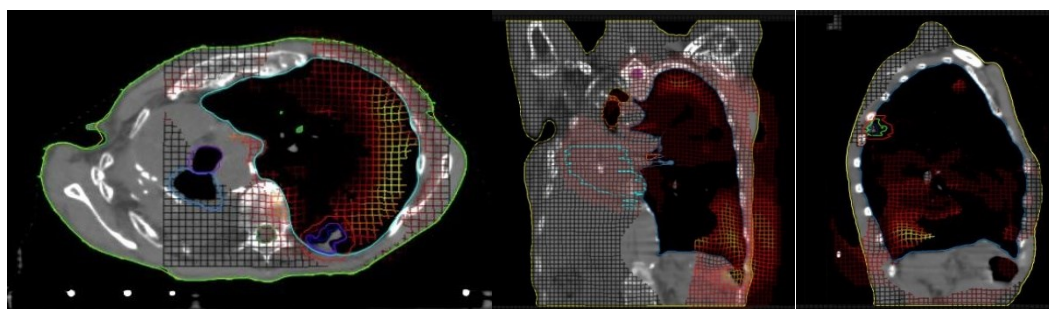


Figura 38: Esempio di deformazione polmonare con focus sul polmone nel caso di immagini CBCT.

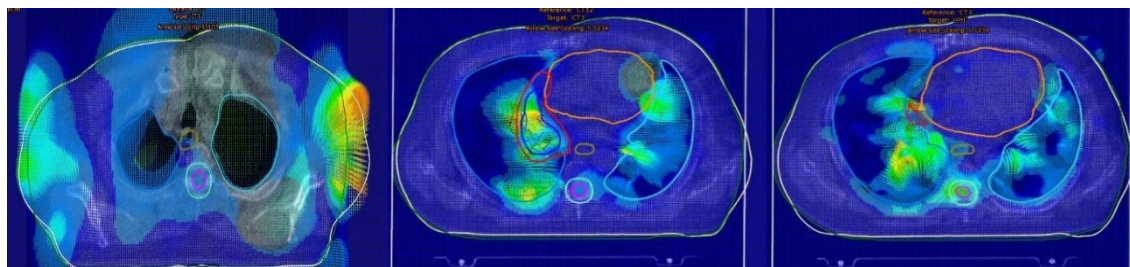


Figura 39: Esempio di deformazione polmonare con focus sul polmone nel caso di immagini MVCT.

Purtroppo però il vettore campo di deformazione può assumere differenze rilevanti secondo le aree di interesse e quindi ancora una volta portare a trasformate diverse e non univoche per lo stesso tipo di caso e situazione clinica. Nello studio delle immagini deformate MVCT si evince come trasformate locali o globali possono modificare il campo vettoriale complessivo a seconda che siano considerate, trasformate globali (es. includendo il contorno del body), oppure locali, focalizzando l'attenzione su target o strutture specifiche di interesse (es. midollo, cuore e polmoni).

Si dimostra immediatamente che l'informazione complessiva ottenuta e quindi l'eventuale calcolo dosimetrico può essere affetto da errori diametralmente opposti considerando le trasformate globali o locali.

Un evento estremo è rappresentato dalla figura in cui è evidente come la cavità anatomica polmonare, presente in sede di pianificazione, sia stata funzionalmente invasa da parenchima polmonare a seguito della radioterapia, con significativa modifica dei tessuti interessati dal calcolo della dose.

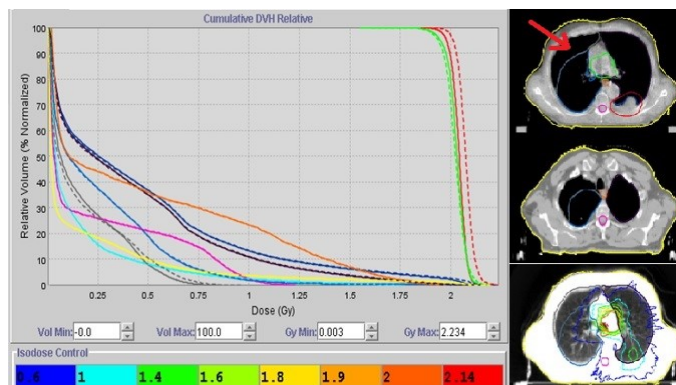


Figura 40: Calcolo dosimetrico nel caso di invasione del parenchima polmonare della zona di cavità aerea.

Il risultato complessivo della dose distribuita è variato in particolar modo per la quantità di dose distribuita al target e per la moderata dose aggiuntiva che il polmone destro percepisce in ragione della sua espansione nella cavità in precedenza identificata, ma non invasa da tessuto polmonare.

Nello schema riportato si descrivono il flusso di lavoro per l'accumulo di dose e il ricalcolo delle dosi erogate quotidianamente e l'eventuale pianificazione.

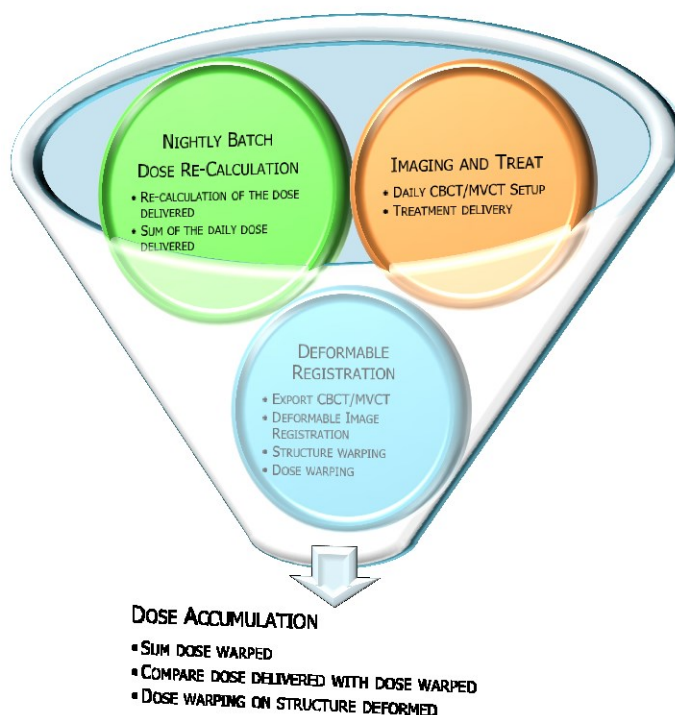


Figura 41: Adaptive RT – Variabili, ricalcolo e dose accumulation.

I metodi di co-registrazione rigida permettono 6 gradi di libertà ($x, y, z, pitch, roll, yaw$), ma la forma e le distanze relative tra i voxel per target e OARs non cambiano. Le tecniche di *rigid-body correction* non sono più sufficienti per un'accurata registrazione specie in ambito 4D o *dose warping*.

Per attuare tecniche innovative di Adaptive RT ed eseguire il ricalcolo quotidiano delle dosi erogate, si devono necessariamente compiere processi ripetitivi, per tutte le immagini del paziente, che sono stati ottenuti durante le sedute

di terapia. Molti di queste attività sono effettuate durante la notte con *script* automatici, che consentono di limitare il consumo di risorse.

Una volta effettuata la *co-registrazione rigida* tra la CT di riferimento (kVCT) e l'immagine giornaliera acquisita (CBCT, MVCT), le ROI in precedenza contornate sono copiate da un'immagine all'altra.

Effettuata la *deformazione ibrida* sono generati i vettori di campo che definiscono un *mapping* voxel-a-voxel (risoluzione di griglia comprese tra [0.10÷0.25] cm) tra l'immagine di riferimento e quella giornaliera.

Per ogni immagine, si effettua un *reverse mapping delle strutture*, per creare i nuovi contorni, delle ROI analizzate, sulla CT_{i-esima}. Nell'ultima fase, si deforma la griglia di dose (*dose warping*), per adattare il piano di trattamento alle variazioni morfologiche del paziente. Nello specifico è possibile ottenere il confronto tra le mappe di dose ottenute dalla somma aritmetica delle griglie dosimetriche, ottenute mediante imaging *on-board* e ricalcolo notturno delle singole sedute di trattamento sulle immagini reali del paziente (*dose tracking*).

Si procede poi al confronto delle informazioni dosimetriche ottenute per ciascuno delle possibilità individuate. Tale confronto consente di ottenere tre tipologie di informazioni:

1. Confronto tra le dosi erogate e le dosi deformate
2. Confronto tra le dosi calcolate e le strutture deformate
3. Accumulo della dose, considerando le variazioni anatomiche.

Dal confronto è possibile determinare se sia auspicabile ripianificare il trattamento, sulla base delle nuove condizioni anatomiche o proseguire la terapia senza introduzione modifiche.

5.1.1 SOMMA DI DOSE, ACCUMULO DI DOSE E DEFORMAZIONE DELLA DOSE

Nella pratica attuale il concetto di accumulo di dose (*Dose Accumulation*) e somma di dose (*Dose Summation*) sono aspetti che possono generare differenze significative nella stima della dose effettivamente distribuita nel paziente; si parla, infatti, di stima, perché in ogni caso sono effettuate mediante sistemi di calcolo computerizzati e quindi non esiste certezza che siano consistenti e/o uguali con la dose erogata a livello cellulare. Tale certezza sarebbe individuabile solo mediante sistemi di dosimetrie in vivo e mediante misure sperimentali in paziente.

Per identificare la differenza sostanziale tra le due metodiche, si consideri che nel caso del *dose summation* effettuiamo una sommatoria delle matrici di dose, mentre nel caso del *dose accumulation* effettuiamo una stima di accumulo della dose nei singoli voxel che compongono organi e target.

La terza opzione matematicamente possibile sarebbe la deformazione della dose (*Dose Warping*). La deformazione della dose consiste nel deformare la matrice di dose distribuita, sulla base della co-registrazione elastica delle immagini e/o sulla base delle deformazioni delle ROI.

Esistono quindi una matrice inversa e un indice (*Sørensen-Dice Index*) per cui è possibile comparare la similarità tra due campioni o una distanza (*Hausdorff Distance*), tale per cui è possibile misurare la distanza tra due sottoinsiemi di uno spazio metrico. Tali risultati possono poi essere applicati alle dosi corrispondenti alle immagini, in egual misura.

Come immaginabile i principi fisici delle radiazioni ionizzanti e del rilascio della dose in materia, non possono essere uguali a quelli ottenuti dalla deformazione degli oggetti o delle immagini. La comunità scientifica dibatte su quest'aspetto, poiché da un lato è possibile ottenere indicazioni quasi immediate della correttezza della dose distribuita, semplicemente correlando le immagini, dall'altro è evidente che la dose calcolata, mediante metodi *Monte Carlo* o *Collapsed Cone Convolution* sono più accurate e considerano molti aspetti fisici e morfologici presenti al momento del calcolo di dose. Alcuni esempi precedentemente esposti dimostrano come nel ricalcolo delle dosi sulla base delle

condizioni anatomiche reali del paziente al momento della terapia, possano consentire di valutare possibili variazioni locali di densità (es. variazioni del parenchima polmonare). Non va però dimenticato che le matrici di dose ricalcolare, potrebbero avere risoluzione spaziale o posizione diversa dei singoli organi e che quindi la sola somma della matrice, potrebbe comportare in egual misura inadeguate accuratèzze nel calcolo complessivo del trattamento.

È quindi evidente che fattori quali la roto-traslazione o il ricampionamento delle matrici di dose, oppure il movimento e variazione del volume sono effetti determinanti nell'accuratezza del processo.

Sia il *dose summation* che il *dose accumulation* sono attualmente studiati nell'ambito scientifico proprio per la natura imprecisa insita nel loro calcolo e applicazione. Per attuare tali metodiche si può ricorrere alla co-registrazione rigida ed elastica delle matrici. Entrambe presentano vantaggi e svantaggi.

Per dimostrare la fattibilità di tali processi e studiare possibili effetti legati al movimento, è stato sviluppato un prototipo di robot in grado di simulare movimenti d'organo e tumori e consentire l'acquisizione di studi 4DCT e la verifica dosimetrica del calcolo mediante dosimetri a termoluminescenza (TLD) o camere a ionizzazione.

5.1.2 DOSE SOMMA (DOSE SUMMATION)

Utilizzando la dose frazionata, la dose nel voxel i_{esimo} , è calcolata per ogni organo deformato. La struttura di interesse e la struttura della prima frazione sono sommate per determinare la dose totale nel punto i_{esimo} dell'organo. La prima matrice di dose è calcolata o sul contorno originale o sulla struttura deformata. Per confrontare questo con la dose complessiva erogata o pianificata, generalmente si moltiplica il valore per il numero di frazioni complessive del trattamento, fino alla dose totale complessiva, come se il paziente continuasse ad essere trattato con le medesime condizioni di deformazione.

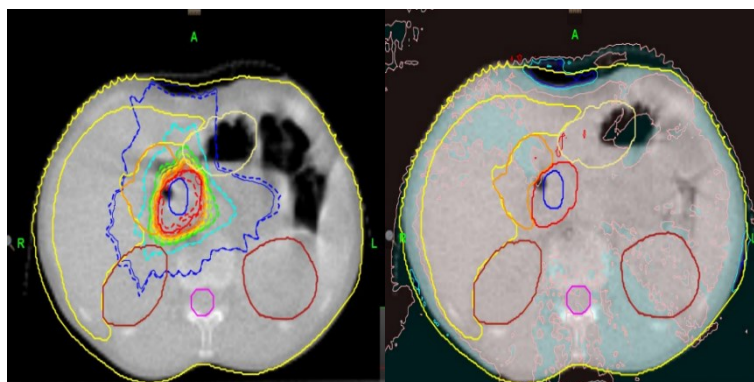


Figura 42: Esempio di ricalcolo della dose e calcolo della differenza dosimetrica (Strutture non deformate.)

Durante il *dose summation*, non necessariamente le informazioni microscopiche sono individuabili. Il ricorso a strumenti quali il DVH cumulativo, potrebbe non fornire informazioni adeguate, su quanto realmente accaduto. Infatti, il DVH cumulativo, unisce le variazioni opposte, compensando l'informazione nel suo complesso.

Utilizzando strumenti analoghi, ma concettualmente diversi, come il DVH differenziale è possibile individuare variazioni microscopiche nei voxel. La locale differenza dosimetrica, potrebbe non essere apprezzata dal punto di vista statistico mediante DVH cumulativo. Senza trasformata elastica la somma eventuale del voxel potrebbe portare a valutazioni errate della dose distribuita nell'organo. (Esempio nelle cavità dominali o in prossimità di organi interfacciati ad esse). Tipicamente nel caso della dose sommate, non necessariamente le dosi massime nel voxel specifico, potrebbero essere rispettate, con potenziale problemi nella valutazione degli organi seriali, che sono più sensibili alle dosi massime.

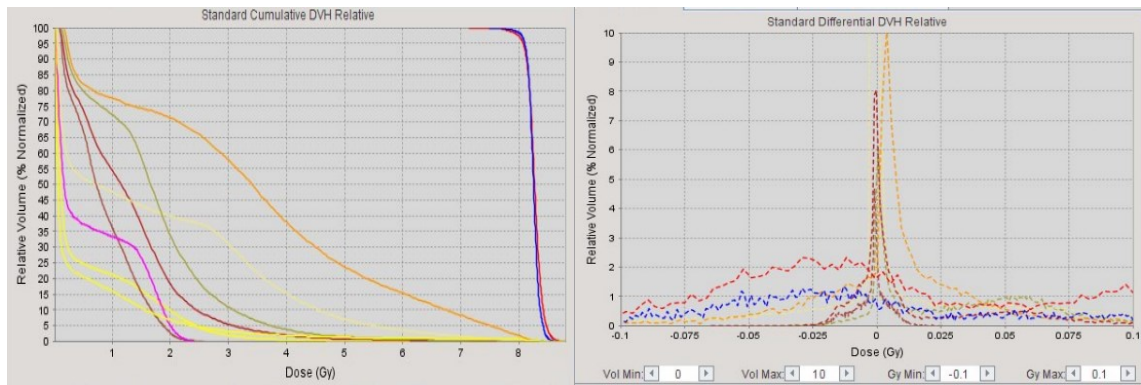


Figura 43: DVH Cumulativo e DVH Differenziale.

5.1.3 DOSE ACCUMULATA (DOSE ACCUMULATION)

La matrice di deformazione è utilizzata per deformare il contorno e in analogia usato per deformare la dose di ogni seduta, rispetto alla prima frazione o alla precedente utilizzando la matrice di deformazione calcolata per lo specifico organo di interesse. Una volta che tutte le distribuzioni di dose sono trasformate alla prima frazione di terapia, o sono trasformate, rispetto al giorno di interesse per lo studio e l'accumulo di dose, le matrici sono sommate spazialmente e imposte su una sola immagine di riferimento. In questo caso i contorni e le immagini di riferimento, individuano la dose distribuita. Ovviamente questa metodica non tiene conto se non nella matrice delle variazioni continue nel tempo delle forme dei volumi. Ovviamente considera però la dose complessiva dei voxel appartenenti a quella forma, tenendo conto delle singole variazioni quotidiane, calcolate elasticamente durante il ciclo intero.

In entrambi i casi è possibile per differenza valutare quanto è stato erogato sul paziente, sulla base delle stime dosimetriche e sulla base del DVH. Questa procedura ovviamente affetta, come ripetutamente dimostrato, dal fatto che non sono realmente dosi calcolate mediante metodo Monte Carlo o simili, ma sono ragionevoli se il campo vettoriale delle deformazioni è praticamente simile all'originale. Il ricorso a strumenti di trasformata elastica, consente di accumulare voxel a voxel la dose realmente distribuita. Nei grafici e figure riportati, si apprezza come le variazioni anatomiche esterne del paziente, portano a sovradosaggi di aree specifiche, all'interfaccia di organi importanti (es. laringe).

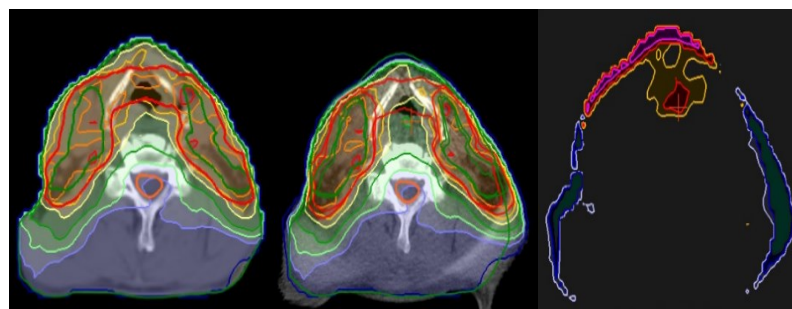


Figura 44: Dose accumulation, distribuzioni di dose e confronto tra le diverse sedute di terapia.

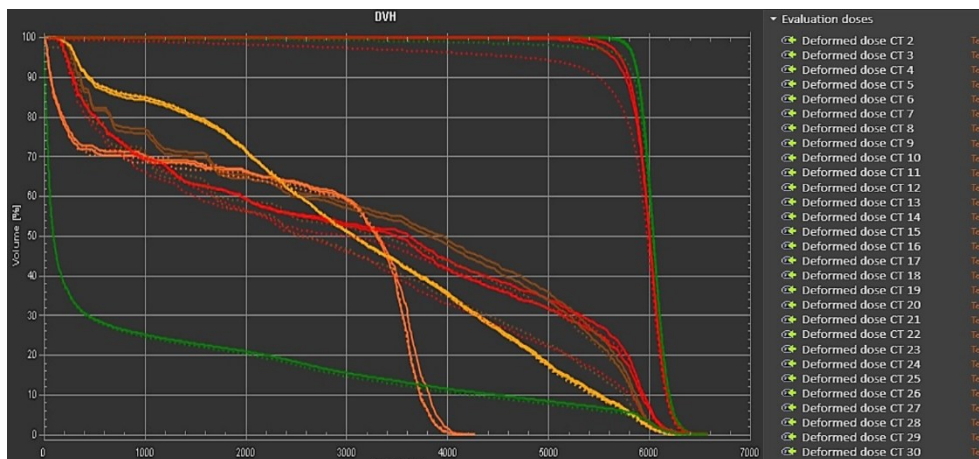


Figura 45: Variazioni dosimetriche complessive tenendo conto delle singole dosi deformate durante il ciclo di terapia.

L'utilizzo di sistemi di imaging *on-board* (es. con limitati FOV) possono portare ad accumuli della dose errate. Tali errori possono essere dovuti ad errate trasformate di dose o improprie valutazioni delle dosi differenza ottenute.

Negli esempi riportati si può immediatamente verificare come l'assenza di campo di vista nella CBCT possa portare e ricalcoli inappropriati delle zone claveari e ossee, con inevitabile informazione errata al professionista, nel caso questa sia utilizzata in modo acritico.

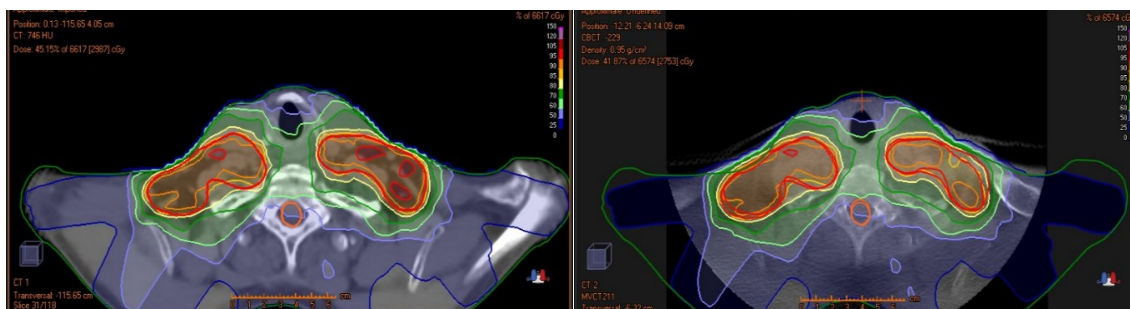


Figura 46: Confronto distribuzioni di dose di pianificazione e mediante ricalcolo su CBCT.

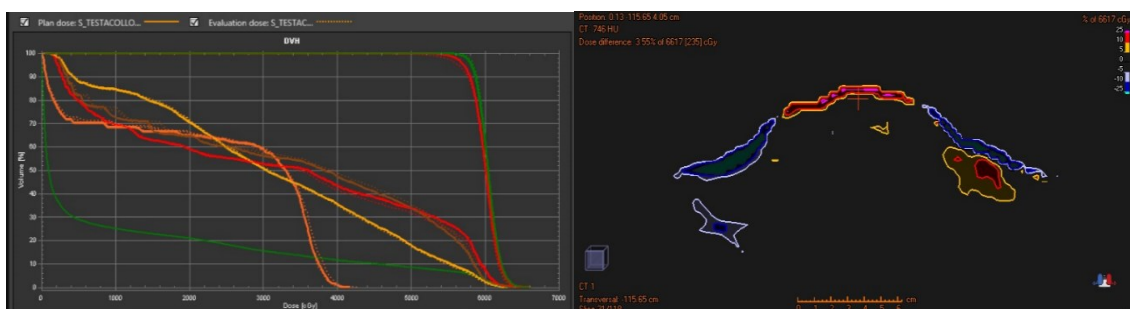


Figura 47: DVH cumulativo e confronto differenziale delle dosi distribuite (individuazione Hot-Spot.)

Tali variazioni possono poi paradossalmente essere non individuabili quantitativamente mediante l'utilizzo di strumenti quali il DVH. Infatti, esiste una regione di *hot-spot* evidente nella zona claveare, ma che è marginalmente e non individuata mediante il DVH, non essendo stata contornata. Inoltre questa variazione sembra apparentemente non comportare significative variazioni al volume irradiato, nonostante sia localmente e spazialmente distribuita proprio in prossimità del target stesso.

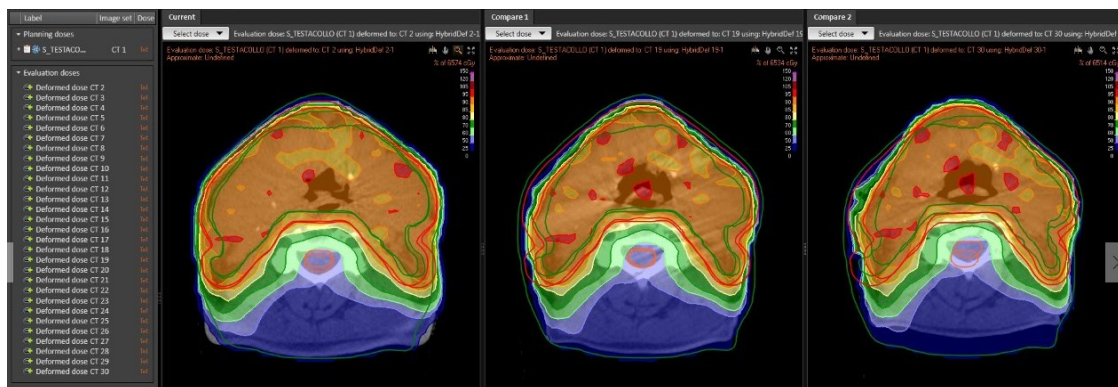


Figura 48: Dose accumulazione e confronto tra le isodosi di sedute di terapia.

Il problema si estremizza se confrontiamo multiple sedute o ricalcoli di dose deformata (*dose warping*) per ogni singola seduta, magari utilizzando l'accumulo della dose per identificare aree di sovra/sotto dosaggio delle aree. È evidente che durante il ciclo di terapia, la conformazione del paziente è radicalmente cambiata portando ad avere spostamenti degli hot-spot tra sedute e sedute. Mediante dose accumulation, possiamo ragionevolmente sommare due matrici spazialmente e dimensionalmente diverse, utilizzando le trasformate elastiche, ma non possiamo sicuramente dimostrare che il singolo voxel in una determinata frazione i_{esima} , sia uguale al suo omologo nella frazione $i_{esima+n}$.

5.1.4 RISULTATI E STRATEGIE PER L'ACCUMULO E SOMMA DELLA DOSE

Come descritto l'utilizzo di tecniche di dose accumulation introduce la possibilità di sommare voxel-a-voxel le dosi erogate. La pratica in realtà cela dietro la sua implementazione, la possibilità di utilizzare molteplici metodologie. Alcune possono essere descritte brevemente dal *workflow* riportato.

Nel campo dell'Adaptive RT queste metodologie hanno molteplici schemi di lavoro.

Nel presente lavoro sono ipotizzate No.4 tipologie diverse di accumulo di dose e confronto con la dose di pianificazione iniziale. In letteratura le metodiche di Adaptive RT presentano molteplici alternative. In particolare sono state verificate le accuratezze delle metodiche riportate:

1. Deformare le dosi pianificate su immagini e *dataset* specifici utilizzando le trasformate elastiche (*Dose Warped.*)
2. Ricalcolare le dosi quotidiane e deformarle sul *dataset* di immagini desiderato (*Dose Accumulation.*)
3. Sommare le dosi ricalcolate (*Dose Summation.*)
4. Deformare le dosi su *dataset* di immagini e strutture propagate utilizzando algoritmi elastici (*Dose Superimposed.*)

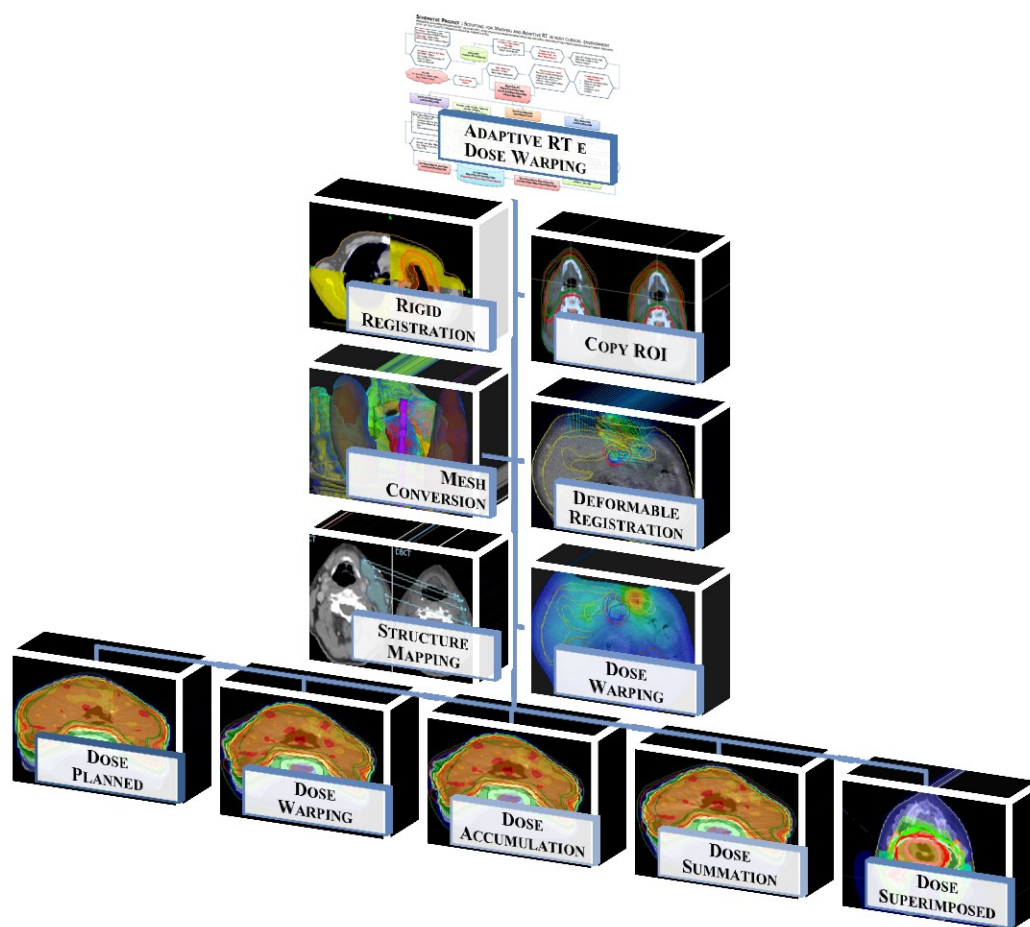


Figura 49: Schema Adaptive RT e Dose Warping Project

Nel primo caso è immediato comprendere che il calcolo fisico delle dosi, sulle immagini del giorno non è eseguito. Tutto è determinato dalla matrice di co-registrazione elastica delle immagini. In questo caso movimento e deformazione degli oggetti possono influire in modo importante sul risultato delle deformazioni ottenute. La pratica descritta trova logica nella valutazione immediata del piano di trattamento rispetto alla matrice di dose precedentemente pianificata, effettuando un confronto tra la dose ipotizzata in sede di pianificazione e la dose alla frazione specifica di interesse (fx_i vs. fx_{i+n}), oppure tra frazioni giornaliere differenti (fx_i vs. fx_{i+1}).

Se non vi sono sostanziali differenze e le trasformate elastiche sono simili, si può ragionevolmente accettare il limite della metodica e valutare in modo qualitativo e quantitativo le informazioni.



Figura 50: Confronto tra dose pianificata e dose deformata.

Nel secondo caso il ricalcolo della dose introduce la problematica di tempo e risorse impiegate.

L'introduzione del calcolo di dose sulle specifiche immagini, permette di fare un accumulo di dose e/o *dose tracking*, perché ogni singola seduta di terapia è fisicamente ricalcolata sulla base delle immagini di acquisizione del setup. In questo caso la congruenza tra voxel e voxel è sicuramente massima, nel caso della singola seduta di terapia, ma non necessariamente i voxel possono essere sommati in modo univoco. Non è sempre detto che il voxel dell'immagine CT_1 e della CT_{i+1} , coincidano in modo univoco, altrimenti non esisterebbe una matrice deformata di correlazione tra essi.

A tal proposito, si cerca che la trasformata sia reversibile e quindi ci sia congruenza tra le matrici di dose differenti. Tipicamente il risultato finale è un accumulo di dose su uno specifico dataset di interesse, in altre parole sono sommate aritmeticamente le matrici di dose ricalcolate e associate alla trasformata non rigida ottenuta tra i dataset di immagini di interesse (es. CT_1 vs. CT_{20}). Anche in questo caso è possibile un confronto tra le dosi pianificate e le dosi ricalcolate, e le dosi deformate alla seduta di trattamento specifica.

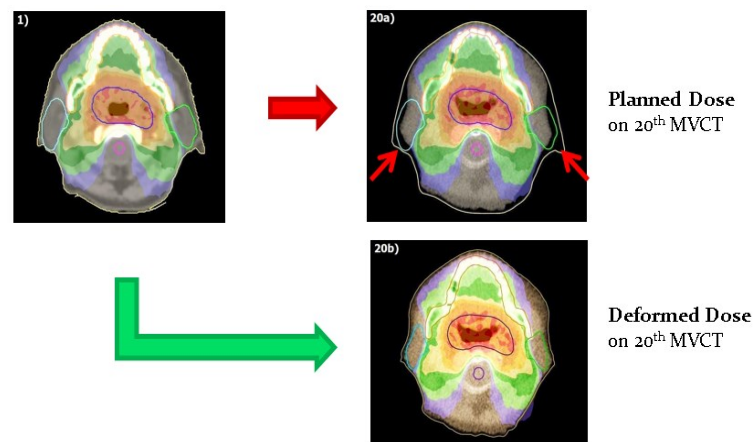


Figura 51: Confronto delle dosi ricalcolate e deformate durante la seduta di terapia specifica.

Nel terzo caso, parliamo di *dose summation* o somma di dose. Le dosi sono ricalcolate e sommate rigidamente. Ovviamente non si considerano le variazioni anatomiche e di movimento, ma si considera fisicamente dove è distribuita la dose nella matrice di riferimento. In questo caso come immaginabile, le strutture coinvolte nel calcolo di dose, non necessariamente sono spazialmente presenti dove è stata calcolata la dose.

Questa metodica, sicuramente consente di calcolare dosi in modo semplice e avere un impatto immediato di risposta, ma non necessariamente il risultato mostrato è congruente con quanto distribuito nel singolo voxel.

E' evidente come nel caso di variazioni significative del contorno degli organi o del body, posano contribuire ad una valutazione e calcolo aritmetico della dose non congruente con la realtà. Infatti, dove non sono presenti i volumi e/o contorni iniziali, la dose è comunque considerata e sommata, con possibile errata interpretazione delle dosi realmente distribuite.

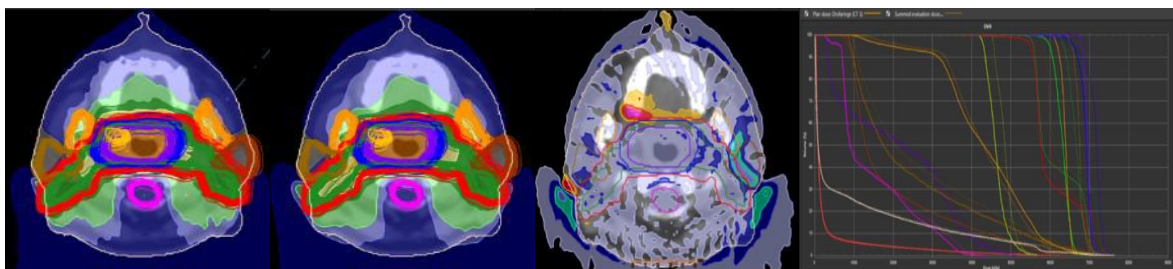


Figura 52: Somma di dose e confronti tra le sedute specifiche di terapia.

Ne quarto caso, abbiamo probabilmente un caso di complessità aggiuntiva. Le dosi deformate sono tipicamente calcolate e/o deformate sulla base delle trasformate non rigide, ma nello specifico sono sovrainposte (*superimposed*) su strutture e ROI propagate tra le sedute del ciclo di terapia. Tale metodica ci consente di valutare molteplici ROI e in particolare ROI in movimento e/o evoluzioni delle stesse.

Ovviamente la dose calcolata non necessariamente è quella erogata realmente nel voxel. Infatti, la superimposizione del voxel sulle strutture in movimento, può erroneamente portare a variazioni di dose locali, non debitamente considerate senza l'utilizzo delle trasformate non rigide.

La parte importante del metodo è che è possibili individuare le dosi distribuite nelle singole aree e segmentazioni effettuate, valutando le evoluzioni e le variazioni possibili degli organi. Questa metodica potrebbe inoltre esser utile per lo sviluppo di sistemi di pianificazione stocastici e/o basati sulle possibili variazioni ed evoluzioni di forma delle ROI contornate. Tale metodica è oggi oggetto di studio per individuare anche eventuali margini aggiuntivi da includere nella pianificazione degli OARs, detti Planning-OARs (POAR)

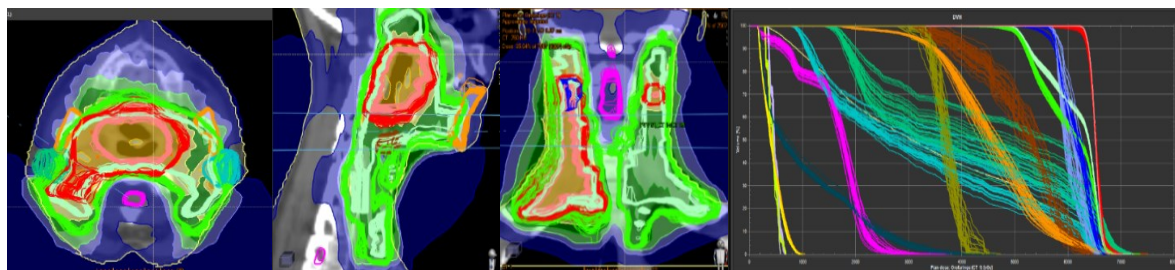


Figura 77: Dosi deformate su strutture propagate.

Lo studio e il confronto delle dosi, potrebbe essere fatti per ogni indice di volume. Tale studio richiede però un elevato dispendio di energie e risorse, essendo molteplici i valori da considerare e diversi da organo ad organo. In questo caso un *data-mining* di radiobiologia, con *outcome* definiti e obiettivi specifici è in fase di sviluppo, ma richiede innumerevoli pazienti per popolare statistiche significative. Tipicamente sia per organi paralleli, che per organi seriali si ricorre spesso all'utilizzo delle dosi medie ($D_{Average}$) e al volume del 99%, 98%, 50% 2%, 1% (D_{99} , D_{98} , D_{50} , D_2 , D_1). Tali dosi possono condurre ad errate e/o approssimazioni non accettabili, ma sono sicuramente indicatori immediati utilizzabili.

I risultati ottenibili sono molteplici e dal punto di vista matematico tutti attendibili in termini di accuratezza.

Sicuramente l'utilizzo di strumentazioni in vivo e/o sistemi di verifica della dose in tempo reale, sono necessari e possono essere utili a chiarire alcuni aspetti. A tal proposito si riportano alcuni casi eclatanti di *dose accumulation* e *dose summation* errati. In particolari i casi sono riferibili a cavità aeree che contribuiscono, come specificato precedentemente ad un'errata valutazione e accumulo della dose erogata in virtù di possibili variazioni locali e non globali.

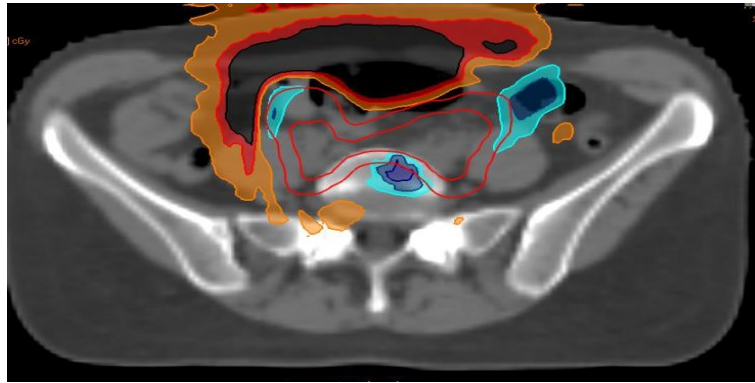


Figura 53: Esempio di errato dose accumulation nel caso di cavità intestinali.

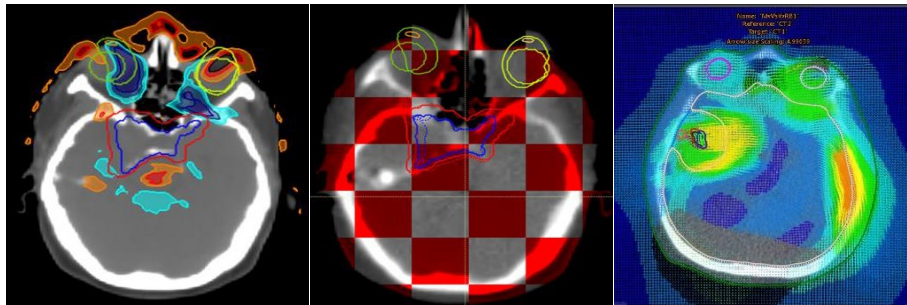


Figura 54: Esempio di errato dose summation e accumulation dovuto alla motilità dei cristallini e ad una roto-traslazione inappropriata.

Nelle immagini riportate si può verificare, come le cavità nasali e le cavità addominali possono contribuire in modo errato alla somma e/o accumulo di dose e/o condurre ad inesatte valutazioni della distribuzione di dose. In analogia, gli effetti di posizionamento errato dei pazienti, possono condurre ad allineamenti delle strutture scorretti e in analogia a trasformate non rigide intrinsecamente affette da inesatte informazioni all'origine.

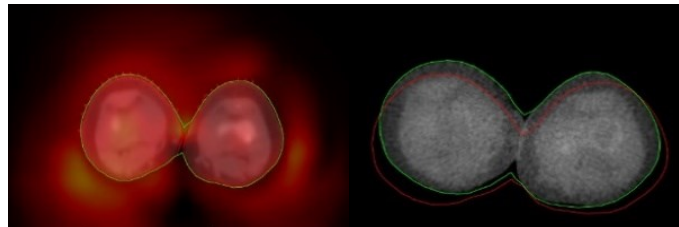


Figura 55: Esempio di errato posizionamento delle gambe ed inesatta della mappa dei vettori di deformazione.

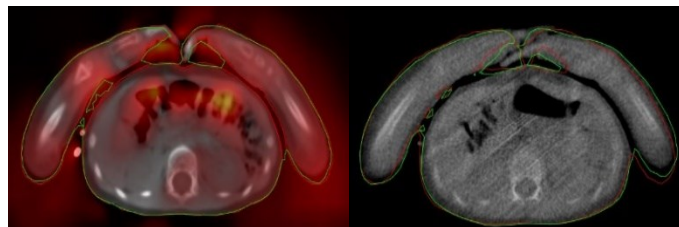


Figura 56 Esempio di errato posizionamento delle braccia e variazioni delle cavità addominali ed inesatta mappa dei vettori di deformazione.

Nel caso specifico si riporta il caso di una *Total Body Irradiation* pediatrica cui è stato applicato il metodo del *dose summation* e del *dose accumulation* per verificare la qualità del trattamento. Sono emersi alcuni dati che richiedono approfondimento, poiché l'irradiazione totale corporea è sicuramente avvenuta con accuratezza superiore alla normale pratica, visto l'*outcome* clinico che ha portato al trapianto di midollo con successo, ma l'elevata

conformazione e movimento di alcuni organi (es. gambe e braccia) hanno dimostrato che potenzialmente la dose in cute possa essere affetta di inaccurately di calcolo e distribuzione.

Dalle immagini si evidenzia immediatamente come le zone cutanee sono le maggiormente affette da questi possibili errori e richiedano particolari accortezze, specie se valutate in congiunzione con informazioni di trasformate elastiche o *dose warping*.

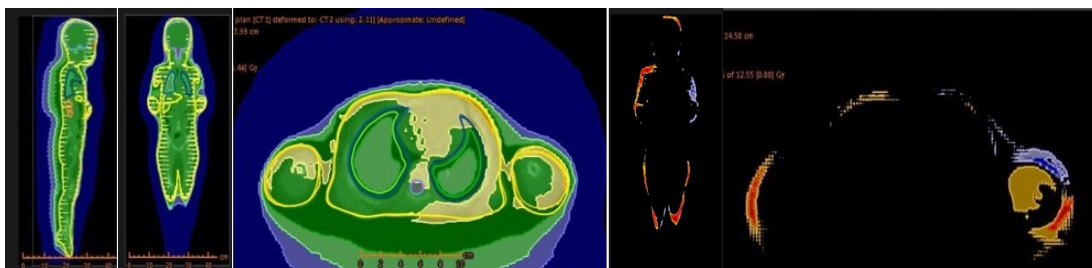


Figura 57: Risultati della distribuzione di dose e del confronto nel caso della Total Body Irradiation.

Applicando metodi di dose summation e differenze di dose locali, si può verificare, dai grafici e immagini riportate, che le dosi distribuite, possono presentare errori fino al 50%. Evidenza di queste valutazioni è che l'utilizzo improprio dei sistemi, senza valutazione del professionista esperto possono indurre errori significativi e valutazioni distorte.

Dal punto di vista cumulativo assoluto sono stati quantificabili errori, che devono essere considerati con cautela durante le valutazioni cliniche, nonostante siano fornite da sistemi avanzati e certificati.

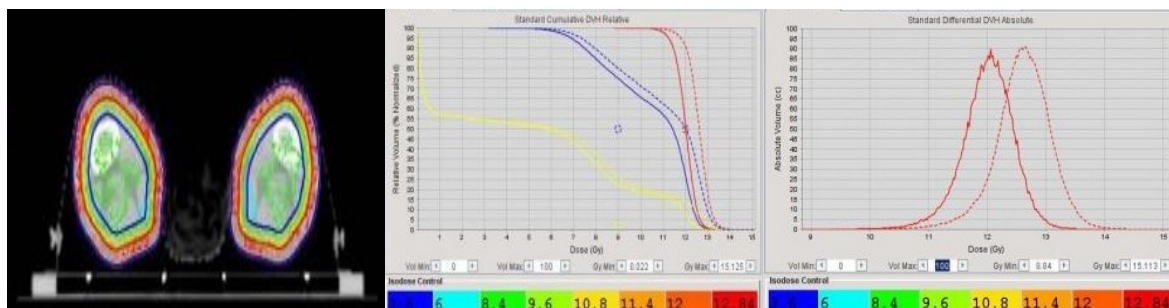


Figura 58: Esempio di variazioni dosimetriche durante terapie di Total Skin Irradiation.

Analogo caso è stato studiato nel caso trattamenti stereotassici avanzate del polmone (SBRT). Senza l'utilizzo di trasformate elastiche e accumulando la dose o confrontando le singole sedute di trattamento è possibile determinare, localmente, dosi giornaliere (*linea tratteggiata*) con variazioni elevate. Nello specifico del caso studiato il GTV riceve una dose massima pianificata di $\approx 6,3\text{Gy}$ ad 1cc di volume (*linea arancione*). In seguito al trattamento la dose risulterebbe di $\approx 6,5\text{Gy}$. Se si osserva la costola riceve una dose massima di $\approx 6,2\text{Gy}$ ad 1cc di volume (*linea violetta*). Nello specifico visto i limiti imposti, durante la terapia, la dose raggiunta dalla costola, sarebbe di $\approx 6.5\text{Gy}$ superiori alla dose massima prevista dal protocollo. Si osserva quindi come le dosi massime, sono suscettibili a variazioni voxel a voxel in modo più elevato, rispetto a variazioni volumetriche degli organi.

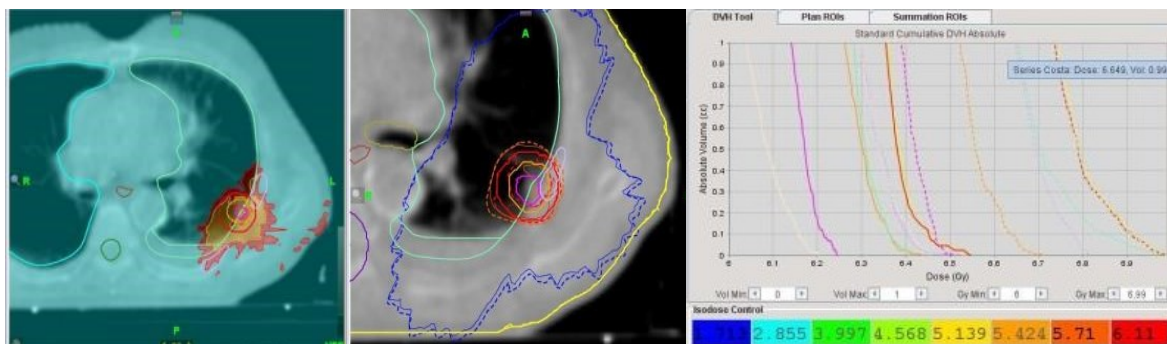


Figura 59: Confronto dosimetrico mediante dose summation nel caso di trattamenti stereotassici polmonari.

Durante la ricerca sono stati condotte valutazioni di pazienti con tumore della testa e collo sottoposti ai processi di Adaptive RT descritti. In particolare per i pazienti analizzati, sono state confrontate le dosi calcolate nelle diverse metodiche descritte. In particolare sono state osservate le dosi medie e le dosi al volume del 99%, identificando in esse il volume critico, considerando organi paralleli e tumori della testa e collo. La ricerca dovrebbe essere approfondita nel caso si volessero fare valutazioni specifiche per organi seriali o trattamenti iper-frazionati o ritrattamenti, dove gli organi potrebbero aver già ricevuto la dose critica massima.

Paziente	Confronto Dosimetrico	PTV1 D ₉₉ [Gy]	PTV1 D _{Average} [Gy]	PTV2 D ₉₉ [Gy]	PTV2 D _{Average} [Gy]	PTV3 D ₉₉ [Gy]	PTV D _{Average} [Gy]	Parotide Destra D _{Average} [Gy]	Parotide Sinistra D _{Average} [Gy]
#1	Dose Planning	49,5	60,4	57,2	61,9	62,5	65,4	39,1	30,2
	Dose Accumulation	45,9	62,1	52,8	63,1	57,7	67,5	43,1	36,4
	Dose Warping	49,8	60,4	57,1	61,5	62,7	65,4	38,3	29,2
	Dose Summation	51,4	62,7	59,6	64,0	64,6	67,8	42,9	37,2
	Dose Superimposed	48,9	61,5	56,3	61,5	62,5	66,6	42,1	34,1
#2	Dose Planning	49,9	55,8	58,1	59,4	62,8	66,5	29,6	28,8
	Dose Accumulation	48,1	58,7	56,2	61,4	60,5	69,9	31,8	32,9
	Dose Warping	50,0	56,0	58,1	59,4	63,0	66,6	29,3	29,7
	Dose Summation	50,5	58,5	59,7	61,5	63,4	70,1	31,7	33,1
	Dose Superimposed	48,5	57,9	57,8	61,1	63,2	69,8	31,5	32,7
#3	Dose Planning	50,0	60,2	58,9	63,0	64,0	68,9	25,1	19,3
	Dose Accumulation	47,5	62,6	59,8	66,4	58,4	71,1	27,5	27,0
	Dose Warping	50,5	60,4	58,9	62,9	64,4	68,9	24,6	20,1
	Dose Summation	50,8	62,5	62,6	66,6	60,1	71,1	27,8	25,34
	Dose Superimposed	49,7	62,1	58,4	65,2	62,1	70,4	26,9	25,2
#4	Dose Planning	52,6	60,8	57,5	63,3	59,1	67,5	28,8	28,0
	Dose Accumulation	47,5	63,8	56,1	65,9	52,0	69,4	32,3	31,8
	Dose Warping	52,3	61,1	57,4	63,2	59,2	67,5	29,2	28,3
	Dose Summation	54,1	63,8	59,1	65,5	60,2	69,2	32,5	32,0
	Dose Superimposed	47,2	62,5	57,1	64,9	58,1	68,7	28,5	27,9
#5	Dose Planning	49,2	57,2	57,4	59,7	58,7	65,9	20,7	33,0
	Dose Accumulation	43,4	57,2	51,6	59,3	49,2	65,4	19,9	28,4
	Dose Warping	49,2	57,4	57,4	59,7	58,1	65,9	19,4	28,2
	Dose Summation	51,0	57,0	58,5	59,5	58,0	65,5	21,0	29,0
	Dose Superimposed	49,7	56,7	51,4	59,2	57,2	65,1	20,5	28,3
#6	Dose Planning	50,1	57,6	55,0	62,3	59,2	65,1	39,9	26,8
	Dose Accumulation	46,8	58,2	50,2	62,6	51,4	65,3	45,3	28,5
	Dose Warping	51,8	57,9	57,2	62,5	62,0	65,4	34,1	25,0
	Dose Summation	50,9	58,4	56,1	62,7	59,4	65,7	46,0	28,7
	Dose Superimposed	49,5	57,9	54,2	62,3	60,9	64,9	45,2	28,0

Tabella 2: Variazioni dosimetriche assolute dei target e delle parotidi nel caso di No.6 pazienti sottoposti alle metodiche di Adaptive RT.

Paziente	Confronto Dosimetrico	PTV1		PTV2		PTV3		PTV		Parotide Destra	Parotide Sinistra
		ΔD_{99} [%]	$\Delta D_{Average}$ [%]	ΔD_{99} [%]	$\Delta D_{Average}$ [%]	ΔD_{99} [%]	$\Delta D_{Average}$ [%]	ΔD_{99} [%]	$\Delta D_{Average}$ [%]	$\Delta D_{Average}$ [%]	$\Delta D_{Average}$ [%]
#1	Dose Planning	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
	Dose Accumulation	-7%	3%	-8%	2%	-8%	3%	10%	21%		
	Dose Warping	1%	0%	0%	-1%	0%	0%	-2%	-3%		
	Dose Summation	4%	4%	4%	3%	3%	4%	10%	23%		
	Dose Superimposed	-1%	2%	-2%	-1%	0%	2%	8%	13%		
#2	Dose Planning	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%		
	Dose Accumulation	-4%	5%	-3%	3%	-4%	5%	7%	14%		
	Dose Warping	0%	0%	0%	0%	0%	0%	-1%	3%		
	Dose Summation	1%	5%	3%	4%	1%	5%	7%	15%		
	Dose Superimposed	-3%	4%	-1%	3%	1%	5%	6%	14%		
#3	Dose Planning	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%		
	Dose Accumulation	-5%	4%	2%	5%	-9%	3%	10%	40%		
	Dose Warping	1%	0%	0%	0%	1%	0%	-2%	4%		
	Dose Summation	2%	4%	6%	6%	-6%	3%	11%	31%		
	Dose Superimposed	-1%	3%	-1%	3%	-3%	2%	7%	31%		
#4	Dose Planning	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%		
	Dose Accumulation	-10%	5%	-2%	4%	-12%	3%	12%	14%		
	Dose Warping	-1%	0%	0%	0%	0%	0%	1%	1%		
	Dose Summation	3%	5%	3%	3%	2%	3%	13%	14%		
	Dose Superimposed	-10%	3%	-1%	3%	-2%	2%	-1%	0%		
#5	Dose Planning	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%		
	Dose Accumulation	-12%	0%	-10%	-1%	-16%	-1%	-4%	-14%		
	Dose Warping	0%	0%	0%	0%	-1%	0%	-6%	-15%		
	Dose Summation	4%	0%	2%	0%	-1%	-1%	1%	-12%		
	Dose Superimposed	1%	-1%	-10%	-1%	-3%	-1%	-1%	-14%		
#6	Dose Planning	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%		
	Dose Accumulation	-7%	1%	-9%	0%	-13%	0%	14%	6%		
	Dose Warping	3%	1%	4%	0%	5%	0%	-15%	-7%		
	Dose Summation	2%	1%	2%	1%	0%	1%	15%	7%		
	Dose Superimposed	-1%	1%	-1%	0%	3%	0%	13%	4%		

Tabella 3: Variazioni dosimetriche percentuali dei target e delle parotidi nel caso di No.6 pazienti sottoposti alle metodiche di Adaptive RT.

Dai dati riportati in tabelle, sia in modo assoluto sia in percentuale, si può immediatamente individuare nella *dose accumulation* la metodica, più soggetta all'individuazione potenziale di errori e/o variazioni tra le sedute di terapie e/o durante il ciclo di terapia per i target irradiati (PTV). Il *dose warping* e il *dose summation* risultano ragionevoli specie nel caso di valutazioni tra frazioni e frazioni. Ciò è abbastanza ovvio, se tra le singole sedute non si apprezzano errori di setup o variazioni anatomiche significative.

Nella pratica clinica i pazienti sono monitorati costantemente e molto spesso alimentati con diete personalizzate. Le variazioni dovrebbero essere molto remote o improbabili nel caso del testa e collo e le metodiche di *dose warping* e *dose summation*, possono essere considerate un buon compromesso se il normale trend del paziente per la valutazione tra frazione e frazione o l'individuazione di errori casuali. Tali metodi possono essere considerati veloci e efficaci se la normale pratica e l'evoluzione del paziente non ha subito modifiche anatomiche sostanziali e per valutare la correttezza del trattamento durante il ciclo di terapia.

Nel caso delle parotidi, rimane valido quanto espresso, ma sicuramente sono evidenti variazioni molto più significative rispetto al volume. Tali variazioni possono come mostrato in precedenza essere dovute maggiormente a variazione dei volumi nelle immagini contornate. Sicuramente la posizione e anatomia dell'organo e la loro vicinanza con le zone di elevato gradiente impone un'analisi più approfondita.

Le variazioni di dose media nell'organo sono elevate e probabilmente pochi voxel di segmentazione, contribuiscono in modo significativo alla dose complessiva dello stesso. A tal proposito si dimostra come gli organi di dimensioni piccole siano soggetti a variazioni dosimetriche elevate e che le matrici di trasformazioni elastiche e le metodiche di Adaptive RT debbano essere sviluppate in particolar modo per la valutazione corretta di queste strutture e delle strutture seriali.

Sempre dalle tabelle si può notare come le *dosi superimposed* quantificano elevate variazioni. Tale aspetto è dovuto a quanto espresso precedentemente, in altre parole che la propagazione delle strutture tra le immagini e il non ricalcolo non è congruente con la realtà della distribuzione fisica della dose. Infatti, il ricorso al warping delle dosi e la propagazione delle strutture probabilmente include tutti gli errori descritti come limiti delle trasformate non rigide.

L'utilizzo della metodica di propagazione e warping si dimostra quindi vincente nel caso di valutazioni tra sedute successive, sempre che queste non abbiano variazioni sostanziali nelle aree segmentate e/o vi siano stati errori nel setup e trattamento del paziente. Tale metodiche ancora una volta possono essere usate come strumenti automatici per individuare in modo semplice e veloce se vi siano modifiche durante il ciclo di terapia per effetti di *intra/interplay*, in altre parole variazioni intra/interfrazioni successive.

Si può quindi concludere che tutte le metodiche proposte hanno vantaggi e svantaggi e nella pratica clinica, possono essere utilizzate come strumenti immediati di valutazione, purché siano attuati in modo automatico; in caso contrario probabilmente l'utilizzo di tali metodi, se dovesse richiedere il ricorso a risorse umane e tecnologiche importanti, potrebbe essere sostituito da tecniche più avanzate di ricalcolo della dose sulle immagini CBCT e/o MVCT e a tecniche di dose accumulation.

In alternativa l'utilizzo di metodi predittivi che sfruttino le informazioni raccolte in modo automatico all'interno di uno *storage* o *repository* di analisi, potrebbero risultare vincenti per effettuare valutazioni preliminari e individuare quali pazienti possano beneficiare di tecniche di Adaptive RT con accumulo della dose e/o ripianificazione durante il trattamento.

6 EFFETTI DEL MOVIMENTO

Quando consideriamo gli effetti del movimento inevitabilmente complichiamo le valutazioni. Oltre alle valutazioni delle dosi, delle strutture e delle immagini dobbiamo inserire il fattore tempo. Il capitolo 4DCT e 4DRT e le aree di studio inerenti queste tipologie di trattamento sono immense e presentano molteplici approcci, che non saranno oggetto della discussione della presente tesi.

In ogni caso molti degli aspetti del movimento sono considerati nello studio in particolare per lo sviluppo di prototipi robotici per la verifica del movimento e della dose distribuita.

Quando introduciamo il fattore tempo nelle indagini cliniche, ciascun esame assume una dimensione decuplicata. Infatti, per ogni studio 4DCT si ricostruiscono, tipicamente, No.10 fasi respiratorie, sincronizzate con il sinogramma del respiro del paziente. Tale attività produce circa 1000÷2000 immagini per studio tomografico eseguito, a seconda del distretto di indagine e della estensione del tumore e degli organi limitrofi importanti.

Ovviamente l'utilizzo di queste informazioni richiede risorse tecnologiche e computazionali molto elevate, per essere esteso ai processi di Adaptive RT, *dose warping e strutture morphing* o per l'utilizzo di tali informazioni in termini di accumulo e somma di dose. Non essendo ancora dimostrata, nella pratica clinica, la loro importanza e rilevanza, tali attività sono esclusivamente di ricerca nel campo della Adaptive RT e del *morphing*.

Dalle immagini assiali e coronali riportate si può verificare come la suddivisione dello studio tomografico e la contornazione e imposizione delle strutture sulle fasi respiratorie, possa contribuire alla corretta valutazione degli organi e dei target in movimento.

Mediante lo studio 4DCT (4DPET o 4DMRI) è possibile valutare il movimento e stimare le dosi in modo accurato. Tipicamente si ricostruisce un unico volume cui si attribuisce una densità specifica o si associa alla CT acquisita in respiro libero, per ottenere quello che viene detto ITV (Integrated Target Volume).

Alcuni esami eseguiti con questa metodica, hanno permesso di valutare gli errori dosimetrici in cui potenzialmente ci si può imbattere senza una corretta valutazione del movimento. Questi esami preliminari hanno originato l'esigenza di sviluppare prototipi per la valutazione del movimento e della dose. Tali prototipi sono stati sviluppati ricorrendo a tecnologie economiche, quali i LEGO[®] della serie *Mindstorms*, che consentono flessibilità e contenimento dei costi, nonché interfaccia con molteplici altri strumenti disponibili.

Nell'esempio sotto riportato si individua immediatamente dalle immagini che il movimento delle aree del fegato e dei reni non consente la segmentazione esatta degli organi, durante tutte le fasi respiratorie addominali, negli studi tomografici senza ricostruzione 4D (es. CT₁ e CT₂) e di essere congruente la segmentazione effettuata sulle No.10 fasi respiratorie (CT_{p00}, ...CT_{p90}).

Si ottiene quindi una ricostruzione tridimensionale dell'oggetto e dei contorni, che tiene conto delle evoluzioni temporali degli organi durante il ciclo respiratorio, consentendo una definizione più esatta della posizione spaziale dei tessuti.

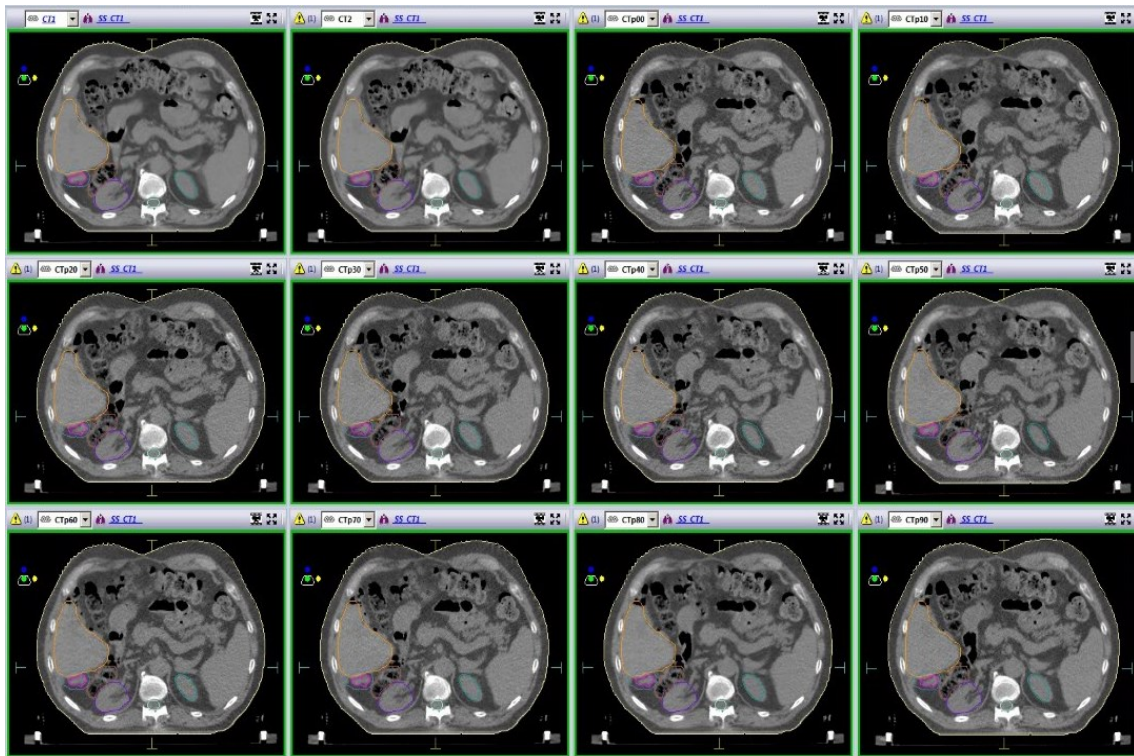


Figura 60: Ricostruzione assiale 4DCT del fegato e contornazione degli organi

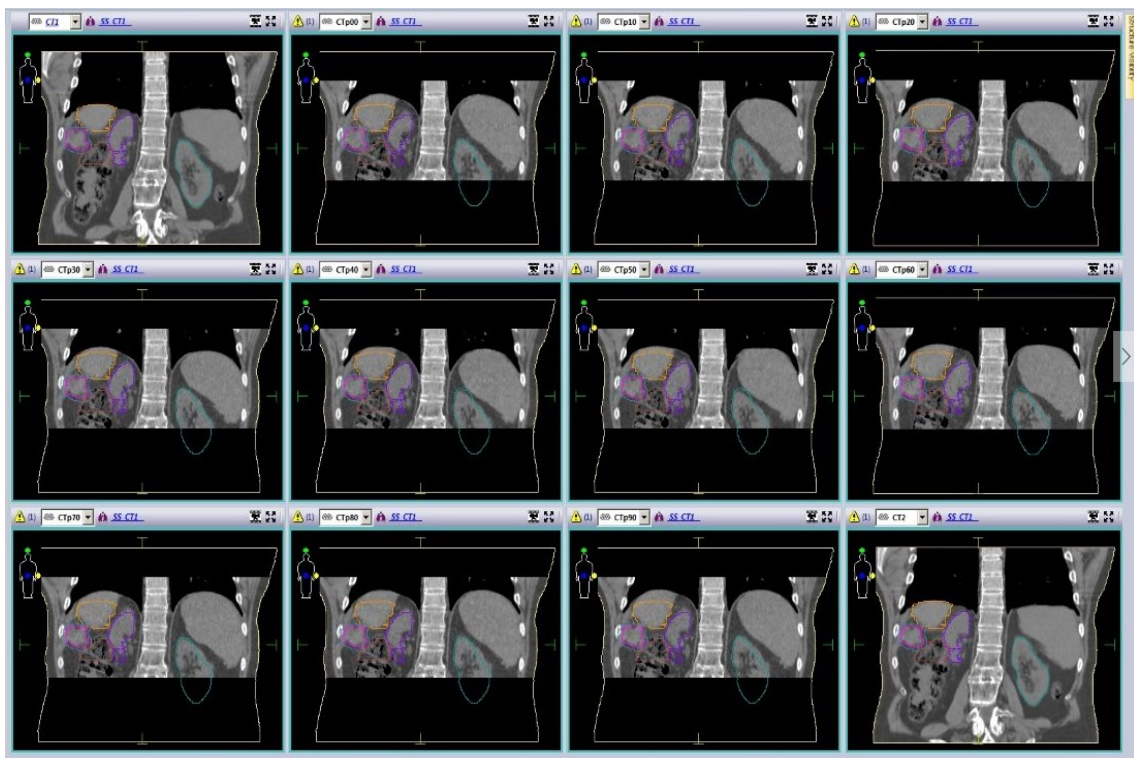


Figura 61: Ricostruzione coronale 4DCT del fegato e contornazione degli organi

Tale errore può essere studiato e confermato anche mediante l'analisi delle matrici elastiche ottenute con la co-registrazione delle immagini di movimento. In particolare si possono apprezzare movimenti e variazioni locali quantificabili in $[1.5 \div 2.0]$ cm di movimento.

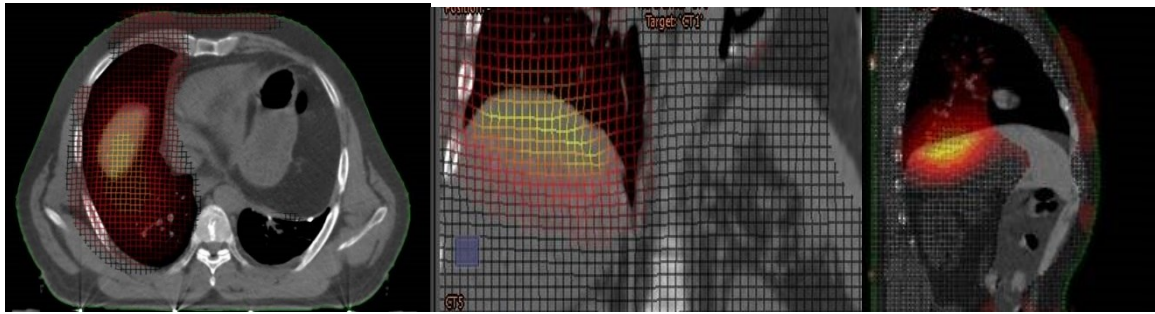


Figura 62: Analisi delle matrici elastiche ottenute dalla co-registrazione delle immagini 4DCT

Dal punto di vista della dose erogata non risulta ben chiaro quale sia l'impatto e per quantificarlo sono stati pianificati casi clinici reali che consentono di valutare l'impatto

Mediante l'utilizzo del ITV (Integrated Target Volume) che viene ottenuto come unione dei singoli target contornati nelle fasi respiratorie, è stato possibile valutare dal punto di vista della pianificazione l'impatto dosimetrico.

Tipicamente il target è disegnato sulla CT acquisita in respiro libero. A parità di piano di trattamento le dosi erogate sul target GTV sono circa il 20÷30% di dose in meno se non si considera il movimento e se ne tiene conto durante la contornazione e pianificazione mediante l'utilizzo del ITV. In alternativa si può valutare che il volume realmente irradiato senza considerare il suo movimento potrebbe essere circa il 30% in meno alla dose di prescrizione, con inevitabile *geographical-missing* delle aree tumorali.

Risulta chiaro che i target e organi in movimento sono quindi più ampi di quanto identificabile da studi tomografici senza ricostruzione 4D. inoltre nelle tecniche molto conformate, queste aree sono soggette ad elevate gradienti di dose con inevitabile interessamento di tessuti e/o volumi tumorali in aree di dose non adeguate o pianificate.

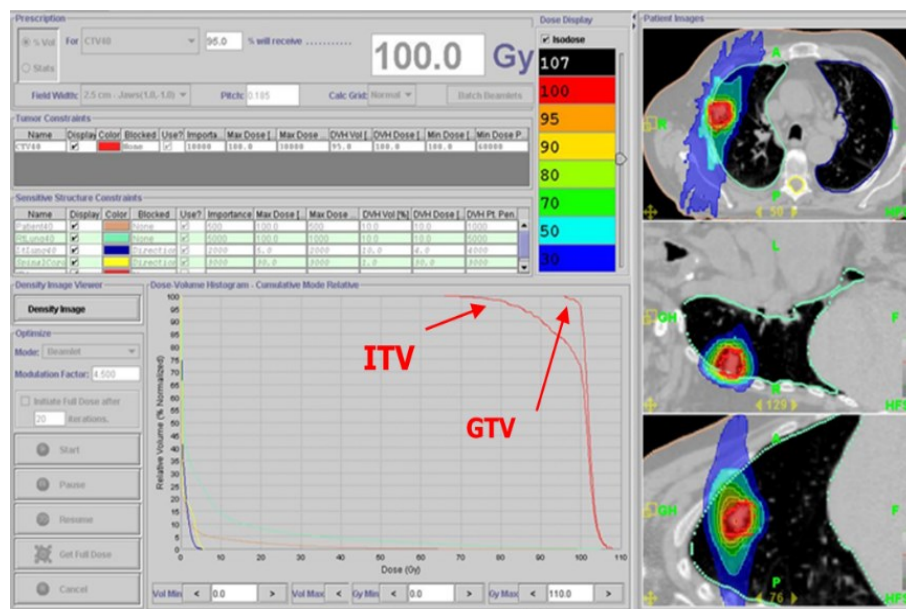


Figura 63: Differenze di dose durante pianificazione mediante Tomotherapy di target in movimento

Dal punto di vista reale, però queste simulazioni numeriche mediante sistemi di calcolo TPS (*Treatment Planning Systems*) non consentono di risalire alle dosi realmente erogate. Per fare questo si ricorre a fantocci antropomorfi e/o dinamici, precedentemente descritti, quali il QUASARTM, in cui sono inserite pellicole radiografiche e/o camere a ionizzazione, per ottenere misure fisiche reali.

Per riprodurre il piano di trattamento in modo sperimentale, senza interagire col paziente, si simula il calcolo di dose pianificato per il paziente nello fantoccio e si eroga mentre il fantoccio è in movimento.

All'interno dello stesso si inseriscono pellicole radiografiche o *gaf-chromic* che consentono la valutazione della dose in base al loro annerimento dopo opportuna calibrazione.

La dose planare calcolata e la dose sperimentale sono confrontate mediante un indice detto γ -Index, che consente il confronto in termini di punti spaziali e dosimetrici allo stesso tempo.

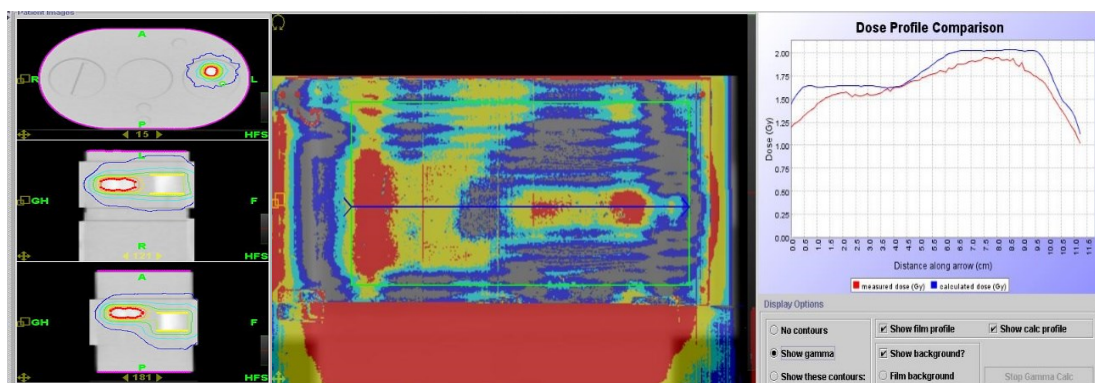


Figura 64: Confronto dei profili teorici e sperimentali di target in movimento nel fantoccio dinamico

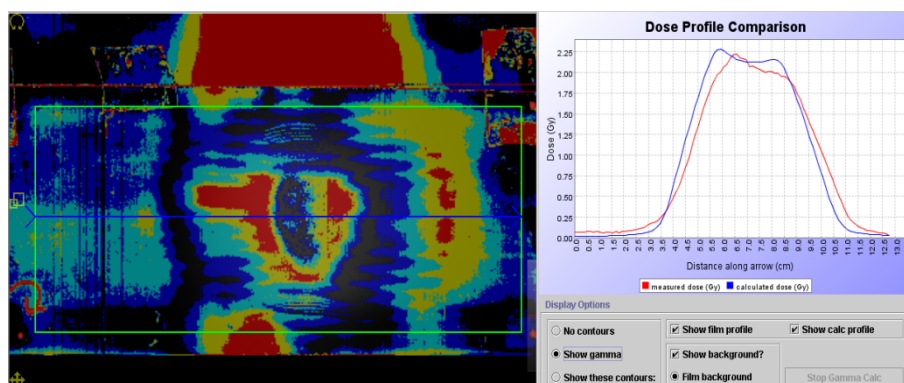


Figura 65: Confronto dei profili teorici e sperimentali nel caso di elevati gradienti e target piccolo in paziente

Misure sperimentali condotte in su fantoccio QUASAR™ hanno dimostrato in analogia le stesse quantificazioni. Nelle zone di gradiente dosimetrico il movimento del fantoccio e dei suoi inserti produce inattese aree di sovra/sotto dosaggio. Tali aree possono avere differenze del [20÷25] % nel caso delle zone uniformemente irradiate e del [10÷15] % nel caso di gradienti elevati, per oggetti che si muovono di [1.0÷1.5] cm.

Estrapolando profili di dose calcolati e erogati si osserva una asincronia del trattamento e della dose erogata e in particolare una differenza sulle zone di elevato gradiente, che potrebbero essere oggetto di *geographical-missing* nel caso del target o di inadeguata distribuzione della dose nel caso di organi seriali (es. midollo).

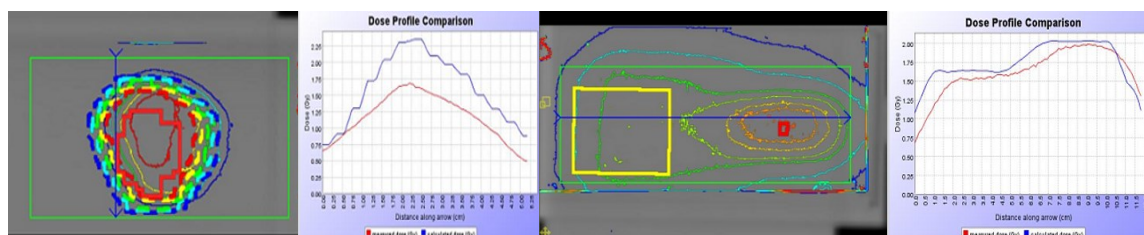


Figura 66: Estrapolazione dei profili laterali e longitudinali di dose e quantificazione della differenza di dose

Sulla base di questi risultati si è reso necessario lo sviluppo di sistemi robotici dinamici per la valutazione reale delle ipotesi fino ad ora espresse, che avessero sembianze e condizioni il più possibile analoghe all'anatomia umana e al movimento reale.

6.1.1 PROTOTIPI ROBOTICI LEGO® MINDSTORMS PER SIMULAZIONE DEL MOVIMENTO

Come espresso precedentemente, molti autori hanno sviluppato metodiche di pianificazione 4D basandosi su immagini dinamiche dei pazienti. Per dimostrare l'accuratezza delle dosi erogate un modellino umanoide di caratteristiche pediatriche cui sono stati inseriti dosimetri a termoluminescenza (TLD) ci ha permesso di ricostruire le dosi in vivo.

Il modello umanoide pediatrico è stato costruito mediante LEGO® *Mindstorms* e interfaccia LabVIEW è stato possibile programmare i movimenti e sincronizzare il suo utilizzo mediante sistemi di rivelazione a ultrasuoni e/o infrarossi. È stato sviluppato un sistema robotico in grado di simulare movimenti d'organo e tumori e consentire l'acquisizione 4DCT e la verifica dosimetrica, in analogia a quanto eseguito su pazienti.

Il fantoccio è stato acquisito mediante studio 4DCT e per ogni fase è stata ricostruita e contornata la presenza dei due tumori e delle costole e del body, durante la loro evoluzione.

Il respiro e il movimento degli inserti è stato simulato, mediante un sinogramma respiratorio sinusoidale e reale di paziente, con frequenza pari a 12 BPM (Breathing Per Minute) ed movimento assiale di 1.5 cm.

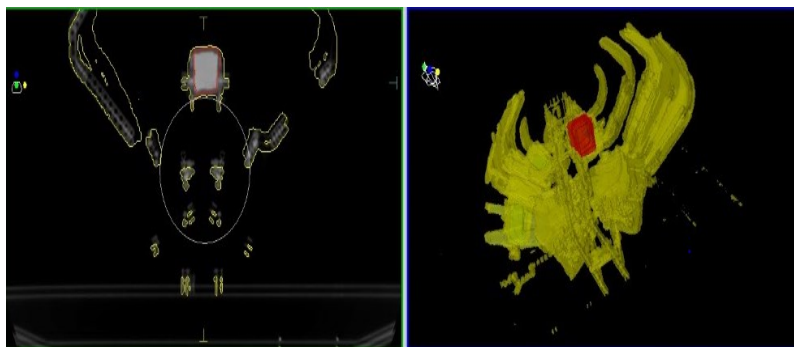


Figura 67: Immagini assiale e segmentazione 4DCT del prototipo robot LEGO® e ricostruzione 3D delle costole e inserti tumorali

Un fantoccio antropomorfo è stato costruito utilizzando LEGO® *Mindstorms* e programmato in LabVIEW con lo scopo di simulare processi e metodi di Adaptive RT (ART). Il robot è in grado di simulare processi di respirazione nel distretto polmonare. Un prototipo di cavità toracica è stata sviluppata simulando un distretto toracico composto di No.8 costole e No.2 masse tumorali con movimento tridimensionale complessivo, rappresentato da un tumore con movimento longitudinale e un tumore con movimento rotatorio.

Attraverso *Intelligence Brick CPU Linux OS* è stato possibile programmare e sincronizzare i movimenti e la correlazione con un sistema di *tracking* esterno (VisionRT™).

Mediante il sistema di *optical surface tracking* (VisionRT™) e il fantoccio dinamico QUASAR™ è possibile correlare il respiro, il movimento robotico e il segnale surrogato. Le fasi di respirazione del paziente vengono acquisiti istantaneamente da sensori a infrarossi od ultrasuoni. Attraverso le immagini 4DCT ottenute dallo studio CT dedicato, il centro di massa del tumore e di un organo a rischio posizionato sulla costola sono individuati e monitorati durante la respirazione, per correlare movimenti interni degli organi con movimenti esterni delle costole.

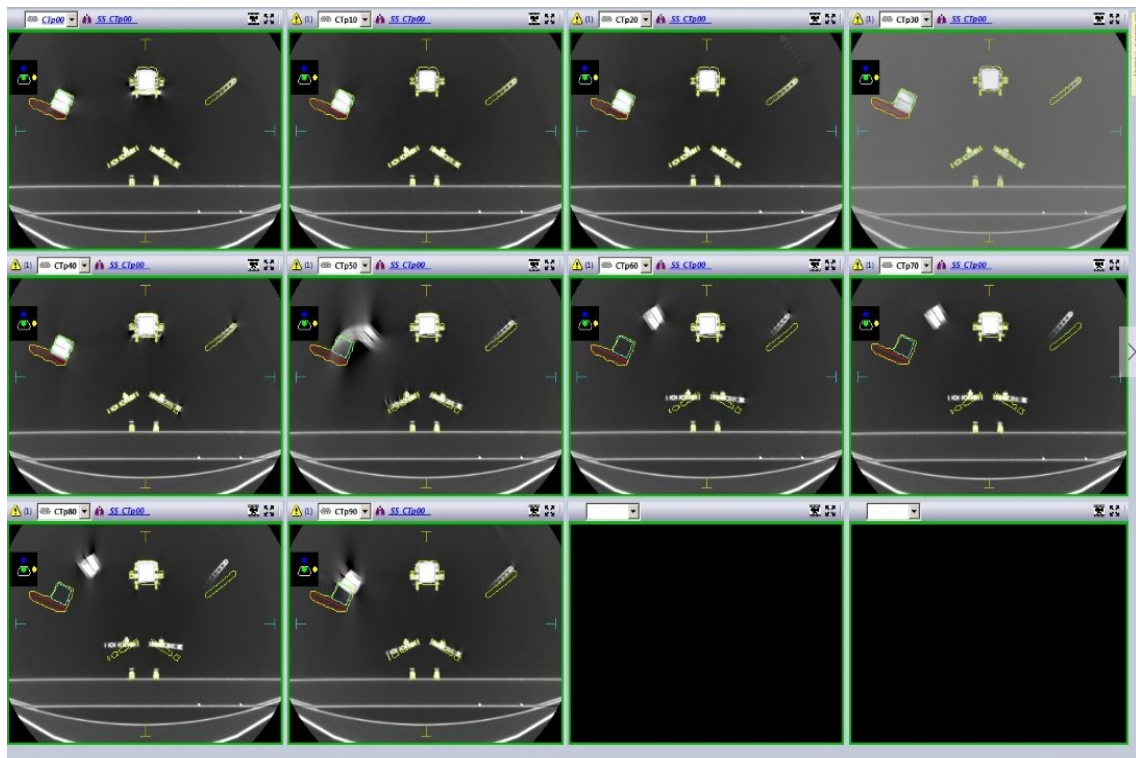


Figura 93: Ricostruzione assiale 4DCT delle costole (gialle), dell'organo a rischio (verde) e del tumore (rosso) del fantoccio

Dalla figura sono evidenti gli artefatti nelle fasi 50% e 60% in cui il target risulta esterno al contorno effettuato mediante la acquisizione CT senza ricostruzione 4D. La ricostruzione del fantoccio ci consente di apprezzare ancora di più le variazioni anatomiche che ne potrebbero derivare e la non corretta segmentazione delle strutture durante le fasi di contornazione e pianificazione terapeutica.



Figura 68: Co-registrazione delle immagini 4DCT e contornazione dei volumi assiali - Rappresentazione 3D dei volume mediante mesh

Il fantoccio QUASAR™ è stato alimentato con segnali sinusoidali tipici di un respiro, con frequenza note (6, 10, 12, 15 e 17 BPM) ed in contemporanea mediante gli infrarossi è stato acquisito il segnale del LEGO®. Tali frequenze sono state utilizzate per la valutazione e la validazione ottenendo un coefficiente di correlazione [0,90-0,94] tra il QUASAR™ e LEGO®. Convalidata l'equivalenza in condizioni ideali, il fantoccio è stato testato nella pratica clinica.

Respiri e studio CT di No.12 pazienti sono stati analizzati. Il sinogramma del respiro reale dei pazienti e acquisito e restituito dal prototipo robotico ha restituito un valore medio di $R^2 \approx 0,94$ [0,83-0,98] con migliori prestazioni del modello realizzato se i segnali hanno frequenza respiratoria con meno di 20 BPM.

Utilizzando LEGO® è possibile riprodurre condizioni di pazienti reali e simulare il comportamento normale e anche anormale durante il corso della terapia, permettendo stima del movimento spaziale.

L'obiettivo dei metodi ART è l'ottimizzazione giornaliera di piano di trattamento radioterapico in base alle variazioni anatomiche e dosimetria dei pazienti o l'adattamento in tempo reale per la varianza delle strutture. Per rendere questa tecnologia utilizzabile nella pratica quotidiana clinica, algoritmi di registrazione ibrida, processi di automazione *script* e analisi predittive sono necessari per quantificare differenze anatomiche e dosimetriche. Per studiare questi aspetti fondamentali di ricerca biomeccanica e variazioni morfologiche, modelli realistici di organi di movimento e simulazioni al computer potrebbero essere utili per migliorare le tecniche di Quality Assurance e sviluppo di modelli umani.

Per verificare la qualità di trattamento e attuare alcuni passaggi delle procedure di *commissioning* con funzionalità in tempo reale, il robot è stato costruito utilizzando LEGO® Mindstorms EV3, con l'aggiunta di un ampliamento sul set base di base per simulare movimenti multipli indipendenti tra costole e tumori di diversa natura.

La frequenza respiratoria viene fornita come input per il sistema operativo *Intelligence Brick Linux (64 MB di RAM CPU)*, completamente programmabile utilizzando il software LEGO® Mindstorms educativo EV3 basato su LabVIEW.

Tutti i parametri fisici sono quantificabili e estraibili e le rotazioni dei motori sono programmabili. Inoltre è possibile programmare movimenti e correlazioni con i dati dei sensori in dotazione a ultrasuoni e/o infrarossi, semplicemente mediante una interfaccia grafica.



Figura 69: Prototipo del Robot LEGO per simulazione del movimento dei tumori e della dosimetria in vivo

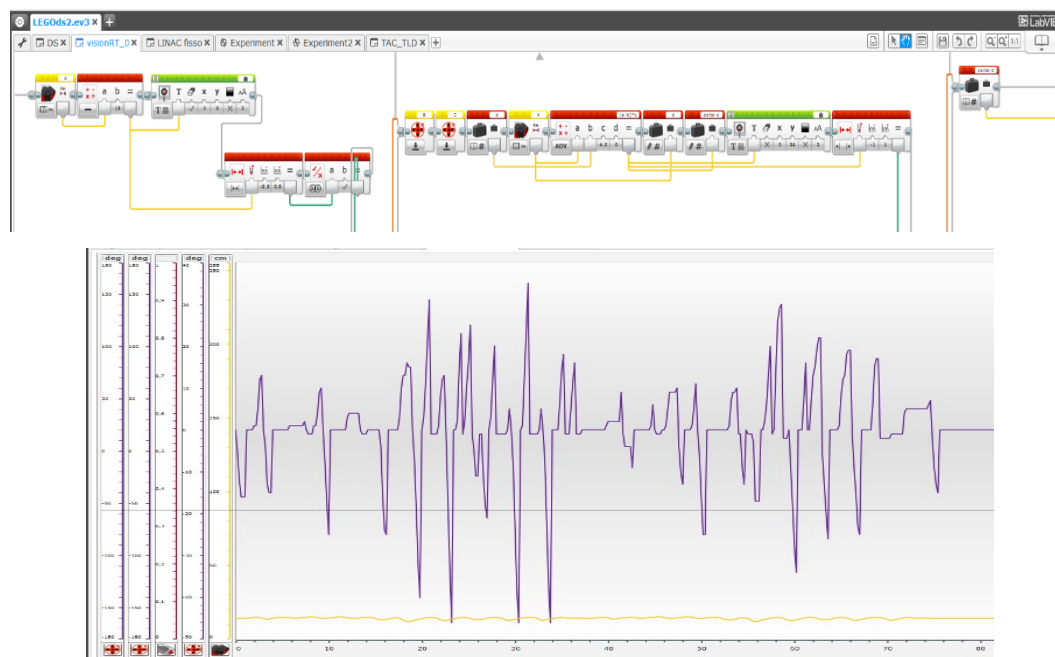


Figura 70: Interfaccia grafica LabVIEW per l'estrapolazione dei segnali e la programmazione dei movimenti

Il fantoccio ha dimensioni pediatriche (30x24x24 cm³). Per rispettare l'anatomia umana le costole inferiori hanno una maggiore apertura rispetto alle costole superiori del torace. Ingranaggi meccanici consentono il movimento sincrono e indipendente con velocità angolare differenti. La flessibilità dell'unità programmabile permette di convertire il segnale normalizzato in ampiezza compresa tra [-1;1] per ogni specifica rotazione.

All'interno della cassa toracica due pseudo-masse tumorali artificiali, con un quattro gradi di movimento di libertà trovano alloggio. Le masse e le costole, possono essere equipaggiate con sistemi porta diodi, con spessore di 3 cm³, che consentono l'inserimento di TLD o diodi, per le misure di dose. La dimensione degli alloggiamenti è stato sviluppato pensando agli effetti di *build-up* delle radiazioni ionizzanti con energia pari a 6MV (≈ 1.5 cm)

Gli ingranaggi e le parti robotiche sono realizzati in materiale plastico evitando la produzione di artefatti durante l'acquisizione CT, come in precedenza descritto.

Per verificare e simulare i movimenti differenti tra costole e tumori e determinare accuratezza e precisione del sistema di simulazione è stata attuata una validazione fisica. Test pre-calibrazione sono stati necessari per convertire il segnale in tempo reale in informazioni affidabili surrogate del segnale respiratorio

Per commissionare e calibrare i sensori infrarossi (IR) ed ultrasuoni (US) con il moto monodimensionale del QUASARTM, segnali sinusoidali regolari (6, 10, 12, 15 e 17 BPM) sono stati utilizzati come input per il QUASARTM e riprodotti in tempo reale dal LEGO[®].

Convalidata la forma d'onda teorica, il fantoccio è stato testato in condizioni cliniche. I No.12 pazienti sono stati selezionati da un campione di No.107 pazienti sottoposti a indagini 4DCT. Sono state replicate le condizioni cliniche acquisite durante la fase respiratoria del paziente e inviate al fantoccio QUASARTM che le ha replicate in analogia ai pazienti. Mediante studio 4DCT e il sistema di ottico di superficie (VisionRTTM) è stato acquisito in tempo reale il segnale di entrambi i fantocci e correlato lo stesso

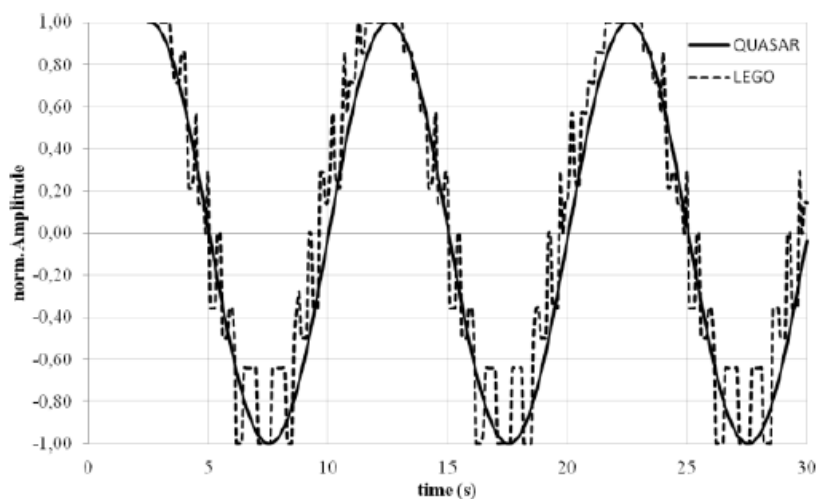


Figura 97: Correlazione segnali QUASARTM e LEGO[®]

Un filtro passa-basso *Jitter* è necessario per compensare ritardi e inefficienze, in particolar modo per la limitata qualità ed efficienza dei motori LEGO[®]

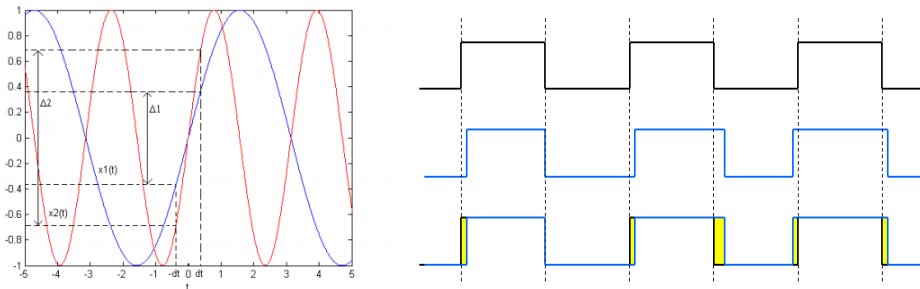


Figura 98: Esempio di un segnale Jitter

Per *Jitter* si intende una piccola variazione aleatoria degli istanti di campionamento. Il *Jitter* è una problematica presente nel campionamento ma ha effetti maggiori nel sotto-campionamento, dove riveste un ruolo determinante. Intuitivamente, basti pensare che avendo a che fare con segnali a frequenze molto elevate rispetto alla frequenza di campionamento, oscillazioni nel campionamento possono portare a variazioni significative dei valori del segnale come mostrato in figura. Un errore sull'istante di campionamento comporta un errore sul livello di tensione del segnale campionato tanto più grande quanto più elevata è la pendenza e forma del segnale stesso.

Il *Jitter* totale di sistema si compone di due fattori: il *Jitter* d'apertura dell'ADC, proprio del circuito di *sample-and-hold* interno al convertitore e riportato nei data sheets, e il *Jitter* del clock; i due termini si combinano in maniera RSS (*Root-Square*) secondo la formula:

$$t_j = \sqrt{t_{jCLK}^2 + t_{jADC}^2}$$

Mentre il *Jitter* d'apertura non può essere migliorato in quanto proprio dell'ADC, il *Jitter* del clock influisce sulle prestazioni del sistema al variare delle caratteristiche del segnale analogico di ingresso. La deviazione sugli istanti di campionamento provoca un degrado dell'accuratezza della conversione, che si manifesta nel dominio delle frequenze con l'introduzione di rumore di fase; conseguenza immediata è il peggioramento dell'SNR (*Signal to Noise Ratio*) del sistema. La formula generale che esprime l'impatto del *Jitter* sull'SNR è la seguente:

$$SNR_j = 10 \log_{10} \left(\frac{r_x(0)}{-r_x(0) \cdot r_{t_j}(0)} \right)$$

dove $r_x(t)$ è la funzione di autocorrelazione del segnale d'ingresso e $r_{t_j}(t)$ è la funzione di autocorrelazione del *Jitter* del clock; è importante ricordare che la correlazione del segnale nell'origine coincide con la potenza, e che se t_j ha media nulla:

$$r_{t_j}(0) = \sigma_{t_j}^2$$

dove $\sigma_{t_j}^2$ è la varianza del *Jitter*. La SNR_j è una formula del tutto generale; l'applicazione a due casi specifici porta ai seguenti risultati:

Segnale d'ingresso sinusoidale In questo caso: $x(t) = A \sin(2\pi f_{IN} t)$ e $r_x(t) = \frac{A^2}{2} \cos(2\pi f_{IN} t)$, ne segue che:

$$SNR_j = 20 \log_{10} \frac{1}{2\pi f_{IN} \sigma_{t_j}} = -20 \log_{10} (2\pi f_{IN} \sigma_{t_j})$$

Nel nostro caso si è resa necessaria una soglia di [0,20-0,30] Hz applicata per interpolare la discontinuità nei segnali causati da rumore di acquisizione intrinseca. Il segnale respiratorio è stato poi riprodotto usando una risoluzione temporale di 100 campioni/s e istantaneamente acquisite da sensori IR / US (risoluzione temporale di 10 campioni /s).

Il codice LabVIEW sviluppato per convertire il segnale IR / US in movimento respiratorio è stato convalidato su segnali sinusoidali ad hoc di 6, 10, 12, 15 e 17 BPM

Mediante *Pearson* analisi è stata calcolato il coefficiente di corrispondenza e vero somiglianza tra segnale QUASAR™ e LEGO®, con fit R^2 compreso tra [0,90-0,94] per tutti i segnali considerati.

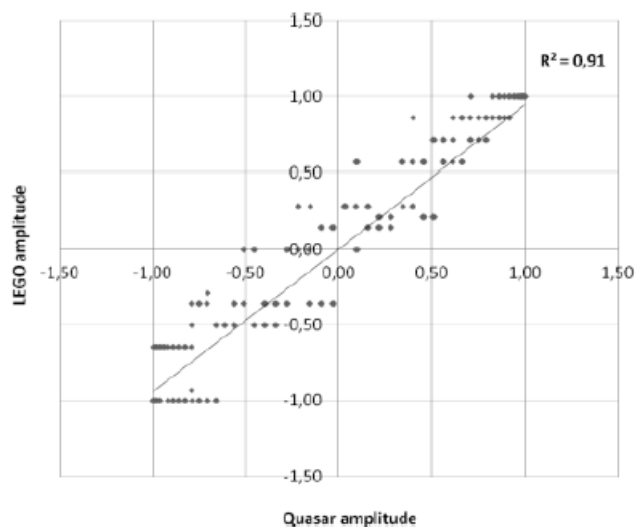


Figura 71: Correlazione tra l'ampiezza dei segnali dei fantocci QUASAR™ e LEGO®

La figura mostra un confronto tra il segnale QUASAR™ (linea continua) e il segnale US LEGO® (linea tratteggiata) per il caso del respiro sinusoidale con 6 BPM; i parametri di ampiezza ottenuti mostrano una eccellente correlazione con ottimo fit lineare ($R^2 \approx 0.95$). Per simulare le condizioni cliniche, il segnale respiratorio vero di pazienti generato dal motore del QUASAR™ è stato utilizzato come input, per l'osservazione in tempo reale dagli "occhi" ad IR e US del LEGO®.

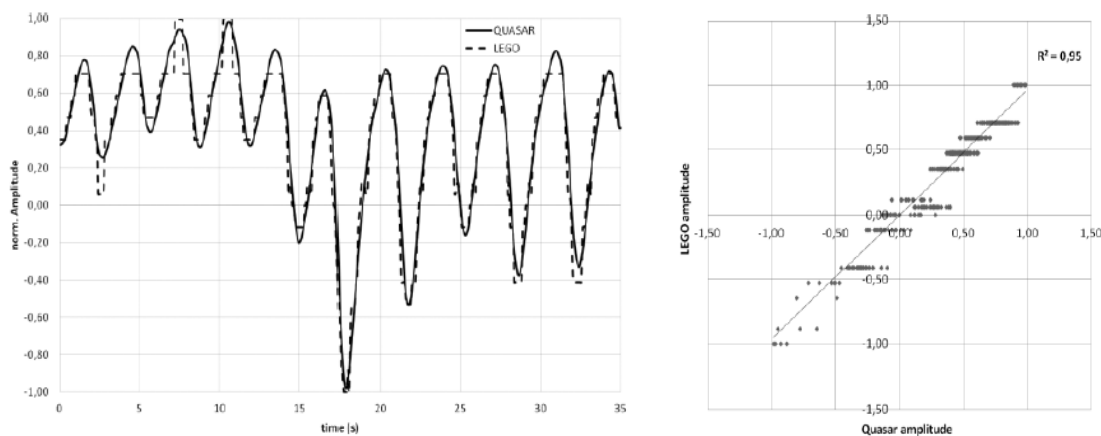


Figura 72: Segnale respiratorio di pazienti e correlazione delle ampiezze tra QUASAR™ e LEGO®

Il confronto tra i segnali, utilizzando l'ampiezza normalizzata in funzione del tempo per il QUASAR™ (linea continua) ed il Robot LEGO® (linea tratteggiata) per segnali sinusoidali irregolari in ampiezza e tempo, che sono riproducibili n egual misura dal prototipo robotico. Il fit lineare eccellente lo conferma.

Patient	LP filter (Hz)	BPM	Phase diff. (°)	R ²	Pearson coeff.
1	0.20	18.50 ± 2.00	0.00	0.95	0.97
2	0.20	12.39 ± 1.45	0.00	0.89	0.94
3	0.20	15.16 ± 0.18	4.96	0.91	0.95
4	0.30	21.97 ± 1.97	11.26	0.69	0.83
5	0.30	22.26 ± 3.65	8.52	0.71	0.84
6	0.20	21.38 ± 3.36	-1.98	0.92	0.96
7	0.30	18.18 ± 2.59	0.00	0.96	0.98
8	0.20	20.17 ± 1.46	-24.96	0.84	0.92
9	0.30	18.39 ± 2.60	-0.48	0.95	0.97
10	0.20	19.40 ± 2.15	0.00	0.96	0.98
11	0.20	15.74 ± 1.28	-2.73	0.96	0.98
12	0.20	11.27 ± 1.27	0.00	0.96	0.98

Tabella 4: Simulazione e caratteristiche dei segnali respiratori dei pazienti

I dati riassuntivi e le misure effettuate per i pazienti campioni sono riportati in tabella. In essa sono riportate le caratteristiche dei segnali reali di uscita acquisiti da LEGO[®]. Un *Jitter* preliminare, filtro passa basso di 0.20 Hz, è stato applicato in No.8 pazienti per migliorare la frequenza stimata; 0,30 Hz è stato applicato in No.4 pazienti molto irregolari con BPM medio di 17,90 [11,27÷22,26], e una deviazione standard media di 2,00 BPM è causa di una variabilità anatomica intra-frazione dovuta al respiro.

L'analisi mediante strumenti MATLAB[®] e di analisi statistica SPSS ha prodotto differenze di fase medie pari a -0,45° [24,96÷11,26] con coefficiente di *Pearson* elevato e correlazione significativa tra i dati attesi e misurati pari a R²≈0,94 [0,83÷0,98]. Per segnali simili, nel *range* tra [10÷20] BPM, con respiro medio maggiore di 20 BMP un decremento della correlazione diviene dominante. Nel grafico sotto riportato sono evidenti queste differenze. L'analisi finale ha fornito le condizioni sperimentali per ottenere le migliori prestazioni. Il fattore di fit tra i pazienti e il segnale respiratorio (BPM) ha prodotto un R²≈0,64 con funzione polinomiale di secondo ordine.

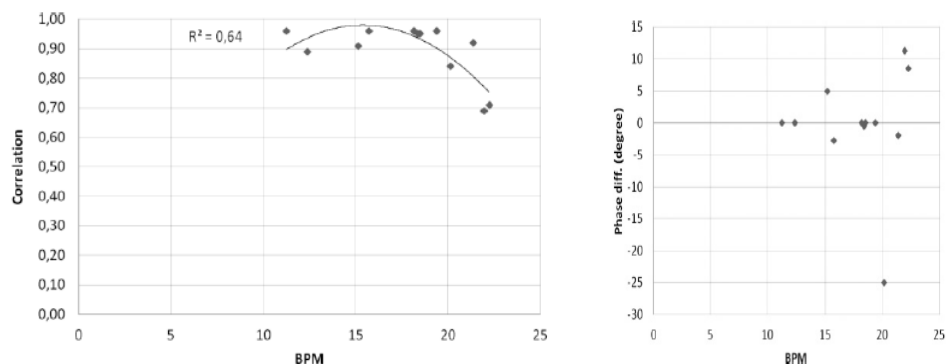


Figura 73: Correlazioni dei segnali e delle differenze di fase

Un elevato grado di somiglianza dei segnali respiratori dei pazienti è possibile nel range tra [10÷20] BPM; per segnali con una frequenza respiratoria maggiore di 20 BPM, la scarsa correlazione è probabilmente dovuta alla limitata efficienza tecnologica dei detector impiegati o dei motori che replicano il movimento.

Quest'ultima tesi è avallata anche dal grafico delle differenze di fase con il segnale respiratorio, dove risulta evidente che per segnali superiori ai 0.3Hz si apprezzano differenze di fase anomale.

Utilizzando esami 4DCT, replicati mediante conversione dell'ampiezza del respiro e il movimento del torace è stato sviluppato un umanoide LEGO[®] con caratteristiche specifiche, in grado di prevedere e/o replicare la posizione del

tumore e degli organi di movimento. Con questo metodo è stato possibile quantificare il grado di divergenza dovuta alla dinamica interna di deformazione organo e durante il corso della terapia e attuare misure di dose in vivo mediante sistemi TLD, applicati al fantoccio durante l'erogazione delle unità radianti. La capacità di seguire il segnale fisiologico o surrogato può garantire la misurare la dose erogata in condizioni reali.

La precisione del robot sviluppato è statisticamente robusta, sia per segnali periodici sia segnali pseudo-periodici, mostrando un buon accordo tra segnali surrogati dei pazienti che respirano e sensori IR / US, anche in presenza di eventi anomali. A causa della intrinseca irregolarità nei pazienti, la riproducibilità meccanica diventa più complessa (es. inalazioni irregolari, colpi di tosse o apnee). Criticità durante la stasi respiratoria tra inspirazione ed espirazione (es. <1 s), con una frequenza respiratoria superiore a 20 BPM sono possibili, ma con strumenti economici, probabilmente di difficile realizzazione.

6.1.2 PROTOTIPI ROBOTICI LEGO® MINDSTORMS PER DOSIMETRIA IN VIVO

L'utilizzo del sistema robotico LEGO® consente di simulare le reali procedure di trattamento in condizioni equivalenti ad un trattamento radioterapico di pazienti.

Durante le misure sperimentali sono state considerate 3 tipologie di studi CT acquisiti:

- Robot in condizioni statiche e studio CT in modalità elicoidale
- Robot in condizioni dinamiche e studio CT in modalità elicoidale
- Robot in condizioni dinamiche e studio 4DCT

Lo studio 4DCT, come descritto è uno studio in cui per ogni 500ms di acquisizione, sono ricostruite le immagini CT mediante l'algoritmo di *Feldkamp*. Tale ricostruzione consente di individuare con accuratezza il moto del target nello spazio e nel tempo. Durante il moto delle costole, il detector della CT retroproietta le informazioni secondo la suddivisione in *bin* del sinogramma respiratorio acquisito. Tale possibilità ci consente di acquisire con estrema accuratezza sia la dimensione reale degli inserti, sia individuare le coordinate spaziali e temporali dell'oggetto. Analogo metodo è stato usato per descrivere la correttezza dell'algoritmo di deformazione in caso di movimento d'organo e non deformazione dell'oggetto.

Sono state pianificate No.3 tipologie di trattamento con tecniche ad intensità modulata: IMRT, VMAT e Tomotherapy. Per ogni condizione sono stati inseriti TLD negli inserti del tumore e del OAR, per confrontare la dose erogata e calcolata mediante *treatment planning system*. Non sono state applicati margini aggiuntivi alle ROI contornate, viceversa pratica consolidata però nella clinica quotidiana.

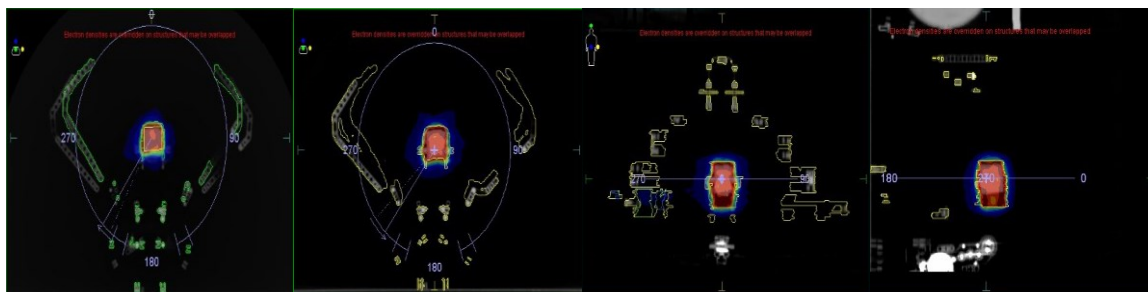


Figura 74: Pianificazione del trattamento sul robot. Proiezioni assiali, coronali e sagittali

Le immagini CT ottenute dai singoli studi sono state contornate, identificando il target e l'OAR in prossimità della costola. Per lo studio dinamico 4DCT è stato contornato un target (detto ITV) unione di tutti i target presenti nelle singole fasi 4DCT (0-90%). Per lo studio 4DCT si è considerata la fase di pianificazione equivalente alla 30% e si è

assegnato una dose uniforme al target, per compensare le aree ad HU prossime a zero ed evitare sovradosaggi da parte dell'algorithm di inverse planning in queste zone. Il target è comunque identificato mediante ITV.

La metodica standard di trattamento e verifica è stata considerata la IMRT, con LEGO® statico. Questo consente di investigare gli effetti del movimento anatomico e l'influenza dei parametri cinetici delle attrezzature (es. rotazione del gantry). I risultati dello studio e le variazioni sperimentali sono riportate in tabella e grafico.

E' immediatamente intuibile, come la dinamicità e risoluzione delle tecniche Tomotherapy, richieda un accurata valutazione dei margini. Infatti non avendo sincronia tra movimento anatomico ed erogazione del trattamento, una eventuale asincronia tra la pianificazione e l'erogazione può introdurre significativi errori. Nel caso specifico, il ricorso ad espansioni e tempi di erogazioni più elevati, può consentire probabilmente la riduzione significativa di questi errori.

Nel caso delle tecniche IMRT e VMAT è evidente come il ricorso a CT assiali, e dinamicità anatomica, possa originare sovra-dosaggi o sotto-dosaggi significativi dei trattamenti. Per le tecniche Tomotherapy tali condizioni sono contenute mediante le rotazioni lente del gantry durante l'erogazione. Nel caso però di immagini 4DCT e dinamicità dell'anatomia, la non sincronizzazione dei parametri geometrici e di erogazione da parte del trattamento Tomotherapy, evidenzia alcune limitazioni e suggerisce l'inserimento di margini (PTV) aggiuntivi per compensare possibili errori

Nello specifico, invece mediante tecniche IMRT e VMAT, ove la dimensione fisica delle lamelle e del fascio che irradia è significativamente più ampia, tale differenza di dose erogata e calcolata, può essere più contenuta e compensata.

Ragionevolmente si può confermare, che più è accurata e risoluta l'erogazione e il gradiente introdotto dai sistemi di distribuzione della dose, maggiori sono le accortezze e margini cautelativi da considerare per una corretta erogazione del trattamento. L'utilizzo e il ricorso ad erogazioni lente, può consentire di mitigare questi errori. Viceversa il ricorso a strumenti ad erogazione di dose elevata in breve tempo, richiedono l'utilizzo di strumenti di gating e sincronia con il respiro e il movimento degli organi, oppure il ricorso a margini aggiuntivi necessari.

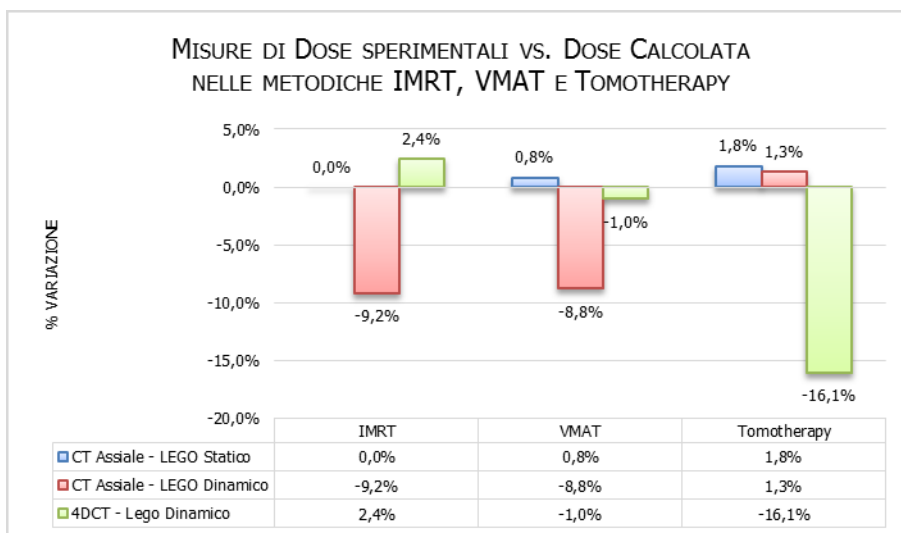


Figura 75: Misure di dosimetria in vivo nelle metodiche IMRT, VMAT e Tomotherapy

Le variazioni, in ogni caso, potrebbero essere legate a variazioni temporanee dell'output della macchina o a variazioni del moto respiratorio del Robot, non in sincronia durante il trattamento, tra frazione e frazione. Si dimostra quindi l'utilità di tecniche di gating e tracking quali soluzione al problema studiato.

6.1.3 BIOMECCANICA ED EFFETTI DEL MOVIMENTO NELLA ADAPTIVE RT

Come dimostrato attraverso misure sperimentali e costruzione dei sistemi antropomorfi, movimento d'organo e dosimetria in-vivo svolgono un ruolo fondamentale nel validare sistemi di calcolo e stimare in modo accurato le dosi erogate su pazienti. In analogia le metodiche di Adaptive RT recentemente hanno introdotto sempre più spesso la necessità di creare modelli specifici degli organi, sia per motivi di segmentazione sia per la verifica del movimento.

Studiare il comportamento statistico di un campione di pazienti omogenei e quantificare temporalmente variazioni anatomiche e dosimetriche rispetto al piano di trattamento originale e/o prevedendone l'eventuale necessità di ripianificazione terapeutica, può divenire una strategia di Adaptive RT che tiene conto degli effetti di movimento e delle caratteristiche fisiche e biomeccaniche degli organi a rischio.

I modelli sono stati implementati in MATLAB[®], mediante *Cluster Analysis* e *Support Vector Machines*, oppure mediante analisi biomeccanica degli organi. La specificità e sensibilità delle metodiche è stata validata mediante l'utilizzo di analisi di curve ROC (*Receiver Operating Characteristic*) e metodi di Bayes.

Gli sviluppi del presente lavoro hanno aperto una prospettiva di ricerca e utilizzo in trattamenti multicentrici e per la valutazione di efficacia ed efficienza delle nuove tecnologie in ambito RT, descritti in seguito.

In particolare si sono confrontati risultati di trattamenti e setup ottenuti mediante CBCT e MVCT. L'acquisizione di migliaia di immagini, consente oggi la modellizzazione di organi in movimento e/o la definizione di possibili spostamenti atti alla parametrizzazione dei *Planning Organ At Risk (POAR)*.

Ad esempio per il caso della testa e collo sono presenti problematiche di riduzione del volume e movimento, in particolare per organi quali le parotidi. Poiché il trattamento ha una durata di circa due mesi il paziente presenta significative variazioni di peso corporeo con implicazioni di questi organi. Per studiare il loro movimento si sono utilizzati approcci biomeccanici di movimento. In particolare si è utilizzato il metodo del centro di massa delle ROI ed il baricentro geometrico del sistema (es. nel caso delle parotidi)

Infatti mentre nel caso dei modelli tramite FEM o algoritmi biomeccanici, la forma e il vettore movimento degli oggetti divengono importanti per lo studio, nel caso del baricentro geometrico e del centro di massa, le informazioni di forma sono trascurate. Nel caso di variazioni di forma significative (o di movimento dell'oggetto) alcuni aspetti fisici potrebbero portare a non variazioni del centro di massa dell'oggetto, ma a significativi sovradosaggi degli organi a rischi in ragione della diversa forma dell'oggetto.

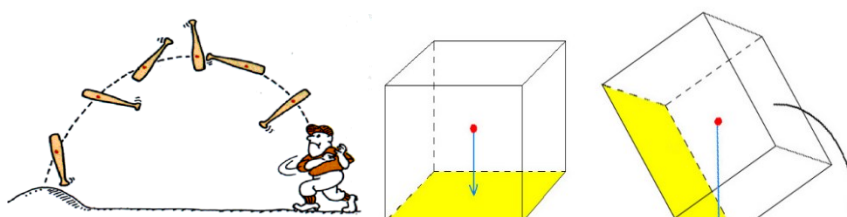


Figura 104: Esempio delle variazioni ed evoluzione delle forme e del centro di massa

Per spiegarlo in modo semplice si considerino i solidi disegnati. Come si evince visivamente che il centroide dell'immagine, in questo caso coincidente anche con il centro di massa, giace sulle stesse coordinate spaziali, ma sono evidenti le differenze di forme, volume e massa degli oggetti. Se applichiamo il concetto di movimento e rototraslazione degli oggetti nello spazio, possiamo descrivere il moto attraverso il lancio di una mazza da baseball o tramite la rototraslazione di una figura geometrica. In essa il centro di massa, è inalterato, ma la condizione spaziale della forma, assume significative differenze nel tempo ed eventuale evoluzione.

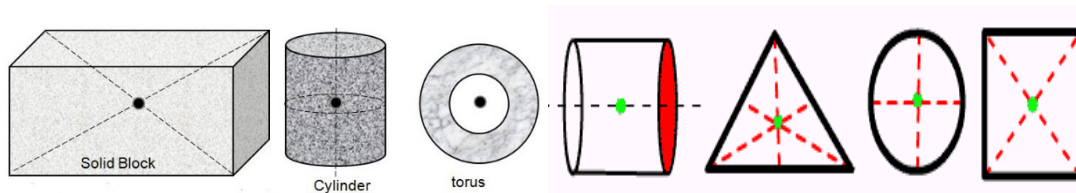


Figura 76: Esempio delle variazioni di forma dosimetrica ma analogo centro di irradiazione

Applicando ora il concetto dosimetrico di un piano di trattamento, come descritto da *M. L. Taylor*, et. e *W. Tomé*, la deformazione del campo dosimetrico, consente di ottenere differenze significative nella dose erogata all'organo o bersaglio. Come dimostrato dagli autori, la dose deformata e accumulata, considerando le deformazioni potrebbe essere un azzardo per considerare eventuali modifiche del piano di trattamento, ma potrebbe essere utile per la verifica di anomalie o appropriatezze, basandosi su strumenti statistici, quali ad esempio il DVH (*Dose Volume Histogram*)

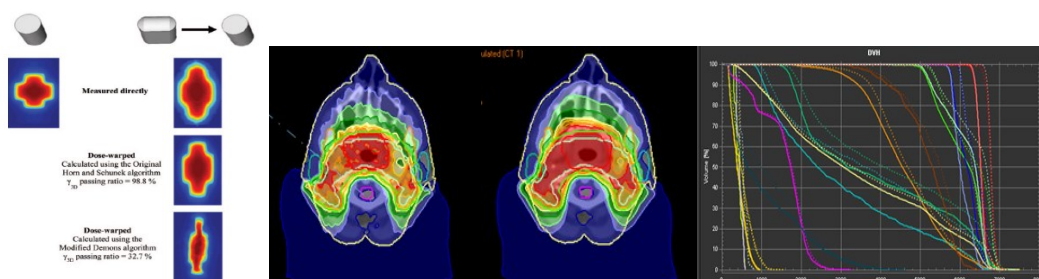


Figura 77: Esempio di dose warping

Nel campo delle FEM e delle metodiche di Adaptive RT, la simulazione biomeccanica è divenuta uno strumento per la valutazione clinica. Le caratteristiche e proprietà fisiche dei materiali sono utilizzate come strumento per modellizzare organi a rischio. I vantaggi principali delle simulazioni biomeccaniche sono l'analisi visiva quasi-realistica e la possibilità di costruire un modello unico e predittivo del movimento dell'organo.

Nel caso della ricerca è stata verificata e simulata la traslazione degli organi, nel caso della testa e collo. In particolare per le parotidi sono state valutate le variazioni del centro di massa seduta per seduta. Per far questo sono stati estrapolati i contorni delle ROI delle parotidi di No.60 pazienti quantificando la superficie che hanno in comune. Per automatizzare il processo si è ricorso al software 3DSlicer per la conversione delle ROI in superficie e l'estrapolazione di un file equivalente in formato *.stl o *.vtk, che consenta l'import in software di analisi meccanica quali ad esempio *Comsol* o *Abaqus*. E' stato possibile identificare, le aree di intersezione e deformazione durante le sedute di terapia ed un modello di deformazione, mediante la variazione del centro di massa tra le sedute di terapia ed un punto di origine arbitrario.

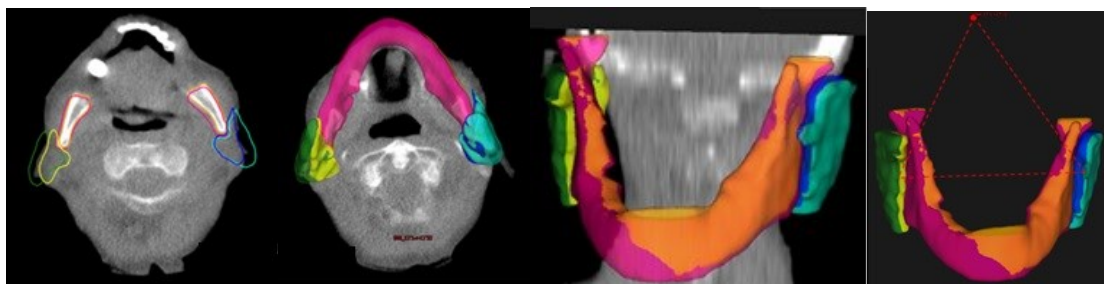


Figura 78: Simulazione biomeccanica 3D del movimento del centro di massa delle parotidi

In particolare, utilizzando le coordinate spaziali DICOM assolute (x, y, z) del centro di ogni parotide durante le singole sedute, è possibile calcolare i vettori $|\vec{d}_1|$ e $|\vec{d}_2|$ congiungenti il centroide della ROI. Riferendosi all'origine del sistema individuata da un punto certo e comune delle immagini (es. Congiunzione dei marker apposti sul paziente), è possibile calcolare l'angolo ϑ tra i vettori e la distanza $|\vec{d}_{12}|$ tra il centro di ogni parotide. Tramite queste informazioni possiamo calcolare l'area A del triangolo (Origine, P1, P2), ed i versori \widehat{d}_1 e \widehat{d}_2 dei vettori \vec{d}_1 e \vec{d}_2 .

Idealmente possiamo creare un modello per le parotidi, senza considerazione della forma, ma considerandone la massa. Infatti per ogni ROI possiamo identificare il centroide della forme, in modo automatico e calcolare il semilato rispetto all'origine dell'immagine, nel piano 3D.

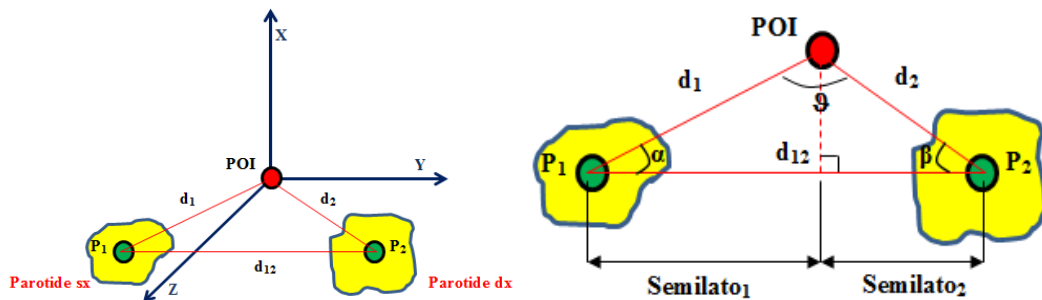


Figura 79: Modello di simulazione del centro di massa delle parotidi

Definite le coordinate POI (x0, y0, z0), P1 (x1, y1, z1), P2 (x2, y2, z2), possiamo calcolare le distanze

$$|\vec{d}_1|(POI, P_1) = \sqrt{(x_1 - x_0)^2 + (y_1 - y_0)^2 + (z_1 - z_0)^2}$$

$$|\vec{d}_2|(POI, P_2) = \sqrt{(x_2 - x_0)^2 + (y_2 - y_0)^2 + (z_2 - z_0)^2}$$

e la distanza tra le parotidi come

$$|\vec{d}_{12}|(P_1, P_2) = \sqrt{(x_2 - x_1)^2 + (y_2 - y_1)^2 + (z_2 - z_1)^2}$$

Mediante l'angolo tra i vettori \vec{d}_1 e \vec{d}_2 e dalla definizione di prodotto scalare:

$$\cos(\widehat{d_1 d_2}) = \frac{\vec{d}_1 \cdot \vec{d}_2}{|\vec{d}_1| \cdot |\vec{d}_2|} = \frac{(x_{d1} \cdot x_{d2} + y_{d1} \cdot y_{d2} + z_{d1} \cdot z_{d2})}{|\vec{d}_1| \cdot |\vec{d}_2|} \text{ e } \vartheta = \cos^{-1} \left[\frac{(x_{d1} \cdot x_{d2} + y_{d1} \cdot y_{d2} + z_{d1} \cdot z_{d2})}{|\vec{d}_1| \cdot |\vec{d}_2|} \right]$$

i versori \vec{d}_1 e \vec{d}_2 saranno:

$$\widehat{d}_1 = \frac{(x_{d1}, y_{d1}, z_{d1})}{|\vec{d}_1|} \text{ e } \widehat{d}_2 = \frac{(x_{d2}, y_{d2}, z_{d2})}{|\vec{d}_2|}$$

L'area del triangolo compreso tra il POI e i punti P1 e P2 si calcola con la seguente formula:

$$A = \frac{1}{2} |\vec{d}_1| \cdot |\vec{d}_2| \cdot \sin \vartheta$$

Mediante il calcolo dei semilati e ricorrendo al teorema del coseno o di Carnot:

$$Semilato_1 = d_1 \cdot \cos \alpha = d_1 \cdot \frac{d_1^2 + d_{12}^2 - d_2^2}{2d_1 d_{12}} \text{ e } Semilato_2 = d_2 \cdot \cos \beta = d_2 \cdot \frac{d_2^2 + d_{12}^2 - d_1^2}{2d_2 d_{12}} = \frac{d_2^2 + d_{12}^2 - d_1^2}{2d_{12}}$$

Considerando la popolazione di pazienti analizzata è possibile ottenere i grafici sottostanti, che dimostrano che l'utilizzo del centro di massa come strumento di valutazione del movimento, risulta molto limitativo, nonostante l'accuratezza con cui è possibile creare un modello con buona approssimazione.

Come si evince dai grafici gli spostamenti millimetrici del centro di massa delle parotidi non necessariamente corrispondono ad una corretta valutazione della dose distribuita in essi. In essi sono riportati anche gli spostamenti massimi e minimi delle parotidi. Come accennato, dall'andamento medio della differenza tra i semilati di ogni parotide

è possibile quantificare nei pazienti H&N lo spostamento effettivo medio di ogni parotide rispetto alla seduta iniziale, che viene presa come riferimento durante il ciclo di terapia e i valori massimi e minimi che queste possono assumere in un campione statistico di pazienti.

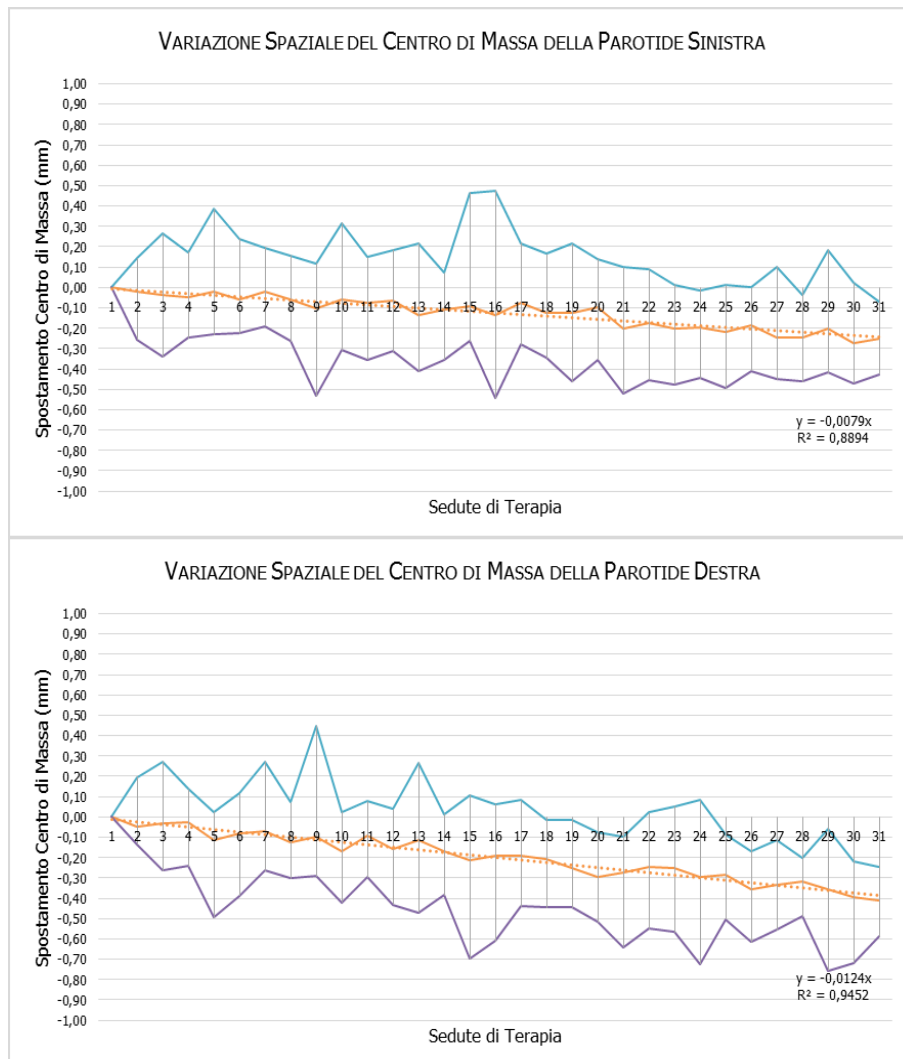


Figura 80: Variazioni spaziali del centro di massa delle parotidi

Gli spostamenti sono molto limitati e contenuti e probabilmente dovuti a roto-traslazioni della mandibola e del capo durante il setup, piuttosto che non a vere e proprie traslazioni meccaniche dell'organo.

Nello specifico, probabilmente la valutazione mediante il centro di massa di organi a elevata variazione di forma, ma limitato spostamento, dovuto a barriere anatomiche, probabilmente non si rivela ottimale. Metodi più solidi per la verifica e studio sono probabilmente ottenibili mediante reti neurali che considerino le variazioni volumetrica e dosimetrica e/o studi di biomeccanica avanzata che includano funzioni non lineari per il calcolo delle forme e del movimento, ad esempio mediante COMSOL.

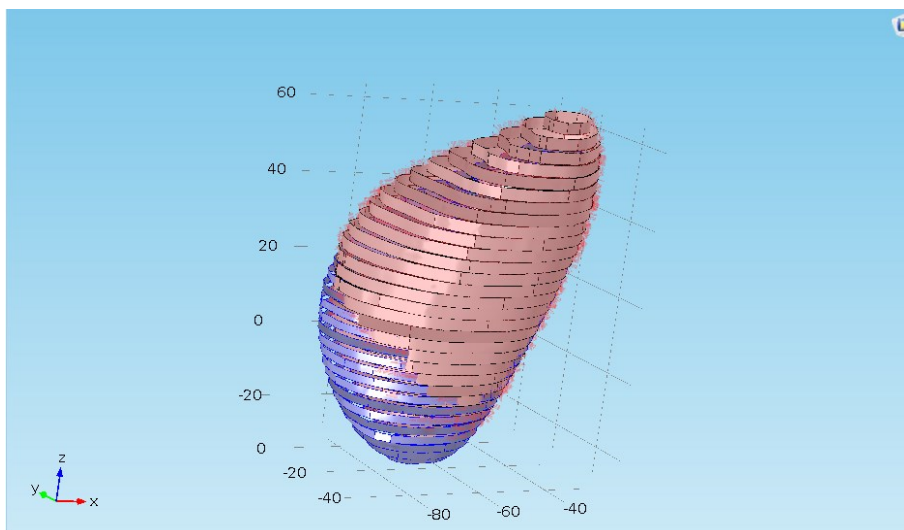


Figura 81: Simulazione biomeccanica di movimento del rene nelle fasi respiratorie 40% e 70%

A tal proposito si riporta un approccio sperimentale, nel caso di un rene acquisito mediante 4DCT e ricostruito con tecniche di segmentazione e conversione di file *.*stl*, nelle fasi respiratorie addominali del 40% e 70%. Tale approccio è in stadio di ricerca (non ultimata) mediante software avanzati di simulazione FEM e multi-fisica che potrebbero consentire di valutare le aree specifiche di movimento di ogni singolo punto di tessuto, includendo non solo la forma e il centro di massa, ma anche le caratteristiche fisiche, quali densità e elasticità del tessuto e simularne il movimento mediante formule e sistemi complessi o l'interazione con l'ambiente (tessuti) circostanti.

7 METODI PREDITTIVI

Quando parliamo di metodi predittivi, introduciamo necessariamente il campo delle analisi statistiche e del *Data Mining*. In ambito scientifico e clinico il ricorso a reti neurali e analisi epidemiologiche ricopre un ruolo strategico nell'ambito delle ottimizzazioni economico-sanitarie e nell'ambito degli sviluppi della medicina. Infatti recentemente queste metodiche sono applicate a trials e studi multi-centrici per la verifica e la dimostrazione della appropriatezza ed efficacia delle metodiche cliniche.

In ambito diagnostico terapeutico i metodi predittivi e statistici, sono utilizzati per coadiuvare i professionisti nella scelta più appropriata o per la verifica e il confronto di campioni statistici significativi di popolazioni di pazienti.

La raccolta di questi dati, tramite *data-mining*, l'automazione dei processi e la creazione di database di larghe dimensioni diviene fondamentale e strategica per l'attuazione.

Nel caso della ricerca riportata lo sviluppo di una infrastruttura dedicata e l'ottimizzazione di codici e processi è divenuta indispensabile. Nella Adaptive RT e nella radioterapia oncologica moderna, dove immagini quotidiane e variazioni anatomiche e dosimetriche sono identificabili come intra e inter frazione, sono stati sviluppati codici e metodiche di raccolta automatizzati.

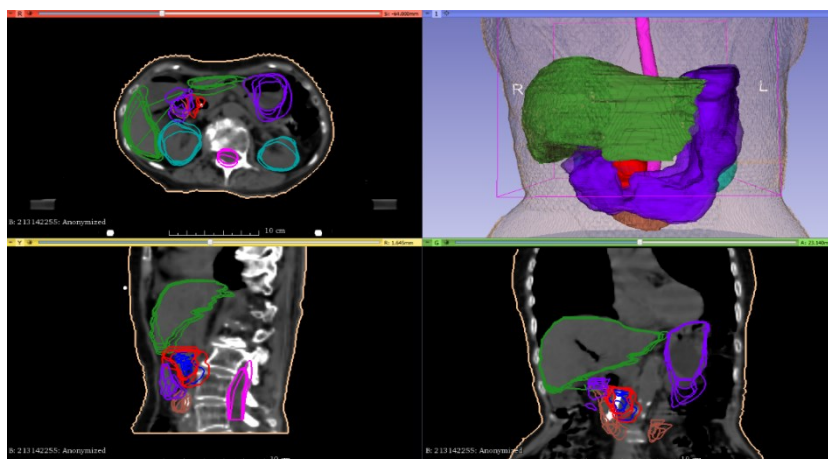
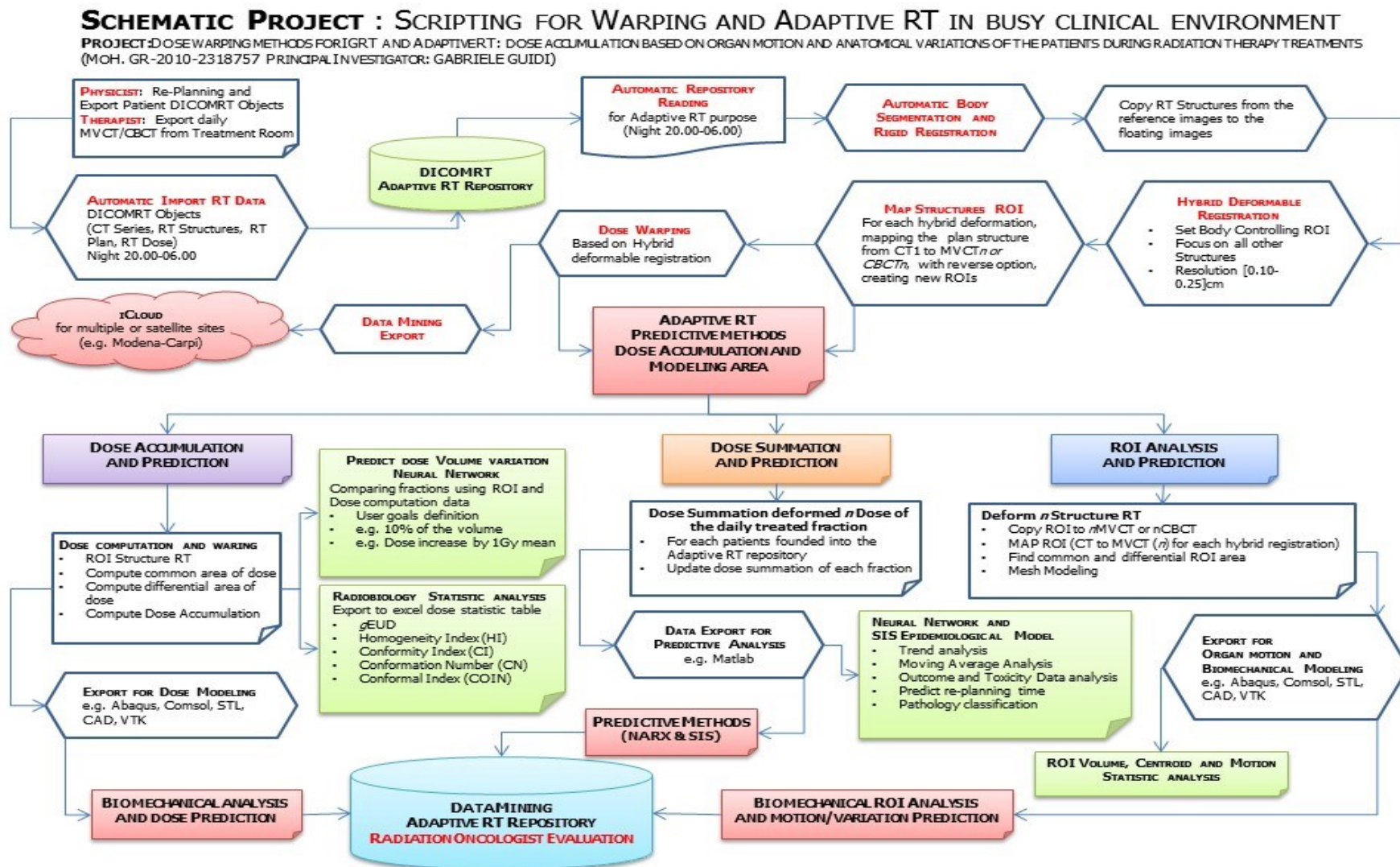


Figura 82 Esempio di studi DICOM e informazioni tridimensionali per modeling

Molte delle informazioni sono utilizzabili per scopi di tipo epidemiologico, *modeling* o per il calcolo e la stima della dose in paziente, utilizzando metodiche di dose summation o dose accumulation. Nello schema di seguito riportato sono definiti gli sviluppi e la raccolta organizzata dei dati dei pazienti effettuata per costruire un network per Adaptive RT. Tali dati sono di tipologie diverse. Immagini, strutture, piani di trattamento, dosi e analisi statistiche convogliano in un unico *repository* atto alla raccolta e allo sviluppo dei modelli biomeccanici. La raccolta organizzata delle informazioni consente lo sviluppo e l'apprendimento delle reti neurali, la costruzione dei modelli epidemiologici necessari per ottimizzare le attività di Adaptive RT

Per raccogliere moli di dati su larga scala, si rende necessaria l'automazione di molti processi, mediante *scripting*. A tal proposito il ricorso a linguaggi di programmazione e analisi quali *Python* e *MATLAB*[®] consentono l'interfaccia con i sistemi di pianificazione e i sistemi di acquisizione in modo automatico.

7.1 PROGETTO: DOSE WARPING METHODS PER IMAGE-GUIDED RT E ADAPTIVE RT



Per far fronte alle necessità della Adaptive RT, la fonte di dati principali sono le informazioni DICOMRT proveniente dai piani di trattamento e dalle immagini di setup e verifica (MVCT e CBCT) durante ogni seduta di terapia. I LINAC e la Tomotherapy, consentono l'invio degli studi di setup quotidiana mediante semplice export DICOM. Mediante software Adaptive RT si esegue il ricalcolo delle dosi distribuite nelle singole MVCT quotidiane eseguendo alcune operazioni manuali di richiamo (*retrieve*) ed operando il calcolo mediante batch. Durante la notte il cluster della Tomotherapy utilizza i dati del piano di trattamento per ricalcolare la dose distribuita sulle immagini MVCT. Nel giorno successivo l'operatore (tipicamente della fisica medica) esegue l'export ad un *repository* installato nel TPS (Treatment Planning System) che provvederà alla co-registrazione rigida e deformata delle immagini. Tale processo è automatizzato mediante una lettura notturna delle cartelle e l'avvio dei file di batch mediante programmi di schedulazione automatica. Come detto le immagini acquisite mediante sistemi CBCT e MVCT presentano significative differenze in termini di estensione cranio caudale. Tipicamente nelle immagini di pianificazioni, viene incluso un più ampio range di scansioni assiali, atte a garantire la presenza completa degli organi di interesse e dei target di trattamento, ma nello stesso tempo la valutazione di possibili altre invasioni tumorali identificabili durante la fase di stadiazione e contornamento.

Per il trattamento, al fine di garantire la dose minore possibile al paziente o per ragione di dimensione dei detector di acquisizione, molto spesso solo le zone di interesse al trattamento (PTV) e gli organi principali o di particolare interesse (OARs) sono inclusi nella scansione. Per tale motivo si rende necessaria, la creazione di una struttura body sulle scansioni di posizionamento, atte a definire le condizioni al contorno dell'algoritmo di registrazione, quali le dimensioni delle matrici di registrazione e dove siano i limiti di campo deformabile.

Tali attività richiedono quindi la creazione di *scripting* automatici atti a garantire una diminuzione delle attività ripetitive degli operatori. Effettuate le creazioni delle ROI esterne e definito il campo delle matrici, sono stati sviluppati *script* automatici di co-registrazione rigida, che utilizzano codici e algoritmi di *mutual information* o modalità ibride a seconda delle tipologie di immagini da co-registrare.

Una volta definite le matrici di lavoro tra i set di immagine, i set di ROI presenti nel piano di trattamento sono copiati sfruttando queste matrici da un set detto *reference* (primario) ad un set detto *floating* (secondario). Le immagini sono poi deformate utilizzando gli algoritmi ibridi di deformazione delle matrici, avendo cura di focalizzare l'attenzione in particolare sulle strutture. Le deformazioni sono effettuate con risoluzioni tipicamente di 0.25 cm. Con l'introduzione delle GPU (*NVIDIA GTX Titan Black*), è stato possibile effettuare co-registrazioni elastiche con risoluzioni di 0,10 cm, riducendo sensibilmente i tempi di lavoro. Si riporta la tabella delle operazioni e dei tempi necessari, confrontando approcci manuali, e le performance delle CPU e delle GPU

Fasi Adaptive RT	Metodo Manuale CPU (min.)	Metodo Automatico CPU (min.)	CPU Time Gain	Metodo Automatico GPU (min.)	GPU Time Gain
DICOMRT Import Rigid Image Registration Copy ROI	50	30	40%	12	76%
Deformable Image Registration Mapping ROI	240	180	25%	62	74%
Dose Deformation	50	40	20%	30	40%
Statistical Data Estrapolation	350	60	83%	28	92%
TOTAL	690	310	168%	132	282%

Tabella 5: Confronto delle metodiche manuali e automatizzate mediante CPU e GPU

Tali dimensioni garantiscono un corretto allineamento e la definizione di un DVF coerente con le dimensioni delle strutture. Frequentemente infatti viene dimenticato che molte delle strutture identificate dal medico radioterapista (es. nel caso della radiocirurgia) hanno dimensioni volumetriche molto piccole e quindi l'utilizzo di voxel sovradimensionati rispetto alle dimensioni spaziali delle ROI può portare ad inefficienti e incorrette deformazioni delle immagini. Le strutture sono poi mappate tra un'amatrice e le altre in modo invertibile. Tale condizione consente di passare da una immagine a un'altra utilizzando la matrice inversa. Questo stratagemma consente quindi la mappatura di infiniti oggetti sulle diverse immagini e quindi l'utilizzo delle stesse informazioni ottenute dalle immagini, per deformare le dosi di trattamento.

Come detto nel capitolo del *dose accumulation* e del *dose summation*, il *warping* delle dosi è molto dibattuto.

In ogni caso l'utilizzo di codici e algoritmi matematici, consente di operare con ragionevole utilizzo tale possibilità. Tale processo consente di identificare quale dovrebbe essere la matrice dosimetrica necessaria per il trattamento, basandosi sulle condizioni reali del paziente.

In ambito Adaptive RT questa attività diviene fondamentale, specie per la creazione di un nuovo piano di trattamento che possa essere erogato sul paziente nel giorno stesso o nel giorno successivo.

Le nuove apparecchiature ibride stanno sviluppando in modo accurato queste prerogative, infatti un metodo per trattare il paziente in modo corretto indipendentemente dal movimento o posizionamento degli organi nel girono di terapia, è quello di poter eseguire una immagine in tempo reale delle condizioni del paziente, associarvi le dosi previste sulla base delle deformazioni avvenute, e ricalcolare in tempo reale il piano di trattamento ottimale che possa distribuire la dose di trattamento calcolata e/o erogare multipli piani di trattamento precedentemente concepiti e congruenti con l'anatomia all'istante di trattamento.

Tali attività richiedono però elevate potenze di calcolo e la possibilità di monitorare in tempo reale la dose erogata sul paziente, al fine di poter limitare le fasi di Quality Assurance del trattamento, generalmente effettuate mediante fantocci e camere a ionizzazione.

Ottenute le informazioni inerenti le immagini, i contorni dei target e degli organi a rischio, i piani di trattamento, la configurazione dei parametri fisici ed infine le dosi erogate e deformate per ogni paziente e trattamento, è possibile estrapolare i dati numerici di queste attività e importarli in un *data-mining* (sia esso *iCloud* o fisico) per allenare e sviluppare:

- Reti neurali e i sistemi epidemiologici
- Sommare le dosi o stimare l'accumulo di dose nei singoli voxel
- Studiare le evoluzioni del paziente per motivi radiobiologici o biomeccanici

Se ci focalizziamo sulle fasi di dose accumulation, il nostro obiettivo è quello di accumulare in modo corretto la dose erogata in un singolo voxel, indipendente da dove questo sia spazialmente localizzato. Purtroppo per effettuare queste attività è necessario l'utilizzo delle deformazioni giorno per giorno. È possibile sommare tutte le dosi delle singole giornate di trattamento in due modalità:

1. Ricalcolando le dosi sulle MVCT o CBCT di setup
2. Deformando le immagini e accumulando la matrice di dose calcolata sulle immagini

Il primo caso è più accurato, ma non necessariamente il più preciso, infatti le dosi possono essere accumulate su una seduta specifica di terapia, ma difficilmente tali dosi sono poi sommabili aritmeticamente senza introdurre trasformate non lineari o sistemi non lineari. Ovviamente se tale seduta presenta differenze anatomiche significative, tali dosi non saranno realmente rappresentative della dose erogate al singolo voxel di tessuto biologico.

Nel secondo caso, invece cerchiamo di sopperire al calcolo di dose specifico su immagini con problematiche descritte, deformando le stesse e identificando quali dosi dovrebbero essere state erogate sul singolo voxel biologico. In questo caso l'accuratezza potrebbe essere inferiore al caso precedente in caso di ampie variazioni anatomiche e di movimento, ma potremmo tener conto delle molteplici deformazioni che avvengono durante le diverse sedute di terapia

Rimane quindi evidente che questi processi sono una buona approssimazione di quanto accade in termini teorici ai singoli elementi cellulari dei volumi interessati delle radiazioni, ma non si può in modo assoluto dichiarare la dose percepita da questi, se non nel caso del *dose tracking* della singola seduta di terapia dove il calcolo è effettuato sulle reali condizioni anatomiche del paziente

Deve comunque essere chiarificato che nel caso di organi seriali e nel caso delle dosi massime percepite dall'organo nel singolo voxel tali dati potrebbero essere determinanti (es. nel caso di re-irradiazioni), mentre nel caso di dosi medie o a specifici volumi (es. organi paralleli), le dosi erogate al singolo voxel rivestono una minor importanza e la funzionalità dell'organo stesso potrebbe compensare un temporaneo non funzionamento dello stesso. Basti pensare agli studi di funzionalità polmonare e/o alla presenza di cavità polmonari

La parte radiobiologica non può quindi prescindere da una indagine clinica e una analisi anamnestica dei dati del paziente. Negli studi recenti queste tipologie di analisi possono essere effettuate mediante *features* o correlando dati di tossicità. Nel caso specifico il ricorso a studi di radiobiologia o di indici dosimetrici (es. Conformity Index, Homogeneity Index, gEud, ecc.), possono contribuire allo sviluppo di modelli teorici e radiologici.

Nel nostro caso l'integrazione con dati di tossicità sono molto più semplici, poiché la quasi totalità dei pazienti è sottoposta a visita e quindi conseguentemente sono possibili correlazioni su larga scala e numeri elevati. Tali attività sono tipiche di trials clinici e sono stati ripresi nel nostro caso e sviluppati per identificare possibili correlazioni tra dosi percepite e/o volumi interessati di organi.

Deve comunque essere specificato che la tossicità radioterapica con l'avvento della VMAT, IMRT e Tomotherapy è significativamente ridotta e che l'utilizzo delle nuove metodiche *Image-Guided* e pianificazione avanzata consentono di ottenere piani di trattamento sensibilmente conformati al target, e con moderato interesse delle strutture anatomiche dei tessuti sani.

Per tale motivo molti dei *constraints* impostati a livello internazionale sono sistematicamente rispettati nei piani di trattamento, prima che il paziente sia sottoposto a terapia.

A tale proposito lo sviluppo delle reti neurali e dei modelli biomeccanici, consente di individuare pazienti specifici e di ridurre la casistica che veramente necessita di procedure di Adaptive RT o ripianificazione giornaliera del trattamento. Per operare queste tipologie di analisi abbiamo utilizzato tecniche di *dose accumulation* e tecniche di co-registrazione deformata

Come nel caso precedente, le informazioni sono inserite in un *repository* che consente l'estrazione dei dati in modo automatico, la creazione di *script* specifici consente la possibilità di acquisire i dati dosimetrici e le coordinate delle singole *mesh* dei tessuti contornati.

Mediante tali informazioni oggi sono stati sviluppati due metodi predittivi, il primo basato su sistemi e reti neurali, il secondo su valutazioni epidemiologiche

7.2 SCRIPTING AUTOMATION

Tutti i processi descritti, portano alla realizzazione del progetto e l'infrastruttura network creata per l'automazione e la raccolta dei dati (*data-mining*) mediante *scripting python*, che si interfaccia direttamente con alcuni degli strumenti e dei *treatment planning system* utilizzati.

Nella pratica quotidiana senza l'utilizzo degli *script* non sarebbe possibile attuare processi così complessi e l'impiego delle attrezzature sarebbe limitato a queste attività. A tale scopo la possibilità di introdurre automazioni attraverso codici e *scripting*, consente anche all'utente inesperto di attuare attività molteplici. La possibilità di eseguire gli *script* in modalità notturna o mediante l'avvio manuale al termine delle attività di routine fisico-clinica, consente lo sfruttamento delle risorse tecnologiche durante tutto il giorno. In particolare è possibile utilizzare tutte le risorse HW e SW al pieno del loro potenziale

Durante gli anni di ricerca con l'avvento delle GPU il processo si è velocizzato esponenzialmente. Fino al 2014 l'infrastruttura era dotata solo i software che agiva tramite la CPU. Tra il 2014 e il 2015, l'avvento delle GPU e la semplificazione del codice, sui sistemi certificati clinici, ha permesso di ridurre il tempo di un fattore 10. Tale riduzione ha portato anche alla possibilità di aumentare la risoluzione durante le fasi di deformazione elastica ed estrapolazione delle *mesh*, nonché della raccolta statistica dei dati. Questo ha consentito di raggiungere risoluzioni delle matrici di deformazioni pari a 0.1 cm senza avere problematiche e malfunzionamenti dei sistemi (*crash*) e acconsentendo la possibilità di estendere le metodiche di Adaptive ad un numero elevato di pazienti.

Il linguaggio usato per gli *script*, *IronPython*, è la versione *.NET* di *Python* e possiede le seguenti caratteristiche:

1. Linguaggio completo di programmazione (semplice e documentato), open-source e di alto livello.
2. Essendo integrato con *Microsoft .NET Framework* e *Windows Presentation Foundation (WPF)*, permette di creare e visualizzare finestre con componenti grafici.

Offre accesso a tutte le capacità del sistema operativo, così come alle altre applicazioni (es. creare report *pdf*, scrivere file di testo e interfacciare altre applicazioni come *Microsoft Excel*[®], *SPSS*[®] o *MATLAB*[®]), e consente di comunicare e interfacciare computer e sistemi di infrastrutture informatiche miste.

È un linguaggio dinamico, compie molte operazioni durante il tempo di esecuzione, piuttosto che durante il tempo di compilazione, risultando più veloce rispetto ai linguaggi statici come il *C* e *C#*. L'accesso *SQL* ai dati, consente di creare relazioni e interfacce dirette con i sistemi di analisi statistica. L'implementazione e la traslazione della ricerca sarebbe possibile anche a livello nazionale, indipendentemente dai sistemi utilizzati.

Già oggi sono state messe in campo e sviluppate collaborazioni e integrazioni a livello nazionale, che permettono lo scambio dei dati e l'analisi mediante gli stessi principi utilizzati dal centro di riferimento di Modena e descritti nell'elaborato. Tali confronti hanno permesso di dimostrare la solidità del sistema e delle reti predittive e la possibilità di attuare un *data-mining* nazionale, senza particolari esigenze di infrastrutture complesse.

Di seguito sono riportate le tabelle con gli *script* implementati nel network e le descrizioni delle peculiarità di ogni singolo codice.

	SCRIPTS	DESCRIZIONE
SCRIPTS PER AUTOMAZIONE DEI PROCESSI DI ADAPTIVE RT E DATA-MINING	<i>ImportPatient_WithoutRTPLAN.py</i>	Importa in ordine di data tutte le serie d'immagini del paziente in base al filtro impostato (es. PatientID), tranne il file RTPLAN.
	<i>RigidRegistration.py</i>	Esegue la co-registrazione rigida tra gli esami del paziente, impostando la CT 1 come target image set e la CT n-esima come source image set. Inoltre, nella co-registrazione sono permesse le rotazioni e l'algoritmo si focalizza sulle ossa nelle immagini coinvolte.
	<i>RigidRegistration_NoRotations.py</i>	Esegue la co-registrazione rigida, bloccando le possibili rotazioni delle immagini coinvolte.
	<i>RigidRegistration_NoRotations_NoFocusOnBone.py</i>	Esegue la co-registrazione bloccando le possibili rotazioni e senza focalizzarsi sulle strutture ossee.
	<i>CopyROI.py</i>	Copia le ROI dalla prima seduta a tutte le altre.
	<i>HybridDeformation_CC.py</i>	Esegue la deformazione ibrida, con algoritmo di cross-correlazione, tra gli esami del paziente.
	<i>HybridDeformation_CCMixedMI.py</i>	Esegue la deformazione ibrida, con algoritmo misto di cross-correlazione e mutual information, tra gli esami del paziente.
	<i>HybridDeformation_MI.py</i>	Esegue la deformazione ibrida, con algoritmo di mutual information, tra gli esami del paziente.
	<i>MapRoiReverse.py</i>	Esegue il Map ROI inverso al campo di deformazione, tra le CT della deformazione ibrida.
	<i>MapRoiReverse_NoAbort.py</i>	Esegue il Map ROI inverso e non interrompe il processo, nel caso in cui ci sia qualche errore nel campo di deformazione.
	<i>GetDoseStatistics_db.py</i>	Estrapola in un file .txt le dosi e i volumi (dati relativi al secondo workspace layout) della tabella Dose Statistics del software e aggiunge alcune colonne necessarie per la statistica.
	<i>GetDoseStatistics_solo_dosi.py</i>	Estrapola solo le dosi contenute nella tabella Dose Statistics scrivendole in un file di testo.
	<i>GetDoseStatistics_dosi_volumi.py</i>	Estrapola dosi e volumi contenuti nella tabella Dose Statistics scrivendoli in un file di testo.
	<i>ImportScriptInFolder.py</i>	Importa in successione gli script indicati all'interno del listato del programma. Inoltre, scrive un file di testo con il tempo totale di esecuzione.
SCRIPT DI CONTROLLO	<i>RotationValue.py</i>	Calcola l'angolo di rotazione tra le immagini co-registrate, attraverso la matrice di rotazione delle stesse. I valori degli angoli di rotazioni vengono scritti in un file di testo per il successivo controllo.
	<i>RotationValue.py</i>	Calcola l'angolo di rotazione tra le immagini co-registrate, attraverso la matrice di rotazione delle stesse. I valori degli angoli di rotazioni vengono scritti in un file di testo per il successivo controllo.
	<i>RotationValue.py</i>	Calcola l'angolo di rotazione tra le immagini co-registrate, attraverso la matrice di rotazione delle stesse. I valori degli angoli di rotazioni vengono scritti in un file di testo per il successivo controllo.
SCRIPT DI DOSE E ADAPTIVE RT	<i>Delete_deformed_doses.py</i>	Cancella tutte le dosi deformate
	<i>Delete_mapped_rois.py</i>	Cancella tutte le ROIs deformate
	<i>Dose_deformation.py</i>	Effettua la deformazione di dose sulla base dei DVF ottenuti dal warping delle strutture
	<i>ExpandGridToCoverRTDose.py</i>	Espande la griglia di deformazione per includere tutti i volumi
	<i>ImportPatient.py</i>	Importa in automatico i file DICOMRT del nuovo paziente
	<i>ImportScriptInFolder.py</i>	Lancia più script in serie
	<i>MapROI.py</i>	Effettua il mapping ROI reverse
	<i>OneClick-ART.py</i>	Riunisce tutti i singoli script: dall'import, alla co-registrazione, alla deformazione, all'analisi, all'export dei dati. Lanciato in modalità batch notturna, consente di ottenere i dati il mattino. Con le GPU le analisi sono abbastanza immediate, conviene verificare i risultati di ciascuna operazione per evitare bias (i.e. rototraslazioni anomale)
	<i>RigidRegistration.py</i>	Effettua la Co-Registrazione rigida
	<i>ROI_disp_exp_speed.py</i>	Dedicato al modello epidemiologico SIS, consente di esportare come .txt i vertici e i displacements di tutte le ROIs deformate
	<i>ROI_displacement_export.py</i>	Analizza una sola ROI alla volta e ne riporta i dati fondamentali per il SIS
	<i>RotationValue.py</i>	Stampa a video gli angoli di rotazione delle registrazioni rigide
	<i>Update_ROI_voxel.py</i>	Update voxel dopo deformazione, Consente l'aggiornamento dei dati dosimetrici dei singoli voxel dopo dose accumulation
	SCRIPT GENERICI	<i>CopyROI.py</i>
<i>Delete_all_doses.py</i>		Elimina tutte le dosi deformate calcolate nel modulo "Dose evaluation".
<i>New_console.py</i>		Apri una nuova sessione del TPS.
<i>GetPatientName_Id.py</i>		Interroga il database dei pazienti e restituisce in output i nomi e gli ID dei pazienti.

Tabella 6: Elenco scripts implementati a supporto del network e del progetto

7.2.1 LIMITI DELL'AUTOMAZIONE

Mediante *scripts* è possibile analizzare una grande quantità di pazienti in tempo reale, o sfruttando risorse computazionali durante le ore notturne, ma accanto ai vantaggi dell'automazione, è necessario riportare anche alcuni svantaggi o criticità, apparsi durante lo studio e che possono portare a valutazioni qualitative e quantitative errate e pericolose nel percorso radioterapico, se non doverosamente controllate da parte dei professionisti.

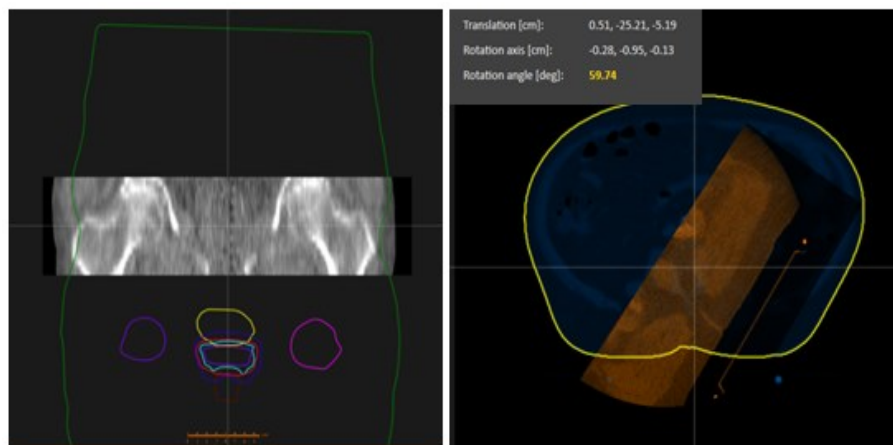


Figura 83: Esempio di co-registrazione rigida errata con angolo di rotazione di 60°

In figura sono evidenti le problematiche di co-registrazione apparse durante la copia delle ROI tra i diversi dataset. Le ROI in questo caso sono copiate esternamente alle immagini, essendo limitato il campo tomografico acquisito durante le immagini di setup. Ovviamente in modo analogo il campo vettoriale e le trasformate elastiche, risulterebbero errate.

Eventuali operazioni di ART o di accumulo di dose porterebbero a significativi errori e quantificazioni inesatte della dose erogata e/o accumulata sul paziente.

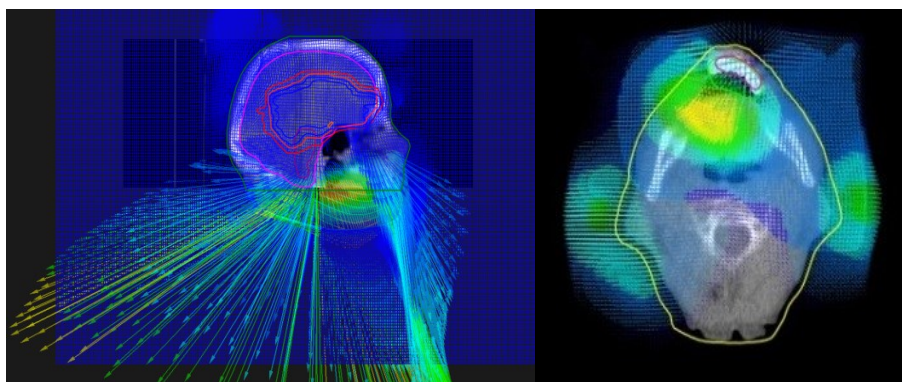


Figura 84: Errata deformazione elastica dovuta alla presenza della protesi dentarie di una protesi dentale

Il campo di deformazione risulta inappropriato in seguito alla presenza della protesi dentale che per l'elevata densità, crea anomale scale di grigi. Sulla base di quanto descritto nei capitoli di co-registrazione rigida ed elastica, si crea inevitabilmente un area vettoriale inattesa, in prossimità della mandibola. Tale errore, porta a variazioni volumetriche e dosimetriche significative della mandibola, che devono essere accuratamente valutate, al fine di evitare inappropriati sotto dosaggi o sovradosaggi delle aree del cavo orale.

In ragione delle possibili alte densità ossee e delle basse densità aeree, potrebbe risultare errato anche il calcolo complessivo della dose, o potrebbero essere suggeriti inadeguati spostamenti e/o roto-traslazioni durante le fasi di setup.

In analogia, la possibilità che parte del campo tomografico non sia stato acquisito, può generare campi vettoriali, esterni al volume di interesse, tali da generare inattese deformazioni e possibili errate valutazioni. A tal proposito si riportano alcuni esempi di casi limite, indagati durante la ricerca.

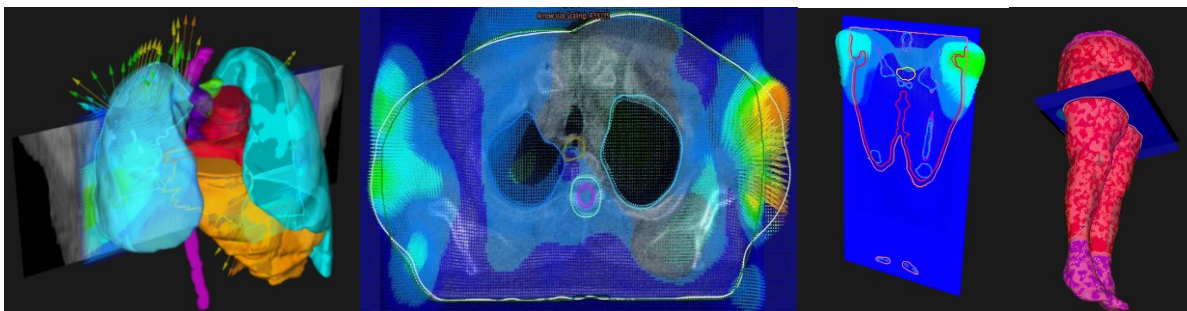


Figura 85: Deformazioni inappropriate per mancanza di Field-Of-View (FOV)

Nell'immagini sono riportate un esempi di deformazione ibrida dei polmoni e della cute, in cui il software e gli algoritmi rilevano un gradiente elevato nei livelli di grigio ai bordi dell'immagine e disegnano un campo di deformazione delle ROI al di fuori della CT di appartenenza. Tali effetti potrebbe essere correlati con dosi calcolate o deformate non appropriate e congruenti con la realtà. Nel caso sotto riportato le immagini mostrano dosi esterne o sovradosaggi in aree della teca cranica, in ragione delle differenze di imaging utilizzate o variazione delle cavità aeree.

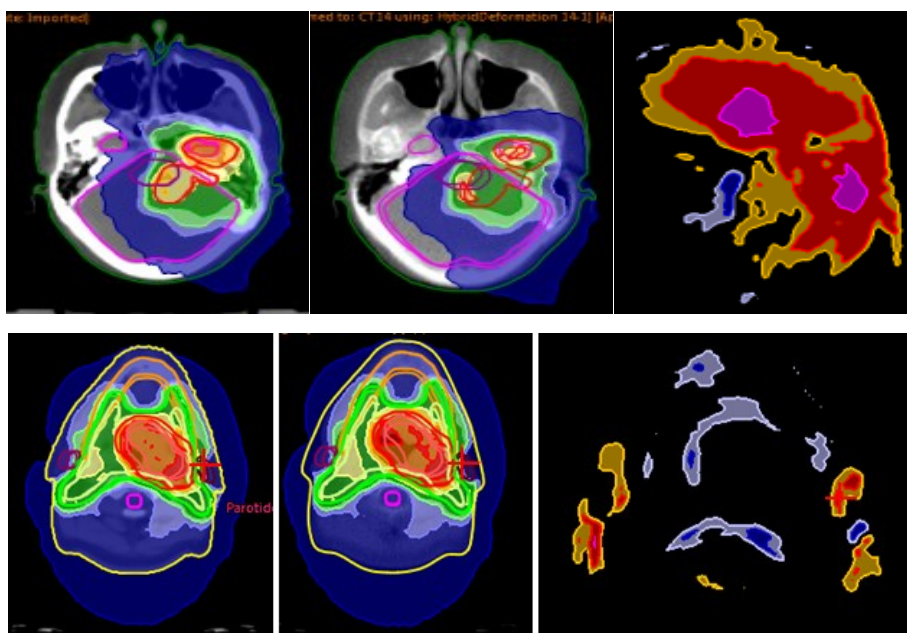


Figura 115: Variazioni delle dosi per effetto delle cavità aeree o sistemi di imaging on-board differenti (Casi Testa e Collo)

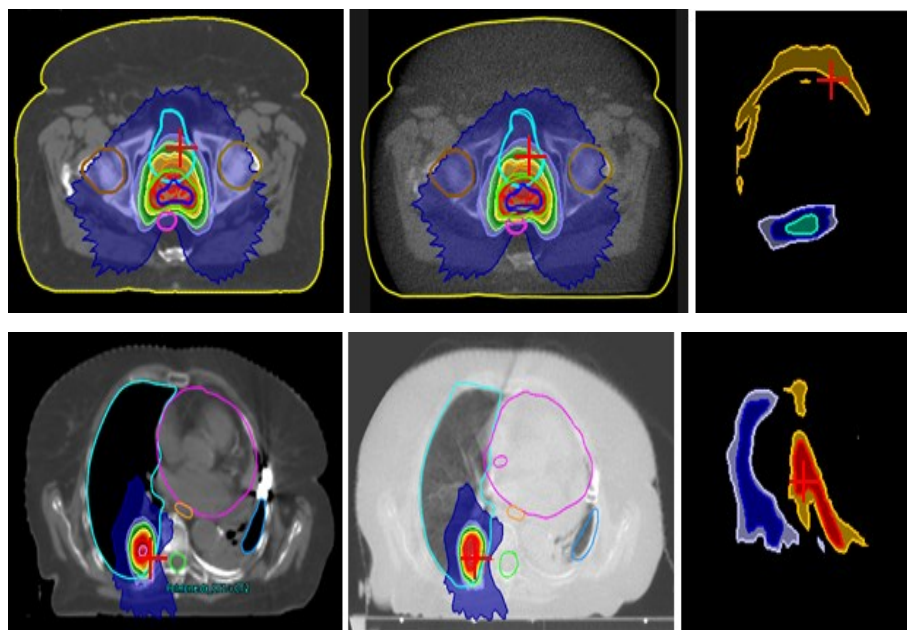


Figura 86: Variazioni delle dosi per effetto delle cavità aeree o sistemi di imaging on-board differenti (Casi Prostata e Polmoni)

In ultimo invece la densità diversa di alcune aeree può portare ad avere HU corrispondenti significativamente diverse. Il software interpreta le differenze come possibili aree di deformazioni, variando in modo significativo e inappropriato i volumi di interesse del trattamento. Tale errore può portare ad un indebito sotto-dosaggio delle aree tumorali, se non adeguatamente valutato.

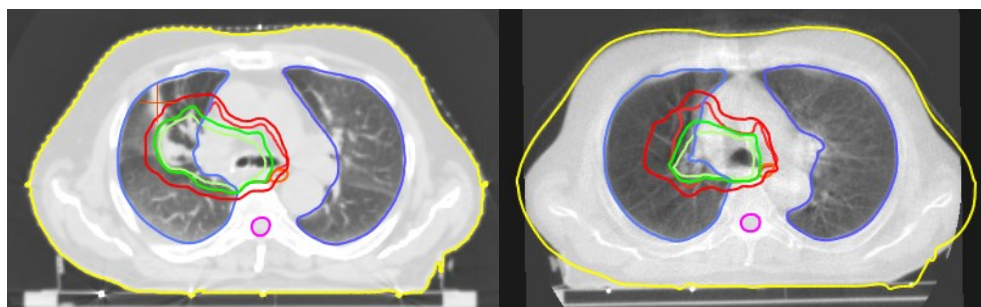


Figura 87: Variazione densitometrica in patologia SBRT polmonare non rilevata

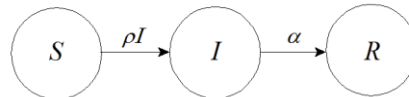
7.3 MODELLO SIS. SUSCEPTIBLE-INFECTED-SUSCEPTIBLE

Un modello epidemiologico (SIS) *Susceptible-Infected-Susceptible* può essere applicato alla radioterapia e ai trattamenti di Adaptive RT contribuendo a prevedere variazioni morfologiche. Lo sviluppo consentirebbe di implementare metodi predittivi che permettano l'utilizzo della Adaptive RT anche a centri con limitate risorse umane e tecnologiche, estendendo la possibilità di effettuare trattamenti di qualità ad un numero elevato di pazienti.

L'idea prende origine dal modello SIR (*Susceptible-Infected-Recovered*) che considererà la possibilità di curare l'individuo. Nel nostro caso sarebbe prematuro, in quanto la natura morfologica del voxel potrebbe non essere identificabile durante il trattamento. Tale prerogativa potrebbe essere invece implementato utilizzando strumenti di *imaging online*, quali LINAC equipaggiati con MRI oppure con strumenti di *imaging on-board* e mezzi di contrasto (es. farmaci radiosensibilizzanti delle aree specifiche).

7.3.1 SIR-HEAT TRANSFER MODEL SIMULATION

Alcuni autori hanno proposto modelli analoghi per studiare le popolazioni afferenti agli ospedali e individuare possibili migrazioni di individui e malattie in un'area geografica. Detto modello è definito SIR (*Susceptible-Infected-Recovered*) e può essere rappresentato dallo schema che segue.



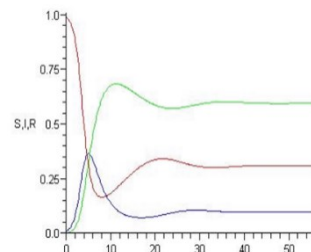
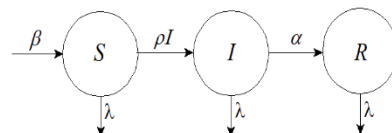
Matematicamente esprimibile dalle relazioni:

$$\frac{dS}{dt} = -\rho SI ; \frac{dI}{dt} = \rho SI - \alpha I ; \frac{dR}{dt} = \alpha$$

deve rispettare l'equazione $S + I + R = 1$, in cui S è la frazione di popolazione *Susceptible*, I è la frazione di popolazione *Infected*, R è la frazione di popolazione *Recovered*, ρ è il rateo di infezione e α il rateo di rimozione. Yu Liang et.al hanno applicando il modello ad una popolazione o ad un ospedale, per cui è possibile che nuovi suscettibili giungano nello stato e quelli di tutte le classi esistenti stiano lasciando lo stato. Nel caso si definiscono le 3 nuove equazioni, nelle quali β e λ rappresentano il tempo medio di ricambio dei gruppi. Nel caso presentato dalla simulazione proposta dagli autori, risulterebbe, supponendo un tempo di ricambio pari a 14 giorni, che la malattia possa divenire endemica.

In questo modello individueremmo:

$$\frac{dS}{dt} = \beta - \rho SI - \lambda S ; \frac{dI}{dt} = \rho SI - \alpha I - \lambda I ; \frac{dR}{dt} = \alpha I - \lambda R$$



Supponiamo di schematizzare lo sviluppo di un semplice virus (es. infezione delle vie aeree) nell'ambito di una comunità e individuare aree specifiche di cura (*Zone Bianche* delle immagini a bassa conducibilità) dove per la presenza di sistemi di sorveglianza persistente o bassa densità di popolazione o basso interscambio tra le comunità, il contagio sia minimo. Il sistema o modello diviene facilmente estendibile alla fisica del trasferimento del calore, in altre parole si possono utilizzare modelli fisici reali per individuare i parametri corrispondenti di valutazione del modello SIR reale. Si schematizzano le variabili in modo equivalente. In particolare gli autori, identificano la schematizzazione seguente.

SIR HEAT-TRANSFER MODEL	MODELLO DI TRASFERIMENTO DI CALORE
Frazione della popolazione infettiva	Temperatura (T)
Variatione tasso della popolazione infettiva	Calore-flusso (Q)
Scambio di persone tra le comunità vicine	Conducibilità (k)
Strada utilizzata	Strato sottile ma molto conduttivo
Condizioni del strato (substrato)	Condizioni al contorno
Dati di sorveglianza persistente	Condizioni iniziali
Conservazione degli infettivi	La legge di conservazione dell'energia
La trasmissione di malattie infettive tra comunità confinanti è proporzionale alla differenza del loro tasso infettivo	Legge di Fourier

Tabella 7: Modello SIR Heat-Transfer

Descrizione matematica del SIR-HT:

$$\rho C_p = \frac{\partial_i(X, t)}{\partial t} + \nabla \cdot (-K(X)\nabla_i(X, t)) = Q_{inf} - Q_{rec}$$

$$Q_{inf} = \beta(X)s(X, t)i(X, t)$$

$$Q_{rec} = \gamma(X)i(X, t)$$

dove $\beta(X)$ è la localizzazione dell'infezione, $\gamma(X)$ è il rate dei rimossi, ρ è la densità di popolazione, C_p è capacità di infezione, Q_{inf} è l'incremento infettivo del contagio, Q_{rec} è il decremento dato dai *recovered*, $\nabla \cdot (-K(X)\nabla_i(X, t))$ è la componente di interconnessione tra le comunità e K è il fattore di scambio tra le comunità e/o i gruppi.

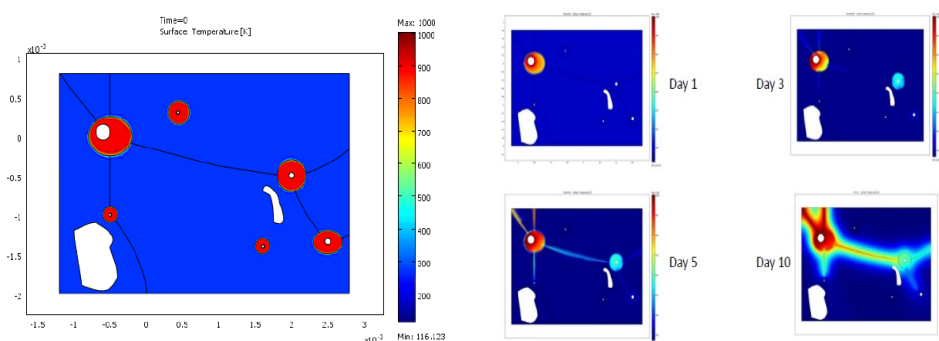


Figura 88: Schematizzazione grafica di un modello Heat-Transfer

Risulta evidente come sia possibile determinare stime di propagazione ricorrendo a parametri fisici equivalenti.

7.3.2 MODELLO SIS NELLA PRATICA CLINICA (TARGET E ORGANI A RISCHIO)

In analogia a quanto descritto per il SIR, è stato sviluppato un modello epidemiologico, assumendo che gli individui di una popolazione, siano identificati con i voxel appartenenti ad un singolo organo. Per limitare il numero di variabili si impone che il numero di voxel appartenenti a quello stesso organo siano di fatto sempre costanti, ovvero non vi siano nascite e/o variazioni degli elementi. In un futuro il modello potrebbe poi essere espanso e ottimizzato, per considerare anche variazioni volumetriche e/o cambiamenti cellulari dei voxel.

Tale condizione al contorno ci permette anche di utilizzare i sistemi di ricostruzioni delle mesh delle singole aree di dei singoli contorni, nei quali i triangoli (o tetraedri) identificati sono in numero uguale tra uno studio CBCT o MVCT e il successivo. Questa condizione ci consente di semplificare il modello SIR e trasformarlo in un modello SIS, ovvero un modello in cui gli individui rimossi, non esistano, ma possano solamente aver cambiato stato. Con tali condizioni identificate, è possibile. L'utilizzo del modello epidemiologico, ci permette quindi di identificare movimenti e deformazioni dei singoli organi nello spazio, risolvendo probabilmente i problemi precedentemente descritti e che possono significativamente influenzare la valutazione di dose complessiva dei pazienti.

Schematicamente possiamo distinguere No.3 casi:

1. Confrontare l'evoluzione degli organi rispetto al giorno di pianificazione
2. Confrontare l'evoluzione degli organi rispetto al primo giorno di trattamento
3. Confrontare l'evoluzione degli organi giorno a giorno

Dai grafici si intuirà chiaramente, che possono essere ottenuti, No.3 modelli diversi.

Per utilizzare i dati intrinseci delle deformazioni, senza intraprendere una verifica quotidiana delle strutture, sono stati impiegati metodi *Bayesiani*, per definire la qualità delle deformazioni, sulla base del giudizio degli esperti. Le reti di valutazione sono brevemente descritte nei paragrafi successivi.

7.4 VALUTAZIONE BAYESIANA DELLE DEFORMAZIONI D'ORGANO

7.4.1 TEOREMA DELLA PROBABILITÀ TOTALE:

Dati due eventi A e B , se questi non sono a due a due incompatibili, si deve tenere conto delle loro intersezioni. In particolare, la probabilità di unione di due eventi A e B (ovvero la probabilità che si verifichi almeno uno di essi), in generale, è pari alla somma delle singole probabilità $p(A)$ e $p(B)$ diminuita della probabilità della loro intersezione:

$$p(A \cup B) = p(A) + p(B) - p(A \cap B)$$

7.4.2 TEOREMA DELLA PROBABILITÀ COMPOSTA:

Dati due eventi A e B , la probabilità che due eventi si verifichino contemporaneamente è pari alla probabilità di uno dei due eventi, moltiplicato con la probabilità dell'altro evento, condizionato al verificarsi del primo.

$$p(A, B) \text{ o } p(A \cap B) = p(A|B)p(B)$$

$$p(A, B) = p(B|A)p(A)$$

$p(A, B)$ è equivalente a $p(B, A)$ e viene detta probabilità congiunta o probabilità composta:

$p(B|A)$ è invece chiamata probabilità condizionale (o condizionata) ed è la probabilità che l'evento A si verifichi, sapendo che B si è già verificato. In altre parole, si tratta della probabilità che A sia condizionato da B , ovvero la probabilità di avere A , dato B . L'analogo vale per $p(A|B)$. La probabilità congiunta di un insieme di eventi può essere espressa come catena di probabilità condizionali:

$$p(A, B, C, D) = p(A|B, C, D)p(B|C, D)p(C|D)p(D)$$

dalla combinazione delle formule deriva direttamente il teorema di *Bayes*

$$p(A|B) = \frac{p(B|A)p(A)}{p(B)} = \frac{p(A, B)p(A)}{p(B)}$$

in cui $p(A)$ è la probabilità a priori di A , $p(A|B)$ è la probabilità a posteriori di A , dato B , $p(B|A)$ è detta verosimiglianza o 'rapporto tra i dati osservabili' ed è ciò su cui si fonda l'inferenza classica, o delle frequenze e $p(B)$ è detta 'probabilità marginale' o 'fattore di normalizzazione' ed è la probabilità di osservare B senza informazione pregressa.

Le stesse considerazioni valgono anche nel caso in cui si voglia calcolare $p(B|A) = \frac{p(A|B)p(B)}{p(A)} = \frac{p(A, B)p(B)}{p(A)}$

Il significato del teorema di *Bayes* è legato quindi all'apprendimento dall'esperienza

Dati due eventi A e B , se questi sono in qualche modo correlati, è ragionevole pensare che il sapere che uno dei due è già avvenuto possa migliorare la conoscenza della probabilità dell'altro.

7.4.3 INDIPENDENZA MARGINALE:

Due variabili A e B sono marginalmente indipendenti se $p(A|B) = p(A)$ e $p(B|A) = p(B)$, sintetizzabile con la formula $p(A, B) = p(A)p(B)$. In altre parole la conoscenza del verificarsi di uno dei due eventi non fornisce alcuna informazione sul verificarsi dell'altro. Il concetto di indipendenza non è da confondere con quello di incompatibilità: in effetti, se due eventi sono incompatibili, il verificarsi di uno dei due esclude il verificarsi dell'altro; quindi a rigore di termini essi non sono indipendenti.

7.4.4 INDIPENDENZA CONDIZIONALE:

In ultimo dobbiamo enunciare la possibilità che l'evento A è condizionalmente indipendente da un evento B . L'evento C è dato da $C (A \perp B|C)$, se $p(A|B, C) = p(A|C)$, $P(B|A, C) = P(B|C)$ ovvero $P(A, B|C) = P(A|C)P(B|C)$

In pratica, A è condizionalmente indipendente da B , dato C , se la conoscenza di B non porta a nessuna ulteriore variazione della probabilità di A rispetto a quella apportata dall'avverarsi di C . Per quanto riguarda A , se conosciamo C possiamo ignorare B . Indipendenza marginale e condizionale sono due concetti molto differenti e non sono legati tra loro.

7.5 LE RETI BAYESIANE NELLA PRATICA CLINICA

Enunciati i teoremi di base, è possibile costruire una *Rete Bayesian* (*Bayes Network*) come modello grafico probabilistico per la rappresentazione e l'analisi di eventi e/o oggetti (nel nostro caso ROI) che coinvolgono incertezza; in particolare, per rappresentare la dipendenza fra variabili aleatorie e darne una specifica concisa della distribuzione di probabilità congiunta.

Basandosi sulla regola di *Bayes*, le reti esprimono relazioni di dipendenza condizionale (archi) tra le variabili in gioco (nodi) usando grafi aciclici orientati o "*Directed Acyclic Graph*" (DAG).

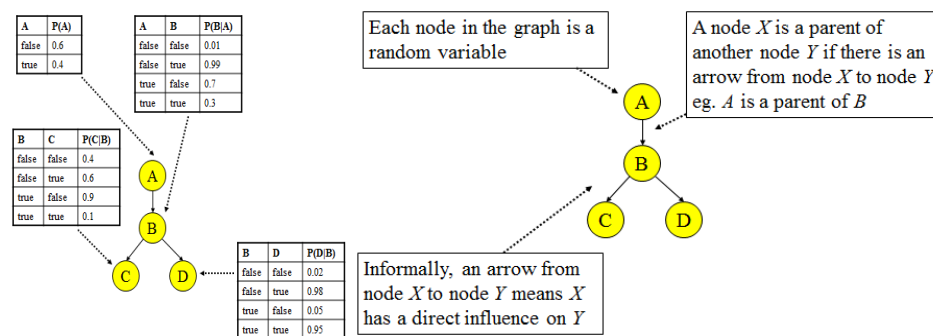


Figura 89: Schema di Rete Bayesian

La *rete Bayesian* è costituita da un certo numero di elementi:

1. I nodi del grafo costituiscono le variabili casuali discrete o continue.
2. Gli archi orientati collegano coppie di nodi.
3. Ogni nodo ha una tabella delle probabilità condizionate o "*Conditional Probability Table*" (CPT) che quantifica gli effetti che i "genitori" hanno sul nodo. Se un nodo ha molti genitori o se i genitori di un nodo hanno numerosi stati possibili, la tabella di probabilità condizionata associata può essere molto grande. La dimensione di una CPT, infatti, varia con relazione 2^k , dove k è il numero dei genitori.
4. Il grafo non ha cicli diretti, ovvero non si può andare da un nodo a se stesso seguendo gli archi.

Per una rete *Bayesiana*, l'ipotesi base afferma che ogni variabile è condizionatamente indipendente dai suoi non discendenti, dove un discendente di un nodo è definito o come un figlio del nodo oppure un discendente di uno dei suoi figli, dati i suoi genitori. Questa condizione, detta proprietà locale di *Markov*, porta alla specificazione di un'unica distribuzione di probabilità congiunta, che risulta fattorizzabile in accordo con il grafo, permettendo una rappresentazione compatta ed efficiente. In generale, la probabilità congiunta su tutte le variabili X_1, \dots, X_n della rete

Bayesiana, si può calcolare con la seguente formula $p(X_1 = x_1, \dots, X_n = x_n) = \prod_{i=1}^n p(X_i = x_i | Parents(X_i))$, dove $Parents(X_i)$ indica i valori dei genitori del nodo X_i rispetto al grafo considerato.

La fattorizzazione viene utilizzata quando si intende:

1. Apprendere le probabilità condizionali, una volta nota la struttura della rete.
2. Apprendere sia la struttura della rete sia le probabilità condizionali.

Un nodo che non ha genitori diretti contiene una tabella di probabilità marginali tale che:

- Se il nodo è discreto, contiene una distribuzione di probabilità sugli stati della variabile che rappresenta;
- Se il nodo è continuo contiene una funzione gaussiana di densità (definita da media e varianza) della variabile casuale che rappresenta.
- Se un nodo ha genitori (cioè una o più frecce che puntano verso di esso), allora il nodo contiene una tabella di probabilità condizionate:
- Se il nodo è discreto, la funzione di probabilità condizionata contiene la probabilità condizionata del nodo data una configurazione dei suoi nodi genitori.
- Se il nodo è continuo, la funzione di probabilità condizionata contiene media e varianza di ogni configurazione degli stati dei suoi nodi genitori.

Le reti *Bayesiane* possono essere utilizzate in ogni settore in cui sia necessario modellare la realtà in situazioni di incertezza, cioè in cui siano coinvolte delle probabilità (es. *decision making*, *data-mining*, *Computer Vision*, ecc.).

Uno degli obiettivi della costruzione delle reti *Bayesiane* è, data l'osservazione corrente sullo stato di alcune tra le variabili del dominio, rispondere a quesiti sulla distribuzione di probabilità di alcuni valori di variabili di interesse; questo processo è detto "inferenza probabilistica" o "*Belief Updating*".

Una rete *Bayesiana*, completamente specificata, contiene quindi l'informazione necessaria per rispondere a tutti i quesiti probabilistici circa le variabili d'interesse. Il meccanismo che permette di trarre conclusioni è detto propagazione dell'evidenza, dove con evidenza si intende l'informazione corrente di cui si dispone. La propagazione consiste nell'aggiornare le distribuzioni di probabilità delle variabili, in accordo con la nuova evidenza disponibile. Le reti semplificano il processo d'inferenza probabilistica, aggiornando le probabilità del modello attraverso la regola di Bayes e il calcolo della probabilità a posteriori. L'aggiornamento delle probabilità, è però valido solo se la rete è piccola e ogni nodo rappresenti variabili che possono assumere solo pochi valori.

Per risolvere questo problema, a seconda del tipo di struttura assunta dalla rete, sono stati sviluppati in letteratura algoritmi che permettono di eseguire inferenza esatta o approssimata. Nel nostro caso, data la semplicità della rete, l'inferenza è stata calcolata manualmente, per ogni patologia interessata dal nostro studio mediante foglio Excel.

Sulla base delle teoria descritta sono state sviluppati reti, applicate al concetto di co-registrazioni deformabili e sulle ROI da esse ottenute. La rete è costituita semplicemente da due nodi, che costituiscono le variabili del nostro modello. Queste variabili sono:

1. Le valutazioni del medico radioterapista delle ROI deformate automaticamente su ogni singola frazione di trattamento, con valutazione compresa tra [1-10]
2. I valori dei volumi di ogni ROI in ogni seduta di trattamento, normalizzati alla prima giorno di terapia

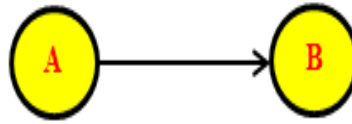


Figura 90: Esempio di nodi e legame delle variabili

La struttura semplice della rete creata, dove A è la variabile corrispondente ai voti espressi dall'esperienza del medico radioterapista, mentre B corrisponde alla percentuale di variazione dei volumi delle ROI considerate, durante il ciclo di terapia, ci consente di valutare la qualità delle trasformate non rigide e quindi di assumere che lo spostamento dei voxel e la conservazione del loro numero sia soddisfatta.

Nel caso delle patologie esaminate si è focalizzato lo studio considerando in particolare volumi di grande dimensioni quali polmoni e di piccole dimensioni quali parotidi o midollo.

La stima delle percentuali per ogni stato della variabile A (voti) è stata calcolata mediante i conteggi delle frequenze in cui sia stato dato voto positivo al volume contornato automaticamente mediante la trasformata non rigida e la co-registrazione non rigida delle immagini. Stabilita la soglia di divisione degli stati, si possono ricavare le percentuali di voti per ogni stato della variabile A per la patologia d'interesse. Nel nostro caso sono state individuate due soglie significative:

1. Il voto della ROI deve essere ≥ 6
2. La variazione di volume della ROI tra le immagini deve essere $\pm 5\%$

Nella tabella sono riassunti i dati della patologia testa e collo.

P(A)	VOTO	Mandibola	Midollo	Parotide Dx	Parotide Sx
	MEDICO (A)				
1	Voti ≥ 6	175	137	161	157
2	Voti < 6	0	0	14	18
	Probabilità 1	100%	100%	92%	90%
	Probabilità 2	0%	0%	8%	10%
	Totale	100%	100%	100%	100%

P(B)	VOLUME	Mandibola	Midollo	Parotide Dx	Parotide Sx
	% (B)				
1	$95\% \leq B \leq 105\%$	119	67	67	68
2	$95\% > B > 105\%$	56	70	108	107
	Probabilità 3	68%	49%	38%	39%
	Probabilità 4	32%	51%	62%	61%
	Totale	100%	100%	100%	100%

Tabella 8: Calcolo delle probabilità nel caso della Testa e collo

Sono stati calcolati $P(A,B)$, $P(B)$, $P(A|B)$, $P(B|A)$ per ogni ROI. $P(A,B)$ rappresenta la probabilità congiunta che A e B si verificano contemporaneamente: per esempio, la probabilità che il medico abbia dato un voto ≥ 6 ed il volume presenti una variazione compresa tra $\pm 5\%$ rispetto al volume nella prima seduta di terapia. $P(A,B)$ è stata calcolata mediante conteggi. Da queste sono estrapolabili le tabelle, di cui si riporta alcuni a titolo di esempio il caso della parotide sinistra e destra.

P(A,B) - Parotide Sx

VOLUME % (B) ≥	VOTO MEDICO (A)	
	Voti ≥ 6	Voti < 6
95% ≤ B ≤ 105%	31%	8%
95% > B > 105%	59%	2%

P(A|B) - Parotide Dx

VOLUME % (B)	VOTO MEDICO (A)	
	Voti ≥ 6	Voti < 6
95% ≤ B ≤ 105%	87%	13%
95% > B > 105%	95%	5%

Dati si può estrarre i può estrarre la probabilità P(B), cioè la probabilità sia di avere un volume compreso tra il 95% e il 105%, ovvero di avere un volume fuori da questo range e quindi significativamente diverso dall'atteso.

P(B) - Parotide Sx

95% ≤ B ≤ 105%	39%
95% > B > 105%	61%

P(B) - Parotide Dx

95% ≤ B ≤ 105%	38%
95% > B > 105%	62%

Dalle probabilità a disposizione, si può calcolare quindi $P(A|B) = P(A,B)/P(B)$, che è la probabilità condizionata dato un volume B di avere un voto A.

P(A|B) - Parotide Sx

VOLUME % (B)	VOTO MEDICO (A)	
	Voti ≥ 6	Voti < 6
95% ≤ B ≤ 105%	79%	21%
95% > B > 105%	96%	4%

P(A|B) - Parotide Dx

VOLUME % (B)	VOTO MEDICO (A)	
	A ≥ 6	A < 6
95% ≤ B ≤ 105%	87%	13%
95% > B > 105%	95%	5%

Infine si ha P(B|A), cioè la probabilità condizionata dato un voto del medico A di avere il volume B. P(B|A) può essere calcolata in due modi $P(B|A) = \frac{P(A|B)P(B)}{P(A)}$ oppure $P(B|A) = \frac{P(A,B)}{P(A)}$. Da calcolo si ottiene la tabella della probabilità congiunta P(B|A)

P(B|A) - Parotide Sx

VOLUME % (B)	VOTO MEDICO (A)	
	Voti ≥ 6	Voti < 6
95% ≤ B ≤ 105%	34%	78%
95% > B > 105%	66%	22%

P(B|A) - Parotide Dx

VOLUME % (B)	VOTO MEDICO (A)	
	Voti >= 6	Voti < 6
95% ≤ B ≤ 105%	36%	64%
95% > B > 105%	64%	36%

Le tabelle riportate sopra sono state calcolate per ogni patologia, per ogni organo e per ogni seduta. Ad ogni variabile della rete, per ogni patologia considerata, è possibile associare un valore diverso di soglia o *cut-off*. Tali valori limiti possono essere considerati, per esempio nel caso di organi seriali o paralleli, dove la non perfetta validazione delle trasformate elastiche, potrebbe contribuire a tossicità inattese. Per tali organi si potrebbe anche individuare una soglia di apprezzamento da parte del medico radioterapista (*voto*) superiore al valore standard di 6, identificando un valore elevato compreso tra [8÷9] per organi seriali nobili, quali ad esempio il midollo spinale.

7.5.1 ANALISI DELLE REGIONI DI INTERESSE NELLA PATOLOGIA DELLA TESTA E COLLO

Nel grafici riportati sono evidenziate la valutazione del medico radioterapista per ogni organo e patologia analizzata. Vista la variabilità giorno a giorno più volte descritta si sono suddivise e aggregati i voti per settimane di

trattamento. Questo ci permette anche di evitare *bias* statistici, dovuti a possibili variazioni anatomiche funzionali e non alla qualità della deformazione elastica ottenuto dagli algoritmi.

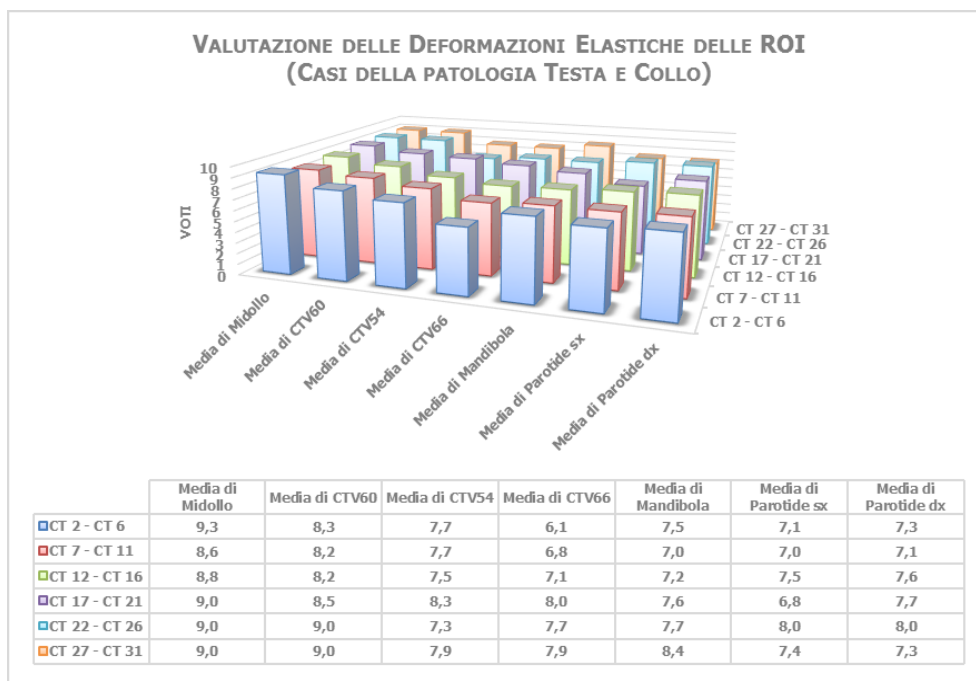


Figura 91: Valutazione delle deformazioni elastiche - Casi Testa e Collo

Dalla analisi e tabella si verifica immediatamente come nel caso di organi seriali (es. midollo, mandibola), le deformazioni non rigide e rigide, soddisfino pienamente il giudizio clinico. Per tali organi deve essere ricordato che la presenza di tessuti molli e ossei in prossimità facilita le funzioni matematiche descritte nel capitolo delle deformazioni rigide.

A tutti gli effetti si può ragionevolmente confermare che l'automazione dei processi di co-registrazione per questi organi sia da considerarsi credibile e ottimo e debba essere solo controllato, per inattesi malfunzionamenti nel caso di registrazioni anomale.

Nel caso delle parotidi e delle aree di irradiazione (CTV), la votazione media dell'esperto clinico, suggerisce una maggior attenzione. È ragionevolmente supportabile, infatti tali aree sono normalmente le aree di co-registrazione di immagini multi-modali.

Si pensi che per la corretta definizione del target, spesso sono usate informazioni funzionali, sintomo e dimostrazione che la definizione dei volumi, sulla base delle valutazione visiva dei tessuti, richiede comunque un approccio multimodale. Analogamente si può descrivere il problema anche per le parotidi, dove spesso si impiega la risonanza magnetica per l'individuazione corretta dei margini tissutali.

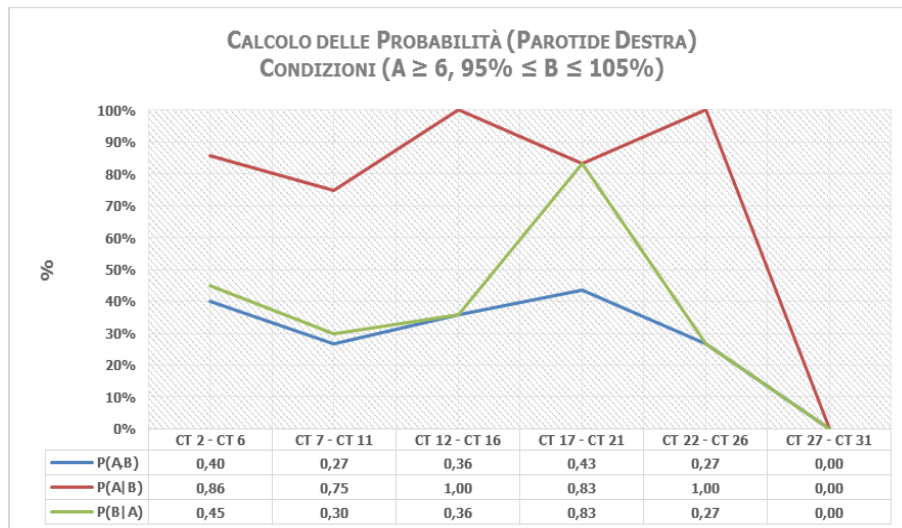
Nonostante questo, visto la pratica e la necessità di individuare anomalie, durante il processo di Adaptive RT, si ritiene che una votazione > 6 e comunque con un range medio tra [7-8], possa ragionevolmente dimostrare che anche le parotidi e i tessuti tumorali, possano essere considerati ragionevoli sulle immagini di co-registrazione (CBCT e MVCT).

Come descritto precedentemente si accorpano i voti settimanali per evitare possibili *bias* dovuti al ciclo di terapia. A tale scopo si riporta in particolare il calcolo delle probabilità congiunte e condizionali per il caso delle parotide destra nel trattamento del Testa e collo.

In esse sono riportate le possibili combinazione di eventi descritte nella parte teorica, considerando i due nodi e il voto medio e le variazioni di volume, entro le soglie stabilite, come variabili delle rete.

Probabilità	CT	A ≥ 6	A < 6	A ≥ 6	A < 6
		95% ≤ B ≤ 105%	95% ≤ B ≤ 105%	95% > B > 105%	95% > B > 105%
		Parotide dx	Parotide dx	Parotide dx	Parotide dx
$P(A,B)$	2 - 6	40%	7%	49%	4%
$P(A,B)$	7 - 11	27%	9%	62%	2%
$P(A,B)$	12 - 16	36%	0%	64%	0%
$P(A,B)$	17 - 21	43%	9%	39%	9%
$P(A,B)$	22 - 26	27%	0%	73%	0%
$P(A B)$	2 - 6	0%	0%	100%	0%
$P(A B)$	7 - 11	86%	14%	92%	8%
$P(A B)$	12 - 16	75%	25%	97%	3%
$P(A B)$	17 - 21	100%	0%	100%	0%
$P(A B)$	22 - 26	83%	17%	82%	18%
$P(B A)$	2 - 6	100%	0%	100%	0%
$P(B A)$	7 - 11	0%	0%	100%	0%
$P(B A)$	12 - 16	45%	60%	55%	40%
$P(B A)$	17 - 21	30%	80%	70%	20%
$P(B A)$	22 - 26	36%	0%	64%	0%

Tabella 9: Calcolo delle probabilità congiunte $P(A,B)$ e condizionali $P(A|B)$, $P(B|A)$



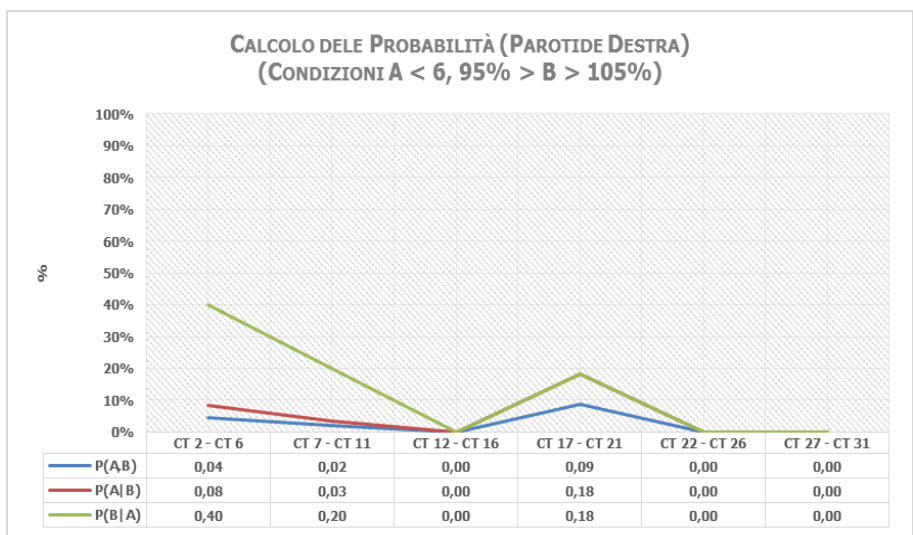
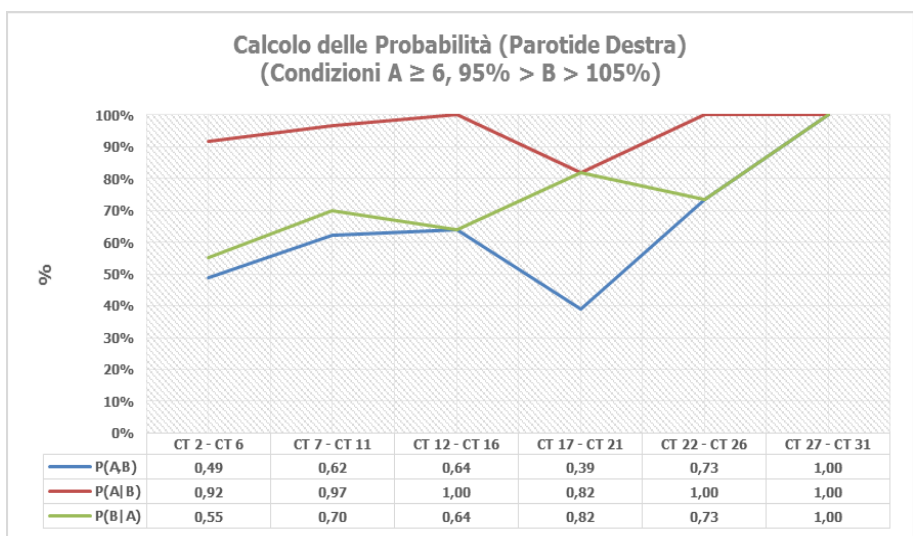
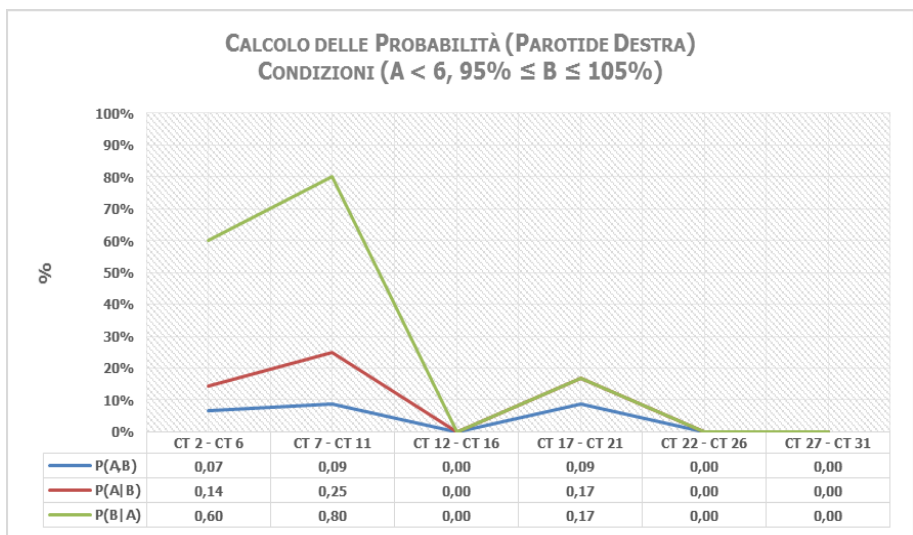


Figura 122: Grafico delle probabilità, sulla base delle possibili combinazioni

Un'analisi più approfondita ci consente anche di verificare che in alcuni casi l'algoritmo di registrazione conferma la sua qualità, tramite il giudizio dell'esperto, ma le condizioni restrittive imposte al volume, possono creare paradossi. In realtà il tutto è spiegabile anche dal fatto che in alcuni casi il paziente durante la terapia subisce variazioni significative dei volumi, ben superiori al limite imposto per l'analisi Bayesiana.

Da questo ne deriva che l'utilizzo di reti *Bayesiane*, per la determinazione di possibili variazioni anatomiche e dosimetriche, potrebbero essere non del tutto adeguate, se con infinite combinazioni. A tale scopo, riconducendosi alle valutazioni tramite metodi epidemiologici e/o reti neurali, potremmo ottenere un maggior risultato e una semplificazione

7.6 MODELLI EPIDEMIOLOGICI SPERIMENTALI DURANTE IL CICLO DI TERAPIA

Ripercorrendo il percorso iniziato sui metodi epidemiologici, possiamo ora considerare che quanto ottenuto dalle deformazioni è ragionevolmente attendibile, anche se richiede valutazione sistematica dell'esperto.

Come noto la terapia radiante, specie nel caso di terapie complesse, difficilmente è concomitante con la data dello studio di centratura. Le immagini utilizzate per il piano di trattamento sono tipicamente differenti dalle immagini di setup ottenute mediante CBCT e/o MVCT. Questo *bias* tra le immagini, precedentemente discusso, introduce la possibilità di avere un modello influenzato dalla tecnologia e dalle differenti accuratezze dei sistemi di imaging.

Per tale motivo il ricorso a tale modello è stato preventivamente scartato. Infatti è noto che i volumi ottenuti dalla segmentazione delle CT di pianificazione e/o delle CBCT o MVCT di setup sono differenti. In particolare alcune analisi effettuate utilizzando le deformazioni automatiche, ci hanno dimostrato che la qualità degli algoritmi di deformazione, non consente in modo univoco di individuare le ROI di interesse con la stessa valutazione clinica associabile e che la variazione volumetrica, può influenzare in modo significativo il calcolo probabilistico.

Per lo sviluppo del modello epidemiologico SIS sono stati utilizzati i risultati delle reti per validare i dati delle parotidi e dei volumi tumorali. Sotto tale condizione è stato possibile implementare l'automazione delle deformazioni d'organo ed i processi informatici precedentemente descritti.

Durante la ricerca sono stati sviluppati modelli e analisi condotte in No.12 pazienti con patologia testa e del collo per complessivi No.360 studi tomografici MVCT che sono stati post-processati per la verifica quotidiana del movimento dei voxel della regione di interesse studiata.

In particolare si è verificata l'applicabilità del metodo ad organi di interesse quali le parotidi, che sono le più suscettibili a variazioni anatomico-funzionali durante il ciclo di terapia e sicuramente sono le più soggette a tossicità, con un peggioramento della qualità di vita (*QoL: Quality of Life*) del paziente. Nello stesso momento sono stati sviluppati anche metodi predittivi, basati sempre sul modello SIS anche per trattamenti del pancreas. No.56 studi tomografici MVCT di No.7 pazienti sottoposti al trattamento del tumore del pancreas.

Nel primo caso il trattamento prevede frazionamento standard o moderatamente accelerati con tecnica SIB (Simultaneous Integrated Boost), nel secondo caso invece si ricorre a tecniche stereotassiche ad alta dose per frazione

Per estrapolare i dati della singola area (ROI) sottoposte ad analisi sono necessarie ingenti risorse di calcolo. L'estrazione avviene durante la notte, poiché tutti i vertici delle singole mesh sono campionati e correlati per ogni singola immagine di trattamento. In tal modo è possibile stimare l'area di movimento e la dose percepita da ogni singolo voxel durante le differenti sedute di terapia.

Nel caso delle parotidi la loro dimensione anatomica si presta bene a questa tipologia di analisi, mentre vista la normale estensione del tumore del testa collo, che interessa anche le vie linfonodali contornate tra (I e il VI livello a seconda della tipologia e obiettivo del trattamento) la quantità di vertici da seguire sarebbe innumerevole e il calcolo parallelo o il ricorso a tecnologie più avanzate sarebbe necessaria

Per il caso del testa collo sono state considerate le dosi alle parotidi, vista la dimensione ridotta, mentre nel caso del pancreas sono stati presi in esame i GTV e PTV, vista la ridotta dimensione ed estensione volumetrica, essendo

un trattamento tipicamente stereotassico o accelerato. Deve essere anche considerato che nel primo caso (parotidi) molto spesso si hanno variazioni esterne del paziente significative, dovute al dimagrimento, mentre nel caso del pancreas abbiamo molto spesso influenze dovute al movimento degli organi addominali, alla presenza di gas nello stomaco e intestino, dovuti alla funzionalità dell'organismo.

Inoltre nel caso del pancreas deve essere doverosamente riportato la problematica relativa l'immagine di setup. Come descritto precedentemente, nel caso di organi estesi (es. polmoni, fegato, intestino) e ridotti volumi di irradiazione tumorali (es. target stereotassici) spesso si ricorre a studi tomografici di setup limitati per estensione cranio-causale, al fine di evitare dosi indebite al paziente, come imposto dalla buona pratica clinica.

Nel caso della radioterapia vale comunque il principio di giustificazione e ottimizzazione che potrebbe consentire l'acquisizione di studi tomografici estesi, visto il beneficio che il paziente potrebbe avere dal trattamento corretto, ma ad oggi lo studio sperimentale impostato non ha dimostrato la sua valenza in termini *Evidence Based Medicine* (EBM) e non è stato sottoposto al comitato etico. Per tale ragione sono stati utilizzati i dati clinici disponibili, senza modificare l'attuale pratica. Dalle figure si evince come l'estensione di alcuni tumori del testa e del collo, richiedano studi tomografici estesi, spesso nel range di [20÷35] cm, mentre per patologie polmonari, il ricorso a questi studi di imaging estesi potrebbero interessare organi e tessuti non coinvolti da malattia, sottoponendoli a irradiazione indebita.

Dalle immagini sono anche identificabili i vettori di deformazione e il loro modulo mediante il ricorso di codice colore (maggior spostamento vettoriale associato a scala di colore caldo)

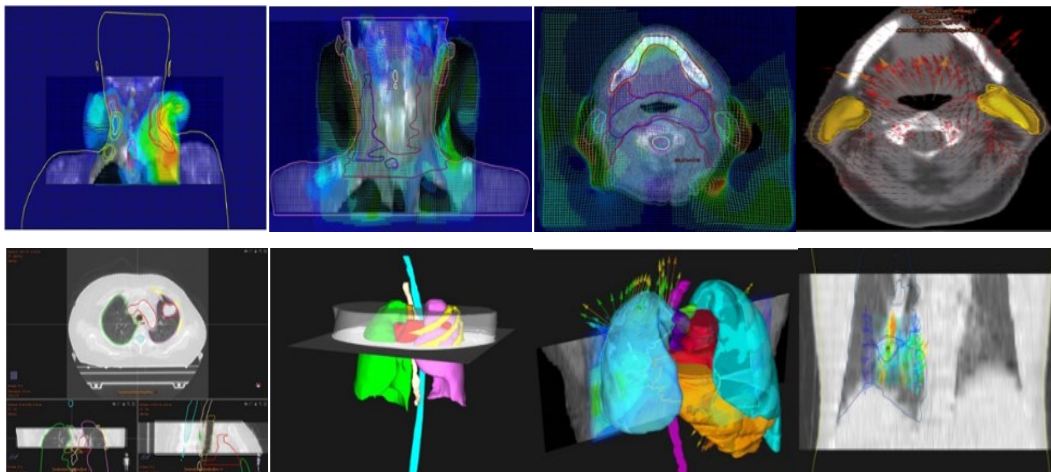


Figura 92: Vettori di deformazione in vari sedi anatomiche

Nel caso specifico sono stati analizzati le immagini di setup e riposizionamento dei pazienti trattati mediante Tomotherapy cui è stata applicata giornalmente l'acquisizione di uno studio tomografico di setup. Per valutare le deformazioni quotidiane del organo, sono state analizzate le co-registrazione deformabili e le strutture ricontornate automaticamente, sulla base della matrice elastica di co-registrazione e la mappatura dei voxel tra i dataset di immagini

La metodica è stata definita considerando ogni punto della *mesh* del contorno come un unico soggetto, appartenente al modello epidemiologico, e il campo vettoriale deformato (DVF) come un'infezione.

Nel caso specifico non è stato utilizzato un modello SIR (Susceptible-Infected-Removed), poiché la condizione al contorno imposta è che vi sia conservazione del campionamento e la possibile nuova suscettibilità del punto di interesse sia dovuta alla variazione di forma dell'organo o tumore.

Nel caso del modello sarebbe possibile relazionare la suscettibilità dei punti (campioni) con tre metodi:

- Riferendosi al giorno di pianificazione
- Riferendosi al primo giorno di terapia
- Riferendosi al giorno precedente

La metodologia di confronto rispetto al giorno di pianificazione è stata esclusa, come descritto per effetto delle differenti modalità di imaging, e per escludere *bias* dovuti a possibili modifiche dei volumi dovuto al tempo intercorso tra il giorno di acquisizione dello studio tomografico di pianificazione e il primo giorno di terapia.

Sono schematizzate le tipologie metodologie:

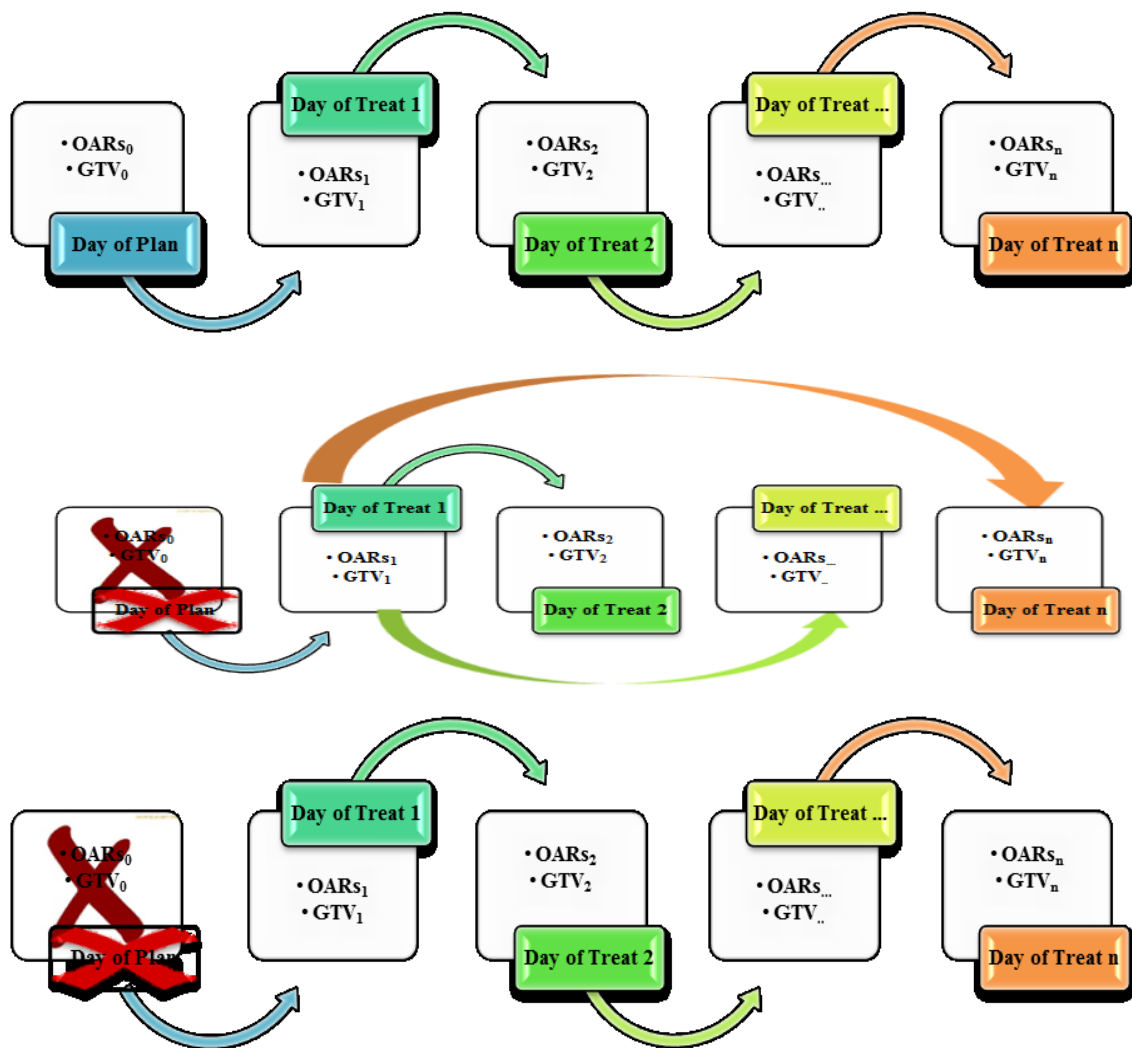


Figura 93: Tipologie di modelli

Tramite *script* dedicato *IronPython* è stato possibile:

- Trasformare le ROI (parotidi) in mesh
- Esportare le coordinate della regione di interesse (ROI) relative al giorno specifico di trattamento

Tramite simulazione MATLAB[®] sono stati simulati lo spostamento dei singoli individui (voxel) durante il periodo di trattamento. La validazione del modello è stata preventivamente studiata mediante il fantoccio dinamico QUASAR[™] che contiene inseriti di dimensione nota e non modificabile, Dividendo i casi suscettibili (S) e infettivi (I), dove 0,4 cm di spostamento del voxel è stato fissato come soglia per identificare una possibile variazione e quindi l'infezione. La soglia è stata individuata pari alla dimensione minima di griglia dosimetrica usata per le immagini.

La correlazione tra il modello epidemico e la varianza e il trend di movimento e deformazione è stata effettuata mediante algoritmo *Dynamic Time Warping* (DTW), applicato ai parametri del SIS.

La distanza media DTW di $2,39 \pm 0,66$ è stata ottenuta impostando:

- Il tasso di contagio (*Infected*) pari a $7,55 \pm 0,69$
- Il tasso di recupero (*Recovered*) pari a $2,45 \pm 0,26$;
- Il tasso di natalità non è stato considerato, poiché tutte le *mesh* ricostruite durante il ciclo di terapia, indipendente dalla dimensione, deformazione o variazione anatomica contengono sempre lo stesso numero di vertici.

La combinazione di un modello epidemico con Adaptive RT (ART), potrebbe supportare i sistemi di immagini integrati per convalidare e valutare le variazioni anatomiche quotidiane. Nella pratica moderna la possibilità di utilizzare sistemi di imaging avanzato, consentirebbe l'applicabilità del metodo ad immagini funzionali, in cui sia possibile individuare in modo univoco e temporale, l'evoluzione di ogni singolo elemento grafico (voxel) o cellulare (es. tramite *texture analysis*).

Il modello SIS potrebbe sostenere decisioni cliniche al fine di valutare l'opportunità di ripianificazione, ottenendo un trattamento personalizzato ed evitare possibili tossicità inaspettate.

Come riportato in letteratura, le ghiandole parotidiche sono la regione di interesse (ROI) più sensibili alla deformazione nella testa e collo. Diversi studi hanno dimostrato che variazioni funzionali delle parotidi sono associati con possibile aumento del rischio di xerostomia. La perdita di peso dei pazienti durante il ciclo di terapia può alterare la risposta del tumore, in seguito ad alterazioni anatomiche e *missing-geografici* durante l'erogazione della seduta di terapia. In analogia gli OARs potrebbero essere suscettibili a dosi superiori a quanto calcolato dovuto a possibili movimenti e variazioni di forma.

Disallineamenti del paziente, causati da mutamenti non rigidi e la fisiologia, sono spesso ignorati; questi potrebbero portare a sotto-dosaggio e sovra-dosaggio delle zone di interesse. Dagli studi pubblicati e dettagliati in seguito, mediante *Neural Network* e *Support Vector Machine* è possibile dimostrare che le parotidi hanno una variazione compresa tra il [20÷30] % del volume, durante il ciclo di terapia.

Lo spostamento del centro di massa è assai limitato, se non in condizioni anomale di trattamento. Dallo studio biomeccanico effettuato durante la ricerca, lo spostamento medio del centro di massa potrebbe essere ragionevolmente inferiore a 5 mm nella maggior parte dei casi, se il paziente è seguito adeguatamente, ma sono possibili spostamenti fino a 8 mm. Come dimostrato però lo spostamento del centro di massa, non consente di individuare le zone soggette a sovra/sotto dosaggio, non includendo la forma nel suo studio. Tipicamente queste aree sono in prossimità della superficie esterna dell'organo e nelle zone di alto gradiente dosimetrico

Utilizzando il modello *voxel-based*, ovvero studiando voxel-a-voxel, è possibile implementare un modello epidemiologico per monitorare e prevedere le variazioni morfologiche. Il modello Susceptible-Infected-Susceptible (SIS) consente di simulare la deformazione delle singole ROI. Ogni vertice della griglia deformata è considerato un soggetto unico del modello, il campo vettore di spostamento (*DVF: Deformable Vector Field*) è considerato la sua infezione e il suo spostamento spaziale è considerato il modulo del vettore.

7.6.1 VALIDAZIONE SPERIMENTALE TRAMITE FANTOCIO DINAMICO

Per convalidare il nuovo metodo, analisi e valutazioni sono stati valutati gli spostamenti di un oggetto rigido in moto sinusoidale all'interno di un fantoccio dinamico QUASAR™ (Modus Medical Devices Inc.). Gli oggetti sono stati contornati e co-registrati rigidamente ed elasticamente. Tramite uno studio 4DCT è stato possibile acquisire No.10

dataset di immagini con variazione temporale di 500ms. Lo conoscenza delle coordinate spaziali e temporali dell'oggetto è possibile grazie al sinogramma respiratorio imposto per il movimento, pari a 12 BPM (Breathing-Per-Minutes) con una escursione spaziale sulla coordinata longitudinale, pari a 1,5 cm per ciclo di respirazione

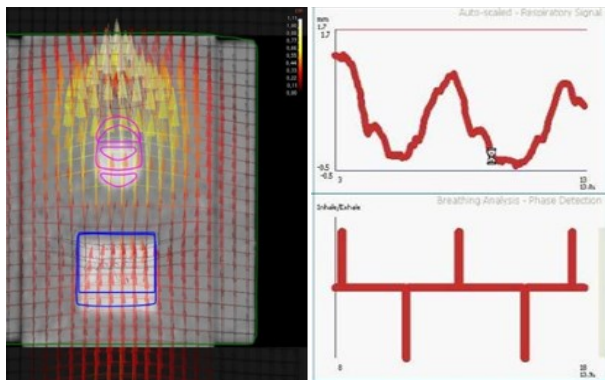


Figura 94: Mappa dei vettori di deformazione e sinogramma respiratorio sinusoidale

Dall'immagine sono identificabili le strutture rigide e il loro movimento longitudinale, studiato mediante DVF (Deformable Vector Field). Il modulo del vettore risulta coincidente, istante per istante con il movimento della sfera e del cubo all'interno del fantoccio.

Deve però essere notato come il vettore e l'algoritmo in realtà introducano una compensazione locale delle forze, e singoli vettori di spostamento paralleli, in alcuni casi possano non essere perfettamente coincidenti con il movimento degli oggetti. Quantificare questi ultimi errori, è di natura estremamente complessa, poiché in esso entrano in gioco i parametri di regolarizzazione e di condizione, introdotti nel codice dell'algoritmo e discussi in precedenza. Non essendo questo l'obiettivo del presente lavoro, si può però ragionevolmente confermare che in prima approssimazione, è più che soddisfacente la correlazione tra spostamento e vettori di deformazione, sulla base del sinogramma respiratorio imposto al fantoccio.

Le immagini dei singoli set sono state allineate sullo stesso isocentro. Nella pratica clinica 4D, questo sarebbe un errore, poiché andrebbe a inficiare il fattore tempo utilizzato per la ricostruzione delle immagini, ma nel caso dello studio ipotizzato, questo ci consente di avere le stesse origini in tutti i set di immagini e verificare la co-registrazione. Dopo aver effettuato la registrazione rigida delle immagini, sono state contornate le ROI di interesse.

Le stesse ROI sono state copiate spazialmente sugli altri set di immagini utilizzando le trasformate calcolate durante la co-registrazione di immagini. In accordo con *Veiga et al.* per superare possibili effetti dovuti alla rototraslazione, sono stati considerati solo i tessuti del corpo e ossei, mediante l'introduzione della condizione di controllo del Body dell'oggetto che di fatto non subisce deformazioni. Infatti in precedenti studi effettuati da *Van Herk, J.J.Sonke, Mistretta et.al.*, si può osservare come in alcuni casi la trasformata globale possa introdurre errori di valutazione o matrici di registrazione elastica non coerenti.

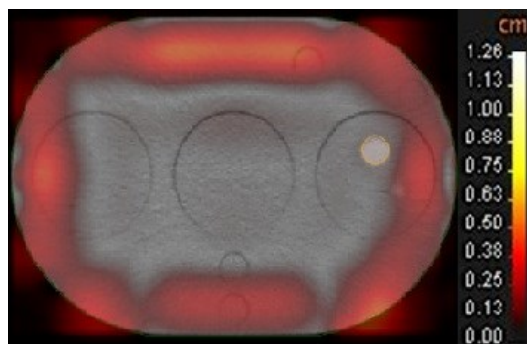


Figura 95: Esempio di errati vettori di deformazione del corpo rigido del fantoccio

Dalla immagini si percepisce immediatamente che la differenza di grigi e intensità delle immagini, può generare errori nell’algoritmo che intuitivamente si comprendono. Infatti la rigidità del fantoccio, impone che in essi non vi siano spostamenti. Per ovviare alle problematiche descritte sono state imposte griglie di deformazione comprese tra $[0.10\div 0.25]$ cm. Sulla base del campo e modulo di deformazione sono state mappate le singole ROI e voxel tra le immagini, attribuendogli un identificativo ad ogni singolo vertice della *mesh* ricostruita. Tutte le attività computazionali, vengono eseguite durante la notte, per consentire l’utilizzo dei sistemi di pianificazione durante il giorno e sfruttare l’intero giorno solare per effettuare le estrapolazioni computazionali.

L’introduzione delle GPU (*NVIDIA GeForce GTX Titan Nero, 344,11*) per le analisi grafiche ha consentito la parallelizzazione delle attività e la possibilità di ridurre in modo significativo i tempi di lavoro.

In precedenza (all’origine del lavoro) sia il codice, che le attività erano eseguite mediante CPU. I tempi di lavoro erano praticamente inapplicabili, nella pratica clinica. Per singola deformazione erano richieste tra le 3-8 ore a seconda della complessità, portando il lavoro di analisi per singolo paziente a circa 3 giorni. Con l’avvento delle GPU e l’ottimizzazione dei codici è stato possibile, non solo ridurre il tempo di un fattore 10, ma anche di aumentare la risoluzione di griglia a 0.10 cm, consentendo una maggior accuratezza.

È indubbio che per attuare processi di Adaptive RT o *modeling* epidemiologico sia necessario il ricorso a GPU, ottimizzazioni dei codici e cluster o sistemi computazionali con possibilità di *batch calculation* o avvio programmato, durante le fasi notturne o durante il non utilizzo delle risorse. In lavori pubblicati ho stimato un consumo di tempo di circa 100 minuti per un processo di ART completo.

Al fine di identificare e descrivere le deformazioni organo e riduzione del tumore durante le sessioni di RT ogni voxel della popolazione può essere in uno dei tre diversi compartimenti:

1. Coloro che sono sensibili (cioè variano la loro posizione spaziale)
2. Quelli che sono infetti (ovvero sono in movimento e possono contagiare i loro limitrofi)
3. Quelli che recuperano il loro stato iniziale, ovvero sono immuni. Questi ultimi sono rimossi dalla popolazione e considerati non appartenenti alle ROI.

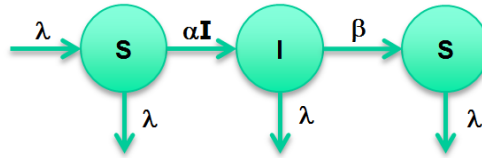
Applicando il formalismo epidemiologico ai vertici della ROI selezionata possiamo considerare gli individui i vertici e il loro spostamento, durante frazioni, l’infezione propagata.

Possiamo definire il valore di una soglia di spostamento in modo da ottenere una ripartizione adeguata tra i soggetti in stato *S* e/o in stato *I*. Considerando le variazioni inter-frazione, ogni struttura (o parte di esso) è soggetto a continui cambiamenti anatomici durante il ciclo di terapia. L’ipotesi di non recupero dell’individuo, che consente la conservazione numerica dei vertici, anche in caso di variazioni morfometriche, ci consente di semplificare il modello e individuare aree di contrazione e/o espansione degli oggetti.

Matematicamente esprimiamo quindi il modello come:

$$\frac{dS}{dt} = -\alpha SI$$

con α il rateo di infezione o movimento interazione tra i soggetti (vertici della mesh) della ROI identificata. Alla equazione si deve aggiungere il termine β che identifica la capacità di recupero degli stessi delle condizioni originali di partenza. Da questi si identifica il sistema:



$$S(t) + I(t) = N \Leftrightarrow \frac{dS}{dt} + \frac{dI}{dt} = 0$$

in essa le equazioni che descrivono il modello sono rappresentate dal sistema

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = -\alpha SI + \beta I \\ \frac{dI}{dt} = \alpha SI - \beta I \end{cases}$$

imponendo la condizione al contorno del tasso di natalità λ pari a 0, tale per cui il numero di voxel rimane costante all'interno della griglia deformazione di una ROI selezionata.

Essendo la popolazione costante ci si può ricondurre ad una sola equazione esprimendo I in funzione di N ed S :

$$\frac{dS}{dt} = -\alpha S(N - S) + \beta(N - S) = -\alpha SN - \alpha S^2 + \beta N - \beta S = \beta N - (\alpha N + \beta)S - \alpha S^2$$

La cui soluzione esatta risulta:

$$\frac{\beta e^{\alpha N t} + c_0 N e^{\beta t}}{\alpha e^{\alpha N t} + c_0 e^{\beta t}}$$

Con c_0

$$c_0 = \alpha \left(\frac{S_0 - \beta/\alpha}{N - S_0} \right)$$

Nell'approccio deterministico i parametri α e β sono le costanti che regolano la diffusione e la durata dell'epidemia, per cui possono presentarsi tre casi limite:

- $S_0 = \frac{\beta}{\alpha}$ si ha l'equilibrio;
- $S_0 < \frac{\beta}{\alpha}$ l'epidemia non si diffonde;
- $S_0 > \frac{\beta}{\alpha}$ l'epidemia si diffonde e il numero di infetti cresce fino al tempo t^* per cui $S(t^*) < \frac{\beta}{\alpha}$

Ipotesi del modello:

1. Ciascun voxel mantiene il proprio indice di riconoscimento, assumendo che le roto-traslazioni e deformazioni, individuino una matrice irreversibile univoca. (Opzione dell'algoritmo di co-registrazione)
2. L'evoluzione spaziale delle 3 coordinate di ciascun voxel, sono relazionate al giorno precedente evidenziando le eventuali criticità del singolo giorno dovute ad esempio ad errori di set-up o criticità anatomiche di quella specifica seduta.

3. Le regioni soggette a movimento (*infette*) possono trascinare le altre limitrofe (*suscettibili*) ad una variazione identificata da una soglia minima di movimento sotto alla soglia di movimento
4. La popolazione statistica è rappresentata dalle singole unità delle ROIs. In particolare:
 - a. *Susceptible*: voxel della ROI il cui movimento inter-frazione è inferiore ad un *threshold* fissato;
 - b. *Infected*: voxel della ROI il cui movimento inter-frazione è superiore ad un *threshold* fissato.
 - c. Nel caso di studi avanzati di Adaptive RT, si potrebbe sviluppare un modello SIRS in cui, voxel inizialmente *infected* possono divenire *recovered* o nuovamente *susceptible* in presenza di ripianificazione o ritrattamento.
5. La popolazione dei voxel appartenente alla ROI è costante ($\lambda=0$ e/o $I_0=0$)

Considerando quasi 30 sedute di trattamento per il caso del testa e collo, è stato identificato il modello No.3 il più plausibile per la nostra sperimentazione. Studiare la progressione giorno per giorno, ci consente di conoscere le condizioni quotidiane del paziente. Il limite di questo modello è non poter identificare spostamenti macroscopici rispetto all'origine, ma ha il vantaggio di poter identificare variazioni locali (es. setup errati) in modo quasi istantaneo.

Infatti nel caso del Modello No.1 e No.2 per entrambi i casi vale che le condizioni giornaliere di indagine, non sono coincidenti con le condizioni originali di pianificazione e/o avvio del trattamento. Esistono però delle condizioni in cui le lesioni tumorali, o la cura di queste, inevitabilmente provocano la variazione morfologica del paziente e della ROI.

Lo scopo dei modelli SIS non è di tipo dosimetrico, che viene, infatti, tipicamente svolto da reti neurali predittive, ma è quello di comprendere se vi siano variazioni anatomiche o di forme rilevanti, rispetto al giorno precedente. Tali condizioni presuppongono di poter seguire dinamicamente l'evoluzione del singolo individuo.

Per idealizzare il modello, basti pensare che nel caso del bambino si seguano gli andamenti nel tempo confrontandoli giorno a giorno. Rispetto alla nascita le variazioni morfologiche sono sicuramente elevate, portando a variazioni complessive degli stessi individui, mentre non necessariamente ciò è eguagliabile per le variazioni funzionali degli organi dell'individuo. Se invece si vuole fare una analisi delle variazioni funzionali degli organi di un individuo, generalmente ci si riferisce al precedente esame che lo stesso ha fatto, o si operano indagini temporali a prestabili tempi.

Lo stesso concetto è stato ripreso nell'implementazione del modello e nella scelta di valutare l'evoluzione temporale giorno a giorno, riferendosi all'istante precedente di analisi.

Utilizzando le immagini di pianificazione ($MVCT_i$ vs. $kVCT$) è possibile valutare la deformazione organo quotidiano osservando il piano iniziale; utilizzando un'analisi voxel-by-voxel, questo approccio potrebbe sovrastimare i percorsi spaziali (è praticamente impossibile che ogni vertice abbia la stessa posizione durante 6 settimane di trattamento).

Al contrario, utilizzando le immagini del giorno precedente ($MVCT_i$ vs. $MVCT_{i-1}$) diviene possibile valutare giornalmente la deformazione dell'organo evidenziando eventuali criticità e variazioni anatomiche anomale, movimento d'organo e/o errori di set-up, correlabili poi con accumuli di dose inappropriati o necessità di valutazione e ripianificazione del trattamento.

Tramite script *IronPython* dedicato è possibile l'estrazione di dati grezzi e dei vertici delle ROI e l'estrazione del DVF (x, y, z e *modulo*), ottenuto dalle trasformate elastiche. Tramite toolbox di MATLAB® sviluppato ad hoc per le esigenze sono state implementate le equazioni differenziali descritte. L'algoritmo *Dynamic Time Warping (DTW)* è stato utilizzato per quantificare la distanza tra le due serie, composte dai dati clinici retrospettivi e dalle simulazioni del modello epidemico. La DTW è la tecnica più conosciuta per valutare la somiglianza e diversità di serie e la loro forma.

È un algoritmo che mira a comparare e allineare due sequenze di punti dati (serie temporali o *time series*). Sviluppato per il riconoscimento vocale è applicato a campi come bioinformatica, econometria e il riconoscimento degli oggetti (*Path Recognition*).

Consideriamo due sequenze A e B , composti rispettivamente di n e m vettori.

$$A = a_1, a_2, a_3, \dots, a_n$$

$$B = b_1, b_2, a_3, \dots, a_m$$

Ogni caratteristico vettore è d -dimensionale e può quindi essere rappresentato come un punto in uno spazio d -dimensionale. La DTW è l'asse del tempo che consente in modo iterativo di identificare una corrispondenza ottimale tra le due sequenze.

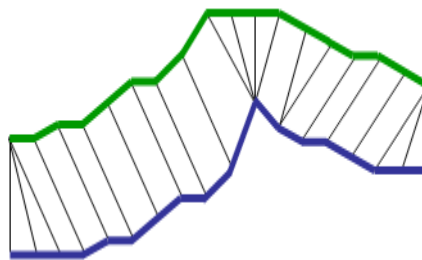


Figura 96: Schematizzazione della DTW

Nella figura sopra, un esempio di due sequenze di punti di dati mono dimensione, in cui l'asse del tempo è deformata in modo tale che ogni punto della sequenza verde è allineato in modo ottimale ad un punto della sequenza blu.

Al contrario per la metrica euclidea, questa funzione di distanza determina distorsioni delle serie temporali allungando o comprimendo alcuni segmenti della serie e quindi rincorrendo, senza mai raggiungere, possibili sfasamenti avvenuti durante il ciclo temporale.

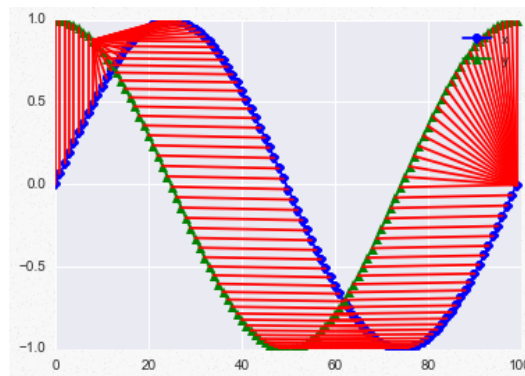


Figura 97: Comparazione di segnali

Concludendo la tecnica DTW trova una corrispondenza ottimale tra due sequenze, consentendo una mappatura non lineare tra le sequenze e riducendo al minimo la distanza tra esse. Per ottenere un modello epidemiologico valido e per evitare casi limite con molti incroci tra i 2 compartimenti, determinare la soglia di spostamento dei soggetti diviene indispensabile, in particolare per trovare i coefficienti α e β più appropriati. La simulazione viene eseguita 100 volte, imponendo diverse condizioni iniziali e cercando di convergere ad un minimo globale e non in un minimo locale.

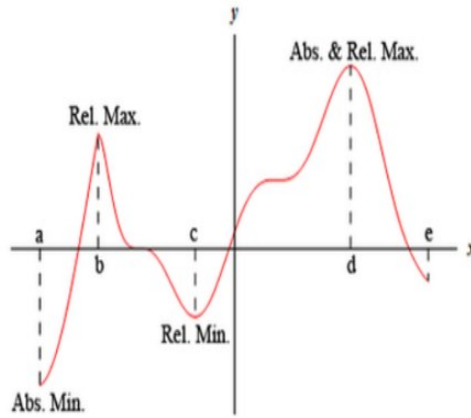


Figura 98: Concetto di convergenza in minimo globale e locale

Tramite fantoccio QUASAR™ è stata valutata la griglia *mesh* deformata delle strutture confrontando le No.10 fasi respiratorie e i No.10 Dataset di immagini ottenuti dallo studio 4DCT. La *mesh* del cubo è stata suddivisa in 700 vertici e individuato lo spostamento monodirezionale in ogni fase CT, secondo la direzione cranio-caudale degli inserti.

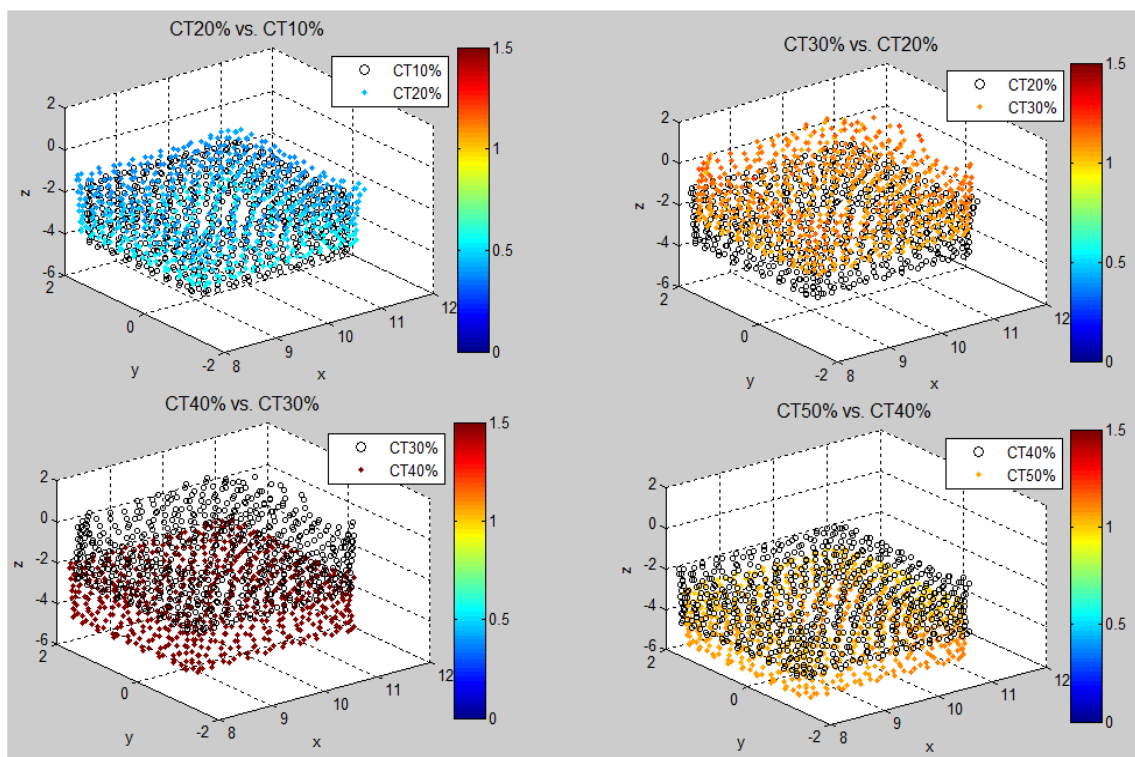


Figura 99: Elaborazione MATLAB® delle fasi respiratorie e dei vertici delle *mesh*

Seguendo la posizione di ogni vertice ROI osservata sul precedente CT tutto il ciclo respiratorio completo può essere descritto. Utilizzando questo test ad hoc è stato possibile verificare che ogni elemento è caratterizzato da un movimento monodirezionale, previsto e congruente con lo spostamento reale.

In figura è mostrato il confronto tra le fasi respiratorie [10÷40] %. I vertici dell'immagine di riferimento (CT_{i-1}) sono rappresentati dalle sfere bianche, i vertici della fase di evoluzione sono colorati sulla base della scala di movimento relazionata con il modulo del vettore di deformazione.

Nella fase 20% lo spostamento è di circa 0,5 centimetri rispetto alla fase 10%. Per arrivare al suo apice tra la fase 30% e 40% in cui lo spostamento è compreso tra [1,2÷1.5] cm, pari allo spostamento degli inserti imposto meccanicamente al fantoccio.

7.6.2 VALIDAZIONE CLINICA DEL MODELLO SIS (PATOLOGIA TESTA E COLLO)

Il modello è stato testato e convalidato sperimentalmente, ed infine applicato alle immagini di setup quotidiano di No.12 pazienti. In particolare si è valutato il caso delle ghiandole parotidiche che generalmente mostrano una riduzione dei volumi pari [30÷40] % dopo 6 settimane di terapia. Esse sono soggette anche a *morphing* (deformazione) significativa dovuta alla riduzione del tumore del cavo orale, durante le sedute di terapia. In tabella sono riportati i dati della simulazione.

<i>Pazienti</i>	Volume Parotidiche (cc)	Soglia (cm)	S₀ (Susceptible)	I₀ (Infected)	DTW	I₀	α	β
1	41,6	0,5	69,0%	31,0%	1,48	0	7,05	2,50
2	25,5	0,4	66,5%	33,5%	1,85	0	7,30	2,40
3	39,1	0,4	91,0%	9,0%	3,10	0	9,00	2,50
4	15,4	0,3	89,8%	10,2%	2,28	0	9,00	2,00
5	26,9	0,4	91,4%	8,6%	2,93	0	7,60	2,40
6	30,1	0,4	96,3%	3,7%	2,89	0	7,20	2,50
7	32,2	0,5	79,7%	20,3%	1,17	0	7,10	2,20
8	25,4	0,4	90,0%	10,0%	3,06	0	7,45	2,40
9	24,3	0,4	98,8%	1,2%	2,29	0	7,25	2,50
10	25,5	0,5	98,1%	1,9%	2,15	0	7,15	2,50
11	25,9	0,5	94,8%	5,2%	3,19	0	7,15	2,35
12	26,1	0,6	97,9%	2,1%	2,28	0	7,40	3,10
Range (min-max)	[15,4 - 41,6]	[0,3 - 0,6]	[66,5 - 98,8]	[1,2 - 33,5]	[1,17 - 3,19]	[0 - 0]	[7,05 - 9,00]	[2,00 - 3,10]
Media ± STD	28,2 ± 6,9	0,4 ± 0,1	88,6 ± 11,1%	11,4 ± 11,1	2,39 ± 0,66		7,55 ± 0,69	2,45 ± 0,26

Tabella 10: Parametri del modello epidemiologico in No.12 pazienti (Casi Testa e Collo)

La simulazione condotta ha mostrato la tipica forma ad imbuto generata durante i cicli di terapia. Il tasso di variazione tra suscettibili e infetti è modellizzabile (*S-SIS* e *I-SIS*). In particolare si riporta il caso di un paziente in cui è identificabile una variazione intra-frazione alla IV settimana di trattamento, in particolare tra la 17-esima e 18-esima frazione. Si osserva come il valore specifico di S_{sp} e I_{sp} assumano valori anomali (il 40% dei vertici sono suscettibili d'infezione), mostrando un comportamento da investigare e studiare in modo approfondito dal punto di vista clinico-fisico (linea tratteggiata).

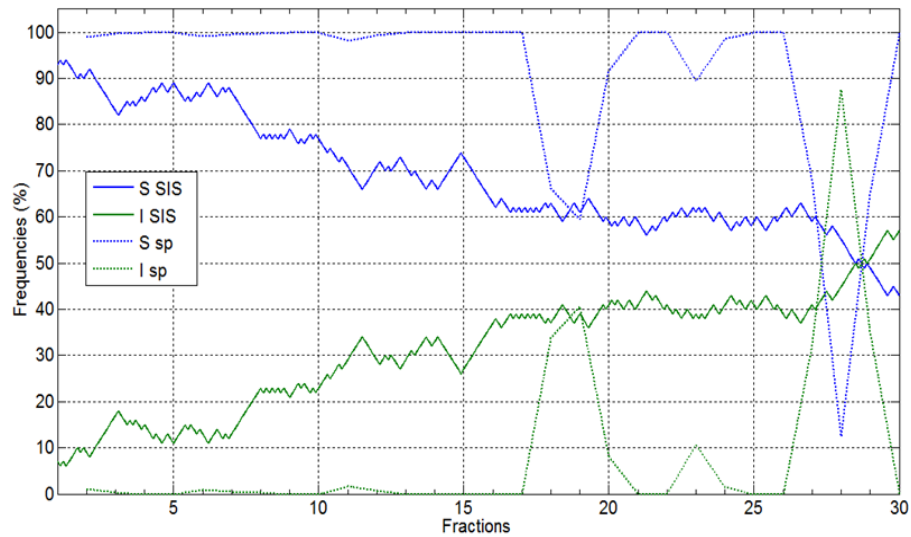


Figura 100: Simulazione dei vertici suscettibili e infetti e congruenza con il modello

Nello specifico un errore di setup o una variazione anatomica locale è prevedibile. Dalla frazione 20-esima il paziente sembra ripristinare le condizioni del giorno prima. Tale frazione ragionevolmente è un discontinuo del trattamento che richiede attenzione e/o ripianificazione del trattamento.

Se consideriamo poi le ultime settimane di trattamento del paziente, dalla 25-esima seduta di trattamento in poi, le condizioni di normalità non sono mai rispettate, richiedendo nello specifico una revisione del quadro completo di trattamento.

Nella figura tridimensionale delle parotidi, si può evidenziare come le aree di motilità e deformazione di alcuni voxel, confermino quanto statisticamente studiato e osservabile tramite simulazione epidemiologica. L'area con rateo di *infection* elevato è localizzata in particolar modo in prossimità della mandibola ed il cavo orale, dove la parotide tende a contrarsi e muoversi, andando a invadere aree di elevata dose di trattamento.

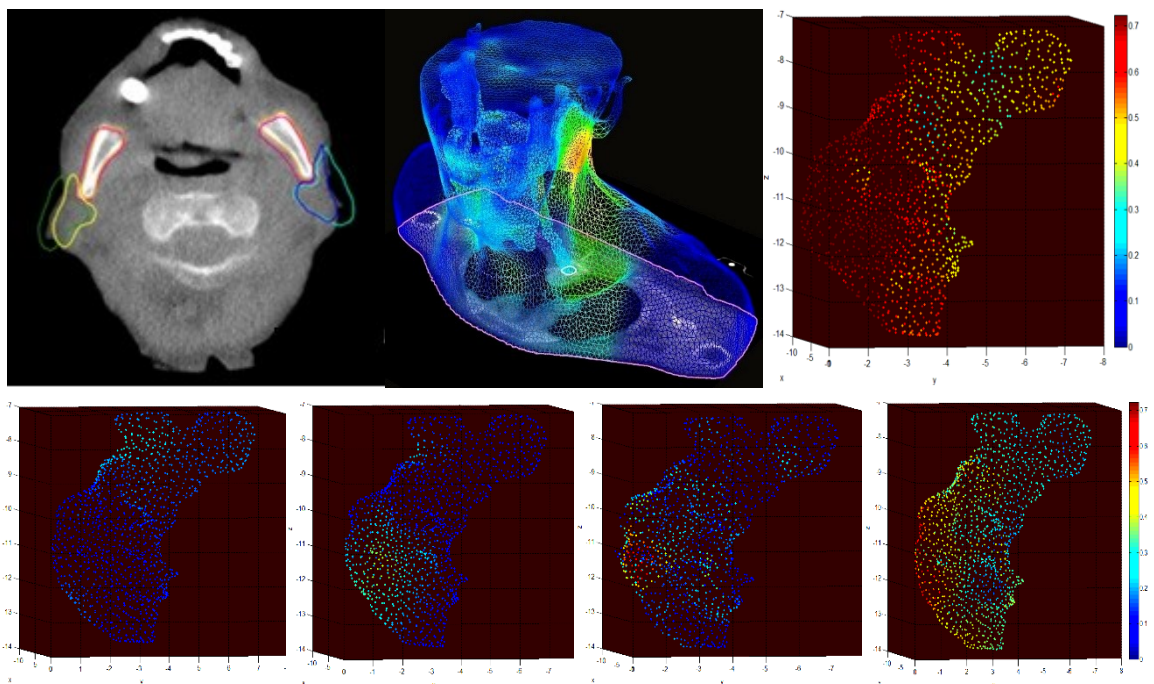


Figura 101: Evoluzione di forma della parotide durante le sedute di terapia

L'osservazione visiva della parotide in modalità tridimensionale, tramite i vertici delle mesh, mostra come i più del 80% dei vertici non sono più assumibili o simili all'inizio del trattamento. Allo stesso modo variazioni analoghe potrebbero mostrare possibili errori di setup, ma il montaggio e il continuo *training* del modello potrebbero consentire la definizione di soglie specifiche e la determinazione di errori sistematici e casuali.

L'evoluzione morfologica delle parotidi è oggi prevedibile, nel 65% dei pazienti analizzati. L'identificazione delle sub-regioni sottoposte a deformazione tramite l'approccio statistico-epidemiologico, potrebbe suggerire il momento ideale per la ripianificazione del ciclo di trattamento. Il numero limitato di pazienti studiato, richiede conferme su un set di dati più ampio, al fine di validare il modello e applicarlo in pratica clinico-fisica su larga scala. Il monitoraggio del singolo voxel, contiene intrinsecamente alcuni limiti che devono essere sviluppati per risolvere e fornire informazioni quantitative credibili. Infatti, utilizzando il metodo SIS e le tipiche informazioni statistiche disponibili, nella pratica clinica come il DVH (*Dose Volume Histograms*) è immediato che alcune la quantificazione di informazioni loco-regionali, associabili a tossicità radiobiologiche, non sono possibili tramite strumenti semplicistici come il DVH

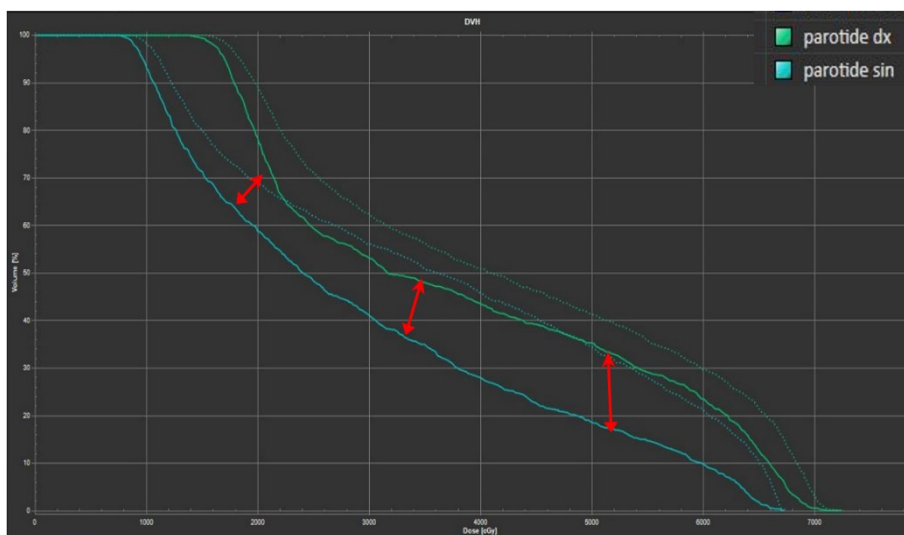


Figura 102: Differenze dosimetriche mediante DVH e individuazione di punti caratteristici

Dal grafico riportato, infatti, non si può determinare quale dei voxel o area della parotide ha subito variazioni significative. Si può individuare in modo approssimativo, che l'organo ha subito variazioni di dose significative (linee tratteggiate), ma non sapere quali aree e voxel hanno tale problema. L'utilizzo del SIS potrebbe consentire lo sviluppo di tridimensionale del DVH e creazione di uno strumento radiobiologico funzionale allo sviluppo di modelli epidemiologici e di risposta alla terapia e/o predittivi della tossicità radio indotta.

Per evolvere il modello in questa direzione si rende però necessario il feed-back delle informazioni di ciascuna ROI tramite lo sviluppo di un modello SIRS (*Susceptible-Infected-Recovered-Susceptible*) che consentirebbe d'individuare istante per istante l'evoluzione del singolo voxel, la sua eventuale infezione e/o motilità, la sua rigenerazione e mutazione in potenziale nuovo elemento suscettibile. Il processo è schematizzabile come:

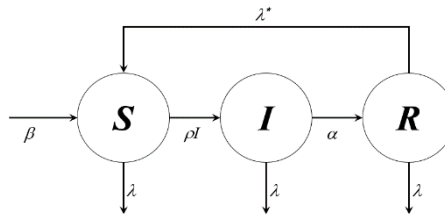


Figura 103: Modello SIRS

In ultimo devono essere doverosamente riportate le criticità computazionali del metodo. Vista l'elevata mole di dati e la necessità di seguire innumerevoli informazioni, quali il numero dei vertici di ogni singola ROI (es. per le parotidi No.700 vertici), le coordinate spaziali di ogni vertice (x, y, z), il vettore modulo di deformazione (DVF), il tutto moltiplicato per il numero di sedute di ogni trattamento e la dose ricalcolata e/o accumulata di ogni singola seduta di trattamento, è evidente che il carico computazionale è elevato. A oggi stimiamo circa in 6 ore di lavoro computazionale, tramite GPU, per singola ROI di analisi. L'utilizzo quindi di sistemi avanzati di calcolo e *modeling* e l'automazione dei processi divengono quindi indispensabili per la realizzazione di un network così complesso e la sua sostenibilità in pratica clinica per un campione di pazienti elevato o per l'estendibilità del metodo a tutti i pazienti afferenti a trattamenti complessi con verifica mediante sistemi di IGRT.

È quindi necessario un sistema di cluster e *data-mining* efficiente e la possibilità di utilizzare infrastrutture a GPU multiple, per calcolo parallelo o sistemi avanzati quali *qubit* o infrastrutture di *quantum computing*.

7.6.3 VALIDAZIONE CLINICA DEL MODELLO SIS (PATOLOGIA PANCREAS)

Come descritto in precedenza, la patologia testa e collo, presenta l'inconveniente di tumori di grande estensione. Validare il modello e applicarlo su gradi volumi, presentano non poche problematiche sia di natura fisica, che computazionale. Per tale motivo si è valutata la fattibilità e applicabilità del metodo a tumori di ridotta estensione, considerando il caso dei tumori del pancreas. In particolare per il GTV

Anche nel caso delle patologie addominali, si presenta il problema di un elevato numero di ROI e volumi contornati.

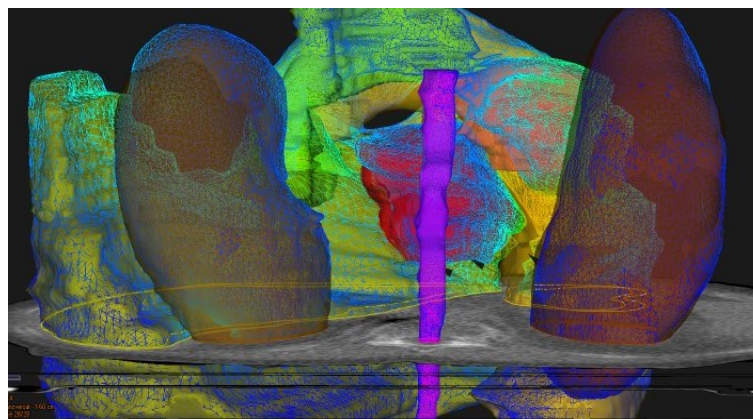


Figura 104: Evoluzione e ricostruzione tridimensionale delle mesh (Caso Pancreas)

Sono stati analizzati No.7 pazienti in analogia a quanto descritto precedentemente e individuati i fattori determinanti. Il vantaggio di analizzare volumi tumorali di ridotta estensione, risiede nel fatto che molti di questi potrebbero cambiare in modo rilevante la propria dimensione, in seguito alla terapia. Per le patologie del pancreas, il

ricorso a terapie stereotassiche, ha consentito di valutare la metodica anche per corsi di terapia brevi (inferiori ai 10 giorni).

Dalle tabelle, grafici e immagini ottenute è possibile dimostrare la solidità del metodo e la sua applicabilità anche in regioni anatomiche a elevata variazione morfologica. In particolare nelle patologie del pancreas e in particolare nelle patologie addominali, la presenza di gas e funzioni fisiologiche, quali la digestione, possono portare a variazioni locali rilevanti.

<i>Pazienti</i>	Volume GTV (cc)	Soglia (cm)	S₀ (Susceptible)	I₀ (Infected)	DTW	I₀	α	β
1	26,16	1,2	75,6%	24,4%	0,16	0	1,65	1,55
2	17,07	1	87,7%	12,3%	1,44	0	2,30	0,05
3	16,75	0,8	97,2%	2,8%	8,09	0	2,85	0,05
4	3,56	0,7	15,1%	85,0%	5,58	0	1,50	1,90
5	43,61	1,4	75,5%	24,5%	1,30	0	1,50	0,30
6	31,95	0,8	87,4%	12,6%	1,89	0	1,55	0,25
7	28,32	0,8	100,0%	0,0%	7,56	0	2,05	0,05
Range (min-max)	[3,56 - 43,61]	[0,7 - 1,4]	[15,1 - 100]	[0 - 85]	[0,16 - 8,09]	[0 - 0]	[1,50 - 2,85]	[0,05 - 1,90]
Media ± STD	23,9 ± 12,8	1,0 ± 0,3	76,9 ± 28,9%	23,1 ± 28,9%	3,72 ± 3,28		1,91 ± 0,51	0,59 ± 0,79

Tabella 11: Parametri del modello epidemiologico (Casi Pancreas)

Come si osserva dalla tabella, la DTW diviene, a differenza delle parotidi in precedenza descritte, molto più variabile. Tale variabilità è appunto dovuta alla presenza di variazioni locali molte più frequenti. Si rende quindi necessario lo studio delle distanze e forme dei tumori, per stimare in modo corretto e univoco la validità del metodo.

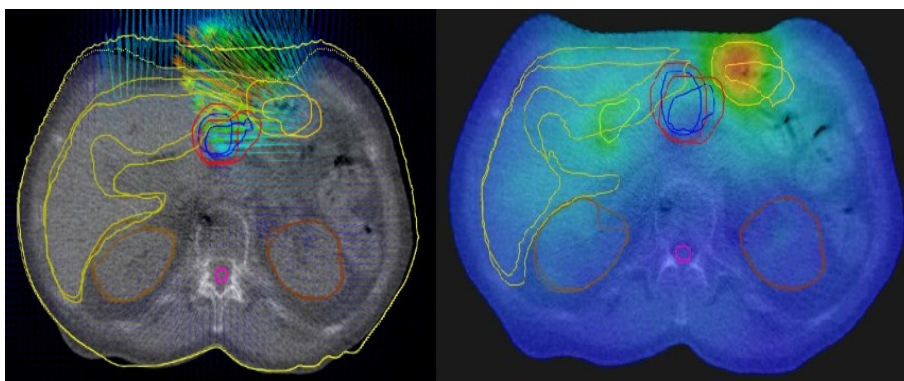


Figura 105: Variazione locale del GTV e vettori di deformazione

Per il caso del pancreas a oggi la predittività è bassa (<50%) e sono necessari maggiori approfondimenti e sviluppi del modello. Probabilmente le informazioni elastiche e la quantità di punti delle *mesh*, richiede lo sviluppo di metodiche più avanzate.

Nel caso delle patologie addominali, si devono anche includere le difficoltà inerenti le cavità e le variazioni intra-frazioni, dovuta a effetti fisiologici (es. movimenti digestivi o presenza di gas). Il dato è confermato anche dalle dosi ottenute durante i calcoli di accumulo, riportati nelle immagini.

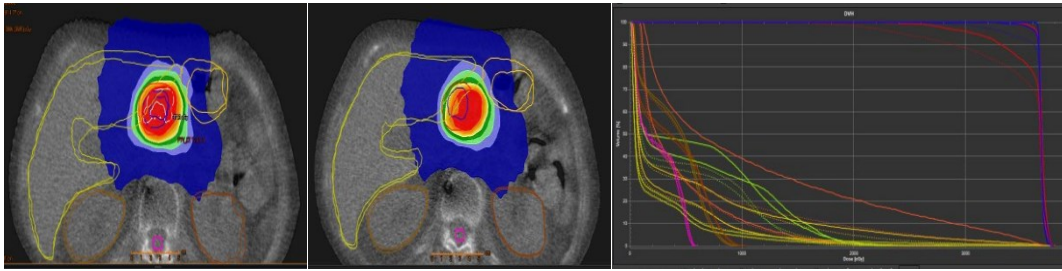


Figura 106: Deformazione del GTV nel pancreas ed effetto sulla dose differenziale tra le sedute di terapia

I risultati riportati sono ancor più comprensibili se si considerano i grafici delle simulazioni. Le simulazioni e le evoluzioni grafiche del GTV, durante le sedute di terapia, mostrano l'elevata variabilità del volume nel periodo di trattamento. È evidente dalle simulazioni l'impossibilità di ottenere un modello stabile in modo univoco.

Sia le inizializzazioni del modello (grafici a destra) che hanno risposte non univoche, sia i grafici del modello durante l'evoluzione mostrano incongruenze. Infatti, sono osservabili molteplici variazioni e inversioni tra le curve del modello (linea tratteggiata) e le curve del dato sperimentale (linea continua)

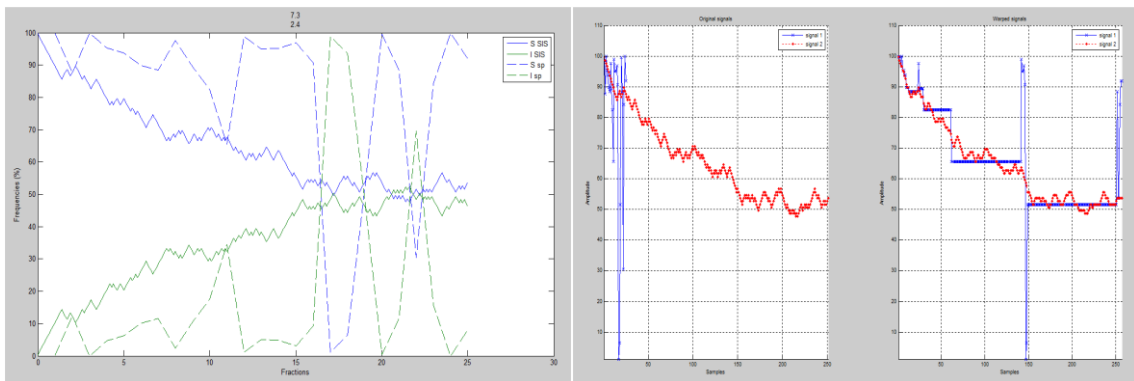


Figura 107: Simulazioni del modello SIS del pancreas e inizializzazione del modello

Dal punto di vista grafico è immediato capire, che la superficie del GTV è molto mobile e variabile, e le scale colori ci aiutano comprendere una situazione difficilmente descrivibile dal punto di vista modellistica, confermando elevata mobilità dei voxel e delle mesh di ricostruzione.

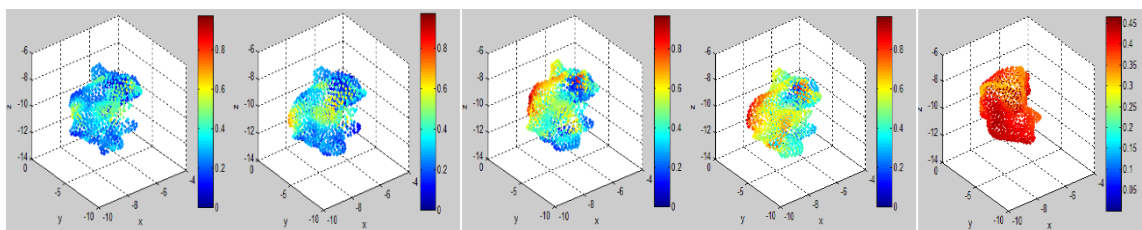


Figura 108: Evoluzione del GTV durante le sedute di terapia

Si verifica immediatamente nell'ultima figura, come la mobilità complessiva della superficie del target sia praticamente totale e risulta difficile identificare in modo univoco i punti di appartenenza e la loro mappatura durante le sedute di terapia.

7.7 NEURAL NETWORKS E SUPPORT VECTOR MACHINE

7.7.1 NEURAL NETWORK.

Le reti neurali artificiali (*Artificial Neural Network*) sono sistemi esperti di elaborazione, che simulano il funzionamento dei sistemi nervosi biologici. Sono generalmente costituite da un numero arbitrario di cellule nervose (neuroni), collegate tra loro in una rete complessa, in cui il comportamento intelligente emerge dalle numerose interazioni tra le unità, interconnesse. Nella pratica clinica e sperimentale, o nella *Computer Vision* e la *Pattern Recognition*, sono divenute uno strumento strategico per la validazione di metodi e la classificazione; nel campo radiologico, radioterapico e oncologico negli ultimi anni, hanno avuto un incremento d'interesse per la natura predittiva che possono implementare a livello clinico.

Nella maggior parte dei casi, una rete neurale è un sistema adattivo che cambia la sua struttura in base ad informazioni esterne o interne, durante la fase di apprendimento. Il modello in figura rappresenta una classica rete neurale pienamente connessa, formata da tre strati.

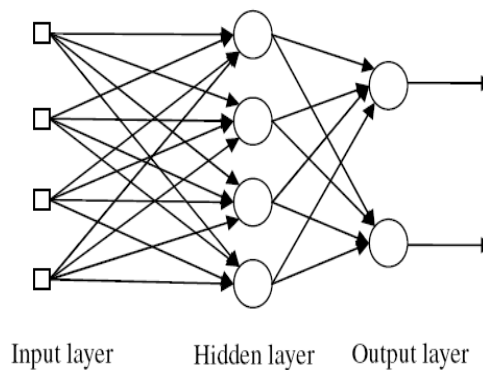


Figura 109: Rete aciclica feed-forward fully connected

Alcuni nodi ricevono informazioni dall'ambiente circostante, altri emettono risposte nell'ambiente e altri ancora comunicano solamente con le unità della rete; tali unità sono definite

- Unità di ingresso (*input*)
- Unità di uscita (*output*)
- Unità nascoste (*hidden*)

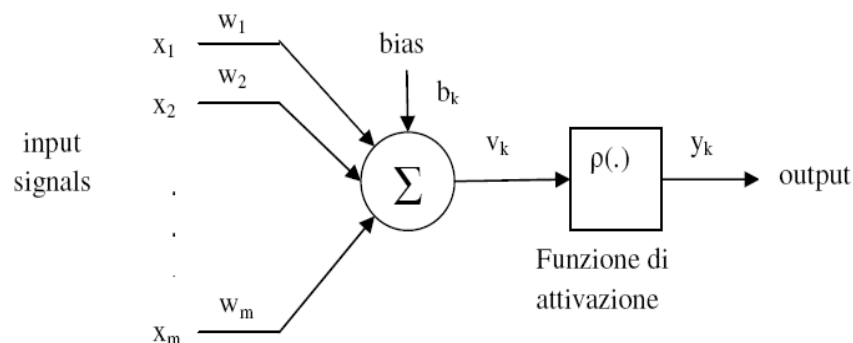


Figura 110: Modello neuronale

Si possono quindi distinguere i quattro elementi fondamentali di un neurone:

1. Insieme di sinapsi (o collegamenti), caratterizzate da un proprio “peso”;
2. *Bias*, regolatori della soglia di attivazione della funzione;
3. Sommatore, che esegue la somma pesata dei segnali di input del neurone;
4. Funzione di attivazione, che limita l’ampiezza del segnale di uscita del neurone.

In termini matematici, il comportamento di un neurone può essere descritto dalla seguente coppia di equazioni $u_k = \sum_{j=1}^m w_{kj}x_j$ e $y_k = \varphi(u_k + b_k)$, dove x_1, x_2, \dots, x_m sono gli ingressi, $w_{k1}, w_{k2}, \dots, w_{km}$ sono i pesi sinaptici dei collegamenti tra gli ingressi ed il neurone k , u_k è la combinazione lineare dei segnali di input, b_k è il bias, φ è la funzione di attivazione e y_k è l’uscita del neurone.

Ciascuna unità diventa attiva se la quantità totale di segnale che riceve, soddisfa la condizione minima di attivazione, definita da una soglia; inoltre ciascun punto di connessione agisce come filtro, trasformando il messaggio ricevuto in segnali inibitori o eccitatori, aumentandone o diminuendone l'intensità, a seconda delle proprie caratteristiche.

Il legame input-output, ovvero la funzione di trasferimento della rete, non viene programmato, ma è ottenuto da un processo di apprendimento (*Training*), basato su dati empirici, che può essere di tre tipi:

1. *Apprendimento Supervisionato (Supervised Learning)*. Qualora si abbia un insieme di dati per l'addestramento, comprendente esempi tipici d'ingressi con le relative uscite corrispondenti, la rete può imparare a inferire la relazione che li lega. Se l'addestramento ha successo, la rete impara a riconoscere la relazione incognita che lega le variabili d'ingresso a quelle d'uscita ed è quindi in grado di fare previsioni dove l'uscita non è nota a priori.
2. *Apprendimento non Supervisionato (Unsupervised Learning)*. Si basa su algoritmi d'addestramento che modificano i pesi della rete, facendo esclusivamente riferimento a un insieme di dati che include le sole variabili d'ingresso. Tali algoritmi tentano di raggruppare i dati d'ingresso e di individuare pertanto opportuni cluster rappresentativi degli stessi.
3. *Apprendimento per Rinforzo (Reinforcement Learning)*. L'algoritmo si prefigge lo scopo di individuare un modus operandi da un processo d'osservazione dell'ambiente esterno; ogni azione ha un impatto sull'ambiente e l'ambiente produce una retroazione, che guida l'algoritmo stesso nel processo d'apprendimento, fornendo come risposta una penalità o incentivo a seconda dei casi. L'apprendimento con rinforzo differisce da quello supervisionato, poiché non sono mai presentate delle coppie input-output di esempi noti, né si procede alla correzione esplicita di azioni subottimali.

7.7.2 MACHINE LEARNING E ALGORITMI DI CLASSIFICAZIONE.

Le *Support Vector Machine* (SVM) sono algoritmi supervisionati che possono essere utilizzati per la classificazione binaria o l’analisi di regressioni. Sono abbastanza popolari nelle applicazioni di *Image Recognition*, *Computer Vision* e determinazione e analisi della scrittura e del linguaggio.

Le *Support Vector Machine* costruiscono degli iperpiani (*Hyperplane*) che possono essere usati per suddividere e classificare classi di dati. Appartengono alla famiglia dei classificatori lineari generalizzati e sono noti come classificatori a massimo margine poiché, minimizzano l'errore empirico di classificazione e massimizzano il margine geometrico.

Si supponga di avere un training set $S = \{(x_1, y_1), \dots, (x_t, y_t)\}$ di t osservazioni, relative ad un problema di classificazione, in cui ogni i -esima osservazione è costituita da una coppia; un vettore $x_i \in \mathcal{R}$, e uno scalare $y_i \in \{-1, 1\}$ il cui valore definisce l'appartenenza del vettore ad una classe.

Assumiamo che esista una distribuzione di probabilità $P(x, y)$ non nota, da cui sono stati estratti i dati disponibili. Il problema diviene la definizione di una funzione di apprendimento della relazione $x_i \rightarrow y_i$. Questa sarà definita da un insieme di possibili funzioni: $f(\alpha): \mathcal{R}^d \rightarrow \{-1, 1\}$, in cui α rappresenta il vettore dei parametri modificabili. Di fatto, assegnati il vettore di ingresso x ed il vettore dei parametri α , è possibile ottenere l'uscita $f(x, \alpha)$.

Addestrare la *Support Vector Machine* significa determinare il vettore dei parametri α , in modo da minimizzare la misura di errore. Il valore dell'errore teorico è detto rischio effettivo, ed è $R(\alpha) = \int \frac{1}{2} |y - f(x, \alpha)| dP(x, y)$

Non è tuttavia possibile, in generale, calcolare tal errore, perché la distribuzione di probabilità non è nota a priori. È invece, generalmente, disponibile un campione (*training set*) che permette di calcolare il rischio empirico, come $R_{emp}(\alpha) = \frac{1}{2t} \sum_{i=1}^t |y_i - f(x_i, \alpha)|$. La relazione che lega gli errori è $R(\alpha) \leq R_{emp}(\alpha) + \sqrt{\frac{h[\log(\frac{2t}{h}) + 1 - \log(\frac{\eta}{4})]}{t}}$, dove h è un intero non negativo denominato *Vapnik Chervonenkis (VC) dimension* e η è un valore fissato $[0, 1]$. Il secondo termine della funzione viene definito *VC confidence* e dipende dall'apprendimento scelto.

Sia il rischio empirico che quello effettivo dipende in particolare dalla funzione determinata mediante la procedura di addestramento. Per minimizzare la funzione si individuano No.2 approcci:

1. Fissare la *VC confidence* e minimizzare il rischio empirico;
2. Fissare il valore del rischio empirico e minimizzare la *VC confidence*.

Le tipologie di apprendimento descritte sono identificabili nelle *Reti Neurali* e nelle *Support Vector Machines*. In particolare le ultime, sono classificatori binari che apprendono il confine di separazione fra esempi appartenenti a due diverse classi linearmente separabili.

Si consideri allora una retta generica (non passante per l'origine, con intercetta b) alla quale si associ un vettore w ad essa ortogonale, tale che per tutti i punti x sulla retta: $\langle w, x \rangle > 0$. È possibile allora individuare un iperpiano $H = \{x \mid \langle x, w \rangle + b = 0\}$ che genera 2 semispazi: $\langle x, w \rangle + b > 0$ e $\langle x, w \rangle + b < 0$. Riscrivendo il tutto in un unico vincolo $y_i(\langle w, x_i \rangle + b) > 0$ per $(i=1, \dots, t)$

Assunto che i punti siano linearmente separabili, fra gli innumerevoli iperpiani separatori si può identificarne il migliore scegliendo quello che permette un maggiore margine tra i punti di training delle due classi. Il margine geometrico è definito come $\gamma_i = \frac{y_i(\langle w, x_i \rangle + b)}{\|w\|}$, il cui valore minimo rispetto al *training set* di t elementi è definito da $\rho(w, b) = \min_{i=1, \dots, t} \gamma_i$

Si definisce a questo punto l'*iperpiano* H^* avente margine di separazione massimo, la cui ricerca equivale quindi a risolvere il seguente problema $\max_{\omega \in \mathbb{R}^d} \max_{b \in \mathbb{R}} \rho(\omega, b)$.

Data l'invarianza dell'iperpiano, è possibile riscalarlo, in modo da ricondursi a un iperpiano dove $\frac{1}{\|w\|}$ è massimo, in altre parole si risolvono le equazioni $\min \frac{1}{2} \|w\|^2$ e $y_i(\langle w, x_i \rangle + b) \geq 1$. Il problema della ricerca dell'iperpiano si può risolvere utilizzando la tecnica dei *moltiplicatori di Lagrange*, in cui si introduce un moltiplicatore per ogni vincolo. La lagrangiana del problema è $\mathcal{L}(w, b, \Lambda) = \frac{1}{2} \|w\|^2 - \sum_{i=1}^t \lambda_i [y_i(\langle w, x_i \rangle + b) - 1]$, in cui $\Lambda = (\lambda_1, \dots, \lambda_t)$ è il vettore dei moltiplicatori di Lagrange non negativo.

Tale lagrangiana deve essere minimizzata rispetto a w e b e contemporaneamente massimizzata rispetto a Λ . Differenziando ed eguagliando il risultato a 0, si ottiene $w^* = \sum_{i=1}^t \lambda^* y_i x_i = \Lambda^* yx$

L'iperpiano ottimale H^* può essere scritto come una combinazione lineare dei vettori del *training set*. Il problema iniziale in una forma più semplice equivale quindi a risolvere:

$$\max F(\Lambda) = \sum_{i=1}^t \lambda_i - \frac{1}{2} \|w^*\|^2 = \sum_{i=1}^t \lambda_i - \frac{1}{2} \sum_{i=1}^t \sum_{j=1}^t \lambda_i \lambda_j y_i y_j x_i x_j$$

soggetta ai vincoli $\lambda_i \geq 0$ ($i=1, \dots, t$) e $\sum_{i=1}^t \lambda_i y_i = 0$.

Nella formulazione del problema, i vincoli imposti sono sostituiti da vincoli sui moltiplicatori e i vettori del *training set* compaiono nella forma di prodotti scalari; il che consentirà di generalizzare, mediante funzioni di *kernel*, la procedura al caso di insiemi non linearmente separabili.

Le *Support Vector Machines* si riferiscono a un piccolo sottoinsieme delle osservazioni di formazione che sono utilizzate come supporto per la posizione ottimale della superficie decisionale.

Le *Support Vector Machines* rientrano in una classe di algoritmi di apprendimento automatico chiamati *kernel*.

Lo sviluppo di *Support Vector Machines* ha due fasi:

1. Trasforma predittori (dati di ingresso) per uno spazio ad alta dimensionale caratteristica. È sufficiente specificare solo il *kernel* per questo passo e i dati sono trasformati allo spazio funzione. Questo processo è comunemente noto come *kernel*.
2. Risolvere il problema di ottimizzazione quadratica, di un iperpiano ottimale, per classificare le funzioni trasformate in due classi. Il numero di funzioni trasformate è determinato dal numero di vettori di supporto. Solo i vettori di supporto scelti tra i dati di addestramento sono necessari per costruire la superficie decisionale. Una volta addestrato, il resto dei dati di allenamento sono irrilevanti.

Kernel popolari utilizzati con SVM includono:

TIPO DI SVM	MERCER KERNEL	DESCRIZIONE
Gaussiane o Radial Basis Function (RBF)	$K(x_1, x_2) = e^{-\frac{\ x_1 - x_2\ ^2}{2\sigma^2}}$	Una classe di apprendimento. σ è la larghezza del <i>kernel</i> e della Gaussiana
Lineari	$K(x_1, x_2) = x_1^T x_2$	Due classi di apprendimento
Polinomiali	$K(x_1, x_2) = (x_1^T x_2 + 1)^p$	p è il grado del polinomio
Sigmoidi	$K(x_1, x_2) = \tanh(\beta_0 x_1^T x_2 + \beta_1)$	È il <i>Mercer Kernel</i> per determinati valori di β_0 e β_1

Tabella 12: Tipologie di kernel per Support Vector Machine

Algoritmi di apprendimento supervisionato comuni sono riportati in tabella.

TECNICHE DI APPRENDIMENTO SUPERVISIONATO	TECNICHE DI APPRENDIMENTO NON SUPERVISIONATO
<ul style="list-style-type: none"> • Alberi decisionali con <i>boosting</i> e <i>bagging</i> • Support Vector Machine (SVM) • Classificatore <i>Bayesiano Naive</i> • Classificazione <i>k-Nearest</i> e <i>Neighbor</i> • Analisi discriminante • Reti neurali • Algoritmi di apprendimento non supervisionato comuni 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>k-mean</i> e <i>clustering</i> gerarchico • Mixture di gaussiane (EM – Expectation Maximization) • Catene di <i>Markov</i> nascoste • Mappe auto-organizzanti (SOM) • Reti neurali • Reti neurali con apprendimento competitivo LVQ

Tabella 13: Algoritmi di apprendimento

7.8 TIME SERIES

Le peculiarità di definire una *time series* sono di poter seguire temporalmente sequenze di dati o individuare andamenti predittivi. In generale, per serie si intende la classificazione di diverse osservazioni di un fenomeno rispetto ad un carattere qualitativo. Se tale carattere è il tempo, la serie è detta temporale. Il fenomeno osservato, tramite la variabile, può essere osservato in istanti di tempo o alla fine di periodi di lunghezza definita.

Le serie temporali sono quindi vettori di dati campionati nel tempo. Si distinguono dai dati campionati casualmente che costituiscono la base di molte analisi di altri dati. Rappresentano l'evoluzione di una popolazione dinamica o di un processo. L'ordinamento lineare della serie tempo con una variabile consente di identificare e creare modelli o predire valori probabili.

Applicati nel campo della medicina queste metodologie, consentono in modo semplice e immediato di valutare possibili variazioni anatomiche e dosimetriche del paziente.

La semplice raccolta di informazione volumetriche e dosimetriche delle singole ROIs di interesse, ci consente di valutare anomalie e variazioni nel trattamento dei pazienti. Fissata un OAR o target di interesse per specifica patologia è possibile identificare un comportamento simile per un campione omogeneo di pazienti.

Nella ricerca è stato sviluppato e analizzato un database per la valutazione delle caratteristiche comuni di una popolazione di No.51 pazienti sottoposti a trattamento del testa e collo. Per ognuno di essi è stata estrapolata la dimensione e dose delle parotidi, in termini volumetrici e dosimetrici. Dopo deformazione elastica delle immagini MVCT sono individuate, le serie temporali che consentono la quantificazione e divergenza dalle condizioni iniziali di un paziente test campione. Le analisi verificano il *trend* delle variazioni volumetriche e dosimetriche per le parotidi durante il ciclo terapeutico. Nel caso dei volumi si ricorre alla normalizzazione degli stessi, rispetto al primo giorno di terapia, poiché la dimensione delle parotidi è differente da individuo a individuo. Come si evince dal grafico è possibile determinare al termine del ciclo di terapia circa un [20÷30] % di differenza volumetrica, a fronte di variazioni dosimetrica in termini di dose media, pari a poco più del 5%. Si considera la variazione media delle dosi, poiché il parametro riconosciuto come predittivo, di tossicità, è la dose media alle parotidi. A tal scopo è dimostrato che l'utilizzo di tecniche a intensità modulata e l'*Image-Guided RT* contribuiscono in modo significativo al trattamento, garantendo limitate variazioni temporali.

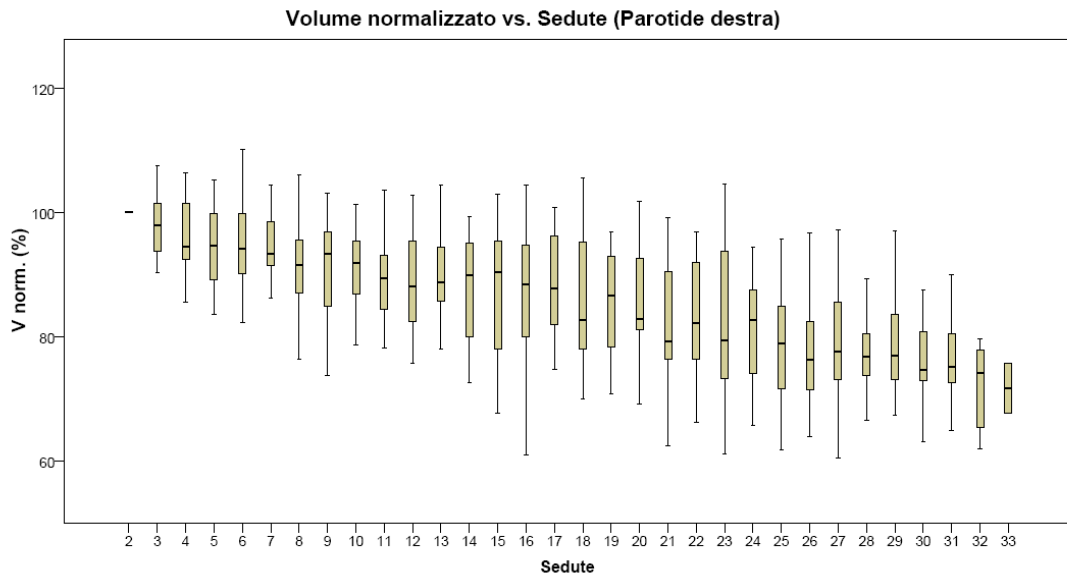


Figura 111: Box plot Volume vs. Sedute (Parotide dx)

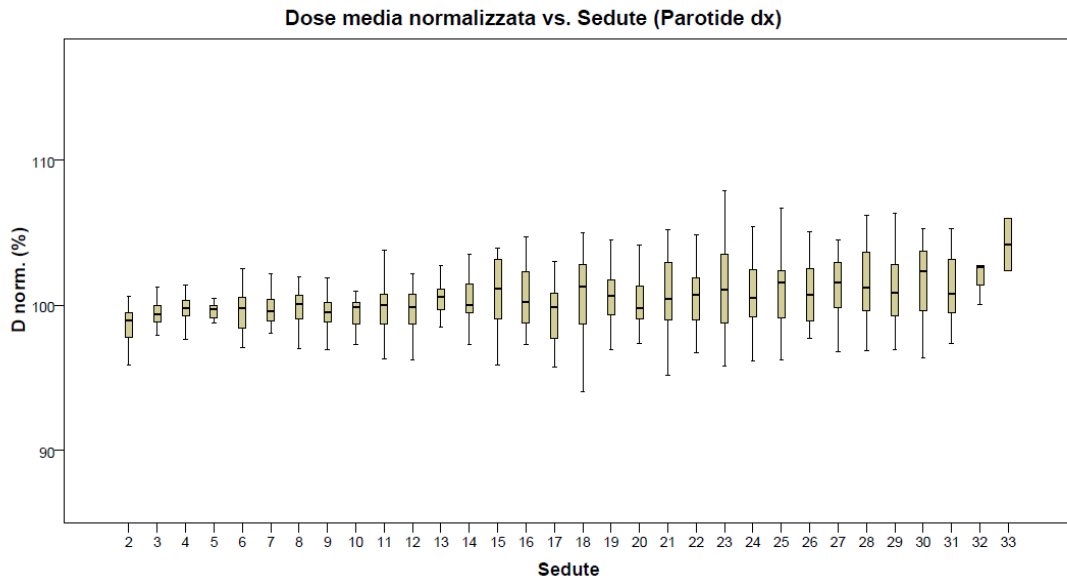


Figura 112: Box plot Dose vs. Sedute (Parotide dx)

L'analisi identifica immediatamente la modifica morfologica e dosimetrica durante il periodo del trattamento. Inoltre, è possibile ipotizzare quali sedute siano rilevanti per possibili modifiche e revisioni del trattamento. L'utilizzo dei *Box Plot* evidenzia immediatamente, come durante le prime settimane di trattamento non vi siano variazioni significative del trattamento. Tra la terza e quarta settimana di trattamento è invece immediato verificare come la dispersione dei dati del campione di pazienti, mostri una variabilità che correlata con la variazione del volume, può significare un incremento rilevante della dose indebita al tessuto e quindi un potenziale rischio di tossicità.

Per quanto riguarda le parotidi destre, i grafici riportati mostrano una diminuzione del volume medio di circa il [20÷30] % a fine trattamento, con un aumento poco inferiore al [5÷10] % della dose media, confermata anche dalle precedenti analisi di *dose accumulation*. Il fit lineare dei dati si dimostra accettabile, considerando il campione e la variabilità dei pazienti e del loro percorso terapeutico.

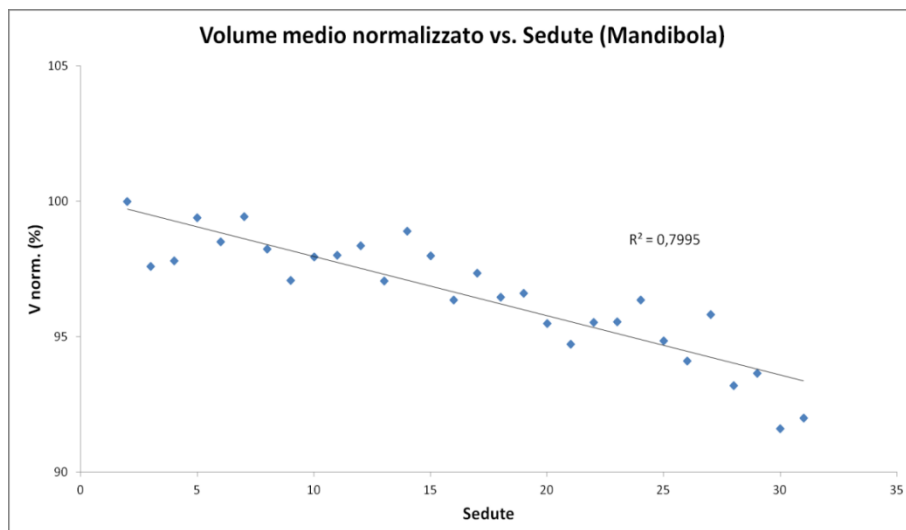


Figura 113: Fit lineare Volume medio vs. Sedute (Mandibola)

La stessa metodica è stata applicata a variazioni della mandibola e nel caso dei trattamenti della prostata al retto e alla vescica, ma come si evince da grafici riportati, nel primo caso alla mandibola subisce variazioni volumetriche non credibili. Essendo un osso è abbastanza impensabile una sua variazione volumetrica del [5÷8] % nell'arco di un ciclo di terapia, se non per errori di setup o *bias* nella raccolta dei dati o delle deformazioni applicate.

Nel secondo caso, per il tumore della prostata, le variazioni volumetriche del retto non sono correlabili semplicemente, perché durante le singole sedute, la preparazione inadeguata del paziente, porta a valutazioni statistiche improprie.

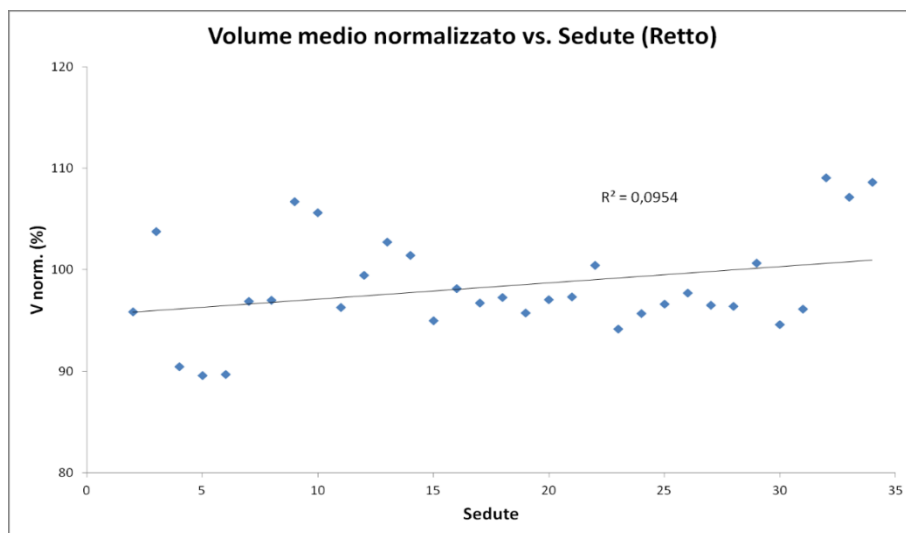


Figura 114: Fit lineare Volume medio vs. Sedute (Retto)

In figura sono riportati esempi di preparazioni non adeguate del paziente, che possono contribuire a variazioni volumetriche inattese durante il ciclo di terapia, nello specifico è evidente come la preparazione rettale del paziente, antecedente la terapia non sia adeguata e la dimensione del volume dell'organo di interesse risulti non adatta alla terapia (es. presenza di feci nell'ampolla rettale o vescica non adeguatamente riempita). Tali condizioni potrebbero portare ad un sovra/sotto dosaggio della area di interesse o ad una inappropriata irradiazione della parete rettale o vescicale.

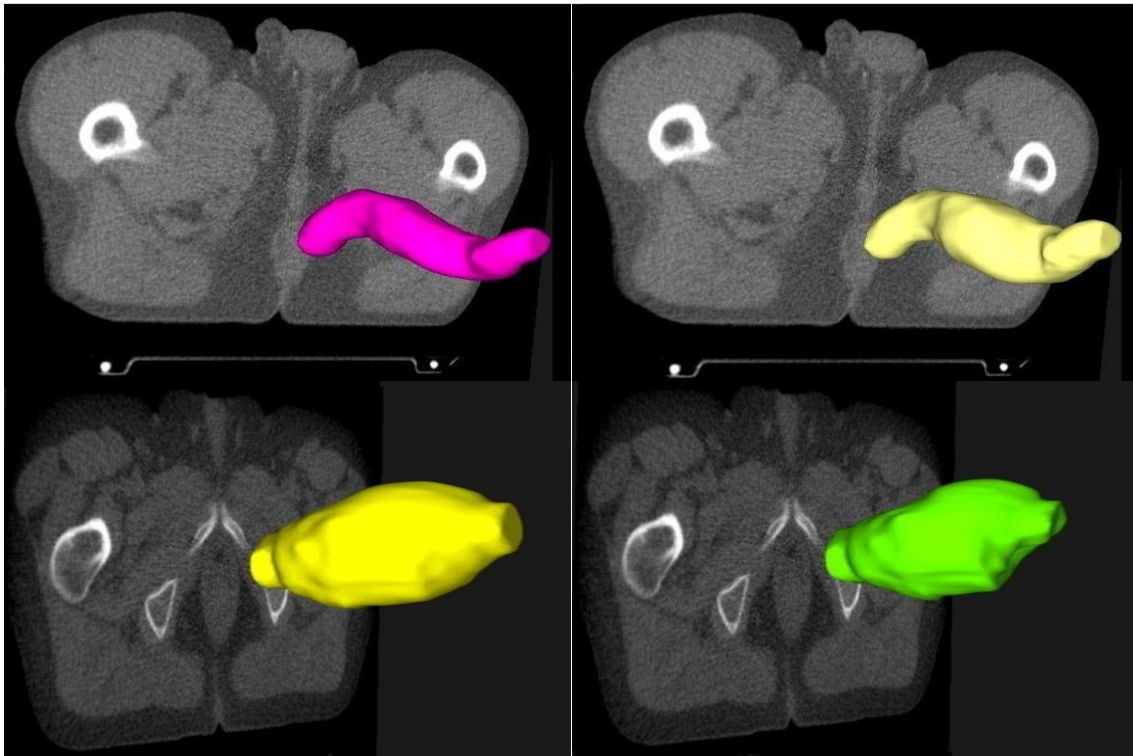


Figura 115: Ricostruzione 3D del Retto e della Vescica (1° Seduta vs. 15° Seduta di terapia)

A tale proposito, probabilmente le *Time Series Neural Network* possono contribuire a valutazioni più opportune e allo studio dell'andamento medio di una popolazione di pazienti, non affetta da *bias* clinici tra le sedute.

7.9 NARX TIME SERIES

Le reti *Multi Layer Perceptron (MLP)* implementano un *mapping* statico tra dati in ingresso e uscita. Definendo con $y(t)$ l'uscita della rete in un determinato istante t , questa dipende unicamente da un vettore in ingresso $x(t)$ a quell'istante di tempo esprimibile come $y(t) = f(x(t))$

Le *Recurrent Neural Networks (RNN)* differiscono dalle precedenti per la presenza di uno o più cicli di retroazione locale o globale (la retroazione locale coinvolge neuroni appartenenti allo stesso strato, mentre la retroazione globale riguarda neuroni di strati diversi), consentendo di implementare un sistema dinamico dotato di memoria.

La *Nonlinear Autoregressive with External (Exogenous) Input (NARX)* è un modello di rete ad architettura input/output con connessioni di *feedback*, in cui l'uscita è data da una funzione non lineare dipendente dal valore dell'uscita considerando gli istanti precedenti (con un ritardo d) e dal valore della variabile esogena, osservata anch'essa negli istanti precedenti, definita dalla funzione $y(t) = f(s(t-1), \dots, (x(t-d), y(t-1), \dots, (y(t-d)))$.

La ricerca è stata sviluppata implementando la rete neurale in MATLAB[®] per estendere le tecniche e i metodi descritti in precedenza a sistemi con comportamenti non lineari, per ottenere modelli, in grado di adattarsi alla non linearità di serie storiche.

Fissata la patologia di studio e le specifica ROI, i dati sono stati organizzati come:

- *Input time series $x(t)$* : 1×32 cell array di una matrice 51×1 che rappresenta 32 timesteps (sedute di terapia) di 51 elementi (i pazienti analizzati);

- *Output (targets) time series y(t): 1x32 cell array* di una matrice 1×1 che rappresenta *32 timesteps* (sedute di terapia) di 1 elemento (la previsione).

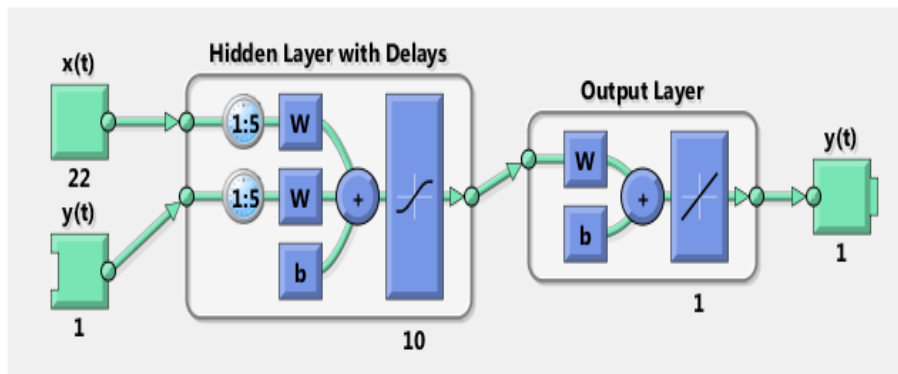


Figura 116: Architettura NARX

Il *Neural Network* è stato creato e addestrato in modalità *open loop*. Rispetto al *close loop*, presenta due vantaggi sostanziali:

1. La previsione è disponibile durante la fase di *training*.
2. La rete presenta un'architettura puramente *feed-forward*, che permette un addestramento basato su una *backpropagation* statica.

L'algoritmo utilizzato per l'addestramento è il *Levenberg-Marquardt (L-M)* di tipo iterativo. In generale, l'algoritmo di Newton, al contrario dell'*Error Back Propagation (EBP)*, consente di ottenere convergenze più rapida ai minimi locali, poiché i pesi sono aggiornati secondo la legge $W(t + 1) = W(t) - H^{-1}(t) \cdot g(t)$, dove W è la matrice dei pesi, H è la matrice Hessiana dell'errore e g è il gradiente. Quest'algoritmo richiede una capacità computazionale rilevante in quanto, in fase di addestramento, è necessario calcolare ad ogni passo la matrice delle derivate seconde dell'errore rispetto ai pesi (H).

L'algoritmo *Levenberg-Marquardt (L-M)* prevede invece l'approssimazione della matrice Hessiana e del gradiente dell'errore secondo le leggi $H = J^T J$ e $g = J^T e$, dove J è la matrice Jacobiana, i cui elementi sono le derivate prime dell'errore rispetto ai pesi ed e è il vettore degli errori. Tali approssimazioni permettono infine di riscrivere la legge di aggiornamento della matrice dei pesi come $W(t + 1) = W(t) - [J^T J]^{-1} J^T e$

Nella rete NARX sono state inoltre definite le caratteristiche:

1. Divisione dei *timesteps*:
 - a. *Training*: percentuale di giorni (sedute) scelti per addestrare il *Neural Network*;
 - b. *Validation*: percentuale di giorni (sedute) utilizzati per verificare la generalizzazione della rete;
 - c. *Testing*: percentuale di giorni (sedute) utilizzati per testare la NARX su nuovi casi.
2. Numero di giorni di ritardo (sedute) da considerare nella retroazione in input, fissati a 3 e 5 giorni.
3. Numero degli strati *hidden*, pari ad 1.
4. Numero dei nodi per ciascuno strato, definito in numero di 10, per evitare il fenomeno dell'*overfitting*.

Nel lavoro i parametri sono definiti dalle tabelle riportate.

Input Data division			Network Architecture			
Training	Validation	Testing	num. Hidden neurons	num. Delay	Autocorrelation Error	Regression
70%	15%	15%	10	3	5,1%	0,98
				5	9,8%	0,97
50%	25%	25%		3	12,2%	0,95
				5	8,1%	0,97
30%	35%	35%		3	4,7%	0,89
				5	3,1%	0,88

Input Data division			Network Architecture			
Training	Validation	Testing	num. Hidden neurons	num. Delay	Autocorrelation Error	Regression
70%	15%	15%	10	3	3,0%	0,97
				5	0,9%	0,95
50%	25%	25%		3	0,8%	0,83
				5	0,4%	0,94
30%	35%	35%		3	2,2%	0,82
				5	1,5%	0,84

Tabella 14: Input e output NARX per analisi del Volume e della Dose della parotide

Variando le percentuali di divisione dei dati nelle tre categorie di *training*, *validation* e *test* è possibile identificare e valutare l'ottimo indice di regressione [$0,88 < R^2 < 0,98$] nel caso del volume degli organi e [$0,82 < R^2 < 0,98$] nel caso della dose.

7.10 NOMOGRAMMI E MODELLI PREDITTIVI

Indipendentemente dalla regione anatomica, le analisi precedenti hanno messo in luce che i valori di V e D non si mantengono mai uguali rispetto ai dati pianificati della CT di pianificazione. E' evidente che l'introduzione di metodiche di Adaptive RT atte a migliorare la terapia istante per ristante, consentano un monitoraggio dei pazienti più accurato e una previsione di anomalie con alcune giornate di anticipo. L'obiettivo di quantificare la percentuale di pazienti che sono interessati da variazioni è fondamentale, nella pratica quotidiana.

L'analisi svolta consente di studiare le ROIs presenti nel paziente sulla base delle frequenze di accadimento. Per operare tale attività è necessario:

1. Individuare il valore massimo e minimo, in termini volumetrici (cc) e dosimetrici (Gy) della popolazione di pazienti.
2. Seguire temporalmente le variazioni. A tal proposito, il raggruppamento degli intervalli temporali, può garantire una flessibilità nella pratica clinica.

Tipicamente il paziente, esegue cicli di terapia settimanali, con verifiche cliniche di follow-up durante tali periodi. La suddivisione settimanale potrebbe essere vincente anche per sviluppi futuri. Infatti, nelle *time series* e nelle reti neurali, potrebbe divenire fondamentale anche l'inserimento di fattori di tossicità o valutazioni cliniche avvenute durante il ciclo di terapia.

Il limite delle serie temporali e delle reti neurali è che fondano il loro utilizzo sulle condizioni statistiche. Dal punto di vista fisiologico, però non necessariamente tali valutazioni sono sempre vere e la risposta biologica del singolo individuo è oggi ancora un mistero in molte discipline. A tal proposito lo sviluppo di infrastrutture *data-mining* e ricerche multicentriche, diviene un aspetto importante.

Nella ricerca si sono considerate anche le possibilità di avere differenze tra diversi centri e terapie. A tal proposito sono stati confrontati dati di ricerca ottenuti da altri centri nazionali, con le medesime metodiche di lavoro, individuando eventuali differenze, che saranno descritte in seguito.

Per incrementare il numero di frequenze e quindi avere una statistica descrittiva più elevata e solida, si è deciso di raggruppare i dati per settimane di trattamento. Si genera così un istogramma 3D in cui sull'asse x sono riportate le settimane di trattamento, sull'asse y le variazioni percentuali di volume ΔV (o di dose ΔD) e sull'asse z un valore, che esprime la percentuale di pazienti coinvolti (P).

Definendo con p il numero di pazienti analizzati, $s=(1, \dots, 6)$, la variabile "settimana", b il bin dell'istogramma e fissando a 5 il numero di giorni di raggruppamento g , la frequenza di pazienti caratterizzati da una certa variazione percentuale in una specifica settimana può essere descritta da $freq_{s,b} = [p(t_s)]_b \cdot g$, dove t_s è il numero di pazienti nella settimana di riferimento s ha concluso la terapia. Il totale, mantenendo fissa la settimana d'interesse, sarà la somma su tutte le classi dell'istogramma, in altre parole $Sum_s = \sum_b freq_{s,b}$

Questo approccio è correlato solo alla settimana di riferimento, senza considerare le frequenze cumulative, durante il ciclo. I pesi di alcune settimane potrebbero pesare in modo rilevante, secondo il conteggio e delle frequenze incluse. A tal proposito possiamo allora scrivere, considerando la popolazione di pazienti, che per ogni classe b dell'istogramma, la percentuale di pazienti è definita da $P_{s,b} = \frac{\sum_{z=1}^s freq_{z,b}}{\sum_{z=1}^s Sum_z}$

Infine le probabilità di pazienti contenuti nelle varie classi dell'istogramma per ogni settimana devono soddisfare la condizione $P_{tot_s} = \sum_b P_{s,b} = 1$, il cui risultato è ovviamente pari all'unità:

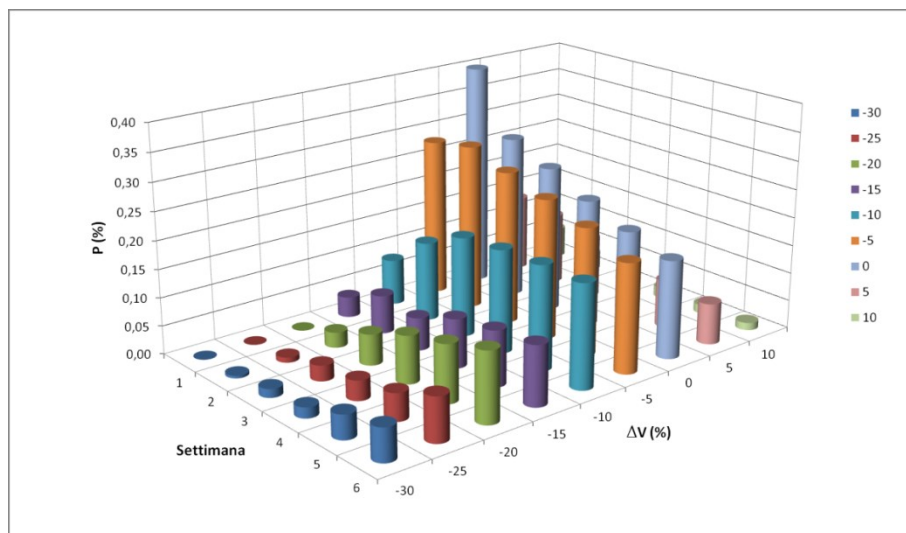


Figura 117: Istogramma $P(\Delta V)$ vs. Settimane (Parotide dx)

Dall'istogramma 3D riguardante le variazioni volumetriche della parotide destra, si osserva come nelle prime settimane di trattamento non vi siano rilevanti variazioni volumetriche, mentre siano più spiccate durante le sedute di terapia finali. Inoltre si osserva come l'utilizzo di strumenti di *Image-Guided RT* (IGRT) consenta di controllare tale variazione, agendo in modo anticipato alle esigenze del paziente. Infatti, la suddivisione per strati della popolazione, con variazioni di volume tra il $[-5;30]$ %, con bin pari al 5% del volume ed di dose tra il $[2;5]$ % con bin pari al 1% della dose pianificata, consente di monitorare, micro-variazioni dosimetriche e morfometriche.

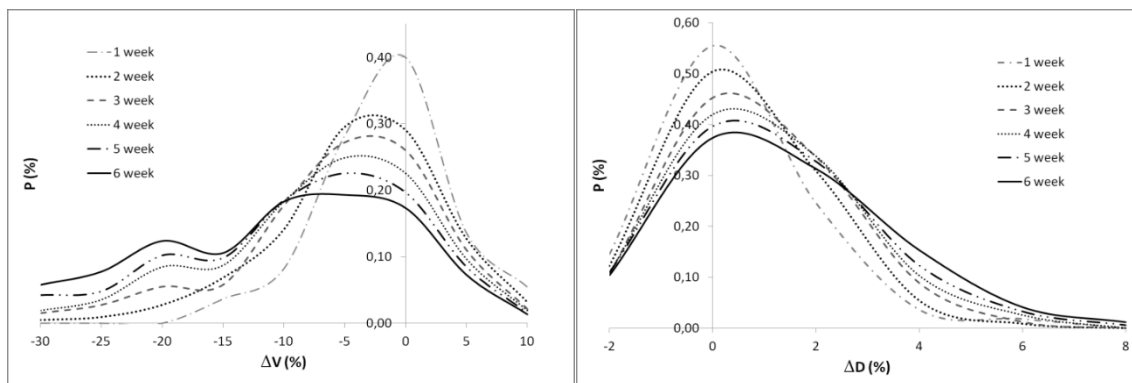


Figura 118: Probabilità vs. ΔV vs. ΔD \forall Settimana (Parotide dx)

Le curve che sottendono le percentuali di pazienti mostrano generalmente un andamento gaussiano. Durante il ciclo di terapia che identifica immediatamente la variazione di volume parotideo (larghezza della gaussiana) e lo spostamento del picco della gaussiana, che identifica immediatamente, che la tendenza non è del singolo paziente, ma accade in molteplici individui.

Sebbene si abbia già un'idea delle quantità, per pianificare l'attività clinica in base ai comportamenti statistici, si necessita di strumenti immediati atti a quantificare immediatamente la modifica del piano di trattamento. Nella pratica clinica si ricorre frequentemente a scale di valutazioni (RTOS, ECOG, SWOG o CTCAE). Tali scale hanno l'obiettivo di omogenizzare la valutazione dell'eserto, in conformità a parametri oggettivi.

A tale proposito sono stati sviluppati nomogrammi specifici che consentono di ottenere informazioni immediate sul paziente, in conformità a informazioni immediate e quantificabili della seduta di terapia.

Questo strumento predittivo, considera le caratteristiche di elementi in esame come le ROIs (nella figura sono riportati i nomogrammi per le parotidi), le variazioni volumetriche e dosimetriche e le settimane di terapia, e si genera un *outcome* che rappresenta la percentuale di pazienti con caratteristiche analoghe. Differenziando l'analisi per regioni anatomiche, si riesce ad avere un'informazione sugli organi che possono beneficiare di un trattamento di Adaptive RT o semplicemente predire la congruenza del caso clinico in esame, utilizzando strumenti di IGRT.

		1st week									
		ΔD (%)									
		0,2	0,4	0,6	0,8	1	2	3	4	5	>6
Parotid (right)	5	12%									
	10	5%					3%				
	15	3%					1%				
	20	3%					1%				
	>25	3%					0%				
ΔV (%)	5	10%					9%				
	10	3%					0%				
	15	3%					0%				
	20	3%					0%				
	>25	3%					0%				
Parotid (left)	5	18%					13%				
	10	8%					4%				
	15	7%					2%				
	20	5%					0%				
	>25	4%					0%				
ΔV (%)	5	23%					19%				
	10	13%					9%				
	15	10%					6%				
	20	7%					3%				
	>25	5%					1%				
Parotid (right)	5	23%									
	10	9%					15%				
	15	5%					3%				
	20	4%					1%				
	>25	3%					0%				
ΔV (%)	5	18%					12%				
	10	12%					7%				
	15	10%					4%				
	20	7%					1%				
	>25	6%					0%				
Parotid (left)	5	23%					17%				
	10	12%					7%				
	15	10%					4%				
	20	7%					1%				
	>25	6%					0%				
ΔV (%)	5	28%					23%				
	10	18%					13%				
	15	14%					8%				
	20	9%					4%				
	>25	7%					1%				
Parotid (right)	5	29%									
	10	19%					12%				
	15	14%					7%				
	20	10%					4%				
	>25	8%					2%				
ΔV (%)	5	22%					21%				
	10	12%					10%				
	15	7%					5%				
	20	10%					2%				
	>25	8%					0%				
Parotid (left)	5	33%									
	10	23%					17%				
	15	18%					12%				
	20	13%					7%				
	>25	8%					2%				
ΔV (%)	5	40%					31%				
	10	30%					22%				
	15	21%					13%				
	20	17%					8%				
	>25	12%					3%				
Parotid (right)	5	39%									
	10	29%					21%				
	15	23%					16%				
	20	17%					10%				
	>25	10%					3%				
ΔV (%)	5	44%					34%				
	10	35%					26%				
	15	26%					16%				
	20	21%					11%				
	>25	13%					4%				
Parotid (left)	5	40%									
	10	30%					22%				
	15	21%					13%				
	20	17%					8%				
	>25	12%					3%				
ΔV (%)	5	44%					34%				
	10	35%					26%				
	15	26%					16%				
	20	21%					11%				
	>25	13%					4%				

Figura 119: Esempio di nomogramma per le parotidi

Durante la terapia, sulla base della valutazione immediata tra le settimane di terapia e le variazioni morfometriche e dosimetriche, si può risalire immediatamente alle condizioni del paziente. Le percentuali associate, definiscono quale probabilità hanno i pazienti di non essere all'interno del gruppo standard di riferimento e quale percentuale ha il paziente in esame, di avere le stesse caratteristiche e possibilità di proseguire la terapia con un rischio medio analogo al *cohort* di pazienti utilizzati per la definizione nomogramma.

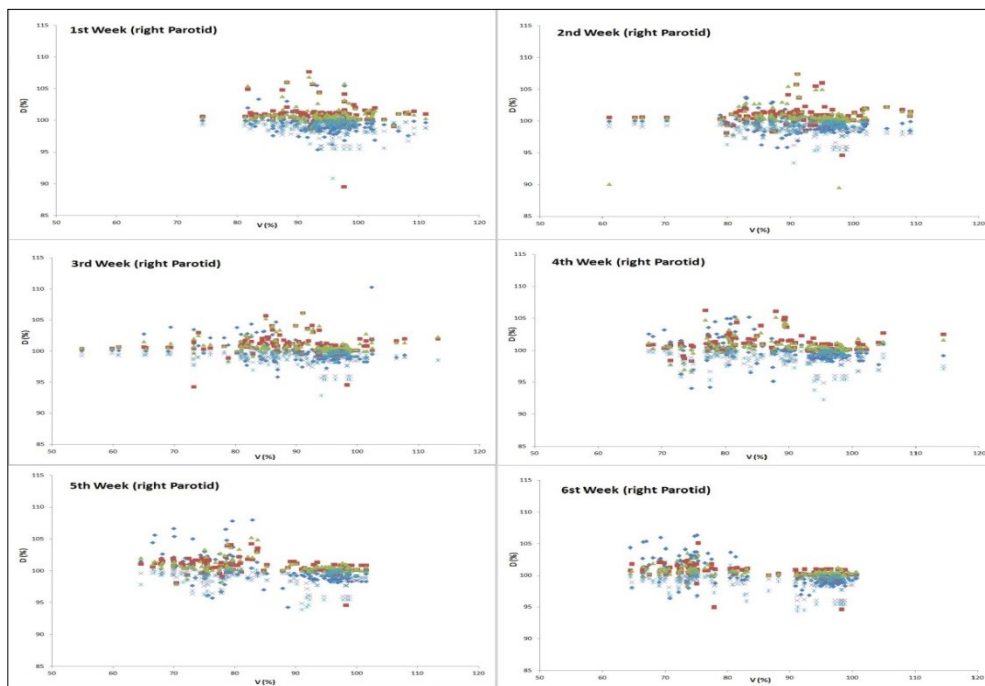


Figura 120: Cluster dei dati raccolti per la Parotide dx, suddivisi per settimane (ΔV vs. ΔD \forall Settimana)

Ovviamente, tanto più restrittiva sarà l'esigenza del valutatore e/o esperto tanto minore sarà la probabilità (%) che il paziente appartenga a quel gruppo. Tale approccio ovviamente può essere esteso anche ad altre ROI o organi di interesse, di cui sono stati prodotti nomogrammi analoghi, non riportati nel presente lavoro.

La metodica può quindi essere estesa senza limitazione a innumerevoli patologie e organi a rischio da controllare, avendo cura di selezionare attentamente il campione di base dei pazienti che garantisce un approccio omogeneo. In analogia le tabelle potrebbero essere rappresentate mediante *scatter plot* della popolazione di pazienti, dalle quali è possibile identificare le variazioni morfometriche e dosimetriche durante il ciclo di terapia. Ovviamente tali variazioni sono meno leggibili, se non attraverso l'utilizzo di strumenti di *Cluster Analysis* o *Support Vector Machine*, che identifichino l'iperpiano di separazione tra i gruppi.

Com'è osservabile dalle coppie (V , D) della parotide, nella prima settimana di trattamento i dati sono addensati attorno al punto (100,100). Ovvero volume e dose pianificata sono conservati. Con il passare del tempo e dei trattamenti le variazioni si differenziano e si creano No.2 clusters. Ne scaturisce la necessità di realizzazione di classificatore bidimensionale che, a seguito di una fase di apprendimento, consenta un *clustering* delle famiglie di dati riconducibili ai valori di V e D deformati e cataloghi i nuovi pazienti ancora in fase di trattamento.

7.11 CLUSTERING E SUPPORT VECTOR MACHINES NELLA PRATICA FISICO-CLINICA

La *cluster analysis* è una tecnica di analisi multivariata, non supervisionata, di *pattern classification* il cui scopo è identificare una struttura intrinseca in un *data set*, tale da massimizzare la similarità *intra-cluster* e minimizzare la similarità *inter-cluster*.

Si sceglie di utilizzare una procedura non supervisionata su un set di training senza etichette perché:

1. Collegare ed etichettare in un ampio set di pattern può essere complesso;
2. È possibile eseguire il training con grandi quantità di dati non etichettati, per etichettare solo i raggruppamenti identificati;
3. La *cluster analysis* non compie alcuna assunzione a priori sulle tipologie fondamentali esistenti che possono caratterizzare il collettivo studiato.

I cluster possono essere descritti come regioni in uno spazio multi-dimensionale con una densità elevata di punti, separati dalle regioni a bassa densità. Per decidere come i dati debbano essere combinati, è necessaria una misura di *dissimilarity*, ottenuta mediante un'appropriata metrica (misura di distanza tra coppie di campioni), la cui scelta influenza la forma dei cluster. Il numero di cluster di un qualsiasi data set dipende dalla risoluzione con cui si vuole discriminare i dati. Due delle tecniche principali sulle quali sono basati gli algoritmi di *clustering* sono: *Hierarchical Clustering* ed *Iterative Squared-Error Partitioning*.

1. Lo *Hierarchical Clustering* è un metodo che cerca di costruire una gerarchia di cluster mediante due approcci:
 - a. *Agglomerative*: è un approccio bottom-up, in cui ciascun dato forma inizialmente un cluster; in seguito, le coppie di cluster simili sono agglomerate, formando gruppi sempre più ampi, salendo verso gerarchie superiori.
 - b. *Divisive*: è un approccio top-down, in cui inizialmente tutti i dati sono raggruppati in un unico cluster, che è diviso in partizioni sempre più fini, scendendo a gerarchie inferiori.
2. L'*Iterative Squared-Error Partitioning* procede a riallocazioni successive delle unità tra i gruppi definiti a priori, fino alla partizione migliore, in conformità a un criterio predefinito.

La caratteristica principale che li distingue dai metodi non gerarchici è che l'assegnazione di un oggetto a un *cluster* è irrevocabile. Ovvero, una volta che un oggetto è entrato a far parte di un cluster, non ne è più rimosso.

Gli algoritmi gerarchici sono spesso eccessivamente onerosi in termini di calcolo. Un modo per ridurre tale quantità è scegliere a priori il numero di cluster (*2 clusters*). In tal modo, l'algoritmo procede a riallocazioni successive delle unità tra i gruppi definiti a priori, fino alla partizione migliore, in conformità a un criterio predefinito.

Tra le tecniche di partizione, l'algoritmo scelto in questo lavoro è il *k-mean clustering*, il cui obiettivo è ottenere una partizione dei N osservati in K cluster.

Partendo da un set di elementi (x_1, \dots, x_N) , dove ciascun osservato è un vettore *d-dimensione* (nel database analizzato $d = 6$), l'algoritmo ha come obiettivo quello di raggruppare i dati in ingresso in K set $S = \{S_1, \dots, S_K\}$ con $K < N$ in modo da minimizzare la *Within-Cluster Sum of Squares (WCSS)*, ovvero $\min \sum_{i=1}^K \sum_{x_j \in S_i} \|x_j - \mu_i\|^2$, dove μ_i è il valore medio del cluster S_i .

L'algoritmo è basato su una tecnica di affinamento iterativa composta dai seguenti *steps*:

- *Inizializzazione*: dove si individuano i K centri provvisori basata sulle medie dei valori μ_1^t, \dots, μ_K^t
- *Assignment step*: sulla base della distanza minima $S_i^t = \{x_j: \|x_j - \mu_i^t\| \leq \|x_j - \mu_{i^*}^t\| \forall i^* = 1, \dots, K\}$
- *Update step*: che determinano i centroidi del cluster $\mu_i^{t+1} = \frac{1}{|S_i^t|} \sum_{x_j \in S_i^t} x_j$
- *Iterazione*: reitera il processo di raggruppamento, assumendo come nuovi centri provvisori i centroidi del passo precedente.

Il processo termina quando non si manifesta una nuova modifica delle assegnazioni. Essendo un algoritmo di tipo euristico, non ci sono garanzie che convergeranno necessariamente verso un'ottimizzazione globale e se inizialzasse un diverso *set di seeds*, si potrebbe ottenere una partizione differente. Per ovviare a questo problema, essendo l'algoritmo generalmente molto veloce, si ricorre a ripetuti avvii dello stesso con differenti condizioni iniziali.

Le caratteristiche chiave del *k-means*, che lo rendono efficiente ma che potrebbero anche rappresentare i suoi limiti, sono:

- Il numero dei cluster k deve essere un parametro di input
- I cluster abbiano stato simile

L'analisi condotta fornisce i dati quantitativi sul grado di differenziazione fra il trattamento pianificato e quello ottenuto da un'ottimizzazione quotidiana. Per ogni seduta di terapia, si generano No.4 serie di dati:

1. *Piano originale*. Corrispondente alla pianificazione sulla CT di contornazione;
2. *Piano con Dose Deformata e Volume non deformato*. Serie in cui si deforma la dose sulla base delle trasformate elastiche, mantenendo invariati volumi contornati originariamente durante la pianificazione.
3. *Piano con Dose Non Deformata e Volume deformato*. Questa serie ci consente di valutare le differenze dosimetriche ipotizzabili, considerando l'attuale stato degli organi a rischio del paziente.
4. *Piano con Dose Deformata e Volume Deformato*. Questo è il caso più vicino alle condizioni di Adaptive RT, ovvero utilizzare strumenti di *morphing* per capire se le variazioni anatomiche e dosimetriche sono significative, e se sia necessario una ripianificazione del trattamento.

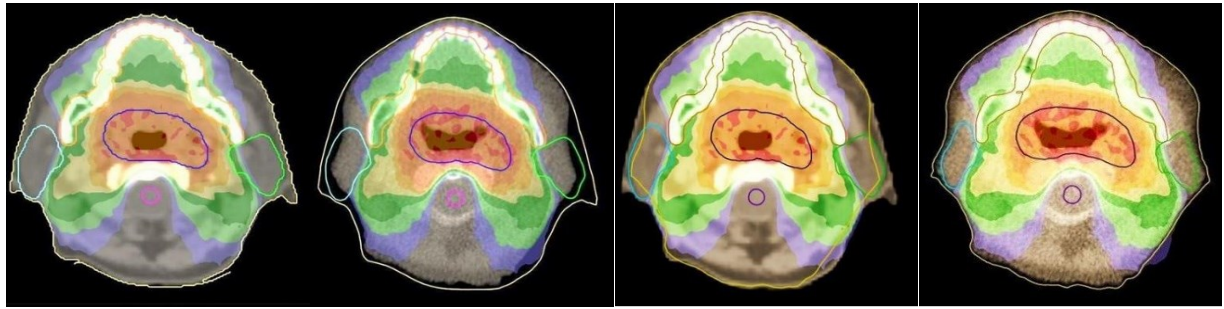


Figura 121: Tipologie di serie di dati: Piano Originale, Piano con dose deformata, Piano con Volumi deformati, Piano con Dosi e Volumi deformati

Nelle figure sono evidenti le variazioni morfologiche e dosimetriche che si possono ottenere mediante gli algoritmi di deformazione non rigide e le differenti informazioni che si possono fornire al professionista. Nello specifico sono matematicamente tutte valide, ma dal punto di vista clinico-fisico potrebbero celare differenze.

Da tali valutazioni possono derivare variazioni rilevanti degli obiettivi della terapia o la progettazione di nuovi piani di trattamento (Adaptive RT) che possono comportare *geographical-missing* o sotto/sopra dosaggi delle regioni di interesse e degli organi a rischio.

Il campione statistico utilizzato è stato elaborato, sviluppando un database nazionale in cui sono disponibili dati di un centinaio di pazienti. Tali dati in particolare per la patologia della testa e collo, contengono informazioni concernenti oltre 30 sedute di terapia per un totale di oltre 3000 immagini tomografiche

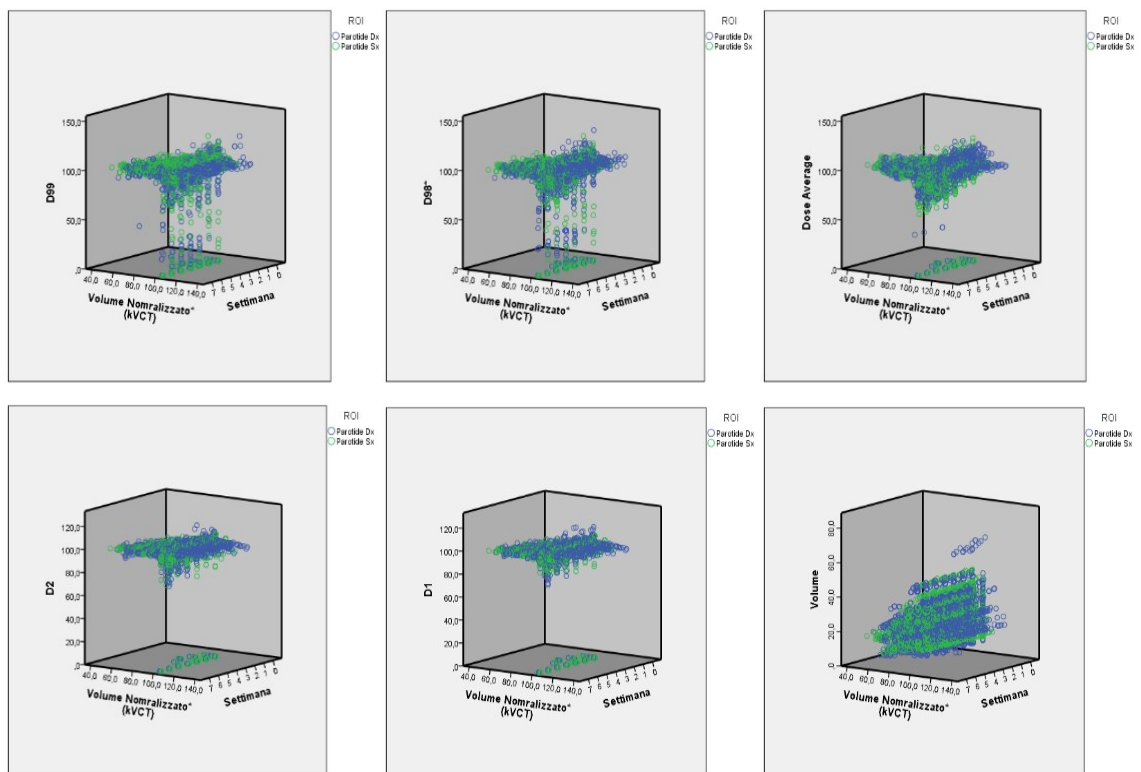


Figura 122: Parametri di analisi del campione dei pazienti del database (Parotide Dx e Sx)

Di ogni singolo individuo sono disponibili le dosi e i volumi di riferimento, rispettivamente normalizzati al primo giorno di terapia. Come si evince dai grafici riportati, le dosi (D_{99} , D_{98} , $D_{Average}$, D_2 , D_1) evidenziano

immediatamente forme di differenziazione e importanza assunti da ciascun parametro. Infatti, mentre le dosi al 99% (D_{99}) del volume subiscono elevate variazioni, lo stesso non si può dire per le dosi massime (D_1).

Nel caso delle parotidi, come si può immaginare, vista la natura parella dell'organo (la funzionalità è garantita se una porzione dell'organo è fisiologicamente intatto), si può capire immediatamente che i pesi e il *cluster* dei dati possono divenire determinanti per identificare pazienti specifici, con dati anomali.

Le variazioni di volume avvengono durante tutto l'arco della terapia, ma in particolar modo dopo circa No.18 sedute di terapia, ovvero tra la terza e quarta settimana di trattamento. In conformità a quanto espresso precedentemente sono stati valutati e identificati i *clusters* e i gruppi di eventi ed è possibile utilizzando il processo descritto, procedere alla predittività del comportamento anomalo dei pazienti durante la terapia. Il processo complessivo può essere descritto secondo lo schema pubblicato e di seguito riportato.

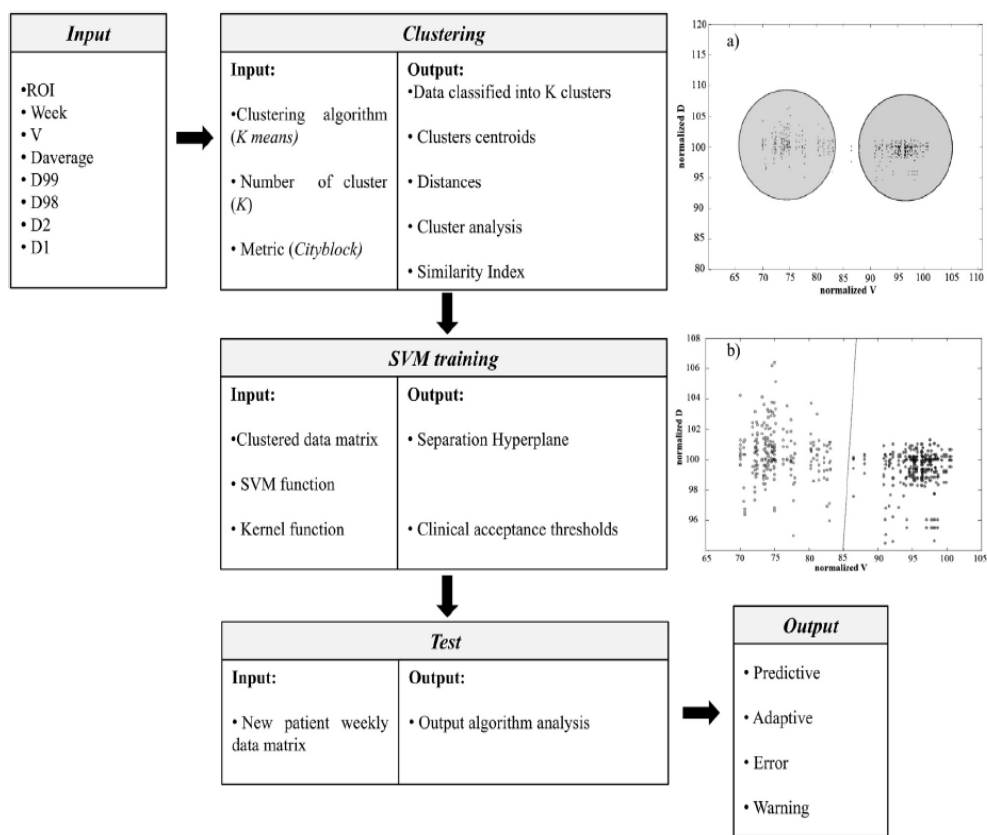


Figura 123: Schema del network predittivo

Le fasi principali sono descritte di seguito:

Clustering: La prima fase è di *clustering*, in cui si forniscono in input le matrici settimanali di tutti i pazienti analizzati per la ROI di interesse e, fissando i parametri dell'algorithmo *k-means*, si ottiene in uscita una divisione dei dati in *k* gruppi, con una serie di informazioni quali le coordinate dei centroidi, le distanze dei singoli punti dal centro del cluster o dal centroide, la *standard deviation*, ecc.

Il codice sviluppato consente la suddivisione del campione.

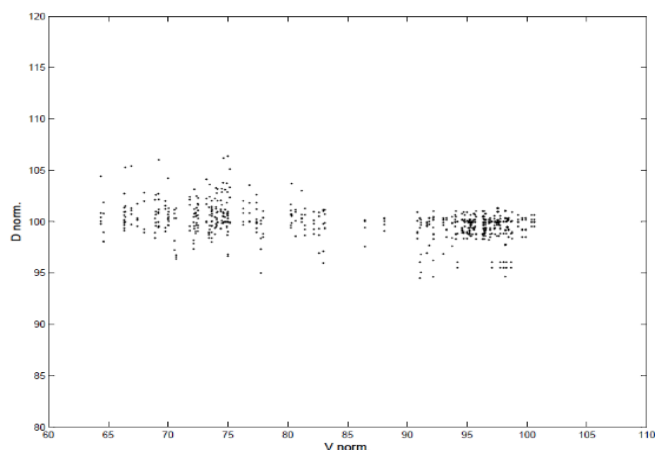


Figura 124: Scatter Plot dei dati in Input (Settimana No.6, Parotide Dx)

Gli steps per la suddivisione del campione sono:

1. *Pre-processing*: Inizializzare delle variabili e caricamento dei file con i dati della ROI di interesse, individuazione dei dati normalizzati (per ogni rispettiva settimana) per tutti i pazienti e ROI analizzati. Determinazione delle soglie di interesse e classificazione per la definizione dei limiti di accettabilità dei volumi e dosi di interesse, al fine di evitare possibili *outlier*.
2. *Input*: La matrice dei singoli dati in ingresso determinata da $x_i: (V, D) \in \mathcal{R}^{1 \times 5}$, definiti in un spazio a 6 dimensioni. Definizione degli *scatter plot* dei dati non clusterizzati
3. *Algoritmo di clustering k-means*: In esso sono stabiliti il numero k di cluster desiderati, la metrica della distanza e le variabili di interesse per la convergenza e apprendimento.
4. *Output*: I dati sono estrapolati e suddivisi in k -clouds, per ognuno è identificabile il centroide dei K -cluster, la distanza di ogni punto dai k -centri; i discriminanti sono graficati mediante un cluster colorato e sono individuati i conteggi dei singoli elementi di intersezione.

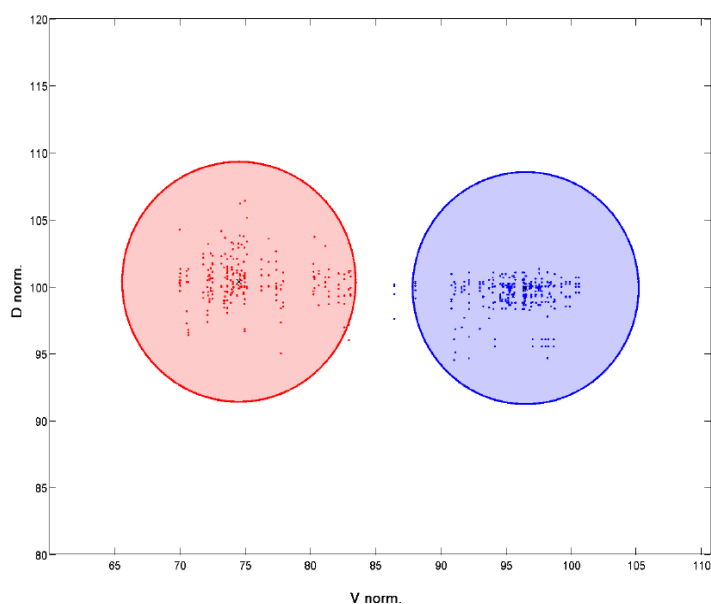


Figura 156: Grafico dei dati clusters alla settimana No.6

Support Vector Machine Training: in questa fase sono addestrate le *Support Vector Machine* fornendo in ingresso i dati e in uscita si istruisce il classificatore, in modo da generare una curva di separazione ottimale nell'iperpiano Dose/Volume. In questo modo è possibile individuare *range* specifici di accettazione nell'intorno dei centroidi dei cluster. Definizione e caratteristiche dell'iperpiano: come *kernel* di una funzione lineare, sfruttando le regole di decisione basate sull'apprendimento e la performance generalizzata sui campioni non analizzati si determinano le divisioni e condizioni di contorno. Negli sviluppi futuri, l'introduzione di informazioni cliniche di follow-up potrebbero consentire una maggior precisione e definizione di piani non necessariamente lineari, per la suddivisione del campione in cluster più complessi. In virtù degli organi analizzati (parotidi) si sono identificate soglie di accettazione standard, prossime a quanto normalmente accettato in clinica, prima di procedere a ripianificazione del trattamento.

	Threshold		
	Verde	Giallo	Rosso
Volume	30%	50%	70%
Dose	10%	30%	50%

Figura 125:Legenda delle soglie di accettazione per dose e volume

Le *threshold* di accettazione per le distanze dei punti, sono espresse in rispetto alle coordinate del punto con massima distanza dal cluster di appartenenza. Da grafico sono evidenti le appartenenze degli individui al cluster di riferimento.

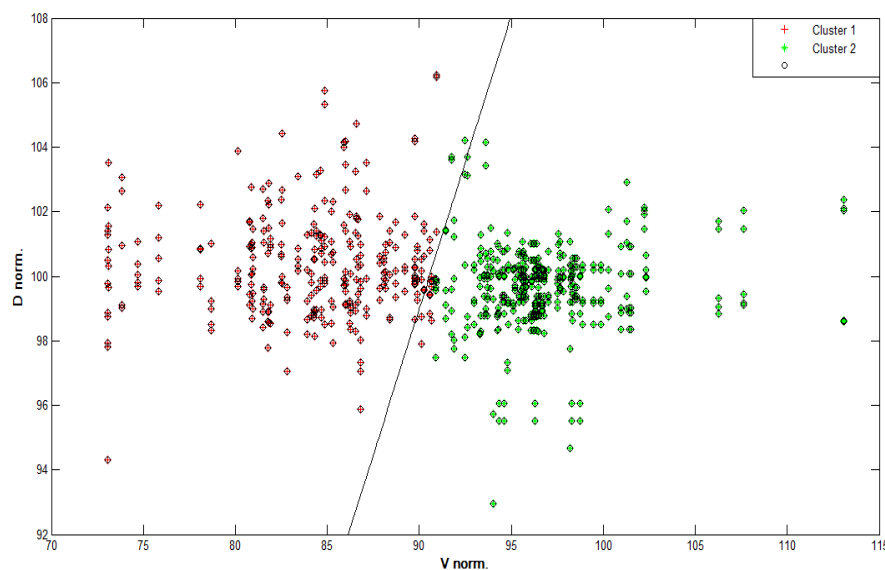


Figura 126:Iperpiano di divisione dei clusters

Test patients analysis: L'ultima fase è di test, in cui i dati di un nuovo caso, in corso di terapia sono inizializzati come input per il classificatore. In base alla disposizione di questi ultimi, nel piano, l'algoritmo assegna alle nuove coppie una classe e quantifica le variazioni percentuali di dose e volume del paziente rispetto ai comportamenti, emersi nella fase di apprendimento sulla popolazione già analizzata. In questa fase sono identificate, le soglie definite dall'utente che possono essere variabili a seconda dell'accuratezza di classificazione richiesta o a seconda dell'organo di riferimento. Ad esempio nel caso del midollo spinale non saremmo disposti ad avere soglie così elevate come nel caso della parotide. Nel grafico che segue è evidente la classificazione di nuovi elementi (*blu*) nel cluster di sinistra.

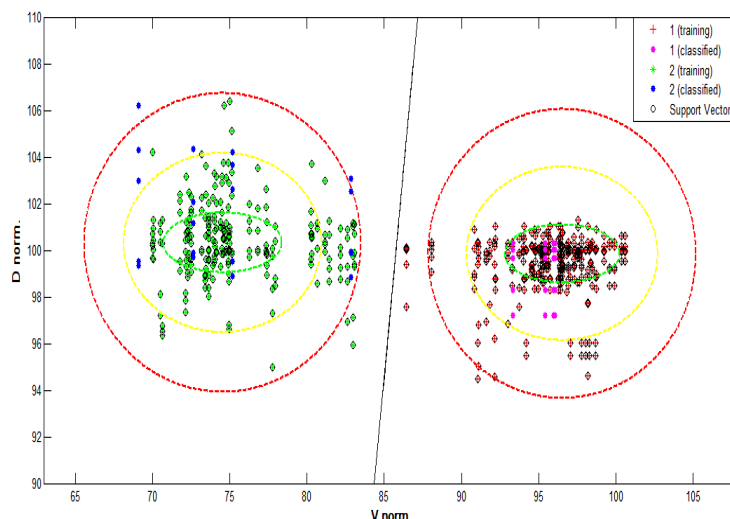


Figura 127: Classificazione di nuovi casi e appartenenza al cluster

Per quanto riguarda l'output del nuovo paziente analizzato, possono verificarsi No.4 differenti casi enunciati nella tabella che segue.

CASO	CLUSTER A DATI NON DEFORMATI (BLUE)	CLUSTER B DATI DEFORMATI (RED)	ESEMPIO	DESCRIZIONE
1	INSIDE	INSIDE		Entrambi gli elementi della nuova coppia di punti rientrano nei rispettivi cluster di deformazione, individuati dalla rete neurale. La rete è predittiva ed il paziente seguirà nella settimana un andamento comparabile con i valori medi di Volume e/o Dosi ottenuti dal <i>cohort</i> dei pazienti post-processati.
2	INSIDE	OUTSIDE		Consigliabile una valutazione di ripianificazione e/o Adaptive RT poiché, molto probabilmente, il paziente è caratterizzato da variazioni di Volume e/o Dose anomale, poiché le deformazioni sono anomale, mentre le condizioni attuali con convergono con il campione di pazienti.
3	OUTSIDE	INSIDE		Opposto al precedente. Questo caso, in realtà è poco probabile, se dovesse verificarsi è imputabile ad un <i>bias</i> del software, poiché è poco probabile che le condizioni attuali siano corrette, ma deformazioni rigide confermino variazioni significative di Dose e Volume
4	OUTSIDE	OUTSIDE		Entrambi i nuovi punti risultano avere distanza dai centri dei rispettivi cluster maggiore rispetto al valore di <i>threshold</i> considerato accettabile. Il paziente in esame è caratterizzato da un comportamento anatomico e/o dosimetrico non congruo. Immediata verifica delle posizioni di setup o della valutazione delle immagini consente di individuare le reali cause delle anomalie e procedere alla variazione del piano di trattamento o alla Adaptive RT.

Tabella 15: Tipologie di casi per la classificazione dei cluster

Sulla base del classificatore è ora possibile in modo preliminare sapere quali pazienti necessitano di valutazioni aggiuntive o per essi sia auspicabile una revisione del piano di trattamento e/o della correzione del setup.

7.11.1 RISULTATI E CRITICITÀ IN AMBITO CLINICO

Dall'analisi mediante *Clustering*, sono emerse l'utilità e applicabilità in ambito clinico delle tecniche di Adaptive RT. A fronte della fase di *learning*, ottenuta mediante le informazioni morfologiche di circa 210000 immagini e ROI definite e valutate, l'algoritmo implementato, purché prototipo è stato validato su pazienti test in corso di terapia,

con ottimi risultati. Gli stessi dati sono stati pubblicati nell'ambito di riviste e conferenze nazionali ed oggi hanno aperto le prospettive, per un *data-mining* nazionale e multicentrico.

L'intento di fornire uno strumento che discrimini, dalla totalità dei pazienti quotidiani irradiati, i singoli individui non in linea con l'andamento medio e/o che consenta di prevedere una variazione o un evento e/o anomalia durante la terapia, consente di implementare le pratiche di Adaptive RT e *Dose Tracking* su un numero più elevato di pazienti, basandosi su evidenze numeriche.

Nello specifico lo sviluppo per il ricalcolo in tempo reale del piano di trattamento e/o quotidiano delle sedute di terapia di tutti i pazienti, sarebbe possibile solo con un aumento delle risorse economiche e sanitarie immani. Il valore aggiunto dalle *Reti Neurali*, delle *Support Vector Machine* e gli sviluppi implementati consentono di individuare i pazienti che possono beneficiare di tali possibilità, consentendo l'aumento della qualità del trattamento e il continuo monitoraggio delle condizioni operative del centro. Infatti, le reti consentono anche di individuare anomalie di posizionamento e/o valutazioni effettuate dal clinico, indebite irradiazioni (es. dovuto a scambio di paziente per omonimia) e/o irradiazioni indebite di natura ignota. Inoltre il monitoraggio continuo dei parametri fisici clinici (quali dose e volume), magari associato a parametri di natura clinica (es. follow-up di tossicità) consentirebbe anche l'implementazione di informazione di natura radiobiologici, che possono confermare o migliorare le conoscenze.

Nel breve periodo è possibile che l'avvento di nuove attrezzature e sistemi di *imaging*, consentano anche l'utilizzo di queste informazioni associabili ad analisi approfondite, quali la *texture analysis* o le indagini genetiche. Nello specifico si riportano i risultati statistici dell'analisi effettuata sul campione di pazienti trattati presso il centro di Modena e sul campione ottenuto mediante l'analisi multicentrica nazionale.

L'analisi dei singoli pazienti conduce a una tabella riassuntiva (di seguito riportata) in cui sono calcolate per le settimane di trattamento le caratteristiche del singolo paziente. Per ogni settimane è possibile estrarre il comportamento medio degli OAR e target interessati dall'irraggiamento. In base alle distanze, le nuove coppie (*V, D*) dai centri dei due cluster, viene calcolato il conteggio e la percentuale di punti che rientrano nelle *threshold* di accettazione definiti. La combinazione dell'appartenenza dei nuovi punti ai rispettivi *clusters*, genera un output corrispondente a uno dei 4 casi possibili descritti.

ROI	SETTIMANA	% PUNTI IN CLUSTER 1 (NON DEFORMATI)			% PUNTI IN CLUSTER 2 (DEFORMATI)			OUTPUT CASE
		GREEN RANGE	YELLOW RANGE	RED RANGE	GREEN RANGE	YELLOW RANGE	RED RANGE	
Parotide Dx	1	50%	75%	100%	83%	100%	100%	1
	2	60%	100%	100%	80%	100%	100%	1
	3	83%	100%	100%	75%	100%	100%	1
	4	40%	100%	100%	0%	60%	100%	2
	5	83%	100%	100%	0%	50%	75%	2
	6	50%	50%	67%	33%	83%	100%	1
Parotide Sx	1	60%	100%	100%	40%	60%	80%	1
	2	40%	40%	100%	40%	60%	60%	4
	3	50%	50%	100%	63%	100%	100%	1
	4	33%	67%	100%	57%	86%	100%	1
	5	40%	80%	80%	0%	40%	80%	3
	6	0%	60%	80%	43%	43%	100%	2
Midollo	1	100%	100%	100%	20%	80%	100%	1
	2	100%	100%	100%	40%	60%	100%	2
	3	100%	100%	100%	0%	40%	40%	2
	4	100%	100%	100%	0%	20%	60%	2
	5	100%	100%	100%	0%	20%	80%	2
	6	100%	100%	100%	0%	17%	83%	2
Mandibola	1	50%	100%	100%	17%	83%	83%	1
	2	0%	83%	100%	50%	50%	50%	2
	3	83%	100%	100%	0%	25%	75%	3
	4	80%	100%	100%	0%	20%	40%	3
	5	17%	83%	83%	50%	75%	100%	1
	6	50%	100%	100%	50%	67%	83%	1

Tabella 16: Esempio di analisi dei punti di appartenenza al cluster da parte di nuovo paziente

Un comportamento generale è estrapolabile osservando i risultati di output.

Per le prime settimane di trattamento l'output case è pari ad 1 e le nuove coppie sono generalmente all'interno dei rispettivi cluster. In questa fase si è predittivi, poiché i comportamenti di V e D dei nuovi pazienti rientreranno presumibilmente nelle caratteristiche della popolazione del campione utilizzato per il training e l'ottimizzazione.

Generalmente output case pari a 2 identificano che gradualmente si stanno mutando le condizioni del paziente, o sono presenti errori di setup. Se si osserva la tabella (caso particolarmente critico) si osserva che il midollo richiede un'attenta valutazione da parte dell'esperto. In analogia è identificabile per la parotide sinistra un'anomalia nella seconda settimana. Dall'analisi delle singole immagini, si può verificare se il paziente necessita, di verifiche specifiche o se siano stati compiuti inappropriati setup identificabili tramite IGRT.

Molto spesso queste condizioni sono anche riconducibili a inadeguati riposizionamenti o maschere termoplastiche e di immobilizzazione che hanno subito variazioni. Deve essere ricordato, che molti pazienti sottoposti a terapia della testa e collo, effettuano terapie chemio-concomitanti che possono variare significativamente il loro peso e massa corporea.

Si riportano le immagini di un caso testa collo in cui la variazione anatomica esterna individua deformazioni elastiche di importanza rilevante. Tale effetto ricondotto alla analisi predittiva conduce a una valutazione necessaria, da parte dello staff, per l'eventuale ripianificazione e valutazione della dose accumulata e/o sommata sul paziente.

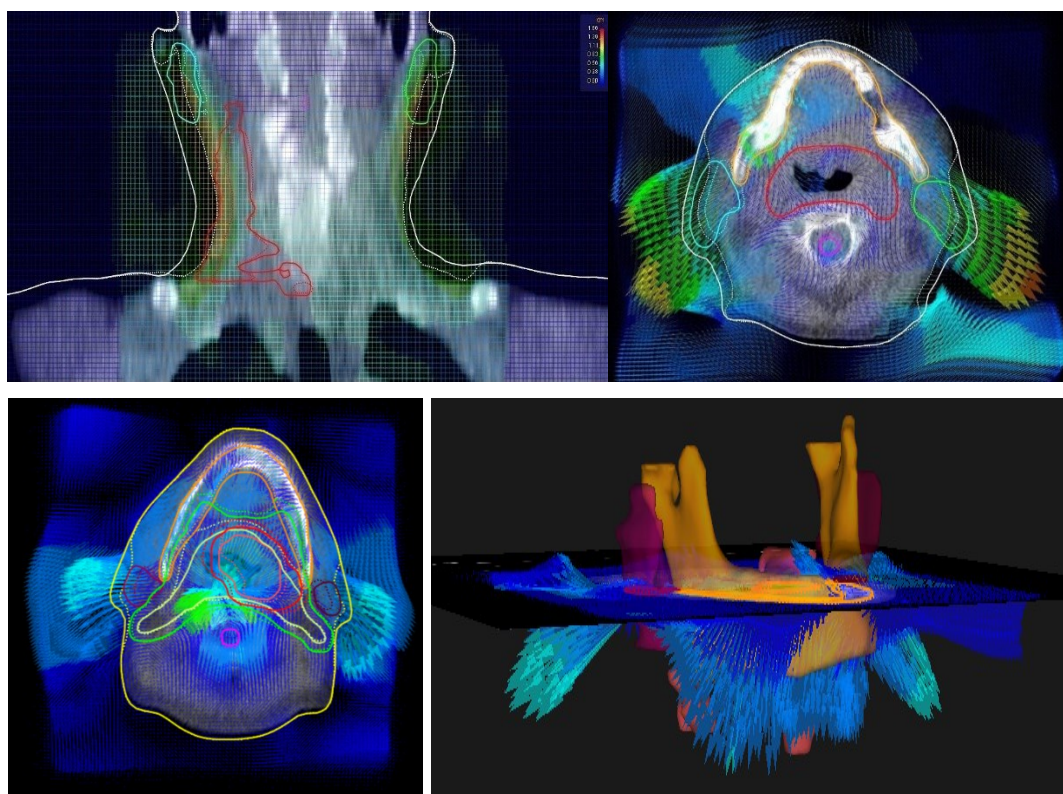


Figura 128: Esempio di deformazioni rilevanti in paziente con elevato dimagrimento

Dalla quarta settimana tipicamente le variazioni anatomiche e dosimetriche assumono carattere decisivo.

Le tecniche di Adaptive RT durante questo periodo sarebbero auspicabili per un numero sempre crescente di pazienti. A tale scopo l'utilizzo dei dati di output ottenuti dai singoli pazienti e l'addestramento della rete con condizioni più restrittive, può portare a un miglioramento e individuazione più specifico dei casi limite o anormali.

Russamento questi, si può vedere dal grafico sotto riportato che oggi la rete neurale è in grado di discriminare i pazienti che realmente necessitano di Adaptive RT. Nel 90% dei casi durante le prime tre settimane di trattamento la predittività della rete e le variazioni sono congruenti (salvo casi particolari), col passare delle settimane di terapia l'efficacia della rete converge verso l'esigenza del paziente di essere sottoposto ad Adaptive RT.

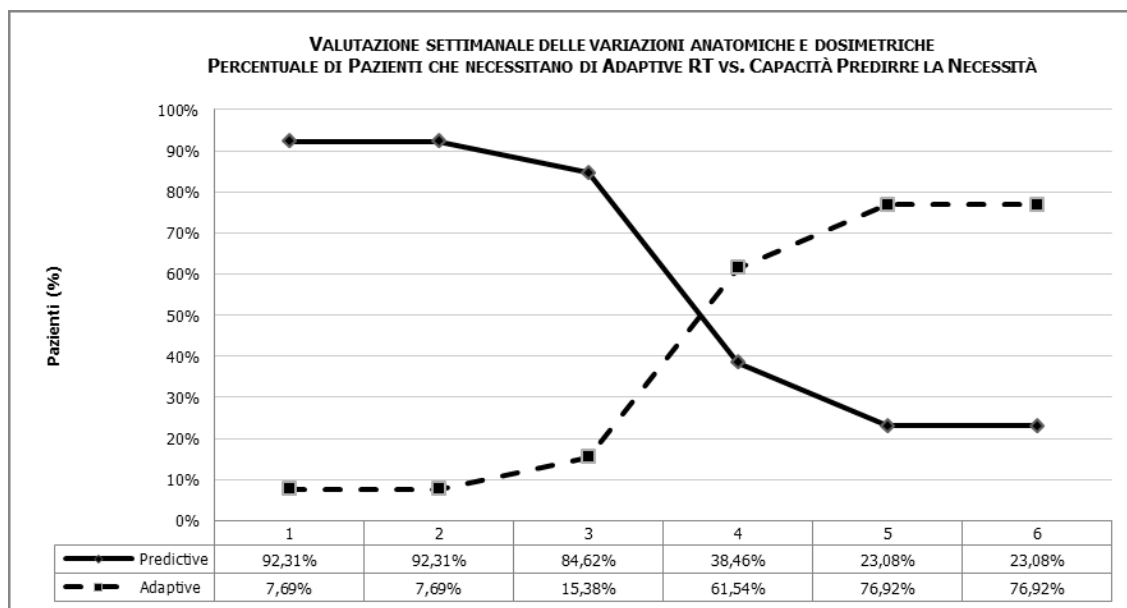


Figura 129: Predittività della rete e necessità di metodiche di Adaptive RT

È evidente che la rete non è un metodo per prevenire ed evitare metodologie di Adaptive RT o ripianificazione, ma consente di limitare e focalizzare l'utilizzo di queste strategie solo ai casi veramente bisognosi o che non rispettano i limiti imposti per le *threshold* specifiche di variazioni volumetriche degli organi o delle dosi.

Qualora avvengano inadeguatezze e/o variazioni importanti, nel singolo paziente, permane il principio di valutare e ripianificare eventuali modifiche al trattamento.

7.11.2 RISULTATI E PROSPETTIVE IN AMBITO NAZIONALE

Lo studio di fattibilità fino a ora applicato ai pazienti sottoposti a terapia presso il centro di Modena è stato esteso ad altri No.4 centri nazionali che praticano medesime terapie, ma con apparecchiature differenti.

In particolare sono stati analizzati e simulati nella rete No. 40 casi testa e collo, di sedi differenti. Oltre 200000 slices sono state valutate con analoga metodica ed elaborazione descritta, per verificare se vi siano differenze o se la rete richieda specifici aggiustamenti correlati al centro di afferenza o alle metodiche di *imaging* utilizzate. In particolare, per avere analoga potenza statistica sono stati individuati No.3 centri di radioterapia, che possiedono tecnologie CBCT (*Cone-Beam CT*). In conformità a quanto studiato in precedenza, non si è ritenuto di variare la metodica. Limiti e vantaggi delle metodiche sono noti e riportati nei capitoli precedenti.

Ciascun dei No.3 centri, dotati di CBCT, hanno identificato e anonimizzato circa 8 pazienti (per complessivi 20) portando ad avere uguaglianza tra valutazioni dei pazienti mediante CBCT e casi MVCT in *input* nella rete. I dati di MVCT sono stati ottenuti da No.20 pazienti di un unico centro.

Per ciascun paziente sono stati estrapolati i dati dosimetrici e volumetrici dalle immagini di ciascuna seduta di terapia e sono state valutate in particolare le parotidi come organo di riferimento per il lavoro.

Volumi e dosi sono stati normalizzati al primo giorno di trattamento, in modo da eliminare il *bias* dovuto alla differente immagine di pianificazione. Le strutture contornate sono state riportate a seguito delle co-registrazioni rigide ed elastiche, mediante il metodo del *mapping* ROI sulle immagini di pianificazione.

L'analisi settimanale dei trattamenti e le variazioni ottenute in termini numerici, sono state analizzate con la rete predittiva. In tabella sono riassunti i dati delle variazioni volumetriche ottenute e la capacità della rete di predire tali differenze.

Dopo circa 6 settimane di trattamento, le parotidi mostrano variazioni medie volumetrica pari a:

1. $23.7 \pm 8.8\%$ nei centri
2. $25.1 \pm 9.2\%$ nel Centro-A
3. $23.8 \pm 6.6\%$ nel Centro-B
4. $21.2 \pm 10.3\%$ nel Centro-C
5. $24.4 \pm 9.8\%$ nel Centro-D.

Le deviazioni standard elevate, suggeriscono che il campione statistico studiato è ancora prematuro e una maggior omogeneizzazione del campione di addestramento potrebbe aiutare. Inoltre le suddivisioni tra parotidi di grandi dimensioni o di piccoli dimensioni potrebbe contribuire ad un altro fattore di *input* utile per l'addestramento della rete e la classificazione.

In ogni caso l'analisi ha confermato che nelle prime tre settimane di trattamento i pazienti seguono andamenti comuni. In particolare il loro stato è predicibile per 86.3% dei casi; in particolare pari a:

1. 89.6% per il Centro-A
2. 92.7% per il Centro-B
3. 76.0% per il Centro-C
4. 87.0% per il Centro-D.

Dalla quarta settimana di trattamento il numero di pazienti che richiedono *replanning* aumenta e un'inversione tra i pazienti che seguono il *trend* comune e quelli che richiedono metodiche di Adaptive RT si inverte. In particolare sulla base delle variazioni volumetriche delle parotidi, il 53.5% dei pazienti necessita di ripianificazione, anche se è presente una elevata variabilità inter-centro pari al 19.7%.

In aggiunta alcune condizioni di analisi, quali protocolli diversi tra gli studi e obiettivi dosimetrici del piano di trattamento, potrebbero essere fattori influenti. Infatti, il 17% dei casi risponde con un *outcome* di tipo 3, ovvero legato ad un possibile *bias*, correlato al numero limitato di casi per centro e alle diverse metodologie di pianificazione e setup, che potrebbero influire sulle analisi predittive.

A oggi, è in sviluppo un protocollo di Adaptive RT correlato alle reti neurali, che consenta l'omogeneizzazione anche a livello nazionale dei pazienti trattati, in modo da verificare la correttezza dei dati e dei trattamenti in modo simile.

Complessivamente la rete ha risposto omogenee sia su immagini CBCT, che immagini MVCT, indipendente dalla tipologia di apparecchiatura utilizzata e dal centro di afferenza. La quarta settimana di trattamento è idealmente ipotizzabile per una ripianificazione e/o uno studio approfondito del paziente, magari mediante *dose accumulation* o *dose summation*.

Nel grafico e tabella sono riportate le variazioni settimanali degli output richiesti dalla rete, con particolare riferimento alla possibilità di ripianificare il trattamento e/o di valutare possibili *bias* ed errori di setup.

Center	Output	Week					
		1	2	3	4	5	6
A	1 (no re-plan)	92%	92%	85%	41%	19%	21%
	2 (re-plan)	8%	8%	15%	59%	69%	77%
	3 (bias)	0%	0%	0%	0%	8%	2%
	4 (set-up error)	0%	0%	0%	0%	4%	0%
B	1 (no re-plan)	100%	89%	89%	56%	18%	23%
	2 (re-plan)	0%	11%	11%	44%	38%	27%
	3 (bias)	0%	0%	0%	0%	33%	38%
	4 (set-up error)	0%	0%	0%	0%	11%	13%
C	1 (no re-plan)	76%	75%	77%	66%	20%	20%
	2 (re-plan)	10%	10%	23%	34%	72%	77%
	3 (bias)	14%	15%	0%	0%	2%	3%
	4 (set-up error)	0%	0%	0%	0%	6%	0%
D	1 (no re-plan)	100%	100%	61%	52%	29%	66%
	2 (re-plan)	0%	0%	39%	48%	66%	25%
	3 (bias)	0%	0%	0%	0%	0%	4%
	4 (set-up error)	0%	0%	0%	0%	5%	5%

Tabella 17: Analisi multicentrica di pazienti testa e collo

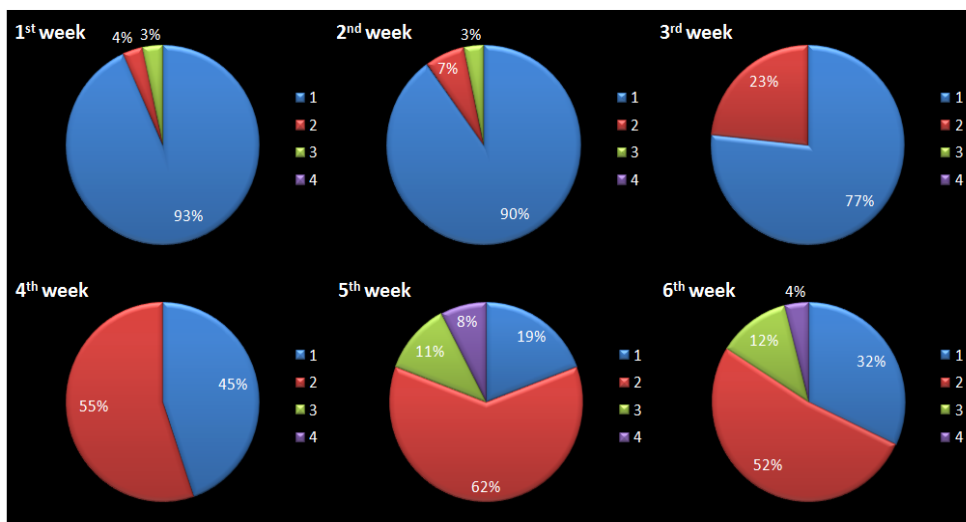


Figura 130: Percentuale di pazienti che necessitano di rivalutazioni o ripianificazioni durante le settimane sulla base dei metodi predittivi

Si verifica, immediatamente, che la quarta settimana circa il 50% dei pazienti necessita di variazioni e rivalutazioni correlate ad errori di setup o ripianificazione della dose di trattamento.

Grazie ai modelli predittivi è possibile monitorare un elevato numero di pazienti in contemporanea e individuare solo i soggetti che richiedono approfondimenti, cui sarebbe possibile applicare metodologie sofisticate e avanzate di Adaptive RT, quale la ripianificazione giornaliera o il monitoraggio mediante sistemi complessi e avanzati di imaging integrato o l'erogazione della dose con apparecchiature innovative di terapia.

CONCLUSIONI

Il lavoro di ricerca ha dimostrato che l'utilizzo di sistemi di *imaging on-board* e l'implementazione di tecniche di Adaptive RT, utilizzando algoritmi elastici, necessitano di studi preliminari. L'utilizzo delle tecnologie, purché sofisticate esse siano, richiede la conoscenza approfondita dei dati e informazioni che possono assicurare.

Nel campo delle reti predittive, si è dimostrato che è possibile sfruttare le informazioni di deformazione volumetrica e dosimetrica, ottenuta da sistemi avanzati di calcolo. Metodi alternativi alla ripianificazione e al *Dose Tracking*, quotidiano, dei pazienti, sono possibili e implementabili su larga scala, individuando i pazienti che realmente necessitano di queste tecnologie e metodologie.

Le reti predittive e i modelli epidemiologici, possono essere strumenti indispensabili in centri di grandi dimensioni e/o con ridotte risorse economiche. Tali metodologie consentono di monitorare i trattamenti di paziente, le evoluzioni dei volumi di interesse e degli organi, nonché l'impatto dosimetrico, che queste variazioni hanno sul ciclo terapeutico del paziente, utilizzando le informazioni ottenute dai sistemi di *Image-Guided*.

Lo sviluppo e analisi di campioni omogenei, che garantiscano un ottimo addestramento delle reti neurali e dei modelli epidemiologici (SIS), consente di predire in elevate percentuali di pazienti, la qualità del trattamento e la congruenza con quanto pianificato in avvio del ciclo di terapia. Mediante tali strumenti è possibile intervenire tempestivamente su eventuali incongruenze dovute a errori di setup, errati trattamenti o variazioni morfologiche del paziente durante le sedute di terapia, senza dover necessariamente interrompere il corso di trattamento.

Effetti di movimento e deformazione degli organi, devono però essere studiati in dettaglio al fine di evitare possibili *geographical-missing* di trattamento, e pratiche di *dose summation* o *dose accumulation* possono fornire informazioni distorte ai professionisti, se non utilizzate criticamente.

Per valutare e comprendere questi aspetti, in misure sperimentali, lo sviluppo di un prototipo robotico antropomorfo, mediante LEGO[®], ha consentito di includere le metodiche di dosimetria in vivo e le valutazioni del movimento durante l'utilizzo di metodiche raffinate, quali le metodiche 4DCT, 4DRT e la Adaptive RT.

Oggi le reti neurali sviluppate ed estese a livello multicentrico, individuano il numero di pazienti che possono beneficiare di metodiche avanzate di Adaptive RT e Dose Tracking, con un'efficienza elevata ($\approx 90\%$), nel caso di trattamenti della testa e collo, ma richiedono nuovi approfondimenti nel caso di trattamenti della prostata, del polmone e del pancreas, dove gli effetti di movimento e non corretta preparazione clinica del paziente, possono condurre a condizioni anomale di trattamento giornaliero o valutazioni errate.

Per tali condizioni le reti e/o i monogrammi potrebbero essere strumenti immediati per la valutazione qualitativa e l'attuazione di processi di *decision-making*, ma richiedono campioni statistici più elevati per essere validati completamente.

Effetti di movimenti respiratori e addominali, presenza di gas, feci e/o variazioni funzionali degli organi limitrofi alle aree di trattamento e inadeguata preparazione dei pazienti sono parametri che influenzano in modo rilevante la valutazione della dose accumulata, distribuita e in particolar modo contribuiscono alle inefficienze dei modelli epidemiologici e delle reti predittive.

È possibile in modo preliminare individuare nella quarta settimana di trattamento, il momento migliore per una ripianificazione del trattamento nel caso dei tumori della testa e collo, poiché dagli studi effettuati le parotidi e altri

organi interessati nel trattamento subiscono le maggiori deformazioni e variazioni dosimetriche, durante tale periodo di terapia.

Lo sviluppo, di queste metodiche, si è dimostrato non dipendente dal centro e dalla metodica di trattamento. L'implementazione del protocollo e delle metodiche di analisi, valutazione e predittività sono state estese anche a livello nazionale e multicentrico, fornendo le basi per lo sviluppo di un *data-mining* di valutazione e predittività del trattamento radioterapico, basato su dati oggettivi, che potrebbero essere ampliati e sviluppati a scopi radiobiologici ed epidemiologici, per uniformare le terapie e obiettivi sui pazienti oncologici sottoposti a radioterapia avanzate e/o integrate con altre discipline.

BIBLIOGRAFIA

1. Innovative radiation treatment in cancer: IGRT/IMRT. Health Technology Assessment Dossier 199-2010; ISSN 1591-223X, (<http://assr.regione.emilia-romagna.it/it/servizi/pubblicazioni/dossier/doss199>), Social and Health Services Agency Emilia-Romagna
2. Trattamenti integrati nel tumore del polmone non microcitoma localmente avanzato (L. Trodella, G.Silvano) (Imprinting 2010). Bertoni F, Amadori M, Antognoni P, Guidi G. Chapter 16: Nuove tecnologie a confronto (p.265-285)
3. Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT): Dosimetric and computational aspect – Report AIFM – Vol. n°3 (2006);
4. Indications for quality assurance in intensity modulated radiation therapy; Rapporti ISTISAN 08/12EN, ISSN 1123-3117
5. [I Numeri del Cancro in Italia 2013] *I Numeri del Cancro in Italia 2013*, AIOM, CCM, AIRTUM.
6. [Dossier 199-2010 2010] Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale, Regione Emilia-Romagna, Servizio Sanitario Regione Emilia-Romagna, *Innovative radiation treatment in cancer: IGRT/IMRT*, Dossier 199-2010 ISSN 1591-223X.
7. Leo W R, *Techniques for Nuclear and Particle Physics Experiments*, Springer-Verlag.
8. [Mattia 2008] Mattia M, Marzi S, Caccia B, *La ricerca del piano di cura ottimale in IMRT e sue complessità*, Radiazioni Ric. e App. vol XI n.1.
9. Frapolli M, Tesi: *Il piano di trattamento come base per una terapia efficace*, SSMT Locarno, A.A. 2010/2011.
10. Gabriele P, *Radiobiologia: basi biologiche ed applicazioni cliniche*, SC Radioterapia IRCC Candiolo, Torino.
11. Fiore M, *Hypofractionation: Biological rationale and clinical application*, Radioterapia Oncologica Università Campus Bio-Medico, Roma.
12. Palta J R, *Dosimetric Characteristics of Clinical Photon Beams*, University of Florida - Department of Radiation Oncology Gainesville, Florida.
13. [Journal of the ICRU 2011] ICRU REPORT 85, *Fundamental quantities and units for ionizing radiation*, Oxford Journals, vol. 11 No 1.
14. Hartmann G H, *Clinical Treatment Planning in External Photon Beam Radiotherapy*, IAEA publication, 2012.
15. [van Herk 2011] van Herk M, Ploeger L, Sonke JJ, *A novel method for megavoltage scatter correction in cone-beam CT acquired concurrent with rotational irradiation*, Radiotherapy and Oncology, vol3, issue 3, 365-369.
16. [van Herk 2012] van Herk M, *Improving precision in imaging and treatment*, Radiotherapy and Oncology, vol 102, suppl.1, 182.
17. [van Kranen 2010] van Kranen S, van Beek S, Mencarelli A et al., *Correction strategies to manage deformations in head and neck radiotherapy*, Radiotherapy and Oncology, vol. 94, issue 2, 199-205.
18. [van Herk 2004] van Herk M, *Errors and margins in radiotherapy*, Seminars in Radiation Oncology, vol. 14, issue 1, 52-64.
19. [van Mourik 2011] van Mourik A, van Kranen S, den Hollander S et al., *Effects of Setup Errors and Shape Changes on Breast Radiotherapy*, Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys, vol. 79, issue 5, 1557-1564.
20. [Castadot 2008] Castadot P, Lee J A, Parrage A, *Comparison of 12 deformable registration strategies in adaptive radiation therapy for the treatment of head and neck tumors*, Radiotherapy and Oncology 89, 1-12.
21. [Geets 2007] Geets X, Tomsej M, Lee J A et al., *Adaptive biological image-guided IMRT with anatomic and functional imaging in pharyngo-laryngeal tumors: Impact on target volume delineation and dose distribution using helical tomotherapy*, Radiotherapy and Oncology 85, 105-115.
22. [Journal of the ICRU 2010] ICRU REPORT 83, *Prescribing, Recording, and Reporting Photon-Beam Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT)*, Oxford Journals, vol. 10 No 1.
23. [Lee 2008] Lee C, Langeon K M, Lu W, *Evaluation of geometric changes of parotid glands during head and neck cancer radiotherapy using daily MVCT and automatic deformable registration*, Radiotherapy and Oncology 89, 81-88.
24. [Nishi 2013] Nishi T, Nishimura Y, Shibata T, *Volume and dosimetric changes and initial clinical experience of a two-step adaptive intensity modulated radiation therapy (IMRT) scheme for head and neck cancer*, Radiotherapy and Oncology 106, 85-89.
25. Beale M H, Hagan M T, Demuth H B, *Neural Network Toolbox*, MathWorks 2013.
26. [Gulliford 2004] Gulliford S L, Webb S, Rowbottom C G et al., *Use of artificial neural networks to predict biological outcomes for patients receiving radical radiotherapy of the prostate*, Radiotherapy and Oncology 71, 3-12.

27. Mannucci M, Tesi: *Studio delle Long-Term dependencies nelle Reti Neurali*, Corso di Laurea in Ingegneria Informatica, Università degli Studi di Siena, A.A. 2006/2007.
28. Rinaldi A, *Un modello statistico non lineare di tipo N.A.R.X. per la stima delle emissioni inquinanti in atmosfera*, Dipartimento di Scienze Statistiche, Università degli Studi di Bari.
29. [WILLOUGHBY 1996] WILLOUGHBY T R, STARKSCHALL G, JANJAN N A ET AL., *Evaluation and scoring of radiotherapy treatment plans using an artificial neural network*, Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 34, No. 4, 921-930.
30. SANA D, SCOTTI F, *CORSO DI RETI NEURALI: APPROFONDIMENTO*, UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO.
31. [Milano 2007] Milano M T, Constine L S And Okunieff P, *Normal Tissue Tolerance Dose – Metrics For Radiation Therapy Of Major Organs*, Semin radiat oncol 17:131-140.
32. [Andrews 1985] Andrews JR et al., *Benefit, risk and optimization by ROC analysis in cancer radiotherapy*, Int J Radiat Oncol Bio Phys, Vol. 11, Issue 8, 1557-1562.
33. [Lind 2006] Lind P A, Wennberg B, Gagliardi G, et al, *ROC curves and evaluation of radiation-induced pulmonary toxicity in breast cancer*, Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 64, No. 3, 765–770.
34. [van Stiphout 2011] van Stiphout R, Lammering G, Buijsen J et al., *Development and external validation of a predictive model for pathological complete response of rectal cancer patients including sequential PET-CT imaging*, Radiotherapy and Oncology 98, 126–133.
35. Marinoni A, Villani S, *Elementi di statistica medica ed epidemiologia per le professioni sanitarie-tecniche*, Università degli Studi di Pavia.
36. [Sawa 2003] Sawa T, Ohno-Machado L, *A neural network-based similarity index for clustering DNA microarray data*, Computers in Biology and Medicine 33, 1–15.
37. Verlatto G, de Marco R, *Intervallo di Confidenza*, Univeristà degli Studi di Verona.
38. Scarpiniti M, *Neural Networks Lesson 5 – Cluster Analysis*, Università degli Studi di Roma.
39. [Saruta 2013] Saruta K, Hirai Y, Tanaka K et al., *Predictive models for yield and protein content of brown rice using support vector machine*, Computers and Electronics in Agriculture 99, 93–100.
40. Maniezzo V, *Support Vector Machines – Introduzione*, Università degli Studi di Bologna.
41. Sciandrone M, *Support Vector Machines*, Università degli Studi di Firenze.
42. [Chao 2005] Chao A, Chardon R L, Colwell R K et al., *A NEW STATISTICAL APPROACH FOR ASSESSING SIMILARITY OF SPECIES COMPOSITION WITH incidence and abundance data*, Ecology Letters, 8: 148–159.
43. [Zalik 2010] Zalik K R, *Cluster validity index for estimation of fuzzy clusters of different sizes and densities*, Pattern Recognition 43, 3374–3390.
44. [Arbelaitz 2013] Arbelaitz O, Gurrutxaga I, Muguerza J et al., *An extensive comparative study of cluster validity indices*, Pattern Recognition 46, 243–256.
45. [BARKER 2004] BARKER J L, GARDEN A S, ANG K K ET AL., *Quantification of volumetric and geometric changes occurring during fractionated radiotherapy for head and neck cancer using an integrated CT/linear accelerator system*, Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 59, No. 4, 960–970.
46. [Hunter 2013] Hunter K U, Fernandes L L, Vineberg K A et al., *Parotid glands dose-effect relationships based on their actually delivered doses: implications for adaptive replanning in radiation therapy of head-and-neck cancer*, Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., vol. 87, No. 4, 676-682.
47. [Schwartz 2011] Schwartz D L, Garden A S, Thomas J et al., *Adaptive Radiotherapy for Head and Neck Cancer: Initial Clinical Outcomes from a Prospective Trial*, Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., vol. 3, No 3, 986-993.
48. [Schwartz 2013] Schwartz D L, Garden A S, Shah S J et al., *Adaptive Radiotherapy for Head and Neck Cancer: Dosimetric Results from a Prospective Clinical Trial*, Radiotherapy and Oncology 106, 80-84.
49. [Ahn 2011] Ahn P H, Chen C C, Ahn A I, et al. *Adaptive planning in intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancers: single-institution experience and clinical implication*, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 80:677–85.
50. [CHEN 2011] CHEN A M, PHILLIPS T L, LEE N Y, *PRACTICAL CONSIDERATIONS IN THE RE-IRRADIATION OF RECURRENT AND SECOND PRIMARY HEAD AND NECK CANCER: WHO, WHY, HOW AND HOW MUCH?*, Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 81, No. 5, 1211–1219.
51. [SCALCO 2013] SCALCO E, FIORINO C, CATTANEO G M ET AL., *Texture analysis for the assessment of structural changes in parotid glands induced by radiotherapy*, Radiotherapy and Oncology 109, 384–387.
52. [de Xivry 2013] de Xivry J O, Castadot P, Janssens G et al., *Evaluation of the radiobiological impact of anatomic modifications during radiation therapy for head and neck cancer: Can we simply summate the dose?*, Radiotherapy and Oncology 96, 131–138.
53. [VESTERGAARD 2013] Vestergaard A, Muren L P, Sondergaard J et al., *Adaptive plan selection vs. re-optimisation in radiotherapy for bladder cancer: A dose accumulation comparison*, Radiotherapy and Oncology 109, 457–462.
54. [Capelle 2012] Capelle L, Mackenzie M, Field C et al., *Adaptive Radiotherapy Using Helical Tomotherapy for Head and Neck Cancer in Definitive and Postoperative Settings: Initial Results*, Clinical Oncology 24, 208-215.

55. [Rank 2013] Rank C M, Tremmel C, Hunemohr N et al., *MRI-based treatment plan simulation and adaptation for ion radiotherapy using a classification-based approach*, Radiation Oncology, 1-13.
56. [Ramsey 2006] Ramsey C R, Langen K M, Kupelian P A et al., *A Technique for Adaptive Image-Guided Helical Tomotherapy for Lung Cancer*, Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys, vol. 64, No. 4, 1237-1244.
57. [Olteanu 2012] Olteanu L A M, Madani I, De Neve W et al., *Evaluation of Deformable Image Coregistration in Adaptive Dose Painting by Numbers for Head and Neck Cancer*, Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys, vol. 83, No. 2, 696-703.
58. [Foroudi 2013] Foroudi F, Pham D, Bressel M et al., *Intrafraction Bladder Motion in Radiation Therapy Estimated from Pretreatment and Posttreatment Volumetric Imaging*, Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys, vol. 86, No. 1, 77-82.
59. Mistretta G M, Tesi: *Aspetto Fisico Clinico delle Deformazioni Geometriche nella Moderna Radioterapia*, Scuola di Specializzazione in Fisica Medica, Università degli Studi di Bologna, A.A. 2011/2012.
60. Ciarmatori A, Tesi: *Dose accumulation in Head and Neck cancer patients: Through implementation of adaptive radiotherapy in clinical practice*; Scuola di Specializzazione in Fisica Medica, Università degli Studi di Bologna, A.A. 2014/2015.
61. [Zhu 2013] Zhu L, Luo W, Su M et al., *Comparison between artificial neural network and COX regression model in predicting the serviva rate of gastric cancer patients*, Biomedical Report 1, 757-760.
62. [Murphy 2008] Murphy M J, *Using neural Networks to Predict Breathing Motion*, Seventh International Conference on Machine Learning and Applications, 2008.
63. [Earnest 2005] Earnest A, Chen M I, Ng D et al., *Using autoregressive integrated moving average (ARIMA) models to predict and monitor the number of beds occupied during a SARS outbreak in a tertiary hospital in Singapore*, BMC Health Services Research, 5-36.
64. [Guidi 2013] Guidi G, Mistretta G M, Maffei N et al., *Dose accumulation and Organ deformation for IGRT and Adaptive RT: possible incompatibility in radiation oncology, research and prospects for the new era*, AIFM 2013.
65. [Vecchi 2014] Vecchi C, Guidi G, Maffei N et al., *Deformable registration using python scripting for clinical automation*, ESTRO 33, 2014, (in press).
66. [Maffei 2014] Maffei N, Guidi G, Vecchi C et al., *Warping methods for Tomotherapy and IGRT: challenge and predictive analysis in clinical practice*, ESTRO 33, 2014, (in press).
67. [Tehrani 2013] Joubin Nasehi Tehrani, Ricky T O'Brien, Per Rugaard Poulsen and Paul Keall, *Real-time estimation of prostate tumor rotation and translation with a kV imaging system based on an iterative closest point algorithm*, Phys. Med. Biol. 58, 8517–8533.
68. [Chao 2005] Anne Chao, Robin L. Chazdon, Robert K. Colwell and Tsung-Jen Shen, *A new statistical approach for assessing similarity of species composition with incidence and abundance data*, Ecology Letters 8, 148–159.
69. [Dalirsefat 2009] Seyed Benyamin Dalirsefat, Andréia da Silva Meyer and Seyed Ziyaeddin Mirhoseini, *Comparison of similarity coefficients used for cluster analysis with amplified fragment length polymorphism markers in the silkworm, Bombyx mori*, Journal of Insect Science 9(71).
70. [Turan 2005] Mustafa Deha Turan and Selçuk Çömlekçi, *Development of biological voxel-based computational models from Dicom files for 3-D electromagnetic simulations*, Ecology Letters 8, 148–159.
71. [J. McDonald 2009] Robert J. McDonald, Leigh A. Gray, Harry J. Cloft et al., *The Effect of Operator Variability and Experience in Vertebroplasty Outcomes*, Radiology 253(2), 478-485.
72. [A Vinson 2012] Joe A Vinson, Bryan R Burnham and Mysore V Nagendran, *Randomized, double-blind, placebo-controlled, linear dose, crossover study to evaluate the efficacy and safety of a green coffee bean extract in overweight subjects*, Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy 5, 21–27.
73. [Vieira 2011] Sonia Vieira and José Eduardo Corrente, *Statistical methods for assessing agreement between double readings of clinical measurements*, J Appl Oral Sci. 19(5), 488-92.
74. [Webber 2013] Colleen Webber, Michael D. Brundage, David Robert Siemens et al., *Quality of care indicators and their related outcomes: A population-based study in prostate cancer patients treated with radiotherapy*, Radiotherapy and Oncology 107, 358–365.
75. [Mulliez 2013] Thomas Mulliez, Bruno Speleers, Indira Madani et al., *Whole breast radiotherapy in prone and supine position: is there a place for multi-beam IMRT?*, Radiation Oncology 8, 151.
76. [Feuvret 2006] Loïc Feuvret, Georges Noël et al., *Conformity Index: A Review*, Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 64(2), 333–342.
77. [Chen 2013] Yie Chen, Jie Qu, Jack Yang et al., *Planning and Dosimetric Comparisons of IMRT Lung Cancers with Three Advanced Optimization Algorithms*, International Journal of Medical Physics, Clinical Engineering and Radiation Oncology 2, 52-60.
78. Health Technology Assessment Orientamenti 2, *Innovative radiation treatment in cancer: IGRT/IMRT*, DOSSIER 199-2010, ISSN 1591-223X.
79. [Eklund 2013] Anders Eklund, Paul Dufort et al., *Medical image processing on the GPU – Past, present and future*, Medical Image Analysis 17, 1073–1094.

80. [Sznitman 2013] Josué Sznitman, *Respiratory microflows in the pulmonary acinus*, Journal of Biomechanics 46, 284–298.
81. [Broggio 2013] D. Broggio, A. Moignier, K. Ben Brahim et al., *Comparison of organs' shapes with geometric and Zernike 3D moments*, Computer methods and programs in biomedicine III, 740–754.
82. [C.Y. Chan 2013] Timothy C.Y. Chan and Velibor V. Mišić, *Adaptive and robust radiation therapy optimization for lung cancer*, European Journal of Operational Research 231, 745–756.
83. [De Ruyscher 2013] Dirk De Ruyscher, José Belderbos, Bart Reymen et al., *State of the Art Radiation Therapy for Lung Cancer 2012: A Glimpse of the Future*, Clinical Lung Cancer 14(2), 89-95.
84. [Foroudi 2013] Farshad Foroudi, Daniel Pham, Mathias Bressel et al., *Intrafraction Bladder Motion in Radiation Therapy Estimated From Pretreatment and Posttreatment Volumetric Imaging*, Int J Radiation Oncol Biol Phys 86(1), 77-82.
85. [De Los Santos 2013] Jennifer De Los Santos, Richard Popple, Nzhde Agazaryan et al., *Image Guided Radiation Therapy (IGRT) Technologies for Radiation Therapy Localization and Delivery*, Int J Radiation Oncol Biol Phys 87(1), 33-45.
86. [Fu 2013] Weihua Fu, Yong Yang, Ning J. Yue et al., *Dosimetric influences of rotational setup errors on head and neck carcinoma intensity-modulated radiation therapy treatments*, Medical Dosimetry 38, 125–132.
87. [Champ 2012] Colin E Champ, Joshua Siglin, Mark V Mishra et al., *Evaluating changes in radiation treatment volumes from post-operative to same-day planning MRI in High-grade gliomas*, Radiation Oncology 7:220.
88. [Sotiras 2013] Aristeidis Sotiras, Christos Davatzikos, Senior Member and Nikos Paragios, *Deformable Medical Image Registration: A Survey*, IEEE transactions on medical imaging 32(7), 1153-1190.
89. [Mi 2013] Hongmei Mi, Caroline Petitjean, Su Ruan et al., *Predicting lung tumor evolution during radiotherapy from PET images using a patient specific model*, IEEE 10th International Symposium on Biomedical Imaging: From Nano to Macro, 1404-1407.
90. [Castadot 2008] Pierre Castadot, John Aldo Lee, Adriane Parraga et al., *Comparison of 12 deformable registration strategies in adaptive radiation therapy for the treatment of head and neck tumors*, Radiotherapy and Oncology 89, 1–12.
91. [Cheung 2009] Joey Cheung, Jean-Francois Aubry, Sue S. Yom et al., *Dose recalculation and the dose-guided radiation therapy (DGRT) process using Megavoltage Cone-Beam CT*, Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 74(2), 583–592.
92. [Lee 2008] Choonik Lee, Katja M. Langen, Weiguo Lu et al., *Evaluation of geometric changes of parotid glands during head and neck cancer radiotherapy using daily MVCT and automatic deformable registration*, Radiotherapy and Oncology 89, 81–88.
93. [Kataria 2012] Tejinder Kataria, Kuldeep Sharma, Vikraman Subramani et al., *Homogeneity Index: An objective tool for assessment of conformal radiation treatments*, J Med Phys. 37(4), 207–213.
94. [W. Pluim 2003] Josien P.W. Pluim, J.B. Antoine Maintz and Max A. Viergever et al., *Mutual-Information-Based Registration of Medical Images: A Survey*, IEEE transactions on medical imaging 22(8), 986-1004.
95. [H. Balagamwala 2012] Ehsan H. Balagamwala, John H. Suh, Gene H. Barnett et al., *The Importance of the Conformality, Heterogeneity, and Gradient Indices in Evaluating Gamma Knife Radiosurgery Treatment Plans for Intracranial Meningiomas*, Int J Radiation Oncol Biol Phys 83(5), 1406-1413.
96. [D'Arrigo 2011] Graziella D'Arrigo, Fabio Provenzano, Claudia Torino et al., *I test diagnostici e l'analisi della curva ROC*, G Ital Nefrol 28 (6), 642-647.
97. [Hun Oh 2009] Jung Hun Oh and Issam El Naqa, *Bayesian network learning for detecting reliable interactions of dose-volume related parameters in radiation pneumonitis*, International Conference on Machine Learning and Applications, 484-488.
98. [J. Brown 2001] P.J. Brown, M.G. Kenward, E.E. Bassett, *Bayesian discrimination with longitudinal data*, Biostatistics 2(4), 417-432.
99. [D. Johnson 2005] Timothy D. Johnson, Jeremy M.G. Taylor et al., *A Bayesian mixture model relating dose to critical organs and functional complication in 3D conformal radiation therapy*, Biostatistics 6(4), 615–632.
100. [H. Zwinderman 2008] Aeilko H. Zwinderman, Afina S. Glas, Patrick M. Bossuyt et al., *A Statistical models for quantifying diagnostic accuracy with multiple lesions per patient*, Biostatistics 9(3), 513–522.
101. [Rodriguez 2009] Abel Rodriguez, David B. Dunson and Jack Taylor, *A Bayesian hierarchically weighted finite mixture models for samples of distributions*, Biostatistics 10(1), 155–171.
102. [P. Smith 2009] Wade P. Smith, Jason Doctor, Jürgen Meyer et al., *A decision aid for intensity-modulated radiationtherapy plan selection in prostate cancer based on a prognostic Bayesian network and a Markov model*, Artificial Intelligence in Medicine 46, 119-130.
103. John Paul Mueller, *Professional IronPython, Design and Develop IronPython Techniques*, Wiley Publishing, Inc., 2010
104. [Rohlfing 2005] Torsten Rohlfing, Robert Brandt, Randolph Menzel et al., *Quo Vadis, Atlas-Based Segmentation?*, The Handbook of Biomedical Image Analysis, in: Topics in Biomedical Engineering Internation Book Series, 435-486.

- 105.[José Silvio Falla], Tesi: *Sviluppo di algoritmi e interfaccia grafica per applicazioni in ambito medico a supporto dello studio perfusionale*, Corso di laurea in ing. Elettronica, Università degli Studi di Bologna - Sede di Cesena A.A. 2011-2012.
- 106.[Salvatore La Bua , Calogero Crapanzaniro Amato], Tesi: *Decodifica di files DICOM e restauro di immagini di Risonanza Magnetica*, Corso di Laurea in Ing. Informatica per i Sistemi Intelligenti, Università degli Studi di Palermo A.A. 2005-2006.
- 107.[Antonio Candito], Tesi: *Integrazione informatica dei sistemi di medicina nucleare nel sistema informativo ospedaliero*, Corso di Laurea in Ingegneria Biomedica, Università degli Studi di Bologna A.A. 2011-2012.
- 108.[Francesco Lucchi], Tesi: *Utilizzo dello standard IHE per la gestione dei flussi informativi in medicina nucleare*, Corso di Laurea in Ingegneria Biomedica, Università degli Studi di Bologna - Sede di Cesena A.A. 2011-2012.
- 109.[Xu 2007] Peng Xu and DeZhong Yao, *A study on medical image registration by mutual information with pyramid data structure*, Computers in Biology and Medicine 37, 320 – 327
- 110.[W. Pluim 2000] Josien P.W. Pluim, J.B. Antoine Maintz, and Max A. Viergever, *Interpolation Artefacts in Mutual Information-Based Image Registration*, Computer Vision and Image Understanding 77, 211–232
- 111.[Crop 2012] F. Crop, A. Bernard, and N. Reynaert, *Improving dose calculations on tomotherapy MVCT images*, Journal of applied clinical medical physics 13(6), 241-253.
- 112.[V. Wyawahare 2009] Medha V. Wyawahare, Pradeep M. Patil, and Hemant K. Abhyankar, *Image Registration Techniques: An overview*, International Journal of Signal Processing, Image Processing and Pattern Recognition 2(3), 11-28.
- 113.[Hun Oh 2009] Jung Hun Oh and Issam El Naqa, *Bayesian network learning for detecting reliable interactions of dose-volume related parameters in radiation pneumonitis*, International Conference on Machine Learning and Applications, 484-488.
- 114.[Dalirsefat 2009] Seyed Benyamin Dalirsefat, Andréia da Silva Meyer and Seyed Ziyaeddin Mirhoseini, *Comparison of similarity coefficients used for cluster analysis with amplified fragment length polymorphism markers in the silkworm, Bombyx mori*, Journal of Insect Science 9(71), 1-8.
- 115.[P. Smith 2009] Wade P. Smith, Jason Doctor et al., *A decision aid for intensity-modulated radiationtherapy plan selection in prostate cancer based on a prognostic Bayesian network and a Markov model*, Artificial Intelligence in Medicine 46, 119-130.
- 116.[Debora Slanzi], Tesi: *Reti Bayesiane: Approcci per la Selezione del Modello*, Dottorato di Ricerca in Statistica, Università degli Studi di Padova A.A. 2005-2006.
- 117.[Meyer JL 2011] John L Meyer: *IMRT, IGRT, SBRT – Advances in the Treatment Planning and Delivery of Radiotherapy*, ed. 2, Front Radiat Ther Oncol. Basel, Karger, 43, 165-180.
- 118.[D'Arienzo 2012] Marco D'Arienzo, Stefano G. Masciullo, Vitaliana de Sanctis et al.: *Integral Dose and Radiation-Induced Secondary Malignancies: Comparison between Stereotactic Body Radiation Therapy and Three-Dimensional Conformal Radiotherapy*, Int J Environ Res Public Health 9(11), 4223-4240.
- 119.[Mario Esposito], Tesi di dottorato: *Il problema della co-registrazione di immagini biomedicali e sue applicazioni nell'ambito radiologico e diagnostico*, Dottorato di Ricerca in Scienze Computazionali ed Informatiche, Università degli Studi di Napoli Federico II - CICLO XII.
- 120.[Vecchi 2014] Vecchi C, Guidi G, Maffei N et al., *Deformable registration using python scripting for clinical automation*, ESTRO 33
- 121.[Maffei 2014] Maffei N, Guidi G, Vecchi C et al., *Warping methods for Tomotherapy and IGRT: challenge and predictive analysis in clinical practice*, ESTRO 33 [Castadot P 2010], Adaptive radiotherapy of head and neck cancer. Semin Radiat Oncol., vol. 20, n. (2), pp. 84-93, Apr 2010.
- 122.[Minn AY, 2009], Pancreatic tumor motion on a single planning 4D-CT does not correlate with intrafraction tumor motion during treatment. Am J Clin Oncol., vol. 32, n. (4), pp. 364-8, Aug 2009.
- 123.[Xi M,2009] How many sets of 4DCT images are sufficient to determine internal target volume for liver radiotherapy? Radiother Oncol. , vol. 92, n. (2), pp. 255-9, Aug 2009 .
- 124.[Matoba M,2012] Usefulness of 4D-CT for radiation treatment planning of gastric MZBCL/MALT. J Radiat Res., vol. 53, n. (2), pp. 333-7, 2012.
- 125.[Fayad H, Technical note: Correlation of respiratory motion between external patient surface and internal anatomical landmarks. Med Phys. , vol. 38, n. (6), Jun 2011.
- 126.[Vestergaard A,2013] Adaptive plan selection vs. re-optimisation in radiotherapy for bladder cancer: a dose accumulation comparison. Radiother Oncol., vol. 109, n. (3), pp. 457-62, Dec 2013.
- 127.[Fiorino C,2012] Density variation of parotid glands during IMRT for head-neck cancer: correlation with treatment and anatomical parameters. Radiother Oncol., vol. 104, n. (2), pp. 224-9, Aug 2012.
- 128.[O'Daniel JC,2007] Parotid gland dose in intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer: is what you plan what you get? Int J Radiat Oncol Biol Phys., vol. 15, n. 69(4), pp. 1290-6, 2007.
- 129.[Capelle L,2012] Adaptive radiotherapy using helical tomotherapy for head and neck cancer in definitive and postoperative settings: initial results. Clin Oncol (R Coll Radiol), vol. 24, n. (3), pp. 208-15, Apr 2012.
- 130.[Schwartz DL,2013] Adaptive radiotherapy for head and neck cancer--dosimetric results from a prospective clinical trial. Radiother Oncol., vol. 106, n. (1), pp. 80-4, Jan 2013.

- 131.[Castelli J,2015] Impact of head and neck cancer adaptive radiotherapy to spare the parotid glands and decrease the risk of xerostomia. *Radiat Oncol.*, vol. 10, n. (1), p. 1:6, 9 Jan 2015.
- 132.[Chen AM,2014] Clinical outcomes among patients with head and neck cancer treated by intensity-modulated radiotherapy with and without adaptive replanning. *Head Neck*, vol. 36, n. (11), pp. 1541-6, Nov 2014.
- 133.[Berwouts D, 2013] Three-phase adaptive dose-painting-by-numbers for head-and-neck cancer: initial results of the phase I clinical trial. *Radiother Oncol.* , vol. 107, n. (3), pp. 310-6, Jun 2013.
- 134.[Cao Y,2008] Early prediction of outcome in advanced head-and-neck cancer based on tumor blood volume alterations during therapy: a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, vol. 72, n. (5), pp. 1287-90., 1 Dec 2008 .
- 135.[Horsman MR,2012] Imaging hypoxia to improve radiotherapy outcome. *Nat Rev Clin Oncol.*, vol. 9, n. (12), pp. 674-87, Dec 2012.
- 136.[Daisne JF, 2004] Tumor volume in pharyngolaryngeal squamous cell carcinoma: comparison at CT, MR imaging, and FDG PET and validation with surgical specimen. *Radiology*, vol. 233, n. (1), pp. 93-100, Oct; 2004.
- 137.[Forrest LJ, 2004] The utility of megavoltage computed tomography images from a helical tomotherapy system for setup verification purposes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, vol. 60, n. (5), pp. 1639-44, 1 Dec 2004.
- 138.[Jun Liang,2014] The effect of image-guided radiation therapy on the margin between the clinical target volume and planning target volume in lung cancer *J Med Radiat Sci.*, vol. 61, n. (1), p. 30–37, Feb 2014.
- 139.[Schwarz M,2012] IGRT versus non-IGRT for postoperative head-and-neck IMRT patients: dosimetric consequences arising from a PTV margin reduction. *Radiat Oncol.* , p. 7:133, 8 Aug 2012 .
- 140.[Niu T,2012] Quantitative cone-beam CT imaging in radiation therapy using planning CT as a prior: first patient studies *Med Phys.*, vol. 39, n. (4), pp. 1991-2000, Apr 2012.
- 141.[Wahl RL,2009] From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med.*, vol. 50 Suppl 1, pp. 122S-50S, May 2009 .
- 142.[Schöder H, 2009] PET monitoring of therapy response in head and neck squamous cell carcinoma. *J Nucl Med.* , vol. 50 Suppl, n. 1, pp. 74S-88S, May 2009.
- 143.[Jaffray DA,2010] Accurate accumulation of dose for improved understanding of radiation effects in normal tissue. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, vol. 1, n. 76(3 Suppl), pp. S135-9, 2010.
- 144.[Valentini V,2013] The future of predictive models in radiation oncology: from extensive data mining to reliable modeling of the results. *Future Oncol.*, vol. 9, n. (3), pp. 311-3, Mar 2013.
- 145.[Kourou K,2014] Machine learning applications in cancer prognosis and prediction *Comput Struct Biotechnol J.*, vol. 13, pp. 8-17, 15 Nov 2014.
- 146.[Mani,2013] Survey of Medical Image Registration *Journal of Biomedical Engineering and Technology*, vol. 1, n. 2, pp. 8-25, 2013.
- 147.[M. Wells 1996], Multi-modal volume registration by maximization of mutual information *Medical Image Analysis*, vol. 1, n. 1, pp. 35-51, 1996.
- 148.[Aristeidis Sotiras,2013], Deformable Medical Image Registration: A Survey *IEEE TRANSACTIONS ON MEDICAL IMAGING*, vol. 32, n. 7, July 2013.
- 149.[Westrand O,2015] The ANACONDA algorithm for deformable image registration in radiotherapy. *Med Phys.*, pp. 40-53, 2015 Jan;42(1).
- 150.[Thorwarth D., 2013] Potential role of PET/MRI in radiotherapy treatment planning *Clin Transl Imaging* (2013), vol. 1, p. 45–51, 2013.
- 151.[Ménard C,2006] Discovering clinical biomarkers of ionizing radiation exposure with serum proteomic analysis. *Cancer Res.*, vol. 66, n. (3), pp. 1844-50, 1 Feb 2006.
- 152.[Chetty IJ, 2007] Report of the AAPM Task Group No. 105: Issues associated with clinical implementation of Monte Carlo-based photon and electron external beam treatment planning. *Med Phys.*, vol. 34, n. (12), pp. 4818-53, Dec 2007.
- 153.[D. GX.,2002] Dose discrepancies between Monte Carlo calculations and measurements in the buildup region for a high-energy photon beam. *Med Phys.* , vol. 29, n. (11), pp. 2459-63, Nov 2002.
- 154.[Su L, 2014] ARCHERRT - a GPU-based and photon-electron coupled Monte Carlo dose computing engine for radiation therapy: software development and application to helical tomotherapy.,» *Med Phys.*, vol. 41, n. (7), Jul 2014.
- 155.[Schultheiss TE, 2012], Point/counterpoint: it is not appropriate to "deform" dose along with deformable image registration in adaptive radiotherapy.,» *Med Phys.*, vol. 39, n. (11), pp. 6531-3, Nov 2012.
- 156.[McJury M,2000] Radiation dosimetry using polymer gels: methods and applications.,» *Br J Radiol.* , vol. 73, n. 873, pp. 919-29, Sep 2000.
- 157.[Scarantino CW, 2004] An implantable radiation dosimeter for use in external beam radiation therapy.,» *Med Phys.* , vol. 31, n. (9), pp. 2658-71, Sep 2004.
- 158.[Niraj Sinha,2005] Carbon Nanotubes for Biomedical Applications.,» *IEEE TRANSACTIONS ON NANOBIOSCIENCE*, vol. 4, n. 2, June 2005.
- 159.[Guidi G, 2015] A support vector machine tool for adaptive tomotherapy treatments: Prediction of head and neck patients criticalities *Phys Med.*, vol. [Epub ahead of print], pp. pii: S1120-1797(15)00100-3, May 2015.

- 160.[International Atomic Energy Agency,2010], Appropriate use of FDG-PET for the management of cancer patients AEA human health series, vol. 9, 2010.
- 161.[S. H. Anthony M. Berson,2009] Variability of gross tumor volume delineation in the head and neck cancer using PET/CT fusion, Part II: The impact of a contouring protocol Medical Dosimetry, vol. 34, n. 1, pp. 30-35, 2009.
- 162.[K. M. Deantonio,2008] FDG-PET/CT imaging for staging and radiotherapy treatment planning of head and neck carcinoma. Radiation Oncology, vol. 3, n. 29, 2008.
- 163.Icru, Prescribing, Recording, And Reporting Photon-Beam Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT) Journal of the ICRU , vol. 10, n. 1, 2010.
- 164.[Bentzen SM2010], Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC): an introduction to the scientific issues. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010 , vol. 76, n. (3 Suppl), pp. S3-9, 1 Mar 2010.
- 165.[Lee NY,2012] Addition of bevacizumab to standard chemoradiation for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma (RTOG 0615): a phase 2 multi-institutional trial. Lancet Oncol. 2012 Feb;13(2):172-80. , vol. 13, n. (2), pp. 172-80, 2012.
- 166.[Low DA,1998] A technique for the quantitative evaluation of dose distributions., Med Phys, vol. 25, n. (5), pp. 656-61, May 1998.
- 167.[Pinter C, 2012] SlicerRT: radiation therapy research toolkit for 3D Slicer., Med Phys. , vol. 39, n. (10), pp. 6332-8, October 2012.
- 168.[Vincent Grégoire,2012] Radiotherapy for head and neck tumours in 2012 and beyond: conformal, tailored, and adaptive?, Lancet Oncol., vol. 13, n. (7), pp. 292-300, Jul 2012.
- 169.[Crop F, 2012] Improving dose calculations on tomotherapy MVCT images., J Appl Clin Med Phys., vol. 13, n. (6), pp. 241-253, 6 Sep 2012.
- 170.[Duchateau M, 2010] The effect of tomotherapy imaging beam output instabilities on dose calculation., Phys Med Biol. , vol. 55, n. (11), pp. 329-36, 7 Jun 2010 .
- 171.[Yadav P, 2010] The effect and stability of MVCT images on adaptive TomoTherapy., J Appl Clin Med Phys, vol. 11, n. (4), pp. 4-14, 2 Jul 2010.
- 172.[C. Vecchi,2014] Scripting automation e modelli bayesiani: Applicazioni cliniche in radioterapia e sviluppo di tecniche innovative per adaptive radiation therapy., [Master's Degree Thesis], University of Bologna, 2014.
- 173.[Deasy JO,2003] CERR: a computational environment for radiotherapy research., Med Phys. , vol. 30, n. (5), pp. 979-85, 2003.
- 174.[Wu Q, 2009] Adaptive replanning strategies accounting for shrinkage in head and neck IMRT., Int J Radiat Oncol Biol Phys., vol. 75, n. 3, pp. 924-32, 1 Nov 2009 .
- 175.[Nishi T,2013] Volume and dosimetric changes and initial clinical experience of a two-step adaptive intensity modulated radiation therapy (IMRT) scheme for head and neck cancer., Radiother Oncol., vol. 106, n. (1), pp. 85-9, Jan 2013.
- 176.[Yang H, 2013] Replanning during intensity modulated radiation therapy improved quality of life in patients with nasopharyngeal carcinoma., Int J Radiat Oncol Biol Phys, vol. 85, n. (1), pp. 47-54, 1 Jan 2013.
- 177.[Hunter KU, 2013] Parotid glands dose-effect relationships based on their actually delivered doses: implications for adaptive replanning in radiation therapy of head-and-neck cancer., Int J Radiat Oncol Biol Phys., vol. 87, n. (4), pp. 676-82, 2013.
- 178.[Jaffray D, 2007] Review of image-guided radiation therapy., Expert Rev Anticancer Ther., vol. 7, n. (1), pp. 89-103, Jan 2007.
- 179.[Brink C, 2014] Locoregional control of non-small cell lung cancer in relation to automated early assessment of tumor regression on cone beam computed tomography., Int J Radiat Oncol Biol Phys., vol. 89, n. (4), pp. 916-23., 15 Jul 2014.
- 180.[Bowen SR, 2009] On the sensitivity of IMRT dose optimization to the mathematical form of a biological imagingbased, Phys Med Biol. , vol. 54, n. (6), pp. 1483-501, 21 Mar 2009.

PUBBLICAZIONI E SITOGRAFIA

1. **Guidi G**, Maffei N, et.al. Expert system classifier for Adaptive Radiation Therapy in prostate cancer: a decision making tool, Artificial Intelligence in Medicine 2016 (*in review*)
2. **Guidi G**, Maffei N, et.al. Secondary cancer induction of VMAT techniques in breast irradiation: the organ equivalent dose estimation ESTRO 2016 (*in press*)
3. **Guidi G**, Maffei N, et.al. A real-time monitor system for QA and VMAT: sensitivity analysis in clinical practice; ESTRO 2016 (*in press*)
4. Maffei N, **Guidi G**, et al, A Neural Network predictions and follow-up toxicity correlation to validate re-planning during RT, ESTRO 2016 (*in press*)
5. **Guidi G**, Maffei N, et.al. A Neural Network analysis to support Adaptive RT strategies: a multicenter retrospective study; ESTRO 2016 (*in press*)
6. Maffei N, **Guidi G**, et al, A novel predictive approach to quantify parotids warping using SIS epidemic model; ESTRO 2016 (*in press*)
7. **Guidi G**, Maffei N, et.al. The Organ Equivalent Dose to quantify secondary cancer induction in breast after VMAT treatments. AIFM 2016 (*in press*)
8. Maffei N, **Guidi G**, et al, SIS Epidemiological model for Adaptive RT: forecasting the parotid glands shrinkage during Tomotherapy treatments; Physica Medica 2016 (*in review*)
9. **Guidi G**, Maffei N. et.al. New era for QA and VMAT: Real-Time monitor system in clinical practice. AIFM 2016 (*in press*)
10. **Guidi G**, Maffei N. et.al. A machine learning tool for re-planning and Adaptive RT: a multicenter cohort investigation. AIFM 2016 (*in press*)
11. Maffei N, **Guidi G**, et al. Intra-fraction motion in IMRT, VMAT and Helical Tomotherapy: in vivo dosimetry using TLD and LEGO Phantom, AIFM 2016 (*in press*)
12. Ciarmatori A, **Guidi G**, Maffei N. et.al. Dose accumulation and replanning in H&N patient: a step toward implementation of art in clinical practice. Physica Medica 2016 (*in review*)
13. Maffei N, **Guidi G**, et al. Forecasting algorithm to predict re-planning in Tomotherapy: follow-up toxicity correlation. AIFM 2016 (*in press*)
14. Maffei N, **Guidi G**, et al. Susceptible-Infected-Susceptible model applied to RT to predict parotid glands shrinkage during 6 weeks of therapy. AIFM 2016 (*in press*)
15. Maffei N, **Guidi G**, Vecchi C et al. Predict parotids deformation applying SIS epiemiological model in H&N Adaptive RT. Medical Physics. 2015; 42: 3592. DOI: <http://dx.doi.org/10.1118/1.4925528>
16. **Guidi G**, Maffei N. et.al. A support vector machine tool for adaptive tomotherapy treatments: Prediction of head and neck patients criticalities Physica Medica 2015-05 DOI: [10.1016/J.EJMP.2015.04.009](https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2015.04.009)
17. **Guidi G**, Maffei N. et.al. Real-time lung tumour motion modeling for adaptive radiation therapy using LEGO Mindstorms Journal of Mechanics in Medicine and Biology 2015 | journal-article DOI: [10.1142/S0219519415400199](https://doi.org/10.1142/S0219519415400199)
18. Maffei N, **Guidi G**, Ciarmatori A et al. “A 4D LEGO anthropomorphic phantom for intrafraction motion modeling during patient breathing”, ESTRO, 2015. DOI: [10.3252/pso.eu.estro2015](https://doi.org/10.3252/pso.eu.estro2015) <http://cld.bz/dfBd2ua#828>
19. **Guidi G**, Maffei N, Vecchi C et al. “Uncertainties of deformable image registration considering motion: a 4D phantom study”, ESTRO, 2015. DOI: [10.3252/pso.eu.estro2015.2015](https://doi.org/10.3252/pso.eu.estro2015.2015) <http://cld.bz/dfBd2ua#868>
20. Maffei N, **Guidi G**, Ciarmatori A et al. “A Lego Mindstorms Biomechanical Phantom To Simulate Breathing Motion”, Convegno nazionale SBRT, 2014. (Premio Miglior Lavoro)
21. Ciarmatori A, **Guidi G**, Maffei N et al. “Adaptive lung SBRT: deformable registrations are clinical applicable but some challenges appear”, Convegno nazionale SBRT2014
22. Maffei N, **Guidi G**, Bruni A et al. “Irradiated lung tissues in Adaptive RT approach: some criticalities”, Convegno nazionale SBRT, 2014.
23. Maffei N, **Guidi G**. SU-E-J-96: Predictive Neural Network for Parotid Glands Deformation Using IGRT and Dose Warping Systems. Med. Phys. 2014-06 | journal-article <http://dx.doi.org/10.1118/1.4888148>
24. Maffei N, **Guidi G**, Vecchi C, et.al. “An Artificial Neural Network to predict time of replanning for Tomotherapy treatments”, International Conference on Mechanics in Medicine and Biology 2014. Bologna (IT)
25. Vecchi C, **Guidi G**, Maffei N, et.al. “Scripting automation and biomechanical modeling for Adaptive Radiation Therapy”, International Conference on Mechanics in Medicine and Biology 2014. Bologna (IT)
26. Ciarmatori A, **Guidi G**, et.al. “Deformable registration of PET in head and neck cancer Tomotherapy treatment: is texture analysis a good predictor?”, International Conference on Mechanics in Medicine and Biology 2014. Bologna (IT)

27. **Guidi G**, Maffei N, Vecchi C, et.al. “Real-Time model for adaptive radiation therapy: a biomechanical approach using a LEGO Mindstorms”, International Conference on Mechanics in Medicine and Biology 2014. Bologna (IT)
28. **Guidi G**, Vecchi C, et.al. “Deformable registration using python scripting for clinical automation”. Radiotherapy and Oncology Volume 111, Supplement 1, 2014, Pages S116 ESTRO 2014 Vienna (AU) DOI: [10.1016/s0167-8140\(15\)31041-0](https://doi.org/10.1016/s0167-8140(15)31041-0)
29. **Guidi G**, Vecchi C, et.al. “Warping methods for Tomotherapy and IGRT: challenge and predictive analysis in clinical practice”. Radiotherapy and Oncology Volume 111, Supplement 1, 2014, Pages S243 ESTRO 2014 Vienna (AU) [doi:10.1016/S0167-8140\(15\)31807-7](https://doi.org/10.1016/S0167-8140(15)31807-7)
30. **Guidi G**, et.al. “Modellizzazione LINAC per radioterapia volumetrica ad intensità modulata: criticità, problematiche ed effetti delle griglie di dose”. National Meeting AIFM 2013, Torino (IT)
31. **Guidi G**, et.al. “Gestione del rischio: effetti dei fattori tempo e delle risorse umane in radioterapia e fisica medica”. National Meeting AIFM 2013, Torino (IT)
32. **Guidi G**, et.al. “Radioterapia in pazienti portatori di pacemaker o defibrillatori cardiaci: una review fisico-medica e una proposta di protocollo interno”. National Meeting AIFM 2013, Torino (IT)
33. **Guidi G**, et.al. “Accumulo di dose e deformazione d’organo per IGRT ed Adaptive RT: possibili incompatibilità in radioterapia, ricerca e prospettive per la nuova era”. National Meeting AIFM 2013, Torino (IT)

SVILUPPI E RICERCA PUBBLICATI SUL WEB

1. <http://medicalphysicsresearch.weebly.com/>
2. <http://medicalphysicsresearch.weebly.com/scientific-publications.html>
3. <http://medicalphysicsresearch.weebly.com/projects.html>
4. <http://medicalphysicsresearch.weebly.com/videos.html>
5. <http://medicalphysicsresearch.weebly.com/research-team.html>

RINGRAZIAMENTI

Un ringraziamento, agli ignoti reviewer e valutatori del Ministero della Salute del Bando Giovani Ricercatori 2010, che hanno reso possibile lo sviluppo della mia ricerca MoH (GR-2010-2318757) “*Dose warping methods for IGRT and Adaptive RT: dose accumulation based on organ motion and anatomical variations of the patients during radiation therapy treatments*”. Se non avessero creduto nelle mie poche righe del bando di partecipazione, tutto quanto ottenuto non sarebbe stato possibile.

Grazie al Prof. G.Baldazzi, mentore nelle mie tesi universitarie, e senza cui anche questo passo sarebbe stato difficile e/o impossibile. Da quel lontano 1998 tanto è cambiato, ma altrettanto sono scresciuto, chissà il futuro.

Grazie ai direttori del Servizio di Fisica Medica (Dott.ssa T.Costi) e dell’U.O. di Radioterapia Oncologica (Dott. F.Bertoni), maestri di vita e lavoro, che mi hanno concesso il tempo, lo spazio e le risorse, durante questi anni, per crescere e apprendere con calma, utilizzando “bastone e carota e/o banane” e hanno difeso il mio lavoro nei luoghi e contesti ove era necessario.

Grazie ai colleghi di servizio Annalisa, Lodovica, Luciano, Annarita, Maurizio, Luca. T., Luca F., Luisa, Maddalena, con cui condivido la vita e il lavoro di tutti i giorni, tra stress, fatica e momenti di risate ed a chi con me condivide certe pene, Giovanni, Elisa, Paola, Grazia Maria, Barbara e Luca. N, Alberto. Un pensiero agli amici fisici, e non, del panorama nazionale e internazionale che sempre mi fanno ridere e credono in me e nelle mie idee stravaganti. Agli amici delle industrie con cui scambio opinioni e sviluppi di idee, che mi aprono gli orizzonti. A tutti quelli che hanno fatto e fanno parte della radioterapia, medici, tecnici e infermiere, e che passeggiando per i corridoi, mi ricordano sempre di vestirmi meno colorato, ma che nel momento dei guai e problemi utilizzano il sorriso come arma per risolvere i problemi. Grazie alle loro domande e necessità, altrimenti il mio lavoro sarebbe inesistente e monotono

Grazie agli studenti Elisa, Paola, Grazia, Nicola, Claudio, Alberto e Francesca, che tanto mi hanno fatto sudare con le loro lucubrazioni, i loro elaborati e tesi, ma che mi hanno obbligato a studiare e rafforzare i concetti, per poterli difendere dai loro dubbi, costruendo giorno dopo giorno la mia professione e sapere.

Il mio pensiero speciale è sempre per l’amico Nik, con cui condivido le fatiche più grosse, le giornate a pensare e sviluppare, e le costruzioni dei LEGO[®], come se fossimo al centro giochi e che usa armi non convenzionali, come i panzerotti, per convincermi delle sue idee.

Grazie agli amici storici Luca, Fede, Nando, Simo, Nicolone, Davide, Piero, Alberto, Mazzo, Mirko, Tommy (Ciccio) con cui condividere le serate da mal di testa ed il picchio della mattina, le giornate e vacanze che non si scordano e si raccontano quando diventi vecchio. Grazie alla mia amica Anto che ancora ascolta le mie domande dai tempi dell’Università e a tutti i miei giocatori delle squadre di calcio allenate, che hanno contribuito a mantenere sani i miei neuroni, consentendomi di scaricare le mie tensioni e concedermi di ingrassare in modo limitato.

Un pensiero al mio papà che veglia su di me, dall’alto e da sempre, accompagnandomi ovunque.

Una dedica a Mamma (la Vecchia), Lola, Marco, Rosa e Claudio che mi pungolano come fossi ancora il più piccolo e non capiscono quel che dico e faccio, ma lo assecondano a prescindere.

In ultimo dedico tutto a mia moglie Cristina, oggi quasi 25 anni di storia, dai banchi delle scuole superiori a questo dottorato, sopportandoci e supportandoci, nelle difficoltà e tra le risate. Non siamo più in due, ma siamo in quattro, con Gaia e Giacomo, e se vuoi cinque con il gatto.

Per Voi vale la pena, giorno dopo giorno, lottare ed essere presente. Il ricordo di questa fatica sarà indelebile, nel vedervi arrivare di corsa, nella mediateca di S.Lazzaro, e rompere l’austero silenzio degli studenti, con un grido: “Papà fai in fretta a scrivere la tesi, che ci devi aiutare, a casa, a fare il LEGO[®]”