

ALMA MATER STUDIORUM · UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

Scuola di Scienze
Corso di Laurea Magistrale in Fisica

***RETI NEURALI E MODELLI FISICO-PREDITTIVI:
DATI CLINICI E ANALISI DI TRATTAMENTI IN
TOMOTHERAPY***

Relatore:

Prof. Giuseppe Baldazzi

Presentata da:

Nicola Maffei

Correlatore:

Dott. Gabriele Guidi

Sessione III

Anno Accademico 2012/2013

Abstract

Il lavoro è parte integrante di un progetto di ricerca del Ministero della Salute ed è stato sviluppato presso la Fisica Sanitaria ed il reparto di Radioterapia Oncologica dell'Azienda Ospedaliero Universitaria di Modena. L'obiettivo è la realizzazione di modelli predittivi e di reti neurali per tecniche di *warping* in ambito clinico.

Modifiche volumetrico-spaziali di organi a rischio e target tumorali, durante trattamenti tomoterapici, possono alterare la distribuzione di dose rispetto ai *constraints* delineati in fase di pianificazione. Metodologie radioterapiche per la valutazione di *organ motion* e algoritmi di registrazione ibrida permettono di generare automaticamente ROI deformate e quantificare la divergenza dal piano di trattamento iniziale. Lo studio si focalizza sulle tecniche di *Adaptive Radiation Therapy* (ART) mediante la meta-analisi di 51 pazienti sottoposti a trattamento mediante *Tomotherapy*.

Studiando il comportamento statistico del campione, sono state generate *analisi predittive* per quantificare in tempo reale divergenze anatomico-dosimetriche dei pazienti rispetto al piano originale e prevedere la loro ripianificazione terapeutica.

I modelli sono stati implementati in MATLAB, mediante *Cluster Analysis* e *Support Vector Machines*; l'analisi del dataset ha evidenziato il valore aggiunto apportabile dagli algoritmi di deformazione e dalle tecniche di ART. La specificità e sensibilità della metodica è stata validata mediante l'utilizzo di analisi ROC.

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.

Ai miei genitori

Sommario

Introduzione	1
1 Radioterapia oncologica	3
1.1 Introduzione ai tumori	3
1.2 Radioterapia: stato dell'arte	6
1.3 Tomoterapia	8
1.3.1 Modalità di preparazione e di svolgimento del trattamento	10
1.4 Piano di trattamento ottimale	11
1.5 Perché frazionare?	14
2 Deformazioni ibride e Adaptive RT	18
2.1 Adaptive RT	18
2.2 <i>Treatment Planning System</i>	21
2.2.1 <i>Finite Element Method</i>	23
2.2.2 Output data	25
2.3 Accuratezza e differenza in fase di imaging: kVCT vs. MVCT	27
3 Modelli predittivi di deformazione d'organo in ambito radioterapico	32
3.1 <i>Time Series</i>	32
3.2 Introduzione ai <i>Neural Networks</i>	37
3.3 <i>NARX Time Series</i>	40
3.4 Modelli predittivi	44

4 Reti Neurali e Clustering per Adaptive RT	54
4.1 <i>Weekly Scatter Plot</i>	54
4.2 <i>Receiver Operation Characteristic (ROC)</i>	57
4.3 <i>Introduzione al Clustering e alle Support Vector Machines</i>	65
4.3.1 <i>Cluster Analysis</i>	65
4.3.2 <i>Support Vector Machines</i>	69
4.4 <i>Sviluppo e implementazione algoritmo</i>	73
4.4.1 <i>Fase 1: Clustering</i>	74
4.4.2 <i>Fase 2: SVM training</i>	77
4.4.3 <i>Fase 3: Test</i>	78
5 Risultati e criticità in ambito clinico	82
5.1 <i>Data analysis</i>	82
5.1.1 <i>Patologia H&N</i>	83
5.1.2 <i>Patologia ADK Prostatico</i>	87
5.2 <i>Similarity Index</i>	92
5.3 <i>Eligible organs per Adaptive RT</i>	96
5.3.1 <i>Moving Average</i>	98
5.3.2 <i>Best range di variazione volumetrica</i>	102
Conclusioni	105
Bibliografia	107
Sitografia	112

Appendice	113
A.1 Indice Acronimi.....	113
A.2 Interazione radiazione – materia	114
A.3 Anatomia umana.....	118
A.4 Box Plot	121
A.5 Nomogramma ADK Prostatico	125
A.6 Weekly Scatter Plot	128
A.7 Pazienti test	133
A.8 Script MATLAB.....	137
Ringraziamenti	139

Introduzione

La conoscenza fisica sempre più dettagliata della natura delle interazioni tra radiazione e materia e delle leggi fondamentali, supportata da un costante progresso tecnologico e da valutazioni in continuo aggiornamento dei dati nelle applicazioni cliniche ha portato, negli ultimi decenni, ad un perfezionamento nella cura di patologie tumorali. Un esempio sono le apparecchiature quali *Tomotherapy*, equipaggiate con acceleratore lineare (LINAC) e sistemi di *imaging on-board*. Lo sviluppo di metodiche di irradiazione sempre più complesse ha introdotto nuovi campi di ricerca quali Adaptive RT, *organ motion* e deformazioni.

Lo studio focalizza l'attenzione sulla tecnica di IGRT mediante l'analisi di 51 pazienti suddivisi in tre patologie: H&N, ADK Prostatico e SBRT Polmonare. Considerando che variazioni morfologiche, di organi a rischio e di target tumorali, si manifestano durante i trattamenti di radioterapia oncologica, l'obiettivo è avvalorare metodiche di *warping*, per garantire la corretta erogazione del trattamento e predire variazioni morfologiche o dosimetriche durante il ciclo terapeutico.

Mediante algoritmi di co-registrazione ibrida e ricontornamento automatico delle immagini MVCT relative alle singole sedute di trattamento di ciascun paziente, è infatti possibile comparare le deformazioni volumetriche e dosimetriche che si discostano dalle condizioni originali di pianificazione.

Box Plot e *Time Series Neural Network* individuano e generalizzano l'andamento medio di *warping* degli organi, durante le sedute di terapia. Successivamente, per poter predire e pianificare azioni in tempo reale, sono stati realizzati *nomogrammi* per quantificare la percentuale di pazienti interessati da divergenze rispetto ai *cut-off* di dose e volume predefiniti in fase di pianificazione.

Organizzando i dati in *Weekly Scatter Plot* e analizzandoli con *ROC curves*, è stato individuato il comportamento settimanale dei piani di trattamento, giustificando la necessità ed efficienza degli algoritmi di *warping* in campo clinico. In seguito, per quantificare il valore aggiunto apportabile dalle tecniche di Adaptive RT, è stato sviluppato un algoritmo di *Cluster Analysis* e *Support Vector Machines*, in cui si sono identificate le differenze nel dataset afferenti a due macropopolazioni statistiche.

Infine, mediante *Moving Average*, si è cercato di predire l'andamento medio temporale dei volumi e delle dosi deformate, così da giustificare l'intervento di ripianificazione da parte dei professionisti dell'azienda.

Il lavoro getta le basi di ricerca per l'applicazione dei risultati su larga scala e su *trials* multicentrici, per una valutazione tecnologica approfondita degli interventi di deformazione in ambito biomeccanico.

1 Radioterapia oncologica

1.1 Introduzione ai tumori

Con il termine “tumore” ci si riferisce ad un insieme eterogeneo di malattie, caratterizzate da una crescita cellulare svincolata dai normali meccanismi di controllo dell’organismo e da anomalie genetiche, funzionali e morfologiche. Le mutazioni sono solitamente risolte dal nostro organismo ed un singolo evento mutageno non è sufficiente per determinare un’alterazione definitiva. Quando tuttavia la cellula è ormai irreversibilmente mutata e il corpo non è in grado di correggere con i meccanismi di riparazione il danno subito, si generano processi di cancerogenesi, per i quali si possono identificare tre stadi:

- *iniziazione*: fase nella quale si ha la produzione di una mutazione genetica stabile;
- *promozione*: processo che si protrae nel tempo e che richiede esposizione prolungata e/o ripetuta ad un agente promotore;
- *progressione*: distinto da una fase di conversione e progressione vera e propria, in cui il processo di malignità va avanti ulteriormente con l'acquisizione delle caratteristiche di invasività e di metastatizzazione.

Il tumore, o cancro, ha tra le sue cause una combinazione di diversi fattori: interni (mutazioni genetiche, ormoni, funzionalità dell’apparato immunitario) ed esterni (legati sia all’ambiente, sia allo stile di vita della persona). La *frequenza* dei tumori esprime la probabilità teorica di avere una diagnosi oncologica nel corso della vita. Uno studio condotto stima che nel 2013, in Italia, verranno diagnosticati circa 366.000 nuovi casi di tumore maligno, di cui circa 55 % negli uomini e 45 % nelle donne^[1].

Questo dato va tuttavia differenziato per fasce d'età. Nelle prime decadi della vita la frequenza dei tumori è dell'ordine di qualche decina di casi ogni 100.000 persone; dopo i 35 anni si supera il centinaio di casi mentre, dopo i 60 anni, si cambia ancora ordine di grandezza, superando il migliaio di casi ogni 100.000 persone. Si comprende come le caratteristiche demografiche di una popolazione possano influenzare il numero di tumori che vengono diagnosticati. A seguito di un invecchiamento costante della popolazione italiana, il numero di diagnosi tumorali è quindi inevitabilmente destinato ad aumentare.

Per quanto riguarda l'*incidenza*, per entrambi i sessi, si osserva un gradiente geografico con livelli che si riducono dal Nord al Sud. Più precisamente, il tasso di incidenza standardizzato è per il totale dei tumori del 26 % più alto al Nord rispetto al Sud e del 7 % più alto al Centro rispetto al Sud.

Il report commissionato dal Ministero della Salute: “*Dossier 199-2010 – Innovative radiation treatment in cancer: IGRT/IMRT*” ha individuato le principali tipologie di tumore eleggibili al trattamento IGRT/IMRT. I dati della Regione Emilia Romagna (RER)^[2], sono riportati in Figura 1.1 e Tabella 1.1:

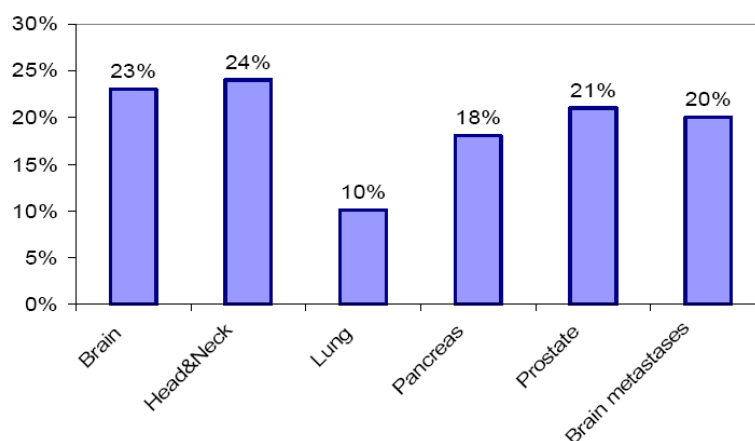


Figura 1.1 Percentuale di casi incidenti eleggibili per IGRT^[2]

SITE	INCIDENCE		MORTALITY	
	Standardised rate (*100 000)		Standardised rate (*100 000)	
	M	F	M	F
Prostate	168.9		32.1	
Lung	120.3	34.1	104.7	30.5
Head & neck	26.7	7.5	12.3	3.2
Pancreas	21.4	22.4	18.5	21.1
Brain	11.4	8.5	8.1	6.6

Tabella 1.1 Rate standardizzato (*100.000 abitanti) di incidenza e mortalità RER^[2]

Utilizzando dati ASA (Assistenza Specialistica Ambulatoriale) e SDO (Schede Dimissione Ospedaliera) viene infine riportato uno studio sulla ripartizione regionale dell'utilizzo della radioterapia in Emilia Romagna. Il rate di utilizzo della radioterapia (numero di trattamenti / numero di residenti) per le diverse provincie mostra un minimo di 1,5 e un massimo di 2,6 ogni 1.000 abitanti, con una media regionale di 2.0 (Figura 1.2).

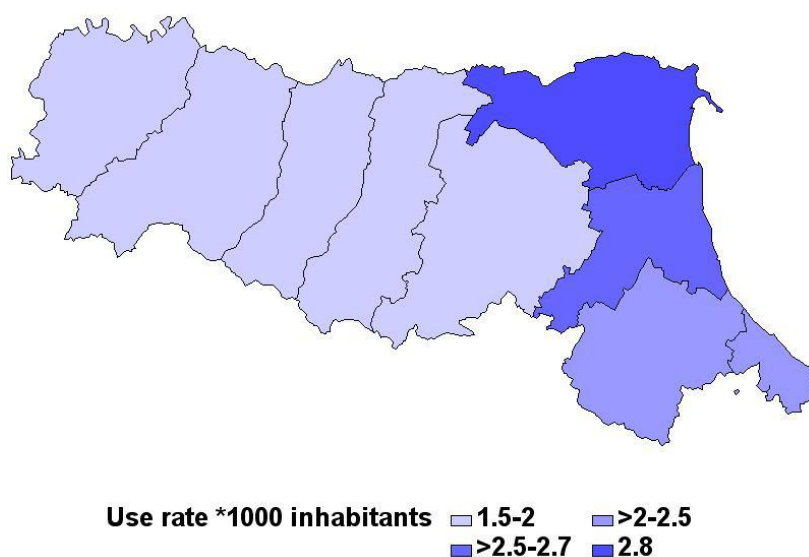


Figura 1.2 Rate di utilizzo radioterapia nelle provincie RER^[2]

A fronte degli studi riportati in letteratura, il lavoro di tesi verterà su quel ristretto gruppo di patologie, che possono maggiormente beneficiare dell'utilizzo della moderna radioterapia.

1.2 Radioterapia: stato dell'arte

La ricerca di nuove terapie atte a sconfiggere le neoplasie, è giustificata dal fatto che l'incidenza dei tumori in Italia, in Europa e nel mondo è aumentata. Per ogni paziente affetto da tumore viene scelta, da un team multidisciplinare, la terapia più adatta, le cui caratteristiche dipendono da diversi fattori come:

- tipo di tumore;
- stadiazione (dimensioni e localizzazione);
- tempistica di sviluppo;
- eventuale compromissione delle vie linfatiche;
- eventuale presenza di metastasi;
- stato di salute ed età del paziente;
- atteggiamento del paziente verso la malattia e la terapia.

Le terapie più frequenti che possono essere applicate singolarmente, combinate simultaneamente o in successione, sono la chemioterapia, la chirurgia e la radioterapia (RT). In quest'ultimo caso, per curare il paziente si sfruttano le proprietà ionizzanti delle radiazioni, per distruggere le cellule tumorali (Appendice A.2 Nel caso di terapia di elezione, il paziente viene sottoposto esclusivamente ad un trattamento radioterapico ad intento curativo, senza l'ausilio di altre terapie. Per pazienti palliativi, invece, lo scopo è ridurre al minimo i sintomi dati dalla patologia primaria (massa tumorale) o secondaria (metastasi) per permettere una miglior qualità di vita.

I fattori determinanti per il successo di un trattamento radiante possono essere così sintetizzati:

- possibilità di ottenere un alto gradiente di dose tra tessuto neoplastico e tessuto sano adiacente;
- ottimizzazione della dose totale da somministrare al volume bersaglio in base al tipo di neoplasia ed alla sede anatomica;
- possibilità di associazioni terapeutiche con la chirurgia e la chemioterapia ed adeguatezza della terapia medica di sostegno.

Negli ultimi anni, l'efficacia della radioterapia oncologica ha visto una notevole crescita; anche grazie all'ingresso nella pratica clinica di nuove tecnologie, che consentono l'uso di radiazioni non convenzionali, come l'adroterapia, o che, più in generale, meglio conformano sul tumore il rilascio di dose. Tra queste tecniche, l'*Intensity Modulated Radiation Therapy* (IMRT) ha tra i principali vantaggi quello di utilizzare un profilo non omogeneo nell'irraggiamento, riducendo quindi il coinvolgimento delle strutture critiche coinvolte e dei tessuti sani adiacenti. In particolari distretti anatomici (ad esempio il distretto rinofaringeo) l'impiego dell'IMRT ha permesso di adottare nuovi protocolli di trattamento che prevedono un incremento della dose prescritta (*Simultaneous Integrated Boost*) o un diverso frazionamento, mantenendo inalterate o riducendo le probabilità di complicanze per gli organi a rischio comunque interessati dall'irraggiamento^[4].

La progettazione raffinata con IMRT rimane tuttavia legata ad un grande margine di errore. Dovendola puntualmente riprodurre sul paziente, fattori come l'incertezza di riposizionamento e la mobilità d'organo rischiano di rendere inservibile, o addirittura pericolosa, l'alta precisione del trattamento. Diviene necessario, nella pratica usuale, allargare i volumi di trattamento, introducendo margini di sicurezza per compensare errori e mobilità, perdendo così parzialmente

i vantaggi ottenuti attraverso una localizzazione così precisa del bersaglio e degli organi critici^[12,13].

Queste problematiche vengono parzialmente superate con l'*Image-Guided Radiation Therapy* (IGRT). In questo tipo di radioterapia, grazie a sistemi di imaging integrati nell'acceleratore (LINAC), è possibile acquisire un'immagine in tempo reale del paziente e, prima di erogare la dose, correggere eventuali errori di set-up o *organ motion*. Questa ulteriore fase di controllo migliora l'accuratezza della terapia e può consentire di trattare meno tessuto rispetto a quanto pianificato ad inizio trattamento, minimizzando così l'esposizione dei tessuti sani^[16].

1.3 Tomoterapia

Sviluppata agli inizi degli anni novanta dal fisico americano Thomas Rockwell Mackie presso l'Università di Madison (USA), la *tomoterapia* è rapidamente evoluta, fino a diventare oggi una sofisticata unità di trattamento IGRT. Durante il trattamento la fonte radiogena ruota in sincronia con i movimenti longitudinali passo passo del lettino, creando un fascio ad intensità modulata con andamento a spirale, che permette di distribuire la dose in entrata a 360° e quindi di non sovradosare la cute e gli organi sani a rischio.

Caratteristiche tecniche (Figura 1.3):

- *Linear Accelerator*: produce il fascio e eroga le dosi terapeutiche;
- *Multi-Leaf Collimator* (MLC): modulano e conformano il fascio di radiazioni prodotto dall'acceleratore lineare;
- *Ring Gantry*: consente un irraggiamento a 360° attorno al paziente;
- *Patient Couch*: muove il paziente nel piano orizzontale all'interno del *gantry* durante i processi di imaging e radioterapia;

- *Imaging Detector*: acquisisce immagini 3D CT per assicurare un corretto set-up del paziente e una corretta distribuzione della dose rilasciata;
- *Beam Stop*: minimizza la schermatura necessaria del bunker, assorbendo le radiazioni che hanno attraversato il paziente.

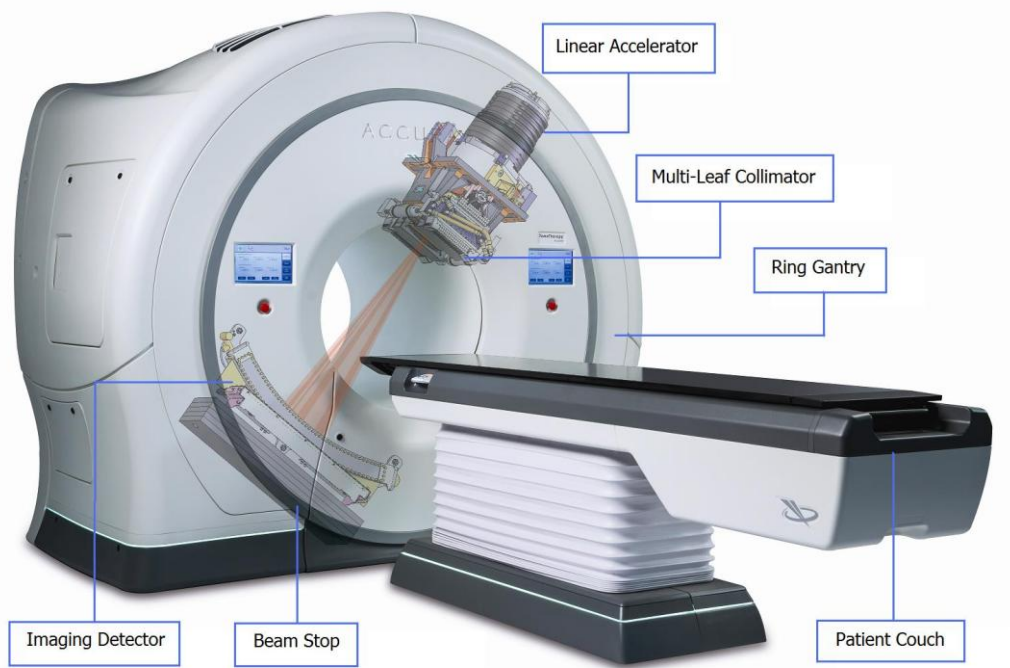


Figura 1.3 Tomotherapy Unit

Rispetto ai trattamenti convenzionali, la tomoterapia consente un'irradiazione maggiormente accurata del bersaglio, con una migliore salvaguardia dei tessuti circostanti e la possibilità in una stessa seduta di trattare più di un bersaglio.

1.3.1 Modalità di preparazione e di svolgimento del trattamento

Acquisizione immagini e centratura. Questa prima fase non comporta l'erogazione di dosi terapeutiche al paziente e il suo scopo è puramente preparativo. In una sala diagnostica dedicata viene acquisita l'immagine TAC (kVCT) del paziente e si individuano le migliori soluzioni pratiche (corretta posizione del paziente e accessori di immobilizzazione) per garantire il miglior trattamento possibile.

Pianificazione e prescrizione. Mediante l'utilizzo di software dedicati vengono delimitati i confini del tumore e degli organi critici circostanti. In questa fase il medico radioterapista (MR) definisce la dose prescritta al volume bersaglio e quella tollerabile dalle strutture circostanti, il numero delle sedute e gli altri parametri clinici relativi al trattamento.

Piano di trattamento. Sulla base del contornamento e delle prescrizioni del MR, il fisico medico (FM) elabora mediante *Treatment Planning System* (TPS) il piano di trattamento, costituito da una mappa di distribuzione di dose, che verrà poi approvato e sottoposto al controllo di qualità.

Trattamento tomoterapico. Il paziente viene posizionato sul lettino della macchina nella posizione pre-concordata ed è in questa fase che si ha somministrazione di dose terapeutica. Prima di iniziare il trattamento, la posizione del paziente viene registrata mediante l'acquisizione di un'immagine MVCT e confrontata con l'immagine kVCT ottenuta nelle fasi di centratura, sulla quale è stato effettuato il contornamento e il calcolo della distribuzione di dose. I Mega Volt non permettono di ottenere delle immagini della stessa qualità delle CT diagnostiche, ma forniscono immagini tridimensionali con le quali effettuare un *matching* nei tre piani (assiale, coronale e sagittale) e visualizzare eventuali variazioni di posizionamento. Infine, in base alle specifiche contenute nel piano di trattamento personalizzato, si procede all'irraggiamento della massa neoplastica con dosi e durata prescritte.

1.4 Piano di trattamento ottimale

Una delle fasi più importanti in un trattamento radioterapico è la pianificazione. Questa include la sequenza di operazioni che, partendo dalla raccolta delle informazioni anatomico-cliniche relative al paziente, attraverso l'integrazione con i parametri fisico-geometrici dei fasci di radiazioni, consentono di giungere all'elaborazione di un piano di trattamento ottimale e strettamente personalizzato. I benefici citati comportano inevitabilmente un incremento di complessità, per cui la ricerca del piano di cura migliore pone un problema, legato all'elevato numero di parametri che definiscono il trattamento.

All'interno dell'algoritmo di ottimizzazione del processo di pianificazione è incluso un set di limiti (*constraints*) che restringe il numero di soluzioni. L'International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) è l'organismo di standardizzazione che, dalla sua fondazione nel 1925, ha come obiettivo quello di sviluppare raccomandazioni recepitibili a livello internazionale, per quanto riguarda i livelli accettabili di radiazione e radioattività e stabilire le procedure di misurazione dei dati fisici. Dal 2010 i limiti in materia di prescrizione di dosi e definizione di volumi nell'ambito dell'IMRT vengono suggeriti dall'*ICRU Report 83*^[18], i cui rapporti dose/volume per un target sono i seguenti:

- 95% D al 98% V;
- 100% D al 50% V;
- 107% D al 2% V.

Questi vincoli restringono il problema delle infinite sigmoidi che erano invece possibili nel precedente *ICRU Report 62* in cui venivano fissati solo 2 *constraints*:

- 95% D al 95% V;
- 107% D al 10÷20% V.

Il *Dose–Volume Histogram* (DVH) rappresenta in maniera statistica e visiva la relazione tra dose (D) e volume (V) relativa alla *Region Of Interest* (ROI) e fornisce informazioni sulla distribuzione di D assorbita ed eventualmente sulla presenza (ma non sulla localizzazione spaziale) di zone con valori eterogenei rispetto alla prescrizione, o sulla presenza di *hot/cold spots*.

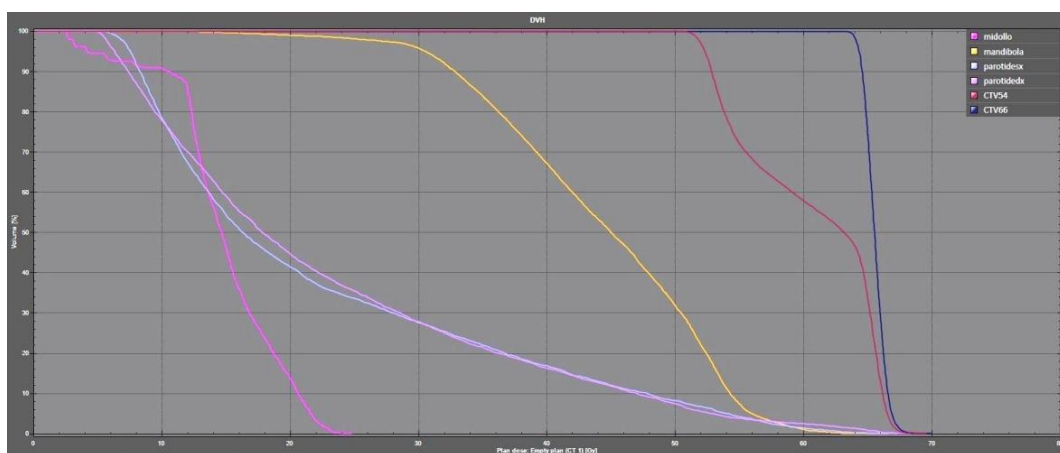


Figura 1.4 DVH paziente H&N (*RayStation*)

In Figura 1.4 è riportato un tipico DVH per un trattamento testa-collo con una famiglia di curve relativa alle ROI di quella particolare regione anatomica. Se si osserva una generica curva descritta dal DVH, la percentuale di volume irraggiato non passerà mai dal 100 % allo 0 % con un andamento a gradino, ma avrà una decrescita più dolce. Esistono infatti piccole parti di volume che (per motivi fisici di interazione radiazione-materia, questioni di risoluzione degli algoritmi o problemi di imaging) saranno interessate da una dose maggiore di quella prescritta.

Capire come la distribuzione di dose si traduca in un effetto biologico è la chiave per produrre un trattamento radioterapico di successo. La scelta ottimale di un TPS è quella che massimizza la *Tumor Control Probability* (TCP) e minimizza la *Normal Tissue Complication* (NTCP) (Figura 1.5). Individuare tra tutte le

possibili configurazioni quella che meglio soddisfa le prescrizioni cliniche implica il saper scegliere, caso per caso, il valore giusto per ognuno di questi parametri che, in condizioni realistiche, possono essere diverse migliaia.

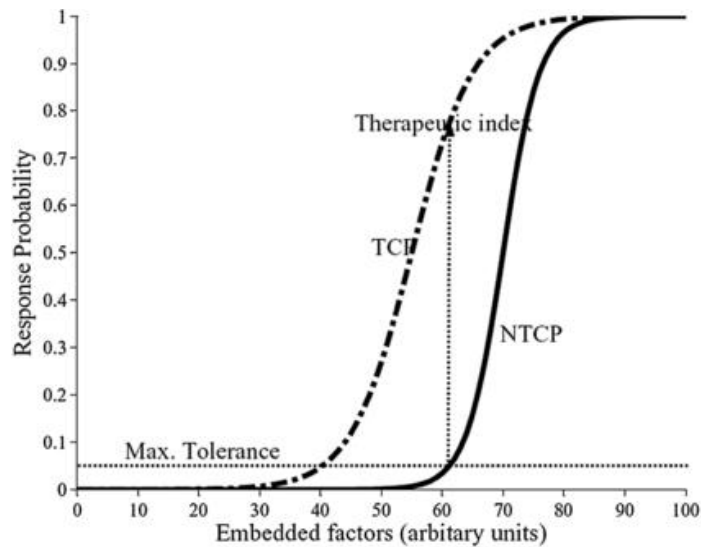


Figura 1.5 Response Probability in un trattamento tomoterapico

La ricerca del trattamento migliore rientra nella categoria dei problemi inversi per i quali spesso si ricorre all'utilizzo di tecniche numeriche anche molto onerose in termini di risorse computazionali richieste. L'approccio numerico consiste nell'individuare il minimo di una funzione costo che associa ad una modulazione di intensità e orientazione dei fasci un indice di qualità del trattamento. Tale minimo deve corrispondere al trattamento di maggiore qualità in termini sia di risparmio dei tessuti sani sia di controllo della neoplasia. Come spesso accade in queste condizioni, la funzione costo mostra minimi locali sub-ottimali e il piano di trattamento è, alla fine, un compromesso tra il risparmio dei tessuti sani e l'irraggiamento del tumore.

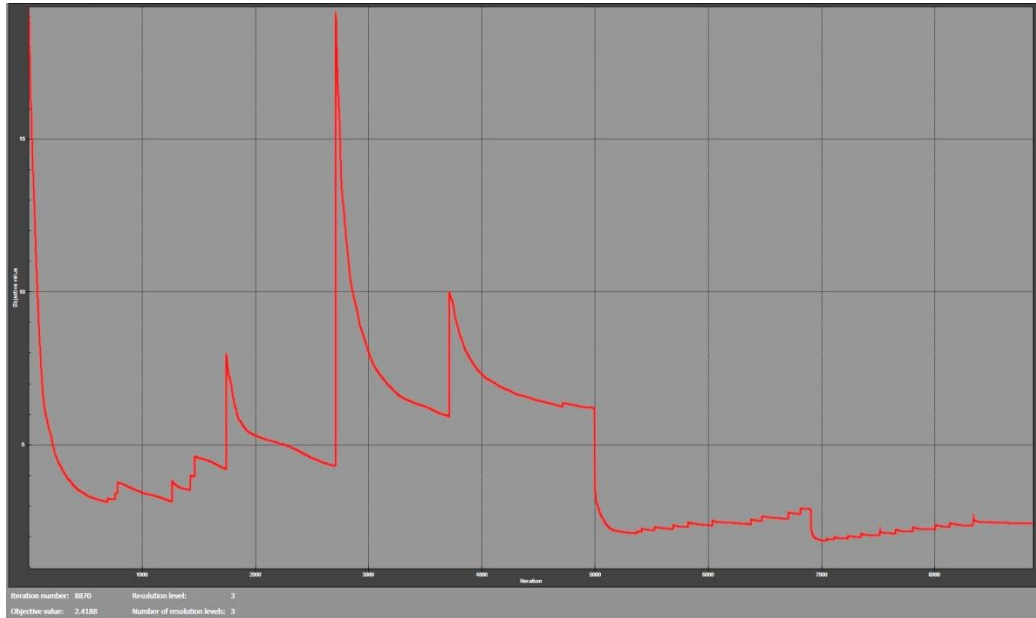


Figura 1.6 Funzione costo vs. Iterazioni (*RayStation*)

In Figura 1.6 è riportato lo screenshot del processo di ottimizzazione dell'algoritmo di *RayStation*[®] in cui, in funzione delle *iterazioni*, viene riportato l'*objective value* (funzione costo da minimizzare) dipendente da due parametri: *grid regularization* ed *image similarity*.

1.5 Perché frazionare?

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, a seconda della disposizione delle sub-unità funzionali che li costituiscono. Nei tessuti con strutture in serie (ad 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 (ad es.,

polmoni, parotidi) l'organo è costituito da sub-unità indipendenti tra loro. Poiché la funzione dell'intero organo è alterata quando un certo numero di sub-unità vengono distrutte, una dose elevata su un volume ristretto è, entro determinati limiti, tollerabile.

La tipica curva di sopravvivenza delle cellule presenta una "spalla" a basse dosi e diventa esponenziale per dosi più elevate. Nel caso di irradiazione frazionata, ad ogni successiva irradiazione si ripresenta la spalla, per la capacità della cellula di riparare i danni sub-letali, comportando una minor pendenza della curva a parità di dose.

Osservando la Figura 1.7 e definendo con D_q la larghezza (in termini di dose) della spalla, la dose globale (D_f) necessaria per ottenere lo stesso grado di inattivazione cellulare (proporzionale al numero di frazioni, $frct$) risulta maggiore rispetto alla quantità che sarebbe necessaria in un'unica irradiazione (D_u):

$$D_f = D_u + (frct - 1) \cdot D_q \quad (1.1)$$

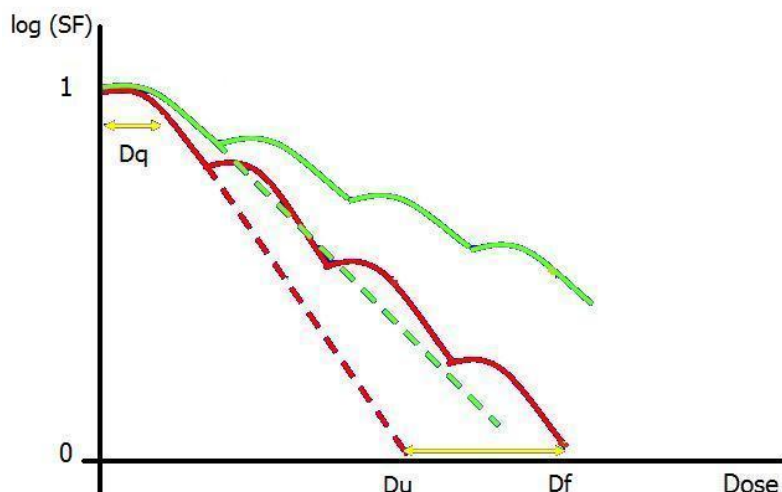


Figura 1.7 Survival Fraction vs. Dose

I trattamenti di radioterapia oncologica occupano un lasso di tempo spesso superiore alle quattro settimane, con sedute generalmente quotidiane di terapia. A fronte di quanto appena detto, ci si potrebbe allora chiedere: perché frazionare? La risposta è da ricercare in una prassi clinica ben consolidata, che ovviamente punta ad un guadagno terapeutico per i pazienti. Se da un lato il frazionamento della dose, a parità di dose fisica, riduce l'effetto biologico della RT, dall'altro aumenta le differenze di mortalità fra popolazioni con diversa radiosensibilità intrinseca. Si possono considerare 4 meccanismi radiobiologici che giustificano il frazionamento della dose^[7]:

- *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 viene 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 e influenza l'ampiezza della spalla; nei tumori la capacità di recupero è minore rispetto ai tessuti sani di origine.
- *Ripopolazione* dovuta alla proliferazione delle cellule clonogeniche sopravvivenute. 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, possono quindi ridurre l'efficacia.
- *Ridistribuzione* dovuta alla sincronizzazione. Le cellule che sopravvivono a una prima dose di radiazioni tenderanno a trovarsi in una fase resistente, per poi sbloccarsi dopo la riparazione dei danni e procedere poche ore dopo nella fase teoricamente più sensibile.

- *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.

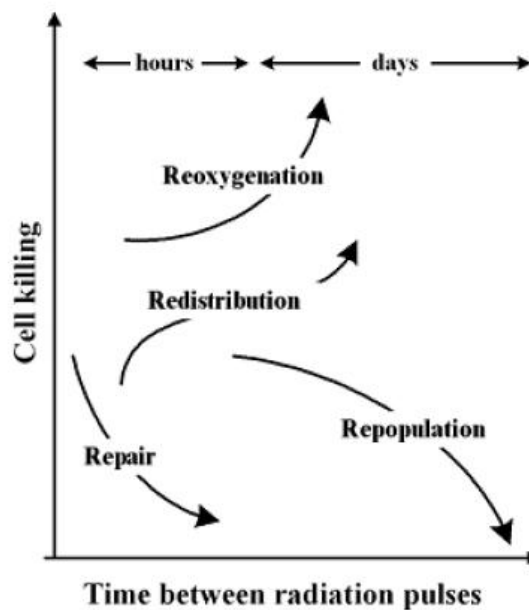


Figura 1.8 Meccanismi radiobiologici in risposta ad un irraggiamento in funzione del tempo^[7]

Nei piani di trattamento in radioterapia, la distanza tra le singole frazioni deve essere programmata in maniera tale da considerare che i processi di recupero e ripopolazione rendono i tessuti più radio resistenti, mentre la redistribuzione e la riossigenazione li rendono più radiosensibili (Figura 1.8). Queste caratteristiche lasciano la possibilità al medico radioterapista di scegliere tra frazionamenti standard ($1,8 \div 2,0$ Gy/fx), ipofrazionamento ($> 2,2 \div 2,5$ Gy/fx), iperfrazionamento ($1,0 \div 1,2$ Gy/fx), Stereotactic RT ($> 6 \div 20$ Gy/fx).

2 Deformazioni ibride e Adaptive RT

2.1 Adaptive RT

Un significativo passo in avanti nella radioterapia è il successo in ambito clinico della IMRT. Uno studio condotto nel 2013 da T. Nishi et al.^[20] ha infatti comparato due trial clinici confrontando IMRT con la RT convenzionale per pazienti affetti da uno stadio avanzato di cancro rinofaringeo, mettendo in luce un beneficio significativo per le funzioni salivari e della qualità di vita (*Quality Of Life*, QOL) per i pazienti sottoposti a IMRT. 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^[41] emerge che, durante il ciclo di terapia, si manifestano variazioni anatomiche significative, come la riduzione della massa tumorale e la perdita di peso. Come mostrano pubblicazioni inerenti l'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 MVCT di controllo per ogni seduta, le variazioni anatomiche possono essere tenute sotto controllo e un contornamento manuale potrebbe valutare gli effetti dosimetrici delle eventuali deformazioni osservate. Il processo di contornazione manuale richiede tuttavia tempo; così, sono stati 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 da questo tipo di algoritmi, che si basano principalmente su trasformazioni geometriche tra matrici di volumi e relative 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 intrinseca¹. Un'analisi di comparazione tra contorni proposta da C. Lee et al. del Department of Radiation Oncology M. D. Anderson, Orlando (USA)^[19] ha recentemente rilevato che i volumi generati automaticamente rientrano all'interno di quel range di incertezza, che caratterizza un contornamento manuale. Se a questo aggiungiamo che un contornamento automatico è indubbiamente più rapido e non necessita di un operatore, si intuisce come questa tecnica possa essere usata per stimare efficientemente le variazioni temporali, geometriche e dosimetriche, rispetto al piano iniziale.

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, in relazione alle variabili riscontrate durante l'esecuzione del trattamento stesso.

Lo studio effettuato fa parte di un progetto di ricerca del Ministero della Salute, finalizzato a giovani ricercatori, dal titolo: "*Dose warping methods for IGRT and Adaptive RT: dose accumulation based on organ motion and anatomical variations of the patients during radiation therapy treatments*"². Il punto di partenza del nostro lavoro è stato capire se sia individuabile un metodo alternativo al classico trattamento statico di pianificazione alla prima seduta, dimostrabilmente utile al paziente.

Date la numerosità e variabilità di errori da cui è qui affetta la normale prassi clinica, il considerare i contorni volumetrici delineati sull'immagine di pretrattamento come validi per l'intera terapia, risulta una semplificazione

¹ Si vedano a questo proposito gli studi condotti da M. van Herk^[14,15].

² Bando di ricerca 2010 del *Ministero della Salute*: MoH2010 (GR-2010-2318757).

eccessiva. Il motivo per cui un trattamento statico, da mantenere per tutte le sedute, appare inadeguato è imputabile soprattutto agli errori stocastici e sistematici. Considerando che la prima classe di errori risulta sempre presente in qualunque misura reale, lo stesso non si può dire per l'altra categoria, che dovrebbe infatti essere minimizzata. In un sistema clinico-sperimentale come quello della radioterapia oncologica, gli errori sistematici sono di diversa natura. Possono infatti andare dal non corretto posizionamento del paziente sul lettino dell'acceleratore, a piani di trattamento non perfettamente conformati alla patologia, ma riguardare anche scompensi non necessariamente imputabili ad errore umano. Si tenga in considerazione il fatto che il paziente, sottoposto ad un trattamento oncologico, generalmente tenderà a modificare la sua struttura anatomica, modificando sia la sua costituzione esterna (variazione del peso corporeo) ma anche la morfologia interna, con variazioni volumi e posizione degli organi interessati dall'irraggiamento.

Quello che però bisogna tenere in considerazione sono anche i costi per un sistema sanitario e il tempo necessario per un ricontornamento quotidiano. Ci si rende purtroppo conto che un iter di questo tipo non è al momento sostenibile e diviene allora necessario capire se altre strade di supporto possano garantire un migliore trattamento al paziente.

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 piano iniziale. Le immagini deformate possono fornire informazioni ai FM e MR sul trattamento pianificato e consentire di tenere in considerazione eventuali accumulati di dose inappropriati.

Questo studio è focalizzato su 3 patologie (approfondimento in Appendice A.3 Head and Neck (*H&N*), Adenocarcinoma Prostatico (*ADK Prostatico*) e Stereo Body Polmonare (*SBRT Polmonare*). Con l'ausilio di un

software sperimentale dedicato (RayStation della RaySearch Laboratories[®]), la base è stata l'analisi delle immagini MVCT (in numero di circa 1500) relative ad ogni seduta di trattamento per ogni paziente, per studiare le deformazioni volumetriche e dosimetriche relative agli OAR e target.

Successivamente, si è incentrato lo studio sull'individuazione di un comportamento settimanale, che mettesse in evidenza il differente andamento, per ogni ROI, dei dati di dose e volume non deformati rispetto a quelli deformati dal software. L'idea che è stata avvalorata è l'appartenenza di queste serie di dati a due differenti campioni statistici e la necessità, nonché l'efficacia ed efficienza degli algoritmi di *warping* in campo clinico.

Infine, si è cercato di predire un andamento medio in funzione del tempo (sia per i V che per le D), per avere a disposizione parametri quantitativi e fornire la possibilità di collocare un eventuale intervento di ripianificazione da parte del MR e FM.

2.2 Treatment Planning System

Il progetto di ricerca, sviluppato dalla Fisica Sanitaria dell'Azienda Ospedaliero Universitaria di Modena e portato avanti in sinergia con gli specialisti ed il reparto di Radioterapia Oncologica, utilizza un algoritmo di deformazione ibrida per generare ROI deformate sulle immagini MVCT, partendo dall'immagine kVCT. In generale, la trasformazione effettuata da un algoritmo di deformazione può essere globale o locale, rigida o deformata. I metodi di co-registrazione rigida permettono solo i 6 gradi di libertà (x , y , z , $pitch$, $roll$, yaw), ma la forma e le distanze relative tra i voxel per target tumorali e OAR non cambiano. Le tecniche di *rigid-body correction* non sono più sufficienti per

un'accurata registrazione specie in ambito 4D³ o *organ warping*. Gli algoritmi di *RayStation* permettono un riallineamento degli elementi che sono correlati da una relazione non lineare o uniforme ed una nuova definizione dei contorni delle ROI.

Una volta effettuata la *co-registrazione rigida* tra la CT di riferimento (kVCT) e l'immagine giornaliera acquisita (MVCT), le ROI precedentemente contornate dal medico vengono semplicemente *copiate* da un'immagine all'altra. A questo punto, si setta il Body come limite di matrice (*Controlling ROI*) mentre le strutture di interesse sono identificate come *Focus ROI*. Viene effettuata una *deformazione ibrida* e vengono generati dei vettori di campo che definiscono un mapping voxel-to-voxel (risoluzione di griglia 0,25 cm) tra l'immagine di riferimento e quella giornaliera. La fase successiva è quella in cui, per ogni immagine deformata, si effettua un *reverse mapping delle strutture*; questo procedimento va a creare i nuovi contorni (sulla CT_i) delle ROI analizzate. Nell'ultima fase, si utilizza il TPS per *deformare* anche la griglia di *dose*, in maniera tale da adattare il piano di trattamento alle variazioni morfologiche del paziente.

³ 4D RT: radioterapia a quattro dimensioni (le tre dello spazio e quella temporale) che tiene conto, durante l'irradiazione, del movimento dell'organo. La metodica è utilizzata soprattutto per il trattamento di neoplasie polmonari, consentendo di registrare il ciclo respiratorio del paziente traducendolo in un sinogramma.

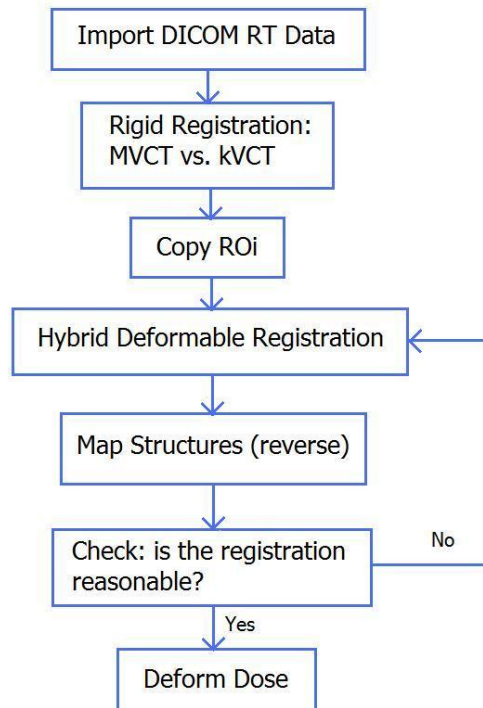


Figura 2.1 Diagramma di flusso per ART con RayStation

2.2.1 *Finite Element Method*

L'*hybrid deformable registration* rappresenta il valore aggiunto del TPS utilizzato, poiché permette di generare una nuova griglia tridimensionale su cui poi delineare i nuovi volumi, durante il trattamento clinico (Figura 2.2). Data la singolare struttura della morfologia umana, gli elementi di questa mappa non sono tuttavia semplici pixel, bensì elementi chiamati *mesh*, appartenenti alla classe dei *Finite Element Method* (FEM).

Il FEM si utilizza in generale quando il dominio ha forma complessa (morfologia anatomica di organi e tumori), quando il dominio è variabile (variazione di volume e posizionamento degli organi durante le fasi di respirazione), quando l'accuratezza richiesta alla soluzione non è omogenea sul

dominio (tranne il caso di trattamenti alla cute, si è generalmente interessati a quello che accade in prossimità delle zone irraggiate piuttosto che in prossimità del body) e quando la soluzione cercata manca di regolarità.

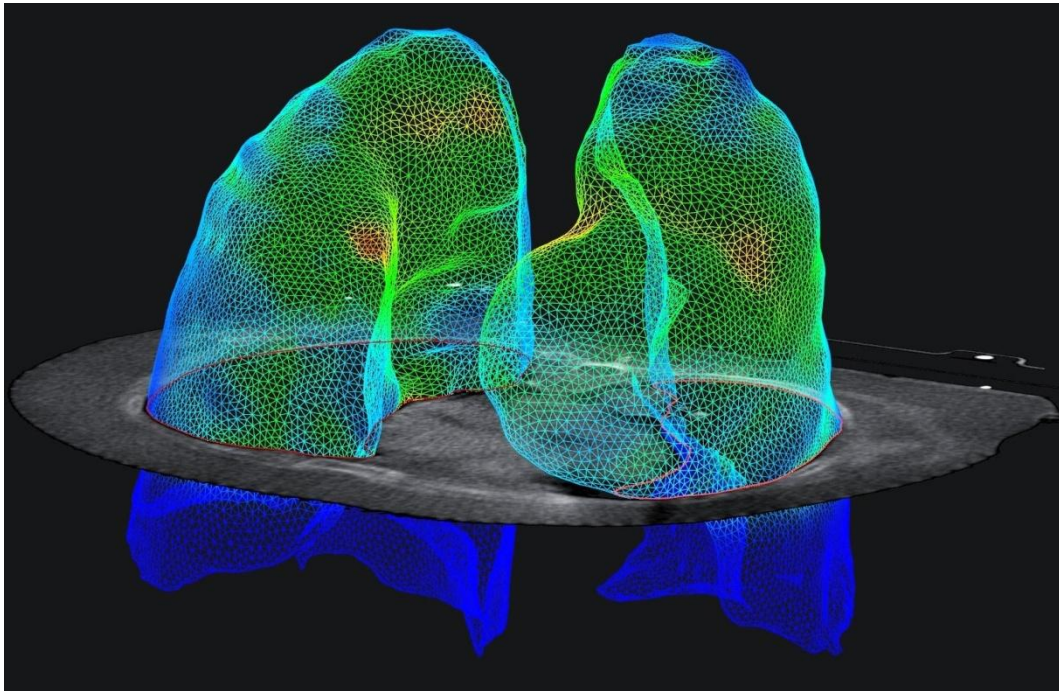


Figura 2.2 Ricostruzione 3D di Polmoni mediante griglia *mesh* (*RayStation*)

Nel *continuum* spaziale, ogni singolo elemento finito viene 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. Su ciascun elemento, caratterizzato da questa forma elementare, la soluzione del problema è assunta essere espressa dalla combinazione lineare di funzioni di base (*shape functions*). Per arrivare al modello si seguono delle fasi, ognuna delle quali comporta l'inserimento di errori nella soluzione finale.

1. Modellizzazione: si passa dal sistema fisico ad un modello matematico, che astrae alcuni aspetti di interesse del sistema fisico, focalizzando l'attenzione su poche variabili aggregate di interesse e filtrando le rimanenti.
2. Discretizzazione: in una simulazione per via numerica è necessario passare da un numero infinito di gradi di libertà ad un numero finito.

Ragionevolmente, la funzione finale sarà poi un'approssimazione, i cui valori forniranno il minor errore su tutta la soluzione.

2.2.2 Output data

Il trattamento in Tomotherapy può essere continuamente adattato alle eventuali modifiche anatomiche/set-up del paziente fra una seduta e l'altra. L'analisi condotta in questo lavoro si è posta come obiettivo quello di fornire risultati quantitativi proprio sul grado di differenziazione fra il trattamento pianificato e quello che verrebbe ad essere una sua ottimizzazione quotidiana. Per fare questo sono necessari i vari step di deformazione sia in termini di volumi che di dosi. Per tale motivazione, per ogni seduta di ciascun paziente, dopo ogni simulazione, il software genera 4 serie di dati:

1. *Piano originale*. La prima serie di dati corrisponde alla pianificazione sulla kVCT; questa fa da configurazione di riferimento iniziale per l'intero piano di trattamento, ma in realtà la situazione muterà.
2. *Piano con Dose deformata e volume non deformato*. La seconda serie dà un'informazione sulla robustezza del piano.
3. *Piano con Dose non deformata e volume deformato*. La terza serie restituisce il valore di dose che effettivamente viene erogato al paziente con il piano di trattamento fisso.

4. *Piano con Dose deformata e volume deformato*. L'ultima serie è il caso che più si avvicina alla situazione reale; con V e D deformati, è il piano che dovrebbe essere convertito, per un'ottimizzazione del trattamento durante la specifica seduta.

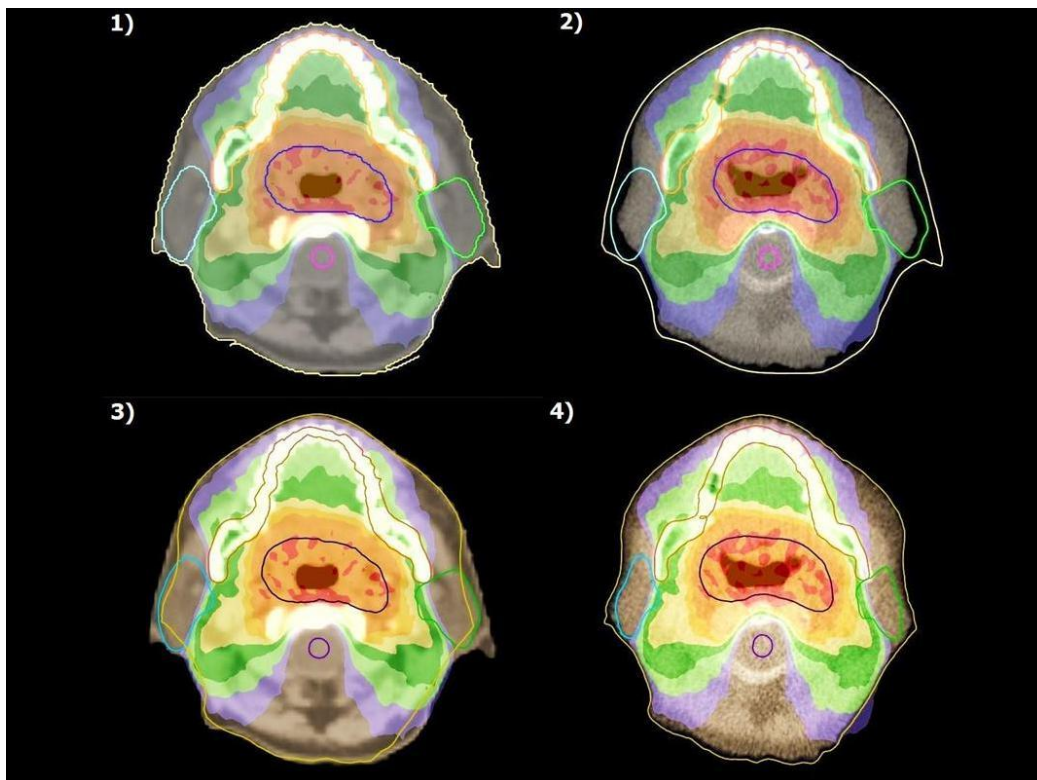


Figura 2.3 Immagini cliniche H&N relative alle 4 serie di dati in output con relativa distribuzione dosimetrica (*RayStation*). Le ROI contornate (con i rispettivi colori) sono: *Parotide destra* (celeste), *Parotide sinistra* (verde)⁴, *Mandibola* (giallo), *Midollo* (viola) e *Target* (blu).

Nella Figura 2.3 si vedono i 4 valori in output per un paziente H&N alla ventesima seduta di trattamento. Ponendo attenzione ad esempio al body e alle parotidi si nota, come i contorni originali non vadano più a delineare quelli che

⁴ La convenzione utilizzata in ambito clinico per la visione assiale prevede la testa del paziente "entrante" nello schermo.

sono effettivamente i contorni reali. Il fattore che influisce maggiormente in questo scostamento è ragionevolmente una riduzione di peso del soggetto; quello che però è importante è il fatto che, continuando a trattare il paziente con il piano originale, si andrebbe a perdere proprio quella sensibilità spaziale data dall'IMRT, con potenziali sovradosaggi per OAR e possibile *geographical missing* della dose di target.

2.3 Accuratezza e differenza in fase di imaging: kVCT vs. MVCT

Per generare una statistica priva di *bias* si è comparato il comportamento di diversi pazienti, accomunati dalla stessa patologia. Prima di procedere con qualsiasi tipo di analisi, è stata però effettuata una normalizzazione dei dati, rispetto al primo giorno di trattamento. Questa si rende infatti necessaria, sia per poter comparare pazienti caratterizzati da differenti dimensioni anatomiche, sia per evitare *bias* dovuti ad una differente risoluzione generata dalle diverse tecniche di imaging. Poiché le MVCT sono affette da una minor qualità rispetto alle kVCT, è stato stimato un gradino ($4,2 \pm 1,8 \%$) di differenza fra esse, per quantificare lo scarto dovuto alla natura intrinseca dell'imaging. Viene di seguito riportata l'analisi specifica per ciascuna patologia.

Andando a classificare i differenti volumi (in cm^3 , o cc, come d'uso in RT) per tutte le ROI appartenenti al distretto H&N, si nota dalla Figura 2.4 che la differenza dovuta all'imaging segue con buona approssimazione ($R^2 \approx 0,9$) un andamento esponenziale decrescente. Il picco di scostamento (di poco superiore al 4 %) è localizzabile nel primo *bin*, ovvero per volumi fino a 100 cc. Trattandosi della regione testa e collo, è ragionevole assumere che la maggior parte degli organi (parotidi, mandibola, midollo, etc.) abbiano dimensioni di alcune decine di cc. L'appartenenza alle varie classi volumetriche è riportata nella Tabella 2.1 in cui, per ciascuna ROI, viene riportato anche il *p-value*. Fissato un livello di

confidenza del 95 %, tra i vari organi, quelli caratterizzati da un apprezzabile range di variabilità sono le parotidi. Come si vedrà nei capitoli successivi, questo non è affatto un caso.

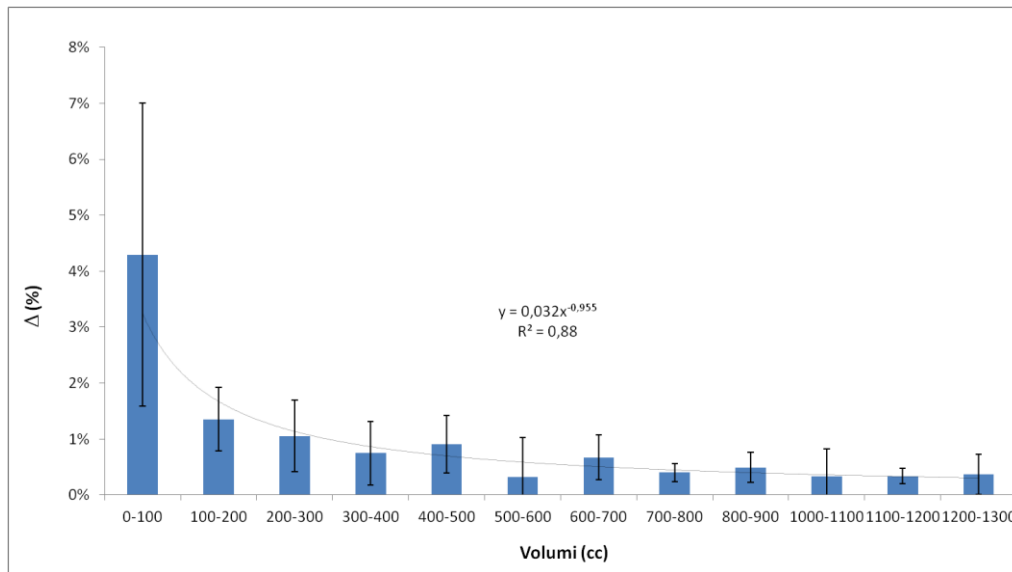


Figura 2.4 Istogramma differenza imaging (H&N)

Classi (cc)	Roi				
	Parotidi	Mandibola	Midollo	CTV 54	CTV 66
0-10					
10-20	4,0 ± 2,5		6,6 ± 1,3		
20-30	2,3 ± 0,9		7,3 ± 2,9		
30-40	2,5 ± 0,9		8,5 ± 2,5		
40-50	2,7 ± n.a.		3,9 ± n.a.		
50-60		4,3 ± 0,9			
60-70		4,2 ± 0,8			
70-80		4,7 ± 1,4			
80-90		2,5 ± 0,1			
90-100		3,8 ± 0,7			1,5 ± 0,7
100-200		4,6 ± n.a.		0,6 ± 0,2	1,4 ± 0,6
200-300				1,0 ± 0,1	1,2 ± 0,6
300-400				1,1 ± 0,5	0,4 ± n.a.
400-500				0,6 ± 0,2	
500-600				0,4 ± 0,1	
600-700				0,6 ± 0,3	
700-800				0,3 ± 0,2	
800-900					
1000-1100					
p value	0,50	0,43	1,03	0,16	0,39

Tabella 2.1 Tabella differenza imaging (H&N)

Per quanto riguarda la patologia ADK Prostatico, la maggior parte delle classi volumetriche mostrano un Δ dovuto all'imaging compreso tra 1,5÷2,5 % (Figura 2.5). Con un *fit* polinomiale del 2° ordine, si ottiene un $R^2 = 0,74$ che presenta un picco tra 300÷400 cc per poi decrescere negli ultimi *bin* (caratterizzati da una minor frequenza di conteggi).

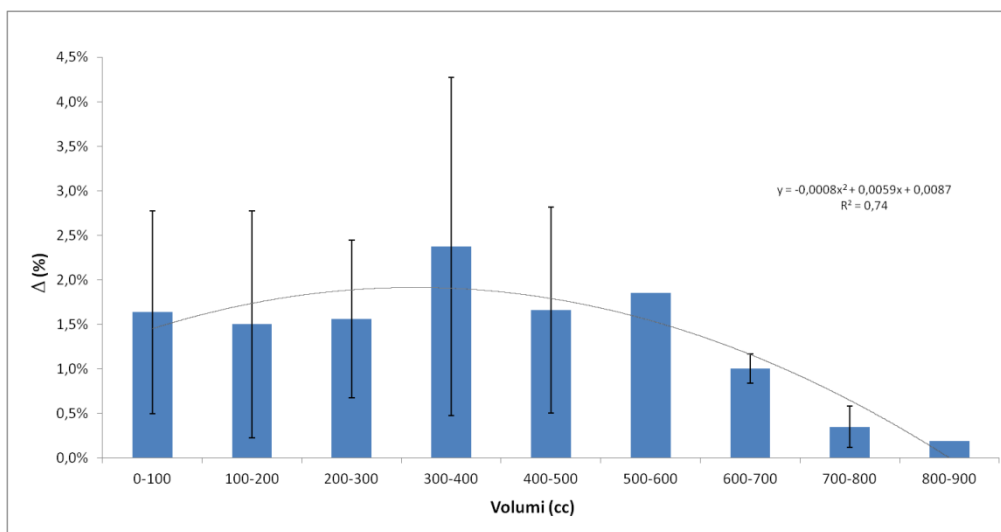


Figura 2.5 Istogramma differenza imaging (ADK Prostatico)

Volendo fare un confronto con il grafico della regione H&N, gli intervalli di errore sono in questa regione generalmente più ampi. Trattando un distretto caratterizzato da organi come retto e vescica, dovrebbe essere abbastanza chiaro come questi (più di altri OAR) siano maggiormente soggetti alla preparazione quotidiana del paziente, rendendo di fatto ancora più giustificabile l'utilizzo di tecniche adattive.

Classi (cc)	Teste Femorali	Roi			
		Vescica	Retto	CTV 50,4	CTV 70
0-50	0,7 ± 1,3	2,7 ± 1,6	2,9 ± 1,4		3,1 ± 0,9
50-100	1,2 ± 0,3	1,4 ± 0,9	1,2 ± 0,7		1,5 ± 0,4
100-150	0,7 ± n.a.	0,7 ± 0,2	3,9 ± 1,8		1,0 ± n.a.
150-200	0,5 ± n.a.	1,0 ± 0,6	1,8 ± 1,1		
200-250		0,3 ± n.a.			
250-300		0,5 ± n.a.		2,4 ± 0,5	
300-350				3,6 ± 1,8	
350-400				1,4 ± 0,8	
400-450				2,5 ± n.a.	
550-600				2,4 ± n.a.	
650-700		0,2 ± n.a.		1,5 ± n.a.	
700-750				0,1 ± n.a.	
750-800				0,5 ± 0,1	
850-900		1,4 ± 0,1			
p value	0,34	0,51	0,67	0,74	0,66

Tabella 2.2 Tabella differenza imaging (ADK Prostatico)

L'ultima regione analizzata è la SBRT Polmonare. Come si può notare dalla Figura 2.6 l'istogramma è eterogeneo; mostra un picco di differenza tra kVCT e MVCT nel primo *bin* e altri picchi per classi di volumi molto maggiori. Concentrando l'attenzione su tale regione anatomica, quest'ultima racchiude vari organi vitali, caratterizzati da una grande variabilità in termini di volume. Tra 0 e 200 cc ci saranno infatti target tumorali e OAR come cuore e midollo; i polmoni, invece, andranno ad occupare classi generalmente superiori ai 1000 cc.

Osservando i *p-value* della tabella, gli OAR con una maggiore variabilità di imaging sono i polmoni (soprattutto il polmone destro). 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.

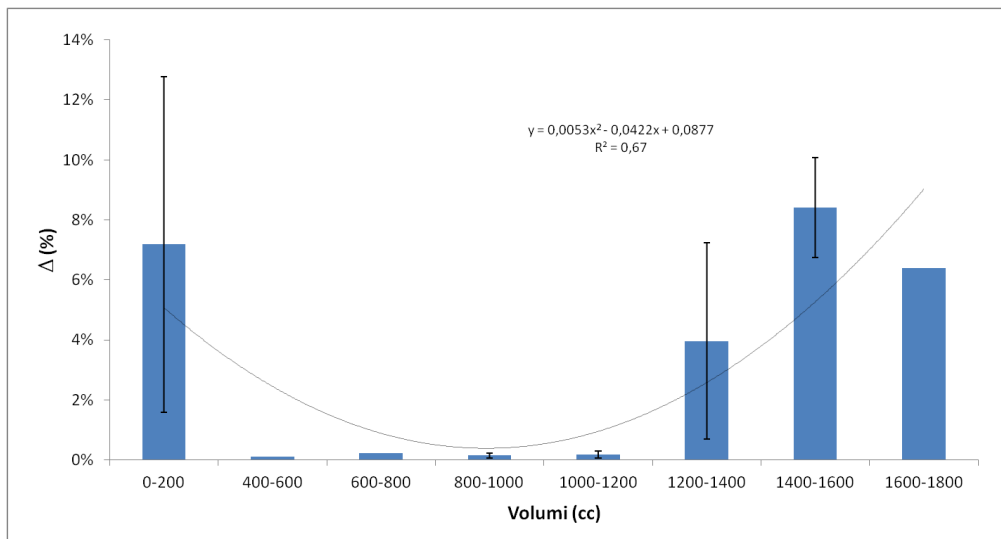


Figura 2.6 Istogramma differenza imaging (SBRT Polmonare)

Classi (cc)	Roi					
	Midollo	GTV	Polmone dx	Polmone sx	Cuore	Costole
0-200	7,5 ± 2,1	5,7 ± 3,7		1,0 ± n.a.	10,3 ± 7,1	5,7 ± 3,7
200-400						
400-600						
600-800						
800-1000						
1000-1200				10,4 ± n.a.		
1200-1400			10,8 ± 6,6	0,7 ± 0,4		
1400-1600				0,2 ± 0,1		
1600-1800			12,3 ± 9,2	0,5 ± n.a.		
p value	1,87	2,77	6,24	2,78	0,07	7,01

Tabella 2.3 Tabella differenza imaging (SBRT Polmonare)

3 Modelli predittivi di deformazione d'organo in ambito radioterapico

3.1 *Time Series*

Fissata un OAR o target tumorale per una determinata patologia, il comportamento di tutti i pazienti (sia in termini volumetrici che dosimetrici) è stato mediato per estrapolare la serie temporale che quantificasse la divergenza dalle condizioni iniziali. Le ipotesi sono le seguenti:

- analisi dei dati relativi alla *Dose deformata* e al *Volume deformato*;
- validare le deformazioni e i contorni del TPS⁵.

Le serie temporali sono graficate mediante *Box Plot*. Nella Figura 3.1 e Figura 3.2 sono riportati i valori di V e D_{average} in funzione delle sedute di trattamento, relativamente alle ghiandole parotidiche per la regione H&N. L'analisi mediante *Box Plot* per ciascuna ROI delle tre patologie è riportata in dettaglio in Appendice A.4 .

⁵ La qualità e robustezza del processo automatico è stata valutata da un'equipe di medici radioterapisti in modalità *multiple blind* le cui votazioni, a fronte di un'analisi bayesiana, sono state considerate positive.

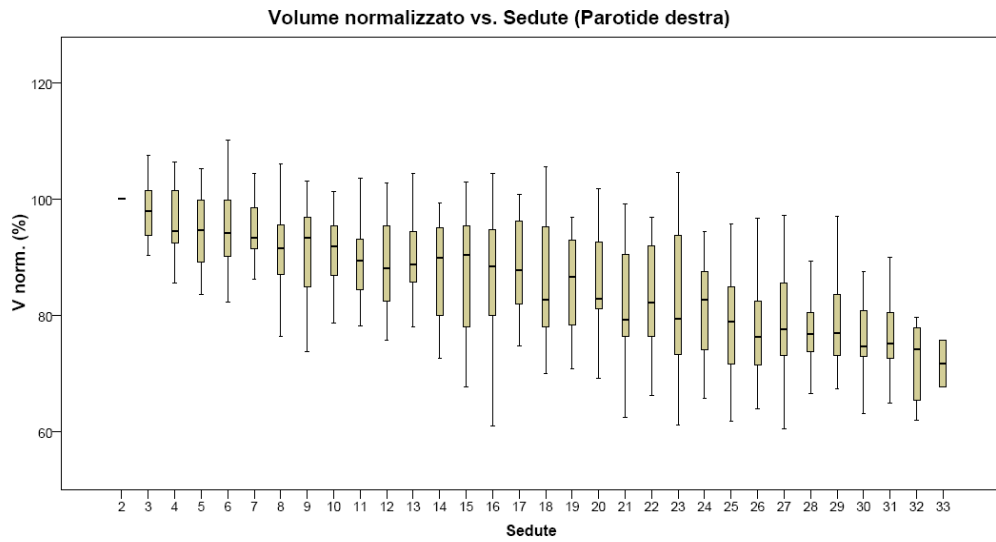


Figura 3.1 *Box plot* Volume vs. Sedute (Parotide dx)

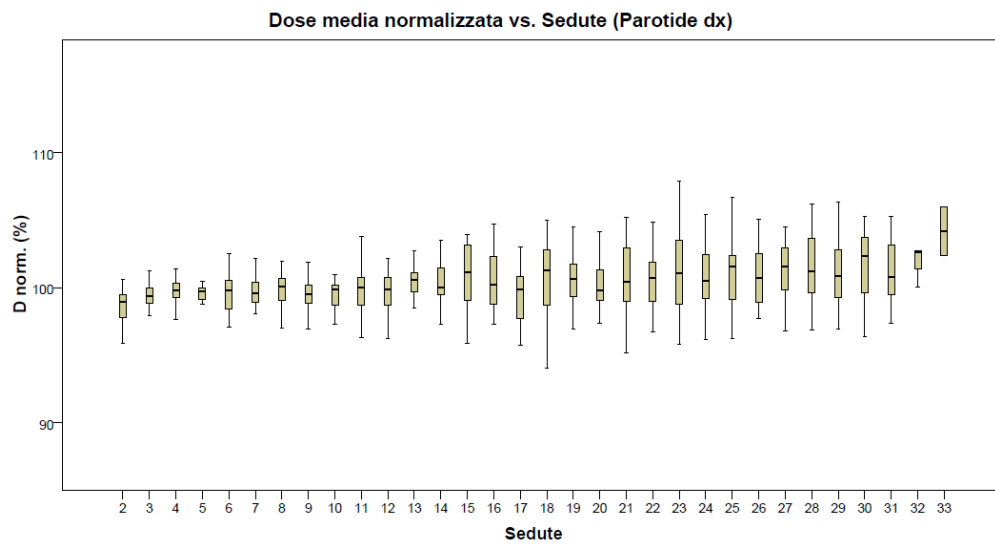


Figura 3.2 *Box plot* Dose vs. Sedute (Parotide dx)

L'analisi identifica immediatamente la modifica morfologica ed in termini di dose durante il periodo del trattamento. Inoltre, è possibile ipotizzare quali sedute risultino rilevanti per predire possibili modifiche. L'utilizzo dei *Box Plot* evidenzia come la popolazione dei pazienti analizzati si disponga attorno al valor medio. A tale proposito, è quantificabile come la varianza, maggiore nella parte centrale del trattamento, diminuisca negli ultimi step della *time series*, a causa della non omogeneità del campione oltre la sesta settimana.

Per quanto riguarda le parotidi destre, i grafici riportati mostrano una diminuzione del volume medio di circa il 30 % a fine trattamento, con un aumento poco inferiore al 10 % della dose media. Tale evidenza sperimentale non è da considerarsi incidentale e rappresenta invece una delle ipotesi fondanti del lavoro, in particolare in relazione allo sviluppo di reti neurali predittive. A causa delle radiazioni indirettamente ionizzanti erogate dal LINAC (fotoni 6 MV), gli organi a rischio coinvolti nell'irraggiamento tendono ad essere soggetti agli effetti radiobiologici discussi in precedenza. In seguito a variazioni morfologiche come il dimagrimento dei pazienti o effetti di *organ motion* in corso di terapia, alcuni OAR potrebbero trovarsi in zone di *hot spot* rispetto alla prescrizione clinica. Un sovradosaggio potrebbe indurre effetti indesiderati, a breve o lungo termine, non rivelabili immediatamente mediante test clinici di controllo post-terapeutici (ad es., esami per la salivazione).

Il modello che si è utilizzato per il *fit* dei dati mediati è stato prevalentemente di tipo lineare. Tale scelta ha mostrato una buona correlazione nei casi di organi non soggetti per caratteristiche anatomiche a grandi variazioni (come la mandibola, Figura 3.3). Si è rivelata invece troppo semplicistica nel caso di organi maggiormente dipendenti dalle condizioni e preparazione giornaliere del singolo paziente (come il retto, Figura 3.4).

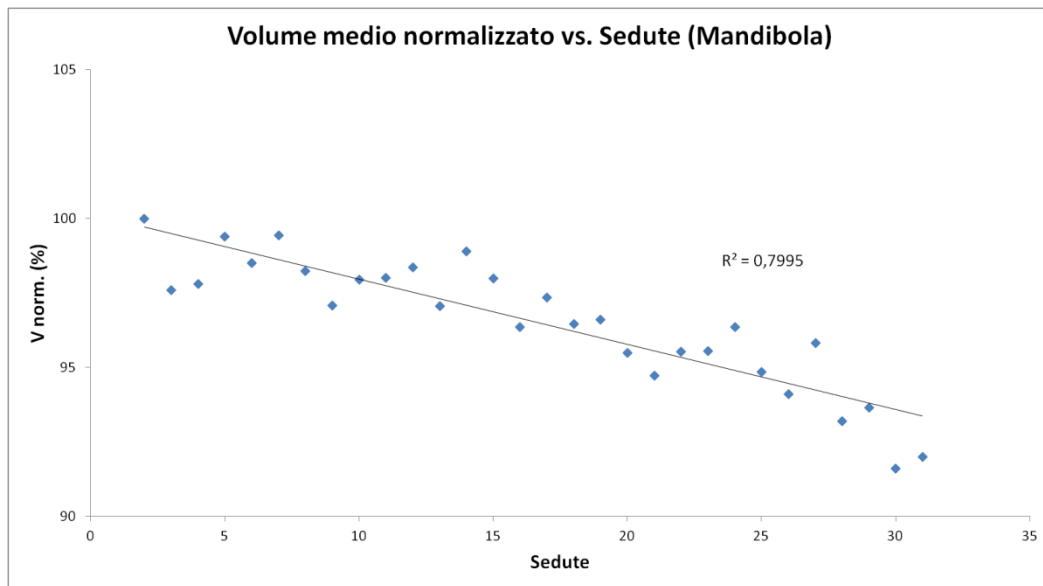


Figura 3.3 Fit lineare Volume medio vs. Sedute (Mandibola)

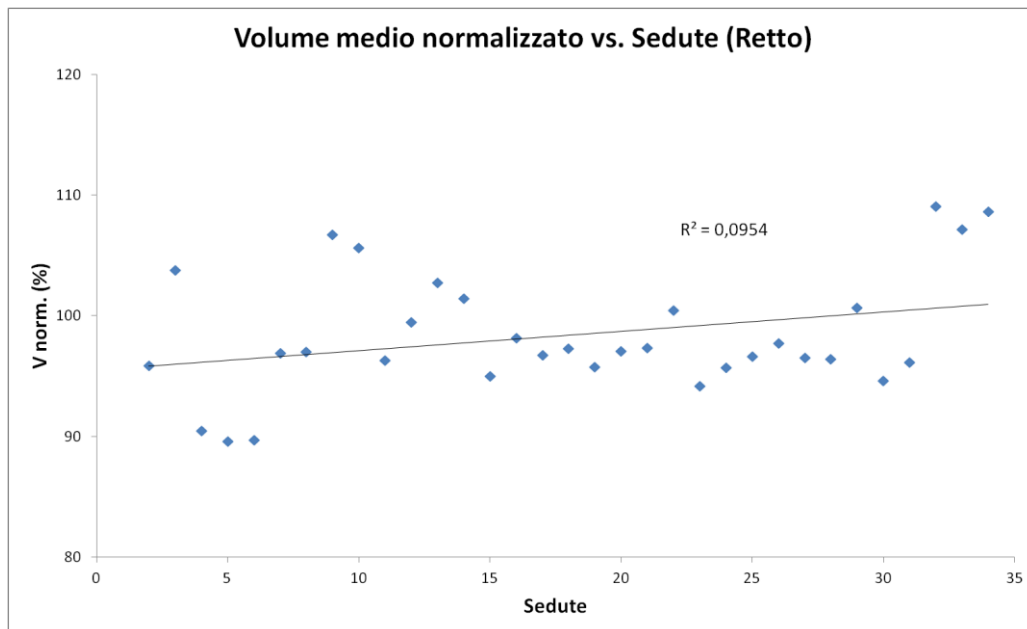


Figura 3.4 Fit lineare Volume medio vs. Sedute (Retto)

In Figura 3.5 e Figura 3.6 sono riportati due tipici esempi di *organ deformation* in corso di terapia le cui variazioni volumetriche, se non adattate alle condizioni giornaliere del paziente (es., presenza di feci nell'ampolla rettale o vescica non adeguatamente riempita), potrebbero far divergere il piano di trattamento dai suoi *constraints* iniziali.

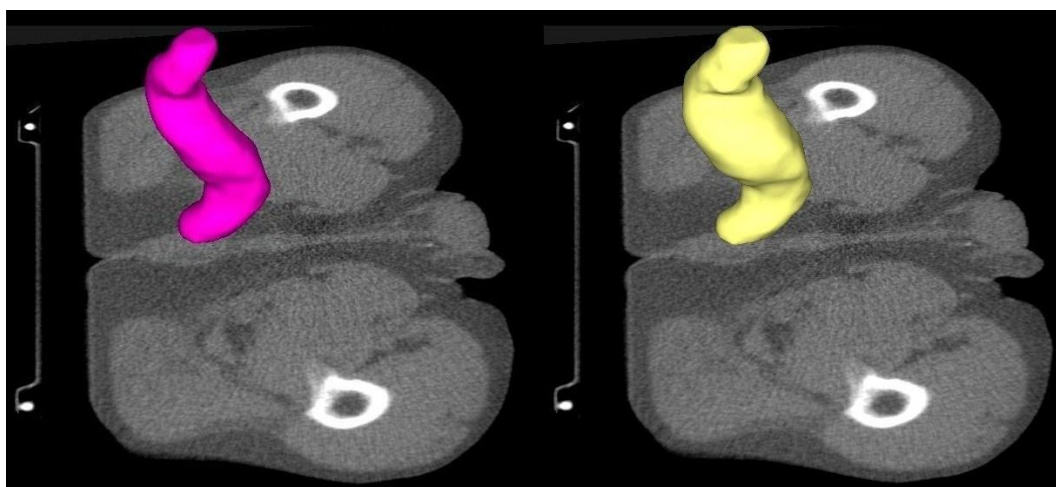


Figura 3.5 Ricostruzione 3D di un Retto vuoto CT_1 (sinistra) e Retto pieno CT_{13} (destra)

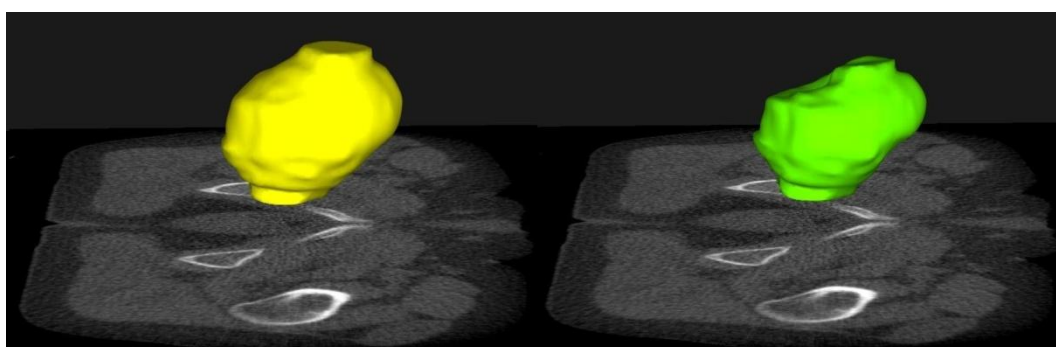


Figura 3.6 Ricostruzione 3D Vescica piena CT_1 (sinistra) e Vescica vuota CT_{12} (destra)

A tale proposito, si è deciso di ricorrere ad una *Time Series Neural Network* come prova che l'andamento medio può effettivamente essere generalizzato alla popolazione di pazienti.

3.2 Introduzione ai *Neural Networks*

Le *reti neurali artificiali* sono sistemi esperti di elaborazione, che simulano il funzionamento dei sistemi nervosi biologici. Sono 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 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^[23]. Il modello in Figura 3.7 rappresenta una classica rete neurale pienamente connessa, formata da tre strati.

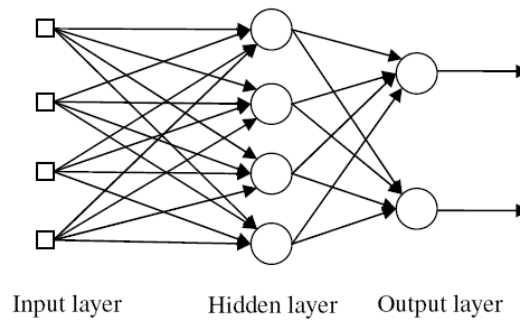


Figura 3.7 Rete aciclica *feed-forward fully connected*^[23]

Alcuni nodi ricevono informazioni dall'ambiente, altri emettono risposte nell'ambiente e altri ancora comunicano solamente con le unità all'interno della rete: esse sono definite rispettivamente unità di ingresso (*input*), unità di uscita (*output*) e unità nascoste (*hidden*). Nella Figura 3.8 si possono distinguere i quattro elementi fondamentali di un *neurone*:

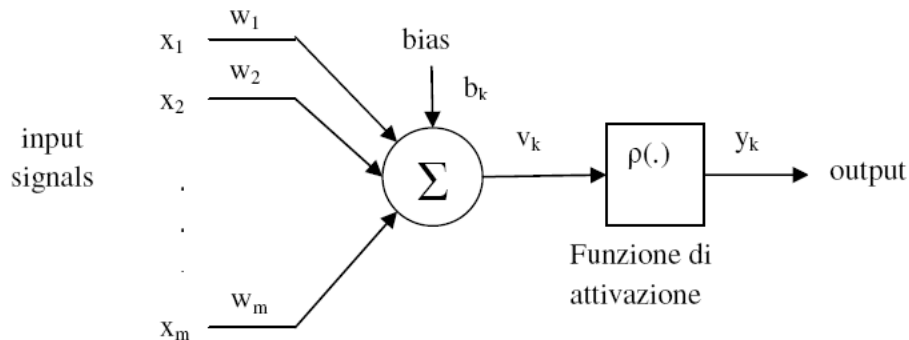


Figura 3.8 Modello neuronale^[23]

- 1) insieme di sinapsi (o collegamenti), caratterizzate da un proprio “peso”;
- 2) *bias*, con lo scopo di alzare o abbassare la 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 dell’uscita del neurone.

In termini matematici, il comportamento di un neurone può essere descritto dalla seguente coppia di equazioni:

$$u_k = \sum_{j=1}^m w_{kj} x_j \quad (3.1)$$

$$y_k = \varphi(u_k + b_k) \quad (3.2)$$

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 supera una certa soglia; ciascun punto di connessione agisce inoltre come un filtro, che trasforma il messaggio ricevuto in un segnale inibitorio o eccitatorio,

aumentandone o diminuendone l'intensità, a seconda delle proprie caratteristiche individuali.

Il legame input-output, ovvero la funzione di trasferimento della rete, non viene programmato, ma è semplicemente ottenuto da un processo di apprendimento, basato su dati empirici, che può essere:

- *Apprendimento supervisionato (supervised learning)*. Qualora si disponga di un insieme di dati per l'addestramento, comprendente esempi tipici d'ingressi con le relative uscite loro corrispondenti, la rete può imparare ad 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 anche laddove l'uscita non è nota a priori.
- *Apprendimento non supervisionato (unsupervised learning)*. Si basa su algoritmi d'addestramento che modificano i pesi della rete, facendo esclusivamente riferimento ad 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.
- *Apprendimento per rinforzo (reinforcement learning)*. L'algoritmo si prefigge lo scopo di individuare un modus operandi a partire 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 in risposta un incentivo o un disincentivo 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.

3.3 NARX Time Series

Le reti *Multi Layer Perceptron* (MLP) implementano un *mapping* statico tra 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:

$$y(t) = f(x(t)) \quad (3.3)$$

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 dalla funzione non lineare dipendente dal valore dell'uscita considerata negli istanti precedenti (con un ritardo d) e dal valore della variabile esogena, osservata anch'essa negli istanti precedenti^[24]:

$$y(t) = f(x(t-1), \dots, x(t-d), y(t-1), \dots, y(t-d)) \quad (3.4)$$

Nel lavoro di tesi si è sviluppata una rete neurale implementata in MATLAB[®] (Figura 3.9) per estendere le tecniche e i metodi disponibili per i sistemi lineari al campo non lineare, in maniera tale da ottenere modelli, in grado di adattarsi alla non linearità presente nei dati di serie storiche. Fissata una patologia di studio e una specifica ROI, i dati sono stati organizzati come:

- *Input time series* $x(t)$: 1x32 cell array di una matrice 23x1 che rappresenta 32 timesteps (sedute di terapia) di 23 elementi (i pazienti H&N analizzati);

- *Output (targets) time series* $y(t)$: 1x32 cell array di una matrice 1x1 che rappresenta 32 timesteps (sedute di terapia) di 1 elemento (la previsione).

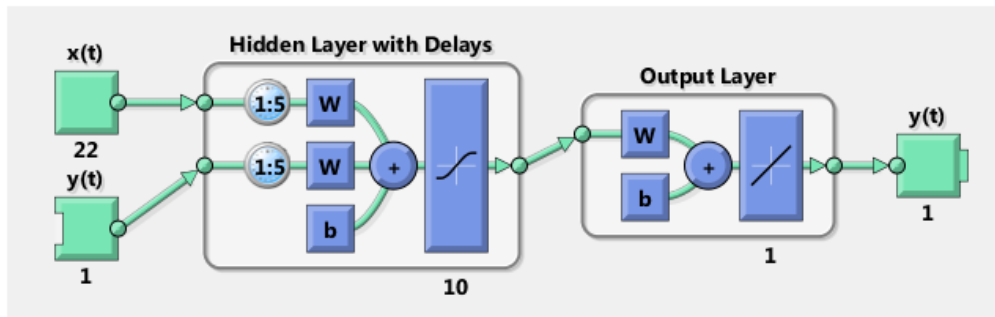


Figura 3.9 Architettura NARX (MATLAB)

Il Neural Network è stato creato e addestrato in modalità *open loop*. Rispetto al *close loop*, esso presenta due vantaggi sostanziali. Prima di tutto, dato che la previsione è disponibile durante la fase di training, l'utilizzo di quest'ultima piuttosto che una retroazione con un output stimato rende l'input più accurato. In secondo luogo, la rete presenta così 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 del classico *Error Back Propagation* (EBP), consente di ottenere una convergenza più rapida ai minimi locali, in quanto i pesi vengono aggiornati secondo la legge:

$$W(t+1) = W(t) - H^{-1}(t) \cdot g(t) \quad (3.5)$$

dove W è la matrice dei pesi, H è la matrice Hessiana dell'errore e g è il gradiente. Questo 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 L-M prevede invece l'approssimazione della matrice Hessiana e del gradiente dell'errore nel modo seguente:

$$\begin{aligned} H &= J^T J \\ g &= J^T e \end{aligned} \quad (3.6)$$

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 nel seguente modo:

$$W(t+1) = W(t) - [J^T J]^{-1} J^T e \quad (3.7)$$

Nella rete NARX sono state inoltre definite alcune caratteristiche quali:

- Divisione dei *timesteps*:
 - *Training*: percentuale di giorni scelti per addestrare il Neural Network;
 - *Validation*: percentuale di giorni utilizzati per verificare la generalizzazione della rete;
 - *Testing*: percentuale di giorni utilizzati come prova della NARX su dati “nuovi”.
- Numero di giorni di ritardo da considerare nella retroazione in input, fissati a 3 e 5 giorni.
- Numero degli strati *hidden*⁶, pari ad 1.

⁶ *Teorema II* (Siegelmann et al., 1997): Le reti NARX con uno strato di neuroni *hidden* aventi funzione di attivazione limitata ed in saturazione da un lato ed uno strato di neuroni di output lineari possono simulare qualsiasi rete ricorrente completamente connessa costruita con neuroni aventi funzione di attivazione limitata ed in saturazione da un lato, eccetto che per uno *slowdown* lineare ^[23, pag 42].

- Numero dei nodi per ciascuno strato, definito in numero di 10, per evitare il fenomeno dell'*overfitting*⁷.

Nel presente lavoro, tali parametri sono stati definiti in maniera empirica.

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

Tabella 3.1 Input e output NARX (Volume - Parotide dx)

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 3.2 Input e output NARX (Dose - Parotide dx)

Ricordando che in un Neural Network un risultato ottimale è ottenuto in maniera tale che gli output predetti dalla rete siano all'interno di un range di errore accettabile^[25], si può osservare dalla Tabella 3.1 e Tabella 3.2 relative alla *parotide destra*, come si abbia un buon riscontro tra la nostra predizione (individuata come il comportamento medio dei pazienti analizzati) e il risultato della rete neurale. Variando le percentuali di divisione dei dati nelle tre categorie di *training*, *validation* e *test* è possibile identificare la stabilità dei dati ottenuti, con un indice di regressione $0,82 < R^2 < 0,98$.

⁷ *Principio di minimizzazione del rischio strutturale*: se si aumenta in maniera eccessiva il numero di neuroni presenti negli strati nascosti si rischia di andare incontro ad un processo di *overfitting* (sovraddestramento), se invece lo si riduce oltre un certo limite si rischia di incorrere in un *underfitting* (sottoaddestramento) ^[24, pag 367].

3.4 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 sulla kVCT. L'obiettivo è quantificare la percentuale di pazienti interessata da variazioni (seppur minime) di queste quantità. Scelta una patologia ed individuato un OAR o target tumorale da studiare, l'analisi svolta mediante *istogrammi 3D* è divisa in vari step.

1) Individuare il valore massimo e minimo, sia in termini volumetrici (cc) che dosimetrici (Gy), presente in tutta la popolazione di pazienti. In questo modo si ha un'idea del range in cui si oscilla, rispetto al valore centrale di 0, e su come suddividere gli intervalli dell'istogramma.

2) Seguire le variazioni temporalmente. A tal proposito, si è deciso di raggruppare gli intervalli temporali non per singole sedute bensì per settimane di trattamento (5 giorni), per incrementare il numero di frequenze di ciascun bin ed evitare che il grafico risultasse poco leggibile. Si crea in questo modo un istogramma 3D in cui sull'asse x sono riportate le settimane di trattamento, sull'asse y le variazioni percentuali ΔV (o 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 scritta:

$$freq_{s,b} = [p - (t_s)]_b \cdot g \quad (3.8)$$

dove t_s è il numero di pazienti che in quella settimana s ha già concluso la terapia.

Il totale, mantenendo fissa la settimana d'interesse, sarà poi la somma su tutte le classi dell'istogramma:

$$somma_s = \sum_b freq_{s,b}. \quad (3.9)$$

Questo tipo di approccio è tuttavia privo di memoria. Considerando cioè le settimane di trattamento (s) prese singolarmente, si perderebbe completamente l'informazione sul precedente conteggio e sulla suddivisione dei pazienti nei bin dell'istogramma. È necessario allora considerare *frequenze cumulative* dove, per ogni classe (b) dell'istogramma, la percentuale di pazienti è:

$$P_{s,b} = \frac{\sum_{z=1}^s freq_{z,b}}{\sum_{z=1}^s somma_z}. \quad (3.10)$$

Questa formula, rispetto al calcolo delle frequenze settimanali, considera una sommatoria sui precedenti conteggi per quella determinata classe (b), normalizzandola rispetto ai conteggi complessivi su tutte le (z) settimane precedenti. Quest'ultimo passaggio è fondamentale per evitare che le ultime settimane, avendo un grande numero di frequenze (appunto cumulative), contino statisticamente più delle precedenti anche se paradossalmente il numero di pazienti ancora in terapia potrebbe essere minore. Sommando infine le probabilità di pazienti contenuti nelle varie classi dell'istogramma per una fissata settimana, il risultato è ovviamente pari all'unità:

$$P_{tot_s} = \sum_b P_{s,b} \equiv 1. \quad (3.11)$$

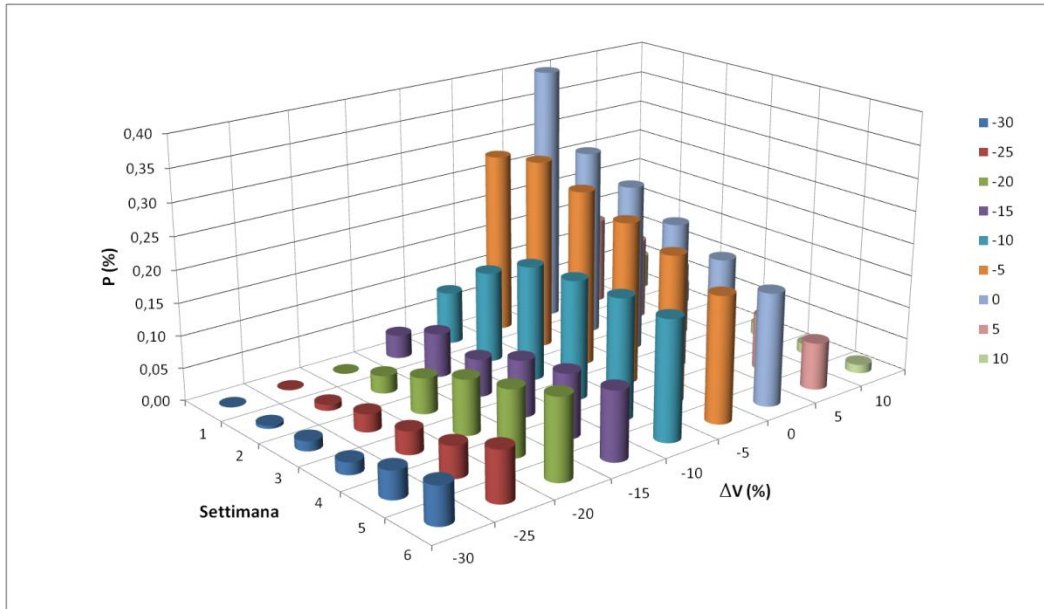


Figura 3.10 Isotogramma $P(\Delta V)$ vs. Settimane (Parotide dx)

In Figura 3.10 è riportato l'istogramma 3D relativo alle variazioni volumetriche della parotide destra. L'incremento dei conteggi nelle classi con $\Delta V < 0$ sottolinea una progressiva diminuzione di volume della ghiandola, proporzionale alla durata della radioterapia.

Il problema dell'istogramma 3D è che, sebbene racchiuda in sé molte informazioni, potrebbe risultare poco leggibile durante la pratica clinica. Il passo successivo dell'analisi consiste quindi nell'estrapolare le varie informazioni in sottogruppi o grafici. Si potrebbe infatti suddividere l'istogramma in *slices* temporali ed ottenere un grafico riassuntivo P vs. ΔV (o ΔD), dove le famiglie di curve sono identificate come "settimane" (Figura 3.11).

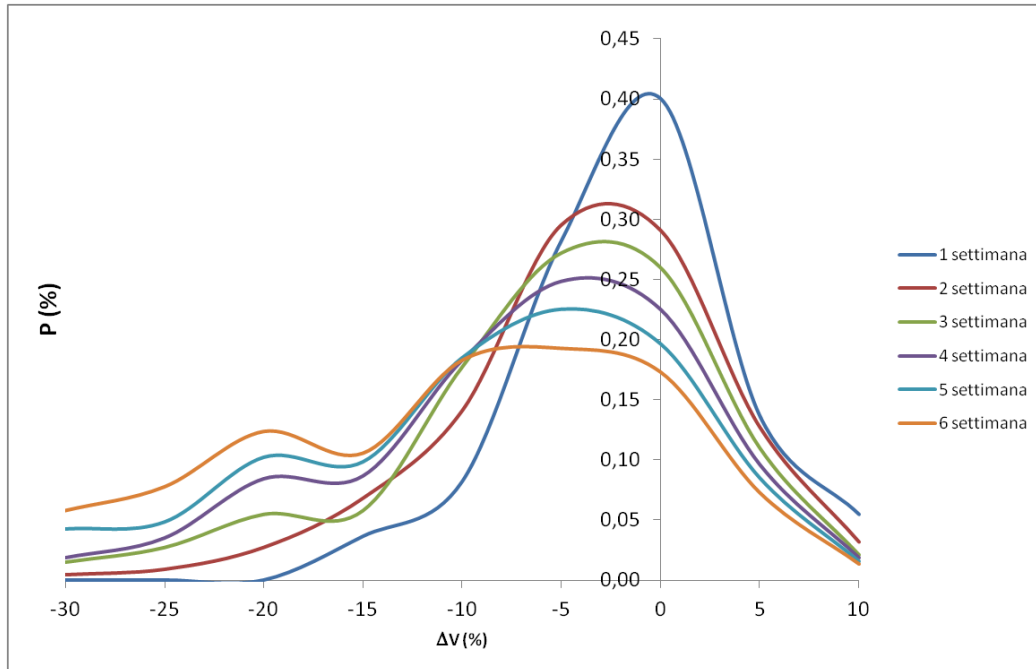


Figura 3.11 P vs. ΔV \forall Settimana (Parotide dx)

Le curve che sottendono le percentuali di pazienti mostrano generalmente un andamento a campana. La curva relativa alla prima settimana sarà presumibilmente centrata sul valore di 0 e abbastanza piccata, dal momento che quasi tutti i pazienti, dopo cinque giorni di trattamento, non evidenzieranno variazioni volumetriche o di dosi troppo distanti dal loro valore iniziale. Spostandosi però nelle successive settimane, ci si accorge che le curve tendono a decentrare il proprio massimo dal picco iniziale (manifestando rispettivamente un aumento o una diminuzione di V o D). La larghezza della gaussiana tende poi ad aumentare perché non esisterà più un solo valore di deformazione dominante, mentre invece le variazioni più esterne tenderanno ad aumentare il proprio numero di conteggi. L'area sottesa da ogni curva, come calcolato precedentemente, è in ogni caso pari ad 1.

Sebbene visivamente si abbia già un'idea delle quantità, per pianificare l'attività clinica in base al comportamento statistico della popolazione, il team di FM e MR necessita della percentuale esatta di pazienti che cadono in un particolare range di ΔV e ΔD . Risulta a questo proposito molto utile introdurre un *nomogramma*. Questo strumento predittivo, tenendo conto delle caratteristiche di elementi in esame come le ROI, le variazioni volumetriche e dosimetriche e le settimane di terapia, genera un *outcome* che rappresenta proprio la percentuale di pazienti cercata.

Differenziando l'analisi per regioni anatomiche, si riesce in questo modo ad avere un'informazione sugli organi che possono maggiormente beneficiare di un trattamento di IGRT e predire la settimana di terapia in cui il numero di pazienti non rispetta un threshold clinicamente accettabile. Si sono classificati i dati secondo la legenda riportata in Tabella 3.3, utilizzando scale-colori per l'identificazione del gruppo di appartenenza.

Legenda	
Colore	Pazienti (%)
	$P > 0,85$
	$0,70 < P < 0,85$
	$P < 0,70$

Tabella 3.3 Legenda *threshold*

Dalla Figura 3.12 alla Figura 3.14 è riportato il nomogramma, diviso per settimane, delle ROI relative alla regione H&N. L'analisi relativa alla patologia ADK Prostatico è invece riportata in dettaglio in Appendice A.5

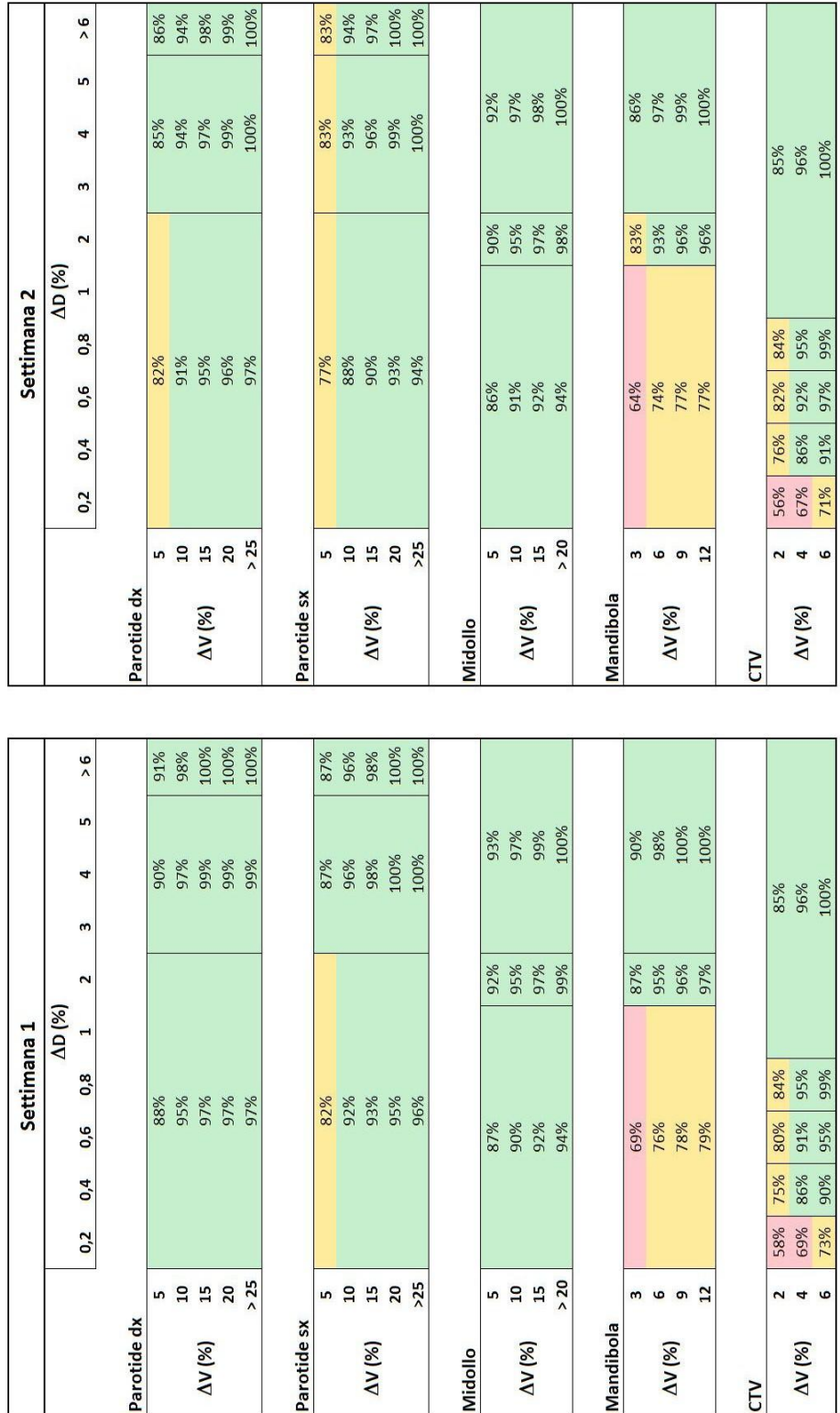


Figura 3.12 Nomogramma Settimana 1 - 2

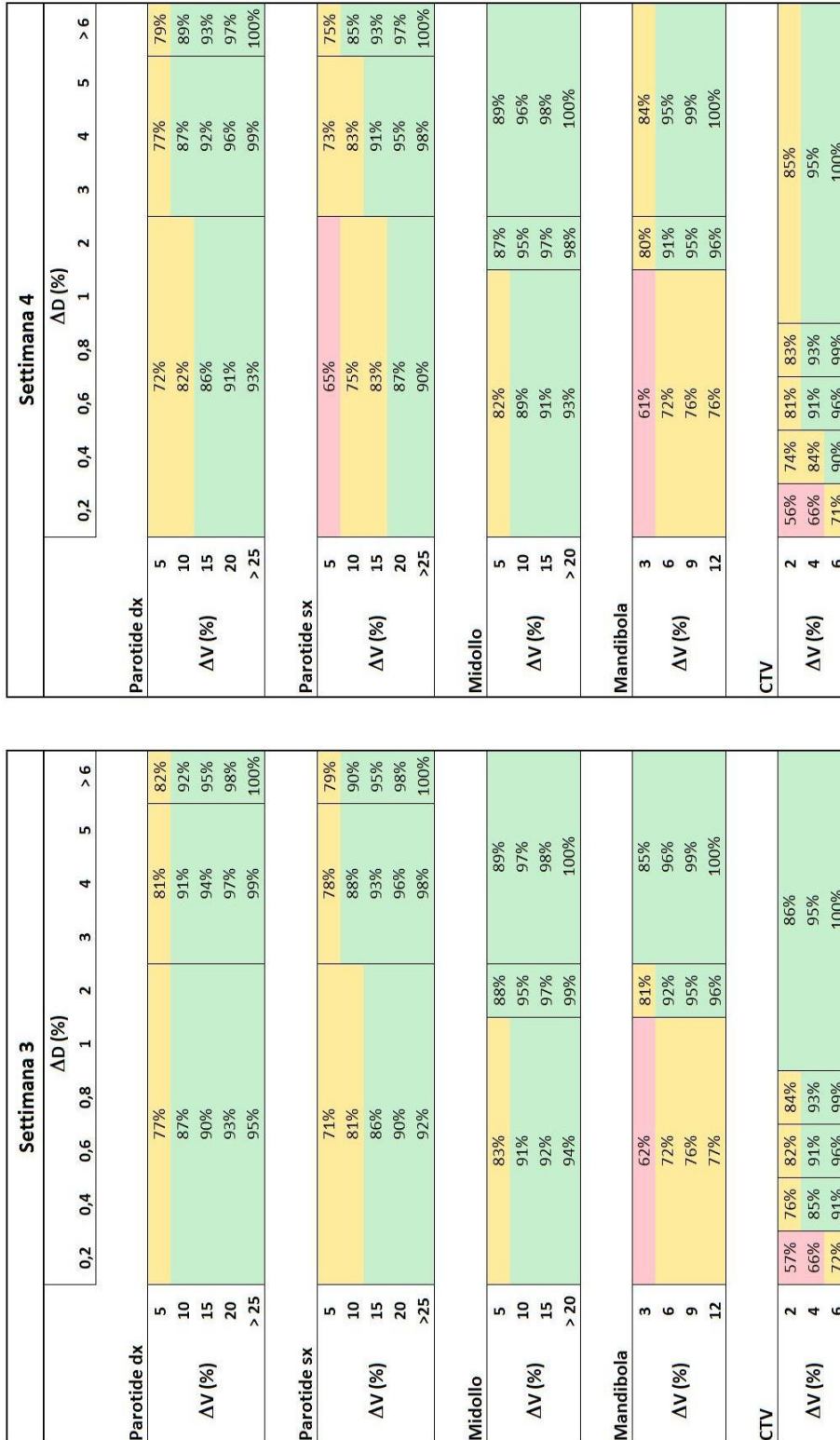


Figura 3.13 Nomogramma Settimana 3 - 4

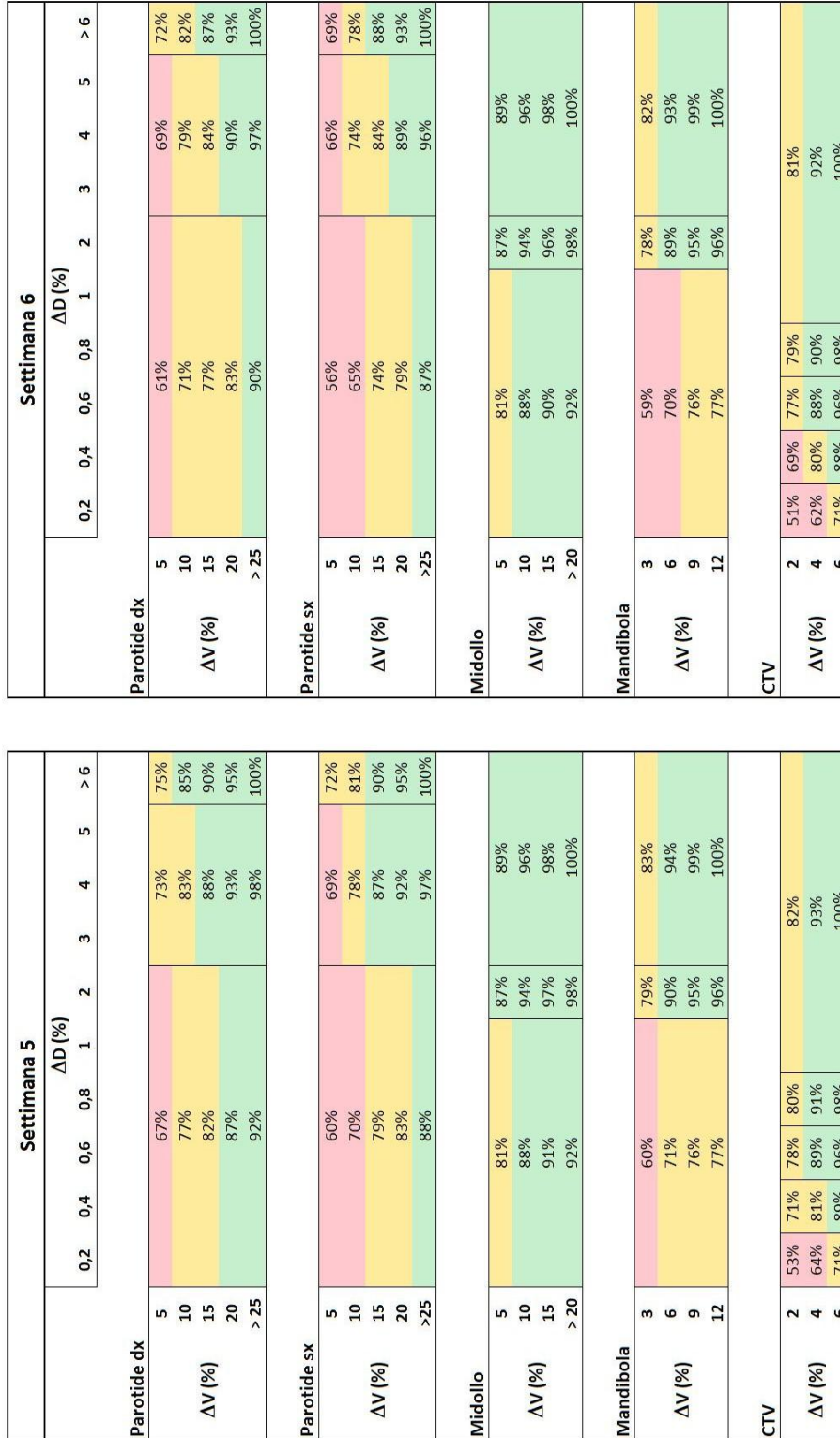


Figura 3.14 Nomogramma Settimana 5 - 6

Fissato un intervallo di variazione volumetrico e dosimetrico, la percentuale di pazienti con un comportamento generale simile tende a diminuire con la durata (settimane) del trattamento perché, come per le curve gaussiane, le influenze delle code esterne divengono significative. In particolare, la Figura 3.15 mostra che la percentuale di pazienti la cui parotide destra è soggetta ad una variazione volumetrica del 10 % e dosimetrica al massimo del 2 %, segue un andamento linearmente decrescente ($R^2 \approx 1$). Se quindi un MR decidesse di fissare questi valori come *threshold* per un piano clinicamente accettabile, nelle ultime due settimane il 20÷30 % di pazienti trattati ne sarebbe fuori.

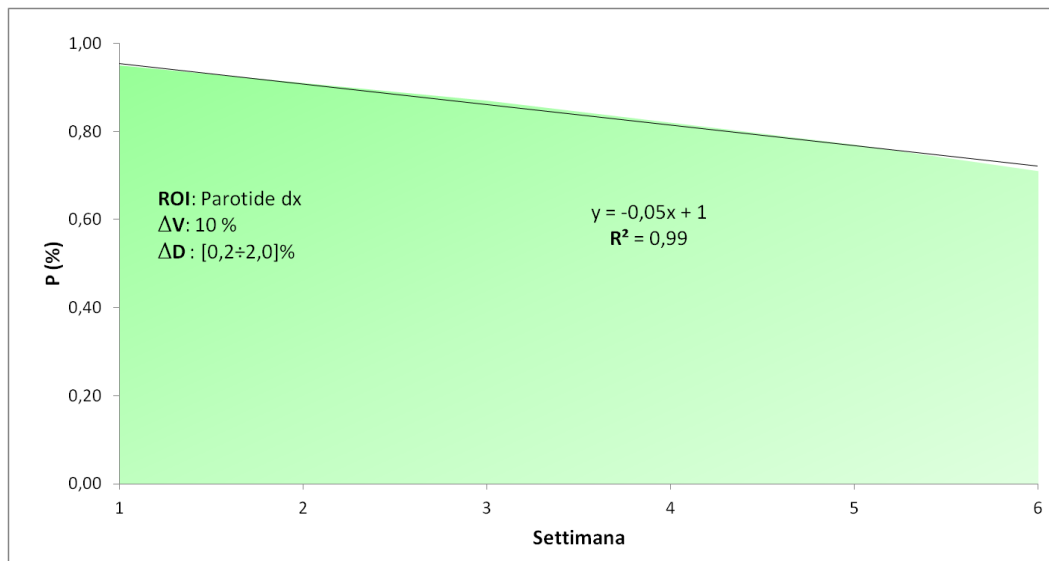


Figura 3.15 Percentuale di pazienti vs. Settimane (Parotide dx)

Fissata la settimana di analisi e il range di variazione volumetrica o dosimetrica, la percentuale di pazienti tende al 100 %. La Figura 3.16 mostra l'andamento crescente di P con coefficiente di correlazione lineare pari a 0,98. Considerando la ROI (parotide dx) con un ΔD maggiore del 6 %, e considerando variazioni volumetriche sempre maggiori, la percentuale di pazienti interessata, alla sesta settimana di terapia, tende ragionevolmente ad aumentare.

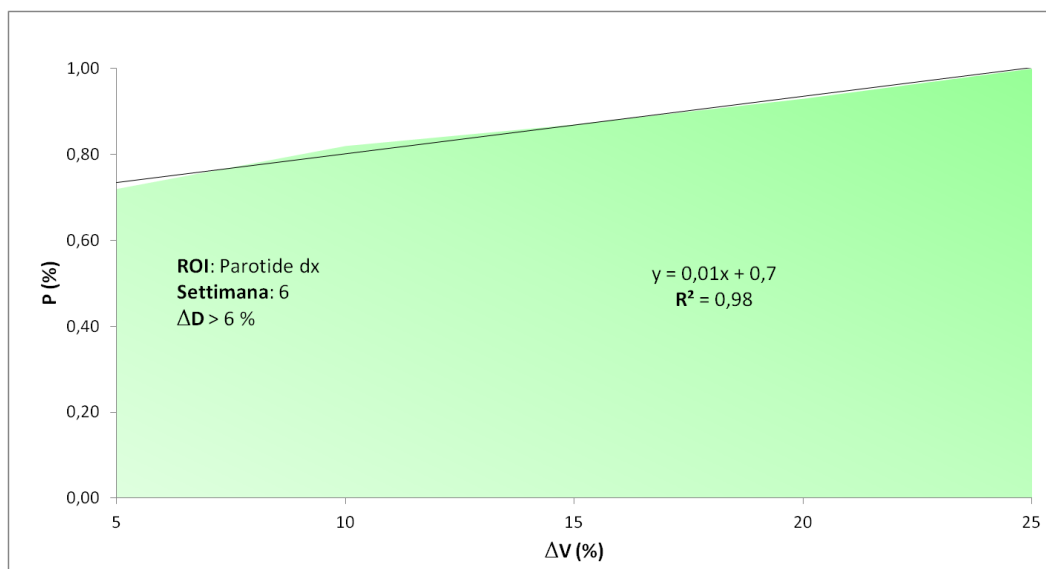


Figura 3.16 Percentuale di pazienti vs. variazione Volumetrica (Parotide dx)

4 Reti Neurali e *Clustering* per Adaptive RT

Nel capitolo precedente, mediante l'utilizzo di strumenti d'analisi, si è individuato un andamento medio temporale per ogni ROI. Considerando esclusivamente gli output del TPS, relativi a griglie di dosi e strutture deformate, ogni paziente è stato seguito attraverso una simulazione, che ha permesso la ricostruzione morfologica dei tessuti irraggiati e le relative modifiche durante il ciclo di terapia.

L'obiettivo di Reti Neurali e *Clustering* è quantificare la divergenza che può manifestarsi durante le settimane di trattamento tra le due tipologie di piani di terapia, considerando le informazioni ottenibili dagli algoritmi di deformazione. L'individuazione di una regione anatomica e un periodo di trattamento in cui tale differenza non è più accettabile suggerirebbe l'utilizzo di tecniche Adaptive RT le quali permettono di modificare i parametri fisico-dosimetrici di trattamento in relazione alle variazioni riscontrate.

4.1 *Weekly Scatter Plot*

Avendo a disposizione per ogni paziente dati normalizzati, sono stati graficati mediante *Scatter Plot* i valori delle dosi in funzione dei volumi, sia per il trattamento standard che per quello simulato mediante tecniche di Adaptive RT. Per disporre della totalità delle informazioni in possesso, la semplice coppia (V,D) è stata in realtà implementata nel grafico considerando, oltre alla D_{average} , anche le percentuali di dose relative a frazioni del volume totale. Le diverse frazioni di dose, desunte dalle curve DVH, sono riportate in Tabella 4.1:

Simbolo	Etichetta	% V irraggiato
◆	D _{Average}	0,50
■	D ₉₉	0,99
▲	D ₉₈	0,98
×	D ₂	0,02
*	D ₁	0,01

Tabella 4.1 Legenda Dosi vs. % Volume irraggiato

Analizzando ciascuna ROI, invece di riportare i dati per singola seduta, si è deciso di accorparli per settimane di trattamento (5 giorni). I dati, infatti, non sono ancora tali da poter garantire un'accettabile potenza statistica per analisi giornaliere poiché, analizzando i valori per singola seduta, i risultati sarebbero maggiormente soggetti a segnali di *spikes*, dovuti ad errori locali.

Com'è osservabile dalla Figura 4.1, le coppie (V,D) della parotide destra sono nella prima settimana di trattamento abbastanza addensate attorno al punto (100,100). Dalla prima seduta di trattamento, a meno di variazioni, è ragionevole pensare che i volumi e le dosi non si discostino, nei primi cinque giorni di terapia, dai valori normalizzati di pianificazione. Quello che però appare evidente è come il *cloud* iniziale vada sempre più disperdendosi, delineando due macro popolazioni nelle ultime due settimane, identificabili presumibilmente nelle due metodologie di trattamento del paziente: classico ed Adaptive.

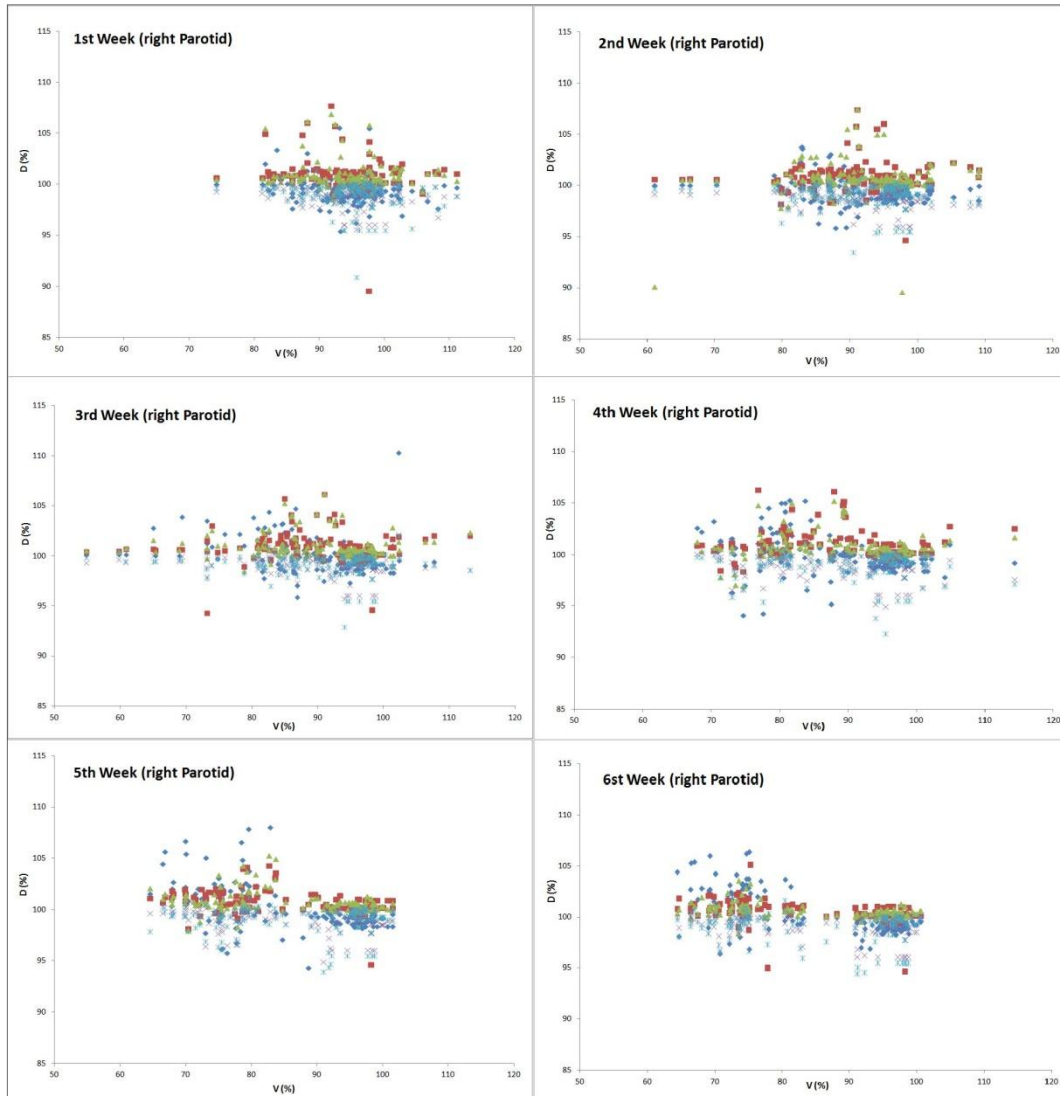


Figura 4.1 Scatter Plot per le 6 settimane di trattamento (Parotide dx)

L'ipotesi che ne scaturisce è la realizzazione di un 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 non, e cataloghi successivamente i dati di nuovi pazienti ancora in fase di trattamento.

4.2 Receiver Operation Characteristic (ROC)

Poiché le due distribuzioni (deformate e non deformate) sono parzialmente sovrapposte, determinando così un certo grado di incertezza nella classificazione, una delle analisi statistiche utilizzate è quella mediante le *Receiver Operation Characteristic (ROC) curves* per avere una stima del corretto valore di *threshold*^[28]. Nella teoria delle decisioni, le *ROC curves* sono schemi grafici per un classificatore binario e studiano il rapporto fra allarmi veri e falsi allarmi, rapportando secondo due assi: *sensibilità* (y) e *1-specificità* (x).

Considerato un problema di predizione a 2 classi, e scelto un valore di *threshold*, che discrimina la classe positiva e negativa, sono possibili quattro possibili soluzioni, a seconda del valore di soglia:

- *True Positive* (TP): il risultato della predizione ed il valore vero sono positivi;
- *False Positive* (FP): il risultato della predizione è positivo mentre il valore vero è negativo;
- *True Negative* (TN): il risultato della predizione ed il valore vero sono negativi;
- *False Negative* (FN): il risultato della predizione è negativo mentre il valore vero è positivo.

		Valore Vero	
		P	N
Predizione Risultato	P	Vero Positivo	Falso Positivo
	N	Falso Negativo	Vero Negativo

Tabella 4.2 Matrice output *ROC curve*

Una curva ROC è il grafico dell'insieme delle coppie (FP,TP) per ogni possibile valore di soglia, i cui vincoli iniziale e finale sono le coppie (0,0) e (1,1). Il test che si effettua attraverso l'analisi delle curve ROC ha la capacità di discriminare, ad esempio, tra un insieme di popolazione sana e malata^[29]. Andando ad analizzare l'area sottesa dalla curva, si ottiene la probabilità che il risultato del test effettuato su un individuo estratto a caso dal gruppo dei malati sia superiore a quello estratto a caso dal gruppo dei sani. Applicando tale metodologia alle tecniche di *organ motion*, ciò consentirebbe di capire se l'utilizzo delle deformazioni apporti informazioni significative, non ottenibili dal *gold standard* attuale, rappresentato dalle curve V e D non deformate.

Per discriminare i risultati delle due tipologie di trattamento sulla stessa popolazione di pazienti, i valori V e D, relativi alle ROI deformate, sono stati considerati TP, mentre quelli delle ROI non deformate TN. L'area sottesa dalla curva ROC rappresenta la probabilità che V o D deformato abbia un *matching* migliore rispetto a quello di un V o D non deformato; questo consente di verificare l'andamento della morfologia degli organi e delle dosi assorbite dal paziente. Detto in altre parole, se la curva ROC ha un andamento confrontabile con la diagonale a 45° è paragonabile ad un classificatore *random* e i volumi o dosi della CT_{i-esima} sono abbastanza simili a quelli della CT₁; mentre invece, se la curva ROC è sistematicamente al di sopra della diagonale, si è maggiormente in grado di classificare correttamente i due casi. Tale analisi può essere ovviamente effettuata a step giornalieri su tutti i dati a disposizione per l'intero trattamento, ma anche in questo frangente risulta più utile se effettuata a step settimanali.

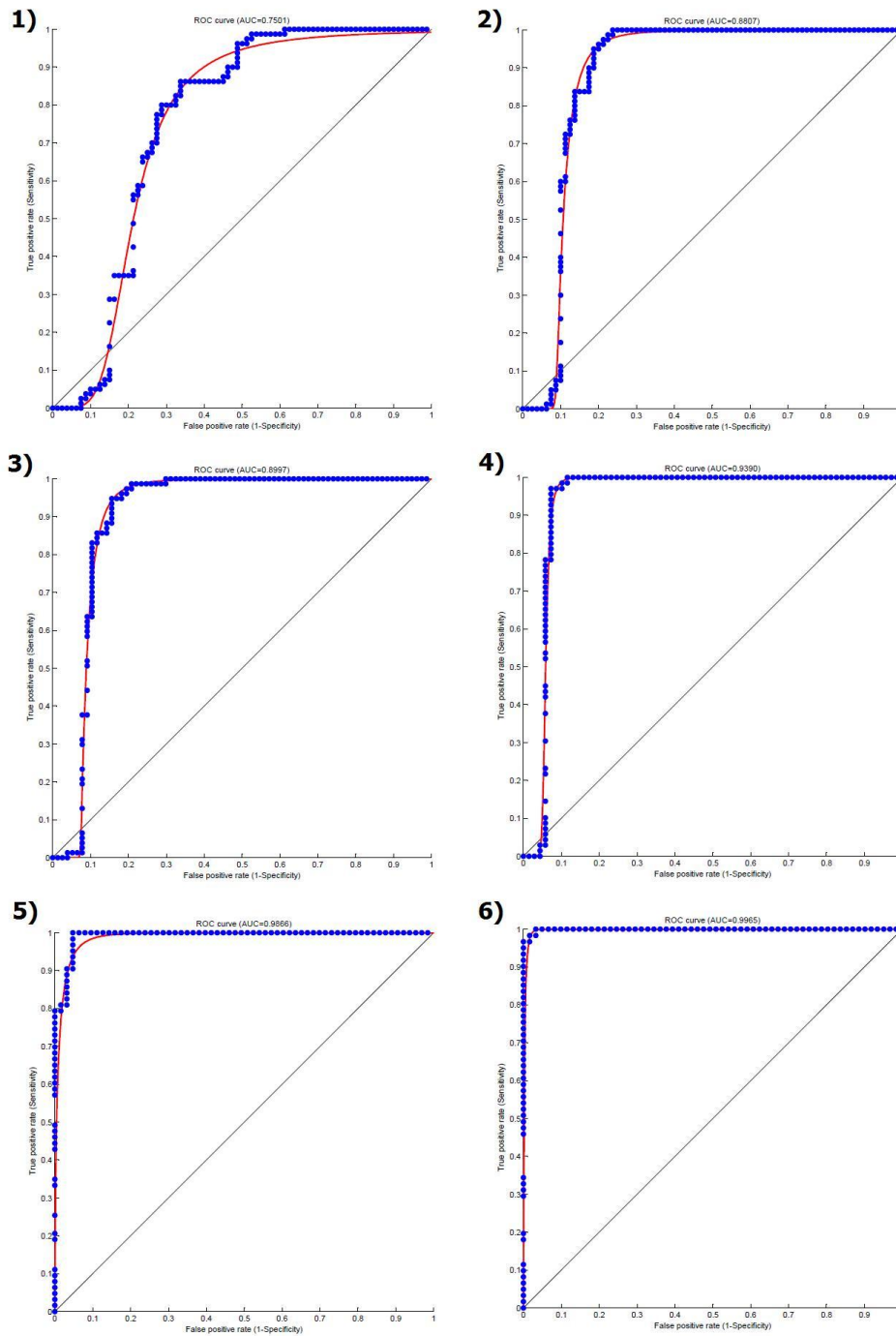


Figura 4.2 ROC curve per le 6 settimane di trattamento (volume - Parotide dx)

Considerando come esempio la parotide destra (Figura 4.2), l'area sottesa dalle curve, inizialmente intorno ad un valore di 0,70, tende a crescere, avvicinandosi progressivamente a 1; evidenziando come i valori di V e D, all'avanzare del trattamento di radioterapia stiano divergendo dalle loro condizioni iniziali, rendendo verosimilmente giustificabile un intervento di ripianificazione.

Tale analisi settimanale è stata ripetuta per ogni ROI raccogliendo i dati nella Tabella 4.3 in cui, sia per lo studio sulle deformazioni in termini di V che per quelle di D, è riportata l'area under curve (*auc ROC*) e il loro errore standard (*s.e.*). Per quanto riguarda la regione H&N, entrambe le *parotidi* mostrano un andamento crescente, sia per le aree riguardanti i V che le D; con il prolungarsi del trattamento, il comportamento reale delle parotidi (ottenuto attraverso le simulazioni delle griglie di deformazione) si discosta sempre più dalle conformazioni presenti sull'immagine kVCT di pianificazione. *Mandibola* e *midollo* mostrano valori di aree statisticamente basse per quanto riguarda il confronto delle dosi, ma superiori al 90 % nel caso dei volumi. Nella prima classe di dati i risultati sono accettabili, mettendo anzi in luce la qualità in termini di robustezza del piano originale; nel secondo confronto invece, i valori così netti tra le due popolazioni di dati fanno presupporre un *bias* nei risultati del software di deformazione che introduce, fin dalle prime sedute, uno *shifting* di questi ultimi. Il *CTV* mostra dei valori di aree relative ai volumi esaminati, situate poco sopra la diagonale a 45° e valori di aree per la D superiori all'80 %. Se ne deduce che per quanto riguarda i volumi del target non c'è molta differenza tra le due tipologie di trattamento; per le dosi rilasciate, invece, se il trattamento fosse stimato mediante Adaptive RT, si potrebbe irradiare il target con una dose probabilmente maggiore.

In Figura 4.4 e Figura 4.4 , per la regione testa e collo, sono riportati i grafici delle *auc ROC* in funzione delle settimane di trattamento sia per analisi relativi i volumi che le dosi.

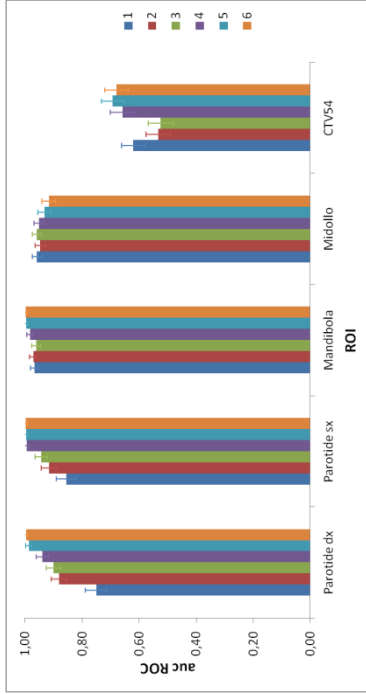


Figura 4.4 *auc ROC* per le 6 settimane di trattamento (volume) - H&N)

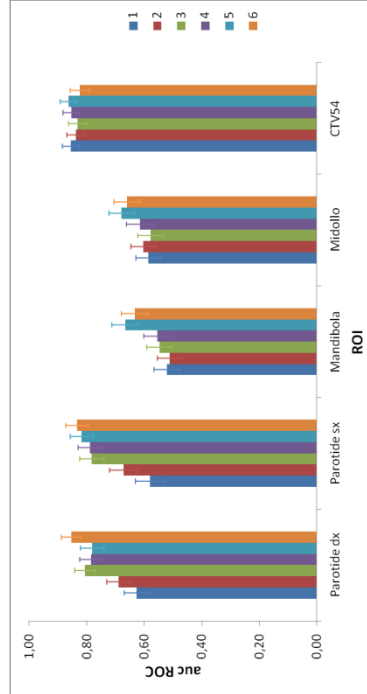


Figura 4.3 *auc ROC* per le 6 settimane di trattamento (dose) - H&N)

ROI	Settimana	auc ROC - Volume	s.e - Volume	auc ROC - Dose	s.e - Dose
Parotide dx	1	0,75	0,04	0,63	0,04
	2	0,88	0,03	0,69	0,04
	3	0,90	0,03	0,81	0,04
	4	0,94	0,02	0,79	0,04
	5	0,99	0,01	0,78	0,04
	6	1,00	0,01	0,85	0,04
Parotide sx	1	0,86	0,03	0,58	0,05
	2	0,92	0,03	0,67	0,05
	3	0,94	0,02	0,78	0,04
	4	0,99	0,01	0,79	0,04
	5	1,00	0,01	0,82	0,04
	6	1,00	0,01	0,83	0,04
Mandibola	1	0,97	0,01	0,52	0,04
	2	0,97	0,01	0,51	0,04
	3	0,96	0,02	0,55	0,04
	4	0,98	0,01	0,55	0,05
	5	1,00	0,01	0,67	0,05
	6	1,00	0,00	0,63	0,05
Midollo	1	0,96	0,02	0,59	0,04
	2	0,95	0,02	0,60	0,04
	3	0,96	0,02	0,58	0,04
	4	0,95	0,02	0,62	0,05
	5	0,93	0,02	0,68	0,04
	6	0,92	0,02	0,66	0,04
CTV	1	0,62	0,04	0,86	0,03
	2	0,53	0,04	0,84	0,03
	3	0,52	0,04	0,83	0,03
	4	0,66	0,04	0,85	0,03
	5	0,69	0,04	0,86	0,03
	6	0,68	0,04	0,82	0,03

Tabella 4.3 *auc ROC* (H&N)

Considerando la regione ADK Prostatico (Tabella 4.4), il *CTV* manifesta un comportamento analogo al caso H&N; anche qui, leggeri vantaggi sarebbero stati ottenuti con una tecnica in tempo reale. Le *teste femorali* presentano valori di aree rilevati per quanto riguarda il confronto dosimetrico (intorno al 70 % per la testa femorale destra e 80 % per la sinistra), manifestando quindi la possibilità di un abbassamento della dose indesiderata nel caso di deformazioni; superiori al 90 % invece nel caso dei volumi. Il *retto* e la *vescica*, infine, essendo gli OAR maggiormente interessanti dall'irraggiamento nella loggia prostatica mostrano aree (sia per V che per D) non statisticamente rilevanti, risultato raggiunto dalla particolare attenzione che è stata loro dedicata in fase di pianificazione.

Analizzando infine i dati relativi alle Stereo Body Polmonari (Tabella 4.5) possiamo dire che, per quanto riguarda il *cuore*, i *polmoni* e le *costole*, non c'è un'evidente differenza tra le due popolazioni di dati. Nel caso del *GTV*, i contorni morfologici sono tutto sommato confrontabili nelle due tipologie di analisi, mentre i valori di cGy rilasciati sembrerebbero essere leggermente superiori nel caso di una griglia di dose deformata. Per la SBRT polmonare, l'organo che in termini di V sembrerebbe ottenere maggiori vantaggi dalla tecnica di deformazione è il *midollo*; essendo tuttavia quest'ultimo ragionevolmente fermo durante i giorni di trattamento, si potrebbe pensare a risultati discutibili, derivanti dalle sue ridotte dimensioni rispetto ai voxel della griglia di deformazione o dalla quantità ancora limitata dei dati relativi a questa patologia, non sufficiente per generare una statistica robusta.

ROI	Settimana	auc ROC - Volume	s.e. - Volume	auc ROC - Dose	s.e. - Dose
Retto	1	0,51	0,05	0,61	0,05
	2	0,62	0,05	0,65	0,05
	3	0,71	0,04	0,80	0,04
	4	0,66	0,05	0,73	0,04
	5	0,56	0,05	0,71	0,05
	6	0,65	0,05	0,72	0,05
Vescica	1	0,56	0,04	0,51	0,04
	2	0,60	0,04	0,61	0,04
	3	0,66	0,04	0,45	0,04
	4	0,56	0,04	0,59	0,04
	5	0,64	0,04	0,58	0,04
	6	0,63	0,05	0,57	0,05
Testa fem dx	1	0,96	0,01	0,63	0,04
	2	0,96	0,02	0,69	0,04
	3	0,94	0,02	0,71	0,04
	4	0,95	0,02	0,65	0,04
	5	0,90	0,02	0,71	0,04
	6	0,91	0,03	0,67	0,04
Testa fem sx	1	0,96	0,02	0,79	0,03
	2	0,95	0,02	0,83	0,03
	3	0,98	0,01	0,82	0,03
	4	0,98	0,01	0,80	0,03
	5	0,93	0,02	0,79	0,04
	6	0,95	0,02	0,82	0,04
CTV	1	0,80	0,05	0,96	0,02
	2	0,84	0,04	1,00	0,00
	3	0,72	0,05	1,00	0,00
	4	0,69	0,06	0,99	0,01
	5	0,63	0,06	1,00	0,00
	6	0,70	0,06	0,94	0,03

Tabella 4.4 *auc ROC* (ADK Prostatico)

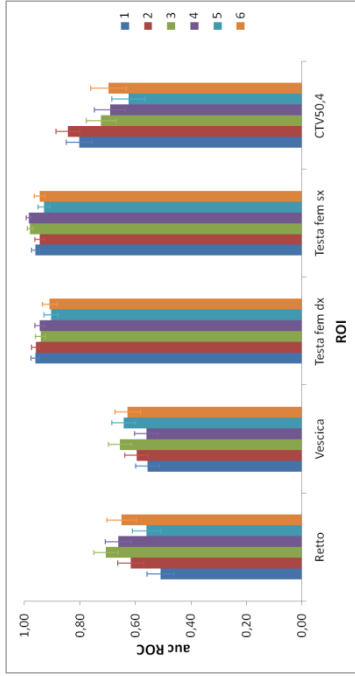


Figura 4.5 *auc ROC* per le 6 settimane di trattamento (volume – ADK Prostatico)

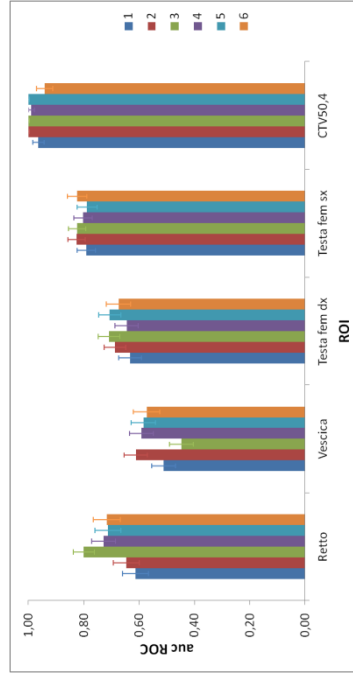


Figura 4.6 *auc ROC* per le 6 settimane di trattamento (dose – ADK Prostatico)

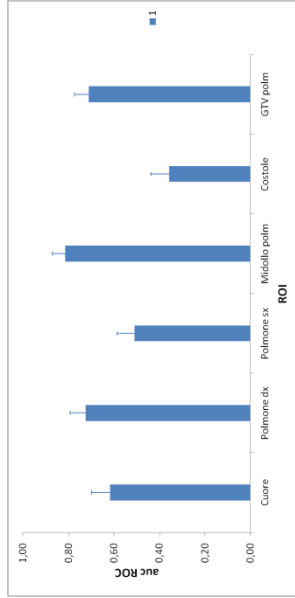


Figura 4.7 *auc ROC* per l'intero trattamento (volume – SBRT Polmonare)

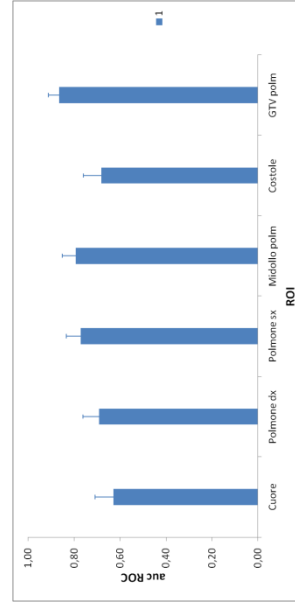


Figura 4.8 *auc ROC* per l'intero trattamento (dose – SBRT Polmonare)

ROI	Settimana	auc ROC - Volume	s.e - Volume	auc ROC - Dose	s.e. - Dose
Cuore	1	0,62	0,08	0,63	0,08
Polmone dx	1	0,72	0,07	0,69	0,07
Polmone sx	1	0,51	0,08	0,77	0,06
Midollo	1	0,81	0,06	0,79	0,06
Costole	1	0,36	0,08	0,68	0,08
GTV	1	0,71	0,06	0,87	0,05

Tabella 4.5 *auc ROC* (SBRT Polmonare)

4.3 Introduzione al *Clustering* e alle *Support Vector Machines*

Il *Pattern recognition* è lo studio di come le macchine osservano l'ambiente, imparano a distinguere i pattern di interesse ed effettuano delle scelte basate sulle categorie dei pattern. Nella fase di training, sono usati pattern per ciascuna classe, per estrarre i parametri di decisione; fatto questo, la struttura del classificatore sarà fissa e la sua bontà dipenderà da quanto i pattern appartenenti alla popolazione reale soddisfino le assunzioni statistiche, derivanti dalla fase precedente.

4.3.1 *Cluster Analysis*

La *cluster analysis* è una tecnica di analisi multivariata, non supervisionata, di *pattern classification* il cui scopo è quello di identificare una struttura intrinseca in un data set, tale da massimizzare la similarità intra-cluster e minimizzare la similarità inter-cluster^[34]. Si sceglie di utilizzare una procedura non supervisionata su un set di training senza etichette perché:

1. Collegare ed etichettare un largo set di esempi di pattern può essere oneroso;
2. È possibile effettuare il training con grandi quantità di dati non etichettati, per poi utilizzare il controllo supervisionato per etichettare solo i raggruppamenti trovati;
3. L'analisi esplorativa dei dati può generare ipotesi di ricerca. La *cluster analysis*, a differenza di altre tecniche statistiche multivariate, non compie alcuna assunzione a priori sulle tipologie fondamentali esistenti che possono caratterizzare il collettivo studiato. La tecnica gioca quindi un ruolo esplorativo di ricerca di strutture latenti, al fine di desumere la partizione più probabile.

I cluster possono essere descritti come regioni in uno spazio multi dimensionale con una densità elevata di punti, separate 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 (*fine* vs. *coarse*) 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*.

Lo *Hierarchical Clustering* è un metodo che cerca di costruire una gerarchia di cluster mediante due approcci:

- *Agglomerative*: è un approccio bottom-up, in cui ciascun dato forma inizialmente un cluster; successivamente, coppie di cluster simili sono agglomerate, formando gruppi sempre più ampi, salendo verso gerarchie superiori.
- *Divisive*: è un approccio top-down, in cui inizialmente tutti i dati sono raggruppati in un unico cluster, che viene poi diviso in partizioni sempre più fini, scendendo a gerarchie inferiori.

La caratteristica principale che li distingue dai metodi non gerarchici è che l'assegnazione di un oggetto ad un cluster è irrevocabile. Ovvero, una volta che un oggetto è entrato a far parte di un cluster, non ne viene più rimosso.

Gli algoritmi gerarchici risultano spesso eccessivamente onerosi in termini di calcolo. Un modo per ridurre tale quantità è scegliere a priori il numero di cluster. In tal modo, l'algoritmo di tipo aggregativo procede a riallocazioni successive delle unità tra i gruppi definiti a priori, fino alla partizione migliore, sulla base di un criterio predefinito. Tra le tecniche a partizione, l'algoritmo scelto

in questo lavoro è il *k-mean clustering*, il cui obiettivo è ottenere una partizione degli N osservati in K cluster.

Partendo da un set di elementi (x_1, \dots, x_N) , dove ciascun osservato è un vettore d -dim (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):

$$\min \sum_{i=1}^K \sum_{x_j \in S_i} \|x_j - \mu_i\|^2 \quad (4.1)$$

dove μ_i è il valore medio del cluster S_i . L'algoritmo è basato su una tecnica di affinamento iterativa composta dai seguenti step:

1. *Inizializzazione*: individua in maniera random K centri provvisori, i quali inducono una prima partizione basata su un iniziale set di medie

$$\mu_1^{(1)}, \dots, \mu_K^{(1)} \quad (4.2)$$

2. *Assignment step*: accorpa ciascun dato al cluster, rispetto al quale manifesta una distanza minore

$$S_i^{(t)} = \left\{ x_j : \|x_j - \mu_i^{(t)}\| \leq \|x_j - \mu_{i^*}^{(t)}\| \quad \forall i^* = 1, \dots, K \right\} \quad (4.3)$$

3. *Update step*: calcola le nuove medie, che saranno i centroidi degli elementi del cluster

$$\mu_i^{(t+i)} = \frac{1}{|S_i^{(t)}|} \sum_{x_j \in S_i^{(t)}} x_j \quad (4.4)$$

4. *Iterazione*: reitera il processo di aggregazione, assumendo come nuovi centri provvisori i centroidi del passo precedente. Il processo termina quando non si manifesta un'ulteriore modifica delle assegnazioni⁸.

Essendo un algoritmo di tipo euristico, non ci sono garanzie che convergerà necessariamente verso un'ottimizzazione globale e se si partisse da 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 run dello stesso con differenti condizioni iniziali. L'algoritmo standard, proposto da Stuart Lloyd nel 1957, differisce però dal *k-mean clustering* per il fatto che il suo input è una regione geometrica continua piuttosto che un set discreto di punti, mentre il suo ripartizionamento degli input usa i diagrammi di Voronoi.

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 (tale valore potrebbe non essere noto all'inizio di un'analisi);
- l'assunzione che i cluster abbiano forma simile (l'algoritmo *k-mean* non è infatti adatto per separare forme non convesse).

In letteratura l'algoritmo *k-means* è stato combinato con successo con classificatori lineari.

⁸ Ogni volta che la configurazione cambia, deve portare il sistema in uno stato nuovo. L'algoritmo si arresta per mancanza di disponibilità di ulteriori configurazioni da adottare perché esiste un numero finito di modi di partizionare N record in K gruppi: $\binom{N}{K}$

4.3.2 Support Vector Machines

Le *Support Vector Machines* (SVM) sono un insieme di algoritmi di apprendimento per la regressione e la classificazione di pattern sviluppati negli anni '90 dal gruppo di ricerca coordinato da Vapnik. Appartengono alla famiglia dei classificatori lineari generalizzati e sono anche noti come classificatori a massimo margine poiché, allo stesso tempo, minimizzano l'errore empirico di classificazione e massimizzano il margine geometrico^[37].

Si supponga di disporre di un training set $S = \{(x_1, y_1), \dots, (x_b, y_b)\}$ di t osservazioni, relative ad un problema di classificazione, in cui ogni i -esima osservazione è costituita da una coppia: un vettore $x_i \in \mathcal{R}^d$ e uno scalare $y_i \in \{-1, 1\}$ il cui valore definisce l'appartenenza del vettore ad una classe. Si assuma che esista una distribuzione di probabilità $P(x, y)$ non nota, da cui sono stati estratti i dati disponibili. Si consideri allora il problema della definizione di una macchina per l'apprendimento della relazione $x_i \rightarrow y_i$. Questa sarà definita mediante un insieme di possibili funzioni:

$$f(\alpha): \mathcal{R}^d \rightarrow \{-1, 1\} \quad (4.5)$$

in cui α rappresenta il vettore dei parametri modificabili. La macchina è deterministica per cui, assegnati il vettore di ingresso x ed il vettore dei parametri α , fornisce sempre la stessa uscita $f(x, \alpha)$.

Addestrare la macchina significa determinare il vettore dei parametri α , in modo da minimizzare una certa misura di errore. Il valore dell'errore teorico di una macchina addestrata, denominato *rischio effettivo*, è:

$$R(\alpha) = \int \frac{1}{2} |y - f(x, \alpha)| dP(x, y). \quad (4.6)$$

Non è tuttavia possibile, in generale, calcolare tale errore, perché la distribuzione di probabilità non è nota. È invece disponibile un campione (il *training set*) che permette di calcolare il *rischio empirico*:

$$R_{emp}(\alpha) = \frac{1}{2t} \sum_{i=1}^t |y_i - f(x_i, \alpha)|. \quad (4.7)$$

La relazione che lega gli errori è la seguente:

$$R(\alpha) \leq R_{emp}(\alpha) + \sqrt{\left(\frac{h[\log(2t/h) + 1] - \log(\eta/4)}{t} \right)}, \quad (4.8)$$

dove h è un intero non negativo denominato “Vapnik Chervonenkis (VC) dimension” e η è un valore fissato tra 0 e 1. Il secondo termine del secondo membro della (4.8) viene definito “VC confidence” e dipende dalla macchina di apprendimento scelta; inoltre, sia il rischio empirico che quello effettivo dipendono dalla particolare funzione determinata mediante la procedura di addestramento.

Per la minimizzazione del secondo membro⁹ possono essere individuati due approcci:

- Fissare la *VC confidence* (scegliendo opportunamente l’architettura della macchina) e minimizzare il rischio empirico;
- Fissare il valore del rischio empirico e minimizzare la *VC confidence*.

Macchine di apprendimento corrispondenti ai due approcci descritti sono: Reti Neurali e *Support Vector Machines*. In particolare quest’ultime, sono classificatori

⁹ Nel fissare la VC dimension, se h è troppo grande rispetto al numero t di dati disponibili, la VC confidence potrebbe risultare elevata per cui, anche riuscendo ad ottenere rischio empirico nullo, l’errore su un set generalizzato (rischio effettivo) potrebbe essere grande. Questo fenomeno è denominato *over-fitting*. Per evitare l’*over-fitting* si potrebbe individuare un sottoinsieme di funzioni con VC dimension h sufficientemente piccola. D’altra parte, se h ha un valore troppo piccolo potrebbe non essere possibile (con la procedura di addestramento) ridurre sufficientemente il rischio empirico. Questo fenomeno è denominato *under-fitting*.

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 $H = \{x / \langle x, w \rangle + b = 0\}$ che genera 2 semispazi: $\langle x, w \rangle + b > 0$ e $\langle x, w \rangle + b < 0$. Riscrivendo il tutto in un unico vincolo:

$$y_i (\langle w, x_i \rangle + b) > 0 \quad (i = 1, \dots, t) \quad (4.9)$$

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 segue:

$$\gamma_i = y_i (\langle w, x_i \rangle + b) / \|w\| \quad (4.10)$$

il cui valore minimo rispetto al training set (di t elementi) è:

$$\rho(\omega, b) = \min_{i=1, \dots, t} \gamma_i \quad (4.11)$$

Si definisce a questo punto *iperpiano ottimo*, l'iperpiano H^* avente margine di separazione massimo, la cui ricerca equivale quindi a risolvere il seguente problema:

$$\max_{\omega \in \mathbb{R}^d, b \in \mathbb{R}} \rho(\omega, b) \quad (4.12)$$

equivalente ad un problema di programmazione convessa. Data l'invarianza dell'iperpiano, è infatti possibile riscalarlo, in modo da ricondursi ad un iperpiano canonico dove massimizzare $1/\|w\|$ equivale alla risoluzione del seguente problema:

$$\min \frac{1}{2} \|w\|^2 \quad (4.13)$$

$$t.c. \ y_i(\langle w, x_i \rangle + b) \geq 1$$

Il problema della ricerca dell'iperpiano ottimo¹⁰ si può risolvere anche con la tecnica dei *moltiplicatori di Lagrange*, in cui si introduce un moltiplicatore per ogni vincolo imposto dalla (4.13). La lagrangiana del problema è:

$$L(w, b, \Lambda) = \frac{1}{2} \|w\|^2 - \sum_{i=1}^t \lambda_i [y_i(w \cdot x + b) - 1] \quad (4.14)$$

in cui $\Lambda = (\lambda_1, \dots, \lambda_t)$ è il vettore dei moltiplicatori di Lagrange non negativi. Tale lagrangiana deve essere minimizzata rispetto a w e b e contemporaneamente massimizzata rispetto a Λ . Differenziando allora la (4.14) ed eguagliando il risultato a 0, si ottiene:

$$w^* = \sum_{i=1}^t \lambda_i^* y_i x_i = \Lambda^* yx. \quad (4.15)$$

L'iperpiano ottimo (H^*) può allora essere scritto come una combinazione lineare dei vettori del *training set*. Sostituendo la (4.15) nella (4.14), si può infine riformulare il problema iniziale in una forma più semplice:

$$\max F(\Lambda) = \sum_{i=1}^t \lambda_i - \frac{1}{2} \|w^*\|^2 = \sum_{i=1}^t \lambda_i - \frac{1}{2} \sum_{i=1}^t \lambda_i \lambda_j y_i y_j x_i x_j \quad (4.16)$$

soggetta ai vincoli

$$\begin{aligned} \lambda_i &\geq 0 \quad (i = 1, \dots, t) \\ \sum_{i=1}^t \lambda_i y_i &= 0. \end{aligned} \quad (4.17)$$

¹⁰ Si dimostra che l'iperpiano di massimo margine è unico^[36].

Nella formulazione duale del problema, i vincoli imposti dalla (4.13) 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 *kernel*) la procedura al caso di insiemi non linearmente separabili.

4.4 Sviluppo e implementazione algoritmo

Il campione statistico utilizzato è composto dai 51 pazienti analizzati (suddivisi nelle 3 patologie); ogni singolo individuo è caratterizzato da un set di dati, che afferisce a due macropopolazioni. Dosi e volumi non deformati vanno a delineare il primo gruppo e sono ottenuti dalle informazioni relative al piano di trattamento (pianificato rispetto alla CT_1), a cui i pazienti sono stati realmente sottoposti. Mediante algoritmi di deformazioni ibride, si è poi simulato un piano di trattamento di Adaptive RT (per ciascun paziente), che ha fornito valori in tempo reale di volumi e dosi per ogni seduta di terapia, delineando così il secondo gruppo.

Questa fase dello studio è rivolta all'architettura di un classificatore che clusterizzi i dati nelle due popolazioni, calcoli un piano ottimale di separazione tra queste e cataloghi le nuove coppie di punti nel piano Dose/Volume, con opportuni *threshold* di accettazione. Come per le *ROC curves*, l'effetto di dividere i sottogruppi sarà significativo quanto più i dati di *organ deformation* si discostano dai dati relativi all'andamento non deformato. Dalle distanze tra i *clouds* sarà poi possibile ottenere informazioni sul grado di differenziazione tra le serie di dati e capire se il trattamento classico risulti "robusto e accettabile", anche se già a priori ci si possono aspettare variazioni morfologiche.

L'algoritmo (Appendice A.8 è stato implementato in MATLAB[®] ed è stato strutturato in maniera tale da poter individuare 3 fasi principali.

4.4.1 Fase 1: *Clustering*

La prima fase è quella di *clustering*, in cui si forniscono in input le matrici settimanali di tutti i pazienti analizzati per la ROI di interesse e, settando i parametri dell'algoritmo *k-means*, si ottiene in uscita una divisione dei dati in K gruppi, con una serie di informazioni come coordinate dei centroidi, distanze dei singoli punti da questi, standard deviation, etc. Le sezioni in pseudocodice di questa fase sono riportate in dettaglio:

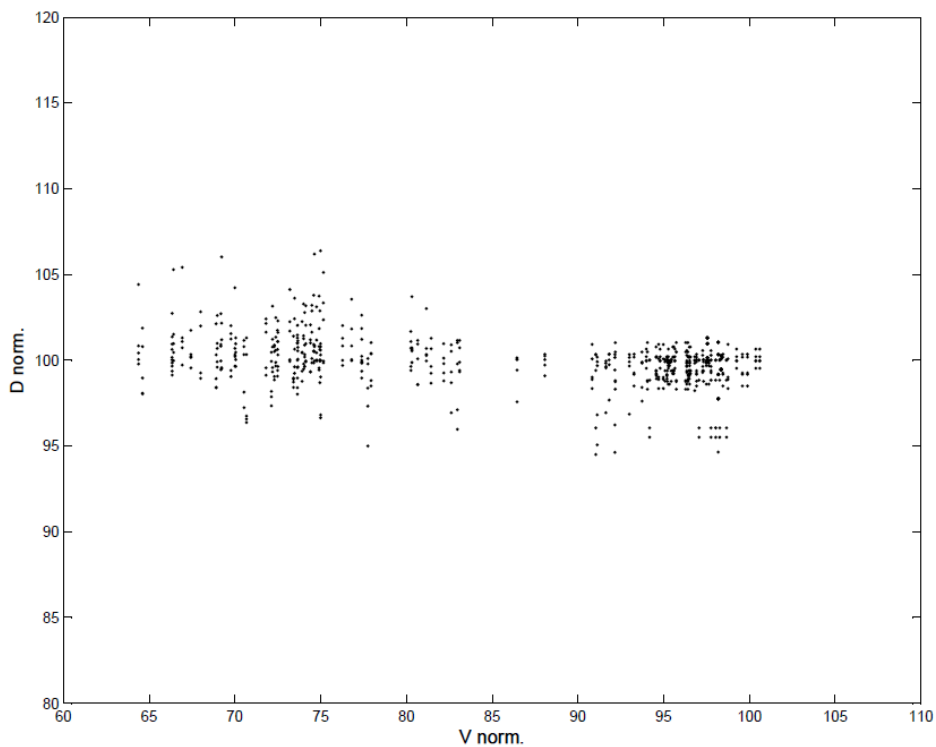


Figura 4.9 *Scatter Plot* dei dati Input (Settimana 6, Parotide dx)

- *Pre-processing*:
 - Inizializzare le variabili e caricare il file con i dati della ROI di interesse;
 - Caricare i dati normalizzati (della settimana di interesse) di tutti pazienti analizzati per quella ROI;
 - Fissare dei limiti di V e D (proporzionali alla ROI considerata) per evitare *outlier*.
- Input:
 - Matrice in ingresso di dati $x_i: (V,D) \in \mathcal{R}^{1 \times 5}$, definiti in un *feature space* a 6 dimensioni;
 - *Scatter plot* dei dati non clusterizzati (Figura 4.9).
- Algoritmo di clustering *k-means*, in cui definire:
 - Numero (K) di cluster;
 - Metrica della distanza.
- Output:
 - Matrice di dati suddivisi in K *clouds*;
 - Centroidi dei K cluster;
 - Distanza di ogni punto dai K centri;
 - Grafico dei dati clusterizzati, discriminati in K colori (Figura 4.11);
 - Conteggio degli elementi costituenti ciascun cluster e degli elementi di intersezione;
 - *Similarity Index*¹¹.

¹¹ I *Similarity Index* saranno trattati in dettaglio nel capitolo successivo.

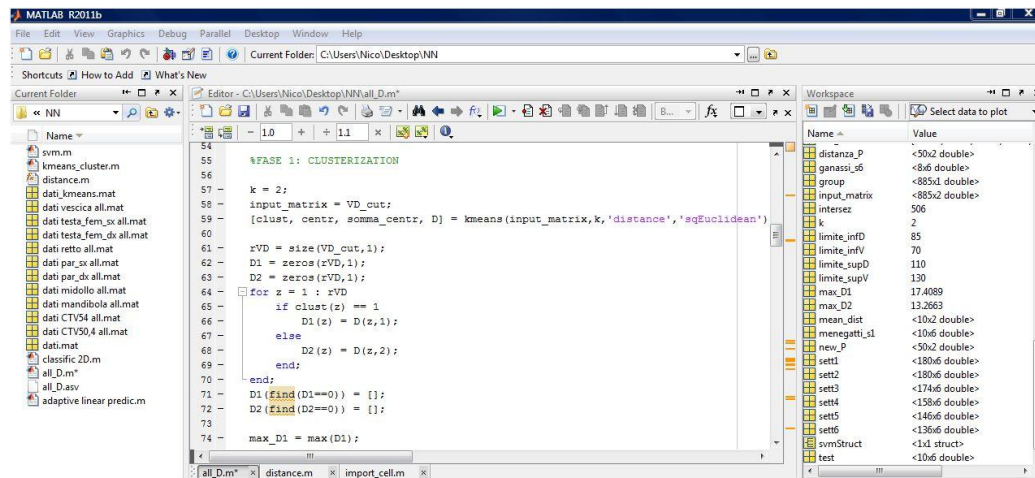


Figura 4.10 Screenshot dello script (MATLAB)

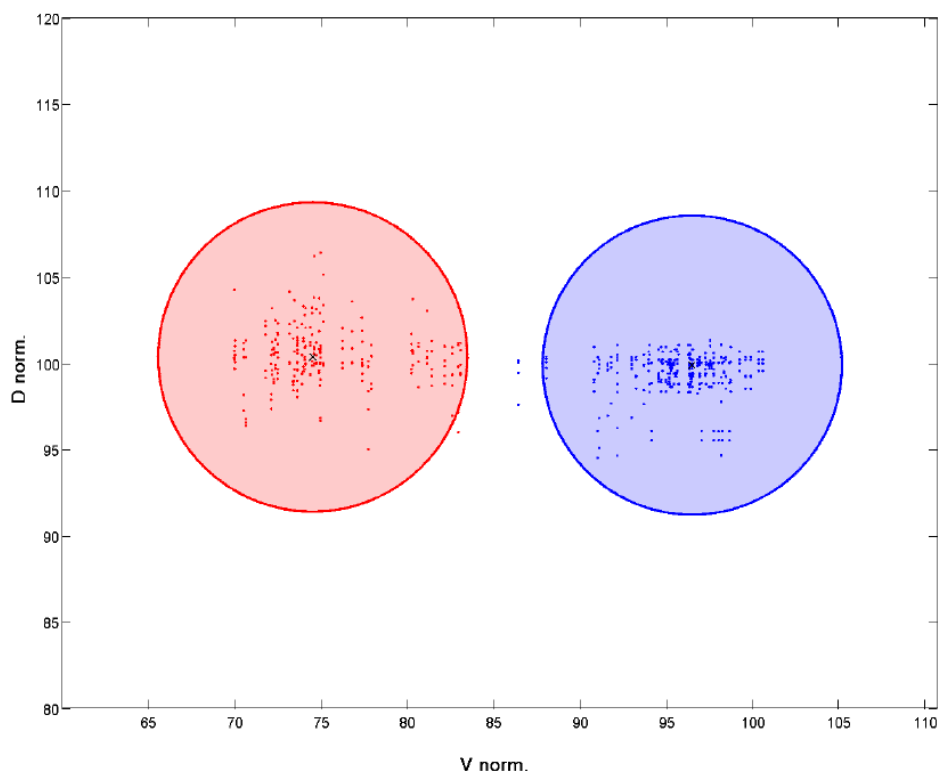


Figura 4.11 Grafico dati clusterizzati (Settimana 6, Parotide dx). In rosso, i punti appartenenti al Cluster1; in blu, quelli appartenenti al Cluster2

4.4.2 Fase 2: *SVM training*

La seconda fase è quella di *Support Vector Machine training* in cui, fornendo in ingresso i dati in uscita dalla precedente fase, si istruisce il classificatore, in modo da generare una curva di separazione ottimale nell'iperpiano Dose/Volume e in modo da generare dei range di accettazione attorno ai centroidi dei cluster. Considerando infatti il *training data set* dei pazienti già analizzati come un sottoinsieme di una metodologia di trattamento correttamente classificata, è possibile tracciare un *decision boundary* che divide il *feature space* in due regioni.

Tale iperpiano si ottiene settando come *kernel* una funzione lineare, con un compromesso tra la complessità delle regole di decisione basate sull'apprendimento e la performance generalizzata su campioni non ancora analizzati. Considerando che differenti criteri di divisione portano a differenti decisioni di contorno, la cui complessità è proporzionale alla complessità dei modelli, usando modelli non lineari si potrebbe probabilmente ottenere una migliore distinzione dei campioni di training, ma forse una peggiore generalizzazione su campioni nuovi. La seconda fase è così divisa:

- Input:
 - Matrice iniziale di dati;
 - Matrice con (K) indici relativi ai dati clusterizzati nella Fase 1.
- Funzione *SVM Train*.
- Output:
 - Iperpiano di separazione (Figura 4.12);
 - *Threshold* di accettazione per le distanze dei punti, espressi in percentuale rispetto le coordinate del punto con massima distanza rispetto al cluster di appartenenza (Tabella 4.6).

	Threshold		
	Verde	Giallo	Rosso
Volume	30%	50%	70%
Dose	10%	30%	50%

Tabella 4.6 *Threshold* delle distanze dei punti dal centroide del proprio cluster

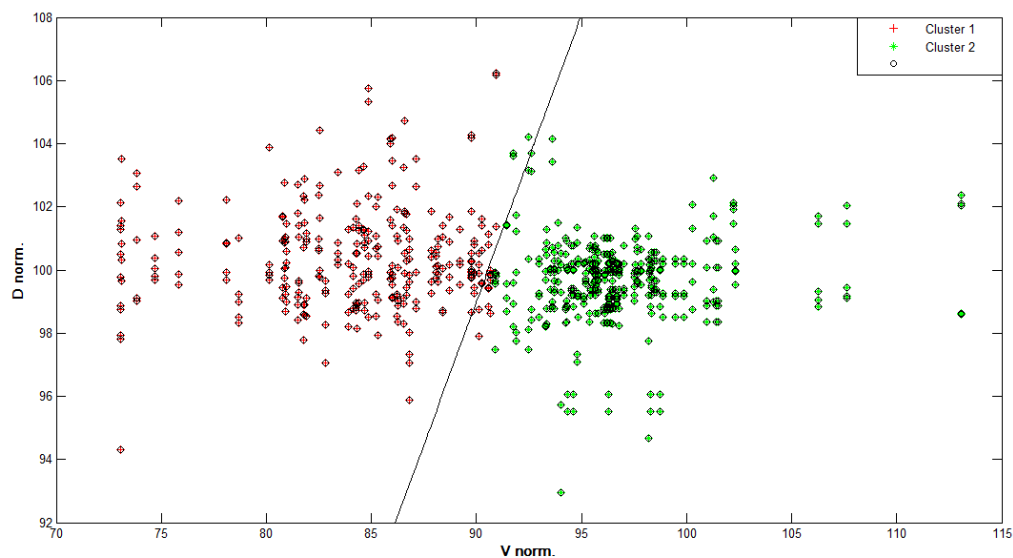


Figura 4.12 Grafico dati clusterizzati e iperpiano di separazione (Settimana 3, Parotide dx).

In rosso, i dati appartenenti al Cluster1; in verde, quelli appartenenti al Cluster2

4.4.3 Fase 3: *Test*

L'ultima fase è quella di *test*, in cui i dati (normalizzati) di un nuovo paziente in corso di terapia, vengono 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 test rispetto ai comportamenti, emersi nella fase di apprendimento sulla popolazione già analizzata. Gli step di questa fase sono:

- Input:
 - Matrice di dati del nuovo paziente nella settimana di interesse.
- Funzione *SVM Classify*.
- Output:
 - Grafico finale (Figura 4.13);
 - Vettore colonna con il numero di nuovi punti compresi nei *threshold* di accettazione;
 - Analisi di output.

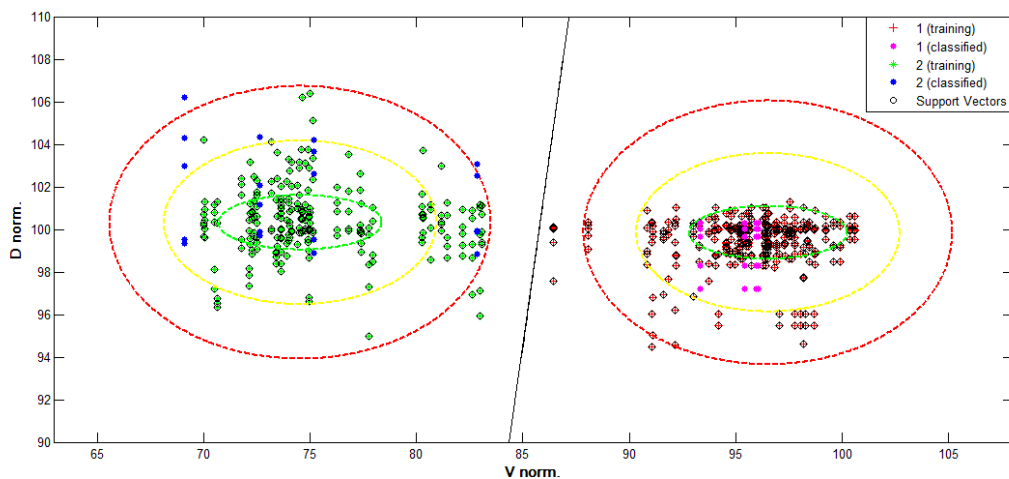


Figura 4.13 Grafico Fase 3. In rosa, i nuovi dati appartenenti al Cluster1(rosso); in blu, i nuovi dati appartenenti al Cluster2 (verde)

Per quanto riguarda l'output del nuovo paziente analizzato possono verificarsi 4 differenti casi (Tabella 4.7¹²) di collocamento dei suoi dati rispetto ai 2 cluster, individuati dal classificatore sulla base del training.

¹² Per semplicità grafica, nelle figure esemplificative della tabella viene rappresentata una sola coppia di punti (deformato e non deformato), colorata in verde.

1. Il primo caso è quello in cui entrambi gli elementi della nuova coppia di punti rientrano nei bordi dei rispettivi cluster di deformazione, individuati dalla rete neurale. In questo caso si è predittivi, in quanto molto probabilmente il nuovo paziente seguirà in quella settimana un andamento comparabile con i valori medi di V e D ottenuti dai precedenti pazienti post-processati.
2. Il secondo caso è quello in cui il nuovo punto non deformato è all'interno del cluster dei non deformati, mentre il nuovo punto deformato risulta all'esterno del cluster dei deformati. Di fronte a questa evenienza, sarebbe consigliabile un incontro consultivo tra FM e MR per discutere di un eventuale intervento di Adaptive RT poiché, molto probabilmente, quel nuovo paziente sarà caratterizzato da variazioni di V e/o D fuori dal comune.
3. Il terzo caso, opposto al precedente, è quello in cui il nuovo punto non deformato è all'esterno del cluster di punti non deformati, mentre quello deformato presenta delle analogie con il gruppo di training. Questo caso, in realtà poco probabile, se dovesse verificarsi è imputabile ad un *bias* del software.
4. Il quarto caso, infine, è quello in cui entrambi i nuovi punti risultano avere una distanza dai centri dei rispettivi cluster maggiore rispetto al valore di *threshold* considerato accettabile. In presenza di questa classificazione sarà necessario prestare particolare attenzione al paziente in esame, in quanto o quest'ultimo è caratterizzato da un comportamento anatomico o di dose rilasciata fuori dal comune; oppure, potrebbe essere presente un errore sistematico di posizionamento del paziente durante la/e seduta/e di trattamento. Quest'ultima possibilità è individuabile con un *multiple blind* sui comportamenti delle altre ROI del medesimo paziente.

Caso	Cluster A: non Deformati (Blue)	Cluster B: Deformati (Red)	Immagini esempio
1	Inside	Inside	
2	Inside	Outside	
3	Outside	Inside	
4	Outside	Outside	

Tabella 4.7 Casi in output dalla Fase3: *Test*

5 Risultati e criticità in ambito clinico

5.1 *Data analysis*

Dall'analisi mediante *Clustering*, sono emersi risultati relativi all'utilità e applicabilità in ambito clinico delle tecniche tomoterapiche di Adaptive RT. A fronte della fase di *learning*, ottenuta mediante le informazioni morfologiche delle 1500 MVCT, l'algoritmo implementato è stato validato su dei pazienti test in corso di terapia.

L'intento è fornire ai fisici medici e medici radioterapisti uno strumento che discrimini, dalla totalità dei pazienti, singoli individui non in linea con l'andamento medio e che consenta di predire un evento o anomalia. Il valore aggiunto, intrinseco nelle tecniche di Adaptive RT, diviene in questo modo concretamente utilizzabile in ambito clinico, applicandolo non alla totalità di pazienti sottoposti a trattamenti di radioterapia oncologica, ma ad un sottogruppo mirato di questi.

Nella fattispecie, sono stati selezionati quattro pazienti per la regione testa e collo e quattro pazienti per l'adenocarcinoma prostatico. Di seguito, verranno riportate le analisi riassuntive per ciascun paziente con la relativa discussione. Vista l'elevata mole di dati, si rimanda in Appendice per l'analisi dettagliata per singola ROI.

5.1.1 Patologia H&N

L'analisi per singolo paziente può essere riassunta in una tabella che, per ogni settimana, riporta informazioni estratte dal comportamento medio degli OAR e target interessati dall'irraggiamento. In base alle distanze (medie sulle diverse percentuali di dose di irraggiamento) delle nuove coppie (V,D) dai centri dei due cluster, viene calcolato il conteggio e la percentuale di punti che rientrano nei tre *threshold* di accettazione (Tabella 4.6). La combinazione dell'appartenenza dei nuovi punti ai rispettivi cluster, genera un output corrispondente ad uno dei 4 casi riportati in Tabella 4.7. Infine, per dare una misura quantitativa della differenziazione delle due serie di dati, viene calcolato il *Similarity Index*, con le formule di Jaccard e Sørensen.

I risultati per i quattro pazienti di test H&N sono riportati nelle seguenti tabelle:

Week	Observed (no.)	ratio of points inside Cluster1 (non def) - no. (%)			ratio of points inside Cluster2 (def) - no. (%)			Similarity Index		Output Case
		green range	yellow range	red range	green range	yellow range	red range	Jaccard S.I.	Sorensen S.I.	
1	50	19 (76)	24 (96)	25 (100)	11 (44)	20 (80)	23 (92)	0,63 ± 0,15	0,76 ± 0,12	1
2	50	15 (60)	21 (84)	25 (100)	14 (56)	19 (76)	21 (84)	0,51 ± 0,13	0,67 ± 0,13	1
3	50	21 (84)	23 (92)	25 (100)	12 (48)	18 (72)	21 (84)	0,52 ± 0,25	0,65 ± 0,20	1
4	50	17 (68)	23 (92)	25 (100)	8 (32)	14 (56)	20 (80)	0,25 ± 0,10	0,37 ± 0,28	2
5	50	17 (68)	23 (92)	23 (92)	8 (32)	15 (60)	22 (88)	0,28 ± 0,14	0,36 ± 0,18	2
6	50	16 (64)	21 (84)	22 (88)	12 (48)	15 (60)	23 (92)	0,23 ± 0,13	0,30 ± 0,17	2

Tabella 5.1 Output paziente test No.1 (H&N)

Week	Observed (no.)	ratio of points inside Cluster 1 (non def) - no. (%)			ratio of points inside Cluster 2 (def) - no. (%)			Similarity Index		Output Case
		green range	yellow range	red range	green range	yellow range	red range	Jaccard S.I.	Sorensen S.I.	
1	50	24 (96)	25 (100)	25 (100)	25 (100)	25 (100)	25 (100)	0,61 ± 0,27	0,73 ± 0,26	1
2	50	18 (72)	24 (96)	25 (100)	16 (64)	24 (96)	25 (100)	0,47 ± 0,13	0,63 ± 0,13	1
3	50	18 (72)	21 (84)	23 (92)	19 (76)	24 (96)	25 (100)	0,51 ± 0,24	0,64 ± 0,20	1
4	50	20 (80)	23 (92)	24 (96)	7 (28)	14 (56)	18 (72)	0,21 ± 0,10	0,31 ± 0,28	2
5	50	19 (76)	23 (92)	24 (96)	9 (36)	11 (44)	17 (68)	0,27 ± 0,11	0,34 ± 0,16	2
6	50	19 (76)	21 (84)	25 (100)	9 (36)	10 (40)	14 (56)	0,33 ± 0,13	0,30 ± 0,17	2

Tabella 5.2 Output paziente test No.2 (H&N)

Week	Observed (no.)	ratio of points inside Cluster 1 (non def) - no. (%)			ratio of points inside Cluster 2 (def) - no. (%)			Similarity Index		Output Case
		green range	yellow range	red range	green range	yellow range	red range	Jaccard S.I.	Sorensen S.I.	
1	50	23 (92)	24 (96)	25 (100)	22 (88)	24 (96)	25 (100)	0,55 ± 0,25	0,68 ± 0,25	1
2	50	22 (88)	25 (100)	25 (100)	17 (68)	24 (96)	25 (100)	0,44 ± 0,20	0,59 ± 0,21	1
3	50	22 (88)	23 (92)	24 (96)	15 (60)	22 (88)	24 (96)	0,27 ± 0,19	0,38 ± 0,24	1
4	50	21 (84)	23 (92)	24 (96)	11 (44)	19 (76)	24 (96)	0,26 ± 0,12	0,37 ± 0,18	1
5	50	22 (88)	22 (88)	24 (96)	9 (36)	15 (60)	21 (84)	0,23 ± 0,15	0,31 ± 0,15	2
6	50	23 (92)	23 (92)	24 (96)	10 (40)	14 (56)	18 (72)	0,21 ± 0,11	0,28 ± 0,12	2

Tabella 5.3 Output paziente test No.3 (H&N)

Week	Observed (no.)	ratio of points inside Cluster 1 (non def) - no. (%)			ratio of points inside Cluster 2 (def) - no. (%)			Similarity Index		Output Case
		green range	yellow range	red range	green range	yellow range	red range	Jaccard S.I.	Sorensen S.I.	
1	50	22 (88)	23 (92)	25 (100)	16 (64)	18 (72)	23 (92)	0,69 ± 0,11	0,81 ± 0,08	1
2	50	23 (92)	25 (100)	25 (100)	6 (24)	12 (48)	16 (64)	0,51 ± 0,13	0,67 ± 0,13	2
3	50	25 (100)	25 (100)	25 (100)	1 (4)	5 (20)	15 (60)	0,52 ± 0,24	0,66 ± 0,20	2
4	50	25 (100)	25 (100)	25 (100)	0 (0)	2 (8)	12 (48)	0,25 ± 0,09	0,37 ± 0,18	2
5	50	23 (92)	25 (100)	25 (100)	0 (0)	4 (16)	8 (32)	0,28 ± 0,11	0,36 ± 0,14	2
6	50	23 (92)	25 (100)	25 (100)	1 (4)	6 (24)	15 (60)	0,24 ± 0,13	0,30 ± 0,10	2

Tabella 5.4 Output paziente test No.4 (H&N)

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, in quanto i comportamenti di V e D dei nuovi pazienti rientreranno presumibilmente nelle caratteristiche della popolazione campione.

Dalla quarta settimana in poi si manifesta un crescente aumento dei casi relativi ad un *output case* pari a 2. Un intervento di ripianificazione sarebbe in questo caso consigliabile, perché variazioni di V e/o D fuori dal comune potrebbero caratterizzare quel nuovo paziente. Le tecniche di Adaptive RT forniscono in questa situazione un valore aggiunto, rispetto al *gold standard* attuale. Variazioni tutto sommato in linea con l'andamento del piano tradizionale non sono infatti riscontrabili per i punti relativi al cluster del piano simulato di *organ motion*, i quali sono all'esterno del range di accettazione.

Questi risultati sono riassunti nella Figura 5.1, la quale rappresenta uno strumento immediato che permette di quantificare quanto detto. Nella prima settimana di trattamento, quattro pazienti su quattro seguono l'andamento della popolazione campione mentre, nella seconda e terza settimana, un solo paziente

mostra un comportamento medio anomalo. Da questo punto in poi si manifesta un'inversione di tendenza. Nella quarta settimana di trattamento, un solo paziente è rimasto in linea con il *gold standard* e nelle ultime due settimane, infine, tutti e quattro i pazienti test richiederebbero un intervento consultivo tra FM e MR.

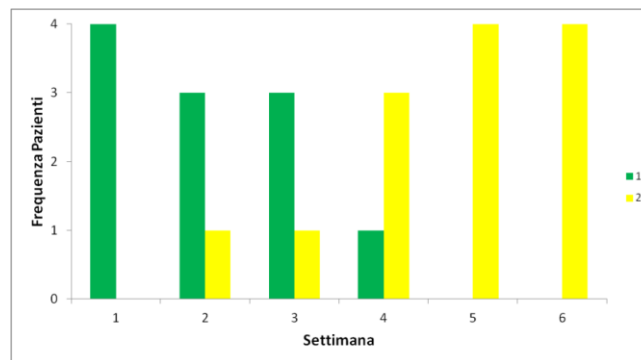


Figura 5.1 Frequenza dei pazienti test (divisi per *Output Cases*) vs. Settimane (H&N)

Analizzando i risultati delle tabelle relative alle singole ROI (riportate in Appendice A.7 dei pazienti H&N testati, emerge che quasi sempre il *midollo* e la *mandibola* presentano una discreta appartenenza al *cloud* dei dati clusterizzati come deformati ed un'ottima inclusione dei dati relativi al piano originale di trattamento. Il *CTV* mostra una buona correlazione dei dati di test rispetto a quelli di training, sia per quanto riguarda la serie deformatata, che quella non deformatata. Le *parotidi*, infine, presentano un buon indice di appartenenza generalmente per metà percorso di trattamento radioterapico (*output case 1*) mentre, dalla quarta settimana in poi necessiterebbero di un intervento (*output case 2*).

La Figura 5.2 mostra la griglia di deformazione per un paziente H&N alla sesta settimana di trattamento. Le variazioni morfologiche (contorni tratteggiati) sono individuabili, sia nella visione coronale che in quella assiale. In quest'ultima, la variazione volumetrica di entrambe le parotidi viene sottolineata dalla presenza dei *vector field*.

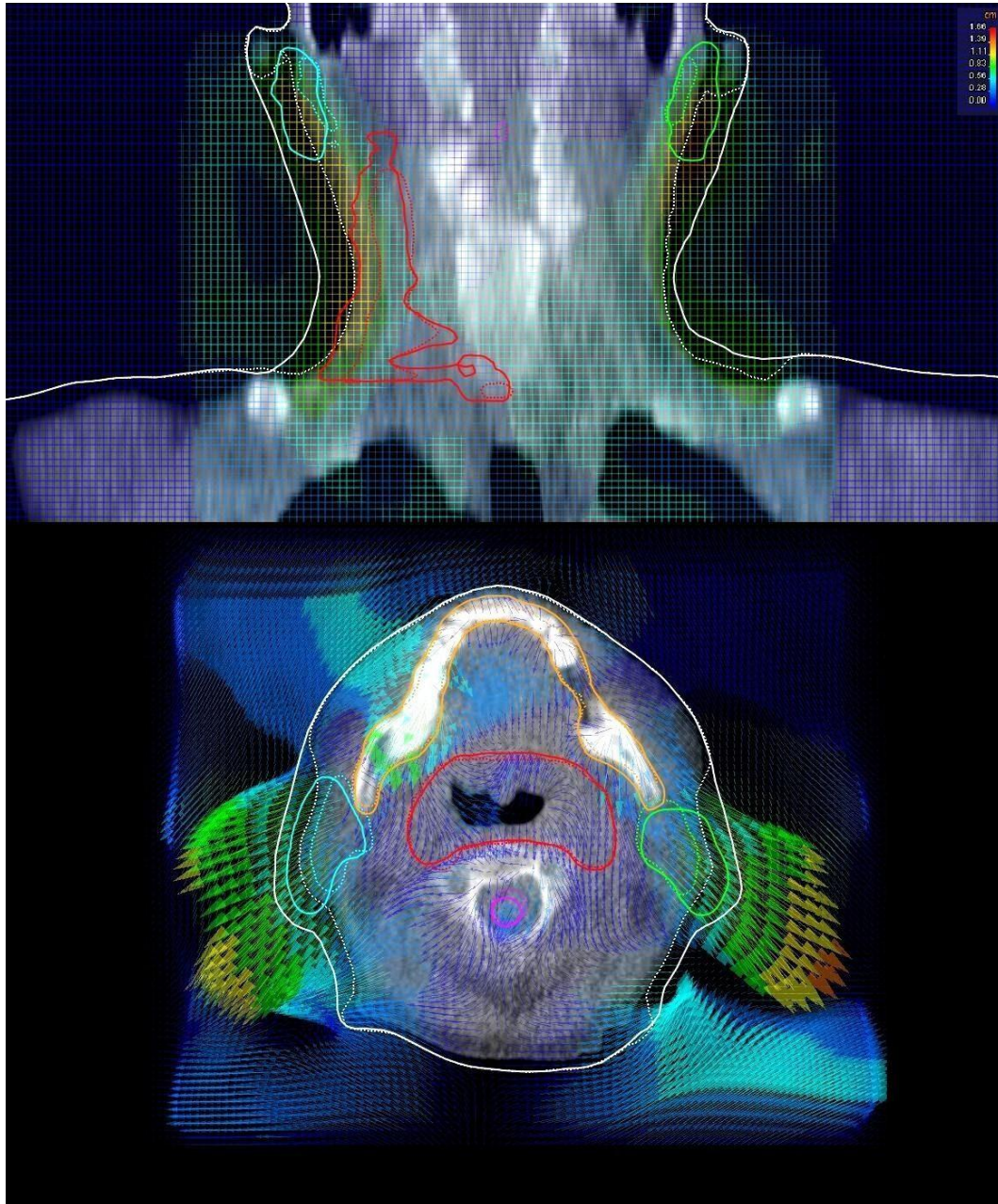


Figura 5.2 Visione coronale e assiale di un paziente H&N con contorni originali (linee continue) e variazioni morfologiche (linee tratteggiate). Le ROI contornate (con i rispettivi colori) sono: *Parotide destra* (celeste), *Parotide sinistra* (verde), *Mandibola* (giallo), *Midollo* (viola) e *Target* (rosso). (*RayStation*)

Entrando più nello specifico dell'analisi, notiamo la presenza di una sola frequenza riconducibile all'*output case 3*, causata molto probabilmente da un *bias* dal software di deformazione e 2 conteggi appartenenti alla casistica di *output* numero 4, entrambi relativi alla parotide sinistra. L'interpretazione di questi due casi può tuttavia essere molto differente; se infatti nel paziente test No.1 l'evento si manifesta alla seconda settimana di trattamento, nel paziente test No.2 esso è presente alla sesta. Un controllo incrociato (*multiple blind*) sulle altre ROI farebbe pensare nel primo caso ad un errore di posizionamento o ad una contornazione non corretta; mentre, nel caso relativo all'ultima settimana di trattamento, potrebbe essere ragionevole ipotizzare la presenza di un comportamento anatomico fuori dal comune. Un caso a parte è costituito dal paziente test No.4. Qui, infatti, tranne pochissimi casi di *matching* tra nuovi e vecchi dati, in tutte le ROI interessate dall'irraggiamento, sarebbe necessario un nuovo piano di trattamento.

5.1.2 Patologia ADK Prostatico

I risultati dei quattro pazienti test per l'ADK Prostatico sono riportati nelle seguenti tabelle riassuntive:

Week	Observed (no.)	ratio of points inside Cluster1 (non def) - no. (%)			ratio of points inside Cluster2 (def) - no. (%)			Similarity Index		Output Case
		green range	yellow range	red range	green range	yellow range	red range	Jaccard S.I.	Sorensen S.I.	
1	39 + 11	30 (77)	33 (85)	38 (97)	11 (100)	11 (100)	11 (100)	0,47 ± 0,21	0,59 ± 0,29	1
2	40 + 10	30 (75)	38 (95)	40 (100)	8 (80)	10 (100)	10 (100)	0,43 ± 0,19	0,57 ± 0,22	1
3	40 + 10	33 (83)	37 (93)	38 (95)	9 (90)	10 (100)	10 (100)	0,36 ± 0,18	0,51 ± 0,23	1
4	39 + 11	30 (77)	38 (97)	39 (100)	8 (73)	11 (100)	11 (100)	0,41 ± 0,19	0,55 ± 0,19	1
5	29 + 21	26 (90)	29 (100)	29 (100)	19 (90)	20 (95)	21 (100)	0,45 ± 0,21	0,57 ± 0,27	1
6	26 + 14	18 (69)	24 (92)	25 (96)	12 (86)	14 (100)	14 (100)	0,44 ± 0,17	0,59 ± 0,24	1

Tabella 5.5 Output paziente test No.1 (ADK Prostatico)

5 Risultati e criticità in ambito clinico

Week	Observed (no.)	ratio of points inside Cluser 1 (non def) - no. (%)			ratio of points inside Cluster 2 (def) - no. (%)			Similarity Index		Output Case
		green range	yellow range	red range	green range	yellow range	red range	Jaccard S.I.	Sorensen S.I.	
1	34 + 16	30 (88)	32 (94)	33 (97)	15 (94)	16 (100)	16 (100)	0,61 ± 0,28	0,72 ± 0,25	1
2	30 + 20	25 (83)	30 (100)	30 (100)	17 (85)	19 (95)	19 (95)	0,49 ± 0,19	0,64 ± 0,19	1
3	32 + 18	32 (100)	32 (100)	32 (100)	13 (72)	18 (100)	18 (100)	0,36 ± 0,11	0,51 ± 0,23	1
4	38 + 12	29 (76)	35 (92)	38 (100)	10 (83)	12 (100)	12 (100)	0,41 ± 0,19	0,55 ± 0,19	1
5	29 + 21	28 (97)	29 (100)	29 (100)	18 (86)	19 (90)	20 (95)	0,45 ± 0,21	0,57 ± 0,27	1
6	53 + 17	40 (75)	43 (81)	49 (92)	15 (88)	17 (100)	17 (100)	0,45 ± 0,24	0,59 ± 0,24	1

Tabella 5.6 Output paziente test No.2 (ADK Prostatico)

Week	Observed (no.)	ratio of points inside Cluser 1 (non def) - no. (%)			ratio of points inside Cluster 2 (def) - no. (%)			Similarity Index		Output Case
		green range	yellow range	red range	green range	yellow range	red range	Jaccard S.I.	Sorensen S.I.	
1	26 + 24	24 (92)	26 (100)	26 (100)	15 (63)	20 (83)	20 (83)	0,67 ± 0,27	0,77 ± 0,25	1
2	35 + 15	31 (89)	32 (91)	32 (91)	7 (47)	13 (87)	13 (87)	0,43 ± 0,19	0,57 ± 0,22	2
3	33 + 17	30 (91)	31 (94)	32 (97)	15 (88)	16 (94)	16 (94)	0,36 ± 0,18	0,51 ± 0,23	1
4	41 + 9	26 (63)	33 (80)	38 (93)	5 (56)	8 (89)	8 (89)	0,29 ± 0,12	0,44 ± 0,15	2
5	40 + 10	32 (80)	37 (93)	38 (95)	8 (80)	9 (90)	9 (90)	0,45 ± 0,21	0,57 ± 0,27	1
6	33 + 7	25 (76)	31 (94)	33 (100)	7 (100)	7 (100)	7 (100)	0,43 ± 0,19	0,55 ± 0,22	1

Tabella 5.7 Output paziente test No.3 (ADK Prostatico)

Week	Observed (no.)	ratio of points inside Cluser 1 (non def) - no. (%)			ratio of points inside Cluster 2 (def) - no. (%)			Similarity Index		Output Case
		green range	yellow range	red range	green range	yellow range	red range	Jaccard S.I.	Sorensen S.I.	
1	17 + 15	15 (88)	16 (94)	17 (100)	9 (60)	12 (80)	15 (100)	0,62 ± 0,31	0,73 ± 0,29	2
2	36 + 14	34 (94)	35 (97)	35 (97)	5 (36)	13 (93)	14 (100)	0,41 ± 0,15	0,56 ± 0,16	2
3	35 + 15	27 (77)	34 (97)	35 (100)	6 (40)	11 (73)	12 (80)	0,36 ± 0,18	0,51 ± 0,23	2
4	22 + 28	14 (64)	20 (91)	21 (95)	13 (46)	21 (75)	26 (93)	0,28 ± 0,14	0,42 ± 0,17	2
5	28 + 22	21 (75)	28 (100)	28 (100)	12 (55)	21 (95)	22 (100)	0,45 ± 0,31	0,57 ± 0,27	2
6	32 + 18	25 (78)	30 (93)	32 (100)	11 (61)	15 (83)	17 (94)	0,34 ± 0,25	0,47 ± 0,22	1

Tabella 5.8 Output paziente test No.4 (ADK Prostatico)

Come per i pazienti discussi precedentemente, anche per i quattro pazienti test di questa regione anatomica, gli output sono stati calcolati in base alla combinazione dei nuovi punti, compresi nei rispettivi cluster di deformazione. È emerso che la maggior parte dei casi è in linea con il comportamento dei precedenti pazienti affetti da adenocarcinoma prostatico, su cui è stato allenato l'algoritmo, senza individuare una precisa dipendenza temporale dalle settimane di trattamento. I dati riportati sono mediati, per singolo paziente, su tutte le ROI del distretto interessato.

La Figura 5.3 riassume graficamente i conteggi dei pazienti test discriminandoli per tipo di uscita. Anche per questo tipo di tumore, i due casi di output che emergono dall'analisi media sono il primo e secondo. Nella fattispecie,

ci sono tre pazienti in linea con il *gold standard* ed uno che richiederebbe un consulto nella prima, terza e quinta settimana; nella seconda e quarta settimana ci sono due conteggi sia per l'*output case 1* che per l'*output case 2*; mentre nell'ultima settimana di trattamento tutti i pazienti di test sembrerebbero mostrare un andamento medio in linea con i pazienti di *learning*, sia per quanto riguarda i dati non deformati che per quelli deformati.

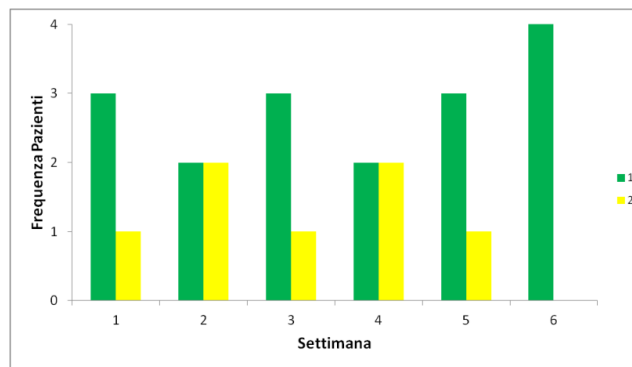


Figura 5.3 Frequenza dei pazienti test (divisi per *Output Cases*) vs. Settimane (ADK Prostatico)

Trattandosi di una regione caratterizzata dalla presenza di organi cavi come retto e vescica, è ragionevole supporre che la mancanza di una dipendenza temporale sia dovuta principalmente alla grande variabilità intrinseca di questi organi. La morfologia e l'eventuale traslazione verso regioni di *hot* o *cold spot* sono quindi imputabili alle singole condizioni dei pazienti che potrebbero presentarsi alla seduta di terapia con un grado variabile di preparazione.

Un esempio sperimentale di quanto detto è la Figura 5.4 in cui viene riportata la visione sagittale di un paziente test affetto da ADK Prostatico in cui si ha la sovrapposizione dei contorni originali (linee continue) e dei contorni adattivi (linee tratteggiate). Oltre alle deformazioni volumetriche relative al retto, si nota per la vescica una diminuzione rilevante di volume rispetto alle dimensioni

relative al giorno di pianificazione, sottolineata dalla presenza dei vettori di campo orientati verso il bordo contornato manualmente.

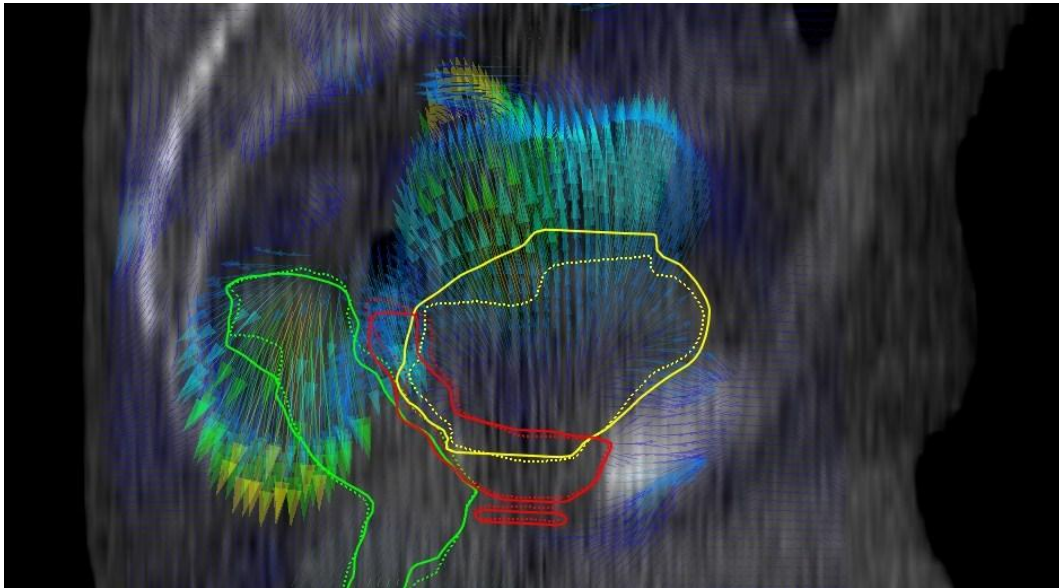


Figura 5.4 Visione sagittale di un paziente ADK Prostatico con contorni originali (linee continue) e variazioni morfologiche (linee tratteggiate). Le ROI contornate (con i rispettivi colori) sono: *Vescica* (giallo), *Retto* (verde) e *Target* (rosso). (RayStation)

Poiché la percentuale di pazienti test per i quali si riuscirebbe ad essere predittivi non è risultata mai inferiore al 50 %, probabilmente per i trattamenti radioterapici di questa regione anatomica ci si potrebbe in futuro focalizzare meglio su quello che è l'andamento medio dei pazienti analizzati, per individuare dei *threshold* di accettazione di variabilità più restrittivi rispetto all'andamento medio.

Analizzando i risultati specifici per singole ROI (riportati in Appendice A.7 dei pazienti test affetti da ADK Prostatico, il *CTV* e le *teste femorali* presentano una buona correlazione con i cluster, sia per quanto riguarda la serie di dati non deformati che per quelli deformati. Gli organi maggiormente variabili

sono risultati invece il *retto* e la *vescica*. Com'era presumibile aspettarsi, si è manifestata un'accettabile inclusione dei dati relativi al trattamento pianificato sulla prima CT per le dosi e volumi non deformati, mentre i valori deformati sono spesso risultati all'esterno dei range di accettazione. Le simulazioni con tecniche di Adaptive RT risultano quindi vantaggiose per queste tipologie di organi maggiormente variabili, apportando un'ulteriore informazione, che resterebbe celata nella prassi standard.

Per quanto riguarda i singoli output fuori dal comune, sono in generale presenti quattro *output case 3*, riconducibili ad un *bias* nel software, così ripartiti: vescica del paziente test No.1 alla quinta settimana; testa femorale sinistra del paziente test No.3 alla quarta settimana; CTV e testa femorale sinistra del paziente test No.4 alla quarta e sesta settimana. Due sono invece i conteggi di *output case 4*, entrambi relativi alla testa femorale sinistra del paziente test No.4. Il segnale di warning è dato dalla non clusterizzazione dei nuovi dati in entrambi i macrogruppi. Un *multiple blind* sulle altre ROI del medesimo paziente nelle settimane di interesse, mostra andamenti in linea con entrambe le clusterizzazioni. Considerando poi che per l'intero trattamento non è presente neanche un *output case 1* per la testa femorale sinistra, è probabile che tali errori non derivino da una variazione anatomica della ROI durante la terapia (tra l'altro poco probabile, data la consistenza dell'organo), ma da un *mismatching* dovuto magari ad un contornamento non ottimale o ad un errore sistematico nel posizionamento del paziente sul lettino, in maniera tale da generare una scorretta centratura tra kVCT e MVCT.

5.2 *Similarity Index*

Una volta che l'algoritmo di *clustering* ha processato il dataset e ha ottenuto una partizione dei dati in input, un quesito fondamentale è: quanto bene tale partizione separa i dati? Questa domanda è importante per due ragioni. Prima di tutto, perché l'esatto numero di partizioni (K) in cui dividere i dati non è spesso noto a priori (non è il caso del raggruppamento analizzato). In secondo luogo, bisogna sempre tener presente che un algoritmo ottimale di *clustering* non esiste. Differenti algoritmi o anche differenti configurazioni dello stesso algoritmo producono differenti partizioni (in base al livello di dettagli che definiscono i singoli gruppi) e nessuno di essi è il migliore in tutte le situazioni^[40].

Per dare consistenza alle informazioni visive che emergono dal processo di *clustering*, si è deciso di andare a quantificare il grado di raggruppamento dei due insiemi mediante *Similarity Index* (SI) con le formule classiche di Jaccard e Sørensen^[38]. Entrambi gli indici utilizzati dipendono da tre semplici conteggi di incidenza: il numero di specie condivise dai due macrogruppi (A) e il numero di specie contenute esclusivamente nel primo (B) e nel secondo insieme (C).

		Gruppo 2	
		Presenza	Assenza
Gruppo 1	Presenza	A	B
	Assenza	C	-

Tabella 5.9 Conteggi di incidenza fra 2 gruppi

Assumendo che gli elementi nel Gruppo1 siano S_1 , S_2 quelli nel Gruppo2 ed il numero di elementi condivisi sia S_{12} , i conteggi di incidenza della Tabella 5.9 possono essere riscritti nel seguente modo $A = S_{12}$, $B = S_1 - S_{12}$ e $C = S_2 - S_{12}$, ottenendo le seguenti formule:

$$J_{S.I.} = \frac{A}{A+B+C} = \frac{S_{12}}{S_1+S_2-S_{12}} \quad (5.1)$$

$$S_{S.I.} = \frac{2A}{2A+B+C} = \frac{2S_{12}}{S_1+S_2}. \quad (5.2)$$

I coefficienti di similarità forniscono una misura del grado di somiglianza fra osservazioni ed hanno valori che variano nell'intervallo compreso fra 0 ed 1. Tali valori-limite corrispondono, rispettivamente, al caso di osservazioni del tutto disgiunte, prive di elementi comuni, ed al caso di osservazioni che soddisfano pienamente il criterio utilizzato per misurare la similarità (il che non implica che si tratti di osservazioni quantitativamente identiche fra loro).

Dalle analisi svolte sui pazienti di test H&N è emerso che, nelle prime settimane di trattamento, i valori dei SI sono risultati superiori a 0,50, mostrando in generale una decrescita monotona fino a valori intorno a 0,30. Tale risultato è una conferma di quanto visto graficamente nella *Fase I* dell'algoritmo. Nelle prime settimane, non essendoci rilevanti differenze tra le due tipologie di trattamento, i cluster presentano un'intersezione non vuota. Con l'avanzare del trattamento di terapia, le ROI saranno sempre più caratterizzate da variazioni volumetriche e dosimetriche che allontaneranno i centroidi dei due cluster. Inevitabilmente, il numero di dati compresi tra i due gruppi tenderà a zero con l'evoluzione temporale (si prenda come esempio la Figura 4.11).

In Figura 5.5 è riportato l'andamento dei due *Similarity Index* per i pazienti di test, mediato per le ROI considerate, del distretto testa e collo. Una prima osservazione inerente a questo grafico è che l'andamenti dei due SI sembrerebbe solamente “*shiftato*”. Come visto dalla (5.1), il coefficiente di Jaccard misura la similarità tra insiemi campionari ed è definito come la dimensione dell'intersezione, divisa per la dimensione dell'unione degli insiemi

campionari. Rispetto a quest'ultimo, il coefficiente di Sørensen attribuisce un peso doppio ai dati in compartecipazione. Nel caso del confronto fra liste di specie, che rappresenta il tipico ambito di applicazione di queste misure di similarità, esso enfatizza il criterio di asimmetria assegnando un peso doppio ai casi di co-presenza. A causa della natura aleatoria del dato di assenza, che spesso è dovuto al sottodimensionamento del campione prelevato, questi ultimi rappresentano i soli casi certi di concordanza.

La seconda osservazione è che, sebbene sia un andamento medio, si nota un calo netto tra la 3 e 4 settimana di circa un 25 %. Tale dato rappresenta un'ulteriore evidenza sperimentale di quanto già trovato in precedenza e cioè del fatto che un intervento di ripianificazione sarebbe necessario dopo le 3 settimane di tomoterapia.

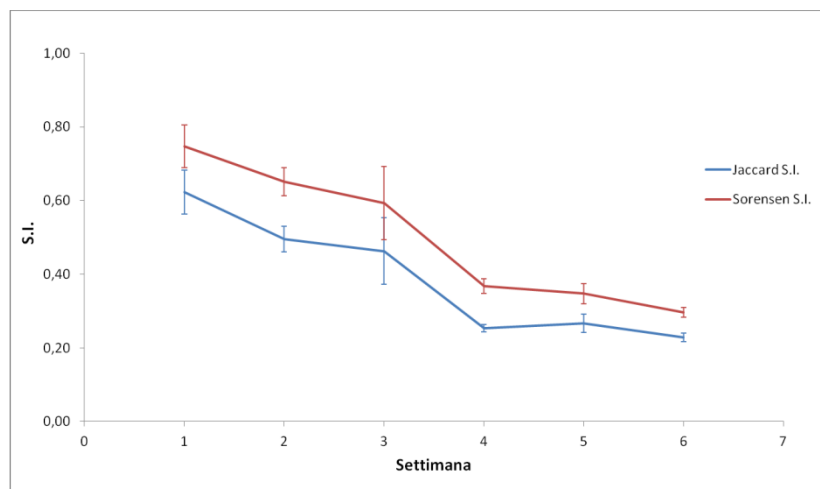


Figura 5.5 SI vs. Settimane (H&N)

Nelle prime settimane di trattamento, i dati risultano abbastanza vicini, così che lo stesso classificatore potrebbe avere problemi a classificarli correttamente. Si potrebbe pensare di impiegare i SI per quantificare una sorta di “indice di qualità del trattamento standard”. Più i cluster sono vicini, più il *gold*

standard attuale è accettabile. Se si analizzano i dati per singola ROI, infatti, per i target tumorali e gli OAR “più statici” come *midollo* e *mandibola* i SI mostrano una buona correlazione dei dati di test, sia per quanto riguarda la serie deformata che non deformata; sintomo che le deformazioni potrebbero non essere utili. Per quanto riguarda le *parotidi*, valori inizialmente elevati dei SI tendono progressivamente a zero in tutti i pazienti di test, sottolineando così un progressivo allontanamento e quindi una differenziazione sistematica dei due cluster; suggerendo la necessità di inserire almeno un intervento di revisione (collocabile generalmente durante la quarta settimana di trattamento) per ridurre possibili danni post-terapia (xerostomia).

Per quanto riguarda i pazienti test per l’ADK Prostatico, l’andamento complessivo dei SI in funzione delle settimane di terapia è riportato in Figura 5.6:

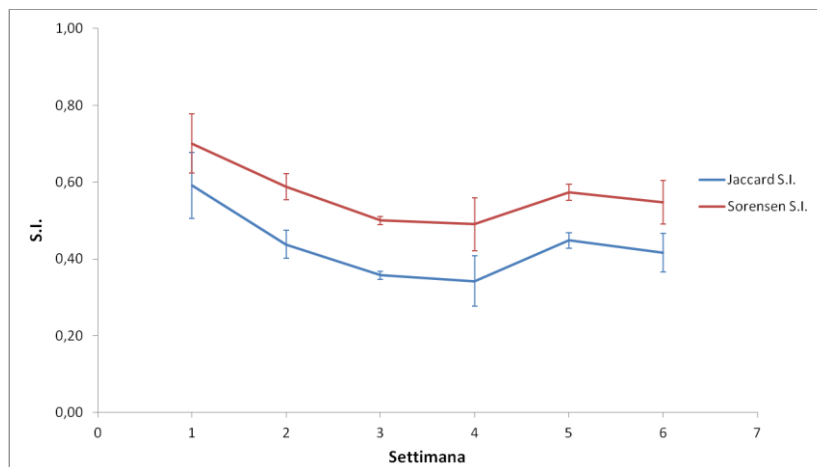


Figura 5.6 SI vs. Settimane (ADK Prostatico)

Come per la regione testa-collo, l’andamento dei SI, per le prime quattro settimane di irraggiamento è decrescente, sia per la formula di Jaccard che per quella di Sørensen. I cluster, inizialmente caratterizzati da un’apprezzabile intersezione, tendono ad allontanarsi delineando in maniera più netta i due gruppi relativi al trattamento standard e Adaptive RT. Nelle ultime due settimane, a

differenza dei pazienti H&N, i valori di tali indici tendono leggermente a salire. Il risultato precedentemente ottenuto mediante i quattro diversi casi di output in uscita dal classificatore, viene qui ribadito. Per regioni anatomiche caratterizzate da organi come *retto* e *vescica*, non è identificabile un'immediata dipendenza temporale di V e D nel corso del trattamento. Il *noise*, caratteristico di tali OAR, genera una maggiore dispersione di punti, che andrà ad aumentare i conteggi dei campioni in compartecipazione tra i due macrogruppi, aumentando i valori dei due indici di similarità. Anche in questo caso, gli andamenti dei SI sembrano solamente *shiftati* di un 10 ÷ 15 %, a seconda della modalità di calcolo utilizzata: Jaccard oppure Sørensen.

5.3 *Eligible organs per Adaptive RT*

Dalle analisi svolte, quello che è emerso essere evidente è la sistematica variazione di volume e posizione delle ROI durante il trattamento tomoterapico, con conseguente migrazione di porzioni di organi verso zone con differente valore di dose rispetto all'iniziale piano di trattamento. Fra i differenti distretti anatomici studiati in questo lavoro, gli organi maggiormente soggetti a deformazioni morfodosimetriche sono le ghiandole parotidiche. Entrambe le *parotidi*, con l'avanzamento della terapia, hanno infatti mostrato una progressiva divergenza (sia in termini di V che di D) dai valori pianificati.

Una prova sperimentale dell'affermazione fatta è riportata in Figura 5.7. Il software, mediante griglia *mesh*, genera una ricostruzione 3D del distretto anatomico e, mediante scale colori, va ad associare tonalità sempre più vive in presenza di deformazioni anatomiche. A tal proposito, fra le ROI della regione testa-collo, le ghiandole parotidiche risultano oggettivamente più sensibili a variazioni morfologiche.

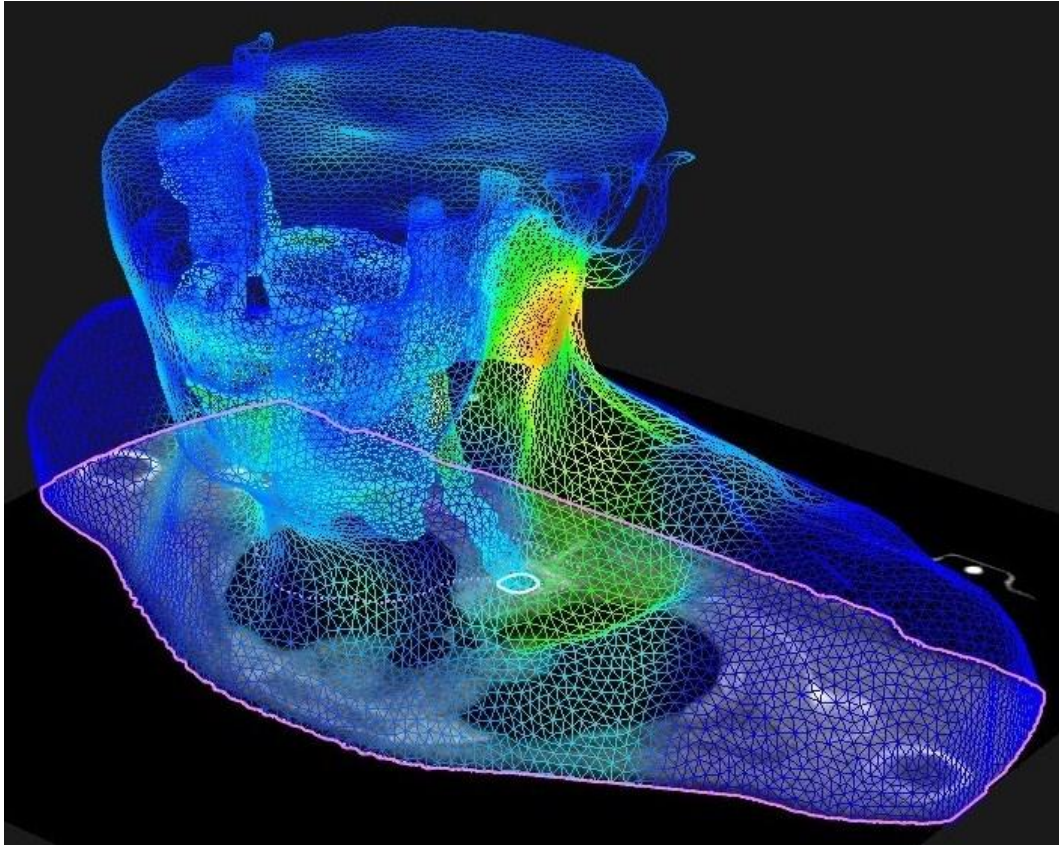


Figura 5.7 Ricostruzione 3D della regione H&N mediante griglia *mesh* (*RayStation*)

Per generare automaticamente i contorni delle strutture in tempo reale, sono state utilizzate le deformazioni ibride sulle immagini MVCT. Significative derive non programmate non sono, tuttavia, facilmente ridimensionabili, senza una rivalutazione del piano di trattamento. Fondamentale diviene la programmazione mirata di un eventuale intervento consultivo per decidere quando intervenire con una modifica del piano, allo scopo di compensare le deformazioni e possibili derive verso zone di *hot spot*. Un'azione di questo tipo comporterebbe un ulteriore valore aggiunto rappresentato da una più accurata determinazione degli effetti legati al rapporto V/D per le strutture radiosensibili coinvolte, stimate fino a quel momento in base alle informazioni del piano iniziale.

5.3.1 *Moving Average*

La *Moving Average* (MA) è, in statistica, un indicatore per analisi di serie storiche. Un ramo in cui questa analisi è particolarmente indicata è l'analisi tecnica che si occupa dello studio dei prezzi dei mercati finanziari nel tempo, allo scopo di prevederne le tendenze future. Scopo delle medie mobili è quello di ridurre al minimo le fluttuazioni dei prezzi, al fine di depurare le quotazioni dalle distorsioni derivanti dal rumore dei mercati, rendendo la tendenza più regolare e di più chiara interpretazione.

Essendo un indicatore di *trading system* di tipo *trend following*, si è utilizzata la funzione della MA per seguire l'andamento delle ROI dei pazienti trattati con tomotherapy, per rivelare eventuali momenti di escalation nelle dosi e volumi in questione. Il metodo di utilizzo considera le medie mobili come vere e proprie resistenze e supporti dinamici¹³, tale che il punto in cui la MA “taglia o incrocia” la serie temporale, indica il momento di cambiare trend per l'orizzonte temporale definito dal dominio.

Lo strumento di analisi consente di proiettare valori nel periodo di previsione sulla base del valore medio della variabile, calcolata su un numero specifico di periodi precedenti. Ciascun valore di previsione si basa sulla seguente formula:

$$MA_{(t+1)} = \frac{1}{P} \sum_{i=1}^N f_{t-i+1} \quad (5.3)$$

dove P è il numero di periodi precedenti da includere nella media mobile, f_i è il valore effettivo nel momento i ed MA_i è il valore previsto nel momento i .

¹³ *Supporto*: livello di prezzo sotto il quale la quotazione del titolo ha difficoltà a scendere (è un limite inferiore). Se il prezzo scende al di sotto del supposto e ad un successivo rialzo non dovesse recuperare, è molto probabile che si abbiano ulteriori ribassi nelle quotazioni.
Resistenza: livello di prezzo sopra il quale la quotazione del titolo ha difficoltà a salire (è un limite superiore). Se l'interesse del mercato sul titolo aumenta e la pressione sull'acquisto supera quella sulla vendita, il prezzo sale con probabili aumenti delle quotazioni.

Il periodo (P) utilizzato è un parametro fondamentale, da valutare correttamente, poiché influisce notevolmente sui valori generati.

- *Periodo basso* genererà una MA più vicina ai valori sperimentali e avrà come conseguenza una maggiore tempestività, ma anche un maggior numero di falsi segnali in presenza di *spike*;
- *Periodo alto* avrà in uscita una linea più smussata che dovrebbe avvicinarsi maggiormente ad un andamento teorico, ma sarà anche più lenta a seguirne l'andamento. Questo tipo di scelta sul periodo genera un funzione che tende a smorzare l'erraticità dei dati; e l'effetto è tanto più evidente quanto maggiore è il numero di eventi inclusi nel calcolo.

Il problema della scelta del periodo viene parzialmente superato utilizzando una combinazione di due MA: lenta e veloce, dove i segnali operativi vengono forniti all'incrocio tra le due curve (doppio *crossover*).

- Quando la media generata da un periodo minore incrocerà al rialzo quella con periodo maggiore, verrà generato un suggerimento di “acquisto”;
- Quando la media generata da un periodo minore sarà tagliata al ribasso da quella con un periodo maggiore, verrà generato un suggerimento di “vendita”.

Considerando la durata dei trattamenti e la suddivisione del dataset utilizzata nelle precedenti analisi, si è deciso di fissare il periodo minore e maggiore rispettivamente a 3 e 5 giorni di terapia. Nella Figura 5.8 Figura 5.9 sono riportati gli andamenti delle due medie mobili, sovrapposte al semplice andamento medio sulla totalità dei pazienti, per i volumi e dosi della parotide destra.

5 Risultati e criticità in ambito clinico

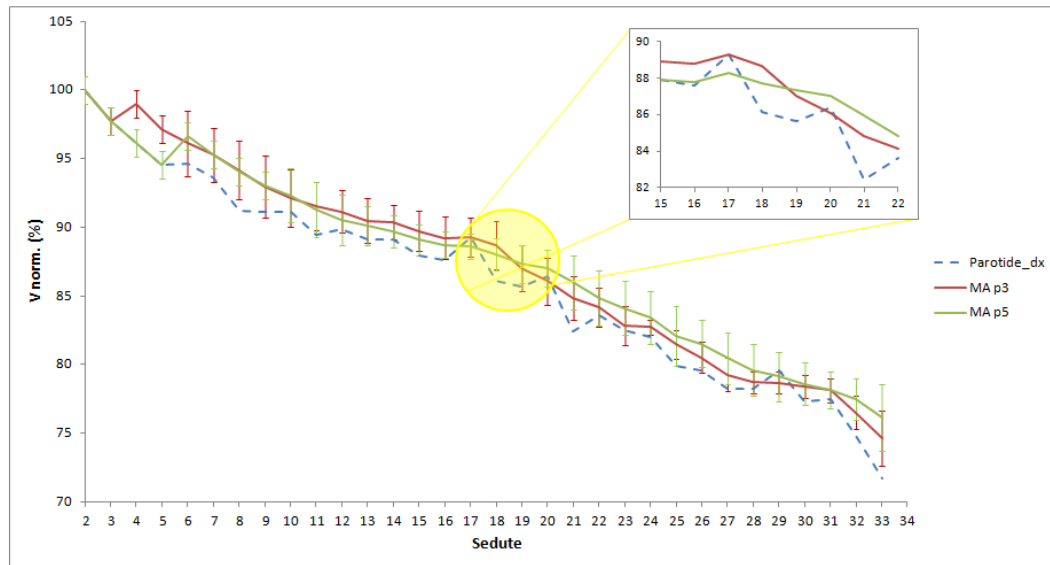


Figura 5.8 Moving Average ($P = 3$ e 5 gg) Volume vs. Sedute (Parotide dx)

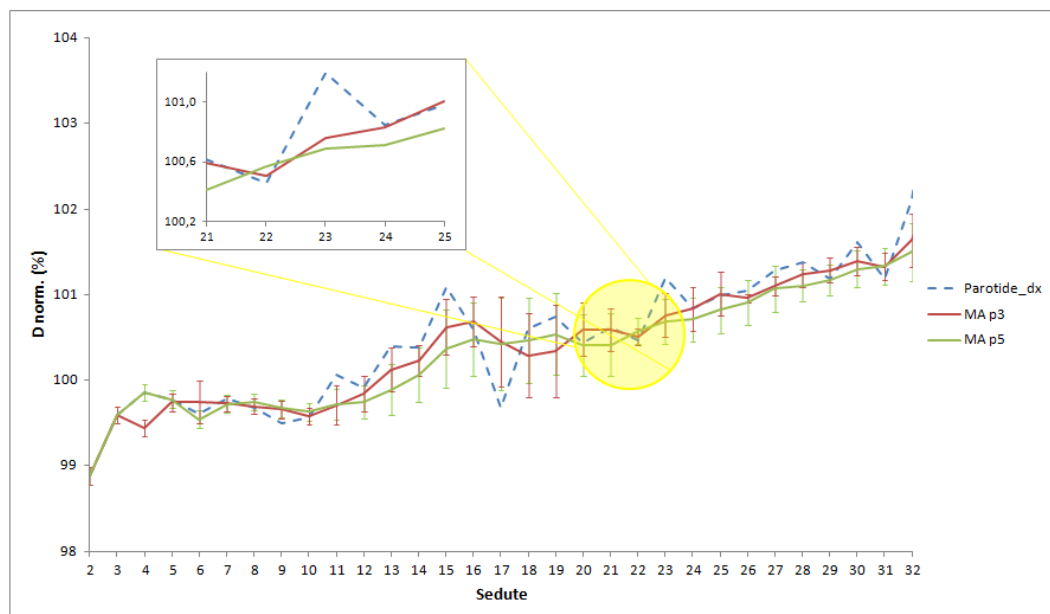


Figura 5.9 Moving Average ($P = 3$ e 5 gg) Dose vs. Sedute (Parotide dx)

Nel primo caso, è possibile notare la presenza di un andamento al ribasso nel giorno di trattamento No.19. Da quel momento in poi, l'analisi mediante MA suggerisce una continua decrescita dei volumi normalizzati delle parotidi. Da tale seduta in avanti, la curva con periodo di 3 giorni (in rosso) risulta difatti sistematicamente al di sotto di quella con periodo settimanale (in verde).

Nel caso del grafico delle dosi, tra le sedute No. 22 e 23, è invece individuabile un incrocio al rialzo della curva a periodo minore, rispetto a quella con periodo di 5 giorni, che verrà mantenuto fino al termine del trattamento radioterapico. In realtà, già dopo la seconda settimana, è presente una tendenza al rialzo, la quale però rientra nella seduta No.17.

In entrambe le situazioni, l'analisi mediante MA individua per le parotidi due possibili momenti di inversione di trend: nel primo grafico, una decrescita dei volumi; nel secondo caso, un aumento della dose media. Tale risultato è in linea con quanto osservato precedentemente, poiché inquadra un possibile intervento di ripianificazione in un intervallo temporale individuabile nella seconda metà della quarta settimana di trattamento.

Prendendo in considerazione lavori in letteratura che hanno mostrato risultati molto simili, è stato effettuato uno studio, condotto da Nishi et al.^[20], per mettere in luce i benefici della ART in trattamenti multi-step per tumori alla zona H&N. Per evitare rischi dovuti a variazioni di distribuzione di dose, una kVCT è stata effettuata prima di procedere con il rilascio di dosi e un'altra tra la terza e quarta settimana di trattamento. Sulle basi dei lavori di Schwartz et al.^[43,44], è stato realizzato uno studio prospettico per ART, che ha mostrato la necessità di una ripianificazione per la totalità dei pazienti ed un'ulteriore programmazione su kVCT per il 36 % di essi, individuando variazioni anatomiche significative durante la quarta settimana di trattamento.

Un suggerimento di ripianificazione in corso di trattamento può essere stimato anche dalla relazione dose/effetto per quanto riguarda la funzionalità degli organi dopo la terapia. A tale proposito, uno studio condotto da Hunter et al.^[42] ha mostrato una diminuzione nella salivazione delle parotidi e uno spostamento mediale, associati ad un incremento di dose fornita, rispetto a quanto prescritto per i suddetti organi. A distanza di 3 mesi dall'inizio del trattamento radioterapico, il *flow rate* delle parotidi è passato da 0,41 a 0,19 cc/min, con un andamento esponenziale decrescente stimato, in funzione della dose media rilasciata.

Ulteriori prove sperimentali a favore dell'utilizzo di un trattamento a due step sono i risultati ottenuti dal lavoro di Ahn et al.^[45]. Per comparare i danni radiobiologici indotti da irraggiamento frazionato, alcuni pazienti sono stati sottoposti a trattamenti IMRT con due step di pianificazione. Dopo due anni dal trattamento, non è stata riscontrata alcuna sindrome xerostomica superiore al 2° grado, a differenza della tipica incidenza dei trattamenti standard, stimata del 20÷30 %.

5.3.2 Best range di variazione volumetrica

Dalle analisi precedenti, dal momento in cui i *constraints* potrebbero non essere più accettabili, si è cercato di estrapolare il valore della frazione in cui inquadrare una possibile ripianificazione. Ricordando però che si ha a che fare con pazienti, caratterizzati da una propria storia clinica e da caratteristiche morfologiche uniche, potrebbe anche essere interessante capire qual è il volume ottimale di un determinato organo, che ottiene i migliori benefici dalla tecnica di Adaptive RT.

Focalizzando l'attenzione sulle ghiandole parotidiche, in Tabella 5.10 è riportata un'analisi che individua la percentuale media di variazione del volume

con relativo errore, in funzione delle classi di parotidi (in cc) a inizio trattamento e delle dosi (in Gy) a cui sono state irraggiate.

Volume (cc)	Conteggi	Dose (Gy)				
		0-10	10-20	20-30	30-40	>50
10-20	14		(-11,5 ± 4,5)%	(-12,6 ± 5,6)%	(-8,4 ± 3,3)%	(-25,3 ± 5,9)%
20-30	18	(-5,9 ± 2,4)%	(-12,9 ± 5,9)%	(-13,2 ± 3,2)%	(-7,9 ± 2,2)%	
30-40	12	(-6,7 ± 2,1)%	(-19,3 ± 4,7)%	(-17,8 ± 5,2)%	(-16,6 ± 4,3)%	(-7,9 ± 2,7)%
>40	2	(-7,4 ± 3,2)%				

Tabella 5.10 Variazione percentuale di volume (Parotide dx e sx)

Nel caso interventi di ripianificazione non siano disponibili per la totalità dei pazienti (per i motivi logistici discussi precedentemente), quest'analisi estrapola il valore di volume che, soggetto ad una determinata dose, presenta una maggiore divergenza dal valore iniziale, candidandolo così come caso di maggiore interesse. Nella fattispecie, considerando i 23 pazienti testa e collo analizzati in questo lavoro, le coppie di parotidi che sembrerebbero caratterizzate da una maggiore diminuzione percentuale rispetto alle condizioni iniziali sono quelle con un volume iniziale compreso tra i 10 e 20 cc, irraggiate con una dose complessiva maggiore di 50 Gy. Essendo sottoposte al più elevato intervallo di dose riscontrato per tali organi, è infatti riscontrabile una diminuzione media di V superiore al 25 %.

Osservando le deviazioni standard in tabella, si notano errori dello stesso ordine di grandezza dei valori medi. Tale dispersione è giustificabile considerando che la totalità di pazienti H&N post-processati viene in quest'ultima analisi ulteriormente frazionata, sia per classi di volumi che per classi di dosi, presentando un numero di conteggi, per ciascuna intersezione, ancora poco significativo dal punto di vista statistico. Un ulteriore risultato grafico è ottenuto in Figura 5.10:

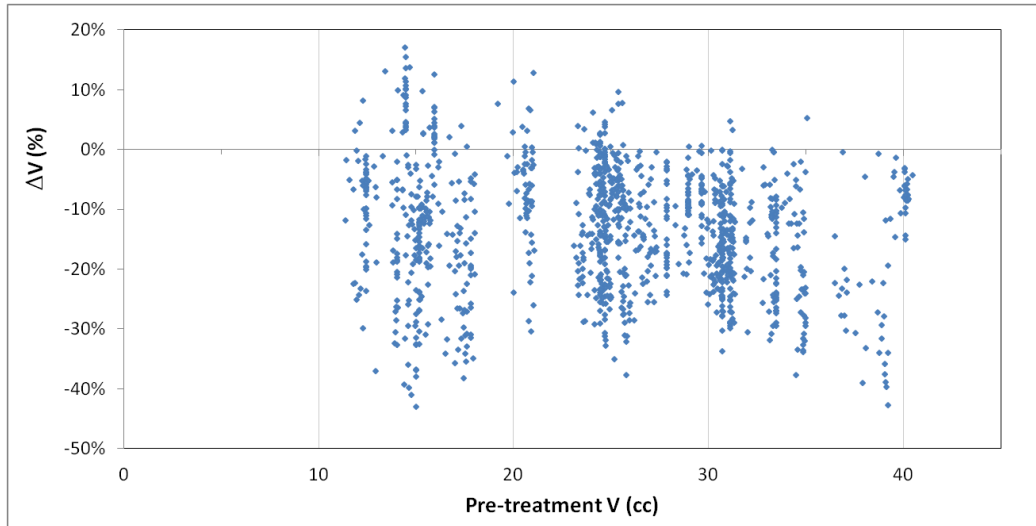


Figura 5.10 Variazione percentuale vs. Volume iniziale (Parotide dx e sx)

Graficando il $\Delta V(\%)$ vs. $V(\text{cc})$, in funzione all'addensamento dei punti, si ottiene un riscontro immediato, relativamente ai volumi iniziali delle parotidi (in cc), maggiormente soggetti a variazioni durante l'intero ciclo di terapia. Anche in questa situazione, sarebbe ottenibile una maggiore densità dello *scatter plot* in seguito ad una maggiore numerosità del campione studiato. Questo rappresenta uno degli obiettivi che ci si prospetta di ottenere in un lavoro futuro.

Conclusioni

Modifiche morfologiche del paziente e alterazioni volumetrico-spaziali di OAR e target tumorali durante trattamenti tomoterapici possono alterare la distribuzione di dose inizialmente pianificata, divenendo causa di possibili recidive o di tossicità a breve/lungo termine. Nell'ambito di metodologie radioterapiche di *organ motion*, gli algoritmi di registrazione ibrida e le analisi predittive permettono di quantificare la divergenza dal piano di terapia e di individuare il periodo statisticamente favorevole per un'eventuale ripianificazione del trattamento.

L'utilizzo di tecniche avanzate di *imaging on-board* (quali MVCT) ha evidenziato una differenza intrinseca dovuta esclusivamente alle diverse tecniche di imaging. È infatti emerso che la minore qualità da cui sono affette le immagini terapeutiche rispetto alle kVCT di pianificazione comporta differenze volumetriche sistematiche dell'ordine del 4 %.

Le analisi probabilistiche e le tabelle predittive (*nomogrammi*) sviluppate hanno quantificato, per ogni ROI, la divergenza settimanale delle due tipologie di piani, individuando la percentuale di pazienti caratterizzata da precise variazioni in termini di dose e volume, avvalorando conseguentemente l'idea della necessità di valutare la collocazione di interventi di ripianificazione in corso di terapia.

Sono inoltre emersi dalla *Cluster Analysis* risultati relativi all'utilità e applicabilità in ambito clinico delle tecniche tomoterapiche di ART. In seguito alla fase di apprendimento, l'algoritmo implementato è stato validato su 8 pazienti test in corso di terapia. In particolare, per la regione H&N la quasi totalità dei nuovi pazienti è risultata in linea con l'andamento medio dei pazienti precedentemente analizzati per circa metà trattamento; nel caso dell'ADK

Prostatico, è emerso un *matching* migliore con i dati di *learning*, senza evidenza di una netta dipendenza temporale.

Individuando, nella totalità dei pazienti sottoposti a trattamenti di radioterapia, un sottogruppo caratterizzato da variazioni volumetriche e/o dosimetriche inaccettabili, il valore aggiunto delle tecniche di Adaptive RT si propone come concretamente applicabile in ambito clinico.

Fra le diverse regioni anatomiche analizzate, l'utilizzo di tecniche di *warping* si è rivelata utile soprattutto per organi soggetti a variazioni temporali nel corso della terapia. In particolare, *ghiandole parotidiche* per il distretto H&N, *retto* e *vescica* per ADK Prostatico e *polmoni* per SBRT Polmonari sono risultati organi sensibili per lo studio e hanno generato interesse per la ricerca futura in ambito biomeccanico.

Indipendentemente dalla specifica patologia, l'utilizzo di tecniche di Adaptive RT ha infine permesso di stimare un intervallo temporale, individuabile generalmente nella quarta settimana di trattamento, in cui modificare i parametri fisico-dosimetrici di trattamento, in relazione alle variazioni riscontrate.

A fronte dei risultati emersi da questo studio, la necessità di seguire i pazienti nell'arco temporale diviene fondamentale, per far sì che le distribuzioni di dosi siano costantemente conformate ai target terapeutici, senza introdurre rischi aggiuntivi agli OAR.

Obiettivi realizzabili nel prossimo futuro sono l'incremento statistico dei dati analizzati mediante un database di pazienti in continuo aggiornamento e la possibilità di testare i comportamenti predittivi su target in movimento. Nella fattispecie, lo sviluppo in ambito biomeccanico di fantocci antropomorfi che simulino i processi di *organ deformation* diviene un'area di ricerca sperimentale che miri ad un costante incremento nell'accuratezza ed efficienza della pratica clinica, radioterapica e diagnostica.

Bibliografia

1. [I Numeri del Cancro in Italia 2013 2013] *I Numeri del Cancro in Italia 2013*, AIOM, CCM, AIRTUM.
2. [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.
3. Leo W R, *Techniques for Nuclear and Particle Physics Experiments*, Springer-Verlag.
4. [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.
5. Frapolli M, Tesi: *Il piano di trattamento come base per una terapia efficace*, SSMT Locarno, A.A. 2010/2011.
6. Gabriele P, *Radiobiologia: basi biologiche ed applicazioni cliniche*, SC Radioterapia IRCC Candiolo, Torino.
7. Fiore M, *Hypofractionation: Biological rationale and clinical application*, Radioterapia Oncologica Università Campus Bio-Medico, Roma.
8. Palta J R, *Dosimetric Characteristics of Clinical Photon Beams*, University of Florida - Department of Radiation Oncology Gainesville, Florida.
9. [Journal of the ICRU 2011] ICRU REPORT 85, *Fundamental quantities and units for ionizing radiation*, Oxford Journals, vol. 11 No 1.
10. Hartmann G H, *Clinical Treatment Planning in External Photon Beam Radiotherapy*, IAEA publication, 2012.
11. [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.
12. [van Herk 2012] van Herk M, *Improving precision in imaging and treatment*, Radiotherapy and Oncology, vol 102, suppl.1, 182.
13. [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.

14. [van Herk 2004] van Herk M, *Errors and margins in radiotherapy*, Seminars in Radiation Oncology, vol. 14, issue 1, 52-64.
15. [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.
16. [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.
17. [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.
18. [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.
19. [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.
20. [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.
21. Beale M H, Hagan M T, Demuth H B, *Neural Network Toolbox*, MathWorks 2013.
22. [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.
23. 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.
24. 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.
25. [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.

26. Sana D, Scotti F, *Corso di Reti neurali: Approfondimento*, Università degli Studi di Milano.
27. [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.
28. [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.
29. [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.
30. [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.
31. Marinoni A, Villani S, *Elementi di statistica medica ed epidemiologia per le professioni sanitarie-tecniche*, Università degli Studi di Pavia.
32. [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.
33. Verlato G, de Marco R, *Intervallo di Confidenza*, Univeristà degli Studi di Verona.
34. Scarpiniti M, *Neural Networks Lesson 5 – Cluster Analysis*, Università degli Studi di Roma.
35. [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.
36. Maniezzo V, *Support Vector Machines – introduzione*, Università degli Studi di Bologna.
37. Sciandrone M, *Support Vector Machines*, Università degli Studi di Firenze.
38. [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.
39. [Zalik 2010] Zalik K R, *Cluster validity index for estimation of fuzzy clusters of different sizes and densities*, *Pattern Recognition* 43, 3374–3390.
40. [Arbelaitz 2013] Arbelaitz O, Gurrutxaga I, Muguerza J et al., *An extensive comparative study of cluster validity indices*, *Pattern Recognition* 46, 243–256.
41. [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.
42. [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.
43. [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.
44. [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.
45. [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.
46. [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.
47. [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.
48. [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.
49. [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.
50. [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.
51. [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.

52. [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.
53. [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.
54. [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.
55. 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.
56. [Zhu 2013] Zhu L, Luo W, Su M et al., *Comparison between artificial neural network and COX regression model in predicting the survival rate of gastric cancer patients*, Biomedical Report 1, 757-760.
57. [Murphy 2008] Murphy M J, *Using neural Networks to Predict Breathing Motion*, Seventh International Conference on Machine Learning and Applications, 2008.
58. [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.
59. [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.
60. [Vecchi 2014] Vecchi C, Guidi G, Maffei N et al., *Deformable registration using python scripting for clinical automation*, ESTRO 33, 2014, (in press).
61. [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).

Sitografia

1. <http://www.mathworks.it/products/matlab/>
2. <http://www.mathworks.com/matlabcentral/fileexchange/>
3. <https://www.biodigitalhuman.com/>
4. <http://www.bayes.it/>
5. <http://www.sciencedirect.com/>
6. <http://www.slideshare.net/>
7. <http://www.rtog.org/corelab/contouringatlases.aspx>
8. <http://www.radonc.utoronto.ca/our-community/faculty/faculty-profiles/brock-kristy>
9. <http://www.lego.com/en-us/mindstorms/products/ev3/31313-mindstorms-ev3/>

Appendice

A.1 Indice Acronimi

ADK: Adenocarcinoma	n.a.: Non Applicabile
ART: Adaptive Radiation Therapy	NARX: Nonlinear Autoregressive with External Input
ASA: Assistenza Specialistica Ambulatoriale	NTCP: Normal Tissue Complication
CT: Computed Tomography	OAR: Organ At Risk
CTV: Clinical Target Volume	PDD: Percentage Depth Dose
D: Dose	PTV: Planning Target Volume
DVH: Dose–Volume Histograms	QOL : Quality Of Life
EBP: Error Back Propagation	RER: Regione Emilia Romagna
FEM: Finite Element Method	ROI: Region Of Interest
FM: Fisico Medico	RNN: Recurrent Neural Networks
GTV: Gross Tumor Volume	ROC: Receiver Operation Characteristic
H&N: Head and Neck	RT: Radiation Therapy
ICRU: International Commission on Radiation Units and Measurements	SBRT : Stereo Body Radiation Therapy
IGRT: Image-Guided Radiation Therapy	SDO: Schede Dimissione Ospedaliera
IMRT: Intensity Modulated Radiation Therapy	SI: Similarity Index
kVCT: kilo Voltage Computed Tomography	SVM: Support Vector Machines
LINAC: Linear Accelerator	TAC: Tomografia Assiale Computerizzata
L-M: Levenberg-Marquardt	TCP: Tumor Control Probability
MA: Moving Average	TCPE: Transient Charged Particle Equilibrium
MLP: Multi Layer Perceptron	TPS: Treatment Planning Station
MR: Medico Radioterapista	V: Volume
MLC: Multi-Leaf Collimator	VC: Vapnik Chervonenkis
MVCT: Mega Voltage Computed Tomography	WCSS: Within-Cluster Sum of Squares

A.2 Interazione radiazione – materia

Per la natura intrinseca delle particelle, è possibile differenziare le radiazioni in due tipologie^[3].

- Radiazione direttamente ionizzante
 - Particelle cariche pesanti (α , p, ioni pesanti)
 - Particelle cariche leggere (e^- , e^+)

Producono ionizzazione nella materia interagendo con le cariche in maniera colombiana.

- Radiazioni indirettamente ionizzante
 - Fotoni di elevata energia
 - Neutroni

Producono ionizzazione mediante particelle cariche secondarie.

Bersaglio	Interazione Fotonica (perdita di Energia singolo fotone)		
	Totale	Parziale	Nulla
e^- orbitali	eff. Fotoelettrico	eff. Compton	Scattering Coerente
Nucleo	Fotoreazioni Nucleari		
Campo e.m.	Produzione di		
- Nucleo	- coppie		
- e^- orbitali	- tripletti		

Tabella A. 1 Interazione fotonica

Le particelle utilizzate nel progetto descritto di radioterapia oncologica sono fotoni da 6 MV. Considerando γ mono-energetici, la probabilità per unità di lunghezza di interagire è data dal *coefficiente di attenuazione lineare*:

$$\mu = N\sigma_{TOT}$$

dove la *sezione d'urto totale* è data dalla somma delle possibili interazioni

$$\sigma_{TOT} = \phi_{photo} + \sigma_C + \tau_{pair}$$

e la *densità atomica* è proporzionale alla densità del materiale assorbente e alla massa atomica

$$N = N_a \rho / A.$$

La frazione di fotoni sopravvissuti dopo una profondità x è data dalla legge di Lambert-Beer per fotoni monocromatici e materiali omogenei:

$$I = I_0 e^{-\mu x}$$

dove I_0 indica l'intensità iniziale del fascio di fotoni e I l'intensità del fascio in seguito all'attraversamento del materiale considerato^[9].

Lo spettro energetico dei fotoni utilizzati in tomoterapia è riportato in Figura A.1. Fissando una energia nominale di 6 MV, il fascio di fotoni in uscita dal LINAC non risulta monocromatico. Questo è tipico dell'apparecchiatura utilizzata in campo medico.

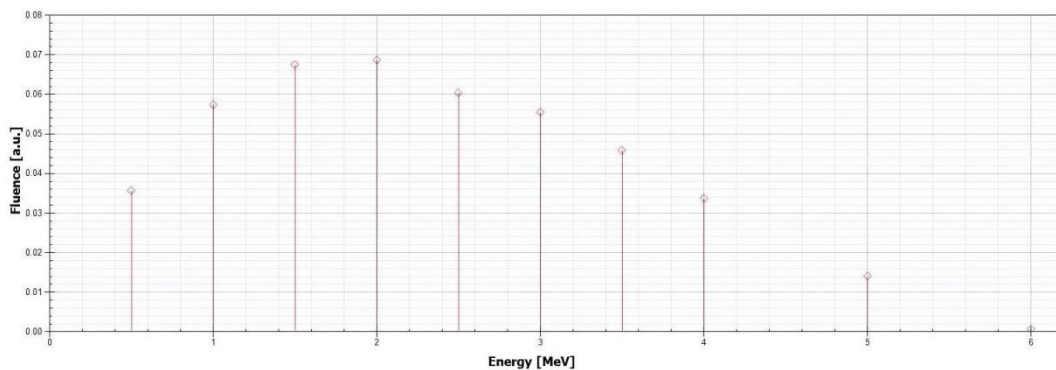


Figura A.1 Spettro energetico (*RayStation*)

La Figura A. 2 mostra l'andamento sperimentale delle curve di *Percentage Depth Dose* (PDD) per fotoni da 6 MV in funzione delle diverse profondità di un fantoccio ad acqua^[8]. È possibile identificare tre tipiche regioni di interazione con la materia. Il picco di dose rilasciata lo si ha nella *Build-up region*; per fotoni da 6

MV questa è localizzabile a $1,5 \div 1,6$ cm di profondità dalla superficie dell'acqua. Gli spessori minori, saranno caratterizzati invece dalla *Surface region*. In seguito alla produzione di coppie, sarà infatti necessario una distanza pari al cammino libero medio elettronico per poter rivelare gli elettroni mediante una camera a ionizzazione. A profondità superiori alla zona di massimo irraggiamento, invece, si ha la *Transient Charged Particle Equilibrium (TCPE) region*, caratterizzata da una decrescita della dose rilasciata in funzione dello spessore di acqua nel fantoccio di calibrazione.

Le 13 curve riportate sono generate da differenti valori di *field size*. All'aumentare delle dimensione del campo le curve traslano, a parità di profondità nel mezzo, verso valori più elevati di dose rilasciata. Valori di cGy superiori vengono raggiunti a causa di una componente di scattering dovuta all'azione del collimatore e fantoccio.

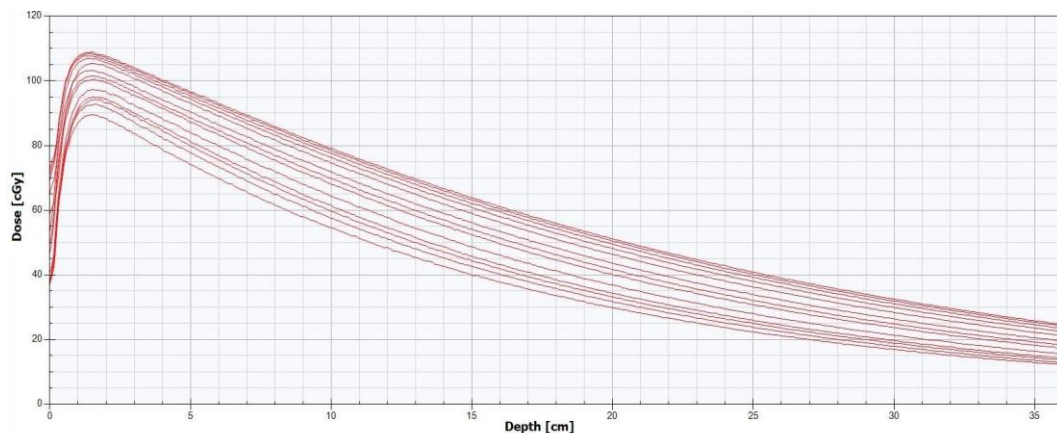


Figura A. 2 PDD Fotoni 6 MV (*RayStation*). *Field Size*¹⁴ da 2x2 a 40x40 cm².

L'*interaction history* che si genera tra i fotoni emessi dall'acceleratore lineare ed un paziente è infine riportata in Figura A. 3. Differenziando il fascio in

¹⁴ Nella Tomotherapy la max *Field Size* è 5x40 cm².

radiazione diretta ed indiretta, la *direct absorbed dose* può essere divisa in *primary-beam absorbed dose* e *primary-beam phantom-scatter absorbed dose*; il contributo della radiazione indiretta può invece essere diviso in *contaminant charged-particle* e *indirect-photon absorbed dose*^[18].

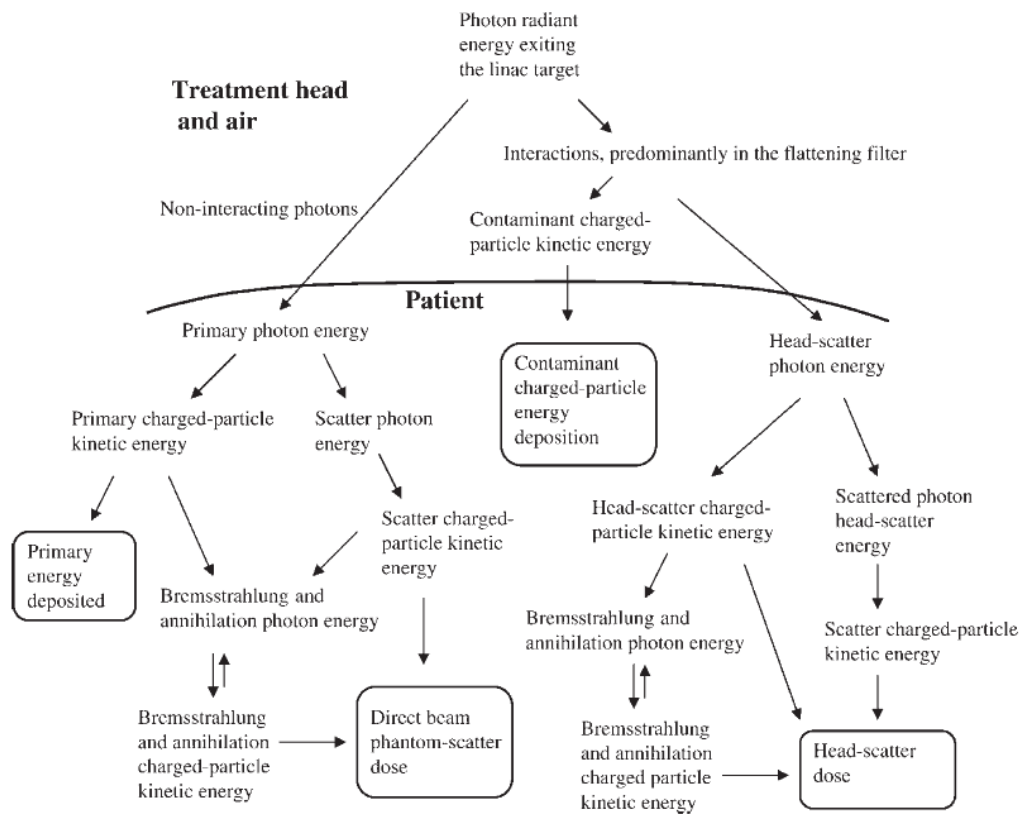


Figura A. 3 Outline interazione Fotoni – Paziente^[18]

A.3 Anatomia umana

L'analisi statistica della ricerca dispone dei seguenti gruppi di pazienti trattati con Tomotherapy Unit:

- 23 *H&N* (circa 30/33 sedute a trattamento) con un totale di quasi 750 MVCT;
- 20 *ADK Prostatico* (circa 30/33 sedute a trattamento) con un totale di quasi 650 MVCT;
- 8 *SBRT Polmonare* (5 sedute a trattamento) con un totale di 40 MVCT.

ROI analizzate, divise per patologia:

- *H&N*
 - Midollo;
 - Mandibola;
 - CTV;
 - Parotide destra e sinistra.
- *ADK Prostatico*
 - CTV;
 - Retto;
 - Vescica;
 - Testa femorale destra e sinistra.
- *SBRT Polmonare*
 - Midollo;
 - GTV;
 - Polmone destro e sinistro;
 - Cuore;
 - Costole destre e sinistre.

Target tumorali ^[10]:

- *Gross Tumor Volume* (GTV). Volume tumorale macroscopico. È il bersaglio delle particelle irraggiate e comprende la localizzazione tumorale metastatica. Viene contornato dal MR e racchiude la regione da irraggiare con il massimo della dose pianificata.
- *Clinical Target Volume* (CTV). Volume clinico che comprende il GTV e le regioni anatomiche adiacenti nelle quali esiste una probabilità che sia presente la malattia non visibile nella stadiazione. Corrisponde quindi ad una regione di dimensioni maggiori al target principale, da irradare preventivamente.
- *Planning Target Volume* (PTV). Volume bersaglio pianificato che rappresenta un'espansione del CTV. Tale regione tiene conto di variazioni anatomiche ed errori di setup come incertezze geometriche e dosimetriche legate all'apparecchiatura e alla tecnica di irradiazione.

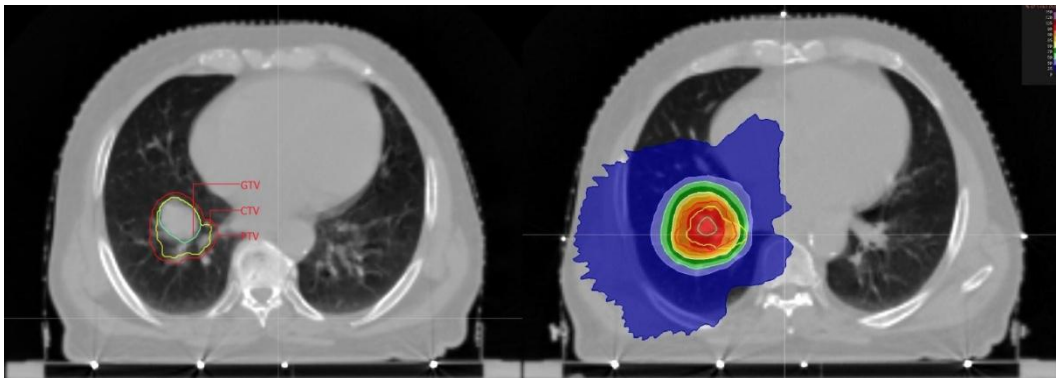


Figura A. 4 Visione assiale di una SBRT Polmonare su cui nell'immagine a sinistra, sono contornati i 3 target tumorali: GTV (celeste), CTV (giallo) e PTV (rosso); nell'immagine a destra, le relative dosi in scale colori (*RayStation*)

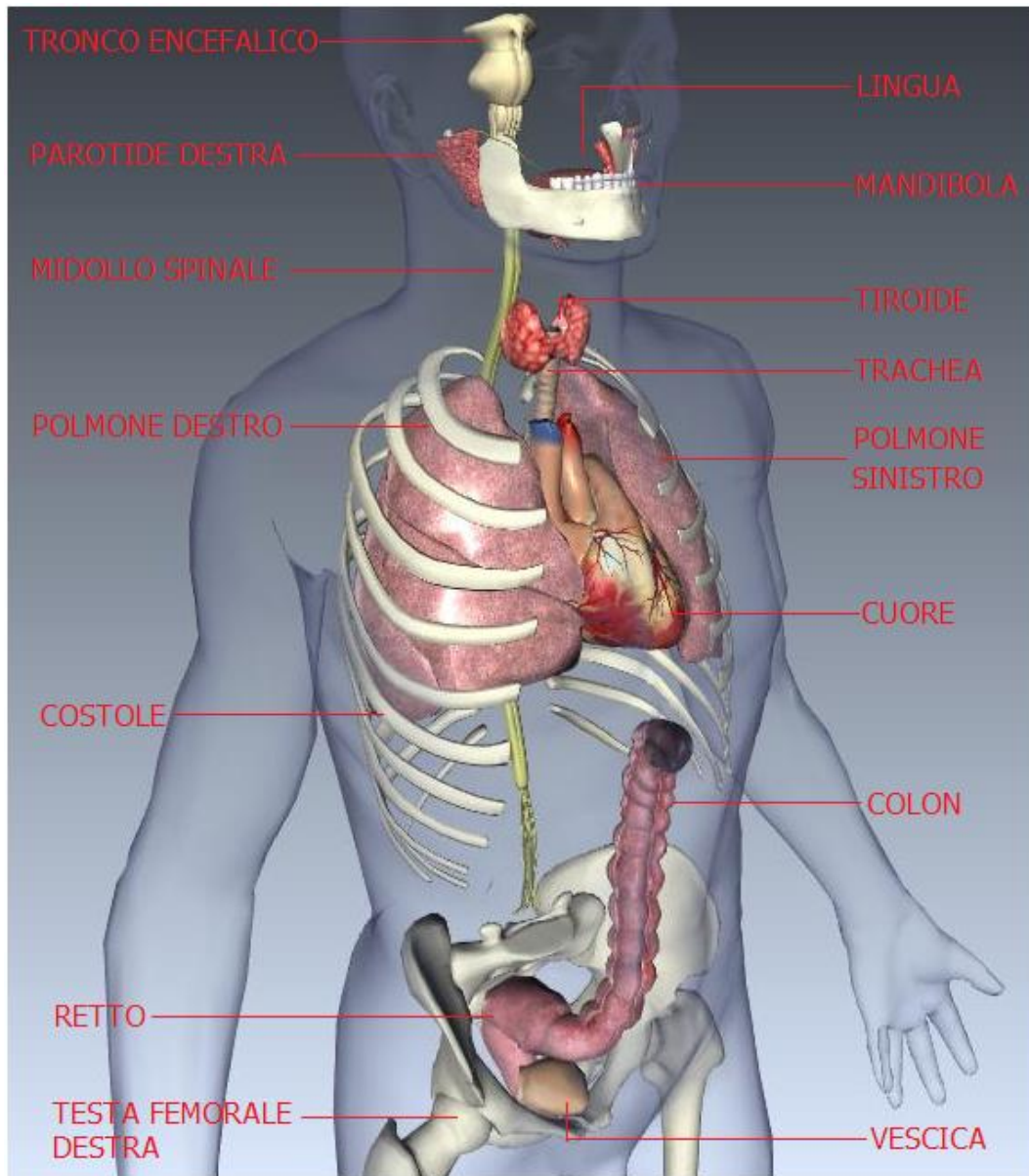
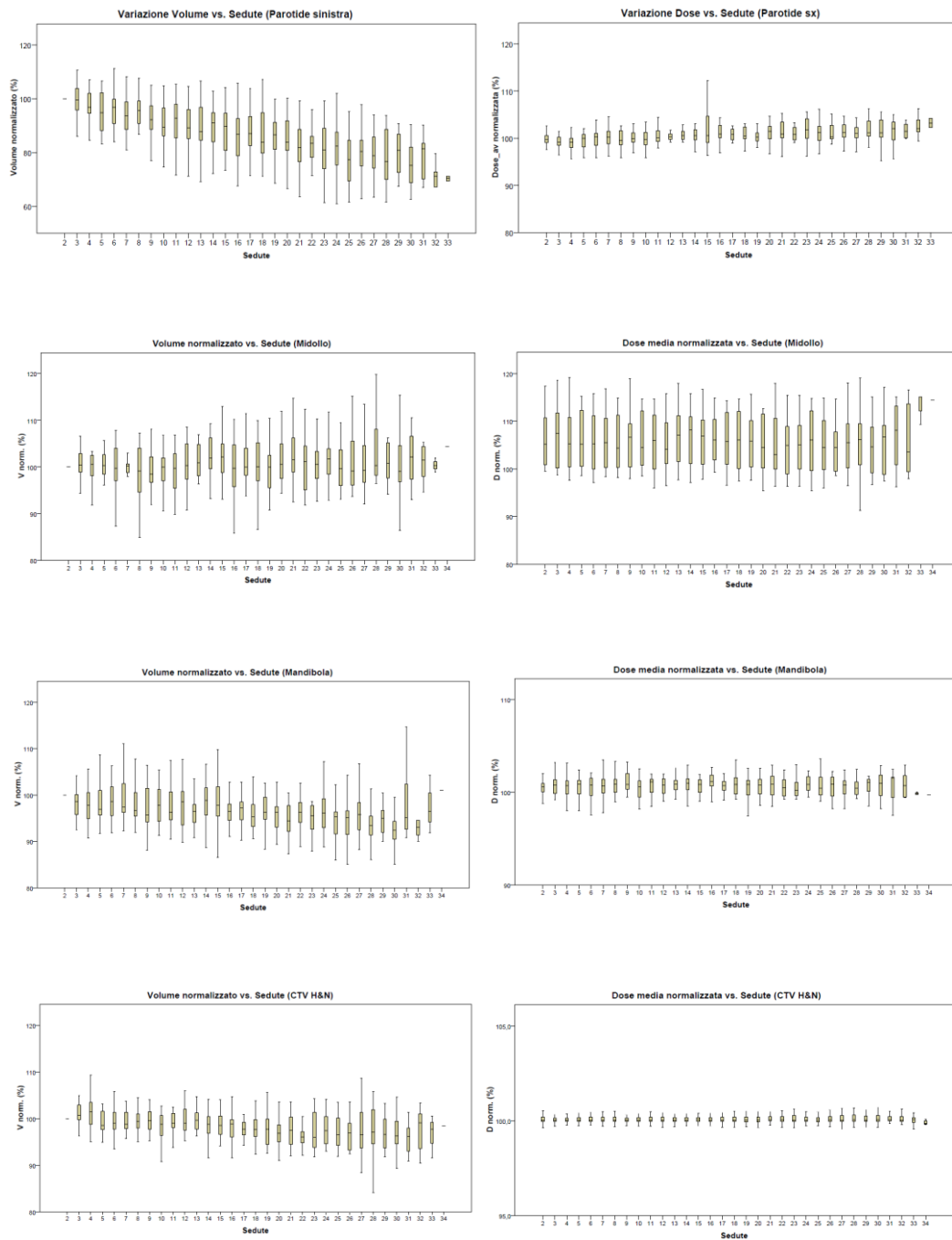


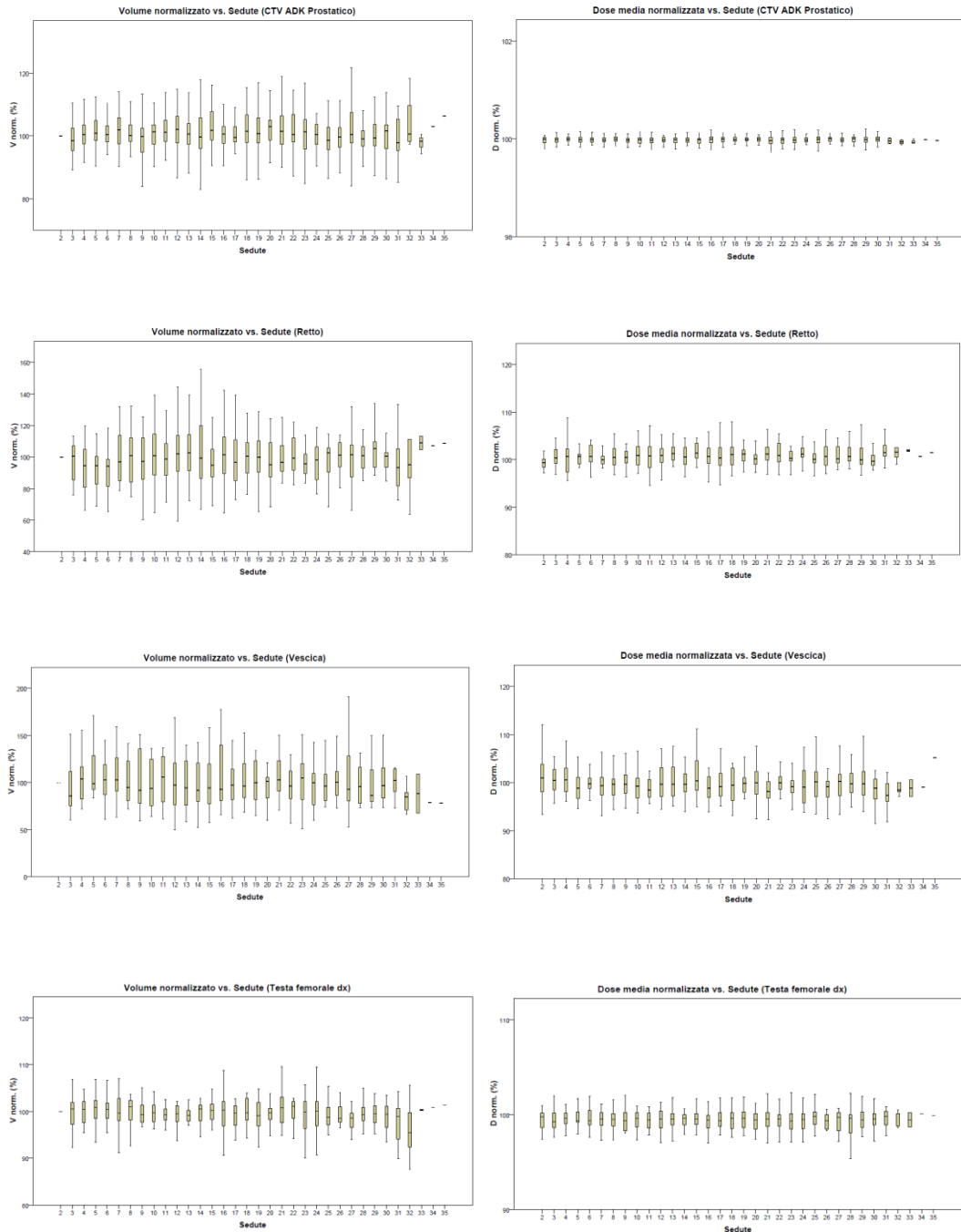
Figura A. 5 Ricostruzione anatomica 3D delle ROI analizzate (*BioDigital Human*)

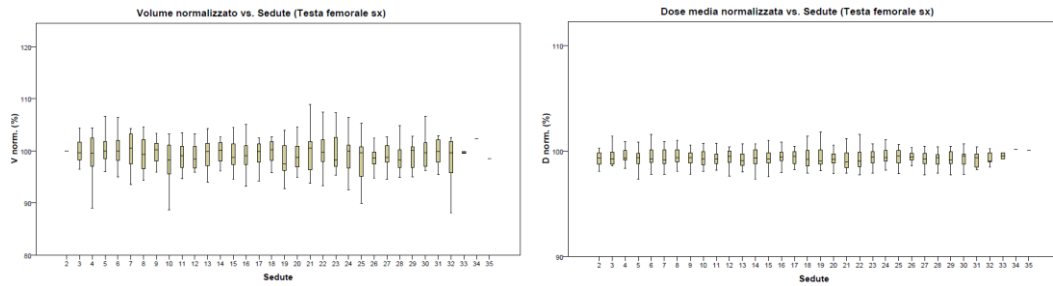
A.4 Box Plot

H&N

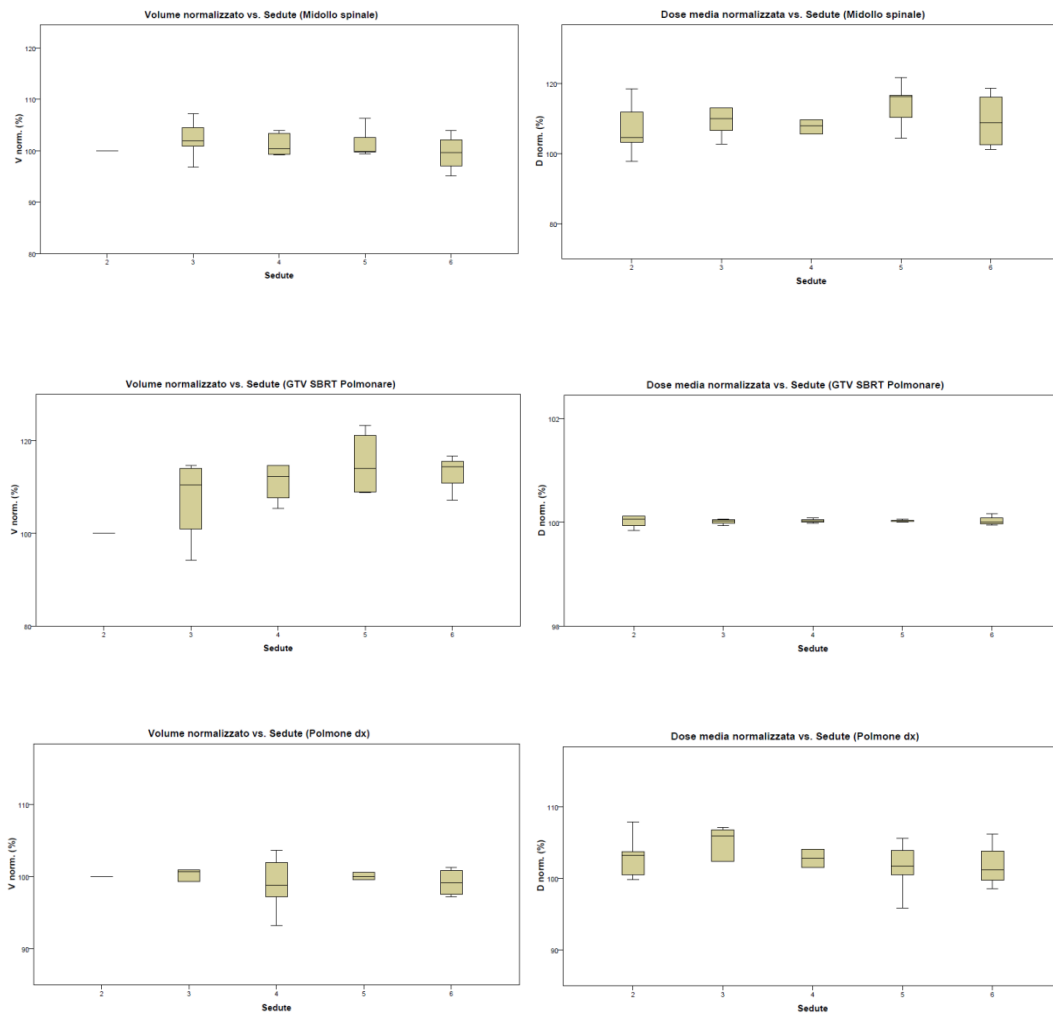


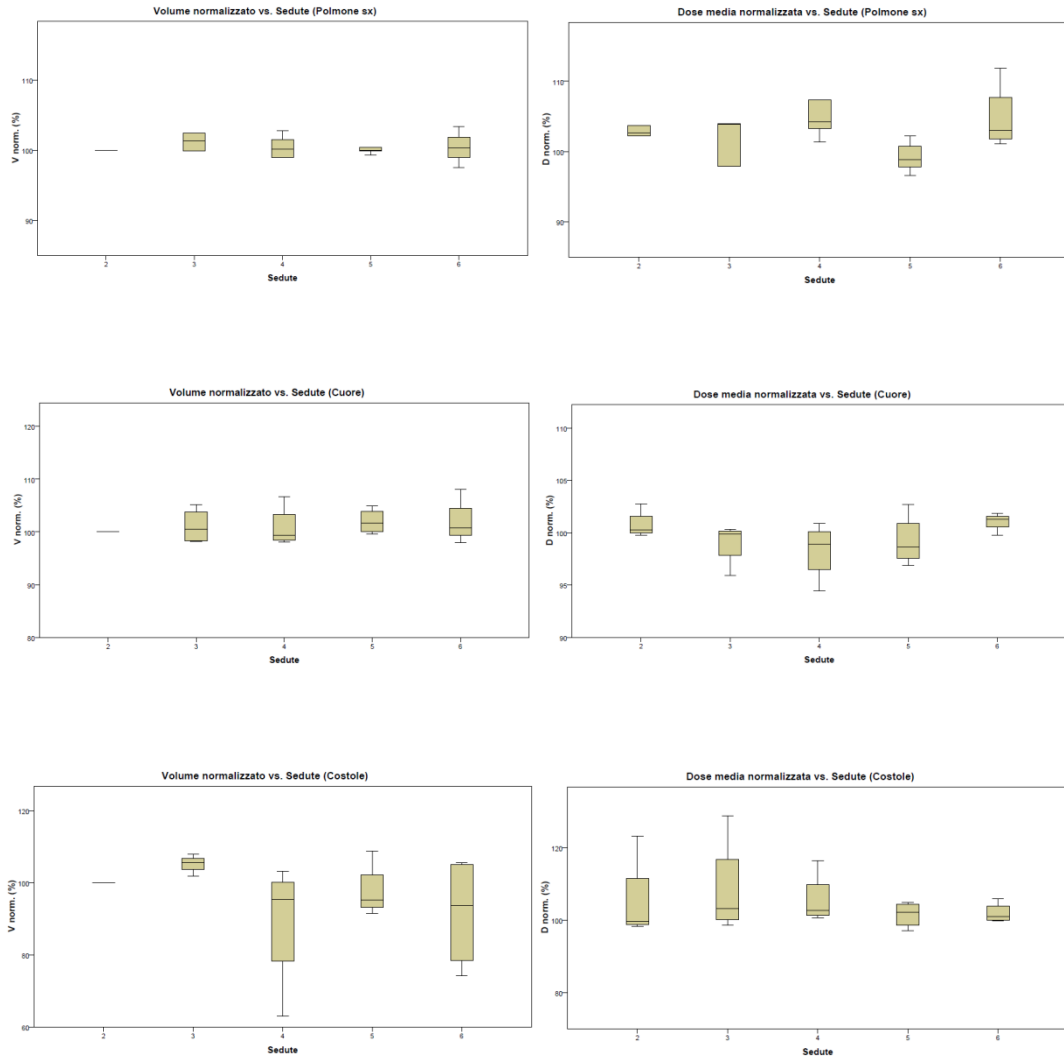
ADK Prostatico





SBRT Polmonare





A.5 Nomogramma ADK Prostatico

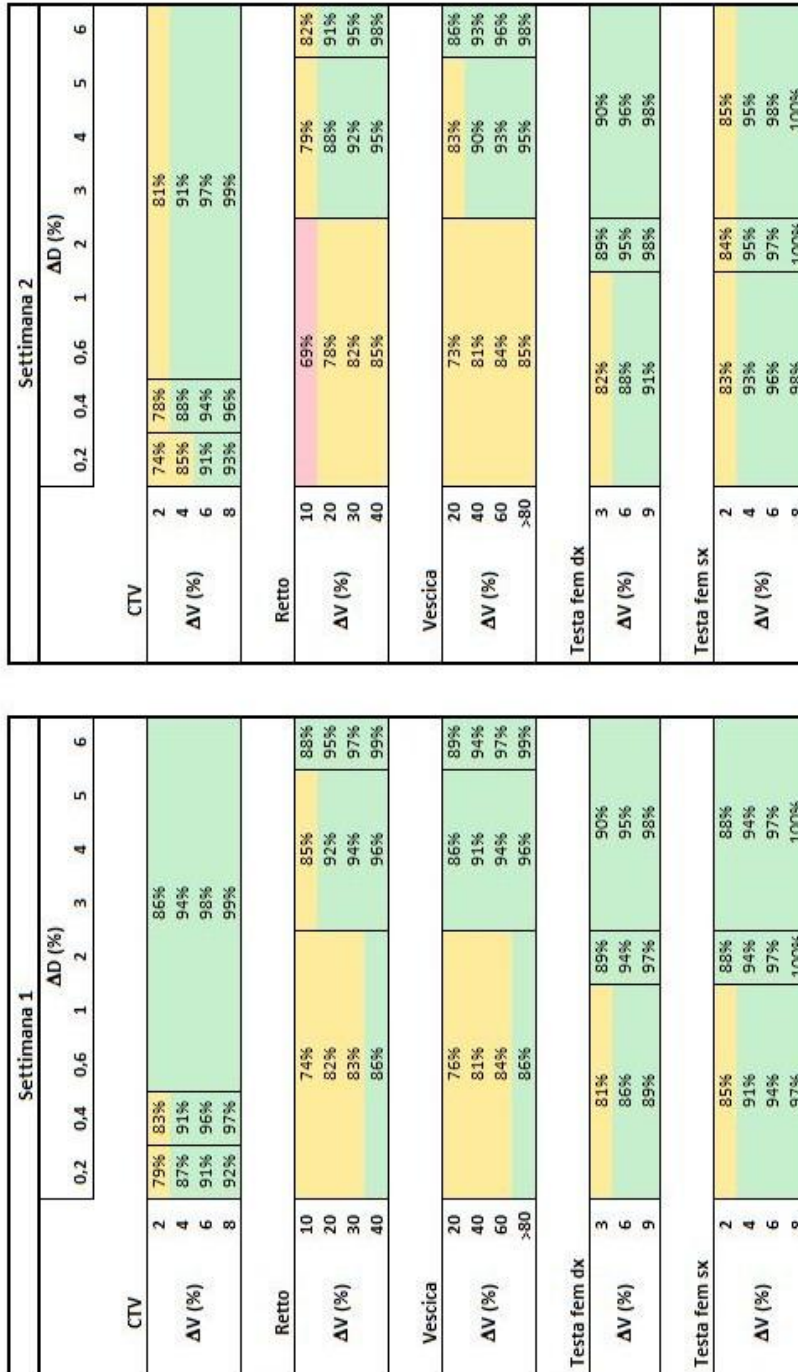


Figura A. 6 Nomogramma Settimana 1 - 2



Figura A. 7 Nomogramma Settimana 3 - 4

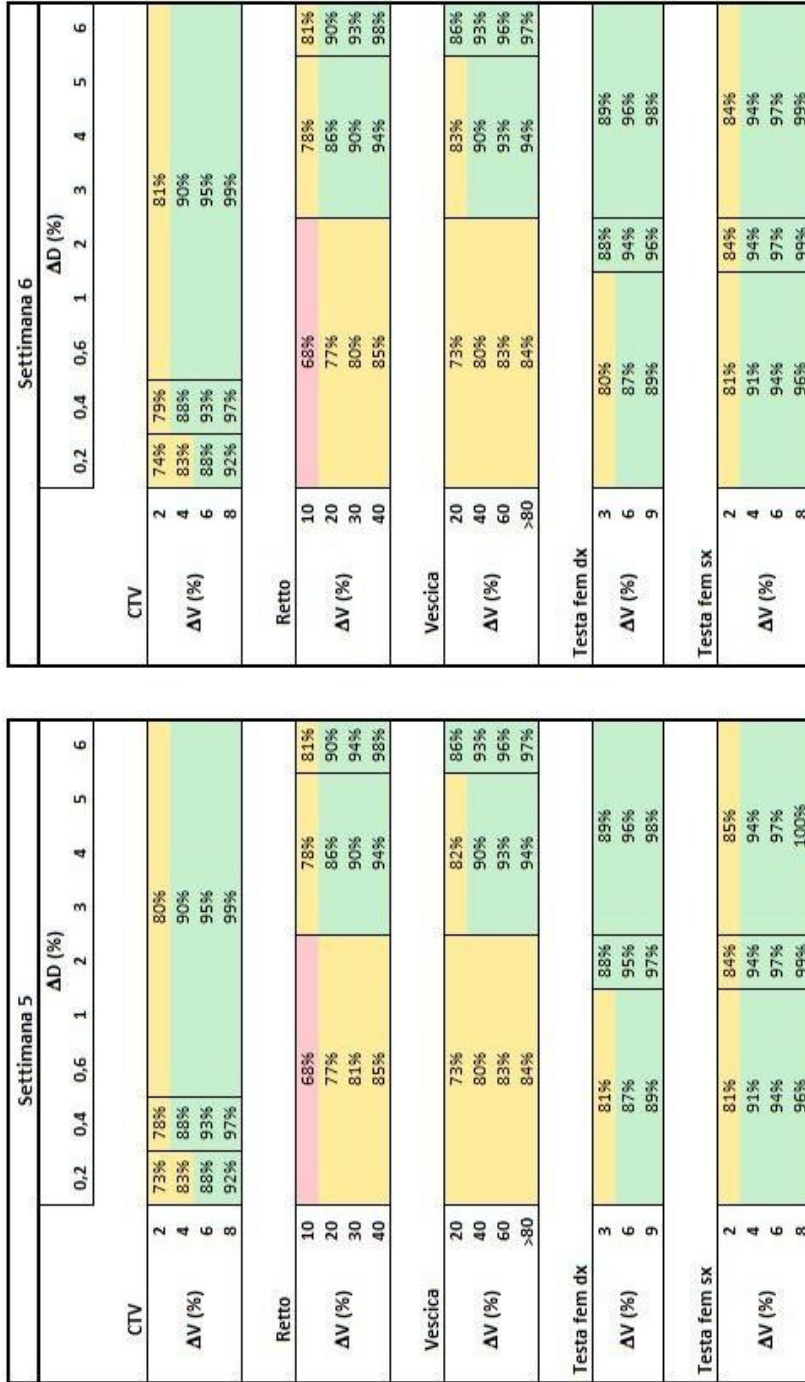


Figura A. 8 Nomogramma Settimana 5 - 6

A.6 Weekly Scatter Plot

H&N

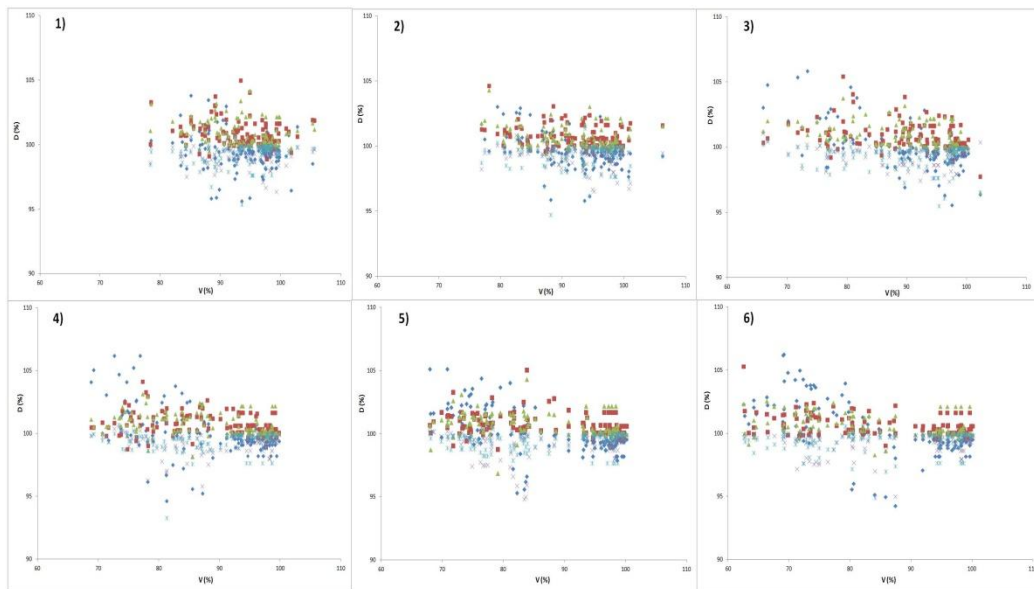


Figura A. 9 Scatter Plot per le 6 settimane di trattamento (Parotide sx)

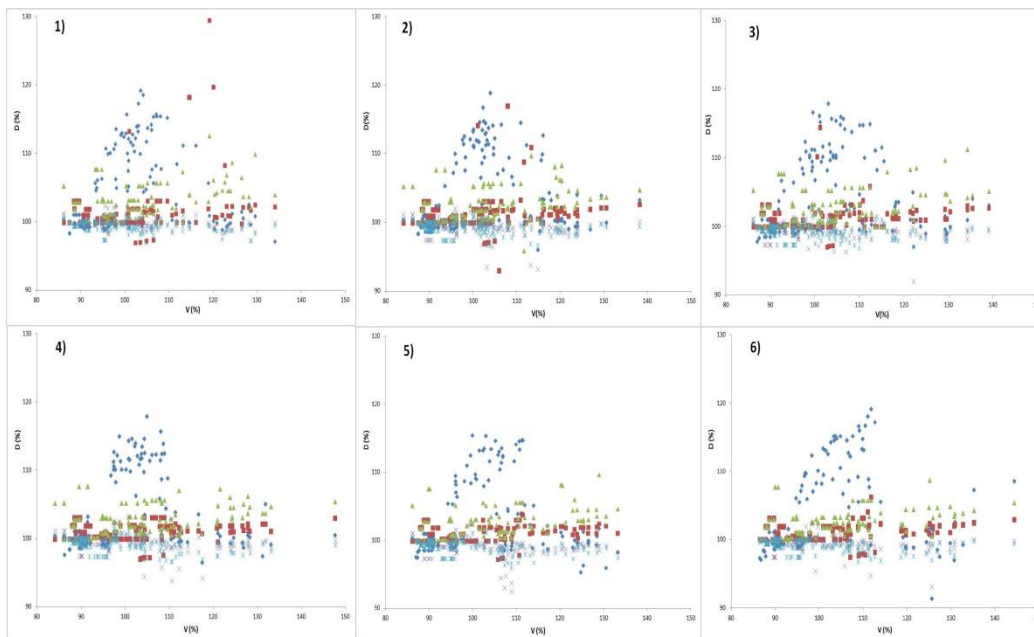


Figura A. 10 Scatter Plot per le 6 settimane di trattamento (Midollo)

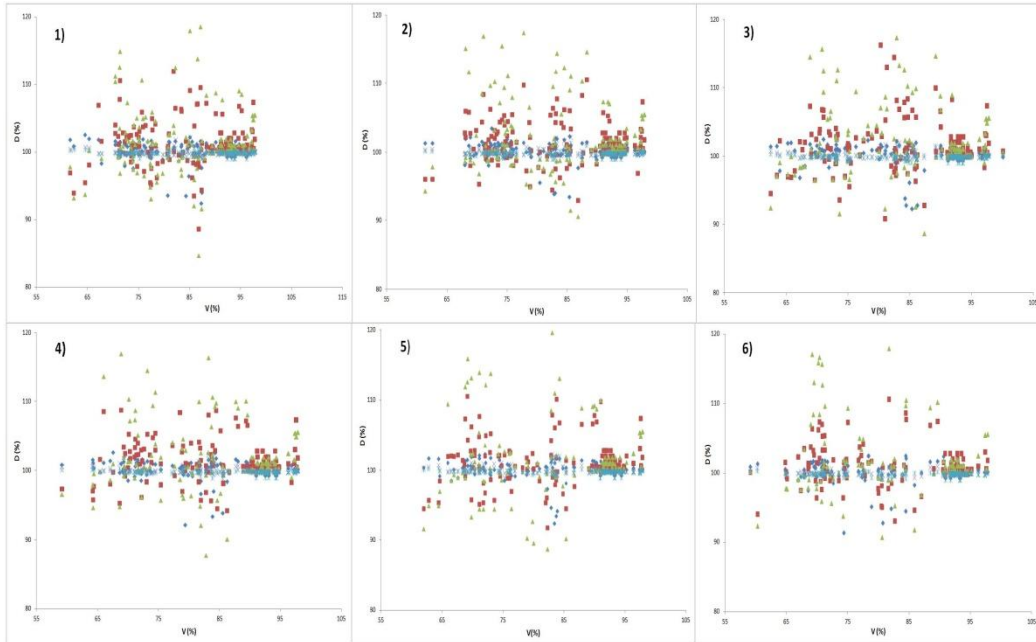


Figura A. 11 Scatter Plot per le 6 settimane di trattamento (Mandibola)

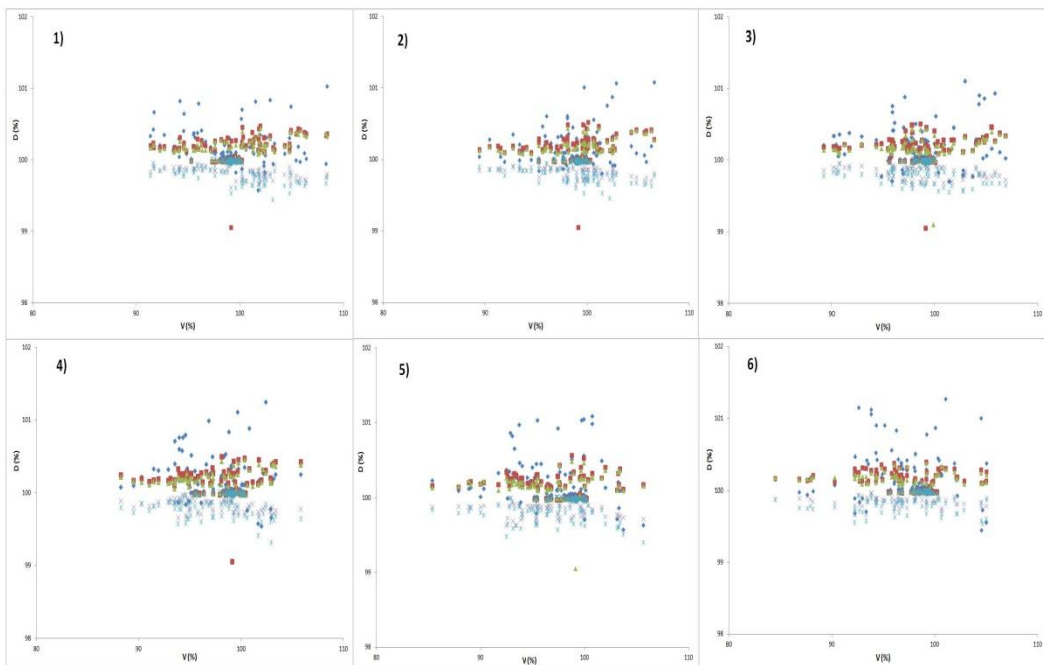


Figura A. 12 Scatter Plot per le 6 settimane di trattamento (CTV54)

ADK Prostatico

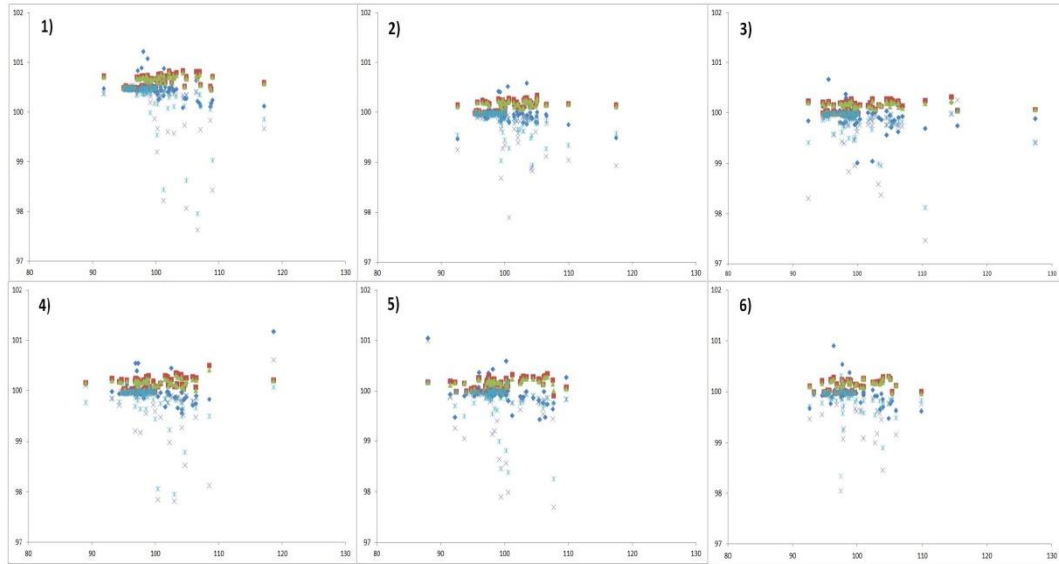


Figura A. 13 Scatter Plot per le 6 settimane di trattamento (CTV50,4)

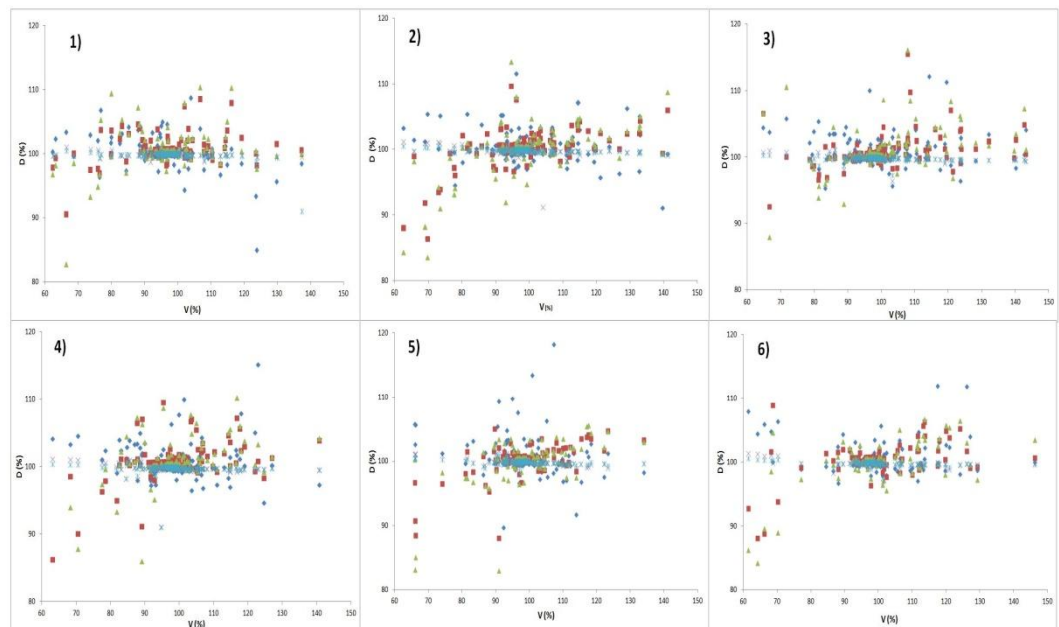


Figura A. 14 Scatter Plot per le 6 settimane di trattamento (Retto)

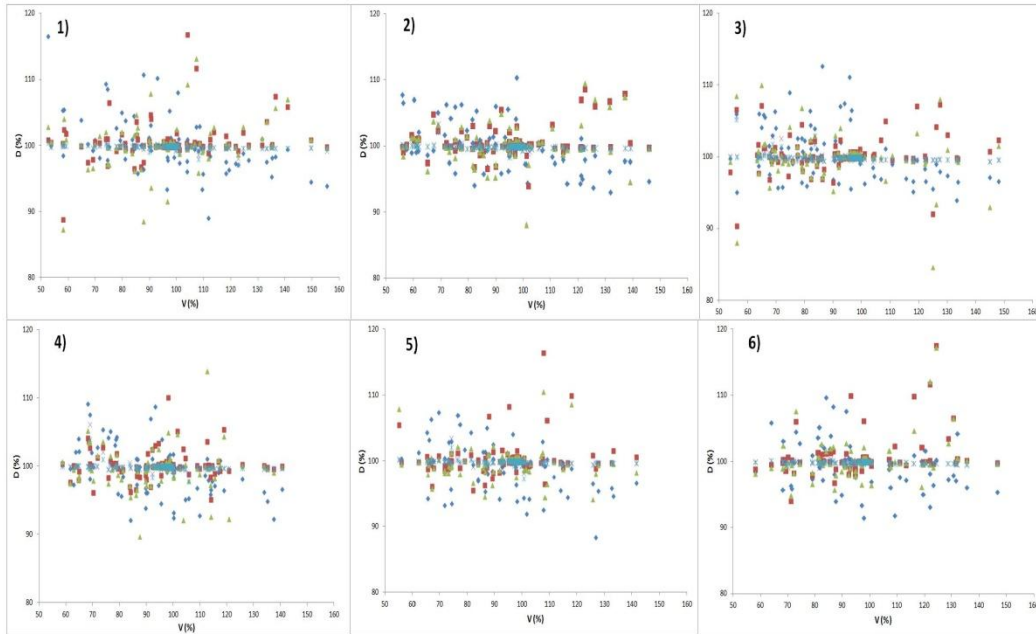


Figura A. 15 Scatter Plot per le 6 settimane di trattamento (Vescica)

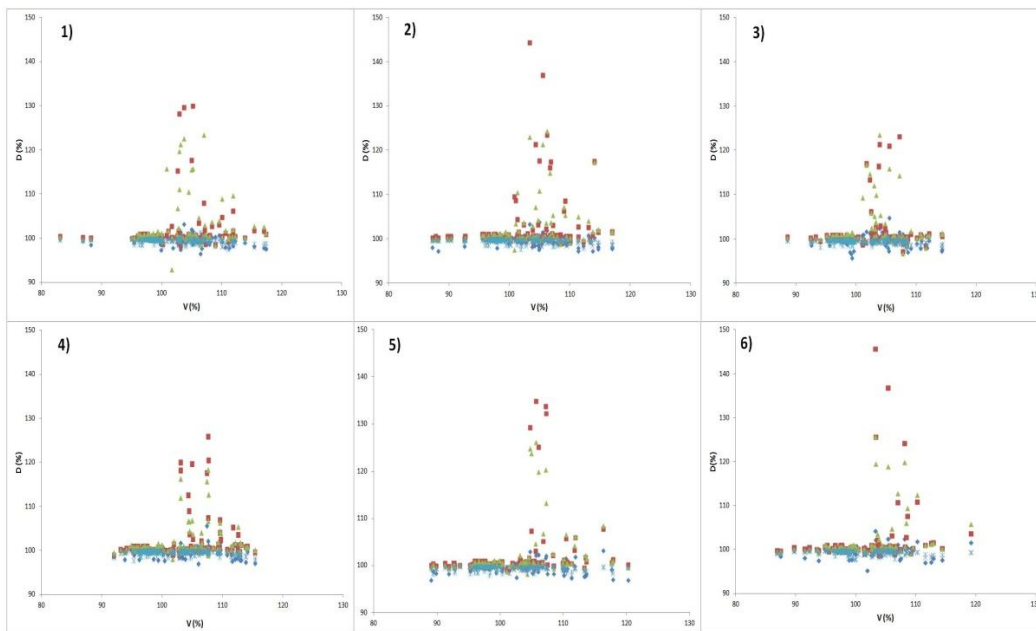


Figura A. 16 Scatter Plot per le 6 settimane di trattamento (Testa femorale dx)

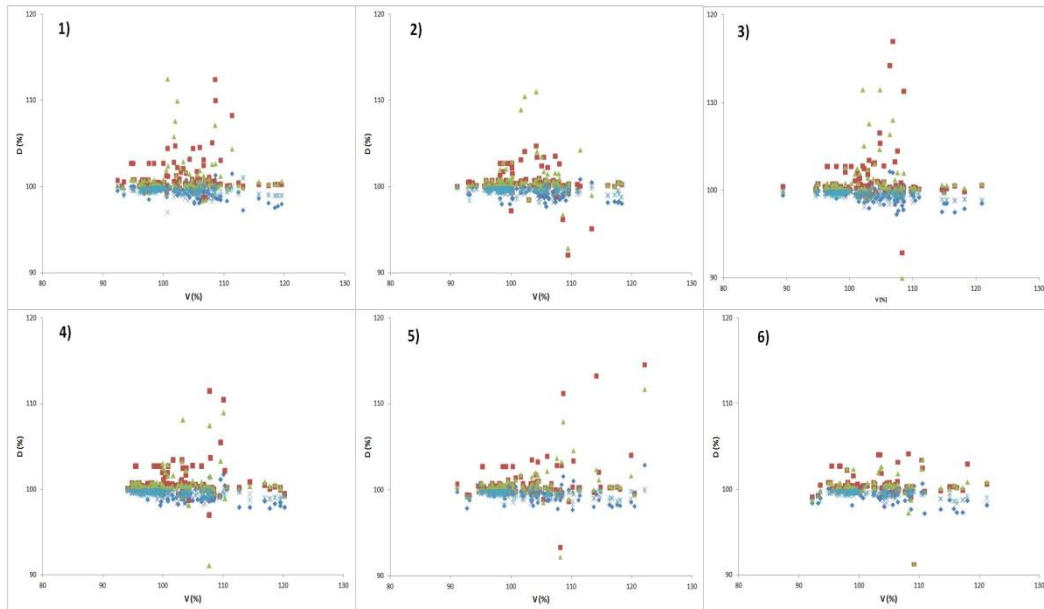


Figura A. 17 Scatter Plot per le 6 settimane di trattamento (Testa femorale sx)

A.7 Pazienti test

ROI	Settimana	Observed	ratio of points inside Cluser1 (non def) - No. (%)			ratio of points inside Cluster2 (def) - No. (%)			Similarity Index		
			green range	yellow range	red range	green range	yellow range	red range	Jaccard S.I.	Sorensen S.I.	Output Case
Midollo	1	10	5 (100)	5 (100)	5 (100)	1 (20)	4 (80)	5 (100)	0,66	0,80	1
	2	10	5 (100)	5 (100)	5 (100)	2 (40)	3 (60)	5 (100)	0,61	0,75	2
	3	10	5 (100)	5 (100)	5 (100)	0 (0)	2 (40)	2 (40)	0,40	0,57	2
	4	10	5 (100)	5 (100)	5 (100)	0 (0)	1 (20)	3 (60)	0,32	0,48	2
	5	10	5 (100)	5 (100)	5 (100)	0 (0)	1 (20)	4 (80)	0,25	0,40	2
	6	10	5 (100)	5 (100)	5 (100)	0 (0)	1 (17)	4 (83)	0,28	0,43	2
Mandibola	1	10	3 (50)	5 (100)	5 (100)	1 (17)	4 (83)	4 (83)	0,52	0,69	1
	2	10	0 (0)	4 (83)	5 (100)	3 (50)	3 (50)	3 (50)	0,53	0,69	2
	3	10	4 (83)	5 (100)	5 (100)	0 (0)	1 (25)	4 (75)	0,62	0,76	2
	4	10	4 (80)	5 (100)	5 (100)	0 (0)	1 (20)	2 (40)	0,38	0,55	2
	5	10	1 (17)	4 (83)	4 (83)	3 (50)	4 (75)	5 (100)	0,35	0,52	1
	6	10	3 (50)	5 (100)	5 (100)	3 (50)	3 (67)	4 (83)	0,11	0,20	1
CTV54	1	10	5 (100)	5 (100)	5 (100)	3 (60)	4 (80)	5 (100)	0,77	0,87	1
	2	10	5 (100)	5 (100)	5 (100)	3 (67)	5 (100)	5 (100)	0,55	0,71	1
	3	10	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	0,89	0,94	1
	4	10	4 (78)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	0,48	0,65	1
	5	10	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	0,82	0,90	1
	6	10	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	0,78	0,88	1
Parotide dx	1	10	3 (50)	4 (75)	5 (100)	4 (83)	5 (100)	5 (100)	0,43	0,61	1
	2	10	3 (60)	5 (100)	5 (100)	4 (80)	5 (100)	5 (100)	0,59	0,74	1
	3	10	4 (83)	5 (100)	5 (100)	4 (75)	5 (100)	5 (100)	0,41	0,58	1
	4	10	2 (40)	5 (100)	5 (100)	0 (0)	3 (60)	5 (100)	0,08	0,15	2
	5	10	4 (83)	5 (100)	5 (100)	0 (0)	3 (50)	4 (75)	0,00	0,00	2
	6	10	3 (50)	3 (50)	3 (67)	2 (33)	4 (83)	5 (100)	0,00	0,00	1
Parotide sx	1	10	3 (60)	5 (100)	5 (100)	2 (40)	3 (60)	4 (80)	0,76	0,86	2
	2	10	2 (40)	2 (40)	5 (100)	2 (40)	3 (60)	3 (60)	0,29	0,45	4
	3	10	3 (50)	3 (50)	5 (100)	3 (63)	5 (100)	5 (100)	0,26	0,41	1
	4	10	2 (33)	3 (67)	5 (100)	3 (57)	4 (86)	5 (100)	0,00	0,00	1
	5	10	2 (40)	4 (80)	4 (80)	0 (0)	2 (40)	4 (80)	0,00	0,00	2
	6	10	0 (0)	3 (60)	4 (80)	2 (43)	2 (43)	5 (100)	0,00	0,00	2

Tabella A. 2 Output dettagliato per ROI paziente test No. 1 (H&N)

ROI	Settimana	Observed	ratio of points inside Cluser1 (non def) - No. (%)			ratio of points inside Cluster2 (def) - No. (%)			Similarity Index		
			green range	yellow range	red range	green range	yellow range	red range	Jaccard S.I.	Sorensen S.I.	Output case
Midollo	1	10	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	0,66	0,80	1
	2	10	5 (100)	5 (100)	5 (100)	4 (80)	5 (100)	5 (100)	0,61	0,75	1
	3	10	4 (80)	5 (100)	5 (100)	3 (60)	5 (100)	5 (100)	0,52	0,68	1
	4	10	4 (80)	5 (100)	5 (100)	1 (20)	3 (60)	4 (80)	0,31	0,48	2
	5	10	5 (100)	5 (100)	5 (100)	3 (60)	5 (100)	5 (100)	0,25	0,40	1
	6	10	5 (100)	5 (100)	5 (100)	4 (75)	4 (75)	4 (75)	0,28	0,43	1
Mandibola	1	10	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	0,16	0,27	1
	2	10	4 (80)	5 (100)	5 (100)	2 (40)	4 (80)	5 (100)	0,53	0,69	1
	3	10	5 (100)	5 (100)	5 (100)	2 (40)	4 (80)	5 (100)	0,62	0,76	1
	4	10	5 (100)	5 (100)	5 (100)	0 (0)	1 (20)	3 (60)	0,38	0,55	2
	5	10	4 (80)	5 (100)	5 (100)	0 (0)	0 (0)	2 (40)	0,35	0,52	2
	6	10	4 (75)	5 (100)	5 (100)	0 (0)	0 (0)	3 (50)	0,11	0,20	2
CTV54	1	10	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	0,77	0,87	1
	2	10	3 (60)	5 (90)	5 (90)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	0,55	0,71	1
	3	10	5 (90)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	0,89	0,94	1
	4	10	5 (90)	5 (90)	5 (90)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	0,48	0,65	1
	5	10	4 (88)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	0,74	0,85	1
	6	10	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	0,78	0,88	1
Parotide dx	1	10	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	0,81	0,89	1
	2	10	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	0,59	0,74	1
	3	10	4 (75)	4 (75)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	0,41	0,58	1
	4	10	5 (100)	5 (100)	5 (100)	1 (20)	3 (60)	3 (60)	0,08	0,15	2
	5	10	5 (100)	5 (100)	5 (100)	0 (0)	0 (0)	1 (20)	0,00	0,00	2
	6	10	5 (100)	5 (100)	5 (100)	0 (0)	0 (0)	1 (25)	0,00	0,00	2
Parotide sx	1	10	4 (88)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	0,72	0,83	1
	2	10	1 (13)	4 (88)	5 (100)	0 (0)	5 (100)	5 (100)	0,29	0,45	1
	3	10	0 (0)	2 (33)	3 (67)	4 (75)	5 (100)	5 (100)	0,26	0,41	3
	4	10	1 (14)	3 (57)	4 (71)	0 (0)	2 (33)	3 (67)	0,00	0,00	2
	5	10	1 (20)	3 (60)	4 (80)	1 (20)	1 (20)	4 (80)	0,00	0,00	2
	6	10	0 (0)	1 (25)	5 (100)	0 (0)	1 (25)	1 (25)	0,00	0,00	4

Tabella A. 3 Output dettagliato per ROI paziente test No. 2 (H&N)

ROI	Settimana	Observed	ratio of points inside Cluster1 (non def) - No. (%)			ratio of points inside Cluster2 (def) - No. (%)			Similarity Index		
			green range	yellow range	red range	green range	yellow range	red range	Jaccard S.I.	Sorensen S.I.	Output case
Midollo	1	10	5 (100)	5 (100)	5 (100)	4 (80)	4 (80)	5 (100)	0,66	0,80	1
	2	10	5 (100)	5 (100)	5 (100)	4 (80)	5 (100)	5 (100)	0,61	0,75	1
	3	10	5 (100)	5 (100)	5 (100)	3 (60)	4 (80)	5 (100)	0,49	0,57	1
	4	10	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	0,37	0,54	1
	5	10	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	0,25	0,40	1
	6	10	5 (100)	5 (100)	5 (100)	4 (75)	5 (100)	5 (100)	0,28	0,43	1
Mandibola	1	10	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	0,16	0,27	1
	2	10	5 (100)	5 (100)	5 (100)	3 (60)	5 (100)	5 (100)	0,17	0,30	1
	3	10	5 (100)	5 (100)	5 (100)	1 (20)	4 (80)	5 (100)	0,21	0,34	1
	4	10	5 (100)	5 (100)	5 (100)	0 (0)	2 (40)	5 (100)	0,35	0,52	2
	5	10	5 (100)	5 (100)	5 (100)	0 (0)	4 (80)	5 (100)	0,17	0,29	1
	6	10	5 (100)	5 (100)	5 (100)	0 (0)	0 (0)	3 (50)	0,06	0,11	2
CTV54	1	10	3 (50)	4 (75)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	0,77	0,87	1
	2	10	3 (60)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	0,56	0,72	1
	3	10	3 (60)	3 (60)	4 (80)	4 (75)	5 (100)	5 (100)	0,00	0,00	1
	4	10	3 (50)	3 (50)	4 (70)	4 (75)	5 (100)	5 (100)	0,48	0,65	1
	5	10	3 (50)	3 (60)	4 (80)	4 (75)	5 (100)	5 (100)	0,74	0,85	1
	6	10	3 (50)	3 (60)	4 (80)	3 (63)	4 (75)	4 (88)	0,72	0,84	1
Parotide dx	1	10	5 (100)	5 (100)	5 (100)	3 (67)	5 (100)	5 (100)	0,43	0,61	1
	2	10	4 (83)	5 (100)	5 (100)	4 (75)	5 (100)	5 (100)	0,59	0,74	1
	3	10	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	0,41	0,58	1
	4	10	4 (89)	5 (100)	5 (100)	0 (0)	5 (100)	5 (100)	0,08	0,15	1
	5	10	4 (83)	4 (83)	5 (100)	0 (0)	1 (25)	3 (50)	0,00	0,00	2
	6	10	5 (100)	5 (100)	5 (100)	3 (50)	4 (75)	5 (100)	0,00	0,00	1
Parotide sx	1	10	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	0,72	0,83	1
	2	10	5 (100)	5 (100)	5 (100)	1 (25)	4 (75)	5 (100)	0,29	0,45	1
	3	10	4 (80)	5 (100)	5 (100)	2 (40)	4 (80)	4 (80)	0,26	0,41	1
	4	10	4 (80)	5 (100)	5 (100)	2 (40)	2 (40)	4 (80)	0,00	0,00	2
	5	10	5 (100)	5 (100)	5 (100)	0 (0)	0 (0)	3 (60)	0,00	0,00	2
	6	10	5 (100)	5 (100)	5 (100)	0 (0)	1 (25)	1 (25)	0,00	0,00	2

Tabella A. 4 Output dettagliato per ROI paziente test No. 3 (H&N)

ROI	Settimana	Observed	ratio of points inside Cluster1 (non def) - No. (%)			ratio of points inside Cluster2 (def) - No. (%)			Similarity Index		
			green range	yellow range	red range	green range	yellow range	red range	Jaccard S.I.	Sorensen S.I.	Output Case
Midollo	1	10	5 (100)	5 (100)	5 (100)	1 (20)	1 (20)	3 (60)	0,66	0,80	2
	2	10	5 (100)	5 (100)	5 (100)	0 (0)	2 (40)	3 (60)	0,61	0,75	2
	3	10	5 (100)	5 (100)	5 (100)	0 (0)	1 (20)	4 (80)	0,41	0,58	2
	4	10	5 (100)	5 (100)	5 (100)	0 (0)	0 (0)	3 (60)	0,32	0,48	2
	5	10	5 (100)	5 (100)	5 (100)	0 (0)	4 (80)	5 (100)	0,25	0,40	1
	6	10	5 (100)	5 (100)	5 (100)	0 (0)	3 (50)	5 (100)	0,28	0,44	2
Mandibola	1	10	5 (100)	5 (100)	5 (100)	3 (60)	4 (80)	5 (100)	0,52	0,69	1
	2	10	3 (60)	5 (100)	5 (100)	1 (20)	4 (80)	5 (100)	0,53	0,69	1
	3	10	5 (100)	5 (100)	5 (100)	1 (20)	2 (40)	4 (80)	0,62	0,76	2
	4	10	5 (100)	5 (100)	5 (100)	0 (0)	0 (0)	4 (80)	0,38	0,55	2
	5	10	3 (60)	5 (100)	5 (100)	0 (0)	0 (0)	3 (60)	0,35	0,52	2
	6	10	5 (100)	5 (100)	5 (100)	0 (0)	1 (17)	4 (83)	0,11	0,20	2
CTV54	1	10	3 (67)	3 (67)	5 (100)	4 (86)	5 (100)	5 (100)	0,77	0,87	1
	2	10	5 (100)	5 (100)	5 (100)	4 (80)	5 (100)	5 (100)	0,55	0,71	1
	3	10	5 (100)	5 (100)	5 (100)	0 (0)	1 (20)	3 (60)	0,89	0,94	2
	4	10	5 (100)	5 (100)	5 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0,48	0,65	2
	5	10	5 (100)	5 (100)	5 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0,82	0,90	2
	6	10	5 (100)	5 (100)	5 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0,78	0,88	2
Parotide dx	1	10	5 (100)	5 (100)	5 (100)	3 (60)	3 (60)	5 (100)	0,79	0,88	2
	2	10	5 (100)	5 (100)	5 (100)	0 (0)	0 (0)	1 (20)	0,59	0,74	2
	3	10	5 (100)	5 (100)	5 (100)	0 (0)	0 (0)	1 (20)	0,45	0,62	2
	4	10	5 (100)	5 (100)	5 (100)	0 (0)	1 (20)	2 (40)	0,08	0,15	2
	5	10	5 (100)	5 (100)	5 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0,00	0,00	2
	6	10	3 (67)	5 (100)	5 (100)	1 (17)	1 (17)	3 (50)	0,00	0,00	2
Parotide sx	1	10	4 (88)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	0,72	0,83	1
	2	10	5 (100)	5 (100)	5 (100)	1 (20)	1 (20)	2 (40)	0,29	0,45	2
	3	10	5 (100)	5 (100)	5 (100)	0 (0)	1 (20)	3 (60)	0,26	0,41	2
	4	10	5 (100)	5 (100)	5 (100)	0 (0)	1 (20)	3 (60)	0,00	0,00	2
	5	10	5 (100)	5 (100)	5 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0,00	0,00	2
	6	10	5 (100)	5 (100)	5 (100)	0 (0)	1 (17)	3 (67)	0,00	0,00	2

Tabella A. 5 Output dettagliato per ROI paziente test No. 4 (H&N)

ROI	Settimana	ratio of points inside Cluser1 (non def) - No. (%)			ratio of points inside Cluser2 (def) - no. (%)			Similarity Index			Output Case
		Observed	green range	yellow range	red range	green range	yellow range	red range	Jaccard S.I.	Sorensen S.I.	
CTV50,4	1	10+0	2 (20)	5 (50)	9 (90)	n.a.	n.a.	n.a.	0,16	0,28	1
	2	10+0	4 (40)	9 (90)	10 (100)	n.a.	n.a.	n.a.	0,50	0,67	1
	3	9+1	8 (89)	8 (89)	8 (89)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	0,48	0,64	1
	4	10+0	4 (40)	9 (90)	10 (100)	n.a.	n.a.	n.a.	0,24	0,39	1
	5	10+0	8 (80)	10 (100)	10 (100)	n.a.	n.a.	n.a.	0,93	0,96	1
	6	8+0	1 (13)	6 (75)	7 (88)	n.a.	n.a.	n.a.	0,15	0,27	1
Retto	1	9+1	8 (89)	8 (89)	9 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	0,42	0,59	1
	2	10+0	7 (70)	9 (90)	10 (100)	n.a.	n.a.	n.a.	0,58	0,73	1
	3	10+0	9 (90)	10 (100)	10 (100)	n.a.	n.a.	n.a.	0,12	0,22	1
	4	10+0	9 (90)	10 (100)	10 (100)	n.a.	n.a.	n.a.	0,43	0,60	1
	5	7+3	7 (100)	7 (100)	7 (100)	2 (67)	3 (100)	3 (100)	0,27	0,43	1
	6	4+4	4 (100)	4 (100)	4 (100)	3 (75)	4 (100)	4 (100)	0,64	0,78	1
Vescica	1	9+1	9 (100)	9 (100)	9 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	0,20	0,33	1
	2	7+3	7 (100)	7 (100)	7 (100)	2 (67)	3 (100)	3 (100)	0,10	0,19	1
	3	10+0	6 (60)	8 (80)	9 (90)	n.a.	n.a.	n.a.	0,19	0,31	1
	4	9+1	8 (89)	9 (100)	9 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	0,70	0,82	1
	5	1+9	0 (0)	1 (100)	1 (100)	8 (89)	8 (89)	9 (100)	0,16	0,28	3
	6	5+3	5 (100)	5 (100)	5 (100)	2 (67)	3 (100)	3 (100)	0,26	0,42	1
Testa fem dx	1	5+5	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	0,80	0,89	1
	2	7+3	6 (86)	7 (100)	7 (100)	2 (67)	3 (100)	3 (100)	0,44	0,61	1
	3	6+4	5 (83)	6 (100)	6 (100)	4 (100)	4 (100)	4 (100)	0,59	0,74	1
	4	5+5	5 (100)	5 (100)	5 (100)	2 (40)	5 (100)	5 (100)	0,22	0,35	2
	5	6+4	6 (100)	6 (100)	6 (100)	4 (100)	4 (100)	4 (100)	0,57	0,73	1
	6	5+3	4 (80)	5 (100)	5 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	0,67	0,82	1
Testa fem sx	1	6+4	6 (100)	6 (100)	6 (100)	4 (100)	4 (100)	4 (100)	0,77	0,87	1
	2	6+4	6 (100)	6 (100)	6 (100)	4 (100)	4 (100)	4 (100)	0,50	0,67	1
	3	5+5	5 (100)	5 (100)	5 (100)	4 (80)	5 (100)	5 (100)	0,42	0,59	1
	4	5+5	4 (80)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	0,41	0,58	1
	5	5+5	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	0,31	0,48	1
	6	4+4	4 (100)	4 (100)	4 (100)	4 (100)	4 (100)	4 (100)	0,49	0,66	1

Tabella A. 6 Output dettagliato per ROI paziente test No. 1 (ADK Prostatico)

ROI	Settimana	ratio of points inside Cluser1 (non def) - no. (%)			ratio of points inside Cluser2 (def) - no. (%)			Similarity Index			Output Case
		Observed	green range	yellow range	red range	green range	yellow range	red range	Jaccard S.I.	Sorensen S.I.	
CTV50,4	1	9+1	7 (78)	9 (100)	9 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	0,82	0,90	1
	2	2+8	2 (100)	2 (100)	2 (100)	7 (88)	7 (88)	7 (88)	0,73	0,84	1
	3	6+4	6 (100)	6 (100)	6 (100)	2 (50)	4 (100)	4 (100)	0,48	0,64	2
	4	10+0	7 (70)	10 (100)	10 (100)	n.a.	n.a.	n.a.	0,24	0,39	1
	5	2+8	1 (50)	2 (100)	2 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	0,93	0,96	1
	6	10+0	6(60)	7(70)	10(100)	n.a.	n.a.	n.a.	0,15	0,27	1
Retto	1	9+1	8 (89)	8 (89)	9 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	0,42	0,59	1
	2	9+1	6 (67)	9 (100)	9 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	0,58	0,73	1
	3	8+2	8 (100)	8 (100)	8 (100)	0 (0)	2 (100)	2 (100)	0,12	0,22	2
	4	7+3	7 (100)	7 (100)	7 (100)	2 (67)	3 (100)	3 (100)	0,43	0,60	1
	5	9+1	9 (100)	9 (100)	9 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	0,27	0,43	1
	6	10+0	7(70)	8(80)	10(100)	n.a.	n.a.	n.a.	0,64	0,78	1
Vescica	1	6+4	5 (83)	5 (83)	5 (83)	4 (100)	4 (100)	4 (100)	0,20	0,33	1
	2	7+3	6 (86)	7 (100)	7 (100)	1 (33)	3 (100)	3 (100)	0,20	0,34	2
	3	8+2	8 (100)	8 (100)	8 (100)	1 (50)	2 (100)	2 (100)	0,19	0,31	2
	4	9+1	8 (89)	9 (100)	9 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	0,70	0,82	1
	5	8+2	8 (100)	8 (100)	8 (100)	0 (0)	1 (50)	2 (100)	0,16	0,28	2
	6	10+0	8(80)	8(80)	10(100)	2 (67)	3 (100)	3 (100)	0,26	0,42	1
Testa fem dx	1	5+5	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	0,80	0,89	1
	2	7+3	6 (86)	7 (100)	7 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	0,44	0,61	1
	3	5+5	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	0,59	0,74	1
	4	7+3	4 (57)	4 (57)	7 (100)	2 (67)	3 (100)	3 (100)	0,22	0,35	1
	5	5+5	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	0,57	0,73	1
	6	5+5	5 (100)	5 (100)	5 (100)	4 (80)	5 (100)	5 (100)	0,70	0,82	1
Testa fem sx	1	5+5	5 (100)	5 (100)	5 (100)	4 (80)	5 (100)	5 (100)	0,77	0,87	1
	2	5+5	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	0,50	0,67	1
	3	5+5	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	0,42	0,59	1
	4	5+5	3 (60)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	0,41	0,58	1
	5	5+5	5 (100)	5 (100)	5 (100)	4 (80)	4 (80)	4 (80)	0,31	0,48	1
	6	5+5	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	0,49	0,66	1

Tabella A. 7 Output dettagliato per ROI paziente test No. 2 (ADK Prostatico)

ROI	Settimana	Observed	ratio of points inside Cluser1 (non def) - no. (%)			ratio of points inside Cluser2 (def) - no. (%)			Similarity Index			Output Case
			green range	yellow range	red range	green range	yellow range	red range	Jaccard S.I.	Sorensen S.I.		
CTV50,4	1	1+9	1(100)	1(100)	1(100)	7(78)	9(100)	9(100)	0,82	0,90	1	
	2	10+0	6(60)	7(70)	7(70)	n.a.	n.a.	n.a.	0,50	0,67	1	
	3	5+5	5(100)	5(100)	5(100)	5(100)	5(100)	5(100)	0,48	0,64	1	
	4	10+0	6(60)	9(90)	10(100)	n.a.	n.a.	n.a.	0,24	0,39	1	
	5	10+0	8(80)	10(100)	10(100)	n.a.	n.a.	n.a.	0,93	0,96	1	
	6	8+0	4(50)	6(75)	8(100)	n.a.	n.a.	n.a.	0,15	0,27	1	
Retto	1	9+1	7(78)	9(100)	9(100)	0(0)	0(0)	0(0)	0,76	0,86	2	
	2	6+4	6(100)	6(100)	6(100)	1(25)	2(50)	2(50)	0,58	0,73	2	
	3	6+4	6(100)	6(100)	6(100)	3(75)	3(75)	3(75)	0,12	0,22	1	
	4	7+3	6(86)	7(100)	7(100)	2(67)	2(67)	2(67)	0,43	0,60	1	
	5	8+2	7(88)	7(88)	8(100)	1(50)	1(50)	1(50)	0,27	0,43	2	
	6	7+1	5(71)	7(100)	7(100)	1(100)	1(100)	1(100)	0,64	0,78	1	
Vescica	1	6+4	6(100)	6(100)	6(100)	0(0)	1(25)	1(25)	0,20	0,33	2	
	2	6+4	6(100)	6(100)	6(100)	2(50)	4(100)	4(100)	0,10	0,19	2	
	3	8+2	6(75)	6(75)	7(88)	1(50)	2(100)	2(100)	0,19	0,31	2	
	4	10+0	6(60)	6(60)	7(70)	n.a.	n.a.	n.a.	0,15	0,26	1	
	5	9+1	6(67)	7(78)	7(78)	0(0)	1(100)	1(100)	0,16	0,28	2	
	6	6+2	5(83)	6(100)	6(100)	2(100)	2(100)	2(100)	0,08	0,15	1	
Testa fem dx	1	5+5	5(100)	5(100)	5(100)	5(100)	5(100)	5(100)	0,80	0,89	1	
	2	7+3	7(100)	7(100)	7(100)	1(33)	3(100)	3(100)	0,44	0,61	2	
	3	5+5	5(100)	5(100)	5(100)	5(100)	5(100)	5(100)	0,59	0,74	1	
	4	7+3	5(71)	5(71)	7(100)	1(33)	3(100)	3(100)	0,22	0,35	2	
	5	5+5	5(100)	5(100)	5(100)	5(100)	5(100)	5(100)	0,57	0,73	1	
	6	6+2	6(100)	6(100)	6(100)	2(100)	2(100)	2(100)	0,79	0,89	1	
Testa fem sx	1	5+5	5(100)	5(100)	5(100)	3(60)	5(100)	5(100)	0,77	0,87	2	
	2	6+4	6(100)	6(100)	6(100)	3(75)	4(100)	4(100)	0,50	0,67	1	
	3	9+1	8(89)	9(100)	9(100)	1(100)	1(100)	1(100)	0,42	0,59	1	
	4	7+3	3(43)	6(86)	7(100)	2(67)	3(100)	3(100)	0,41	0,58	3	
	5	8+2	6(75)	8(100)	8(100)	2(100)	2(100)	2(100)	0,31	0,48	1	
	6	6+2	5(83)	6(100)	6(100)	2(100)	2(100)	2(100)	0,49	0,66	1	

Tabella A. 8 Output dettagliato per ROI paziente test No. 3 (ADK Prostatico)

ROI	Settimana	Observed	ratio of points inside Cluser1 (non def) - no. (%)			ratio of points inside Cluser2 (def) - no. (%)			Similarity Index			Output Case
			green range	yellow range	red range	green range	yellow range	red range	Jaccard S.I.	Sorensen S.I.		
CTV50,4	1	7+1	5(71)	6(86)	7(100)	1(100)	1(100)	1(100)	0,16	0,28	1	
	2	10+0	9(90)	9(90)	9(90)	n.a.	n.a.	n.a.	0,50	0,67	1	
	3	10+0	8(80)	10(100)	10(100)	n.a.	n.a.	n.a.	0,46	0,63	1	
	4	2+8	0(0)	2(100)	2(100)	7(88)	8(100)	8(100)	0,24	0,39	3	
	5	3+7	3(100)	3(100)	3(100)	6(86)	7(100)	7(100)	0,93	0,96	1	
	6	10+0	7(70)	9(90)	10(100)	n.a.	n.a.	n.a.	0,15	0,27	1	
Retto	1	2+6	2(100)	2(100)	2(100)	4(67)	4(67)	6(100)	0,76	0,86	1	
	2	7+3	7(100)	7(100)	7(100)	0(0)	3(100)	3(100)	0,58	0,73	2	
	3	9+1	7(78)	9(100)	9(100)	0(0)	1(100)	1(100)	0,11	0,20	2	
	4	7+3	7(100)	7(100)	7(100)	1(33)	2(67)	3(100)	0,43	0,60	2	
	5	8+2	6(75)	8(100)	8(100)	0(0)	2(100)	2(100)	0,27	0,43	2	
	6	10+0	9(90)	10(100)	10(100)	n.a.	n.a.	n.a.	0,10	0,18	1	
Vescica	2	7+3	7(100)	7(100)	7(100)	2(67)	2(67)	3(100)	0,20	0,34	1	
	3	6+4	5(83)	6(100)	6(100)	0(0)	0(0)	1(25)	0,19	0,32	2	
	4	5+5	5(100)	5(100)	5(100)	2(40)	2(40)	3(60)	0,11	0,20	2	
	5	5+5	5(100)	5(100)	5(100)	2(40)	4(80)	5(100)	0,16	0,28	2	
	6	5+5	5(100)	5(100)	5(100)	2(40)	2(40)	4(80)	0,26	0,42	2	
	Testa fem dx	1	4+4	4(100)	4(100)	4(100)	3(75)	4(100)	4(100)	0,80	0,89	1
2		7+3	6(86)	7(100)	7(100)	2(67)	3(100)	3(100)	0,44	0,61	1	
3		4+6	2(50)	4(100)	4(100)	5(83)	6(100)	6(100)	0,59	0,74	1	
4		3+7	2(67)	3(100)	3(100)	2(29)	5(71)	7(100)	0,22	0,35	2	
5		7+3	5(71)	7(100)	7(100)	3(100)	3(100)	3(100)	0,57	0,73	1	
6		2+8	2(100)	1(35)	2(100)	5(63)	8(100)	8(100)	0,70	0,82	1	
Testa fem sx	1	4+4	4(100)	4(100)	4(100)	1(25)	3(75)	4(100)	0,77	0,87	2	
	2	5+5	5(100)	5(100)	5(100)	1(20)	5(100)	5(100)	0,31	0,47	2	
	3	6+4	5(83)	5(83)	6(100)	1(25)	4(100)	4(100)	0,42	0,59	2	
	4	5+5	0(0)	3(60)	4(80)	1(20)	4(80)	5(100)	0,41	0,58	4	
	5	5+5	2(40)	5(100)	5(100)	1(20)	5(100)	5(100)	0,31	0,48	4	
	6	5+5	2(40)	5(100)	5(100)	4(80)	5(100)	5(100)	0,49	0,66	3	

Tabella A. 9 Output dettagliato per ROI paziente test No. 4 (ADK Prostatico)

A.8 Script MATLAB

```

%INIZIALIZZAZIONE VARIABILI

clc;
close all;
clear all;
clear all;
load('dati ROI.mat');
%caricare dataset della ROI da
analizzare

%caricare ed inizializzare i dati
settimanali di V e D da clusterizzare
all = sett2;
%matrice settimanale da analizzare
dim = size(all);
r = dim(1);
c = dim(2);
VD = zeros(r*5, 2);

o = 0;
for m = 1 : r
    for n = 1 : 5
        VD((n+o),1) = all(m,1);
        VD((n+o),2) = all(m,n+1);
    end;
    o = o+5;
end;

%limiti (proporzionali alla ROI) per
evitare outlier
VD_cut=VD;
limite_supV = 130;
limite_supD = 110;
limite_infV = 70;
limite_infD = 85;
VD_cut(find(VD_cut(:,1) < limite_infV |
VD_cut(:,2) < limite_infD | VD_cut(:,1)
> limite_supV | VD_cut(:,2) >
limite_supD),:) = [];

%caricare ed inizializzare i dati
settimanali del paziente test
test = paziente_test;
dimT = size(test);
rT = dimT(1);
cT = dimT(2);
new_P = zeros(rT*5, 2);

oT = 0;
for mT = 1 : rT
    for nT = 1 : 5
        new_P((nT+oT),1) = test(mT,1);
        new_P((nT+oT),2) =
test(mT,nT+1);
    end;
    oT = oT+5;
end;

%FASE 1: CLUSTERING

k = 2;
%numero di cluster
input_matrix = VD_cut;
%matrice di input Fase1
[clust, centr, somma_centr, D] =
kmeans(input_matrix,k,'distance','citybl
ock');

%matrice delle distanze dei punti dai
centroidi
rVD = size(VD_cut,1);
D1 = zeros(rVD,1);
D2 = zeros(rVD,1);
for z = 1 : rVD
    if clust(z) == 1
        D1(z) = D(z,1);
    else
        D2(z) = D(z,2);
    end;
end;
D1(find(D1==0)) = [];
D2(find(D2==0)) = [];

max_D1 = max(D1);
max_D2 = max(D2);
%threshold di accettazione
t=0:0.01:2*pi;
R1_xA = max_D1*(30/100);
R1_xB = max_D1*(50/100);
R1_xC = max_D1*(70/100);
R1_yA = max_D1*(10/100);
R1_yB = max_D1*(30/100);
R1_yC = max_D1*(50/100);
R2_xA = max_D2*(30/100);
R2_xB = max_D2*(50/100);
R2_xC = max_D2*(70/100);
R2_yA = max_D2*(10/100);
R2_yB = max_D2*(30/100);
R2_yC = max_D2*(50/100);

%grafico dati in input non clusterizzati
figure;
hold on;
scatter(VD(:,1),VD(:,2));
axis equal;
hold off;

%grafico dati clusterizzati
figure;
hold on;
plot(input_matrix(clust==1,1),
input_matrix(clust==1,2), 'r. ');
plot(input_matrix(clust==2,1),
input_matrix(clust==2,2), 'b. ');
plot(centr(:,1), centr(:,2), 'kx');
plot(centr(1,1)+R1_xC*cos(t),
centr(1,2)+R1_xC*sin(t), 'r. ');
area(centr(1,1)+R1_xC*cos(t),
centr(1,2)+R1_xC*sin(t), 'FaceColor',[1
0 0], 'LineStyle', 'none');
alpha(0.2);

```

```

plot(centr(2,1)+R2_xC*cos(t),
centr(2,2)+R2_xC*sin(t), 'b. ');
area(centr(2,1)+R2_xC*cos(t),
centr(2,2)+R2_xC*sin(t), 'FaceColor',[0
0 1], 'LineStyle', 'none');
alpha(0.2);
xlim([(limite_infV-5) (limite_supV+5)]);
ylim([(limite_infV-5) (limite_supV+5)]);
axis equal
hold off;

%FASE 2: SVM TRAINING

xdata = input_matrix;
%matrice di input Fase2
group = clust;

%grafico SVM training
figure;
svmStruct =
svmtrain(xdata,group,'method','ls','Show
plot',true,'options',statset('Display','
final'));
hold on;
plot(centr(:,1), centr(:,2), 'kx');
plot(centr(1,1)+R1_xA*cos(t),
centr(1,2)+R1_yA*sin(t), 'green');
plot(centr(1,1)+R1_xB*cos(t),
centr(1,2)+R1_yB*sin(t), 'yellow');
plot(centr(1,1)+R1_xC*cos(t),
centr(1,2)+R1_yC*sin(t), 'red');
plot(centr(2,1)+R2_xA*cos(t),
centr(2,2)+R2_yA*sin(t), 'green');
plot(centr(2,1)+R2_xB*cos(t),
centr(2,2)+R2_yB*sin(t), 'yellow');
plot(centr(2,1)+R2_xC*cos(t),
centr(2,2)+R2_yC*sin(t), 'red');
axis equal;
hold off;

%FASE 3: TEST

%grafico paziente test
figure;
new = svmclassify(svmStruct, new_P,
'Showplot', true);
figure;
svmStruct =
svmtrain(xdata,group,'method','ls','Show
plot',true,'options',statset('Display','
final'));

%conteggio degli elementi costituenti i
cluster
C1 = size(find(D1<R1_xC));
C1 = C1(1)
C2 = size(find(D2<R2_xC));
C2 = C2(1)
intersez_1 = 0;
intersez_2 = 0;
for z = 1 : rVD
    if (D(z,1) < R1_xC & D(z,2) < R2_xC)
        if clust(z) == 1
            intersez_1 = intersez_1 + 1;
        else
            intersez_2 = intersez_2 + 1;
        end;
    end;
end;

end;
intersez = intersez_1 + intersez_2

%similarity index
SI_j = intersez/(intersez + (C1-
intersez_1) + (C2-intersez_2))
SI_s = (2*intersez)/((2*intersez) + (C1-
intersez_1) + (C2-intersez_2))

centr
%coordinate dei centroidi dei cluster

%distanza di ogni nuovo punto dai
centroidi*
distanza_P = zeros(rT*5,2);
for dd = 1 : (rT*5)
    X = new_P';
    distanza_P(dd,1) =
distance(X(:,dd),centr(1,:));
    distanza_P(dd,2) =
distance(X(:,dd),centr(2,:));
end;
%distanza media (sulle % di D) dai
centroidi
mean_dist = zeros(rT,2);
d_0 = 0;
for d2 = 1 : rT
    mean_dist(d2,1) =
mean(distanza_P(1+d_0:5+d_0,1));
    mean_dist(d2,2) =
mean(distanza_P(1+d_0:5+d_0,2));
    if mean_dist(d2,1) <
mean_dist(d2,2)
        mean_dist(d2,2) = 0;
    else
        mean_dist(d2,1) = 0;
    end;
    d_0 = d_0+5;
end;
dist_C1 = sort(mean_dist(:,1));
dist_C1(find(dist_C1 == 0)) = []
dist_C2 = sort(mean_dist(:,2));
dist_C2(find(dist_C2 == 0)) = []

%calcolo dei punti che rientrano nei 3
range dei cluster
A1 = size(find(dist_C1<R1_xA));
B1 = size(find(dist_C1<R1_xB));
C1 = size(find(dist_C1<R1_xC));
A2 = size(find(dist_C2<R2_xA));
B2 = size(find(dist_C2<R2_xB));
C2 = size(find(dist_C2<R2_xC));
range(1,1) = A1(1);
range(1,2) = B1(1);
range(1,3) = C1(1);
range(1,4) = length(dist_C1);
range(1,5) = A2(1);
range(1,6) = B2(1);
range(1,7) = C2(1);
range(1,8) = length(dist_C2);
range

*
function d = distance(a,b)

```


Ringraziamenti

Vorrei concludere questo lavoro con dei ringraziamenti indirizzati ad alcune persone senza le quali non avrei raggiunto quest'ulteriore traguardo.

Ringrazio il prof. Baldazzi per essersi reso sempre disponibile durante l'intero periodo di tesi, supportandomi e guidandomi per l'intero progetto di ricerca.

Un ringraziamento speciale è rivolto al dott. Guidi per avermi instancabilmente motivato nel migliorare passo dopo passo il mio lavoro affinché divenisse il più perfetto possibile; non perdendo mai occasione per regalarmi perle di saggezza riguardanti la vita e non solo.

Ringrazio la dott.ssa Costi, il dott. Bertoni, il dott. Gottardi, e tutti i professionisti della Fisica Sanitaria e del reparto di Radioterapia Oncologica dell'Azienda Ospedaliero Universitaria di Modena per tutti i suggerimenti professionali e per avermi fatto sentire sempre a casa fin dai primi giorni di tirocinio.

Ringrazio e saluto Claudio con il quale ho condiviso questi mesi di lavoro.

Ringrazio i miei amici e coinquilini che con la loro spensieratezza e costante vicinanza non mi hanno mai fatto pesare i lunghi periodi di studio da fuorisede.

Ringrazio Anna per essere entrata nella mia vita e aver cominciato con me un nuovo viaggio, rendendo ogni giorno sempre più speciale.

Ringrazio infine i miei genitori per avermi dato l'opportunità di intraprendere questo nuovo percorso di studi, sostenendomi, anche a distanza, per tutto il cammino.