

Scuola di Scienze
Dipartimento di Fisica e Astronomia
Corso di Laurea Magistrale in Fisica Applicata

Segmentazione automatica mediante atlanti
anatomici e Pianificazione
in Radioterapia

Relatore:
Prof.ssa Morigi Maria Pia

Laureando:
Fiorini Luca

Correlatori:
Dott. Guidi Gabriele
Dott. Maffei Nicola
Dott.ssa Ceroni Paola

Abstract

Il presente lavoro di tesi, sviluppato presso l'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena, ha come obiettivi l'implementazione di un atlante anatomico di 25 pazienti, per la segmentazione automatica di 25 sottostrutture cardiache, e la definizione della migliore tecnica di erogazione della dose (3D-CRT, Tomotherapy (HT), VMAT) per trattamenti *Partial Breast Irradiation* (PBI).

In trattamenti radioterapici, al Medico Radioterapista è affidato il compito di delineare il volume tumorale e gli organi a "rischio" (OARs). E' un compito fondamentale che richiede tempo e concentrazione. Di conseguenza non si considera trascurabile la probabilità di errore nella segmentazione, che può tradursi in erogazione non corretta di dose su organi e tessuti sani. In questo contesto nasce il bisogno di realizzare automaticamente il contorno degli OARs. Per questo lavoro di ricerca sono stati sviluppati script, implementati all'interno del *Treatment Planning System*, in grado di automatizzare il processo di segmentazione e di estrarre indici (Dice e distanza media di Hausdorff) per il confronto con la segmentazione manuale.

I risultati emersi dal calcolo degli indici hanno evidenziato una grande efficacia della segmentazione automatica, e alla luce della correlazione logaritmica Dice-Volume ($R^2=0.92$), si è posto a 40cc il valore threshold sotto il quale si richiede controllo e possibile editing da parte del medico.

Per il confronto dosimetrico, sono stati generati 75 piani di trattamento per pazienti sottoposti a protocollo PBI. Dai dati estratti, HT e VMAT sono risultate più efficienti. Per le due tecniche l'erogazione di dose al tumore è rispettata e, a differenza della 3D-CRT, le alte dosi non sono distribuite sul volume degli OARs.

I risultati delle pianificazioni combinati con i risultati ottenuti da uno studio di *follow up* delle tossicità polmonari, pongono le basi per nuovi potenziali limiti dosimetrici, dipendenti dalle posizioni di tumore e ROIs, da utilizzare nella pratica clinica.

Alla mia famiglia, a Chiara e ai miei amici

Indice

Introduzione	5
1 La Segmentazione e la Pianificazione in Radioterapia	7
1.1 Radioterapia Oncologica	7
1.2 Segmentazione Manuale e Automatica	8
1.3 Realizzazione di un atlante del cuore	10
1.4 Pianificazione in Radioterapia	12
2 Metodi per la segmentazione automatica e la pianificazione	14
2.1 Principi di funzionamento dell'autosegmentazione	14
2.2 Criteri di validità	22
2.3 Limiti di erogazione e metodi di controllo in pianificazione	23
3 Analisi Dati e Risultati	27
3.1 Valutazione mediante indici Dice e distanza media di Hausdorff della seg- mentazione automatica	27
3.1.1 Risultati da metodi alternativi	32
3.1.2 Segmentazione automatica mediante Hierarchical Clustering	35
3.2 Pianificazioni con HT, VMAT e 3D-CRT	38
3.3 Limiti per la Tossicità Polmonare	56
4 Discussione dei Risultati e Sviluppi Futuri	59

Conclusioni	62
Appendice	64
A0. Indice Acronimi Sottostrutture Cardiache	64
A1. Linee guida per la creazione di sottostrutture cardiache	65
A2. Registrazione Rigida e Ibrida	67
B1. Script per la generazione automatica di strutture	69
B2. Script di calcolo indici Dice e Hausdorff	72
B3. Script di estrazione dati sui piani creati	74
C1. Grafici per Tossicità Polmonare	76
Bibliografia	78
Ringraziamenti	80

Introduzione

Durante lo sviluppo di un piano di trattamento in Radioterapia, volume tumorale e organi a rischio (OARs) vengono manualmente contornati da parte del Medico Radioterapista. Questa è la fase di *segmentazione*, fondamentale per lo sviluppo delle altre fasi del trattamento (pianificazione ed erogazione). La variabilità inter-user ed errori manuali eseguiti durante la contornazione possono tradursi in una erogazione di dose non corretta ad organi e tessuti sani. Tali limiti, uniti ad un elevato *time consuming*, sono una delle cause per cui lo sviluppo e l'integrazione di algoritmi di segmentazione automatica hanno un ruolo sempre più rilevante in ambito clinico.

Nel presente lavoro di tesi, condotto presso l'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena, è stato implementato un atlante anatomico composto da 25 pazienti, finalizzato alla contornazione automatica di 25 sottostrutture cardiache. L'efficienza dell'atlante è stata valutata sia attraverso un'analisi qualitativa, svolta dal medico, sia attraverso valutazioni quantitative (indici Dice e Average Hausdorff Distance, AHD). La robustezza dell'atlante è stata inizialmente studiata, su 6 pazienti test, al variare del numero di pazienti di training secondo il metodo di *Leave One Out*. In seguito, è stato condotto un confronto tra quattro diversi metodi di segmentazione automatica, per stimare quale tra essi possa fornire contorni clinicamente accettabili.

Nella fase successiva, si è utilizzato l'atlante implementato per uno studio retrospettivo di confronto dosimetrico su sottostrutture cardiache, volume tumorale e OARs, di pazienti sottoposti a Partial Breast Irradiation (PBI). Le tecniche di pianificazione confrontate sono: 3D-CRT, Tomotherapy (HT) e Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT).

Le procedure di contornazione automatica, le valutazioni quantitative e l'estrazione di dati dosimetrici sono state possibili grazie all'implementazione di script sviluppati in *IronPython*.

Lo studio è stato infine correlato con un'analisi di *follow up* delle tossicità polmonari di 75 pazienti. La ricerca mira ad identificare nuovi livelli dosimetrici di accettabilità agli OARs nella regione toracica.

La Tesi è divisa in 4 Capitoli, ognuno dei quali contiene paragrafi riguardanti la fase di segmentazione e quella di pianificazione:

- *Capitolo 1*: Si riportano i problemi legati alla segmentazione manuale e si introduce la segmentazione automatica mediante atlante anatomico per la contornazione di sottostrutture cardiache. Successivamente sono descritti i metodi di pianificazione, 3D-CRT, HT e VMAT, utilizzati per lo studio della distribuzione di dose;
- *Capitolo 2*: Si descrivono i punti chiave per la contornazione automatica mediante atlante anatomico e vengono definiti gli indici quantitativi con cui validare le segmentazioni. Per la fase di pianificazione vengono elencati i limiti erogabili di dose su volume tumorale e OARs, fissati dal Protocollo PBI;
- *Capitolo 3*: Sono riportati i risultati ottenuti dai metodi di segmentazione automatica per le sottostrutture cardiache e i dati dosimetrici relativi alle differenti pianificazioni;
- *Capitolo 4*: Si discutono i risultati ottenuti nel Capitolo 3 e vengono delineati gli sviluppi futuri per la contornazione automatica nella regione toracica.

Capitolo 1

La Segmentazione e la Pianificazione in Radioterapia

1.1 Radioterapia Oncologica

Negli ultimi anni la Radioterapia ha acquisito sempre più rilevanza nello scenario per la cura dei tumori e viene descritta come il processo di erogazione di radiazioni ionizzanti su un paziente allo scopo di distruggere cellule tumorali, limitandone la proliferazione [1]. Innovazioni scientifiche e tecnologiche apportate in campo medico dalla Fisica, dalla Radiobiologia e dall'Informatica, hanno permesso alla Radioterapia di salvaguardare in modo sempre più accurato tessuti e organi a rischio (OARs). In Figura 1.1 viene mostrato il workflow di un trattamento radioterapico, che convenzionalmente si compone di 3 fasi: *Segmentazione*, *Pianificazione* e *Erogazione*. Questo lavoro di tesi è incentrato sulle prime due fasi e nei capitoli a seguire saranno introdotti gli obiettivi della ricerca.

Durante la prima fase, ovvero la *Segmentazione*, non vengono erogate dosi (terapeutiche) al paziente bensì viene acquisita un'immagine diagnostica ad alta risoluzione (immagini del tipo kVCT = kilo Voltage Computed Tomography, PET, NMR, ecc..), utile ad avere una precisa localizzazione delle regioni di interesse. In seguito, il Medico Radioterapista (MR), grazie all'uso di software dedicati, delinea manualmente sull'immagine le *Region of Interest*(ROI): OARs e target, definendo per ognuna di esse determinate prescrizioni, imposte da protocolli medici relativi a linee guida fissate dall'ICRU (International Commission on Radiation Unit and Measurements) Report n°83 [3].

A seguito della segmentazione, le immagini e le strutture contornate passano nelle mani del Fisico Medico, il quale dà inizio alla *Pianificazione*. Durante questa fase, attraverso l'uso del *Treatment Planning System*(TPS), si combina il contornamento delle ROIs con meccanismi di distribuzione della dose, definendo la configurazione ottimale del campo di radiazione in grado di produrre la distribuzione di dose desiderata. Successivamente,

re-interviene il medico, il quale effettua gli ultimi controlli di qualità prima di autorizzare l'inizio della fase di *Erogazione*. Durante questa fase il paziente viene messo sul lettino e si rilascia dose secondo il piano elaborato precedentemente, frazionato su più sedute.

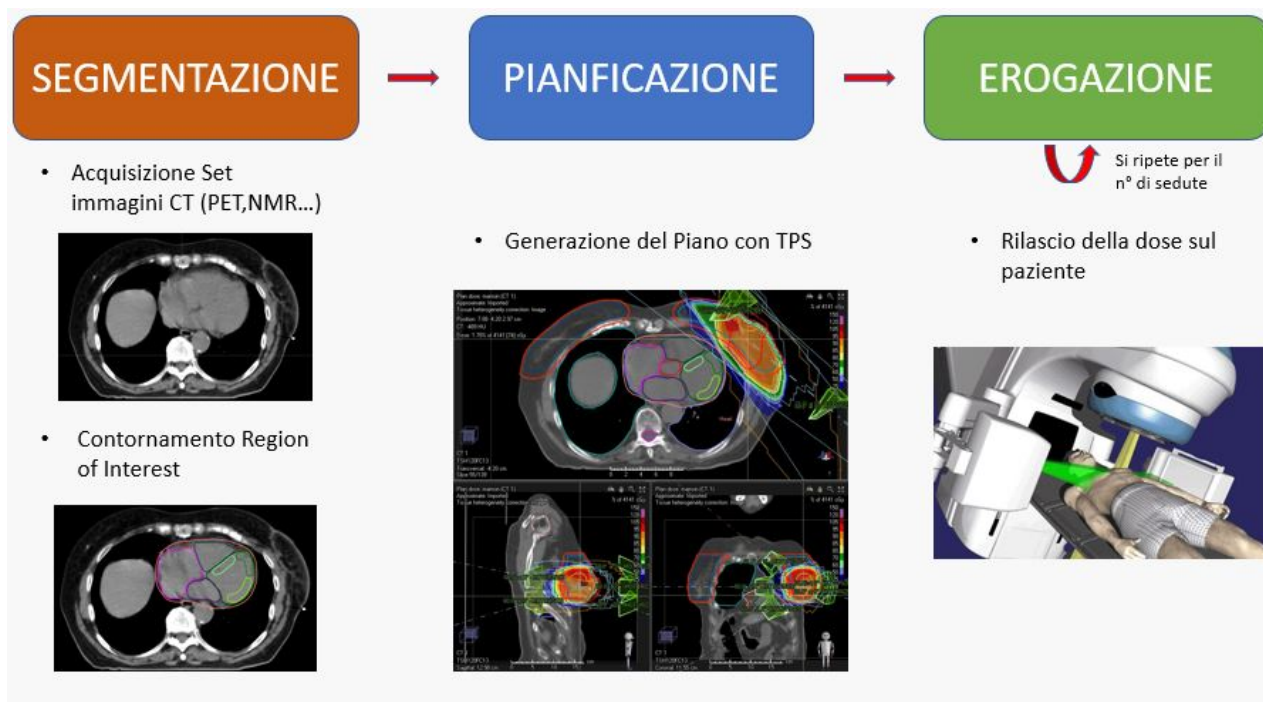


Figura 1.1: *Workflow di un trattamento radioterapico*

1.2 Segmentazione Manuale e Automatica

La procedura standard per la segmentazione è quella manuale eseguita dal Medico Radioterapista. Durante questa segmentazione, definita in ambito clinico *Gold Standard*, vi sono limiti legati all'intervento dell'uomo. Il medico, infatti, necessita di un tempo variabile da 30 minuti fino a più di 2-3 ore (a seconda del numero di strutture da contornare e della loro conformazione) [4]. Inoltre, nel caso in cui intervenissero due o più medici a segmentare la stessa immagine, per testare la corretta contornazione, si introdurrebbe un elemento di variabilità (quantificabile da 0 a 0.05 secondo l'indice Dice [DSC]; si rimanda al Paragrafo 2.2 per la sua definizione) [5].

Obiettivo del medico in questa fase è quindi generare bordi di strutture anatomiche correttamente in quanto una segmentazione errata (ad esempio, i contorni potrebbero coprire un volume esterno alla struttura, in caso di sovrasegmentazione, o potrebbero non definirla completamente, in caso di sottosegmentazione) potrebbe condurre ad un'eventuale errata pianificazione, che si tradurrebbe in una non corretta erogazione della dose su target e OARs, elevando il rischio di insorgenza di gravi patologie.

Negli ultimi anni numerosi studi sono stati condotti con riguardo alla segmentazione automatica. In questa segmentazione, le strutture del paziente "target" vengono generate a partire da atlanti, ovvero insiemi di immagini diagnostiche di pazienti di riferimento sottoposti a segmentazione manuale delle stesse strutture, e convalidati da un'equipe di medici. Tra le ricerche più interessanti si ricorda lo studio di Sims et al. del 2009 [6] su pazienti con patologie nella zona testa e collo, in cui inizialmente viene dimostrato come il tempo necessario per una contornazione automatica sia molto inferiore rispetto ad una manuale, ma che, al tempo stesso, alcune strutture risultino sotto e sovra contornate, a causa di una possibile variabilità delle caratteristiche dei pazienti, già evidenziata dallo studio di Commowick et al. del 2008 [7], da cui è tratto l'esempio riportato in Figura 1.2.

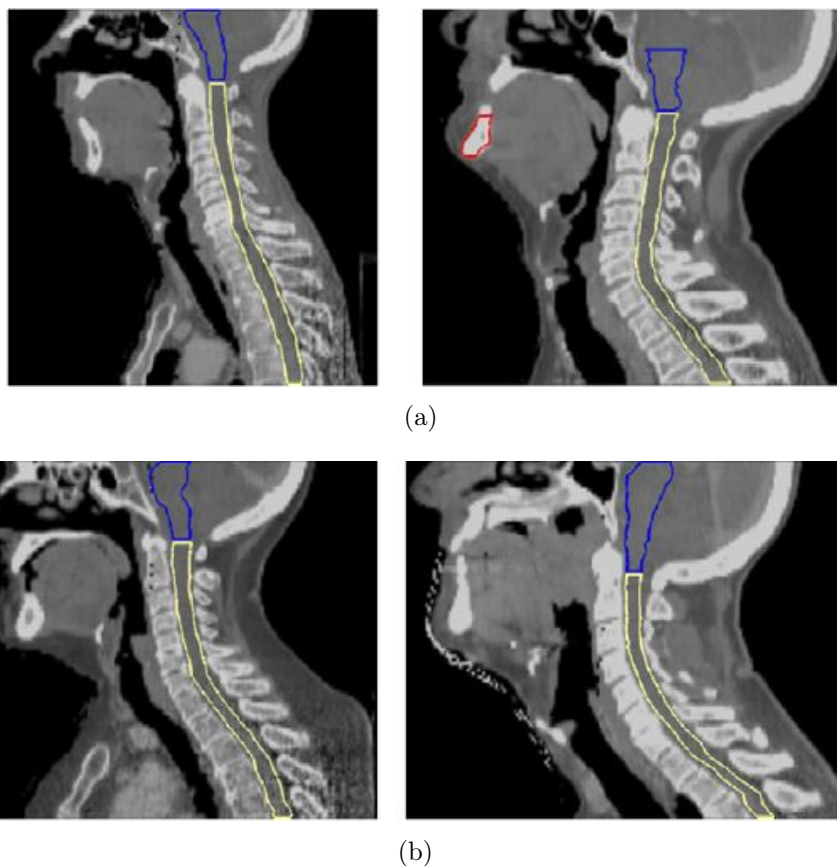


Figura 1.2: *Variabilità strutture anatomiche di pazienti in un atlante [7]*

Altri studi, fra i quali uno condotto presso l'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena da Maffei et al. nel 2016 [8], sempre su pazienti affetti da tumore nella zona testa e collo, hanno calcolato il numero minimo di pazienti necessari, 20-30, per la creazione di un atlante in grado di rispettare i limiti di accettabilità e sostituire la segmentazione manuale.

Per sostituire la segmentazione manuale delle varie sottostrutture cardiache sono stati condotti da Fiandra et al. nel 2017 [9] e da Zhou et al. nel 2016 [10] due studi dai quali sono stati creati atlanti di rispettivamente 15 e 12 pazienti.

In letteratura sono presenti pochi atlanti di sottostrutture cardiache, pertanto il primo obiettivo della tesi è rivolto proprio all'implementazione di un atlante anatomico utile alla segmentazione automatica delle sottostrutture del cuore per l'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena, in grado di sostituire la segmentazione manuale del medico. Rispetto ai precedenti citati, centrati sulla realizzazione dell'atlante, questo studio non si è limitato ad implementare un atlante, ma è proseguito alla ricerca di relazioni tra tossicità (cardiache e non) e tecniche della distribuzione di dose.

1.3 Realizzazione di un atlante del cuore

Come sottolineato alla fine del precedente paragrafo, primo obiettivo della tesi è quello di implementare un atlante per la segmentazione automatica del cuore e delle sue sottostrutture, in grado di sostituire l'attuale *Gold Standard*, ovvero la segmentazione manuale da parte del medico.

Il cuore, in Figura 1.3, è composto di numerose parti ed ognuna di queste svolge un preciso compito per il suo corretto funzionamento.

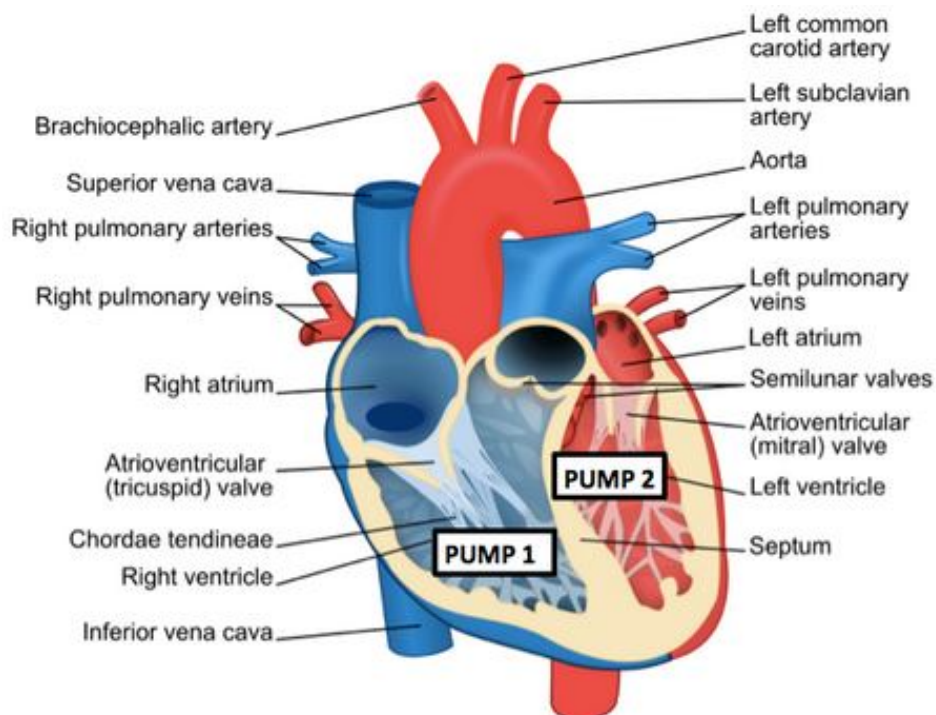


Figura 1.3: *Anatomia del Cuore*

Poter segmentare ogni singola componente su un'immagine CT, in cui l'intervallo di livelli di grigio all'interno del cuore è molto ristretto, risulta difficile senza criteri e linee guida. Per questo motivo, per la realizzazione dell'atlante, i medici dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena hanno fatto riferimento alla pubblicazione del 2017 di Duane et al. [11], dell'Università di Oxford, il quale, coadiuvato da una equipe di medici e fisici, è andato a definire il metodo di contornamento da seguire, sulle immagini CT, per le strutture componenti il cuore. Le linee guida e i criteri definiti dallo studio di Duane et al. vengono inseriti in Appendice A1, mentre in Figura 1.4 viene mostrata la realizzazione finale della segmentazione manuale su una slice con le varie sottostrutture del cuore presenti in essa.

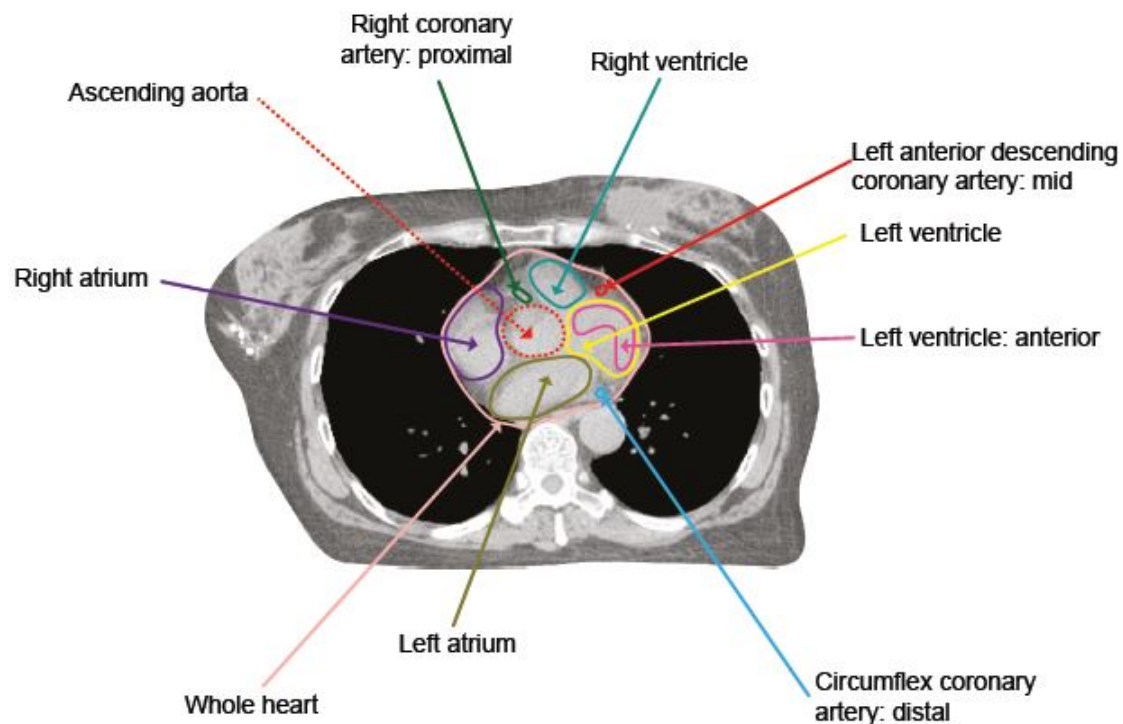


Figure 1.4: *Slice con Segmentazione Manuale, secondo le linee guida illustrate nell'articolo di Duane et al. [11]*

La necessità di creare un atlante simile è rivolta anche ad approfondire studi che legano il metodo di distribuzione della dose con l'insorgenza di complicanze, in quanto solo da alcune sottostrutture soggette a radiazioni si possono causare ingenti danni. Ad esempio, lo studio di Nilsson et al. del 2012 [14] ha ottenuto una correlazione tra irradiazione e insorgenza di stenosi al Mid e Distal LADCA (Arteria Coronaria Discendente Anteriore Sinistra) e al Prox RCA (Arteria Coronaria Destra). Per questo motivo, la ricerca condotta in questo lavoro di tesi non si limita allo studio della generazione automatica di strutture, ma cerca relazioni tra l'erogazione di dose e il possibile sviluppo di tossicità indotte.

1.4 Pianificazione in Radioterapia

Riprendendo il workflow di Figura 1.1, dopo l'acquisizione delle immagini e la contornazione delle strutture, inizia la fase di *Pianificazione*.

Il secondo obiettivo dello studio di tesi, introdotto alla fine del Paragrafo 1.2, si focalizza in questa fase e in particolare verte al confronto tra le migliori tecniche di distribuzione della dose, nella regione toracica, per pazienti affetti da neoplasie polmonari o alla ghiandola mammaria, al fine di definire, laddove possibile, limiti più restrittivi di dose su tessuti e OARs, prevenendo così ulteriori complicanze come polmoniti, esofagiti, infarti o aritmie. Le tecniche su cui si fonda la ricerca sono:

- **3D-Conformal Radiation Therapy (3D-CRT):** Questa tecnica distribuisce la dose conformandola al volume per mezzo di collimatori multilamellari (MLC). Qui la testata rotante (gantry) è fissa e la dose viene rilasciata attraverso un numero limitato di campi (Figura 1.5);

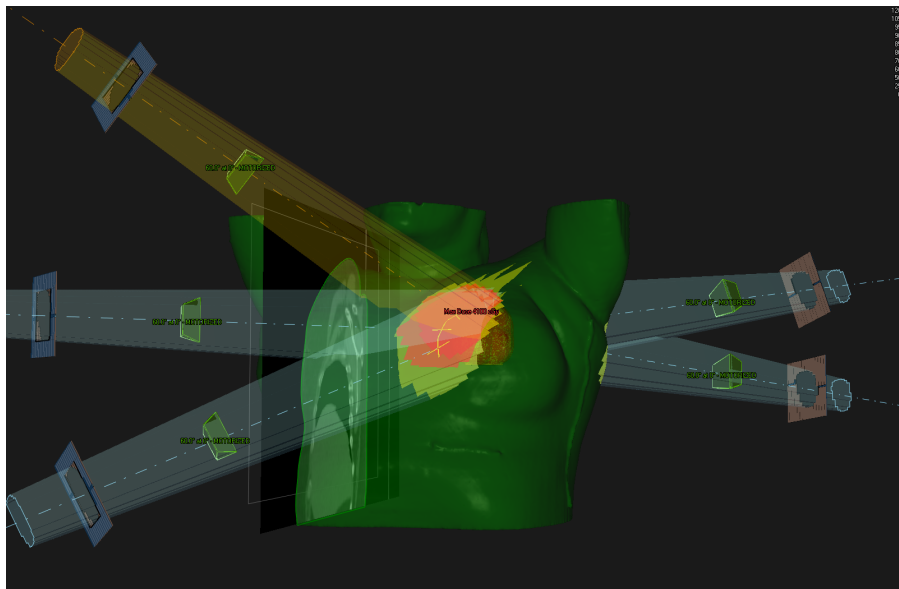


Figura 1.5: *3D-CRT*

- **Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT):** E' una tecnica più avanzata della 3D-CRT, la quale distribuisce la dose sul volume tridimensionale del target attraverso l'uso di uno o più archi di emissione, ad intensità modulata, possibile grazie ad un movimento rotazionale di 360° del gantry. Questa tecnica, rispetto alla 3D-CRT, riduce il rischio di danno agli OARs e diminuisce il tempo della seduta [15] (Figura 1.6);

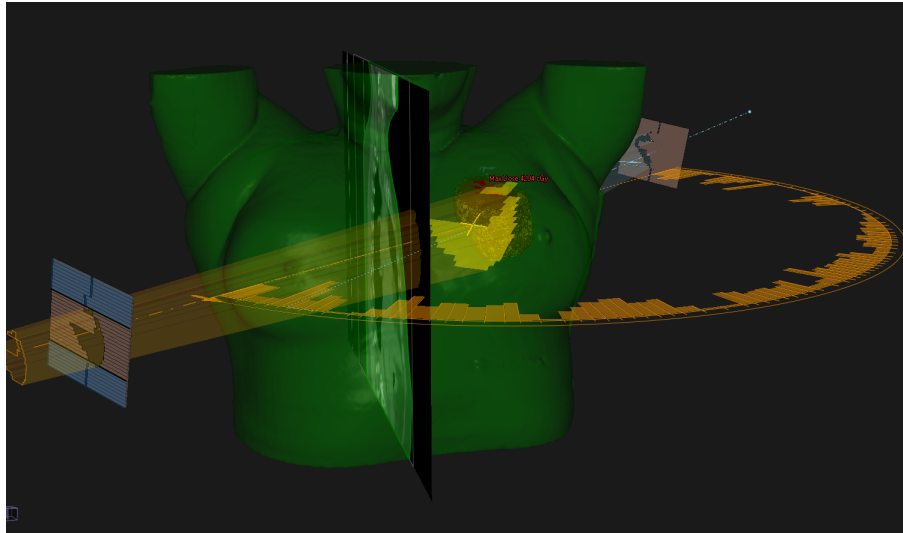


Figura 1.6: *VMAT*

- **Tomotherapy (HT):** Questa tecnica, a differenza delle precedenti, eroga dose sul volume tumorale slice per slice, attraverso l'emissione elicoidale del fascio ad intensità modulata, ottenuta dal movimento sincronizzato del gantry a 360° e del lettino del paziente. Rispetto ad una convenzionale 3D, anche questa tecnica consente di irradiare più accuratamente il bersaglio salvaguardando gli OARs [16] (Figura 1.7).

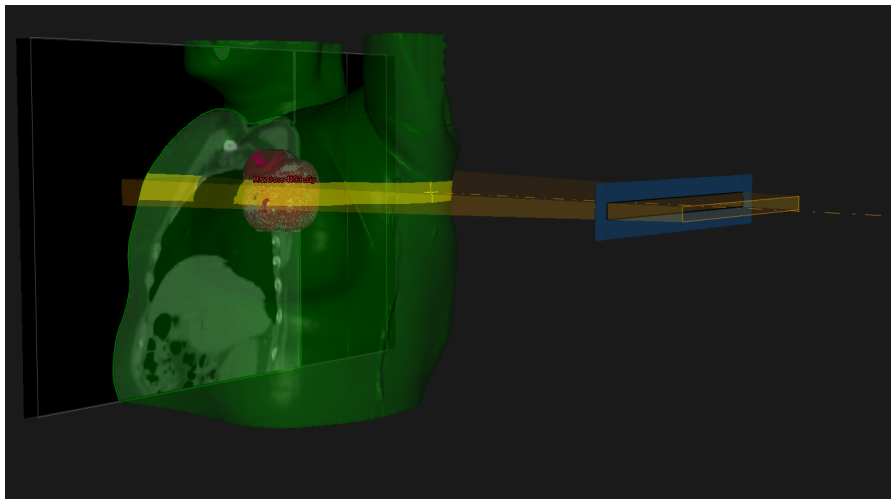


Figura 1.7: *Tomotherapy*

La ricerca effettuata presso l'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena mira non solo ad implementare un atlante di sottostrutture cardiache, ma effettua un confronto tra le tecniche 3D-CRT, VMAT e HT, ricercando possibili limiti di dose e relazioni tra tecniche e insorgenza di tossicità.

Capitolo 2

Metodi per la segmentazione automatica e la pianificazione

2.1 Principi di funzionamento dell'autosegmentazione

Per poter generare automaticamente le sottostrutture del cuore si richiedono principalmente un atlante, ossia un insieme di immagini di riferimento contornate da uno o più medici, e un software dedicato la cui funzione è quella di massimizzare la somiglianza fra immagine target e riferimento per mezzo di trasformazioni lineari e non. Presso l'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena si è utilizzato durante la ricerca *Raystation 6.0* (della *RaySearch Laboratories*®), software TPS (*Treatment Planning System*), che come molti in commercio, non ha integrato un atlante delle sottostrutture cardiache. Per questo motivo è stato necessario per i medici contornare manualmente ogni paziente, inserendolo in seguito in un atlante creato per la ricerca (Figura 2.1). Completato l'atlante, quest'ultimo viene implementato all'interno del software, contenente altri atlanti, alcuni dei quali già presenti all'acquisizione.

L'inizio di una segmentazione automatica verte sulla scelta dell'atlante di riferimento. Per la tesi sono stati utilizzate due tipologie di atlanti, entrambi implementati manualmente, la prima per generare le sottostrutture cardiache e la seconda per creare gli OARs da monitorare durante la pianificazione del trattamento alla mammella, definiti dal protocollo PBI (polmoni, mammelle, midollo, tiroide, cuore, testa omerale) [20] (per il protocollo PBI si rimanda al Paragrafo 2.3).

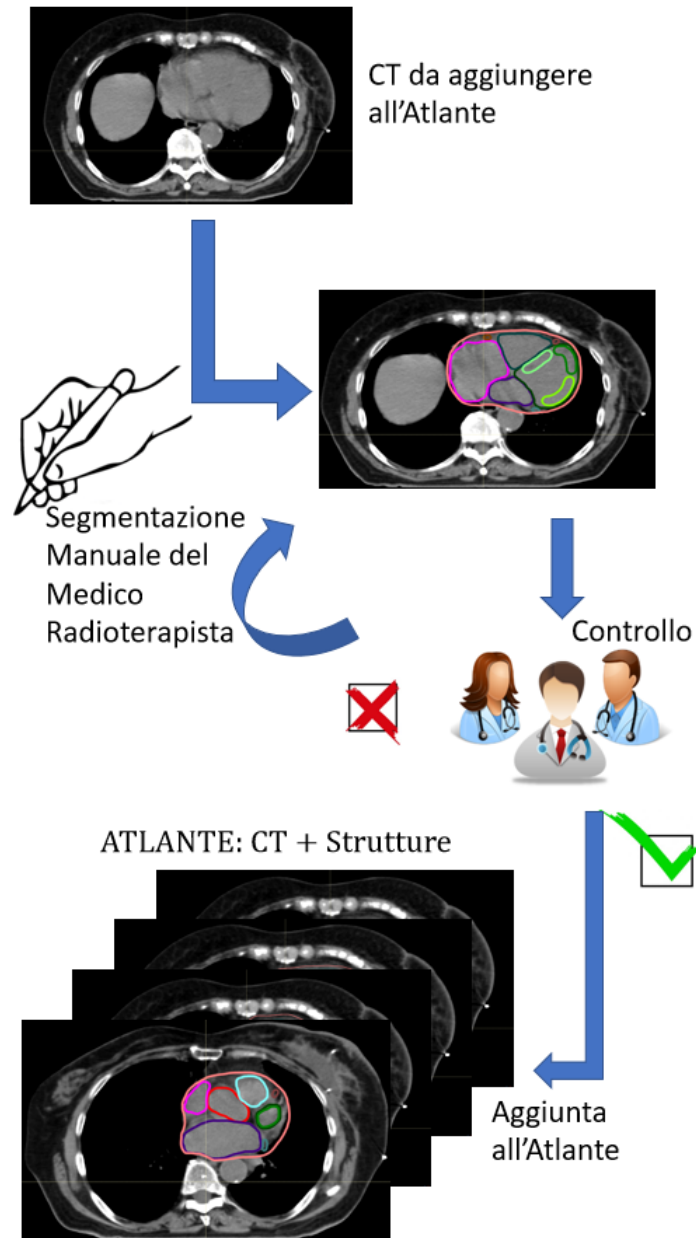


Figura 2.1: *Workflow per la creazione di un Atlante*

Selezionato l'atlante, per il lavoro di tesi si è fatto principalmente uso di un algoritmo di segmentazione delle immagini dato dalla combinazione di *Registrazione Rigida* e *Registrazione Ibrida* (in Appendice A2) chiamato **Atlas Based Initialization**. Il workflow dell'algoritmo è riportato alla fine di questo capitolo; ora la tesi centra l'attenzione sulla procedura di esecuzione e sul suo principio di funzionamento.

L'algoritmo viene eseguito attraverso il comando *Structures From Template* (SFT)(Figura2.2) di Raystation, il quale fornisce anche altri metodi di segmentazione, i cui effetti vengono di seguito elencati:

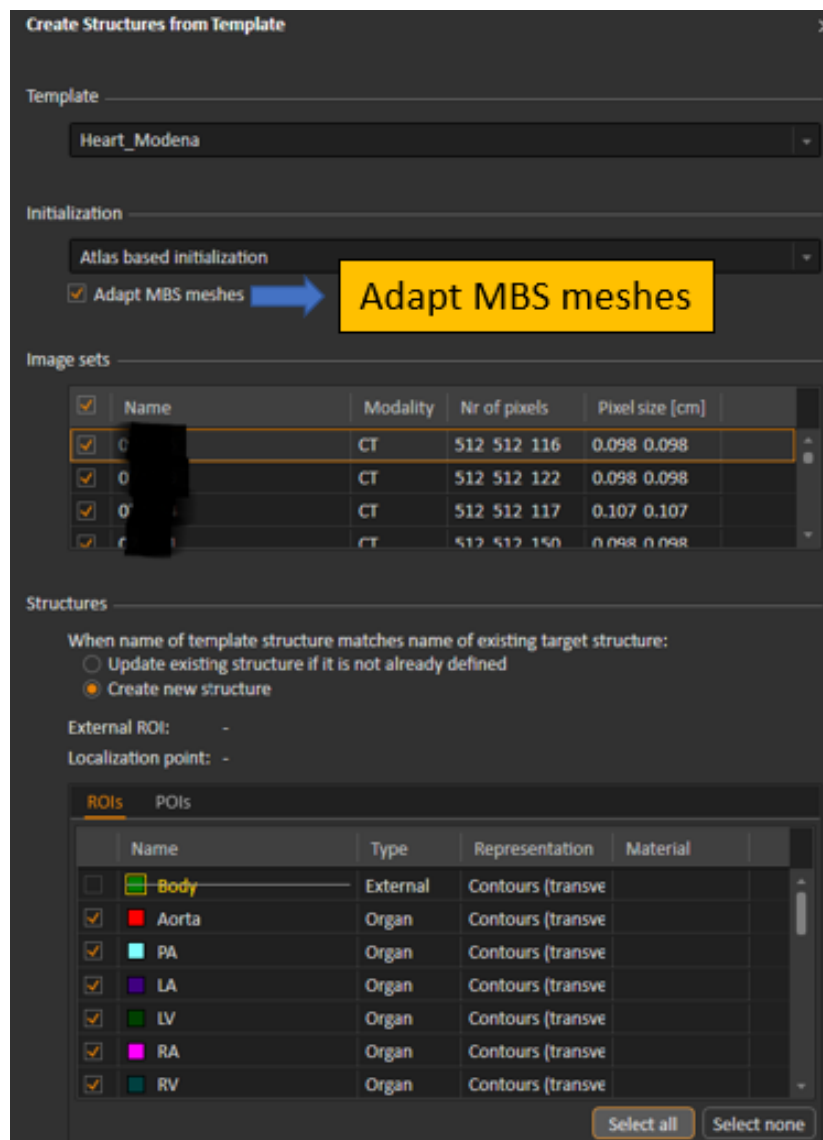


Figura 2.2: Finestra del comando *Structures From Template* (SFT) utilizzato durante la ricerca

- *Empty Geometries*: Non crea nessun contorno, ma genera solamente i nomi delle ROIs appartenenti all'atlante (conferendo loro il relativo colore fissato dall'atlante), nella lista delle strutture della CT. Il comando è utile al medico durante il contornamento manuale delle strutture di un paziente da aggiungere all'atlante, senza dover controllare per ognuna il giusto inserimento del nome;

■ Aorta	■ SVC
■ PA	■ ProxLADCA
■ LA	■ LMCA
■ LV	■ ProxCCA
■ RA	■ DistCCA
■ RV	■ MidLADCA
■ AntLV	■ DistLADCA
■ ApLV	■ ProxRCA
■ LatLV	■ MidRCA
■ SepLV	■ DistRCA
■ InfLV	■ DescRCA
■ IVC	■ CS

Figura 2.3: *Lista dei nomi delle ROIs create con il comando Empty Geometries*; per il significato degli acronimi si rimanda all'Appendice A0.

- *Align Image Centers*: La funzione effettua un confronto delle intensità, sui livelli di grigio, per selezionare il paziente dell'atlante con la struttura anatomica più simile a quella del paziente "target", ricreando su quest'ultimo le strutture estratte, nella stessa forma e nelle stesse posizioni (Figura 2.4);

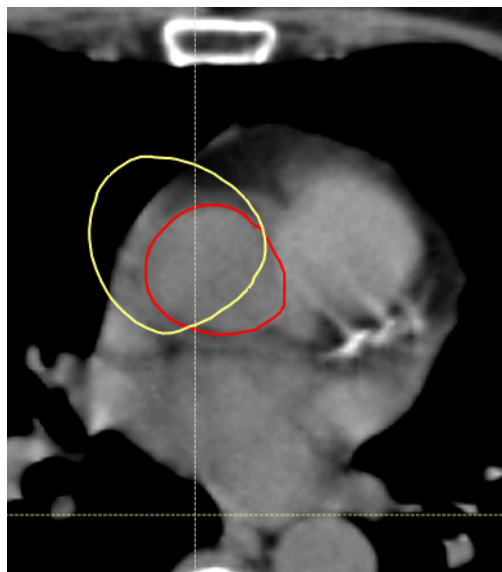


Figura 2.4: in Rosso: segmentazione manuale, in Giallo: *Align Image Center*

- *Rigid Registration* (RIR): Esegue lo stesso confronto della funzione precedente per selezionare il paziente più simile anatomicamente e successivamente va a posizionare le ROIs estratte attraverso trasformazioni lineari come scaling, traslazione, rotazione e altre affini (Figura 2.5) (Descrizioni funzionamento RIR in Appendice A2).

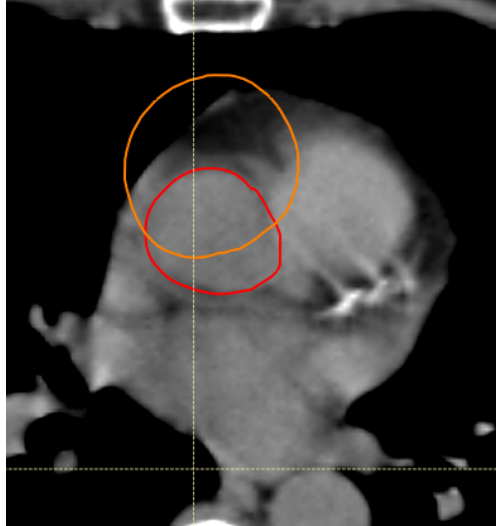


Figura 2.5: in Rosso: segmentazione manuale, in Arancione: *Rigid Registration*

Come detto precedentemente, durante il lavoro di tesi si è fatto uso del metodo **Atlas-Based Initialization** (ABI), nel quale si combinano due algoritmi di registrazione delle immagini: il precedente RIR e l'algoritmo di registrazione ibrida (DIR) (Appendice A2) che interviene per mezzo di trasformazioni non lineari adattando le ROIs del paziente di riferimento su quello target (Figura 2.6).

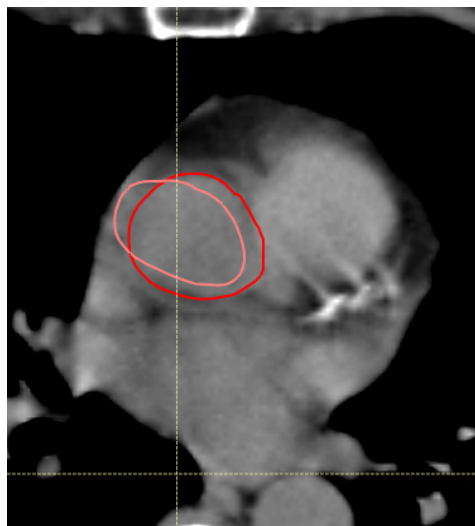


Figura 2.6: in Rosso: segmentazione manuale, in Rosa: *Atlas Based Initialization*

Il workflow di esecuzione dell'Atlas Based Initialization è riportato in Figura 2.7.

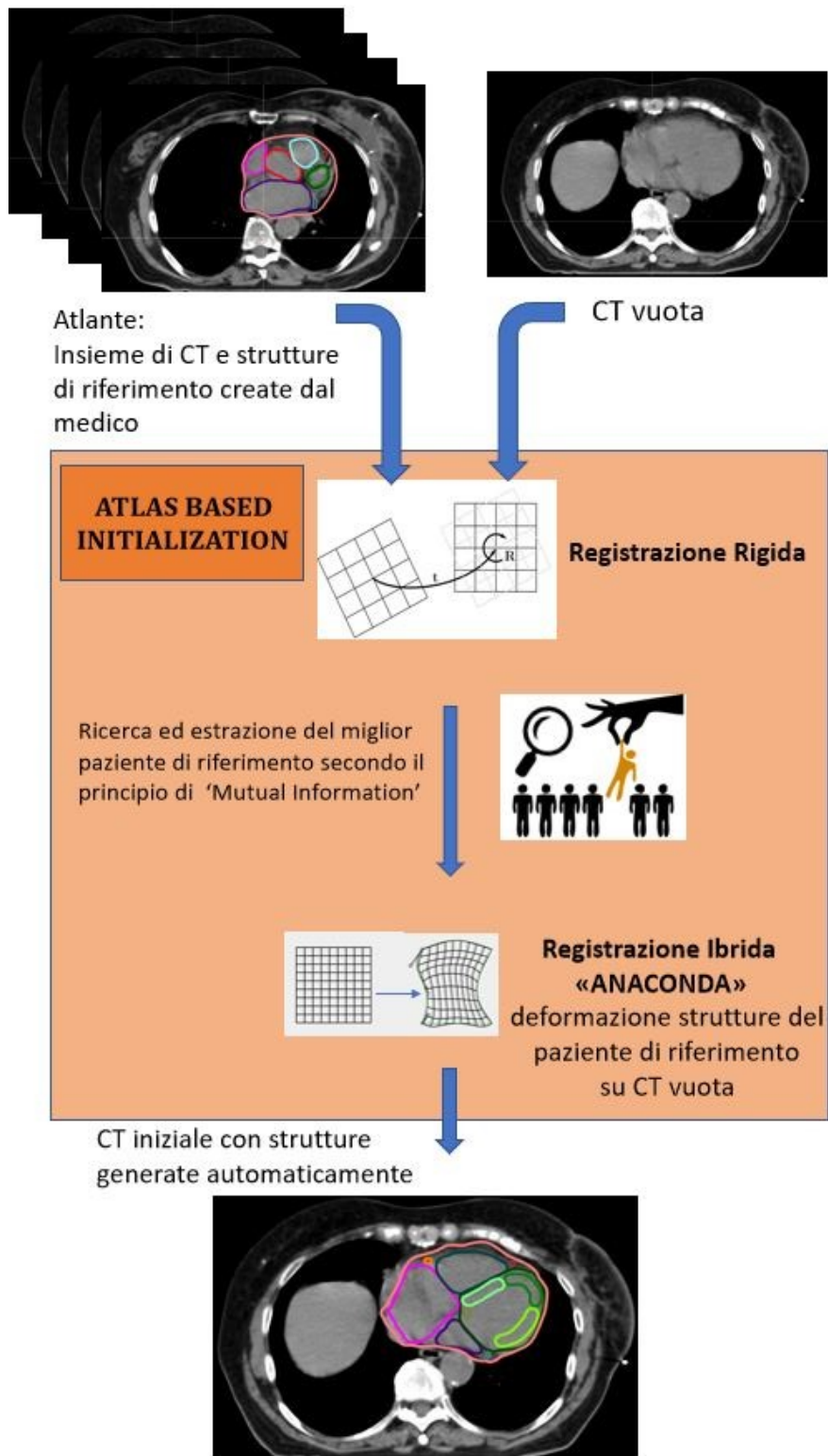


Figura 2.7: *Workflow di Atlas Based Initialization*

Scegliendo l'Atlas-Based Initialization è possibile selezionare un'altra funzione, l'*Adapt MBS Meshes* (Model Based Segmentation). Attraverso questo comando si adatta il modello 3D delle ROIs, presenti di default nel software di Raystation (in cui sono presenti anche informazioni circa i livelli di grigio), sull'immagine target, per mezzo della combinazione di RIR e DIR. Durante la sua esecuzione l'algoritmo estrae informazioni (*features*) da punti ai vertici del modello, nella direzione normale ad esso. In questo modo l'algoritmo cerca di adattare il modello alle *features*, non violando al contempo la forma della struttura reale. Completato il primo adattamento, l'algoritmo itera nuovamente le sue funzioni fino a quando non avrà trovato la migliore soluzione [21].

Per gli scopi di ricerca, le uniche strutture presenti di default in Raystation per l'MBS sono i polmoni e il midollo. La combinazione dell'Atlas Based Initialization con l'Adapt MBS Meshes si è dimostrata efficace laddove la struttura anatomica del paziente target risultava essere discontinua e dissimile da quelle di riferimento. In particolare, nel caso di polmoni e midollo, questo comando ha permesso di migliorare la definizione dei loro contorni, come si vede in Figura 2.8.

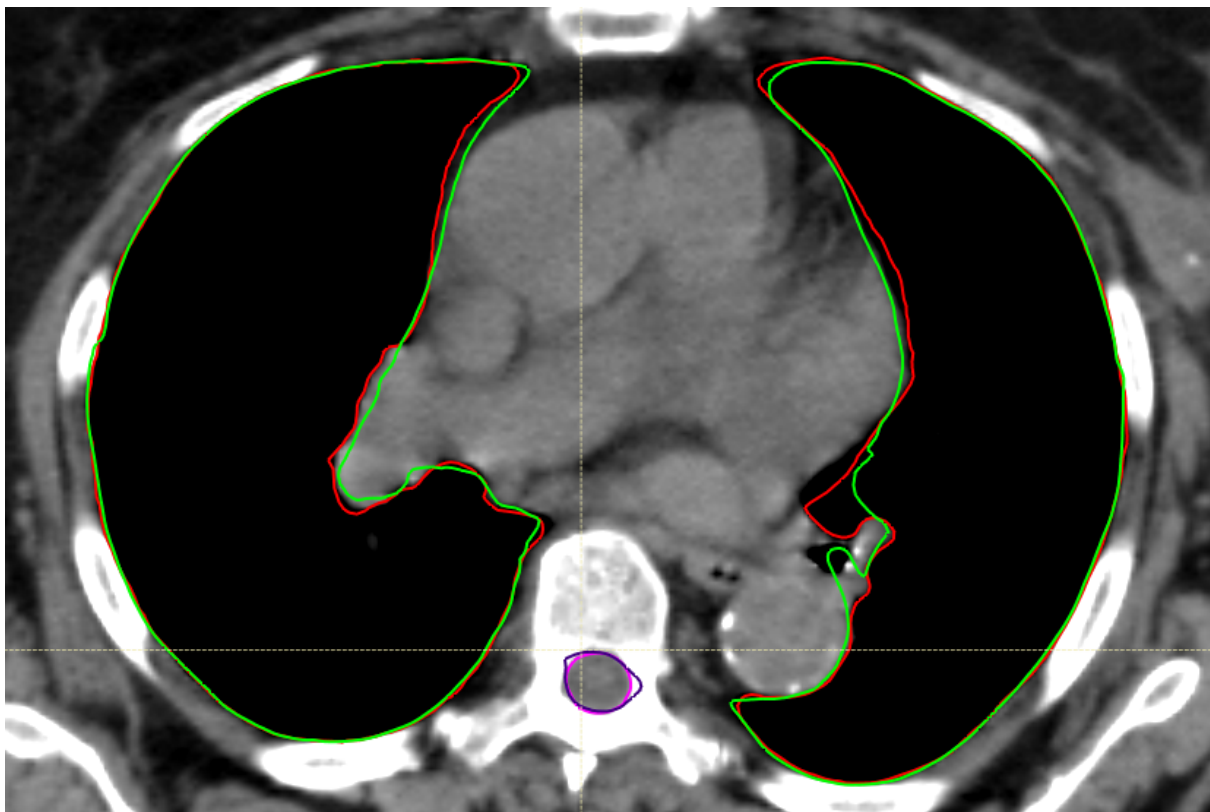


Figura 2.8: a) in Rosso: Polmoni generati con *Atlas Based Initialization* e *MBS meshes*, in Verde: Polmoni generati solo con *Atlas Based Initialization*;
b) in Rosa: Midollo generato con *Atlas Based Initialization* e *MBS meshes*, in Viola: Midollo generato solo con *Atlas Based Initialization*

Quando esegue il comando *Atlas Based Initialization* è stato automatizzato ulteriormente attraverso lo script in Python riportato in Appendice B1, dal quale è possibile scegliere quale atlante utilizzare e quanti pazienti selezionare, ma anche se contornare le ROIs contemporaneamente oppure una ad una (Quest'ultima funzione è stata aggiunta in corso d'opera per valutare l'efficienza dei contorni creati. In Figura 2.9 si riporta il workflow di funzionamento mentre si rimanda al Paragrafo 3.1.1 l'obiettivo della sua introduzione).

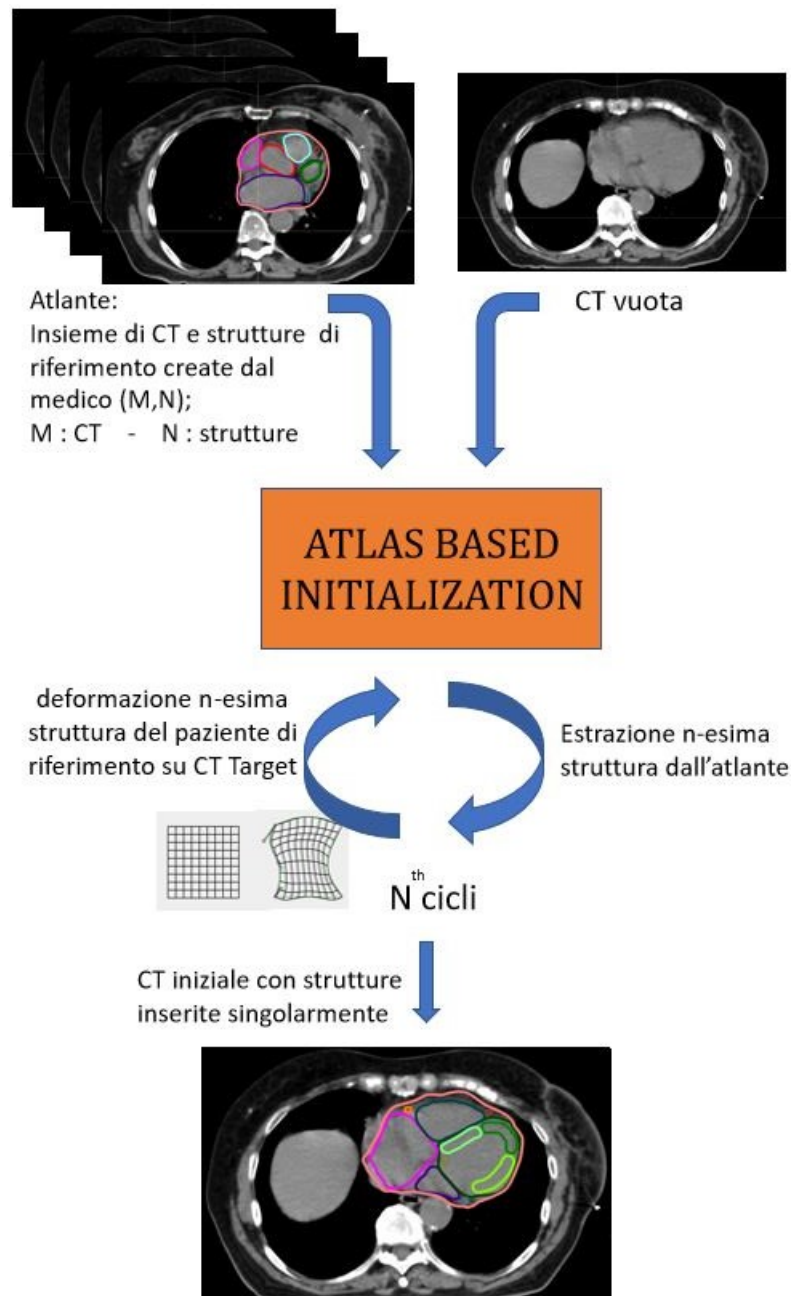


Figura 2.9: *Workflow Atlas Based Initialization con ciclo a segmentazione singola*

2.2 Criteri di validità

Per testare la validità delle strutture generate automaticamente è necessario un confronto con la segmentazione manuale (*Gold Standard*) fatta dal medico. A questo scopo il Task Group 132 dell'"American Association of Physicists in Medicine" [24], ha introdotto due indici quantitativi di confronto tra i volumi delle ROIs segmentate, manualmente ed automaticamente, dello stesso paziente.

- Il primo indice è il cosiddetto *indice di Dice-Sorensen* o *DSC* (Dice Similarity Coefficient), un indice quantitativo che stima geometricamente, con un valore compreso tra 0 (nessuna coincidenza) e 1 (totale sovrapposizione), la sovrapposizione tra i due volumi (A e B)[25]. L'indice Dice si calcola con la formula:

$$DSC = 2 \frac{|A \cap B|}{|A| + |B|} \quad (2.1)$$

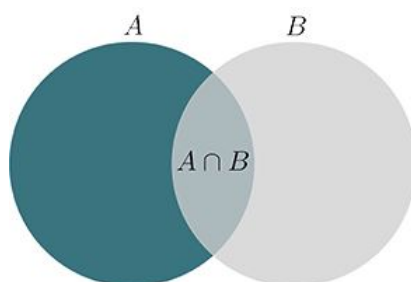


Figura 2.10: Sovrapposizione di due ipotetiche ROI e loro unione

Secondo le direttive del TG-132 può considerarsi accettabile un indice superiore a 0.8~0.9 (80% ~ 90 %), per cui il volume dato dall'intersezione delle due ROI, manuale e automatica, risulta essere maggiore del 40% della somma dei due volumi individuali. Per gli studi sulle sottostrutture cardiache i limiti di riferimento sono presi dallo studio di Nilsson et al. [14] per cui è considerato accettabile un indice minimo di 0.6-0.7, corrispondente alla sovrapposizione di più del 30% della somma dei volumi.

- Il secondo indice è la *distanza di Hausdorff* [26], che misura la distanza, invariante per simmetria, tra i contorni della stessa ROI, slice per slice. Tipicamente si esprime:

$$H = \max(h(S_A, S_B), h(S_B, S_A)) \quad (2.2)$$

dove $h(S_A, S_B) = \max_{a \in A} \min_{b \in B} \|a - b\| = \max_{a \in A} d(a, B)$ è la distanza *diretta* di Hausdorff che indica il massimo della distanza euclidea tra la superficie S di A, al

punto a , e quella di B , in b , viceversa $h(S_B, S_A)$.

Per lo scopo dello studio si è preso però l'indice medio di Hausdorff, AHD (Average Hausdorff Distance), mediando tutte le distanze ottenute su tutto il volume, evitando così errori causati da sovra e sottosegmentazione nelle zone marginali delle ROIs a cui l'indice risulta particolarmente sensibile. Secondo le direttive del TG-132 può considerarsi accettabile una distanza inferiore a 2~3mm, altrimenti il risultato sarà da rigettare.

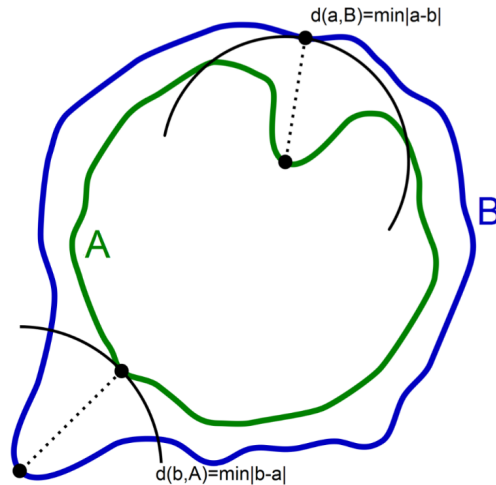


Figura 2.11: Componenti per il calcolo dell'indice di Hausdorff

Il calcolo di entrambi gli indici è stato eseguito per mezzo di uno script in Python, di cui si riporta il codice in Appendice B2.

2.3 Limiti di erogazione e metodi di controllo in pianificazione

Per poter confrontare i piani 3D-CRT, HT e VMAT creati, sui pazienti componenti l'atlante delle sottostrutture cardiache, si è utilizzato ancora una volta il software *Raystation 6.0*, suddividendo i piani in *case* (case 1: 3D-CRT, case 2: HT, case 3: VMAT).

Per la creazione di ogni piano, registrando pazienti affetti da neoplasie alle mammelle e sottoposti a un trattamento di 38.5 Gy in 10 frazioni (3.85 Gy per frazione) di 5 giorni (2 volte al giorno, con intervallo di almeno 6 ore), si è adottato un sistema di *constraints* (limiti) imposti dal protocollo PBI[20]. Per ogni trattamento radioterapico il target tumorale viene definito *Gross Target Volume* (GTV), e la sua espansione in regioni limitrofe, in cui vi è alta probabilità di invasione tumorale, prende il nome di *Clinical Target Volume* (CTV) [3]. Secondo il protocollo, il GTV viene espanso in maniera isotropica di

15mm per ottenere il CTV, limitandosi verso la cute e la parete toracica in modo che la distanza tra CTV e quest'ultime sia maggiore di 5mm. Da un'ulteriore espansione di 10mm si genera il *Planning Target Volume* (PTV), il quale tiene conto di errori di set-up e movimenti della parete toracica legati alla respirazione. Può accadere che il PTV esca al di fuori del paziente e dunque viene creato un ultimo PTV (EVAL), a cui si sottrae l'esterno del paziente, una distanza isotropica di 5mm dalla cute, la parete toracica e i muscoli pettorali. I limiti di erogazione, o *constrains*, per trattamenti PBI [20] sono:

- *Mammella Omolaterale*¹:
 - > 50 % di dose prescritta (19.25 Gy) somministrata a < 60 % di volume
 - 100 % di dose prescritta (38.5 Gy) somministrata a < 35 % di volume
- *Mammella Controlaterale*:
 - Dose Massima \leq 3 % di dose prescritta (1.155 Gy)
- *Polmone Omolaterale*:
 - > 30% di dose prescritta (11.55 Gy) somministrata a < 15% di volume
- *Cuore*: A seconda della posizione del PTV nella Mammella;
 - Mamm.Dx: >5% di dose prescritta (1.925 Gy) somministrata a <5% di volume
 - Mamm.Sx: >5% di dose prescritta somministrata a <40% di volume
- *Tiroide*:
 - Dose Massima < 5 % di dose prescritta (1.925 Gy)

I pazienti furono trattati con tecnica 3D-CRT, e per i loro trattamenti i medici modificarono i constrains di PTV e PTV-EVAL (più restrittivi, ma tali da limitare l'erogazione di dose sugli OARs). Per rendere coerente l'analisi anche le pianificazioni HT e VMAT hanno utilizzato i medesimi constrains. Questi sono:

- *PTV*: Fissato da protocollo a:
 - > 90% di dose prescritta (34.65 Gy) somministrata a > 90% di volume
 - 100 % di dose prescritta (38.5 Gy) somministrata a > 50% di volume

si è invece utilizzato:

¹Omolaterale: Regione pertinente alla localizzazione tumorale;
Controlaterale: Regione opposta alla localizzazione tumorale.

- ≥ 95 % di dose prescritta (36.58 Gy) somministrata a ≥ 95 % di volume
- 100 % di dose prescritta (38.5 Gy) somministrata a > 50 % di volume
- Dose Massima < 110 % di dose prescritta (42.35 Gy)

• *PTV-EVAL*: Fissato da protocollo a:

- ≥ 90 % di dose prescritta (34.65 Gy) somministrata a ≥ 90 % di volume

si è invece utilizzato:

- > 95 % di dose prescritta (36.58 Gy) somministrata a > 95 % di volume
- 100 % di dose prescritta (38.5 Gy) somministrata a > 50 % di volume
- Dose Massima < 110 % di dose prescritta (42.35 Gy)

Per poter verificare la validità di un piano durante la sua creazione e per poterlo convalidare, si fa uso di 2 forme di controllo a cui Fisico Medico prima e Medico Radioterapista poi, sottopongono il piano. Queste forme di controllo sono: le Isodosi e l'istogramma Dose-Volume (DVH).

La prima forma di controllo, le Isodosi, attraverso una scala di colori impostata su determinati livelli di dose (livelli espressi in % dose), permette di osservare sia slice per slice, ovvero pixel per pixel, che tridimensionalmente, ossia voxel per voxel, la distribuzione di dose sul paziente. In Figura 2.12 è mostrato l'esempio di un paziente affetto da neoplasia alla mammella sinistra sottoposto a HT. La dose viene distribuita prevalentemente sul PTV, come evidenzia l'uso di colori caldi, quali rosso, arancione e giallo, mentre su OARs e tessuto molle la dose è minore.

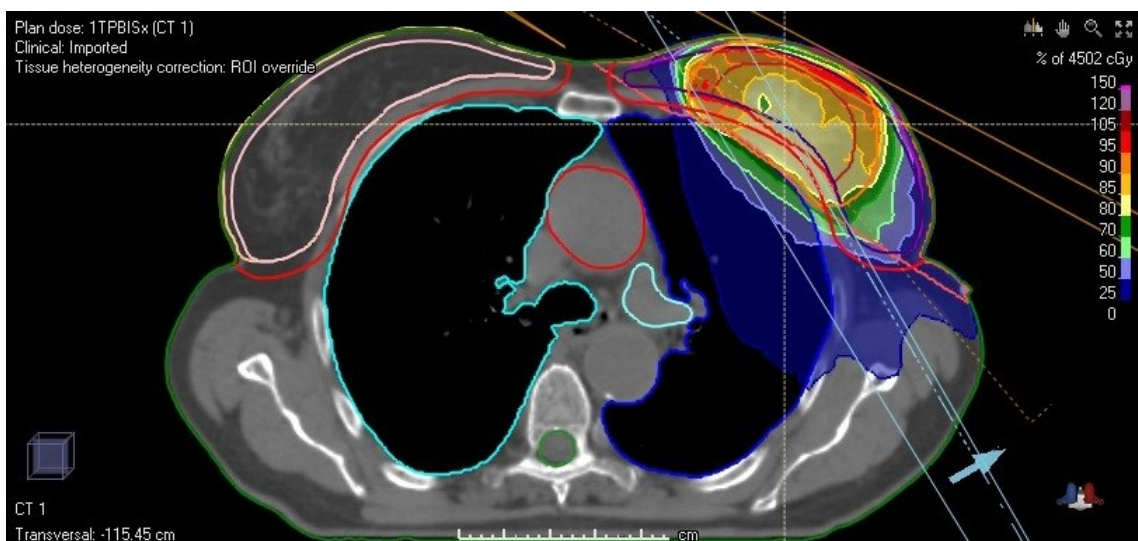


Figura 2.12: *Le Isodosi*

La seconda forma di controllo, il *DVH*, relaziona quantitativamente Dose erogata e Volume delle ROIs, esprimendosi in forma differenziale (si sommano i voxel corrispondenti ad una determinata dose) o cumulativa (integrando bin per bin la differenziale) a seconda dell'interesse per la specifica struttura. La forma cumulativa, tipicamente più utilizzata in confronto a quella differenziale, permette di verificare, in ogni momento, che i constraints vengano rispettati. La Figura 2.13 riporta un esempio di DVH classico in cui si presentano 3 tipologie di curve relative a diverse strutture. La prima (curva Rossa), relativa alle strutture target (CTV,PTV e PTV-EVAL) in cui si cerca di erogare la maggior quantità di dose alla maggior quantità di volume, presenta una forma a gradino. Oltre il ginocchio della curva si vorrebbe, idealmente, che la percentuale di volume irradiato passasse da 100% a 0%; tuttavia, come si vede in Figura 2.13, il decadimento non risulta netto, a causa di fenomeni fisici del tipo interazione radiazione-materia.

La seconda e la terza tipologia di curve sono relative agli OARs in prossimità (Curva Verde: Mammella Omolaterale) e lontano dal PTV (Curva Azzurra: Cuore, Curva Blu: Polmone Omolaterale), rispettivamente. Gli OARs, essendo organi da salvaguardare, sono strutture per cui l'erogazione della dose deve essere limitata, volendo evitare la possibile insorgenza di tossicità [3].

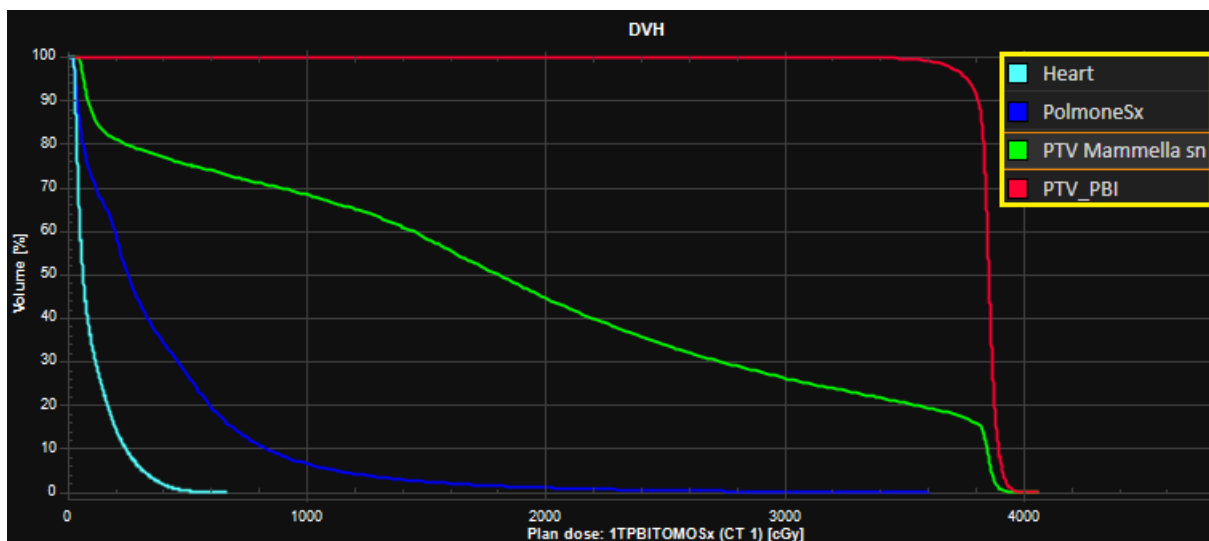


Figura 2.13: *Dose Volume Histogram*

L'uso accoppiato di queste 2 forme di controllo è utile ai fisici e ai medici, questi ultimi responsabili dell'approvazione del piano, per verificare che i constraints vengano rispettati e che la dose sia distribuita correttamente.

Per la valutazione e per il confronto dei piani generati è stato elaborato uno script (in Appendice B3) in grado di estrarre informazioni e dati relativi ai constraints, ai volumi, alle dosi massime, minime e medie di ogni singola struttura di ogni tipo di piano.

Capitolo 3

Analisi Dati e Risultati

3.1 Valutazione mediante indici Dice e distanza media di Hausdorff della segmentazione automatica

Per poter valutare l'efficienza di un atlante, di 25 pazienti, nella segmentazione automatica di 25 sottostrutture cardiache, come mostrato nel Capitolo 2, sono stati calcolati gli indici Dice e AHD. Qui sono riportati i risultati ottenuti sia attraverso l'utilizzo dello script in Appendice B2, il quale ha permesso di estrarre i valori quantitativi degli indici per ciascuna struttura direttamente dalle immagini CT, sia mediante il software "*IBM SPSS Statistics v.22*" di IBM [29] su cui è stata eseguita l'analisi statistica e con cui sono stati ottenuti i risultati riportati nei grafici e nelle tabelle del presente capitolo.

Per l'analisi sono stati selezionati casualmente 6 pazienti dall'atlante e per ognuno di essi sono state generate automaticamente le strutture del cuore utilizzando l'atlante implementato con 6, 12, 18 o 24 pazienti, allo scopo di verificare se l'aumento del numero di pazienti utilizzati, incida sulla migliore contornazione. Per i 6 pazienti utilizzati come test è stato seguito l'approccio di *Leave One Out* in modo che l'algoritmo, confrontando i pazienti dell'atlante, non estraesse lo stesso paziente e generasse *over-fitting*.

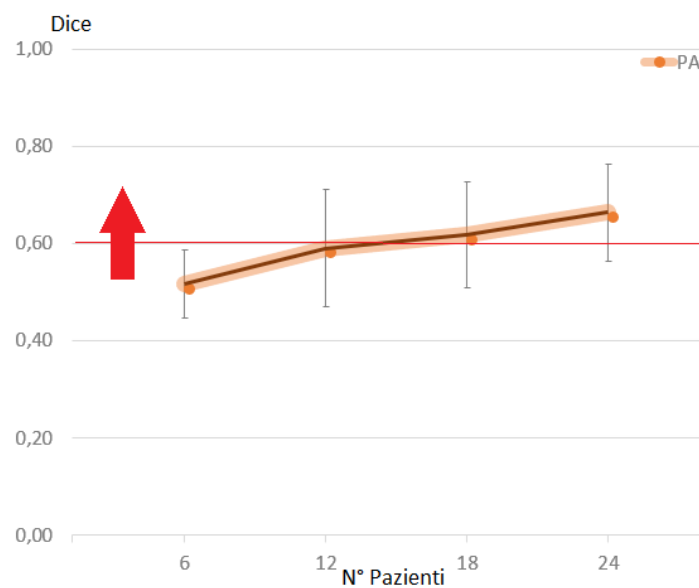
Nelle Tabelle a seguire vengono inseriti gli acronimi delle 25 sottostrutture cardiache, le cui definizioni sono riportate in Appendice A0. Gli indici Dice e AHD, all'aumentare del numero di pazienti training inseriti nell'atlante, sono mostrati in Tabella 3.1. In tabella si riporta il calcolo della media e l'errore standard (o deviazione standard della media, SE), eseguita sui 6 pazienti test ¹.

¹Si calcolano media aritmetica: $\bar{x} = \frac{1}{N} \sum_{k=1}^N x_k$ ed errore standard: $\bar{\sigma} = \frac{\sigma}{\sqrt{N}}$ dove $N = (x_1 \dots x_N)$,

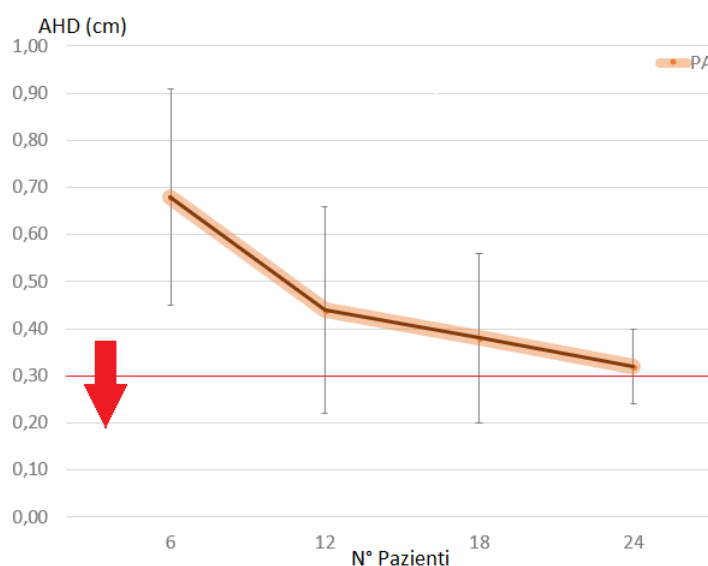
popolazione di N campioni indipendenti, e σ è lo scarto quadratico medio: $\sigma = \sqrt{\frac{\sum_{k=1}^N (x_k - \bar{x})^2}{N - 1}}$

ROI	Dice \pm SE				AHD \pm SE (cm)				Vol \pm SE (cc)
	N ^o Pazienti				N ^o Pazienti				
	6	12	18	24	6	12	18	24	
AntLV	0.39 \pm 0.08	0.52 \pm 0.06	0.54 \pm 0.05	0.57 \pm 0.03	0.46 \pm 0.16	0.28 \pm 0.06	0.25 \pm 0.06	0.25 \pm 0.05	18 \pm 2
Aorta	0.55 \pm 0.07	0.64 \pm 0.08	0.66 \pm 0.07	0.65 \pm 0.07	0.53 \pm 0.16	0.52 \pm 0.16	0.60 \pm 0.16	0.39 \pm 0.06	79 \pm 11
ApLV	0.29 \pm 0.12	0.35 \pm 0.11	0.41 \pm 0.12	0.32 \pm 0.12	0.78 \pm 0.18	0.58 \pm 0.19	0.55 \pm 0.15	0.54 \pm 0.15	16.3 \pm 1.3
CS	0.33 \pm 0.09	0.29 \pm 0.15	0.22 \pm 0.20	0.23 \pm 0.20	0.42 \pm 0.09	0.36 \pm 0.18	0.48 \pm 0.12	0.63 \pm 0.22	1.6 \pm 0.3
DescRCA	0.07 \pm 0.03	0.08 \pm 0.06	0.09 \pm 0.01	0.04 \pm 0.02	0.88 \pm 0.23	0.71 \pm 0.24	0.71 \pm 0.06	0.97 \pm 0.19	0.6 \pm 0.2
DistCCA	0.12 \pm 0.06	0.10 \pm 0.11	0.09 \pm 0.13	0.14 \pm 0.12	0.68 \pm 0.13	0.51 \pm 0.19	0.68 \pm 0.15	0.62 \pm 0.03	1.8 \pm 0.2
DistLADCA	0.04 \pm 0.05	0	0	0.04 \pm 0.03	1.84 \pm 0.10	1.86 \pm 0.09	1.44 \pm 0.08	1.47 \pm 0.03	0.61 \pm 0.13
DistRCA	0	0	0	0	1.2 \pm 0.1	1.0 \pm 0.1	1.3 \pm 0.1	1.1 \pm 0.1	0.7 \pm 0.2
Heart	0.89 \pm 0.05	0.90 \pm 0.02	0.91 \pm 0.02	0.91 \pm 0.01	0.32 \pm 0.05	0.30 \pm 0.06	0.30 \pm 0.06	0.33 \pm 0.03	730 \pm 50
InfLV	0.40 \pm 0.12	0.48 \pm 0.13	0.39 \pm 0.12	0.41 \pm 0.14	0.60 \pm 0.13	0.38 \pm 0.25	0.47 \pm 0.12	0.41 \pm 0.06	8.2 \pm 0.6
IVC	0.50 \pm 0.09	0.50 \pm 0.11	0.53 \pm 0.11	0.55 \pm 0.09	0.46 \pm 0.15	0.44 \pm 0.13	0.38 \pm 0.16	0.41 \pm 0.08	11.1 \pm 1.3
LA	0.74 \pm 0.03	0.76 \pm 0.04	0.74 \pm 0.04	0.73 \pm 0.04	0.36 \pm 0.05	0.33 \pm 0.06	0.36 \pm 0.06	0.38 \pm 0.06	84 \pm 8
LatLV	0.52 \pm 0.08	0.59 \pm 0.07	0.61 \pm 0.05	0.61 \pm 0.05	0.38 \pm 0.13	0.30 \pm 0.14	0.36 \pm 0.09	0.26 \pm 0.06	15.5 \pm 0.7
LMCA	0.04 \pm 0.08	0.04 \pm 0.08	0.07 \pm 0.11	0.14 \pm 0.09	0.80 \pm 0.16	0.84 \pm 0.18	0.68 \pm 0.12	0.71 \pm 0.13	0.41 \pm 0.06
LV	0.79 \pm 0.05	0.81 \pm 0.03	0.83 \pm 0.04	0.84 \pm 0.03	0.41 \pm 0.09	0.32 \pm 0.10	0.31 \pm 0.06	0.28 \pm 0.04	160 \pm 15
MidLADCA	0.02 \pm 0.02	0.03 \pm 0.04	0.03 \pm 0.04	0.02 \pm 0.03	1.4 \pm 0.6	1.0 \pm 0.5	1.0 \pm 0.5	1.0 \pm 0.4	0.89 \pm 0.17
MidRCA	0	0	0	0.01 \pm 0.03	2.2 \pm 0.9	1.7 \pm 0.5	1.6 \pm 0.5	1.2 \pm 0.4	0.42 \pm 0.13
PA	0.52 \pm 0.07	0.59 \pm 0.12	0.62 \pm 0.11	0.65 \pm 0.10	0.68 \pm 0.23	0.44 \pm 0.22	0.38 \pm 0.18	0.32 \pm 0.08	62 \pm 7
ProxCCA	0.08 \pm 0.08	0.08 \pm 0.08	0.08 \pm 0.08	0.23 \pm 0.13	0.8 \pm 0.4	0.8 \pm 0.3	0.73 \pm 0.23	0.37 \pm 0.12	0.57 \pm 0.11
ProxLADCA	0.01 \pm 0.01	0.02 \pm 0.01	0.03 \pm 0.02	0.13 \pm 0.06	1.1 \pm 0.5	0.9 \pm 0.5	0.8 \pm 0.5	0.7 \pm 0.4	0.83 \pm 0.12
ProxRCA	0	0.01 \pm 0.01	0.01 \pm 0.01	0.06 \pm 0.04	1.9 \pm 0.9	1.4 \pm 0.9	1.3 \pm 0.8	1.2 \pm 0.7	0.6 \pm 0.2
RA	0.64 \pm 0.11	0.68 \pm 0.07	0.68 \pm 0.07	0.70 \pm 0.02	0.42 \pm 0.18	0.40 \pm 0.16	0.36 \pm 0.08	0.40 \pm 0.09	75 \pm 5
RV	0.55 \pm 0.12	0.64 \pm 0.07	0.61 \pm 0.09	0.60 \pm 0.11	0.75 \pm 0.25	0.53 \pm 0.24	0.58 \pm 0.23	0.60 \pm 0.24	84 \pm 8
SepLV	0.40 \pm 0.15	0.50 \pm 0.12	0.43 \pm 0.14	0.47 \pm 0.14	0.46 \pm 0.23	0.34 \pm 0.21	0.47 \pm 0.22	0.33 \pm 0.06	14.8 \pm 0.8
SVC	0.56 \pm 0.07	0.54 \pm 0.05	0.52 \pm 0.06	0.56 \pm 0.05	0.34 \pm 0.08	0.32 \pm 0.08	0.29 \pm 0.06	0.27 \pm 0.02	9.1 \pm 1.1

Tabella 3.1: Indici Dice e AHD per l'atlante cardiaco; Evidenziata in *Giallo* la struttura a cui si riferiscono i grafici in Figura 3.1



(a)



(b)

Figura 3.1: Indici (a) Dice; (b) AHD, per PA con 6, 12, 18 e 24 pazienti dell'atlante; Linea Rossa: Threshold per l'accettabilità

Come si vede dai grafici in Figura 3.1 e dalla Tabella 3.1, per alcune sottostrutture l'aumento del numero di pazienti training comporta miglioramenti degli indici Dice e AHD, tali da passare da un valore non accettabile a uno conforme, secondo i limiti presi dallo studio di Duane et al. (Dice: 0.6 - AHD: 0.3 cm) [14].

Dall'analisi basata sull'indice Dice, solamente il Cuore, il ventricolo sinistro (LV) e gli atri (RA, LA) risultano sovrapporsi per un atlante composto da 6 pazienti, mentre tutte le restanti 21 ROIs non sono accettabili. Vi sono strutture come il PA, rilevante per la sua posizione vicino al volume tumorale rispetto alle altre sottostrutture, rappresentato nel

grafico in Figura 3.1 a), per cui un'espansione del database aumenta significativamente l'efficienza dei contorni, ed infatti raggiunti i 24 pazienti si varca il threshold fissato, a dimostrazione che l'espansione dell'atlante può portare a risultati migliori. Per le ROIs che non aumentano invece il loro indice Dice, indipendentemente dall'atlante, le cause sono da ricercarsi nelle dimensioni di queste strutture, nella loro morfologia irregolare e nella difficoltà dell'algorithm di sovrapporre.

Calcolando la distanza media di Hausdorff, più strutture rientrano nei limiti di accettabilità variando il numero di pazienti nell'atlante; queste sono LV, AntLV, LatLV, PA ed SVC. Il PA, come si vede dalla Figura 3.1 b), possiede una AHD di 0.68 cm con atlante di partenza (6 pazienti), e un incremento continuo di 6 pazienti porta, mediamente, ad una riduzione della AHD di 0.10 cm; con 24 pazienti inclusi, infatti, l'indice risulta accettabile, con un valore di 0.32 cm. Per tutte le altre ROIs nell'atlante, anche un aumento del numero di pazienti nell'atlante non porta a indici accettabili; anzi, le strutture realizzate automaticamente sono risultate essere mediamente troppo distanti da quelle manuali, con valori molto superiori al centimetro (per alcuni casi anche oltre i 2 centimetri).

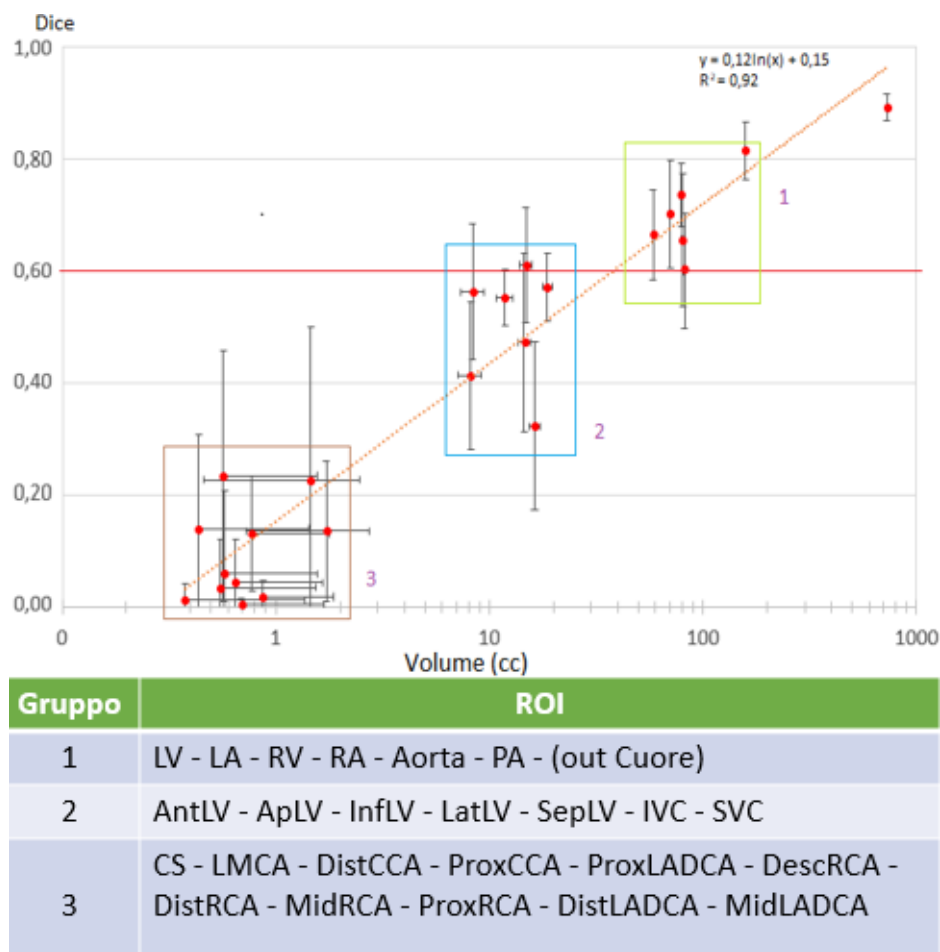
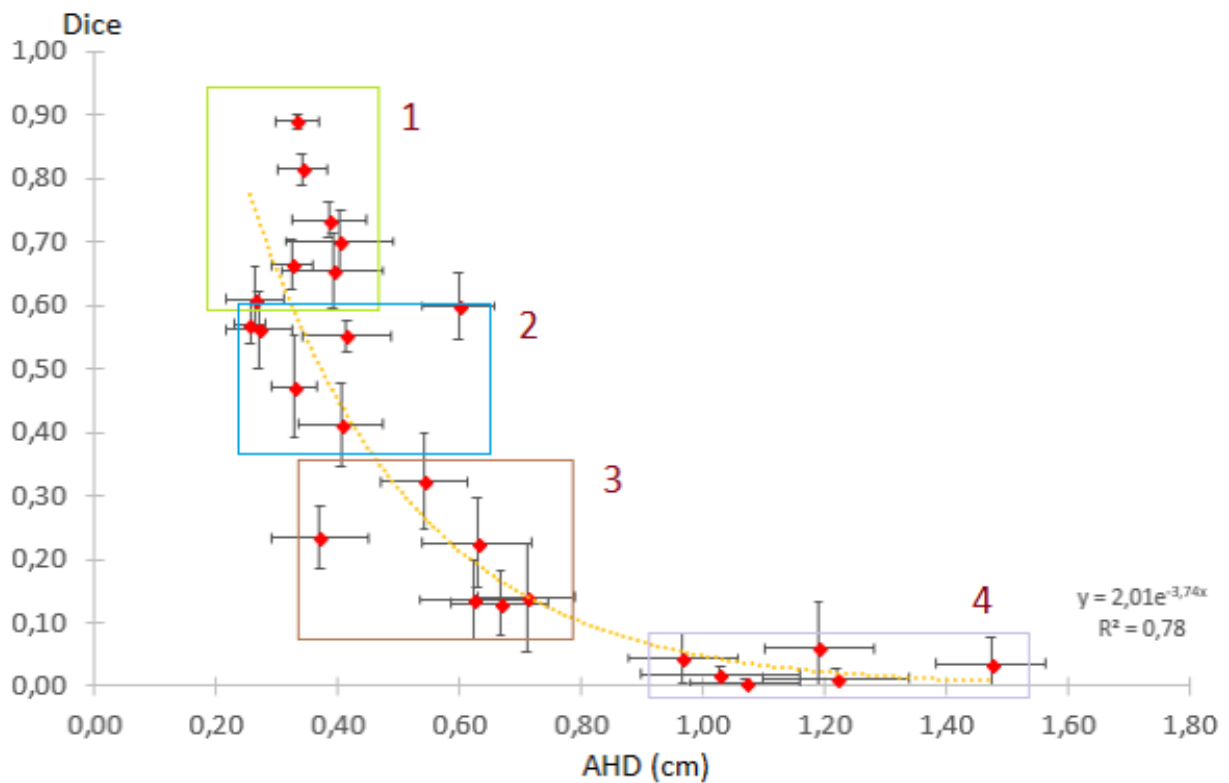


Figura 3.2: Relazione Dice-Volume(cc) tra le ROIs

Per quanto ottenuto dagli indici in Tabella 3.1, considerando la totalità dei pazienti nell'atlante, sono state realizzate altre due analisi, la prima mettendo in relazione l'indice Dice con il Volume in cc delle ROIs, la seconda cercando una correlazione tra i due indici. Come precedentemente ipotizzato dai risultati del solo indice Dice e dalla conoscenza anatomica delle sottostrutture, la relazione tra Dice e Volume è consistente e di tipo logaritmico ($R^2=0.92$), per cui all'aumentare del volume, l'indice Dice tenderà velocemente ad un valore accettabile. Dal grafico in Figura 3.2 si notano strutture molto piccole come arterie coronarie (LADCA,RCA,CCA) con volumi dell'ordine di 1cc-2cc, per le quali non si ha sovrapposizione. Riprendendo i limiti fissati dallo studio di Duane et al., secondo la correlazione Dice-Volume, è possibile definire un threshold sul volume delle sottostrutture cardiache. Il volume sotto il quale la segmentazione automatica necessita di controllo e di possibile editing da parte del medico, è stato fissato a 40 cc.



Gruppo	ROI
1	Cuore - LV - LA - RV - RA - Aorta - PA
2	AntLV - InfLV - LatLV - SepLV - IVC - SVC
3	ApLV - CS - LMCA - DistCCA - ProxCCA - ProxLADCA
4	DescRCA - DistRCA - MidRCA - ProxRCA - DistLADCA - MidLADCA

Figura 3.3: Relazione Dice-AHD(cm) tra le ROIs

Anche la seconda relazione è risultata consistente e i due indici sono legati attraverso una correlazione esponenziale ($R^2=0.78$). Dalla Figura 3.3, si può notare che ROIs come Cuore, LV, LA, RA, RV, Aorta e PA, per cui l'indice Dice è risultato accettabile o poco sotto il valore di threshold, hanno un indice AHD consistente o anch'esso poco sotto il threshold fissato, mentre le restanti ROIs associano alla diminuzione dell'indice Dice un aumento esponenziale della distanza media di Hausdorff. Dal grafico in Figura 3.3 sono ad esempio: LV, del Gruppo 1, per cui risultano validi entrambi gli indici, LMCA, del Gruppo 3, per cui gli indici non sono validi e MidLADCA (con indice Dice simile ad LMCA), del Gruppo 4, per il quale si è ottenuto un valore dell'indice AHD molto più grande.

3.1.1 Risultati da metodi alternativi

Completata la prima analisi, assieme all'equipe di fisici e medici, si è pensato di valutare la bontà di segmentazione attraverso differenti modalità di generazione dei contorni, considerando la totalità dei pazienti nell'atlante.

La prima proposta è stata la creazione di un atlante, analogo a quello in uso, con incluse le strutture polmonari. L'idea deriva da tagli netti del contorno cardiaco lungo linee a uguale intensità dei livelli di grigio. Con l'inserimento delle strutture polmonari si è pensato di poter aiutare l'algoritmo a definire più efficacemente i bordi. Con la seconda proposta, invece, si sono generati contorni mediante l'algoritmo di *Atlas Based Initialization* includendo, una ad una, le strutture dell'atlante nella CT vuota. Non disponendo di un software TPS in grado di effettuare tale operazione, è stato implementato uno script, mostrato in Appendice B3.

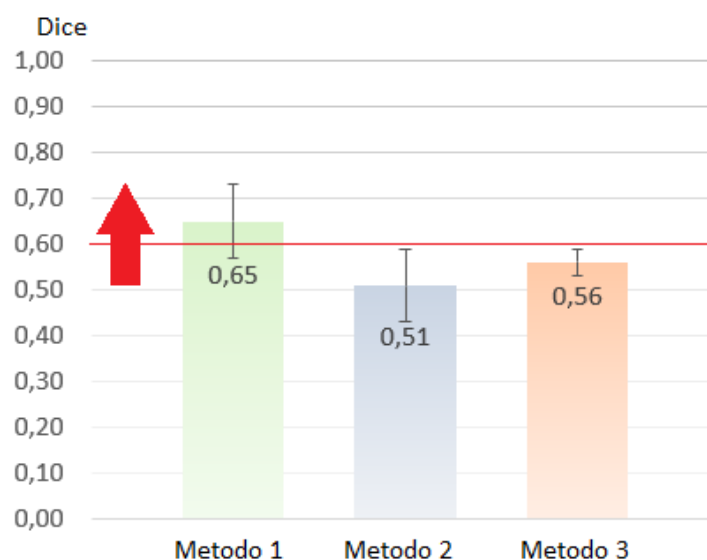
Nella Tabella 3.2, i dati sono stati suddivisi in base al metodo proposto:

- **Metodo 1**, standard, usato nello studio precedente, genera i contorni dell'atlante in un unico ciclo dell'algoritmo di *Atlas Based Initialization* (ABI);
- **Metodo 2**, analogo al metodo standard, inserisce nell'atlante i contorni manuali di Polmone Destro e Sinistro;
- **Metodo 3**, esegue l'algoritmo di ABI per ogni singola ROI nell'atlante.

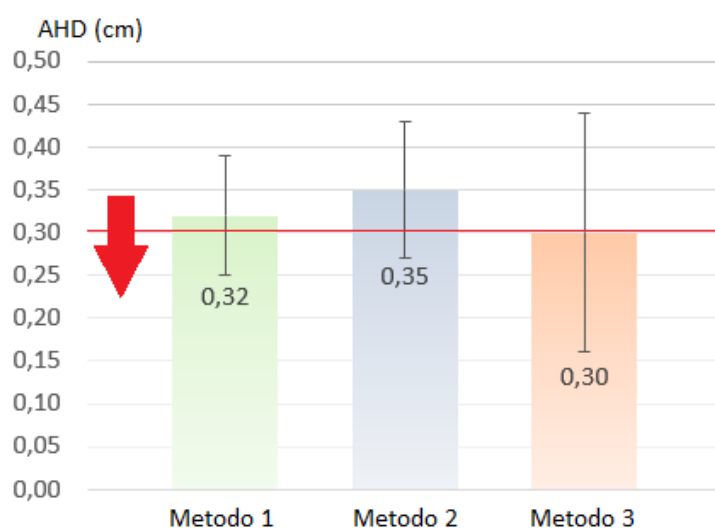
Come prima sono stati valutati gli indici Dice e AHD, su 4 pazienti test presi casualmente dal database secondo l'approccio di *Leave One Out*, e sono stati calcolati media ed errore standard, riportati in Tabella 3.2.

ROI	Dice \pm SE			AHD \pm SE (cm)		
	Metodo 1	Metodo 2	Metodo 3	Metodo 1	Metodo 2	Metodo 3
AntLV	0.54 \pm 0.06	0.44 \pm 0.05	0.40 \pm 0.07	0.29 \pm 0.05	0.40 \pm 0.05	0.22 \pm 0.14
Aorta	0.71 \pm 0.06	0.62 \pm 0.06	0.55 \pm 0.08	0.62 \pm 0.12	0.82 \pm 0.22	0.30 \pm 0.15
ApLV	0.53 \pm 0.11	0.31 \pm 0.13	0.13 \pm 0.22	0.20 \pm 0.15	0.29 \pm 0.23	0.93 \pm 0.21
CS	0.24 \pm 0.15	0.25 \pm 0.08	0	0.38 \pm 0.08	0.27 \pm 0.15	0.9 \pm 0.3
DescRCA	0.04 \pm 0.02	0	0	0.51 \pm 0.24	0.62 \pm 0.11	1.0 \pm 0.4
DistCCA	0.16 \pm 0.06	0.07 \pm 0.07	0.01 \pm 0.02	0.31 \pm 0.18	0.41 \pm 0.14	0.78 \pm 0.13
DistLADCA	0	0	0	1.2 \pm 0.6	0.9 \pm 0.4	1.7 \pm 0.9
DistRCA	0.01 \pm 0.01	0	0	0.9 \pm 0.4	1.4 \pm 0.6	1.9 \pm 0.9
Heart	0.91 \pm 0.01	0.90 \pm 0.02	0.92 \pm 0.02	0.29 \pm 0.06	0.30 \pm 0.02	0.29 \pm 0.09
InfLV	0.61 \pm 0.11	0.55 \pm 0.13	0.63 \pm 0.09	0.21 \pm 0.14	0.29 \pm 0.15	0.30 \pm 0.12
IVC	0.56 \pm 0.05	0.69 \pm 0.13	0.05 \pm 0.06	0.39 \pm 0.14	0.24 \pm 0.06	0.86 \pm 0.24
LA	0.77 \pm 0.06	0.75 \pm 0.06	0.73 \pm 0.06	0.30 \pm 0.12	0.34 \pm 0.08	0.52 \pm 0.18
LatLV	0.66 \pm 0.10	0.51 \pm 0.05	0.30 \pm 0.06	0.27 \pm 0.09	0.42 \pm 0.06	0.28 \pm 0.01
LMCA	0.01 \pm 0.02	0	0.05 \pm 0.04	0.7 \pm 0.4	1.2 \pm 0.8	1.4 \pm 0.4
LV	0.87 \pm 0.01	0.80 \pm 0.02	0.83 \pm 0.03	0.28 \pm 0.03	0.45 \pm 0.04	0.27 \pm 0.03
MidLADCA	0	0.02 \pm 0.02	0	0.8 \pm 0.5	1.06 \pm 0.22	1.1 \pm 0.4
MidRCA	0	0	0	1.3 \pm 0.7	1.2 \pm 0.5	2.0 \pm 1.2
PA	0.65\pm0.08	0.51\pm0.08	0.56\pm0.03	0.32\pm0.07	0.35\pm0.08	0.30\pm0.14
ProxCCA	0.17 \pm 0.11	0	0.08 \pm 0.05	0.44 \pm 0.22	1.1 \pm 0.7	2.0 \pm 1.6
ProxLADCA	0.05 \pm 0.03	0.04 \pm 0.03	0	0.52 \pm 0.22	0.7 \pm 0.4	1.0 \pm 0.5
ProxRCA	0.03 \pm 0.08	0	0	0.8 \pm 0.5	1.2 \pm 0.3	1.3 \pm 0.6
RA	0.68 \pm 0.10	0.66 \pm 0.11	0.76 \pm 0.04	0.33 \pm 0.11	0.34 \pm 0.05	0.38 \pm 0.01
RV	0.78 \pm 0.10	0.66 \pm 0.16	0.82 \pm 0.09	0.29 \pm 0.21	0.48 \pm 0.09	0.34 \pm 0.17
SepLV	0.63 \pm 0.16	0.31 \pm 0.22	0.56 \pm 0.17	0.25 \pm 0.08	0.49 \pm 0.02	0.25 \pm 0.08
SVC	0.48 \pm 0.11	0.32 \pm 0.21	0.29 \pm 0.15	0.32 \pm 0.11	0.24 \pm 0.06	0.41 \pm 0.15

Tabella 3.2: Indici Dice e AHD con i 3 Metodi di segmentazione;
Evidenziata in *Giallo* la struttura a cui si riferiscono i grafici in Figura 3.4



(a)



(b)

Figura 3.4: Indici (a) Dice; (b) AHD, per PA con i 3 Metodi di segmentazione; Linea Rossa: Threshold

Come si evince dalla Tabella 3.2, la differenza tra il Metodo 1 e i metodi alternativi di segmentazione è apprezzabile, e questi ultimi non offrono consistenti miglioramenti alla qualità dei contorni. Considerando inoltre i grafici di Figura 3.4 per il PA, un test sulla varianza (ANOVA), che confronta la variabilità intra-gruppi con quella inter-gruppi, trova differenze significative solo tra il Metodo 1 e il Metodo 2 ($p < 0.05$), mentre il Metodo 1 e il Metodo 3 risultano compatibili.

Uno dei vantaggi che può portare l'implementazione dell'algoritmo nella pratica clinica è la riduzione del lavoro, in termini di tempo e di concentrazione, eseguito dal medico.

Disponendo di un atlante di 25 pazienti, si è valutato il tempo di esecuzione dei tre metodi selezionandone, come nel capitolo precedente, 6, 12, 18 o 24. Si riporta in Tabella 3.3 l'andamento dei tempi ricavato, eseguendo la segmentazione su 1 paziente test:

	Tempo(min)			
	6 Pazienti	12 Pazienti	18 Pazienti	24 Pazienti
<i>Metodo 1</i>	1	2	3	4
<i>Metodo 2</i>	1	3	5	7
<i>Metodo 3</i>	40	52	65	82

Tabella 3.3: Tempi di Segmentazione attraverso i tre Metodi

Per i Metodi 1 e 2, l'aumento del numero di pazienti aumenta linearmente il tempo di esecuzione ($R^2=1$) restando sempre in tempi ristretti (da 1 a 4 minuti e da 1 a 7). Anche il Metodo 3 è soggetto ad aumento lineare ($R^2=0.99$), tuttavia per questo, che già richiede un tempo minimo di esecuzione di 40 minuti con atlante da 6 pazienti, un andamento lineare comporta un tempo computazionale molto più elevato rispetto al Metodo 1, arrivando sino a 82 minuti. La differenza temporale tra i primi due e il Metodo 3 è considerevole e poiché quest'ultimo genera strutture confrontabili a quelle del metodo standard, a causa del lungo tempo di contouring richiesto per l'esecuzione, non se ne consiglia l'uso nella pratica clinica.

3.1.2 Segmentazione automatica mediante Hierarchical Clustering

Oltre a controlli quantitativi per mezzo degli indici Dice e AHD, l'intervento del medico è fondamentale per la valutazione delle contornazioni. Proseguendo la ricerca, illustrata nel Paragrafo 3.1.1, di un metodo di segmentazione automatica in grado di contornare le strutture cardiache con precisione e, quindi, di sostituirsi al metodo standard, si è avanzata una terza metodologia alternativa. Questo metodo (Metodo 4), fa uso dello stesso atlante e dello stesso algoritmo di segmentazione automatica utilizzati in quello standard (Metodo 1), tuttavia si differenzia dal precedente poiché agisce secondo un processo di *Hierarchical Clustering*, avendo diviso l'atlante in gruppi da 6 pazienti. Il processo si definisce *Hierarchical* poiché il medico valuta prima quale tra i gruppi generi la miglior segmentazione cardiaca e in seguito, dopo aver scelto il gruppo, lo utilizza per eseguire nuovamente l'algoritmo, contornando automaticamente tutte le restanti 24 sottostrutture (workflow in Figura 3.5).

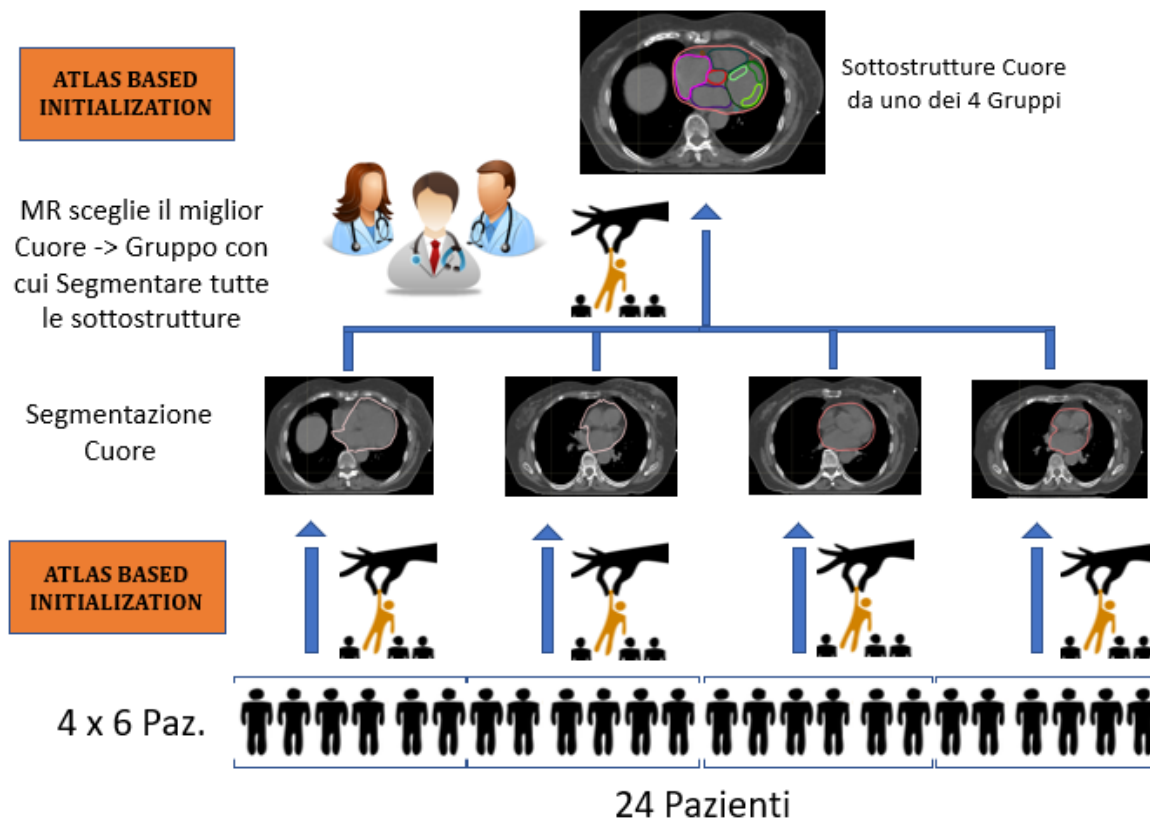


Figura 3.5: *Workflow del processo Hierarchical Clustering*

Per le strutture realizzate secondo questo metodo è stato inoltre conferito un voto da 1 a 10. Il voto si riferisce alla qualità delle strutture slice per slice; con voto da 1 a 3 le strutture sono da rigettare, con 4 e 5 non sono ancora accettabili per una pianificazione, ma il 10-20% delle slice può mantenersi inalterato, modificando il resto. Gli score 6 e 7 sono indicatori di una buona contornazione, le slice corrette sono infatti intorno al 50-60% del totale, 8 e oltre sono indici di una contornazione quasi perfetta, che può essere utilizzata per la pianificazione senza apportare modifiche a nessuna slice.

In Tabella 3.4 si mostrano i risultati mediati sui 4 pazienti di test contornati sempre secondo un approccio di *Leave One Out*, sia del metodo standard di segmentazione automatica (Metodo 1), che del Metodo 4, *Hierarchical Clustering*, avendo raccolto i dati dal Gruppo di 6 pazienti scelto dal Medico Radioterapista, specifico di ogni paziente test.

ROI	Dice \pm SE		AHD \pm SE (cm)		Voto \pm SE (1-10)
	Metodo 1	Metodo 4	Metodo 1	Metodo 4	Metodo 4
AntLV	0.54 \pm 0.06	0.58 \pm 0.08	0.29 \pm 0.05	0.32 \pm 0.07	7.2 \pm 0.5
Aorta	0.71 \pm 0.06	0.78 \pm 0.05	0.62 \pm 0.12	0.24 \pm 0.04	7.1 \pm 0.8
ApLV	0.53 \pm 0.11	0.50 \pm 0.08	0.20 \pm 0.15	0.16 \pm 0.10	6.7 \pm 0.4
CS	0.24 \pm 0.15	0.17 \pm 0.15	0.38 \pm 0.08	0.29 \pm 0.08	6.4 \pm 0.9
DescRCA	0.04 \pm 0.02	0.10 \pm 0.06	0.51 \pm 0.24	0.47 \pm 0.18	6.6 \pm 0.9
DistCCA	0.16 \pm 0.06	0.13 \pm 0.08	0.31 \pm 0.18	0.49 \pm 0.22	7.1 \pm 1.0
DistLADCA	0	0.03 \pm 0.01	1.2 \pm 0.6	0.58 \pm 0.21	8.0 \pm 0.5
DistRCA	0.01 \pm 0.01	0.12 \pm 0.05	0.9 \pm 0.4	0.59 \pm 0.15	5.8 \pm 0.8
Heart	0.91 \pm 0.01	0.91 \pm 0.01	0.29 \pm 0.06	0.27 \pm 0.05	6.9 \pm 0.6
InfLV	0.61 \pm 0.11	0.49 \pm 0.11	0.21 \pm 0.14	0.25 \pm 0.11	7.2 \pm 0.9
IVC	0.56 \pm 0.05	0.54 \pm 0.05	0.39 \pm 0.14	0.30 \pm 0.12	7.8 \pm 0.8
LA	0.77 \pm 0.06	0.78 \pm 0.03	0.30 \pm 0.12	0.28 \pm 0.06	7.6 \pm 1.0
LatLV	0.66 \pm 0.10	0.70 \pm 0.08	0.27 \pm 0.09	0.21 \pm 0.05	8.2 \pm 0.8
LMCA	0.01 \pm 0.02	0.12 \pm 0.05	0.7 \pm 0.4	0.43 \pm 0.16	5.7 \pm 0.8
LV	0.87 \pm 0.01	0.87 \pm 0.03	0.28 \pm 0.03	0.23 \pm 0.01	7.7 \pm 0.8
MidLADCA	0	0.09 \pm 0.03	0.8 \pm 0.5	0.56 \pm 0.13	7.9 \pm 0.8
MidRCA	0	0.06 \pm 0.06	1.3 \pm 0.7	0.79 \pm 0.19	7.3 \pm 0.9
PA	0.65\pm0.08	0.75\pm0.04	0.32\pm0.07	0.24\pm0.05	7.7 \pm0.5
ProxCCA	0.17 \pm 0.11	0.16 \pm 0.09	0.44 \pm 0.22	0.53 \pm 0.14	6.9 \pm 1.0
ProxLADCA	0.05 \pm 0.03	0.01 \pm 0.01	0.52 \pm 0.22	0.50 \pm 0.12	5.6 \pm 0.7
ProxRCA	0.03 \pm 0.08	0.08 \pm 0.05	0.8 \pm 0.5	0.63 \pm 0.24	5.7 \pm 0.9
RA	0.68 \pm 0.10	0.75 \pm 0.07	0.33 \pm 0.11	0.27 \pm 0.12	7.5 \pm 0.6
RV	0.78 \pm 0.10	0.75 \pm 0.05	0.29 \pm 0.21	0.32 \pm 0.12	7.5 \pm 0.9
SepLV	0.63 \pm 0.16	0.65 \pm 0.12	0.25 \pm 0.08	0.25 \pm 0.07	8.2 \pm 0.6
SVC	0.48 \pm 0.11	0.66 \pm 0.08	0.32 \pm 0.11	0.26 \pm 0.12	9.1 \pm 0.8

Tabella 3.4: Indici Dice e AHD con i 2 Metodi di segmentazione;
Evidenziata in *Giallo* la struttura a cui si riferiscono i grafici in Figura 3.6

Dai risultati in Tabella 3.4, dai grafici in Figura 3.6 (a,b), e attraverso un'analisi della varianza sul PA, si evince che attraverso il Metodo 4 la realizzazione dei contorni è significativamente più efficiente (p-value=0.04). Questo risultato dimostra che seppur l'espansione dell'atlante porta ad una migliore generazione dei contorni, come illustrato nel Paragrafo 3.1, l'aggiunta di nuovi ulteriori pazienti training non è necessaria, potendo reiterare l'algoritmo su gruppi di pazienti come nel Metodo 4. Inoltre, il tempo di esecuzione, seguendo il *workflow* del Metodo 4, non risulta elevato, richiedendo per ogni paziente 14 minuti, 4 minuti per la generazione delle sottostrutture, come quello standard, e 2 minuti e 30 secondi per il Cuore di ogni specifico Gruppo.

I voti assegnati dai medici alle strutture del Metodo 4 hanno in media un valore di 7.25, ad indicare che l'esecuzione dell'algoritmo permette di realizzare contorni, in tempi brevi, quasi totalmente accettabili, per cui il controllo del MR richiederebbe poche modifiche.

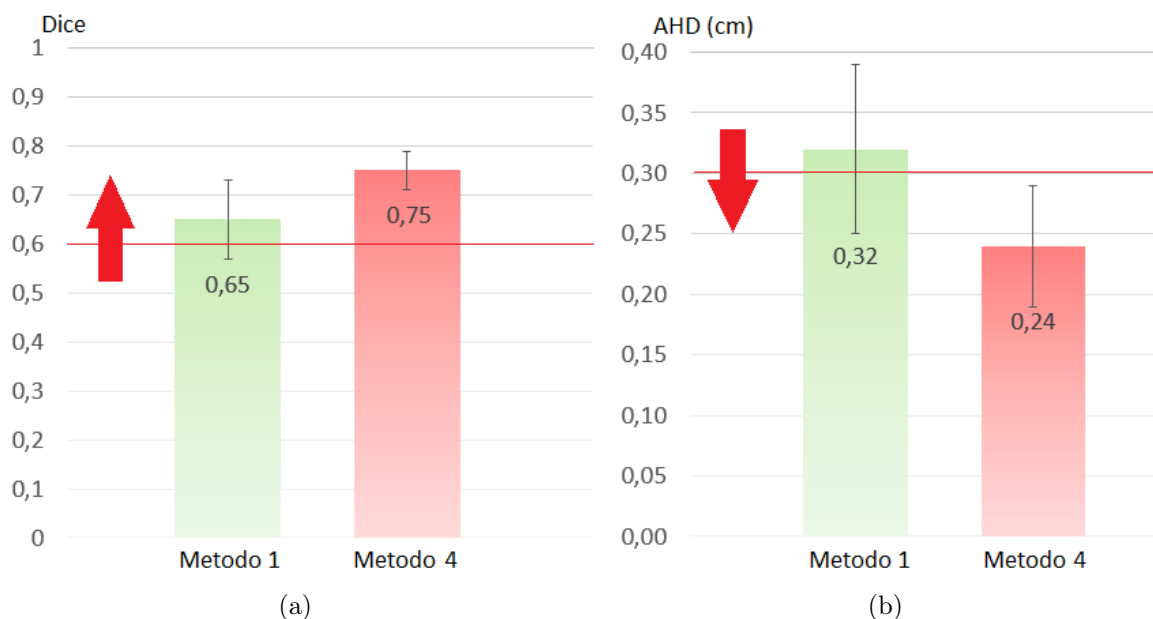


Figura 3.6: Indici (a)Dice e (b)AHD per PA, con i 2 Metodi di svolgimento; Linea Rossa: Threshold

Poche sono le strutture con uno score inferiore alla sufficienza, queste sono DistRCA, LMCA, ProxLADCA, ProxRCA. Si vuole far notare che, dei 4 pazienti testati, solo per 1 sono state contornate strutture insufficienti, le quali hanno abbassato la media dei voti. Secondo i medici, infatti, i contorni realizzati per gli altri 3 pazienti potrebbero essere utilizzati per la successiva fase di pianificazione.

3.2 Pianificazioni con HT, VMAT e 3D-CRT

Gli stessi pazienti presenti nell'atlante per la generazione automatica delle sottostrutture del cuore, sottoposti a loro tempo a un trattamento PBI (Partial Breast Treatment) con tecnica 3D-CRT, sono stati utilizzati come test per un confronto tra tecniche della distribuzione di dose (3D-CRT, HT e VMAT), attenendosi ai limiti imposti dal protocollo PBI (Paragrafo 2.3). Quindi, per ogni paziente sono stati realizzati 3 piani, e ciò ha permesso di ricercare la tecnica per la quale si ha la migliore salvaguardia degli OARs e delle sottostrutture cardiache, prevenendo l'insorgenza di tossicità come polmoniti, infarti o aritmie.

A seguire sono fornite, per ciascuna ROI, tabelle con valori medi ed errori standard di Volumi (in %) irraggiati a dosi fissate e le relative dosi Minime, Medie e Massime, per ciascuna delle tre tecniche trattate.

PTV	Volume \pm SE (%)			Dose \pm SE (Gy)		
	Tecnica	$V_{36.57}$	$V_{38.50}$	$V_{42.35}$	Min	Mean
HT	94 \pm 2	49.9 \pm 1.0	0.21 \pm 0.10	33 \pm 3	38.3 \pm 0.2	40.2 \pm 0.9
VMAT	95.3 \pm 1.6	50.1 \pm 1.6	0.36 \pm 0.12	34 \pm 2	38.39 \pm 0.11	40.6 \pm 0.9
3D-CRT	87 \pm 4	53 \pm 5	0.5 \pm 0.2	22 \pm 5	37.4 \pm 1.1	40.8 \pm 0.9

Tabella 3.5: Dosi in Gy e Volumi in % su PTV per le 3 Tecniche;

Legenda: $V_{36.57}$ = Constrain PTV, 36.57 Gy >95% Volume;

$V_{38.50}$ = Dose prescritta al PTV, 38.5 Gy >50% Volume ;

$V_{42.35}$ = Constrain PTV, 42.35Gy a 0% Volume;

Dalla Tabella 3.5 si può notare che il PTV riceve una dose sufficiente, secondo constrain imposto 95 % al 95% (% Dose - % Volume), solo per la tecnica VMAT. HT può considerarsi accettabile trovandosi poco sotto il valore di threshold imposto (94%), al contrario della 3D-CRT per cui il valore risulta troppo basso (86%). A riprova del risultato ottenuto è stato effettuato un test statistico della varianza, ANOVA, tra le tre tecniche, il quale ha rigettato l'ipotesi nulla di compatibilità per una pianificazione sul PTV (p-value<0.05). La pianificazione risulta inefficace soprattutto per la tecnica 3D-CRT (confrontata da ANOVA prima con tecnica HT (p=0.02) poi con VMAT (p=0.016)) la quale non genera un piano conforme alle modifiche apportate dai medici al protocollo. Dal confronto tra VMAT e HT, invece, l'ipotesi nulla non è rigettata (p>0.05).

Analogamente al $V_{36.57}$, il test ANOVA, tra le tecniche sulle dosi minime (Dose ricevuta dal 99% di Volume), trova differenze significative tra 3D-CRT e HT (o VMAT), p-value<0.05, mentre HT e VMAT sono compatibili fra loro. Per il target, a differenza degli OARs, i valori di dose minima vengono richiesti alti in quanto si deve erogare la maggiore dose alla maggior quantità di volume tumorale. In accordo con il constrain precedente, anche per la dose Minima, VMAT e HT riportano effetti migliori rispetto ad una 3D-CRT.

Per testare l'uniformità di dose distribuita sul volume PTV è stato calcolato l'*Homogeneity Index*(HI). Nello studio di Kataria et al. [30] l'indice è calcolato con molteplici formule, tutte consistenti fra loro; per questa ricerca, disponendo di determinati valori di dose (D98: Dose ricevuta al 98% di Volume e D2: Dose ricevuta al 2% di Volume), si è deciso di utilizzare la formula:

$$HI = \frac{D2 - D98}{D_{prescritta}} * 100 \quad (3.1)$$

L'indice è tendente a zero, per cui minore è il valore calcolato e maggiore è l'uniformità di dose distribuita sul volume PTV.

Indice	<i>HT</i>	<i>VMAT</i>	<i>3D-CRT</i>
Homogeneity Index \pm SE	16 \pm 3	13 \pm 4	42 \pm 13

Tabella 3.6: *Valutazione Homogeneity Index per le 3 Tecniche sul volume PTV*

Come emerge dalle Tabelle 3.5 e 3.6, VMAT e HT sono concordi sia nei limiti fissati da protocollo che nell'uniformità di distribuzione della dose al PTV, mentre la tecnica 3D-CRT, con dose minima molto inferiore alle altre, riporta un valore alto per l'HI. La pianificazione è eseguita sul PTV, ma la valutazione di un piano è stata fatta sul volume PTV-EVAL, in Tabella 3.7.

PTV-EVAL	Volume \pm SE (%)			Dose \pm SE (Gy)		
Tecnica	$V_{36.57}$	$V_{38.50}$	$V_{42.35}$	Min	Mean	Max
HT	95.9 \pm 1.2	50.6 \pm 1.5	0.25 \pm 0.06	36.0 \pm 0.6	38.5 \pm 0.2	40.8 \pm 0.7
VMAT	97.8 \pm 1.8	50.0 \pm 1.3	0.33 \pm 0.14	36.2 \pm 0.9	38.5 \pm 0.2	40.6 \pm 0.9
3D-CRT	99 \pm 4	67 \pm 6	0.20 \pm 0.11	36.3 \pm 0.8	39.0 \pm 0.4	40.8 \pm 0.9

Tabella 3.7: Dosi in Gy e Volumi in % su PTV-EVAL per le 3 Tecniche;

Legenda: $V_{36.57}$ = *Constrain PTV-EVAL, 36.57 Gy >95% Volume;*

$V_{38.50}$ = *Constrain PTV-EVAL, 38.5 Gy >50%;*

$V_{42.35}$ = *Constrain PTV-EVAL, 42.35Gy a 0% Volume;*

Dalla Tabella 3.7 si nota che le tre tecniche risultano conformi alle prescrizioni. Anche per il PTV-EVAL si è valutato l'HI:

Indice	<i>HT</i>	<i>VMAT</i>	<i>3D-CRT</i>
Homogeneity Index \pm SE	8.7 \pm 1.6	10.1 \pm 1.5	10.1 \pm 1.6

Tabella 3.8: *Valutazione Homogeneity Index per le 3 Tecniche sul volume PTV-EVAL*

Dal calcolo dell'HI, le tre tecniche non forniscono differenze sull'uniformità della dose, tuttavia l'erogazione su PTV-EVAL per la 3D-CRT, alla dose di prescrizione (38.50Gy al 50% Volume), si distribuisce su un volume maggiore rispetto a HT e VMAT, con oltre il 10% di differenza. Secondo il test statistico ANOVA, la tecnica 3D-CRT non è compatibile, $p < 0.05$, con VMAT e HT per le quali al contrario si ha $p > 0.05$. Una copertura così ampia ad un livello così alto di dose, seppur obiettivo della funzione, può comportare un'erogazione di dose eccessiva all'OAR in cui è localizzato il volume tumorale, la Mammella. In Tabella 3.9 sono riportati i valori relativi alla Mammella Omolaterale.

Le tre tecniche per la Mammella Omolaterale rispettano ampiamente i limiti prefissati, tuttavia come è stato ipotizzato dallo studio sul PTV-EVAL, con la tecnica 3D-CRT, la dose si distribuisce su una percentuale maggiore di volume. Eseguendo il test statistico, ANOVA, tra le singole tecniche, HT e VMAT, risultano compatibili tra loro ($p > 0.05$) e

Mamm.Omolat.	Volume \pm SE (%)		Dose \pm SE (Gy)		
Tecnica	V _{19.25}	V _{38.50}	Min	Mean	Max
HT	47 \pm 6	11 \pm 3	0.8 \pm 0.5	19 \pm 4	36 \pm 4
VMAT	44 \pm 6	10 \pm 4	0.3 \pm 0.2	18 \pm 2	40 \pm 4
3D-CRT	57 \pm 3	21 \pm 5	0.2 \pm 0.3	23 \pm 2	39 \pm 5

Tabella 3.9: Dosi in Gy e Volumi in % su Mammella Omolaterale per le 3 Tecniche;
Legenda: V_{19.25} = Constrain Mammella Omolaterale, 19.25 Gy <60% Volume;
V_{38.50} = Constrain Mammella Omolaterale, 38.5 Gy <35% Volume;

risparmiano un volume significativo della Mammella Omolaterale rispetto alla 3D-CRT (p<0.05, per entrambi).

In Tabella 3.10 e 3.11 sono riportati i valori di Dose al Volume (in cc) e di Dose Minima, Media e Massima su Mammella Controlaterale e Tiroide, per le quali si fissano, rispettivamente, la dose Massima al 3 e 5% di dose prescritta (1.155 e 1.925 Gy):

Mamm.Controlat.	Dose \pm SE (Gy)					
Tecnica	1cc	5cc	10cc	Min	Mean	Max
HT	1.4 \pm 0.3	1.05 \pm 0.16	0.89 \pm 0.14	0.10 \pm 0.03	0.36 \pm 0.09	1.09 \pm 0.12
VMAT	1.00 \pm 0.11	0.91 \pm 0.06	0.86 \pm 0.07	0.11 \pm 0.02	0.42 \pm 0.06	0.91 \pm 0.08
3D-CRT	1.6 \pm 0.4	1.0 \pm 0.2	0.8 \pm 0.2	0.04 \pm 0.03	0.17 \pm 0.04	1.11 \pm 0.13

Tabella 3.10: Dosi in Gy su Mammella Controlaterale per le 3 Tecniche

Tiroide	Dose \pm SE (Gy)		
Tecnica	Min	Mean	Max
HT	0.17 \pm 0.08	0.29 \pm 0.16	0.6 \pm 0.4
VMAT	0.12 \pm 0.05	0.23 \pm 0.11	0.4 \pm 0.2
3D-CRT	0.07 \pm 0.02	0.14 \pm 0.06	0.24 \pm 0.06

Tabella 3.11: Dosi in Gy su Tiroide per le 3 Tecniche

Le dosi rispettano i constrains e secondo ANOVA, non si registrano differenze significative (p \gg 0.05), tuttavia l'uso di VMAT, in base al calcolo di dose mediata su 1 cc di Volume, permette un'erogazione minore.

Altro OAR presente nel Protocollo PBI è il Polmone Omolaterale. L'analisi è stata suddivisa in 2 casi, a seconda della localizzazione tumorale (destra o sinistra) e nelle Tabelle 3.12 e 3.13 sono riportati i risultati su Polmone Omolaterale Destro e Sinistro.

Per il Polmone Omolaterale e per il Cuore, oltre ai constrains fissati dal protocollo PBI, i medici hanno richiesto le valutazioni alle dosi di 4.6, 8.8, 16.4, 23.5, 30.4, 38.5 Gy (valori derivanti dalla conversione mediante EQD2, "Equivalent Dose in 2Gy fractions", delle dosi di 5, 10, 20, 30, 40 e 50 Gy, per trattamenti di 50 Gy frazionati in 25 sedute, 2 Gy per frazione).

Polm.Sx	Volume \pm SE (%)										Dose \pm SE (Gy)		
	V _{4.6}	V _{8.8}	V _{11.55}	V _{16.4}	V _{23.5}	V _{30.4}	V _{38.5}	Min	Mean	Max			
Tecnica													
HT	33 \pm 5	15 \pm 3	10 \pm 2	4.9 \pm 1.7	1.9 \pm 0.6	0.7 \pm 0.4	0.00	0.21 \pm 0.09	4.4 \pm 0.9	25 \pm 3			
VMAT	35 \pm 4	16 \pm 2	10.1 \pm 1.6	5.1 \pm 1.0	1.9 \pm 0.6	0.6 \pm 0.2	0.00	0.16 \pm 0.09	5.4 \pm 0.7	28 \pm 3			
3D-CRT	20 \pm 2	13 \pm 4	9 \pm 2	6.4 \pm 1.9	3.6 \pm 1.0	1.8 \pm 0.6	0.31 \pm 0.04	0.09 \pm 0.05	3.5 \pm 0.5	31 \pm 4			

Tabella 3.12: Dosi in Gy e Volumi in % del Polmone Sinistro Omolaterale, per le 3 Tecniche;
 Legenda: $V_{11.55}$ = *Constrain Polmone Omolaterale, 11.55 Gy <15% Volume*

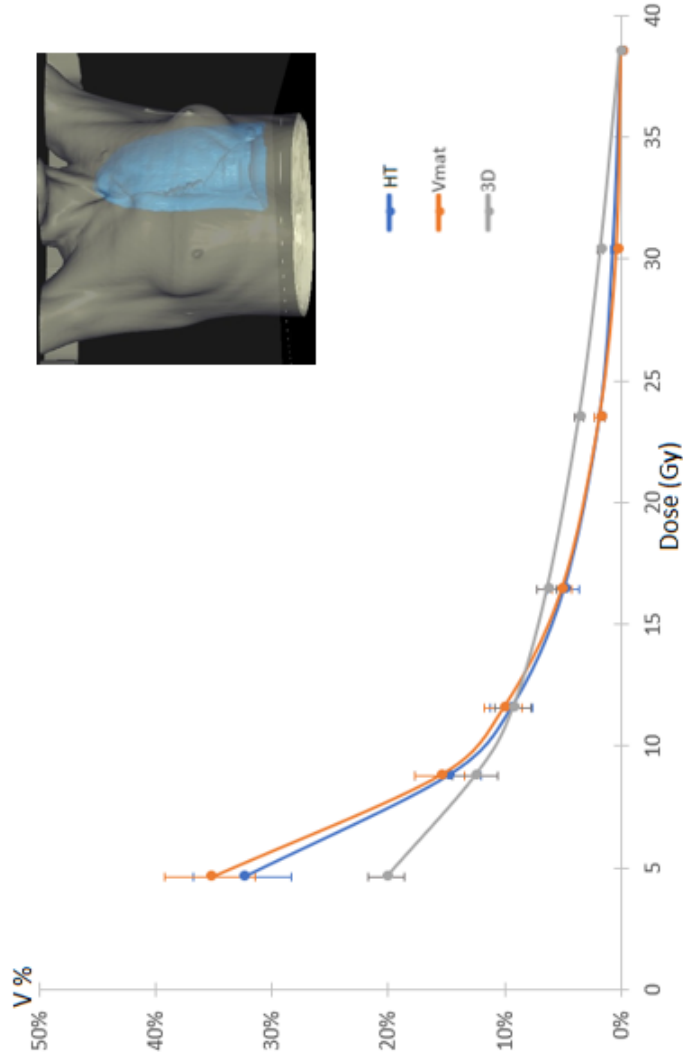


Figura 3.7: Grafico Dosi Polmone Sinistro con Neoplasia in Mammella Sinistra

Polm.Dx	Volume \pm SE (%)										Dose \pm SE (Gy)		
	V _{4.6}	V _{8.8}	V _{11.55}	V _{16.4}	V _{23.5}	V _{30.4}	V _{38.5}	Min	Mean	Max			
Tecnica													
HT	39 \pm 2	17.7 \pm 1.8	10.9 \pm 1.3	6.3 \pm 0.7	3.1 \pm 0.6	2.0 \pm 0.4	0.14 \pm 0.13	0.21 \pm 0.06	5.5 \pm 0.5	35.1 \pm 1.9			
VMAT	39 \pm 4	16 \pm 3	10 \pm 2	5.4 \pm 1.1	3.0 \pm 0.9	1.8 \pm 0.5	0.20 \pm 0.18	0.17 \pm 0.06	5.2 \pm 1.6	33 \pm 3			
3D-CRT	21 \pm 8	13 \pm 4	9 \pm 2	6.4 \pm 1.6	4.1 \pm 0.7	2.5 \pm 1.1	0.6 \pm 0.3	0.12 \pm 0.08	3.3 \pm 1.1	33 \pm 4			

Tabella 3.13: Dosi in Gy e Volumi in % del Polmone Destro Omolaterale, per le 3 Tecniche;

Legenda: $V_{11.55} = \text{Constrain Polmone Omolaterale, } 11.55 \text{ Gy} < 15\% \text{ Volume}$

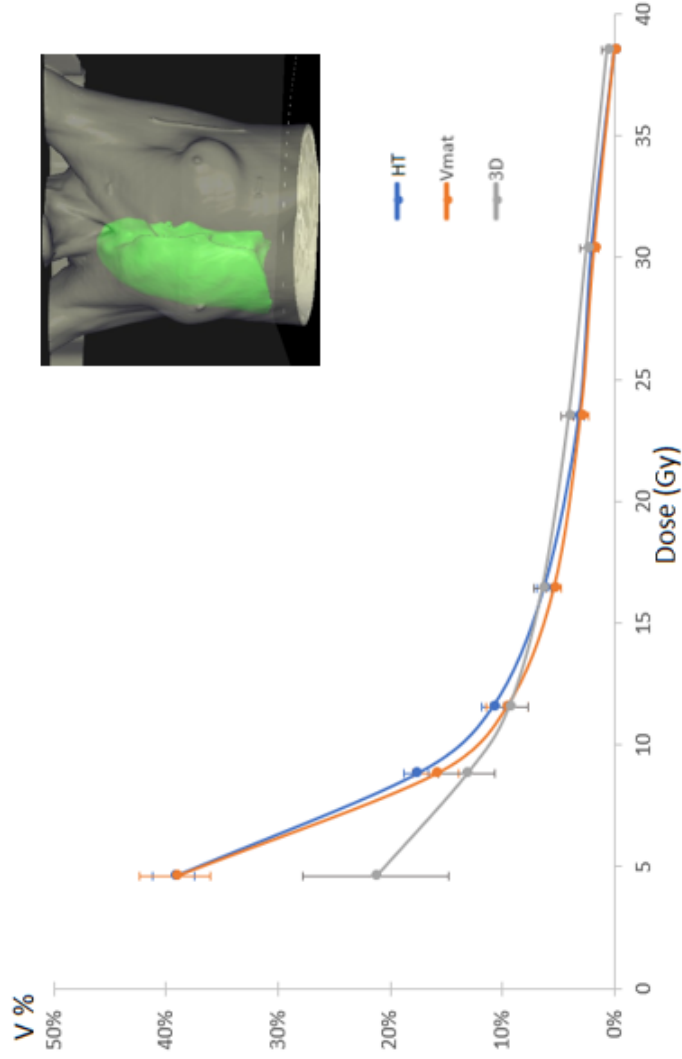


Figura 3.8: Grafico Dosi Polmone Destro con Neoplasia in Mammella Destra

Dalle Tabelle 3.12 e 3.13 e dai rispettivi grafici nelle Figure 3.7, 3.8 si evince che la tecnica 3D-CRT permette alle basse dosi (4.6 Gy) di risparmiare gran parte del volume polmonare, irraggiando tuttavia un volume maggiore a quelle alte.

Per entrambi i polmoni, alla dose di 4.6 Gy con tecnica 3D-CRT si risparmia oltre il 10% di Volume polmonare rispetto a HT e VMAT. Al contrario, per valori di dose superiori al constrain (11.55 Gy < 15%), la 3D-CRT distribuisce la dose su un volume maggiore. Un test statistico, ANOVA, eseguito, per ogni valore dosimetrico, tra 3D-CRT e le altre due tecniche (compatibili fra loro), rigetta l'ipotesi nulla ($p < 0.05$) per $V_{4.6}$, $V_{23.5}$, $V_{30.4}$ e $V_{38.5}$, a conferma delle osservazioni precedenti.

Anche per il Cuore, analogamente a quanto fatto per i Polmoni, lo studio è stato suddiviso in 2 casi, a seconda che il tumore si localizzasse nella Mammella Sinistra (Cuore in regione Omolaterale) o in quella Destra (Cuore in regione Controlaterale).

In Tabella 3.14 sono riportati tutti i dati dosimetrici per trattamenti alla Mammella Sinistra, mentre si riporta solo il Volume % al constrain 1.925 Gy per trattamenti alla Mammella Destra, oltre il quale la dose non è erogata al volume cardiaco da nessuna tecnica.

Cuore(PTV Sx)		Volume \pm SE (%)					Dose \pm SE (Gy)			Cuore(PTV Dx)
Tecnica	$V_{1.925}$	$V_{4.6}$	$V_{8.8}$	$V_{16.4}$	$V_{23.5}$	Min	Mean	Max	$V_{1.925}$	
HT	16 \pm 2	1.7 \pm 1.1	0.1 \pm 0.3	0.00	0.00	0.27 \pm 0.07	1.1 \pm 0.2	4.7 \pm 1.0	0.7 \pm 0.6	
VMAT	17 \pm 3	3.9 \pm 1.4	0.3 \pm 0.2	0.00	0.00	0.16 \pm 0.04	1.1 \pm 0.3	6.1 \pm 1.2	2.6 \pm 0.6	
3D-CRT	8 \pm 2	4 \pm 2	1.5 \pm 1.1	0.7 \pm 0.6	0.2 \pm 0.2	0.12 \pm 0.03	1.07 \pm 0.12	9.9 \pm 1.3	2.0 \pm 0.8	

Tabella 3.14: Dosi in Gy e Volumi in % del Cuore per PTV in Mammella Sinistra, per le 3 Tecniche;
 Legenda: $V_{1.925}$ = Constrain Cuore per PTV in Mammella Sinistra, 1.925 Gy <40% Volume;
 $V_{1.925}$ = Constrain Cuore per PTV in Mammella Destra, 1.925 Gy <5% Volume;

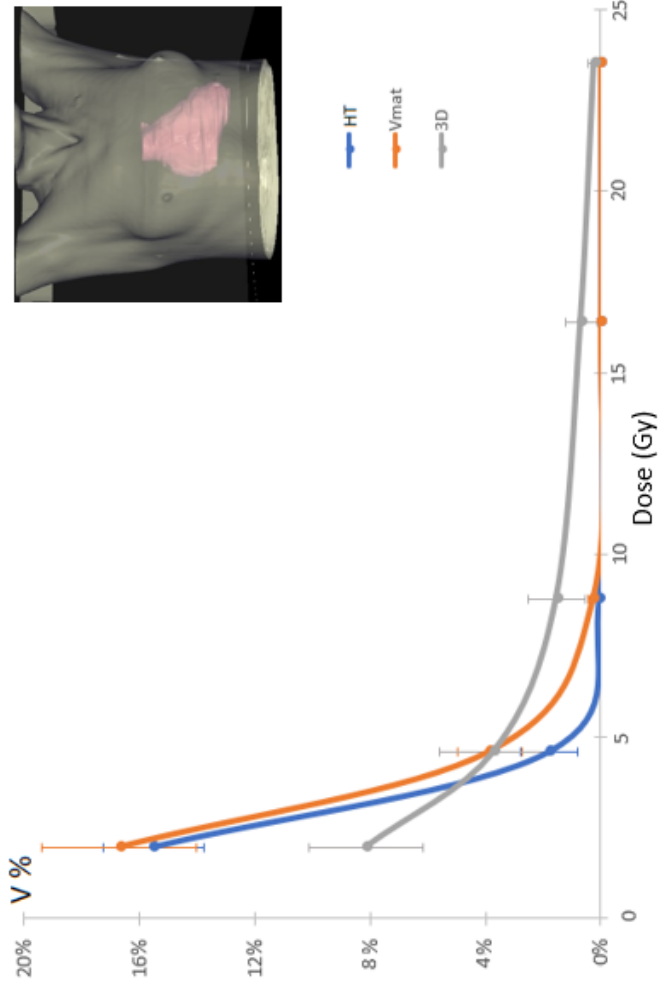


Figura 3.9: Grafico Dosi Cuore con Neoplasia in Mammella Sinistra

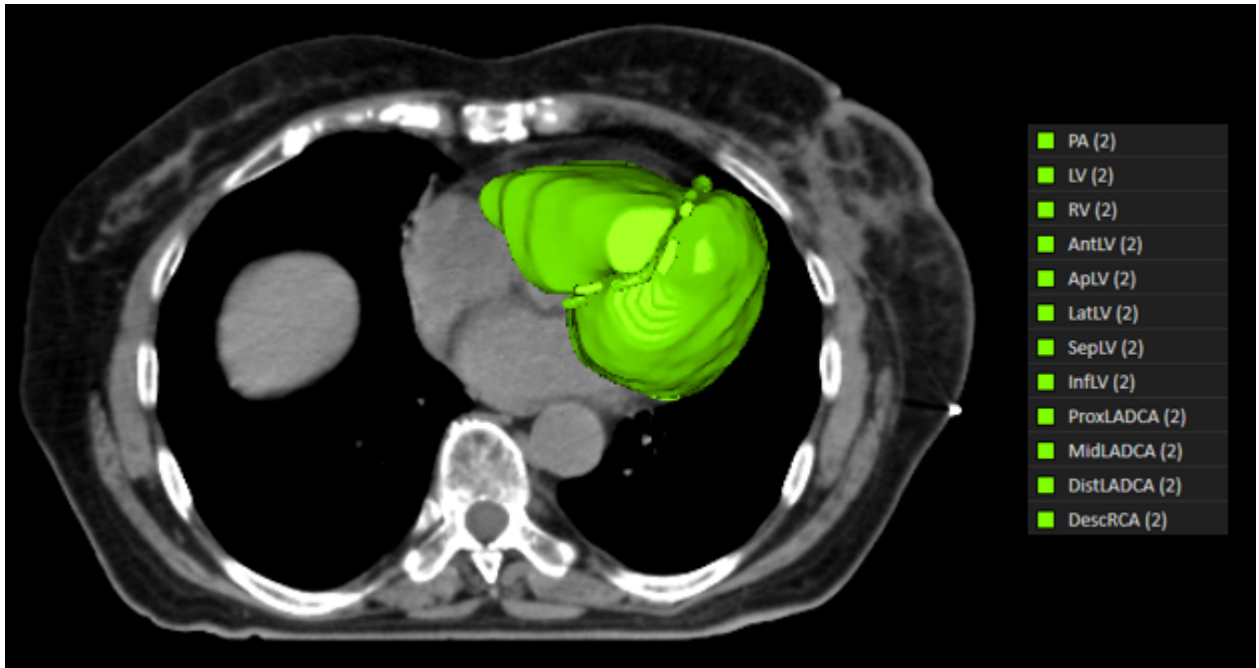
Dalla Tabella 3.14 e dal grafico in Figura 3.9, si ricava che la copertura del volume in funzione della dose segue gli andamenti visti per i Polmoni. Allo stesso modo infatti per basse dosi (1.925 Gy) con tecnica 3D-CRT si ha una minore distribuzione di dose sul volume cardiaco rispetto a VMAT e HT (quasi il 10%). Per valori di dose superiori al constrain (1.925 Gy < 40%), analogamente ai Polmoni, VMAT e HT risparmiano il volume cardiaco, al contrario della 3D-CRT, che come si evince anche dalla colonna delle dosi Massime, eroga mediamente 10 Gy, superiore di quasi 5 Gy alle altre due.

Per le sottostrutture cardiache, oltre alla divisione dello studio a seconda della posizione del volume tumorale (in Mammella Destra o Sinistra), si è ulteriormente classificata la ricerca in base alla posizione anatomica delle ROIs rispetto alla regione toracica. Ognuna delle sottostrutture occupa una determinata posizione spaziale e a seconda di dove si localizza il tumore, vi saranno componenti più esposte alle radiazioni ed altre meno. In Figura 3.10 è mostrata la suddivisione del Cuore in 2 macroregioni: sono classificate in Verde le ROIs localizzate nella regione toracica anteriore e in Rosa quelle nella regione posteriore.

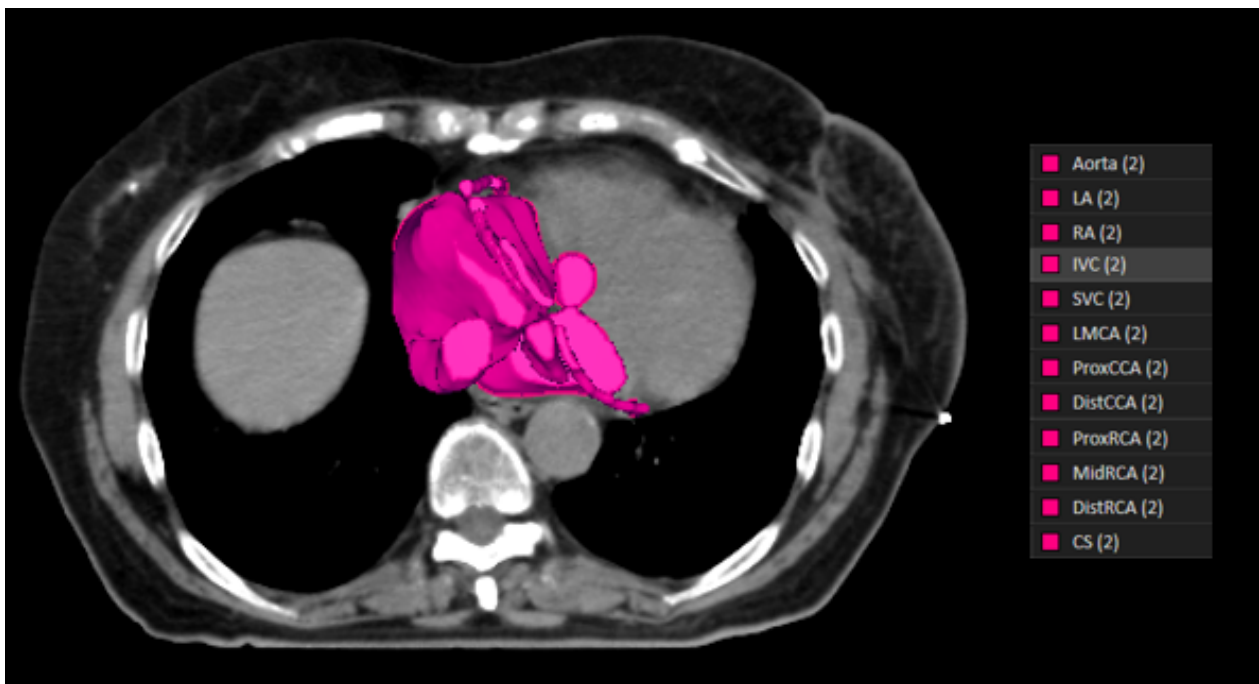


Figura 3.10: *Divisione Cuore regione Anteriore (Verde) e Posteriore (Rosa)*

In Figura 3.11 vengono mostrate tridimensionalmente le 2 regioni, separate l'una dall'altra, entrambe inserite all'interno del torace di cui è mostrata la slice trasversale.



(a)



(b)

Figura 3.11: *Sottostrutture Cardiache regione (a) Anteriore (b) Posteriore;*

Per ogni regione, le analisi hanno interessato tumori alla Mammella Destra e Sinistra. Non essendo presenti dosi di riferimento sono state ricavate le dosi Massima, Media e Minima.

PTV in Mammella Sinistra												
Dose \pm SE (Gy)		HT			VMAT			3D-CRT				
ROI	Min	Mean	Max	Min	Mean	Max	Min	Mean	Max			
AntLV	1.1 \pm 0.6	2.2 \pm 0.9	4.1 \pm 1.7	0.6 \pm 0.3	1.7 \pm 0.4	4.1 \pm 1.2	0.8 \pm 0.3	4.1 \pm 1.9	13 \pm 2			
ApLV	0.38 \pm 0.14	0.8 \pm 0.4	1.9 \pm 1.1	0.28 \pm 0.13	1.1 \pm 0.9	2.4 \pm 1.3	0.43 \pm 0.19	2.8 \pm 1.6	10 \pm 5			
DescRCA	0.30 \pm 0.10	0.38 \pm 0.14	0.5 \pm 0.2	0.17 \pm 0.10	0.21 \pm 0.11	0.29 \pm 0.13	0.27 \pm 0.17	0.6 \pm 0.3	1.0 \pm 0.5			
DistLADCA	0.48 \pm 0.16	0.7 \pm 0.3	1.1 \pm 0.5	0.23 \pm 0.15	0.4 \pm 0.2	0.7 \pm 0.4	1.0 \pm 0.4	2.7 \pm 1.5	6 \pm 2			
InfLV	0.37 \pm 0.13	0.5 \pm 0.2	0.8 \pm 0.3	0.22 \pm 0.13	0.44 \pm 0.19	1.1 \pm 0.7	0.30 \pm 0.14	0.46 \pm 0.19	0.7 \pm 0.4			
LatLV	0.41 \pm 0.15	1.1 \pm 0.4	2.3 \pm 1.2	0.3 \pm 0.2	0.9 \pm 0.5	2.3 \pm 1.1	0.5 \pm 0.2	1.8 \pm 1.3	5 \pm 2			
LV	0.38 \pm 0.12	1.1 \pm 0.4	3.7 \pm 1.2	0.22 \pm 0.12	0.8 \pm 0.4	3.6 \pm 1.1	0.3 \pm 0.2	1.8 \pm 1.0	12 \pm 4			
MidLADCA	1.0 \pm 0.4	2.0 \pm 1.0	3.1 \pm 0.9	0.5 \pm 0.3	1.3 \pm 0.8	2.3 \pm 0.6	3.3 \pm 1.4	6 \pm 3	10 \pm 3			
PA	0.74 \pm 0.12	1.8 \pm 0.7	3.3 \pm 1.1	0.8 \pm 0.3	1.2 \pm 0.3	3.3 \pm 0.9	0.47 \pm 0.04	1.9 \pm 0.3	6.3 \pm 1.1			
ProxLADCA	1.4 \pm 0.5	2.1 \pm 0.8	3.2 \pm 1.2	1.2 \pm 0.7	2.4 \pm 1.4	4 \pm 2	0.5 \pm 0.2	2.2 \pm 1.3	6 \pm 3			
RV	0.30 \pm 0.10	0.7 \pm 0.2	2.1 \pm 1.2	0.16 \pm 0.06	0.4 \pm 0.2	1.3 \pm 0.6	0.31 \pm 0.16	1.1 \pm 0.5	4.7 \pm 1.9			
SepLV	0.43 \pm 0.18	0.9 \pm 0.3	1.9 \pm 0.8	0.2 \pm 0.2	0.5 \pm 0.3	1.3 \pm 0.7	0.5 \pm 0.3	1.1 \pm 0.7	3.1 \pm 1.8			

Tabella 3.15: Dosi in Gy su Sottostrutture Cardiache, in regione Anteriore, per le 3 Tecniche; Evidenziate in *Giallo* le strutture a cui si riferiscono i grafici in Figura 3.12.

PTV in Mammella Destra												
Dose \pm SE (Gy)		HT				VMAT				3D-CRT		
		Min	Mean	Max	Min	Mean	Max	Min	Mean	Max		
ROI												
AntLV	0.19 \pm 0.05	0.26 \pm 0.08	0.37 \pm 0.14	0.38 \pm 0.07	0.58 \pm 0.04	0.88 \pm 0.14	0.07 \pm 0.02	0.11 \pm 0.03	0.17 \pm 0.07			
ApLV	0.15 \pm 0.06	0.25 \pm 0.11	0.4 \pm 0.2	0.30 \pm 0.07	0.42 \pm 0.12	0.7 \pm 0.3	0.06 \pm 0.02	0.10 \pm 0.03	0.16 \pm 0.06			
DescRCA	0.22 \pm 0.09	0.38 \pm 0.16	0.5 \pm 0.2	0.36 \pm 0.12	0.5 \pm 0.3	0.9 \pm 0.4	0.10 \pm 0.03	0.13 \pm 0.03	0.17 \pm 0.05			
DistLADCA	0.18 \pm 0.06	0.23 \pm 0.08	0.30 \pm 0.08	0.3 \pm 0.2	0.48 \pm 0.15	0.7 \pm 0.3	0.10 \pm 0.04	0.16 \pm 0.07	0.20 \pm 0.09			
InfLV	0.25 \pm 0.08	0.36 \pm 0.10	0.49 \pm 0.16	0.44 \pm 0.15	0.6 \pm 0.2	0.9 \pm 0.4	0.08 \pm 0.03	0.12 \pm 0.04	0.17 \pm 0.06			
LatLV	0.17 \pm 0.06	0.26 \pm 0.12	0.41 \pm 0.16	0.33 \pm 0.12	0.48 \pm 0.13	0.8 \pm 0.2	0.06 \pm 0.02	0.07 \pm 0.02	0.10 \pm 0.02			
LV	0.16 \pm 0.06	0.29 \pm 0.11	0.51 \pm 0.11	0.29 \pm 0.08	0.56 \pm 0.05	0.96 \pm 0.16	0.06 \pm 0.01	0.11 \pm 0.03	0.20 \pm 0.08			
MidLADCA	0.22 \pm 0.09	0.27 \pm 0.09	0.32 \pm 0.16	0.49 \pm 0.08	0.73 \pm 0.07	1.01 \pm 0.13	0.13 \pm 0.06	0.17 \pm 0.06	0.22 \pm 0.11			
PA	0.22 \pm 0.09	0.42 \pm 0.13	0.61 \pm 0.11	0.26 \pm 0.07	0.44 \pm 0.15	0.83 \pm 0.14	0.13 \pm 0.15	0.6 \pm 0.2	0.74 \pm 0.18			
ProxLADCA	0.25 \pm 0.08	0.32 \pm 0.13	0.5 \pm 0.2	0.53 \pm 0.08	0.79 \pm 0.13	1.13 \pm 0.17	0.12 \pm 0.04	0.14 \pm 0.05	0.59 \pm 0.07			
RV	0.19 \pm 0.06	0.41 \pm 0.16	0.7 \pm 0.3	0.33 \pm 0.17	0.80 \pm 0.18	1.51 \pm 0.19	0.12 \pm 0.04	0.29 \pm 0.12	0.6 \pm 0.3			
SepLV	0.20 \pm 0.07	0.33 \pm 0.13	0.48 \pm 0.18	0.38 \pm 0.14	0.62 \pm 0.14	0.93 \pm 0.15	0.10 \pm 0.04	0.15 \pm 0.05	0.20 \pm 0.07			

Tabella 3.16: Dosi in Gy su Sottostrutture Cardiache, in regione Anteriore, per le 3 Tecniche; Evidenziate in *Giallo* le strutture a cui si riferiscono i grafici in Figura 3.13.

Dai dati raccolti sulla regione anteriore, i più significativi che permettono di confrontare tra loro le tecniche, si riferiscono alle dosi Massima e Media. Nei grafici qui mostrati, sono state selezionate le 3 ROI più irradiate, ossia il MidLADCA, l'LV e la sua parete anteriore, AntLV, e si è evidenziata la dose Massima ricevuta.

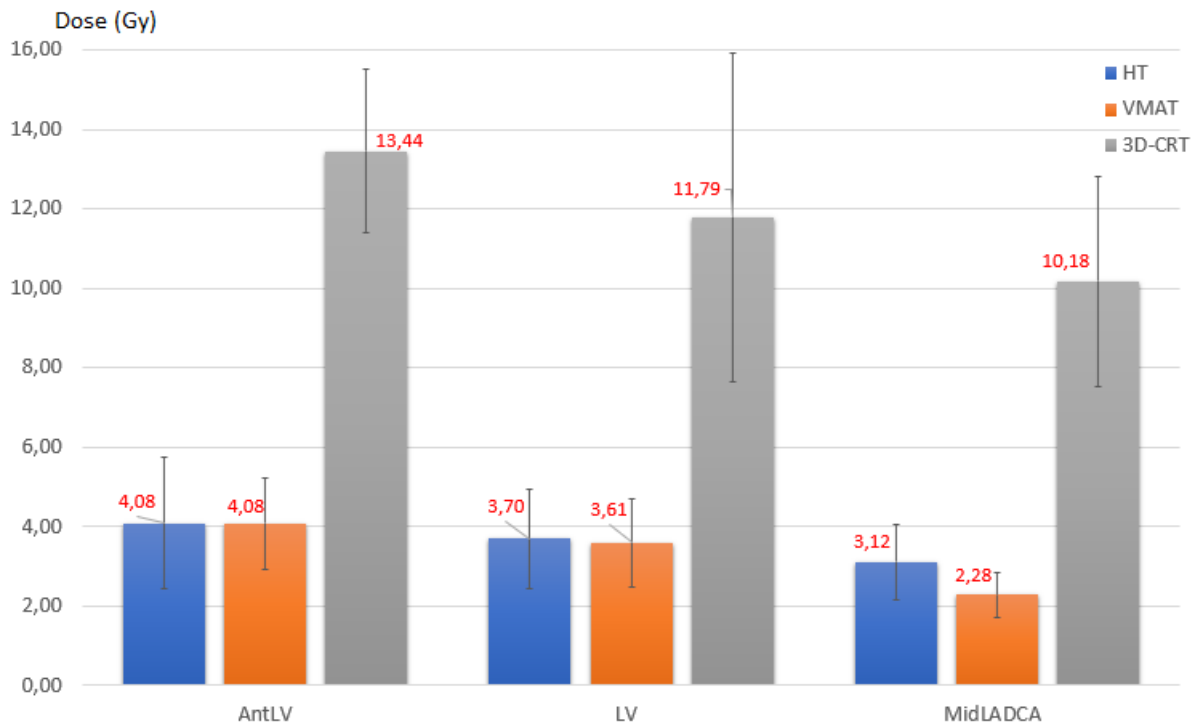


Figura 3.12: *Dose Massima AntLV, LV e MidLADCA, con Neoplasia in Mammella Sinistra*

Dai dati riportati in Tabella 3.15 e dal grafico in Figura 3.12, si può notare che l'uso della tecnica 3D-CRT per trattamenti alla Mammella Sinistra, eroga una quantità di dose Massima e Media, troppo alta. Secondo il test statistico, ANOVA, HT e VMAT risultano compatibili ($p \gg 0.05$), al contrario di quanto si ottiene dal confronto fra 3D-CRT e HT o VMAT, per cui l'ipotesi nulla si rigetta ($p = 0.01$). Quantitativamente, dai dati in tabella mediati su ogni piano, la tecnica 3D-CRT eroga una dose Massima superiore a 10 Gy, a differenza di HT e VMAT per le quali si hanno dosi inferiori a 4 Gy.

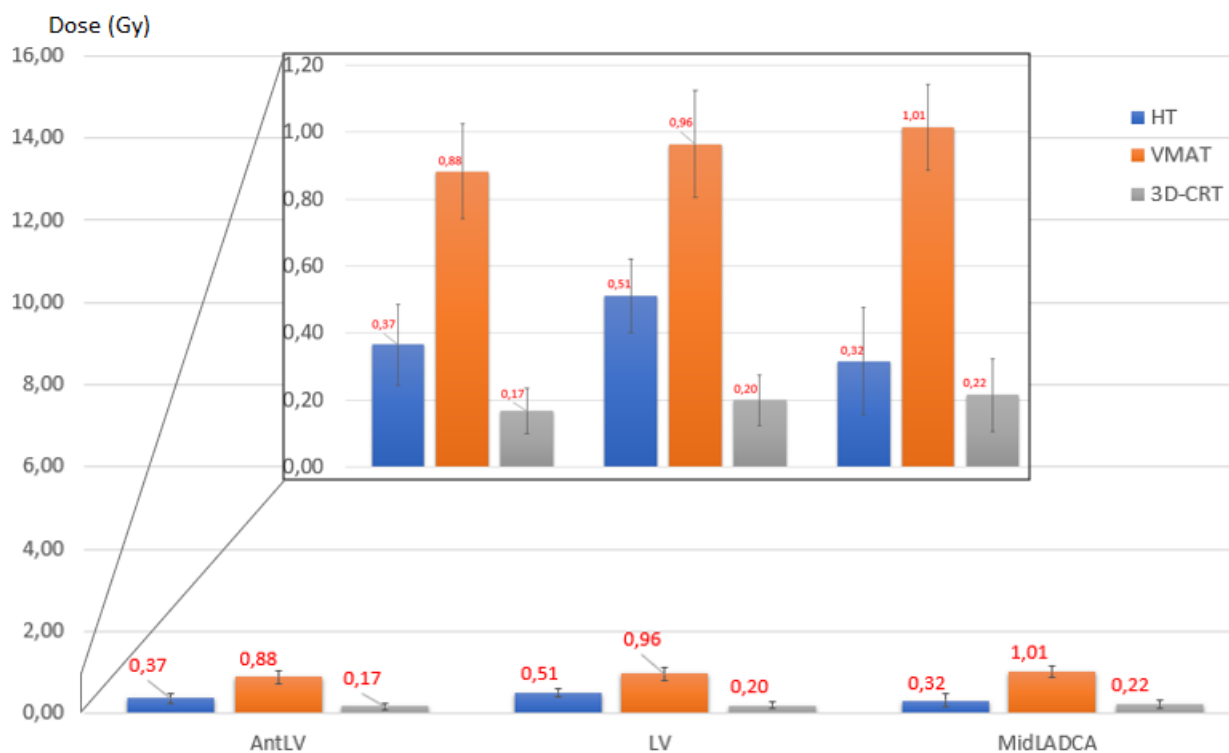


Figura 3.13: *Dose Massima AntLV, LV e MidLADCA, con Neoplasia in Mammella Destra*

La Tabella 3.16 e il grafico di Figura 3.13, si riferiscono invece a trattamenti alla Mammella Destra. Per questi il metodo 3D-CRT eroga una dose Massima e Media molto inferiore a HT e VMAT, grazie al fatto che utilizza fasci fissi a determinate angolazioni. Per neoplasie alla Mammella Destra, sono quindi HT e VMAT a rilasciare la maggiore quantità di dose, in particolare la seconda. VMAT, infatti, eroga 0.5 Gy di dose Massima in più rispetto a HT e circa 0.8 Gy rispetto a 3D-CRT. Come per la Massima, anche per la dose Media VMAT eroga 0.3 Gy in più rispetto a HT e 0.4 Gy rispetto a 3D-CRT. E' importante notare che, seppur vi siano differenze significative tra le tecniche, per trattamenti alla Mammella Destra, nessuna di queste eroga una dose Massima oltre 1 Gy.

PTV in Mammella Sinistra												
Dose \pm SE (Gy)		HT				VMAT				3D-CRT		
		Min	Mean	Max	Min	Mean	Max	Min	Mean	Max		
ROI												
Aorta	0.58 \pm 0.15	1.9 \pm 0.4	4.6 \pm 0.7	0.58 \pm 0.16	2.3 \pm 0.4	4.8 \pm 0.5	0.21 \pm 0.08	0.41 \pm 0.14	0.8 \pm 0.3			
CS	0.31 \pm 0.09	0.36 \pm 0.11	0.41 \pm 0.15	0.21 \pm 0.09	0.26 \pm 0.12	0.33 \pm 0.16	0.19 \pm 0.09	0.23 \pm 0.12	0.27 \pm 0.12			
DistCCA	0.35 \pm 0.08	0.86 \pm 0.16	1.8 \pm 0.8	0.14 \pm 0.09	0.9 \pm 0.4	2.5 \pm 0.8	0.24 \pm 0.14	0.41 \pm 0.15	0.7 \pm 0.3			
DistRCA	0.27 \pm 0.08	0.30 \pm 0.09	0.33 \pm 0.10	0.14 \pm 0.05	0.18 \pm 0.09	0.21 \pm 0.09	0.23 \pm 0.13	0.28 \pm 0.17	0.4 \pm 0.2			
IVC	0.22 \pm 0.06	0.27 \pm 0.08	0.35 \pm 0.13	0.14 \pm 0.07	0.21 \pm 0.09	0.32 \pm 0.18	0.13 \pm 0.09	0.19 \pm 0.10	0.28 \pm 0.16			
LA	0.37 \pm 0.16	1.0 \pm 0.4	3.6 \pm 0.8	0.28 \pm 0.12	1.5 \pm 0.4	4.0 \pm 0.4	0.13 \pm 0.05	0.30 \pm 0.12	0.9 \pm 0.3			
LMCA	1.2 \pm 0.3	1.4 \pm 0.6	1.6 \pm 0.9	1.3 \pm 0.7	1.8 \pm 0.5	2.4 \pm 1.1	0.44 \pm 0.18	0.6 \pm 0.2	0.7 \pm 0.3			
MidRCA	0.30 \pm 0.09	0.34 \pm 0.11	0.38 \pm 0.16	0.16 \pm 0.08	0.20 \pm 0.11	0.24 \pm 0.11	0.29 \pm 0.15	0.4 \pm 0.2	0.4 \pm 0.2			
ProxCCA	1.3 \pm 0.8	1.5 \pm 0.8	1.8 \pm 1.1	1.6 \pm 0.6	2.1 \pm 1.1	2.7 \pm 1.5	0.5 \pm 0.2	0.6 \pm 0.2	0.8 \pm 0.3			
ProxRCA	0.39 \pm 0.14	0.8 \pm 0.5	1.1 \pm 0.7	0.22 \pm 0.14	0.5 \pm 0.3	0.9 \pm 0.3	0.35 \pm 0.11	0.47 \pm 0.17	0.6 \pm 0.2			
RA	0.28 \pm 0.07	0.5 \pm 0.2	1.4 \pm 0.5	0.17 \pm 0.08	0.4 \pm 0.2	1.6 \pm 0.5	0.13 \pm 0.06	0.24 \pm 0.11	0.5 \pm 0.2			
SVC	0.7 \pm 0.2	0.9 \pm 0.4	2.8 \pm 0.5	0.52 \pm 0.17	1.1 \pm 0.3	3.0 \pm 0.2	0.14 \pm 0.05	0.26 \pm 0.18	1.1 \pm 0.3			

Tabella 3.17: Dosi in Gy per le Sottostrutture Cardiache, in regione Posteriore, per le 3 Tecniche; Evidenziate in *Giallo* le strutture a cui si riferiscono i grafici in Figura 3.14.

PTV in Mammella Destra													
Dose \pm SE (Gy)		HT				VMAT				3D-CRT			
		Min	Mean	Max	Min	Mean	Max	Min	Mean	Max			
ROI													
Aorta	0.33 \pm 0.15	0.9 \pm 0.5	2.7 \pm 0.7	0.42 \pm 0.16	1.1 \pm 0.3	2.4 \pm 0.5	0.15 \pm 0.07	0.33 \pm 0.17	0.7 \pm 0.3	2.4 \pm 0.5	0.15 \pm 0.07	0.33 \pm 0.17	0.7 \pm 0.3
CS	0.44 \pm 0.17	0.5 \pm 0.3	0.7 \pm 0.3	0.7 \pm 0.3	0.9 \pm 0.4	1.3 \pm 0.5	0.11 \pm 0.03	0.14 \pm 0.03	0.9 \pm 0.4	1.3 \pm 0.5	0.11 \pm 0.03	0.14 \pm 0.03	0.17 \pm 0.01
DistCCA	0.26 \pm 0.10	0.4 \pm 0.2	0.55 \pm 0.14	0.38 \pm 0.07	0.66 \pm 0.14	1.2 \pm 0.4	0.07 \pm 0.01	0.40 \pm 0.02	0.66 \pm 0.14	1.2 \pm 0.4	0.07 \pm 0.01	0.40 \pm 0.02	0.75 \pm 0.15
DistRCA	0.44 \pm 0.18	0.6 \pm 0.3	0.8 \pm 0.4	0.7 \pm 0.2	0.9 \pm 0.3	1.2 \pm 0.6	0.17 \pm 0.05	0.40 \pm 0.18	0.9 \pm 0.3	1.2 \pm 0.6	0.17 \pm 0.05	0.40 \pm 0.18	0.8 \pm 0.3
IVC	0.65 \pm 0.14	1.3 \pm 0.6	2.8 \pm 1.6	0.9 \pm 0.3	1.6 \pm 0.9	2.9 \pm 1.2	0.18 \pm 0.02	0.29 \pm 0.11	1.6 \pm 0.9	2.9 \pm 1.2	0.18 \pm 0.02	0.29 \pm 0.11	0.49 \pm 0.15
LA	0.27 \pm 0.12	0.51 \pm 0.18	1.0 \pm 0.3	0.49 \pm 0.15	0.9 \pm 0.2	1.6 \pm 0.4	0.08 \pm 0.02	0.14 \pm 0.05	0.9 \pm 0.2	1.6 \pm 0.4	0.08 \pm 0.02	0.14 \pm 0.05	0.28 \pm 0.11
LMCA	0.4 \pm 0.2	0.4 \pm 0.3	0.5 \pm 0.3	0.71 \pm 0.16	0.85 \pm 0.18	1.1 \pm 0.2	0.14 \pm 0.04	0.17 \pm 0.06	0.85 \pm 0.18	1.1 \pm 0.2	0.14 \pm 0.04	0.17 \pm 0.06	0.19 \pm 0.09
MidRCA	0.7 \pm 0.3	0.8 \pm 0.3	0.9 \pm 0.4	1.0 \pm 0.3	1.4 \pm 0.3	1.9 \pm 0.3	0.6 \pm 0.2	0.78 \pm 0.16	1.4 \pm 0.3	1.9 \pm 0.3	0.6 \pm 0.2	0.78 \pm 0.16	1.0 \pm 0.2
ProxCCA	0.32 \pm 0.11	0.37 \pm 0.16	0.4 \pm 0.2	0.63 \pm 0.09	0.77 \pm 0.14	0.91 \pm 0.17	0.09 \pm 0.02	0.12 \pm 0.03	0.77 \pm 0.14	0.91 \pm 0.17	0.09 \pm 0.02	0.12 \pm 0.03	0.14 \pm 0.03
ProxRCA	0.48 \pm 0.17	0.7 \pm 0.3	0.8 \pm 0.4	0.98 \pm 0.14	1.36 \pm 0.06	1.75 \pm 0.06	0.4 \pm 0.2	0.6 \pm 0.2	1.36 \pm 0.06	1.75 \pm 0.06	0.4 \pm 0.2	0.6 \pm 0.2	1.0 \pm 0.3
RA	0.4 \pm 0.2	0.8 \pm 0.4	1.4 \pm 0.5	0.7 \pm 0.3	1.3 \pm 0.3	2.2 \pm 0.3	0.18 \pm 0.06	0.50 \pm 0.16	1.3 \pm 0.3	2.2 \pm 0.3	0.18 \pm 0.06	0.50 \pm 0.16	1.2 \pm 0.6
SVC	0.33 \pm 0.16	0.52 \pm 0.18	3.5 \pm 0.9	0.9 \pm 0.6	1.5 \pm 0.7	2.9 \pm 0.6	0.15 \pm 0.06	0.25 \pm 0.13	1.5 \pm 0.7	2.9 \pm 0.6	0.15 \pm 0.06	0.25 \pm 0.13	0.61 \pm 0.16

Tabella 3.18: Dosi in Gy per le Sottostrutture Cardiache, in regione Posteriore, per le 3 Tecniche; Evidenziate in *Giallo* le strutture a cui si riferiscono i grafici in Figura 3.15.

Analogamente alla regione anteriore, i dati più significativi per la regione posteriore emergono dal confronto tra le tecniche con dosi Massima e Media. In analogia allo studio delle strutture anteriori, si è focalizzata l'attenzione sulle ROIs a cui viene erogata la maggior quantità di dose; queste sono Aorta, LA e SVC. Nei grafici in Figura 3.14 e 3.15 si riportano i dati relativi alla dose Massima per queste ROIs.

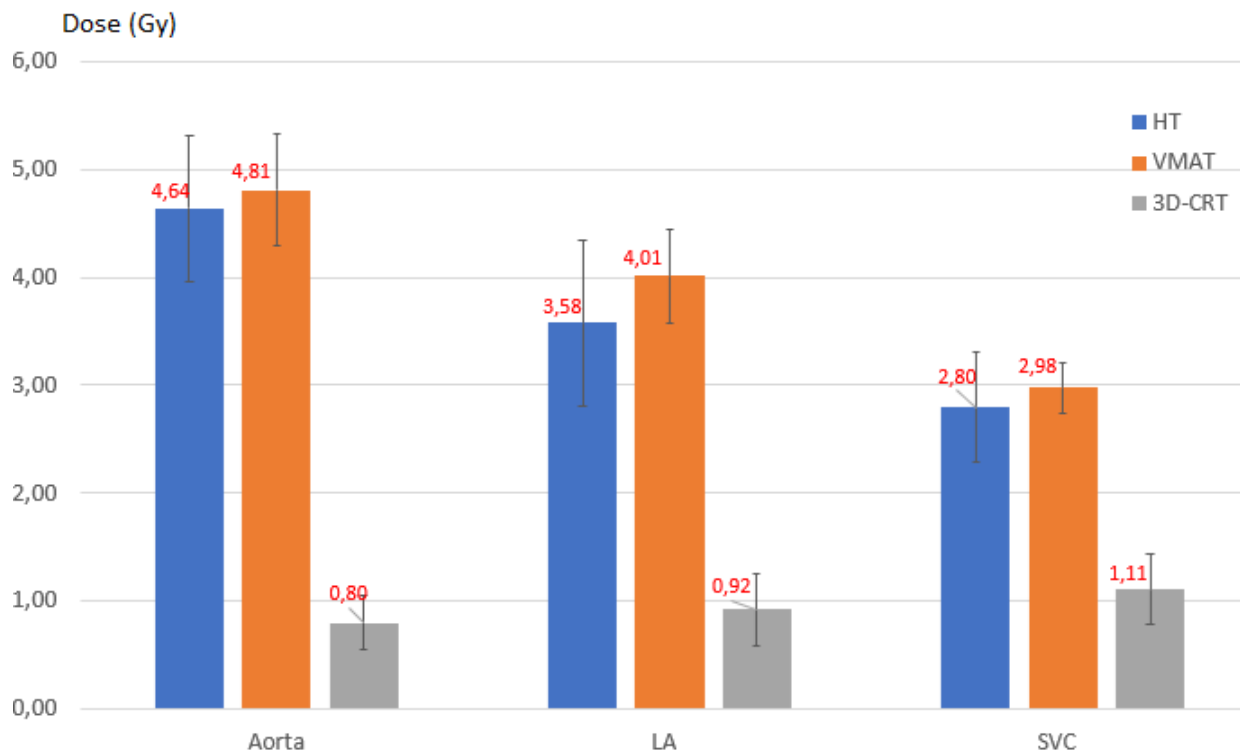


Figura 3.14: *Dose Massima Aorta, LA e SVC, con Neoplasia in Mammella Sinistra*

Dalla Tabella 3.17 e dal grafico in Figura 3.14, per pazienti con neoplasia in Mammella Sinistra, VMAT e HT sono le tecniche con la maggior erogazione di dose. Infatti, VMAT e HT erogano, rispetto alla 3D-CRT, una dose Massima superiore di 1.5-3 Gy e una dose Media superiore di 0.5-1.5 Gy.

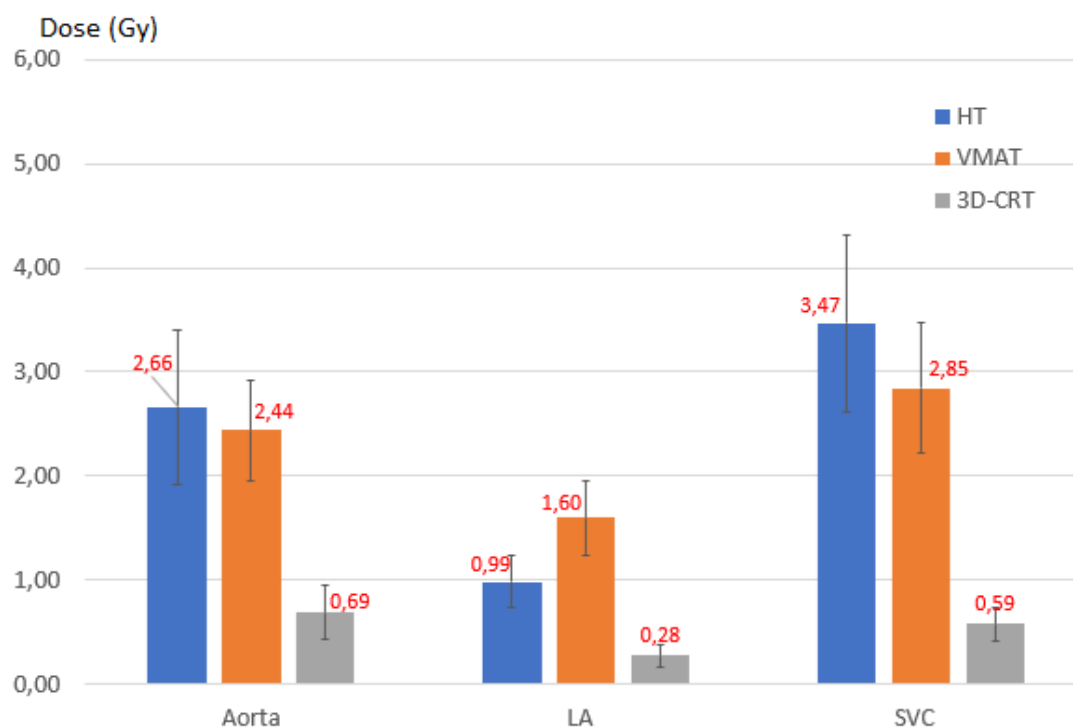


Figura 3.15: *Dose Massima Aorta, LA e SVC, con Neoplasia in Mammella Destra*

Anche per trattamenti alla Mammella Destra, come si ricava dalla Tabella 3.18 e dal grafico in Figura 3.15, l'erogazione di dose secondo la tecnica 3D-CRT, sia per dose Media che Massima, è inferiore rispetto alle altre due. La dose Massima calcolata, infatti, è risultata essere di 1-2 Gy inferiore rispetto a VMAT e HT, mentre con quella Media si sono risparmiati 0.5-1 Gy alle ROIs.

Come accadeva per le ROIs nella regione anteriore con trattamenti alla Mammella Sinistra, secondo il test statistico, ANOVA, anche nella regione posteriore, indipendentemente dalla localizzazione tumorale, solo la 3D-CRT mostra differenze significative nel confronto tra tecniche ($p=0.04$), limitando la dose alle sottostutture cardiache.

3.3 Limiti per la Tossicità Polmonare

Limitare l'erogazione di dose al cuore durante la pianificazione, comporta una maggiore distribuzione su altri OARs. La tesi, grazie all'utilizzo di un database, in corso di espansione, composto da 75 pazienti affetti da neoplasia polmonare, su cui sono state registrate le tossicità insorte durante e post trattamento, ha ricercato eventuali limiti dosimetrici, tali da prevenire l'insorgenza di complicanze, come ad esempio aritmie cardiache o polmoniti.

A differenza della ricerca precedente, in cui sono stati valutati piani in 3D-CRT, HT e VMAT per ogni paziente, in questo studio retrospettivo di dati di *follow-up*, i pazienti del database sono stati analizzati senza effettuare confronti tra le tecniche.

Il dataset presenta molte informazioni, e per lo studio sono stati utilizzati: Dati della distribuzione di dose ricavati dal DVH (V5, V10, V15, V20, V25, V30, V35, V40), Sede del Tumore, Dose Totale di Trattamento, Grandezza del PTV e Grado di Tossicità.

Le dimensioni del target all'interno del dataset, sono variabili da pochi cc ad oltre 800 cc, per questo si è deciso di suddividere l'analisi in diversi gruppi, confrontando tra loro PTV di dimensioni analoghe. Sono stati formati i seguenti gruppi:

- Gruppo 1: PTV da 0 a 150cc;
- Gruppo 2: PTV da 150cc a 300cc;
- Gruppo 3: PTV da 300cc a 450cc;
- Gruppo 4: PTV da +450cc;

Altre 2 classificazioni sono state definite con i medici prima dell'inizio dello studio: la prima ha previsto l'unione di pazienti con tossicità polmonare di grado 0 e 1, considerati sani e classificati Grado 1, e l'unione dei pazienti di grado 2, 3, 4 e 5 (gli ultimi tre gradi, sintomo di grave patologia, sono stati uniti al grado 2, non essendo presente nel dataset più di 1 paziente per i gradi 3, 4 e 5) classificati Grado 2.

La seconda, invece, ha suddiviso il dataset in base alla dose totale erogata al paziente durante il trattamento. I pazienti sottoposti ad un trattamento con dosi di 42 o 45 Gy (3 Gy per frazione), sono stati uniti a formare il gruppo Dose Totale 1, gli altri, sottoposti ad un trattamento di 61.6, 63.8 o 66 Gy (2.2 Gy per frazione), hanno formato il gruppo Dose Totale 2.

Considerando il Polmone Omolaterale, dalla prima analisi effettuata si riporta l'esempio, in Figura 3.16, dei pazienti raccolti nel Gruppo PTV 3 - Dose Totale 1.

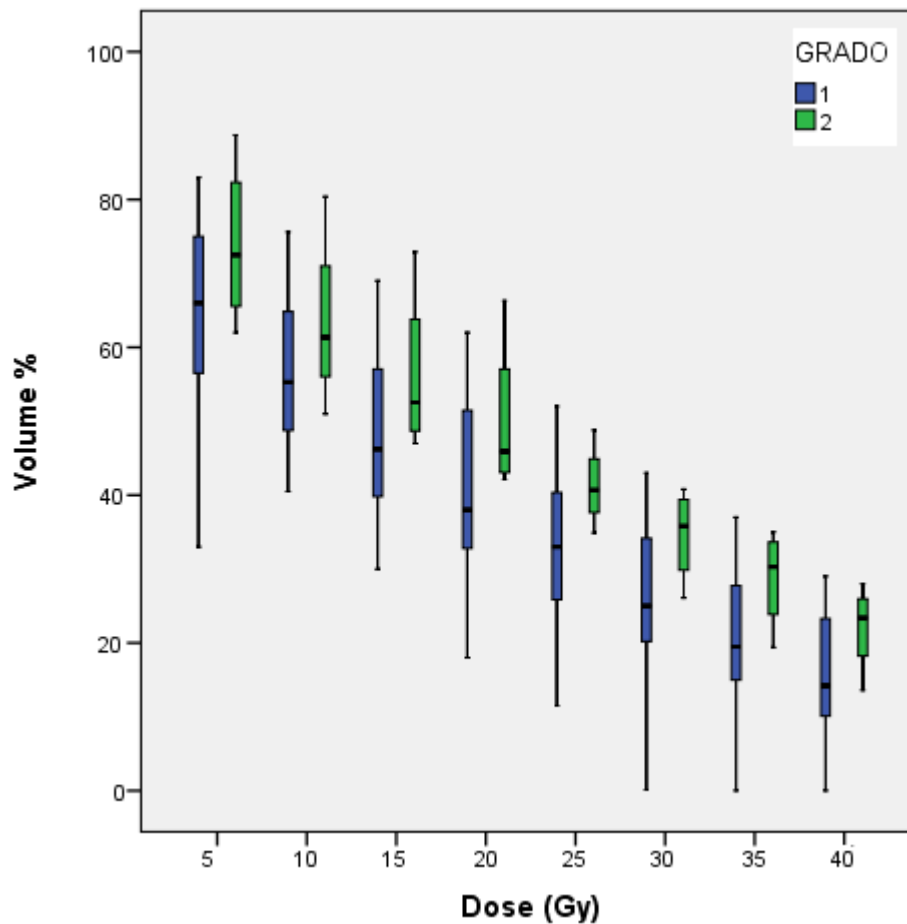


Figura 3.16: *DVH* Polmone Omolaterale, *Gruppo PTV 3, Dose Totale 1*

La Figura 3.16 è un istogramma Dose-Volume (DVH), i cui andamenti sono rappresentativi dei pazienti di Grado 1 (in blu) e 2 (in verde). Dal confronto, si nota che la curva riferita al Grado 2 ha valori di media e intervalli interquartile (al 75% e 25%) maggiori rispetto alla curva del Grado 1. Il test sulla varianza, ANOVA, riporta comunque un $p\text{-value} < 0.05$ ($p \sim 0.03$) solo per alte dosi (oltre 25 Gy).

Disponendo inoltre della posizione tumorale, si è suddiviso il dataset a seconda che il tumore si localizzi a Destra o Sinistra e si trovi al Centro o in una regione Periferica del Polmone. Pochi raggruppamenti sono stati ottenuti avendo stratificato notevolmente i dati per rendere coerente l'analisi. Tra i confronti ottenuti, un esempio è riportato in Figura 3.17, per pazienti appartenenti al Gruppo PTV 1 - Dose Totale 2 - Sede Destra - Regione Centrale.

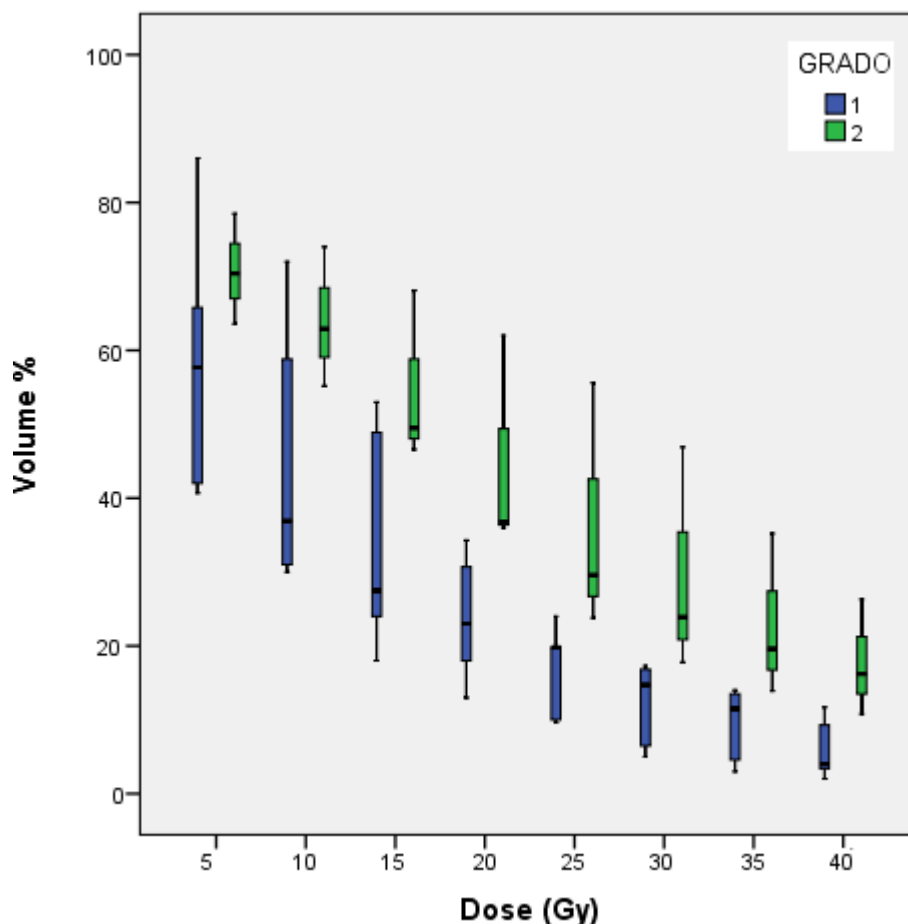


Figura 3.17: DVH Polmone Omolaterale, Gruppo PTV 1, Dose Totale 2, Sede Destra, Regione Centrale

Per il grafico in Figura 3.17 l'andamento delle 2 curve si discosta e si hanno differenze significative, tramite il test statistico, sia per alte che per basse dosi.

Per il Polmone Controlaterale si è realizzato solo un confronto per pazienti appartenenti al Gruppo PTV 2 - Dose Totale 2 - Sede Destra, riportato in Appendice C1.

Sulla base dello studio di pianificazione e come visto dagli andamenti delle curve in Figura 3.16 e 3.17 è possibile definire nuovi potenziali limiti dosimetrici, meno restrittivi di quelli presenti nel protocollo PBI, legati tuttavia allo specifico caso di trattamento.

Considerando ad esempio il caso di trattamento in Figura 3.17, e ricordando che il protocollo PBI fissa sul Polmone Omolaterale un constrain a 11.55 Gy <15% Volume, dai valori dosimetrici dei pazienti Grado 1 il constrain può essere reso meno restrittivo, fissandosi a 10 Gy <40% Volume o 15 Gy <30%Volume.

Capitolo 4

Discussione dei Risultati e Sviluppi Futuri

Dalla prima ricerca sulla segmentazione automatica di sottostrutture cardiache, utilizzando un atlante di 25 pazienti e generando in una sola sessione dell'algoritmo tutte le strutture sui 6 pazienti test, secondo il metodo di *Leave One Out*, è emerso che la dimensione del database dell'atlante influisce sulla qualità dei contorni. Considerando il PA e seguendo i rilevamenti dell'AHD, con 6 pazienti training, la media non fornisce un valore accettabile, 0.68 cm, mentre considerando tutti i 24 pazienti di training presenti nell'atlante, il valore di media, 0.32 cm, rientra nel valore di *threshold*.

Per altre sottostrutture, quali arterie coronarie e pareti ventricolari, l'aumento fino a 25 pazienti training nell'atlante non altera la qualità della segmentazione. Si è trovata, infatti, una correlazione logaritmica ($R^2=0.92$) tra indice Dice e Volume delle ROIs, ed è stato fissato a 40 cc il volume sotto il quale la segmentazione automatica necessita di controllo e possibile editing da parte del medico.

Il metodo standard di esecuzione dell'algoritmo di contornazione (Metodo 1) è stato confrontato, in due fasi distinte, con tre metodi alternativi (Metodo 2, Metodo 3, Metodo 4), su 4 pazienti test estratti casualmente dal database, sempre secondo l'approccio di *Leave One Out*. Nella prima parte dello studio, sia il Metodo 2 che il Metodo 3 sono stati rigettati, sebbene per motivi diversi. Il Metodo 2, nel quale sono stati inseriti i contorni manuali dei Polmoni nell'atlante, ha generato sottostrutture poco conformi anatomicamente, secondo il medico, e gli indici quantitativi non hanno fornito valori accettabili. Il Metodo 3, che ha reiterato l'algoritmo di segmentazione per ogni sottostruttura nell'atlante, sebbene abbia realizzato contorni paragonabili al metodo standard, necessita di troppo tempo per l'esecuzione, 82 minuti, e il suo utilizzo non risulta efficace nella pratica clinica.

Il terzo metodo alternativo, Metodo 4, eseguito secondo *Hierarchical Clustering*, ha gen-

erato strutture migliori di quelle create con una segmentazione automatica standard, mantenendo tempi brevi di esecuzione (14 minuti). Le valutazioni qualitative dei medici su questo metodo, hanno approvato i contorni di 3 dei 4 pazienti test (media voti: 7.25), richiedendo editing solo per DistRCA, LMCA, ProxLADCA, ProxRCA (tra le ROIs al di sotto del valore *threshold*, 40 cc, fissato dalla correlazione Dice-Volume).

Per quanto riguarda gli sviluppi futuri, dai risultati dell'ultimo metodo e da quelli sullo studio di espansione dell'atlante, è possibile affermare che l'aggiunta di nuovi pazienti, aumentando la variabilità anatomica, permetterebbe di aumentare il numero di sottogruppi e potenzialmente realizzare contorni migliori.

Nella seconda parte della ricerca, si è fatto uso dello stesso atlante di 25 pazienti, sottoposti in passato a trattamento PBI, per valutare tre diverse tecniche di pianificazione: 3D-CRT, HT e VMAT. Per ogni piano si sono seguiti i limiti classici imposti da protocollo, per gli OARs toracici, e quelli modificati dall'equipe di medici, per il volume tumorale (da 90-90 a 95-95 nel senso %Dose-%Volume).

I risultati evidenziano per la tecnica 3D-CRT difficoltà nella distribuzione di dose al volume PTV, non rispettando i limiti fissati. La 3D-CRT eroga, infatti, il 95% di dose all'86% di volume, mentre HT e VMAT colpiscono rispettivamente il 94 e 95%. Allo stesso modo, il 99% di Volume (Dose Minima), a cui si richiede un alto dosaggio, è colpito da 22 Gy per la 3D-CRT, mentre HT e VMAT rilasciano 33 Gy e 34 Gy.

Per tutti gli OARs (Mammella Omolaterale & Controlaterale, Polmone Omolaterale, Tiroide, Cuore) i constraints sono rispettati, tuttavia per Polmone Omolaterale (Sinistro e Destro) e Cuore (solo per neoplasia in sede Sinistra), l'andamento di dose con HT e VMAT differisce da quello con 3D-CRT. Alle basse dosi, la tecnica 3D-CRT permette di risparmiare oltre il 10% di volume al Polmone e oltre il 7% al Cuore. Tuttavia, per valori di dose superiori al constrain (11.55 Gy per Polmone e 1.93 Gy per Cuore), HT e VMAT risparmiano tali OARs, al contrario della 3D-CRT che eroga dose su una percentuale significativa di volume (nei Polmoni 23.5 Gy si distribuiscono su oltre il 4% di volume, nel Cuore, invece, 8.8 Gy sono distribuiti sull'1.5% del volume).

Per le sottostrutture cardiache la differenza più significativa è registrata per le dosi massime. Lo studio è stato differenziato a seconda della posizione tumorale e della posizione della ROI rispetto alla regione toracica (anteriore e posteriore). Considerando le ROIs nella regione anteriore, la tecnica 3D-CRT, nel caso di trattamenti alla mammella sinistra, eroga una dose Massima superiore di circa 10 Gy a quella in VMAT e HT (3D-CRT oltre i 12 Gy di dose Massima). Al contrario, per ROIs nella regione posteriore, indipendentemente dalla localizzazione tumorale, la 3D-CRT eroga meno dose, soprattutto all'Aorta nel quale sono rilasciati 2-3 Gy in meno rispetto a HT e VMAT.

Concludendo anche la seconda parte dello studio si evince, per trattamenti PBI, una

maggior validità per pianificazioni in HT o VMAT. Le due tecniche, ad intensità modulata, possono considerarsi accettabili entrambi perché dalle analisi eseguite, secondo test statistici sulla varianza, non sono quasi mai risultate distinguibili, trattando efficacemente il volume tumorale e limitando la distribuzione di dose agli OARs nella regione toracica (la 3D-CRT limita più efficacemente la dose alle sottostrutture cardiache solamente in trattamenti alla mammella destra).

E' tuttavia fondamentale comprendere che limitare la dose al cuore comporta una maggiore erogazione su altri OARs. L'ultimo studio correla quindi i dati delle pianificazioni con l'analisi di *follow up* delle tossicità polmonari di 75 pazienti. Dall'analisi, è emersa la possibilità di definire nuovi potenziali limiti dosimetrici di accettabilità, legati tuttavia a specifici casi di trattamento, come nel caso di pazienti sottoposti ad un trattamento con dose >45 Gy e neoplasia (<150cc) nella sede centrale del Polmone Destro, per i quali il constrain PBI sul Polmone Omolaterale a 11.55 Gy <15% Volume, può essere fissato a 10 Gy <40% Volume o 15 Gy <30% Volume.

E' doveroso precisare che i risultati sono valutati su un database di pazienti non omogeneo per cui è stato necessario stratificare molto i dati per rendere l'analisi coerente. In questo modo pochi confronti sono stati possibili e dunque, per poter convalidare i risultati prodotti, si ritiene necessario espandere il database.

Alla luce dei risultati ottenuti, per le ricerche future, emerge la possibilità di delineare nuovi constrains dipendenti dalla posizione del tumore e da quella delle ROIs nella regione toracica, permettendo quindi di limitare l'insorgenza di tossicità.

Conclusioni

Tema importante della ricerca, in ambito radioterapico, è lo sviluppo di algoritmi di segmentazione automatica per l'implementazione nella pratica clinica. L'uso di tali algoritmi permetterebbe di diminuire il carico di lavoro del medico radioterapista, consentendogli di dedicare più tempo al paziente e ad altre fasi del trattamento.

La ricerca effettuata in tesi ha interessato l'implementazione di un atlante anatomico di 25 pazienti, per la creazione automatica di sottostrutture cardiache (25 ROIs), validata mediante analisi qualitativa (dal confronto con la tecnica *gold standard*, ovvero la segmentazione manuale del medico) e quantitativa (indici Dice e AHD).

Dalle analisi svolte su 6 pazienti test mediante il metodo di *Leave One Out*, si è notato un incremento delle performance dell'atlante all'aumentare del numero di pazienti training. Inoltre, secondo la correlazione logaritmica Dice-Volume ($R^2=0.92$) è stato fissato a 40 cc, il valore *threshold* sotto al quale le ROIs segmentate automaticamente necessitano di controllo e di possibile editing da parte del medico.

In seguito sono state valutate le performance di quattro metodi di segmentazione automatica. Tra questi il metodo basato sull'Hierarchical Clustering (Metodo 4) ha raggiunto la migliore contornazione per tutte le ROIs, impiegando per la sua esecuzione 14 minuti. Questo risultato, affiancato all'espansione dell'atlante, sembra condurre verso la migliore segmentazione di tali sottostrutture e al suo uso nella pratica clinica.

Nella seconda parte della ricerca sono stati generati piani di trattamento in 3D-CRT, HT e VMAT, per i 25 pazienti dell'atlante anatomico, valutando quale fra queste tecniche possa limitare la distribuzione di dose su OARs del distretto toracico. Dalle analisi è emerso che con tecnica 3D-CRT, alle basse dosi (<5 Gy) si irradia una percentuale minore di Polmoni e Cuore, rispetto a HT e VMAT per le quali si ha una maggiore distribuzione sul volume (oltre il 10% nei Polmoni e il 7% nel Cuore, rispetto a 3D-CRT). Alle alte dosi (>20 Gy per Polmoni e >5 Gy per Cuore), invece, HT e VMAT consentono di risparmiare tali OARs al contrario della 3D-CRT.

Analogamente ai Polmoni e al Cuore si ottiene lo stesso risultato per le sottostrutture cardiache, in particolare su pazienti con tumore alla Mammella sinistra. Si registra, infatti, una dose massima, con 3D-CRT, superiore alle altre due (3D-CRT: >10 Gy; HT e

VMAT: <4 Gy).

Per automatizzare le procedure di segmentazione automatica ed estrarre gli indici Dice e AHD e i dati dosimetrici delle pianificazioni sono stati implementati script nel software TPS, permettendo un notevole risparmio del carico di lavoro.

Nell'ultimo studio, in cui si sono correlati i dati delle pianificazioni con l'analisi di *follow up* delle tossicità polmonari su 75 pazienti, sono stati definiti livelli dosimetrici di accettabilità solo per specifici casi di trattamento (dose totale di trattamento, dimensione PTV, sede tumorale). Avendo stratificato notevolmente i dati per rendere coerente la ricerca, si consiglia per future ricerche, l'espansione del database per aumentare la statistica.

A conclusione del lavoro di tesi, dai risultati sulle pianificazioni e dall'analisi di *follow up*, emerge la possibilità, per progetti futuri, di realizzare nuovi constraints dipendenti dalla posizione del tumore e da quella delle ROIs, limitando così il rischio di tossicità polmonare e cardiaca.

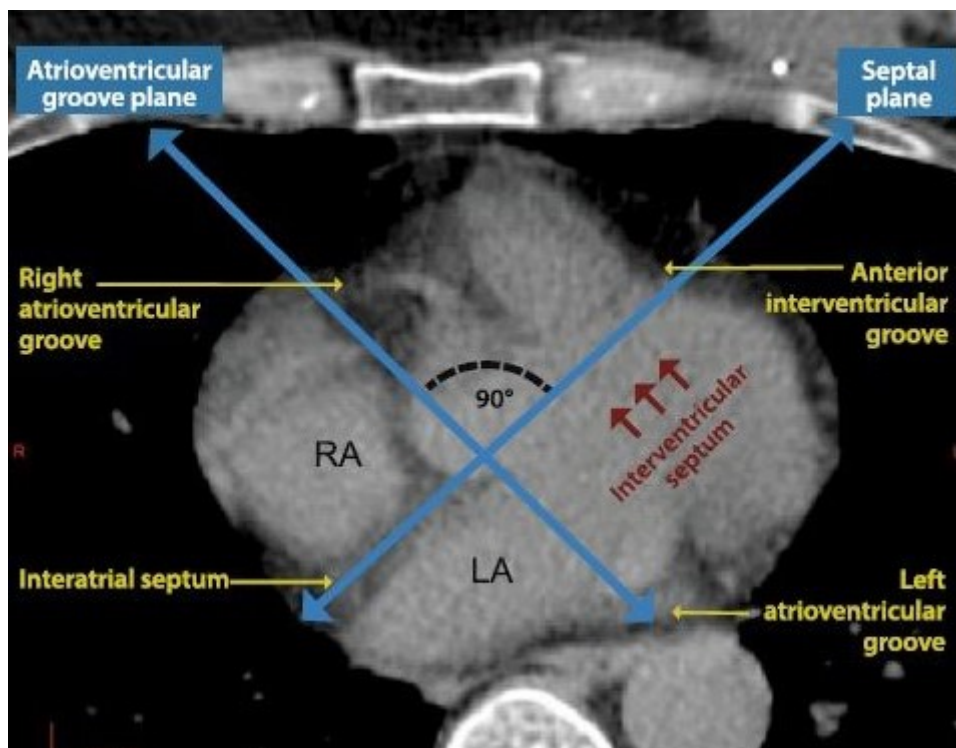
Appendice

A0. Indice Acronimi Sottostrutture Cardiache

- AntLV : Parete Anteriore Ventricolo Sinistro
- Aorta
- ApLV : Parete Apicale Ventricolo Sinistro
- CS : Seno Coronario
- DescRCA : Arteria Coronaria Destra Discendente Posteriore
- DistCCA : Arteria Coronaria Circonflessa Distale
- DistLADCA : Arteria Coronaria Discendente Anteriore Sinistra Distale
- DistRCA : Arteria Coronaria Destra Distale
- InfLV : Parete Inferiore Ventricolo Sinistro
- IVC (SVC) : Vena Cava Inferiore (Superiore)
- LA (RA) : Atrio Sinistro (Destro)
- LatLV : Parete Laterale Ventricolo Sinistro
- LMCA : Principale Arteria Coronaria Sinistra
- LV (RV) : Ventricolo Sinistro (Destro)
- MidLADCA : Arteria Coronaria Discendente Anteriore Sinistra Mediale
- MidRCA : Arteria Coronaria Destra Mediale
- PA : Arteria Polmonare
- ProxCCA : Arteria Coronaria Circonflessa Proximale
- ProxLADCA : Arteria Coronaria Discendente Anteriore Sinistra Proximale
- ProxRCA : Arteria Coronaria Destra Proximale
- SepLV : Parete Settale Ventricolo Sinistro

A1. Linee guida per la creazione di sottostrutture cardiache

Per poter definire correttamente le strutture del cuore su pazienti che si intendono inserire all'interno di un atlante, i medici dell'Azienda Ospedalieri-Universitaria di Modena hanno seguito le linee guida dettate dalla ricerca di Duane et al.[11] del 2017. Tra le principali linee guida si riporta in questa appendice la generazione di LA (arteria sinistra) LV (ventricolo sinistro) RA (arteria destra) e RV (ventricolo destro). Le strutture si ottengono seguendo slice per slice, l'interno del cuore, attraverso la delineazione di due linee perpendicolari l'una all'altra, rappresentanti il setto interventricolare, che divide ventricolo e arteria, destra e sinistra, e il solco atrioventricolare, che divide a sua volta ventricoli da arterie (Figura A1.1).



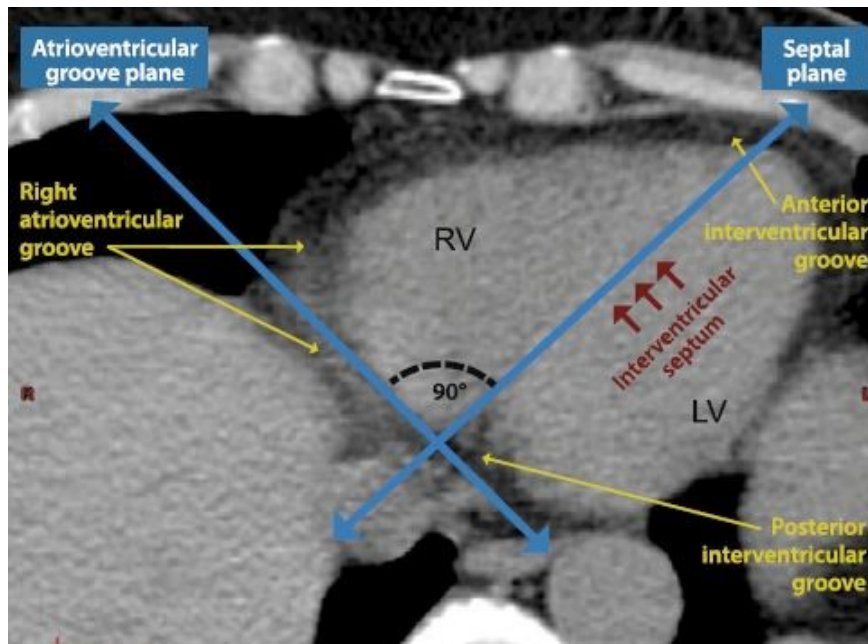


Figura A1.1: *Linee guida per la segmentazione di LA, LV, RA, RV*

Altre sottostrutture vengono generate secondo la proporzione tra numero di slice e dimensione della ROI, avendo a conoscenza la loro localizzazione anatomica [12] [13]. Un esempio è l'arteria coronale sinistra discendente anteriore (LADCA) (in Figura A1.2) suddivisa in 3 parti: ProximalLADCA, parte superiore del vaso, corrispondente a $\frac{1}{5}$ di essa, MidLADCA, discendente lungo il setto interventricolare anteriore, che ricopre i $\frac{2}{5}$ dell'insieme ed infine DistalLADCA da cui dipendono i restanti $\frac{2}{5}$.

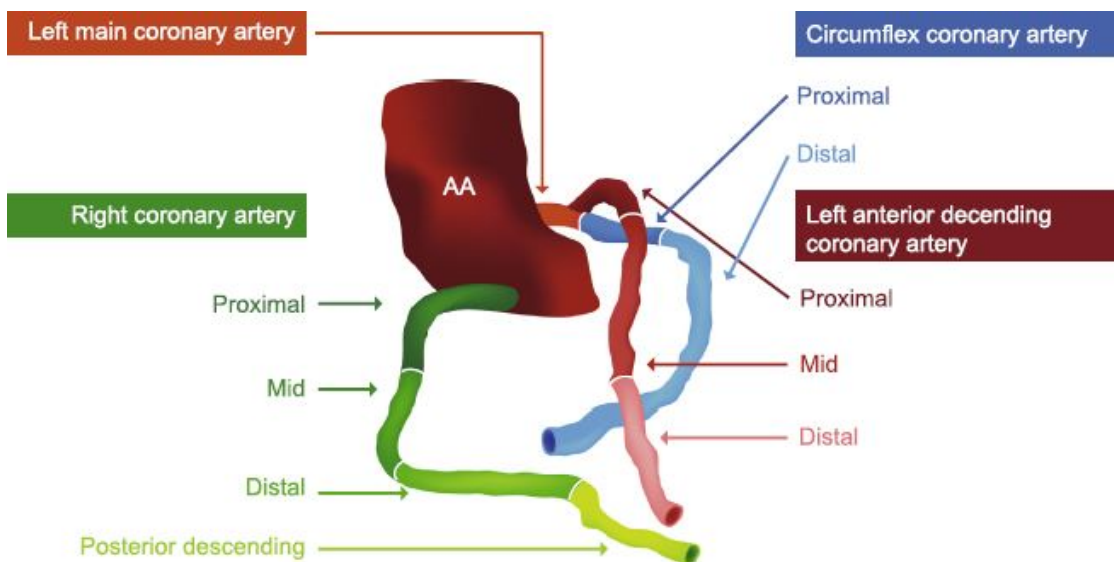


Figura A1.2: *Suddivisione Arterie Coronarie*

A2. Registrazione Rigida e Ibrida

Durante l'esecuzione del comando Atlas Based Initialization, si sfrutta la combinazione di Rigid Image Registration (RIR) e Deformable Image Registration (DIR). Di seguito si illustra la struttura di queste 2 funzioni.

Nell'esecuzione del RIR (utilizzabile singolarmente attraverso il comando *Rigid Registration* dell'SFT) la funzione obiettivo è una misura di similarità basata sull'Entropia di Shannon, H , espressa nella forma:

$$H = - \sum_k p_k \log(p_k) \quad (1)$$

dove p_k si definisce come la probabilità dell'intensità o di un determinato livello di grigio. Dunque H risulta una misura di dispersione della distribuzione di probabilità stimata come il numero di occorrenze di un determinato livello di grigio nell'immagine, normalizzato sul totale delle occorrenze di tutti i valori di intensità presenti. Un'immagine con pochi valori di intensità al suo interno avrà una bassa entropia (alta informazione), viceversa con molti livelli di intensità. Nel caso si abbiano due immagini, X e Y , la loro sovrapposizione combina i livelli di grigio in intervalli propri di determinate strutture.

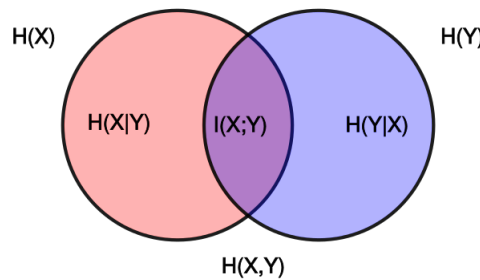


Figura A2.1: *Relazione Entropia / Mutual Information*

Si calcola per questo la Mutual Information, I :

$$I(X, Y) = H(X) + H(Y) - H(X, Y) \quad (2)$$

dove $H(X)$ e $H(Y)$ sono le entropie di Shannon delle immagini X e Y , $H(X, Y)$ è l'entropia congiunta e $I(X, Y)$ è la funzione obiettivo che l'algorithmo cerca di massimizzare.

Il DIR, utilizzato da Raystation, è un algoritmo specifico denominato ANACONDA (ANatomically CONstrained Deformation Algorithm) [23] il quale combina informazioni specifiche delle immagini (ad esempio i livelli di grigio) con informazioni anatomiche delle strutture dell'atlante. Inizia allineando le immagini con una trasformazione rigida ($M: \mathbb{R}^3 \rightarrow \mathbb{R}^3$) su una griglia di deformazione formata da punti disposti in maniera regolare

suddivisi gli uni dagli altri in box, o *voxel* ($x_k \in \mathbb{R}^3$). Successivamente richiama, sulla griglia, un campo vettoriale di deformazione, \mathbf{v} , per cui i punti x_k si definiscono come v_k ($\in \mathbb{R}^3$), o *meshes*. Quanto fatto permette di trovare un'ottimizzazione non lineare per la funzione obiettivo $f: \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$ ($n =$ numero variabili):

$$f(v) = \alpha C(v) + (\beta H(v) + \gamma S(v)) + \delta D(v) \quad (3)$$

dove α, γ e δ sono pesi non negativi, β è una funzione peso reale non negativa, $C(v)$ è il coefficiente di correlazione (usato per il calcolo di similarità tra le immagini), $\gamma S(v)$ e $\beta H(v)$ sono termini di regolarizzazione del campo di deformazione volti a tenere le ROI secondo un'anatomia il più ragionevolmente simile a quelle di riferimento (penalizzando quelle che più si discostano) e a tenere il campo stesso uniforme, rispettivamente; infine $\delta D(v)$ è un termine di penalità.

Si evidenzia, inoltre, che l'uso di più *meshes* e dunque di più *faces*, insiemi chiusi di mesh, permette di "levigare" più efficacemente una struttura, riducendo il suo errore di approssimazione (Figura A2.2).

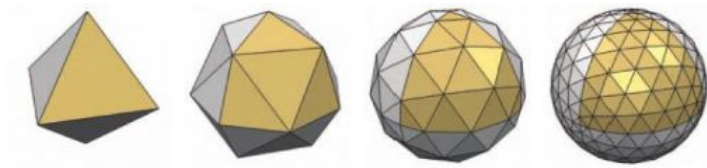


Figura A2.2: *Insieme di faces con incremento di un fattore 4*

B1. Script per la generazione automatica di strutture

```
from connect import *

import clr
clr.AddReference("System.Windows.Forms")
clr.AddReference("System.Drawing")
import os, sys, datetime
import random as rn

from System.Windows.Forms import Application, Form, Label, Button, TextBox, ComboBox
from System.Drawing import Point, Size

class metodo(Form):
    def __init__(self):
        # grandezza della finestra
        self.Size=Size(350,400)
        # titolo della finestra
        self.Text='Selezione metodo e atlanti'

        #aggiunta testo/label
        self.label=Label()
        self.label.Text="Seleziona atlante"
        self.label.Location=Point(15,15)
        self.label.AutoSize=True
        self.Controls.Add(self.label)

        # aggiunta combobox
        self.combobox1=ComboBox()
        self.combobox1.DataSource=[a.Name for a in db.TemplatePatientModels]
        self.combobox1.Location=Point(15,60)
        self.combobox1.Size=Size(190,150)
        self.Controls.Add(self.combobox1)

        #aggiunta testo/label
        self.label1=Label()
        self.label1.Text="Inserisci numero pazienti da usare nell'atlante scelto"
        self.label1.Location=Point(15,115)
        self.label1.AutoSize=True
        self.Controls.Add(self.label1)

        # aggiunta textbox
        self.textbox=TextBox()
        self.textbox.Text="0"
        self.textbox.Location=Point(15,160)
        self.textbox.AutoSize=True
        self.Controls.Add(self.textbox)

        #aggiunta testo/label
```

```

self.label2=Label()
self.label2.Text="Seleziona metodo"
self.label2.Location=Point(15,215)
self.label2.AutoSize=True
self.Controls.Add(self.label2)

# aggiunta combobox
self.combobox=ComboBox()
self.combobox.DataSource=["1 struttura","tutte le strutture"]
self.combobox.Location=Point(15,260)
self.combobox.AutoSize=True
self.Controls.Add(self.combobox)

#aggiunta bottone
self.button1=Button()
self.button1.Text="Enter"
self.button1.Location=Point(15,300)
self.button1.Click+=self.button_clicked
self.Controls.Add(self.button1)

def button_clicked(self,sender,event):
    self.scelta=self.combobox.SelectedValue
    self.numinput=int(self.textbox.Text)
    self.AtlasName=self.combobox1.SelectedValue
    self.Close()

case=get_current("Case")
RoidaCalc = ['Aorta','LA', 'PA', 'LV', 'RA', 'RV', 'IVC', 'SVC', 'AntLV', 'ApLV', 'LatLV',
            'SepLV', 'InfLV', 'ProxLADCA', 'LMCA', 'ProxCCA', 'DistCCA', 'MidLADCA',
            'DistLADCA', 'ProxRCA', 'MidRCA', 'DistRCA', 'DescRCA', 'Heart', 'CS',]

db=get_current("PatientDB")
TemplName='Heart_Modena'
db_Heart=db.TemplatePatientModels['Heart_Modena']

patient=get_current("Patient")

id_list=[i.Name for i in db_Heart.StructureSetExaminations] #lista pazienti nell'atlas
n_paz=len(id_list)

ID_p=patient.PatientID

roi_names=RoidaCalc

if ID_p in id_list:
    id_list.remove(ID_p) #rimuovo, se presente, il paziente dall'atlas
    print id_list
    print roi_names
diz_exam = []

```

```

for i in case.Examinations:
    diz_exam.append(i)

form = metodo()
Application.Run(form)
scelta = form.scelta
nAtlas = form.numinput
if nAtlas > len(id_list)+1:
    print "Troppi pazienti scelti"

else:
    id_list=id_list[0:nAtlas]
    print id_list
    if scelta=="tutte le strutture":
        for exam in diz_exam:
            case.PatientModel.CreateStructuresFromAtlas(SourceTemplateName=
                'Heart_Modena', SourceExaminationsNames=id_list, SourceRoiNames=
                RoidaCalc, SourcePoiNames=[], AssociateStructuresByName=False,
                TargetExamination=exam)
            for roi in roi_names:
                if roi in RoidaCalc: continue
                else:
                    case.PatientModel.RegionsOfInterest[roi].DeleteRoi()
            patient.Save()
    else:
        for exam in diz_exam:
            for roi in RoidaCalc:
                if roi in roi_attuali:
                    RoiName=[roi]
                    case.PatientModel.CreateStructuresFromAtlas(
                        SourceTemplateName='Heart_Modena',
                        SourceExaminationsNames=id_list,
                        SourceRoiNames=RoiName, SourcePoiNames=[],
                        AssociateStructuresByName=False,
                        TargetExamination=exam)
                else: continue
        patient.Save()

```


B2. Script di calcolo indici Dice e AHD

```
from connect import *

import os, sys

patient=get_current("Patient")
case = get_current("Case")
examination = get_current("Examination")

name_patient = patient.PatientName

roi_attuali=[r.OfRoi.Name for r in case.PatientModel.StructureSets[case.Examinations[0]
    .Name].RoiGeometries if r.PrimaryShape != None]

percorso = os.path.dirname(os.path.abspath(__file__))

f = open("{0}\{1}_DiceHaus.txt".format(percorso,name_patient),'w')
f.close()
file_name = "{0}\{1}_DiceHaus.txt".format(percorso,name_patient)

def write_indici (Progressivo,Dice,HausAver,HausMax,Volume,file_name):
    with open(file_name, 'r+') as outfile:
        outfile.seek(0,2)
        outfile.write(str(Progressivo) + " ; " + Dice + " ; " + HausAver + " ; "
            + HausMax + " ; " + Volume + "\n \n")

RoidaCalc = ['Aorta','LA','PA','LV', 'RA', 'RV', 'IVC', 'SVC', 'AntLV', 'ApLV', 'LatLV',
    'SepLV', 'InfLV', 'ProxLADCA', 'LMCA', 'ProxCCA', 'DistCCA', 'MidLADCA',
    'DistLADCA', 'ProxRCA', 'MidRCA', 'DistRCA', 'DescRCA', 'Heart', 'CS',]

for i in range(0,len(RoidaCalc)):
    RoiCorrente=RoidaCalc[i]
    with open(file_name, 'r+') as outfile:
        outfile.seek(0,2) #va all'ultimo carattere del file di testo
        outfile.write(RoiCorrente + ":" + "\n")
        outfile.write("    Dice ; HausAver ; HausMax ; Volume" + "\n")

    input=4
    for n in range(1,input+1):
        if RoiCorrente in roi_attuali:
            n1=str(n)
            NomeRoiA=RoiCorrente
            NomeRoiB=RoiCorrente + " (" + n1 + ")"
            #calcolo indice hausdorff
            struttura=case.PatientModel.StructureSets[0]
            HausDiz=dict(struttura.RoiSurfaceToSurfaceDistanceBasedOnDT
                (ReferenceRoiName=NomeRoiA,TargetRoiName=NomeRoiB))
            HausAver=HausDiz["Average"]
```

```
HausMax=HausDiz["Max"]
#calcolo indice di dice
DiceDiz=dict(struttura.ComparisonOfRoiGeometries(RoiA=NomeRoiA,
        RoiB=NomeRoiB))
Dice=DiceDiz["DiceSimilarityCoefficient"]
#calcolo volume
Volume=struttura.RoiGeometries[RoiCorrente].GetRoiVolume()
write_indici(NomeRoiB,str(round(Dice,4)),str(round(HausAver,4)),
        str(round(HausMax,4)),str(round(Volume,4)),file_name)
else: continue
```

B3. Script di estrazione dati sui piani creati

```
from connect import *
from decimal import *
patient = get_current("Patient")
case = get_current("Case")

# Dati personali Paziente
name_patient = patient.PatientName
patient_ID = patient.PatientID
last_name = name_patient.rsplit('~', 1)[0]
gender = patient.Gender[0]
year = str(patient.DateOfBirth)
year = (year.split()[0]).split('/')[2]

# Lista con i nomi delle ROI
roi_names = [r.Name for r in case.PatientModel.RegionsOfInterest]
ExamNames = [r.Name for r in case.Examinations]
lunghezza = len(roi_names)

# Crea file con patient name
percorso = os.path.dirname(os.path.abspath(__file__))
f = open("{0}\{1}_DoseStatistics.txt".format(percorso,name_patient),'w')
f.close()

# Salva file name
file_name = "{0}\{1}_DoseStatistics.txt".format(percorso,name_patient)

def write_data(last_name,gender,year,roi_names,outfile):
    outfile.write(last_name + ",") #Paziente
    outfile.write(gender + ",") #Genere
    outfile.write(year + ",") #Anno di nascita
    outfile.write(str(roi_names) + ",") #Nome ROI

dose_scaler = case.TreatmentPlans[0].TreatmentCourse.EvaluationSetup.AddClinicalGoal
    (RoiName = "CTV Mammella", GoalCriteria = "AtMost", GoalType =
    "DoseAtAbsoluteVolume" , AcceptanceLevel = 3000, ParameterValue = 1,
    IsComparativeGoal = False, Priority = 1)
dose_scaler = case.TreatmentPlans[0].TreatmentCourse.EvaluationSetup.AddClinicalGoal
    (RoiName = "CTV Mammella", GoalCriteria = "AtMost", GoalType =
    "DoseAtAbsoluteVolume" , AcceptanceLevel = 3000, ParameterValue = 5,
    IsComparativeGoal = False, Priority = 1)
dose_scaler = case.TreatmentPlans[0].TreatmentCourse.EvaluationSetup.AddClinicalGoal
    (RoiName = "CTV Mammella", GoalCriteria = "AtMost", GoalType =
    "DoseAtAbsoluteVolume" , AcceptanceLevel = 3000, ParameterValue = 10,
    IsComparativeGoal = False, Priority = 1)

def get_line(roi_names):
    line = case.TreatmentPlans[0].BeamSets[0].FractionDose.GetDoseAtRelativeVolumes
```

```

        (RoiName = roi_names, RelativeVolumes = [0.99,0.98,0.95,0.05,0.02,0.01])
average = case.TreatmentPlans[0].BeamSets[0].FractionDose.GetDoseStatistic
        (RoiName = roi_names, DoseType = "Average")
line = [round(x*0.1,2) for x in line]
return line, average*0.1

def get_line2(roi_names):
    volumes = case.TreatmentPlans[0].BeamSets[0].FractionDose.GetRelativeVolumeAt
        DoseValues(RoiName = roi_names, DoseValues = [11.55,19.25,46,88,
        115.5,164,192.5,235,304,365.7,385,423.5])
    volumes = [round(x,2) for x in volumes]
    return volumes

def write_dose(line,line1,outfile):
    for index,each_element in enumerate(line):
        outfile.write(str(each_element) + ",")
        def write_volume(volumes,volumes1,outfile):
            for index,each_element in enumerate(volumes):
                outfile.write(str(each_element) + ",")

for i in range (1,lunghezza-1):
    with open(file_name, 'r+') as outfile:
        outfile.seek(0, 2)
        write_data(last_name,gender,year,roi_names[i],outfile)
        roi_vol = case.PatientModel.StructureSets[ExamNames[0]].RoiGeometries[i].
            GetRoiVolume()
        outfile.write(str(round(roi_vol,2))+ "cc" + ",") #Volume in cc
        line = get_line(roi_names[i])
        line1 = line
        write_dose(line,line1,outfile)
        volumes = get_line2(roi_names[i])
        volumes1 = volumes
        write_volume(volumes,volumes1,outfile)
        outfile.write("\n")

```

C1. Grafici per Tossicità Polmonare

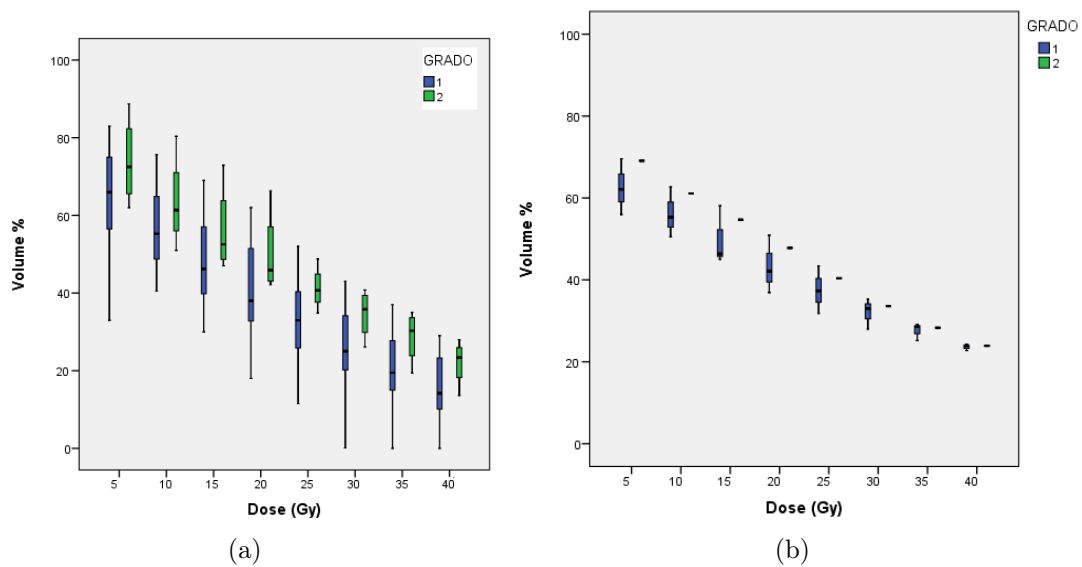


Figura C1.1: DVH P.Omolaterale, Gruppo PTV 3, Dose Totale (a) 1 ; (b) 2 .

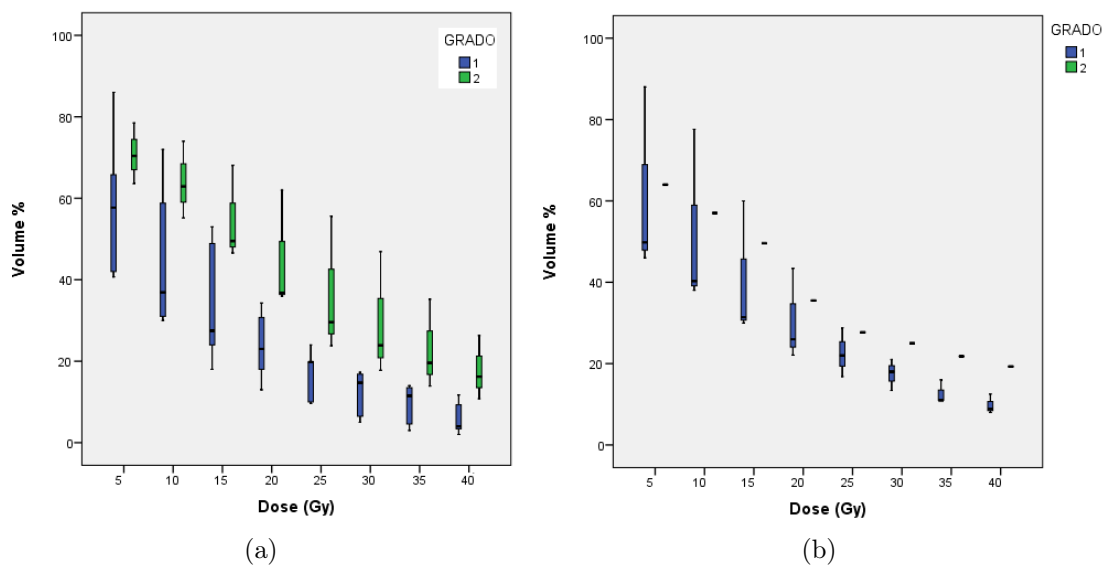


Figura C1.2: DVH P.Omolaterale, Gruppo PTV 1, Dose Totale 2, Sede Destra (a) Centrale; (b) Periferica.

Dose (Gy)	Volume			
	Grado 1	Q3-Q1	Grado 2	Q3-Q1
5	62	78-34	65	68-63
10	17	35-6	59	60-50
15	2	18-1	31	40-26
20	1	8-0	11	23-9
25	0	4-0	4	16-3
30	0	2-0	2	10-1
35	0	1-0	1	7-0
40	0	0	0	5-0

Tabella 1: Dose Polmone Controlaterale, *Gruppo PTV 2, Dose Totale 2, Sede Destra*;
 Q3-Q1: Intervallo interquartile al 75-25 %

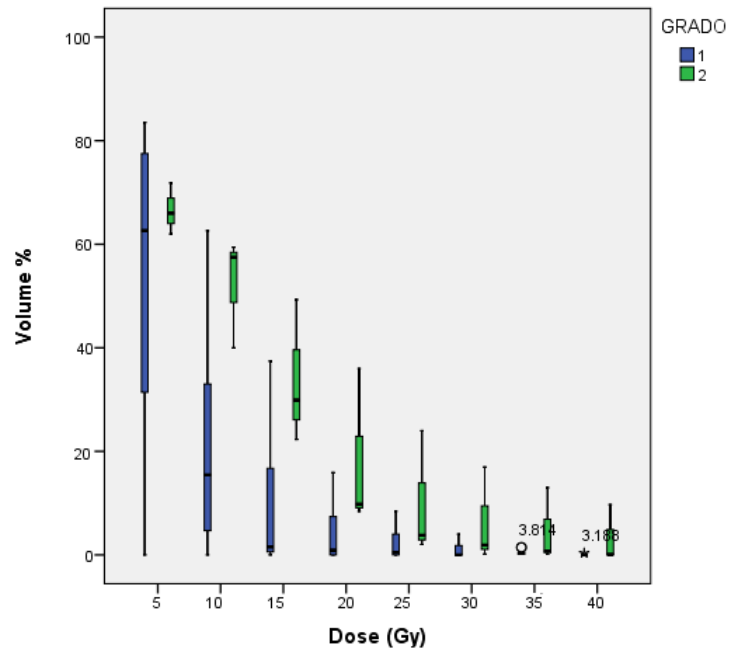


Figura C1.3: *DVH P.Controlaterale, Gruppo PTV 2, Dose Totale 2, Sede Destra*

Bibliografia

- [1] R.Baskar et al., "Cancer and radiation Therapy: Current Advances and Future Directions", 2012
- [2] S.Simon et al., "Facts & Figures 2018: Rate of Deaths From Cancer Continues Decline. Cancer mortality drops another 1.7%", 2018
- [3] V.Grégoire et al., "State of the art on dose prescription, reporting and recording in Intensity Modulated Radiation Therapy (report n° 83)", 2011
- [4] P.Voet et al., "Automation of Contouring and Planning in Radiotherapy", 2014
- [5] L.Caravatta et al., "Inter-observer variability of clinical target volume delineation in radiotherapy treatment of prostate cancer: a multi-institutional contouring experience", Radiation Oncology Department, San Francisco, 2014
- [6] R.Sims et al., "A pre-clinical assessment of an atlas-based automatic segmentation tool for the head and neck", 2009
- [7] O.Commowick et al., "Atlas-based delineation of lymph node levels in head and neck computed tomography images", Department of Radiation Oncology, St.Luc University Hospital, Université Catholique de Louvain, Brussels, 2008
- [8] N.Maffei et al., "Can atlas based automatic segmentation contour H&N ROIs like a physician?", Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena-Policlinico, Medical Physics, Modena, 2016
- [9] C. Fiandra et al., "Automatic segmentation of cardiac sub-structures in the treatment of HL", University of Torino, Oncology, Torino, 2017
- [10] R.Zhou et al., "Cardiac atlas development and validation for automatic segmentation of cardiac substructures", 2016
- [11] F.Duane, "A cardiac contouring atlas for radiotherapy", University of Oxford, 2017
- [12] A.Gopal et al., "Cardiac anatomy by computed tomographic imaging", 2008
- [13] A.H.A.W.G. on Myocardial Segmentation and Registration for Cardiac Imaging, "Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council", 2002

- [14] G.Nilsson et al., "Distribution of Coronary Artery Stenosis After Radiation for Breast Cancer", 2012
- [15] M.Tech et al., "Volumetric modulated arc therapy: a review of current literature and clinical use in practice", 2011
- [16] T.R.Mackie et al., "Tomotherapy", 1999
- [17] A.B.Coon et al., "Tomotherapy and Multifield Intensity-Modulated Radiotherapy Planning Reduce Cardiac Doses in Left-Sided Breast Cancer Patients With Unfavorable Cardiac Anatomy", 2010
- [18] V.Rudat et al., "Tangential beam IMRT versus tangential beam 3D-CRT of the chest wall in postmastectomy breast cancer patients: A dosimetric comparison", 2011
- [19] L.Zhang et al., "Estimating cardiac substructures exposure from diverse radiotherapy techniques in treating left-sided breast cancer", 2015
- [20] G.Frezza et al., "Protocollo di Studio: IRMA", 2008
- [21] RayStation 6.0 User Manual, 2016
- [22] RayStation 6.0 Scripting Guideline, 2016
- [23] O.Westrand et al., "The ANACONDA algorithm for deformable image registration in radiotherapy", *Medical Physics*, n.42, 2015.
- [24] K.Brock et al., "Use of Image Registration and Fusion Algorithms and Techniques in Radiotherapy: Report of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No.132", Task Group Report, 2017
- [25] A.P.Zijdenbos et al., "Morphometric analysis of white matter lesions in MR images: method and validation", *Institute of Electrical and Electronics Engineers (IEEE)*, 1994.
- [26] E.Akbas, "The Hausdorff Distance", 2002.
- [27] P.Cignoni, "Metro: Measuring Error on Simplified Surfaces", 1998.
- [28] K.Erven et al., "Acute Radiation Effects on Cardiac Function Detected by Strain Rate Imaging in Breast Cancer Patients", 2011
- [29] IBM, "Manuale dell'utente di IBM SPSS Statistics 20 Core System", 2013
- [30] T.Kataria et al., "Homogeneity Index: An objective tool for assessment of conformal radiation treatments", 2012

Ringraziamenti

Concludendo il lavoro di tesi vorrei ringraziare tutte le persone senza le quali non avrei potuto raggiungere questo risultato.

In primis vorrei ringraziare la prof.ssa Morigi Maria Pia, con la quale ho svolto il mio lavoro di tesi triennale e che mi ha indirizzato verso questo secondo lavoro di tesi, incoraggiandomi e rendendosi sempre disponibile.

Vorrei ringraziare il dott. Guidi Gabriele, sia perché senza la sua disponibilità non avrei potuto svolgere questo lavoro di tesi, sia perché durante tutto il percorso è sempre stato d'aiuto attraverso preziosi consigli e suggerimenti.

Non mancano dai ringraziamenti il dott. Lohr Frank, direttore del dipartimento di Radioterapia Oncologica e tutti i fisici, tecnici e medici; tra questi un ringraziamento in particolare è rivolto al dott. Maffei Nicola il quale ha seguito, dal primo all'ultimo giorno, ogni passo del mio lavoro e che ritengo, oltre che mio correlatore, prima di tutto un amico. Vorrei ringraziare ancora il dott. Aluisio Giovanni e il dott. Meduri Bruno i quali hanno dedicato gran parte del loro tempo sia per realizzare manualmente le segmentazioni di ogni struttura dei pazienti nell'atlante, sia per controllare gli andamenti della ricerca, non mancando mai dall'incoraggiarmi.

Ringrazio la mia famiglia, a cui devo tutto, avendomi sostenuto e spronato a fare meglio in ogni momento del percorso di studi così come nella vita.

Ringrazio Chiara con cui condivido la mia vita ormai da anni, che mi ha sempre dato un motivo per non abbattersi e senza la quale non sarei quello che sono oggi.

Ringrazio infine i miei amici, sia quelli di una vita che quelli conosciuti durante il percorso di studi, che non mi hanno fatto mai passare la voglia di sorridere e di prendere tutto un pò più con leggerezza, motivandoci sempre al raggiungimento dei nostri obiettivi.