

SOMMARIO

INTRODUZIONE.....	1
1. RADIOTERAPIA STEREOTASSICA	1
1.1 DEFINIZIONE E CENNI STORICI	1
1.2 INDICAZIONI TERAPEUTICHE.....	5
1.3 DEFINIZIONI GTV, CTV, PTV E OAR.....	6
1.3.1 GROSS TUMOR VOLUME	9
1.3.2 CLINICAL TARGET VOLUME.....	10
1.3.3 INTERNAL TARGET VOLUME.....	11
1.3.4 PLANNING TARGET VOLUME.....	12
1.3.5 ORGANI A RISCHIO.....	14
1.4 ACCELERATORE LINEARE	15
1.4.1 IL BUNKER E LA SALA COMANDO.....	17
1.4.2 COMPONENTI DELL'ACCELERATORE LINEARE	20
1.4.3 PRINCIPI DI FUNZIONAMENTO.....	32
1.5 TREATMENT PLANNING SYSTEM (TPS)	33
1.6 RADIOTERAPIA GUIDATA DALLE IMMAGINI (IGRT).....	35
1.6.1 PRINCIPALI SISTEMI DI IGRT.....	37
1.6.2 PROCEDURE OPERATIVE PER LE NEOPLASIE ENCEFALICHE SULL'UTILIZZO DEI SISTEMI IGRT VOLUMETRICI	38
2. MATERIALI E METODI	40
2.1 PAZIENTI RECLUTATI, PATOLOGIE E DOSI SOMMINISTRATE	40

2.2 DESCRIZIONE SISTEMI SPECIFICI: TBSTX E EXACTRAC	42
2.3 PROCEDURA	44
2.4 PARAMETRI ANALIZZATI; COPERTURA TARGET E CI.....	51
3. RISULTATI.....	54
3.1 PIANI CON SINGOLE LESIONI.....	54
3.2 PIANI CON LESIONI MULTIPLE.....	59
4. CONCLUSIONE E DISCUSSIONE	67
5. BIBLIOGRAFIA.....	70
6. RINGRAZIAMENTI.....	72

INTRODUZIONE

La radioterapia stereotassica rappresenta una tecnica all'avanguardia per somministrare elevate dosi di radiazioni con estrema precisione e accuratezza. Il suo obiettivo è mirare a bersagli di dimensioni ridotte, minimizzando al massimo l'impatto alla popolazione cellulare sana circostante.

Per garantire il successo di questa procedura, la fase di centratura del paziente sull'acceleratore lineare rappresenta un fattore di cruciale importanza.

Sono disponibili numerosi strumenti per garantire che il paziente sia posizionato con la massima precisione e accuratezza come stabilito durante la fase di simulazione, e che questa posizione sia mantenuta per tutta la durata del trattamento.

Tuttavia esiste la possibilità che questa accuratezza non venga mantenuta per motivi di varia natura, il che influirebbe sulla successiva erogazione della dose, che non verrebbe somministrata come pianificato nella precedente fase.

Lo scopo di questo lavoro è quello di valutare gli effetti degli errori di posizionamento del paziente sulle coperture del target nei trattamenti di stereotassi cerebrale. In più lo studio funge a verificare la scelta di utilizzare in fase di pianificazione uno o più isocentri a seconda della distanza dalle lesioni.

A tal fine, nei piani clinici, sono stati simulati spostamenti sia traslazionali che rotazionali di varie entità, e sono state successivamente analizzate le variazioni dei parametri dosimetrici relativi al target (V100%, dose media, massima e minima).

Gli obiettivi finali sono:

- sensibilizzare sull'importanza dell'accuratezza del posizionamento del paziente e sulla correzione di eventuali errori di set up nel trattamento stereotassico encefalico;
- dimostrare che oltre una certa distanza dall'isocentro è sconsigliabile utilizzare un unico isocentro nei piani con multiple lesioni.

1. RADIOTERAPIA STEREOTASSICA

1.1 DEFINIZIONE E CENNI STORICI

Con il trattamento radioterapico si ha l'obiettivo di erogare un'elevata dose di radiazione ad un determinato bersaglio, cercando al contempo di minimizzare al massimo i danni ai tessuti sani circostanti.

Per quanto riguarda il meccanismo d'azione della radioterapia, le alterazioni indotte dalle radiazioni ionizzanti utilizzate a scopo terapeutico sui sistemi biologici possono portare alla morte cellulare per fenomeni degenerativi oppure per inibizione della replicazione cellulare.

La radioterapia può essere usata con l'intento di [1]:

- curare (radioterapia curativa);
- aumentare la probabilità di un controllo, diminuendo l'entità di malattia localmente, in previsione di un trattamento chirurgico (radioterapia neo-adiuvante);
- aumentare la probabilità di controllo locale dopo un trattamento chirurgico in presenza di fattori associati con alto rischio di malattia (radioterapia adiuvante o post-operatoria);
- contenere sintomi o ridurre le dimensioni di malattia per migliorare la qualità di vita dell'ammalato (radioterapia sintomatica e palliativa).

La stereotassi, messa a punto inizialmente in campo neurochirurgico, è una tecnica utilizzata per raggiungere lesioni in zona encefalica riducendo al minimo l'aggressività chirurgica. Con il termine "irradiazione stereotassica" ci si riferisce a tecniche di irradiazione focalizzata che permettono di

rilasciare la dose prescritta su lesioni identificabili con localizzazione stereotassica.

La richiesta di accuratezza nell'individuazione e posizionamento della lesione e nel rilascio della dose è molto più stringente nell'irradiazione stereotassica piuttosto che nella radioterapia standard. Ciò perché l'irradiazione è comunemente applicata alle lesioni piccole che si trovano vicino a strutture vitali radiosensibili. L' accuratezza del posizionamento dovrebbe rientrare nella tolleranza di +/- 1 mm.

A seconda del frazionamento distinguiamo:

- ❖ Radiochirurgia stereotassica (SRS), in cui la dose di prescrizione viene rilasciata in un'unica frazione. Si tratta quindi di un metodo per somministrare con precisione alte dosi di radiazioni per distruggere aree mirate di tessuto patologico;
- ❖ Radioterapia stereotassica (SRT), in cui, come nella radioterapia standard, la dose di prescrizione viene rilasciata in frazioni multiple. Con il frazionamento della dose si sfruttano le differenze di capacità di riparazione cellulare tra cellule a risposta rapida e cellule a risposta tardiva, ciò comporta un danno irreparabile per tessuti a risposta rapida (danno acuto) e un risparmio relativo per quelli a risposta tardiva [1].

La radiochirurgia stereotassica (SRS) e la radioterapia stereotassica (SRT) sono efficacemente utilizzate nel trattamento delle malformazioni arterovenose (AVM), nevralgia del trigemino (TN) e tumori cerebrali maligni o benigni, minimizzando la quantità di radiazioni somministrate ai tessuti sani.

Da un punto di vista tecnico non ci sono sostanziali differenze tra i due tipi di irradiazione per cui, il termine “radiochirurgia” sarà utilizzato per descrivere entrambe le tecniche.

L'uso combinato di stereotassi e trattamenti radianti fu introdotto all'inizio del 1950 dal neurochirurgo svedese Leksell che coniò il termine “radiochirurgia” per descrivere la tecnica. Leksell inizialmente utilizzò Raggi X da 200 kVp per rilasciare, in una singola frazione, un'alta dose di radiazione (dell'ordine di 100 Gray) su bersagli intracranici. Utilizzò numerose porte di ingresso sul cranio per focalizzare la dose sul target risparmiando gli organi circostanti. Fu presto evidente che i raggi X nella regione dell' ortovoltaggio (100-250 kVp) non avevano il giusto potere penetrante per raggiungere le alte dosi richieste sul bersaglio; per questo motivo la radiochirurgia basata sull'ortovoltaggio fu abbandonata alla fine degli anni 50, ma fu mantenuta e portata avanti l'idea di focalizzare in un punto numerosi fasci di radiazione; dai fasci di protoni accelerati con il ciclotrone, ai raggi gamma del Cobalto 60, ai raggi X degli acceleratori lineari (mega voltaggio) fino alle particelle cariche pesanti.

Negli anni 60, contemporaneamente all'utilizzo di fasci di protoni per radiochirurgia, Leksell sviluppò una macchina dedicata basata sull'utilizzo di raggi gamma del Cobalto 60. Il prototipo fu utilizzato clinicamente dal 1968 e conteneva 179 sorgenti di Cobalto, ognuna delle quali produceva un fascio circolare di radiazione focalizzato in un punto all'interno della macchina. Il successivo sviluppo tecnologico ha portato alla nascita della Gamma Knife che contiene 201 sorgenti di Cobalto.

Gli eccellenti risultati ottenuti con i trattamenti radiochirurgici tra il 1960 e il 1970 hanno stimolato la ricerca verso soluzioni tecnologiche che non rendessero la radiochirurgia alla portata solo di pochi centri specializzati dotati di Gamma Knife o protoni [1].

Alla fine degli anni 70 si iniziarono ad utilizzare gli acceleratori lineari isocentrici come sorgenti di radiazione per i trattamenti stereotassici. I primi risultati sull'utilizzo degli acceleratori lineari furono pubblicati dopo una decina di anni da Betty e Derechinsky che svilupparono la tecnica

basata su archi convergenti non complanari. Nel 1986, l'università di Harvard a Boston e la Mc Gill a Montreal, furono le prime istituzioni nel Nord America ad utilizzare la tecnica degli archi non complanari con acceleratori lineari per la radiochirurgia stereotassica.

Nei primi anni 90 vennero proposti acceleratori miniaturizzati che producevano fotoni ad alta energia. I linac miniaturizzati producono raggi X da 6 MV e sono installati su un braccio robotico o nel gantry di una TC [1].

Le tecnologie radiochirurgiche basate sul linac, compresi i dispositivi di posizionamento stereotassico e metodi per misurare l'accuratezza dei vari componenti, sono stati ulteriormente migliorati. Dagli anni 90, la modellazione del fascio è stata prevalentemente realizzata con l'uso di collimatori multi-leaf ad alta definizione (MLC). Proprio come nella radioterapia non stereotassica, i MLC permettono di erogare anche SRS e SRT a intensità modulata. Nell'ultimo decennio, sono stati sviluppati dispositivi dedicati basati su linac, tra cui il sistema Brainlab Novalis® Radiosurgery e l'Accuray Cyberknife.

La versione originale del sistema di radiochirurgia Novalis utilizza un linac da 6 MV, in combinazione con sistemi di posizionamento a infrarossi, a sistemi di posizionamento delle immagini e a un lettino che permette l'adattamento in tutte le dimensioni. Il Cyberknife utilizza un linac da 6 MV collegato a un manipolatore robotizzato a sei assi che posiziona l'acceleratore lineare in diverse posizioni della sorgente, puntando costantemente il centro del fascio di radiazioni verso il bersaglio.

Il sistema Tomotherapy Hi-Art è un linac che viene combinato con uno scanner TC, può essere utilizzato anche per l'erogazione di SRS e SRT [2].

1.2 INDICAZIONI TERAPEUTICHE

I primi trattamenti con irradiazione stereotassica erano dedicati a disturbi funzionali come la nevralgia del trigemino (oltre 50 anni fa il primo caso di nevralgia del trigemino è stato trattato dal radiochirurgo Lars Leksell). Successivamente fu utilizzata anche per focolai epilettogeni, Malattia di Parkinson, malformazioni arterovenose (MAV) e angiomi cavernosi; di seguito si è passati all'utilizzo della tecnica per trattare tumori benigni, come neurinomi dell'acustico, meningiomi, adenomi ipofisari, e tumori maligni o metastasi. I volumi delle lesioni da trattare sono generalmente minori di 3,5 cc; lesioni più grandi sono trattate con radioterapia standard. Le MAV, le lesioni benigne e le metastasi sono generalmente trattate in una singola frazione mentre tumori maligni primitivi sono trattati con uno schema frazionato. Qualche volta la radiochirurgia è utilizzata come boost a seguito della irradiazione dell'intero encefalo [1].

Per i tumori cerebrali la radioterapia si può effettuare [3]:

- dopo l'intervento chirurgico per distruggere il tessuto tumorale che non è stato possibile asportare e per eliminare le cellule neoplastiche eventualmente rimaste in circolo anche dopo l'asportazione del tumore;
- nel caso in cui la malattia si ripresenti dopo la chirurgia;
- nel caso in cui si tratti di tumori secondari

1.3 DEFINIZIONI GTV, CTV, PTV E OAR

La radioterapia è (come la chirurgia) un trattamento oncologico loco-regionale, pertanto la necessità di definire ed identificare le aree da trattare, è di prioritaria importanza. La diagnostica per immagini è sempre stata di supporto alle impostazioni del trattamento radiante e, dunque, a tutto il percorso della simulazione, aiutando il radioterapista oncologico a definire la localizzazione del bersaglio da trattare, ed i limiti della sua estensione. Inizialmente ciò avveniva con l'ausilio della radiologia tradizionale, quindi visualizzando la lesione solo in due dimensioni e utilizzando come punti di riferimento fondamentale i reperi ossei; successivamente, rendendosi via via disponibili tecniche di diagnostica per immagini sempre più raffinate, è stata possibile una visualizzazione tridimensionale della morfologia delle varie strutture anatomiche (ad esempio con TC spirale e RM), fino alle visualizzazioni anche di aspetti funzionali (ad esempio con PET e SPECT) [4].

Uno degli scopi dell'impostazione del trattamento radiante durante la fase di simulazione, che poi continua e si compie durante l'elaborazione del piano di trattamento, è quello di identificare il target (la neoplasia o quello che si vuole irradiare con la dose massima) e di individuare gli organi a rischio (OAR) da rispettare [4].

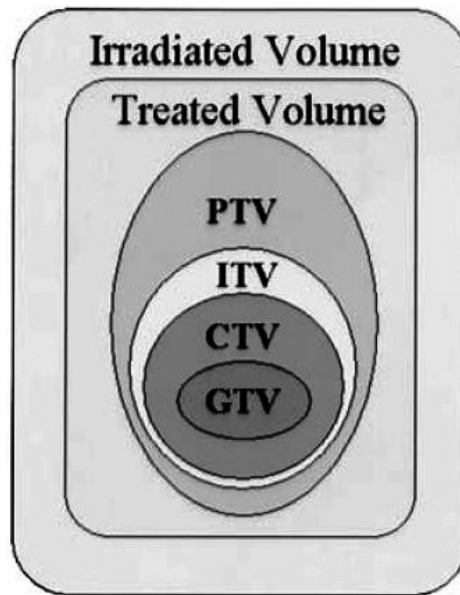
Nel dettaglio, i concetti del volume target e quelli degli OAR sono stati codificati e integrati tra di loro dal lavoro di organizzazione e standardizzazione svolto dall' ICRU (International Commission on radiation units and measurement). La base della definizione data dall'ICRU sia di target che di organo a rischio è che il radioterapista oncologico deve definire i limiti delle strutture (neoplasia e organi sani limitrofi) presenti sulla TC di simulazione. Il processo di individuazione dei volumi di interesse viene definito come "contornazione", e prevede la delimitazione del perimetro del volume di

interesse su tutte le slice della TC di simulazione. Il TPS, successivamente, provvederà ad una ricostruzione tridimensionale dell'oggetto per una miglior visualizzazione nelle tre dimensioni dello spazio [4].

La contornazione rappresenta un processo fondamentale del trattamento radioterapico. La definizione dei target di terapia così come degli organi a rischio è obbligatoria per la prescrizione della radioterapia, per l'elaborazione del piano di trattamento e per il recording ed il reporting del trattamento radiante. Quindi la delineazione di questi volumi di interesse (target ed organi a rischio) è la prima e fondamentale fase che guida il successivo calcolo della distribuzione di dose, in quanto definisce le aree che devono essere irradiate con la massima dose efficace (target), da quelle che devono essere evitate o trattate con la minima dose nociva (organi a rischio).

I volumi di interesse radioterapico (rappresentati in Figura 1) sono:

- ❖ Gross Tumor Volume (GTV)
- ❖ Internal Target Volume (ITV)
- ❖ Planning Target Volume (PTV)
- ❖ Clinical Target Volume (CTV)
- ❖ Organ At Risk (OAR)
- ❖ Treated Volume (TV)
- ❖ Remaining Volume At Risk (RVR)



ICRU 62

Figura 1 : Margini di contornazione

La definizione del GTV, si basa sull'attenta osservazione degli esami strumentali che permettono di identificare la lesione macroscopica; contemporaneamente la conoscenza di informazioni clinico oncologiche come le vie di diffusione linfatica e il grado di infiltrazione peritumorale, permettono la definizione del CTV. Per una miglior definizione e anche per una standardizzazione nel delineare i volumi target di interesse (CTV), sono stati pubblicati diverse linee guida riguardo la contornazione dei differenti distretti corporei. Lo studio dell'anatomia radiologica normale permette l'identificazione dei diversi OAR, ma le conoscenze di fisiologia guideranno il radioterapista nella valutazione del piano di trattamento, che verrà sviluppato dal fisico medico [4].

1.3.1 GROSS TUMOR VOLUME

Il GTV rappresenta la malattia macroscopica clinicamente evidente; con esso viene identificata sia la sede che l'estensione della malattia. Questo può riferirsi al tumore primitivo (GTV-T), all'estensione linfonodale (GTV-N) e alla malattia metastatica a distanza dal tumore primitivo (GTV-M). In alcune situazioni, in cui la malattia primitiva (T) e le metastasi linfonodali si trovano in continuità o in stretta contiguità, possono essere contornati in un unico GTV. Quando la malattia macroscopicamente evidente è stata asportata chirurgicamente il GTV non può essere definito, quindi il processo di contornazione inizierà direttamente dall'identificazione del Clinical Target Volume. L'identificazione del GTV rappresenta la prima e fondamentale fase per l'esecuzione del piano di trattamento. Diverse sono le ragioni per una accurata definizione dello stesso:

- ❖ Permette di individuare la sede e determinare lo stadio di malattia attraverso la classificazione delle categorie T (tumore primitivo), N (stazioni linfonodali), M (malattia metastatica)
- ❖ Guida la scelta della dose adeguata per ottenere una regressione tumorale
- ❖ Determina la definizione del CTV e del PTV sia nella fase della pianificazione iniziale, sia nelle eventuali rivalutazioni (riduzione o incremento) del GTV durante la terapia
- ❖ I suoi cambiamenti sia al termine, ma anche durante la terapia possono essere predittivi dei risultati clinici a lungo termine del trattamento somministrato (controllo locale, controllo delle metastasi, sopravvivenza, ecc.)

Per i motivi sopra elencati numerosi sono gli elementi che devono essere registrati nel “reporting” del GTV [4]:

- ❖ Sede ed estensione in accordo con le classificazioni vigenti

- ❖ Metodica diagnostica utilizzata nella contornazione del GTV. Generalmente TC e RM sono le metodiche diagnostiche che più spesso vengono utilizzate nella definizione del GTV. Esse sono metodiche di imaging che consentono la definizione morfologica (sede, conformazione, ecc.) del tumore. L'introduzione dell'imaging funzionale e in particolare la PET, nella pratica clinica offre la possibilità di poter integrare le informazioni morfologiche con quelle legate alla biologia del tumore: ciò consente una definizione del GTV più completa che tiene conto non solo dell'estensione della conformazione, ma anche delle eterogeneità all'interno della massa neoplastica.
- ❖ La modificazione del GTV durante il trattamento radiante. Tali variazioni possono essere utilizzate durante la terapia, sia per valutare l'efficacia della terapia sia, in casi selezionati, per modificare la distribuzione della dose (re-planning).

1.3.2 CLINICAL TARGET VOLUME

Il CTV è il volume che definisce l'area di probabile infiltrazione microscopica del tumore. Esso comprende sia l'area di infiltrazione circostante il GTV sia le stazioni linfonodali di drenaggio. Non esiste un accordo su quale sia la priorità di infiltrazione microscopica considerata rilevante per la terapia, generalmente viene considerata rilevante una possibilità del 5-10%. Tuttavia la definizione del CTV è una decisione clinica che dipende da vari fattori fra cui il tipo di neoplasia, le conseguenze di una recidiva e la possibilità di una terapia di salvataggio. La definizione del CTV richiede la conoscenza del comportamento

biologico e clinico della neoplasia così come dell'anatomia circostante con le strutture che costituiscono una barriera (fasce, muscoli, ecc.) e quelle che facilitano l' infiltrazione del tumore (grasso, tessuti lassi, ecc.). La contornazione del CTV dovrebbe seguire linee guida pubblicate che riportano i limiti anatomici delle aree di probabili infiltrazioni microscopiche sulle immagini morfologiche utilizzate nell' esecuzione del piano di trattamento [4].

1.3.3 INTERNAL TARGET VOLUME

La quota di PTV che identifica il margine addizionale per tenere conto dei movimenti d'organo è detto Internal Margin (IM), mentre il margine che si aggiunge per prevenire eventuali errori di posizionamento (o set up) è detto Set up Margin (SM). Il PTV è espressione di un concetto geometrico, si tratta quindi di un'immagine che include il CTV, e che coinvolge verosimilmente strutture non a rischio ma che dobbiamo necessariamente irradiare in modo da garantire che la dose prescritta raggiunga interamente il CTV. Il volume composto dalla sola associazione di CTV con l'IM è detto Internal Target Volume (ITV - volume bersaglio interno). Un corretto uso dei sistemi di immobilizzazione può ad esempio permettere di ridurre il SM, riducendo pertanto il PTV, inoltre l'uso dei sofisticati sistemi di gating consente di ridurre l'IM, riducendo ancora il PTV.

Ci sono due ulteriori definizioni cui si fa di solito meno frequente riferimento nella pratica quotidiana: il Treated Volume (TV - volume trattato) ovvero il volume raggiunto da una determinata isodose, specificata dal medico radioterapista come appropriata per ottenere un certo obiettivo terapeutico (ad esempio eradicazione oppure palliazione); e infine l' Irradiated Volume (IV - volume irradiato) che è quel volume di tessuti che

in generale ricevono una dose considerevole significativa rispetto alla normale soglia di tolleranza tissutale.

Alcuni autori hanno parlato di Biological Target Volume (BTV - Volume di Bersaglio Biologico) per enfatizzare il sempre crescente ruolo giocato dalle metodiche di imaging funzionale nella caratterizzazione ulteriore del target; è oggi comunemente possibile individuare all'interno del bersaglio morfologico visualizzato ad esempio da una TC o RM, le aree più aggressive o radioresistenti, oppure aree funzionalmente attive benché non evidenti o soltanto sospette all'imaging convenzionale quando si associano indagini come PET o MRI funzionale [4].

1.3.4 PLANNING TARGET VOLUME

Il PTV è un volume ottenuto attraverso l'aggiunta di un margine al CTV. Il PTV è un volume introdotto nell'ICRU 50 atto a tenere conto delle incertezze legate alle variazioni geometriche del CTV per prevenire un'errata distribuzione di dose a livello dello stesso. L'ampiezza del margine CTV-PTV varia in relazione all'organo sede del tumore e del centro dove il paziente viene irradiato. Essa infatti tiene conto dell' "organ motion" e delle incertezze di set-up.

Il margine che viene aggiunto per tenere conto del movimento di organo (organ motion) è sede dipendente e la sua magnitudine deriva dalla conoscenza dell'ampiezza e della direzione del movimento del tessuto o dell'organo in cui il tumore è contenuto, ma anche dalle metodiche utilizzate atte a contenere o a monitorare o a seguire il movimento stesso (es. rectal balloon per stabilizzare contenuto rettale durante l'irradiazione della prostata; gating respiratorio o tracking nell'irradiazione dei tumori del polmone, ecc.).

Il set up margin è legato invece alle caratteristiche della macchina di trattamento, alle incertezze dosimetriche, a fattori umani, ma anche alle metodiche di posizionamento/immobilizzazione del paziente. L'utilizzo di sistemi di immobilizzazione, di programmi di assicurazione di qualità, così come l'esperienza e l'accortezza degli operatori sanitari, sono tutti fattori che vanno tenuti in considerazione nella determinazione dell'ampiezza del margine CTV-PTV. Inoltre l'utilizzo di sistemi image-guided può significativamente ridurre l'ampiezza di questo margine.

Le variazioni del CTV si possono verificare sia durante la seduta di radioterapia, tra una seduta e l'altra e tra il piano di trattamento e la terapia. L'ampiezza del PTV varia quindi da centro a centro, da macchina a macchina, da paziente a paziente. Le variazioni che vengono utilizzate nel calcolo del margine CTV-PTV sono state classificate come errore sistematico ed errore random.

L'errore sistematico si verifica quando l'immagine TC utilizzata nel piano di trattamento non è rappresentativa della media delle posizioni del paziente assunte durante il trattamento; tipico esempio è il paziente con neoplasia prostatica che viene simulato con il retto disteso dai gas, che comporta una diversa posizione della prostata dalla media delle posizioni che essa assume durante la radioterapia.

L'errore random si riferisce alle variazioni della posizione giornaliera della media delle posizioni assunte durante il trattamento.

Tali errori, sistematico e random, sono stati utilizzati nella formulazione, da parte di diversi autori, di algoritmi atti a calcolare il margine CTV-PTV. Sebbene lievemente diverse da tutte queste formule concordano nell'attribuire un valore maggiore dell'errore sistematico rispetto all'errore random.

Il PTV è il volume a cui ci si riferisce, nel treatment planning, per la

prescrizione della dose e nella delivery, per il reporting ed il recording della dose assorbita [4].

1.3.5 ORGANI A RISCHIO

Gli OAR sono quelle strutture che se irradiate possono dare luogo a morbilità sia durante che dopo la terapia. Per tale motivo la loro definizione risulta essenziale nella pianificazione del trattamento radiante, potendo influenzare/limitare la dose totale prescritta. I tessuti non target del trattamento vengono considerati come OAR in funzione della loro posizione rispetto al PTV e quindi dipendono dalla sede in cui quest'ultimo è ubicato, ma anche dalla loro tolleranza alla dose prescritta.

Funzionalmente gli OAR vengono, in base alla loro struttura ed organizzazione, classificati come organi in serie, in parallelo e serie-parallelo. Tale distinzione organizzativa risulta importante per la definizione dei limiti di dose per i diversi OAR da tenere in considerazione per la validazione (3D) e/o pianificazione (IMRT) del piano di trattamento.

Gli organi in serie sono organizzati in unità funzionali disposte a catena, quindi tutte le unità funzionali devono essere preservate per garantire la funzione di quelle disposte a valle. Negli organi in serie è la dose massima ad un determinato volume che può predire la perdita di funzione. Esempio tipico di questi OAR è il midollo spinale.

Gli organi in parallelo sono quelli nei quali le diverse subunità funzionali di un tessuto agiscono fra loro in maniera indipendente, per cui per causare l'insufficienza del tessuto/organo a cui appartengono ne devono essere inattivate un determinato numero. Negli organi in parallelo la dose può essere predetta dalla dose media o dalle cosiddette V_{dose} , ossia il volume che

riceve una determinata dose. Esempi tipici di organi/tessuti con tale organizzazione sono il polmone e la parotide.

Esistono alcuni organi che presentano un'organizzazione mista serie-parallelo, per esempio nel rene il glomerulo ha un'organizzazione in serie, mentre i tubuli hanno un'organizzazione in parallelo.

L'organizzazione dei tessuti/organi è determinante anche nella contornazione dell' OAR. Negli organi in serie, dove è la dose massima ad essere importante, l'organo va contornato solo nella sede del CTV, tuttavia una certa omogeneità va utilizzata nell'ampiezza della contornazione; ad esempio nelle irradiazioni delle neoplasie del distretto testa-collo il midollo spinale va contornato dalla sua giunzione con il midollo allungato fino alla prima vertebra dorsale. Negli organi in serie, nei quali il volume irradiato risulta determinante, tutto l'organo deve essere sempre contornato [4].

1.4 ACCELERATORE LINEARE

La scoperta di Wilhelm Röntgen nel 1895 dei raggi X e il loro successivo utilizzo terapeutico, hanno generato una grande varietà di apparecchiature, tra le quali l'acceleratore lineare, per il trattamento delle neoplasie.

L'acceleratore lineare è un'apparecchiatura utilizzata per accelerare particelle atomiche e subatomiche ad altissima velocità. Il termine "acceleratore lineare" (LINAC) si riferisce al tragitto "lineare" che le particelle cariche compiono per guadagnare energia attraverso dei campi magnetici alternanti. Considerata questa specifica dinamica di funzionamento, il linac differisce dalle altre apparecchiature come il ciclotrone, nel quale le particelle compiono un tragitto a spirale, o come il betatrone in cui il tragitto delle particelle è circolare [1].

L'interesse per le applicazioni mediche delle radiazioni nasce negli anni 40 del secolo scorso in cui il primo acceleratore lineare viene installato all'istituto E. Fermi di Chicago nel 1948. Successivamente, diversi gruppi di studio sia negli Stati Uniti che in Inghilterra portarono avanti il "progetto acceleratore lineare" fino ad arrivare all'applicazione del primo trattamento che, in Europa, risale all'agosto del 1953 a Londra. I primi acceleratori lineari degli anni 50 erano estremamente pesanti ed ingombranti rispetto a quelli attuali, con limitate possibilità di rotazione del gantry di circa 120 °. Gli acceleratori di seconda generazione hanno offerto un miglioramento nell'accuratezza dell'erogazione della dose grazie alla possibilità del gantry di ruotare fino a 360°. La terza generazione di acceleratori, nell'ottica del miglioramento dei trattamenti, ha perfezionato le diverse caratteristiche e le parti funzionali quali: la guida acceleratrice, i sistemi magnetici, i sistemi di modificazione dei fasci, il dose-rate e le dimensioni dei campi [4].

Il linac (Figura 2) utilizza campi elettromagnetici per dirigere, accelerare e focalizzare le particelle. I campi elettromagnetici esercitano forze solo su particelle cariche come ioni, nuclei, protoni, elettroni, mentre non esercitano forze né sui neutroni né su atomi stabili; in questi linac, dunque, le particelle devono essere cariche e quelli più comunemente utilizzati in radioterapia sono acceleratori di elettroni.

L'unità di misura di queste particelle accelerate è l'elettronvolt, ovvero l'equivalente dell'energia posseduta da un elettrone accelerato con una differenza di potenziale di un volt nel vuoto. L'energia posseduta dagli elettroni nei linac per uso medicale è nell'ordine dei mega elettronvolt. Per produrre particelle con energia di un mega elettronvolt e oltre, risultano efficaci i linac a radiofrequenza; in essi i campi elettromagnetici, nello spettro delle radiofrequenze, oscillano in un range che va da milioni a miliardi di oscillazioni al secondo [1].

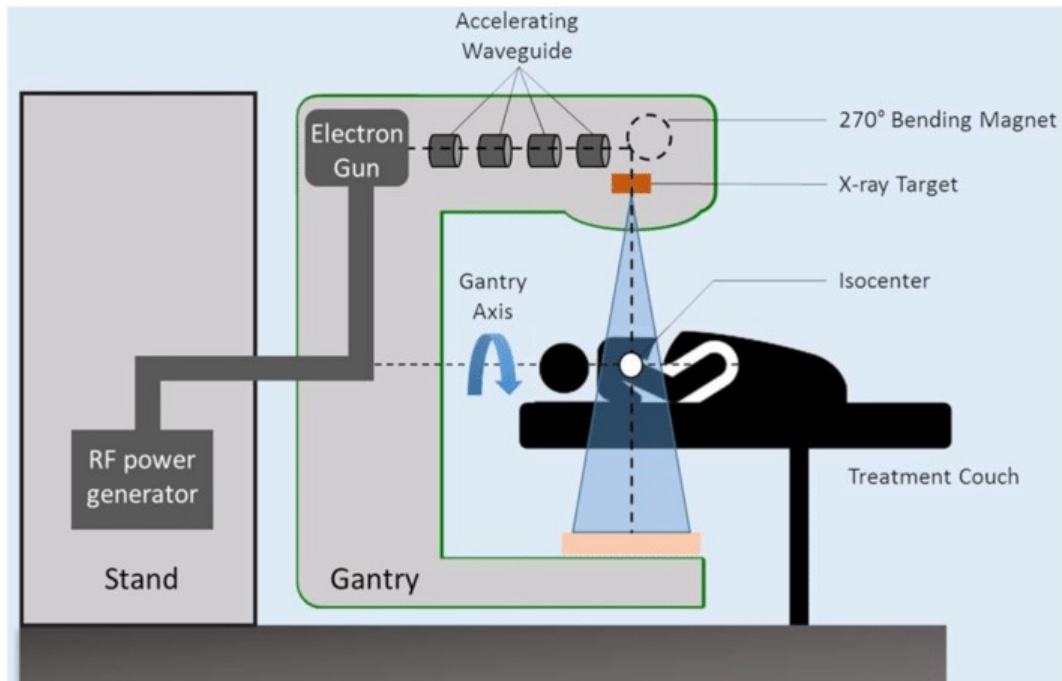


Figura 2 : Linac

1.4.1 IL BUNKER E LA SALA COMANDO

La complessità dei moderni linac solleva preoccupazioni in merito alla sicurezza di funzionamento dal punto di vista dei pazienti e degli operatori. La Commissione Elettrotecnica Internazionale (IEC) pubblica standard internazionali che esprimono, per quanto possibile, un consenso internazionale su argomenti tecnici rilevanti. La dichiarazione IEC sulla sicurezza dei linac (IEC 60601-2-1) è la seguente:

"L'uso di acceleratori di elettroni per scopi radioterapici può esporre i pazienti a pericoli se l'apparecchiatura non funziona correttamente, cioè se non riesce a erogare la dose richiesta al paziente, o se la progettazione dell'apparecchiatura non soddisfa gli standard di sicurezza elettrica e meccanica. L'apparecchiatura può anche essere pericolosa per le persone nelle vicinanze se non riesce a contenere adeguatamente le radiazioni e/o se la progettazione della sala di trattamento è inadeguata".

Il documento IEC affronta tre categorie di problemi di sicurezza (elettrica, meccanica e di radiazioni) e stabilisce requisiti specifici per la sicurezza principalmente per i produttori di linac nella progettazione e nella costruzione di questi per l'uso in radioterapia. Inoltre copre alcuni aspetti di sicurezza dalle radiazioni dell'installazione dell'apparecchiatura nelle sale di trattamento [5].

Il bunker, o la sala di trattamento, contiene il linac e deve essere progettato e costruito in modo tale da proteggere l'ambiente esterno dalle radiazioni. È importante, quindi, che la protezione non sia compromessa da giunti, aperture per canalizzazioni o tubazioni. Anche la porta di accesso al bunker deve essere pensata per un'adeguata protezione senza sacrificarne l'efficienza.

Di solito le sale di trattamento di radioterapia vengono costruite nel piano seminterrato per minimizzare i costi correlati alla costruzione delle mura esterne, le quali sono realizzate con cemento, mattoni e pietra, o altri materiali come il cemento baritato, adatti alla schermatura delle radiazioni. Le dimensioni del bunker variano in base alle apparecchiature, alle varie tipologie di trattamento eseguite, come ad esempio la TBI (Total Body Irradiation) o la IORT (Intra Operative Radiotherapy) le quali richiedono maggiori dimensioni della sala.

Il controllo dell'acceleratore lineare viene attraverso la “consolle di comando” situata nella sala comando esterna al bunker; questa è costituita principalmente da un monitor ad alta risoluzione, da una tastiera dedicata, da una tastiera standard e da una cabina che contiene il computer che controlla la stessa consolle. Tutti i parametri del trattamento (dose, tempo, geometrie ed altro) e lo status dell'acceleratore (beam on oppure beam off) sono visibili sul monitor. Attraverso la tastiera dedicata l'operatore può eseguire diversi comandi, per esempio, iniziare l'irradiazione o interromperla, abilitare o disabilitare i movimenti del linac attraverso una

chiave, interrompere l'energia di tutto il sistema in caso di emergenza. I pulsanti di emergenza che interrompono l'irradiazione e bloccano la macchina sono localizzati all'interno della sala di trattamento e di comando.

Eventuali problemi legati all'acceleratore sono visualizzati attraverso gli interlocks, i quali permettono di eseguire il trattamento solo se viene risolto il problema che segnalano. Il sistema di interlocks è stato sviluppato per la protezione del paziente, della macchina e degli operatori; in considerazione della protezione per i pazienti, include un controllo sul dose rate, energia del fascio, simmetria del fascio, dose ecc. [4].

Nella testata del linac è inserito un sistema di centratura, che è in grado di provvedere alla proiezione di un centratore luminoso, con le stesse caratteristiche geometriche del fascio radiante (centro, divergenza, ecc.) e di un telemetro per il controllo della DPS (Distanza Fuoco Pelle). Oltre a questo, viene utilizzato anche un sistema di centratura mediante laser. I dispositivi per l'emissione del fascio laser sono posizionati sulle pareti del bunker, sono solitamente tre e proiettano il raggio lungo l'asse verticale e orizzontale del lettino, in corrispondenza con l'asse cranio-caudale e latero-laterale del paziente. I tre laser devono necessariamente incrociarsi in un punto, identificato come isocentro del linac (100 cm), in modo da avere, ovviamente, la perfetta corrispondenza con il centratore luminoso. L'utilità dei laser è quella di poter verificare il corretto posizionamento del paziente, attraverso la verifica dell'allineamento dei punti di centraggio su ogni lato e la loro corrispondenza con i relativi reperi dei

SIR.

Solitamente, i laser possono essere accesi con i comandi posti sul lettino o dai telecomandi dell'acceleratore, mentre lo spegnimento è temporizzato per salvaguardarne il funzionamento nel lungo periodo. Anche i laser sono accessori soggetti a controlli di qualità periodici che ne verificano l'esatta convergenza all'isocentro [1].

1.4.2 COMPONENTI DELL'ACCELERATORE LINEARE

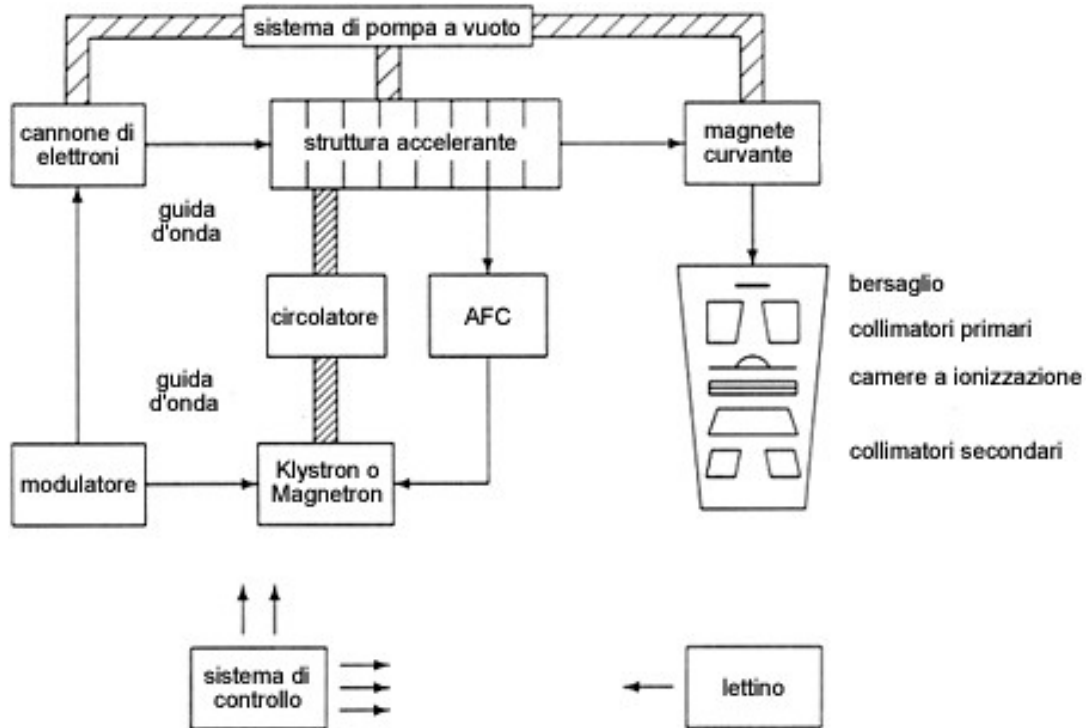


Figura 3 : Schema dei componenti del linac

MODULATORE

La componente che fornisce energia al linac è detta modulatore, esso è composto da un trasformatore che innalza la tensione della corrente in entrata della rete in un range che va da 20 a 50 kilovolt. La corrente alternata deve essere trasformata in corrente continua da un circuito di raddrizzamento (ponte a diodi). L'impulso fornito dal modulatore alle altre componenti dell'acceleratore si ripete con periodicità nell'ordine dei microsecondi, ha una differenza di potenziale nell'ordine dei kilovolt e un elevato flusso di corrente nell'ordine dei 100 Ampere. Tale componente può essere installata all'interno del bunker, solitamente lontano dal linac per questioni di sicurezza del paziente e dell'operatore, in

caso di eventuali problematiche di natura elettrica, si trova quindi nella zona tecnica posteriore al gantry insieme alle altre componenti, o anche esternamente alla sala di trattamento. Per lo stesso motivo di sicurezza il modulatore possiede diversi sistemi di controllo e di gestione atti a monitorizzare il corretto funzionamento [1] [4].

APPARATO DI RADIOFREQUENZA

Gli elettroni vengono accelerati all'interno della sezione acceleratrice per mezzo di potenti campi elettrici indotti nelle cavità di risonanza della sezione stessa dalla radiofrequenza (RF) ovvero, un flusso di onde elettromagnetiche nello spettro delle microonde, che vengono generate e amplificate con una frequenza della banda "S" e una potenza di circa 5 MW impulsivi dall' apparato di radiofrequenza del linac. Esistono essenzialmente due tipi di apparecchiature nei circuiti di RF dei linac: il magnetron e il klystron; tubi a vuoto che attraverso l'accelerazione e il frenamento degli elettroni immersi in campi elettrici e magnetici, cedono energia producendo microonde.

Il magnetron (rappresentato nella Figura 4) è una speciale valvola termoionica composta da una camera sottovuoto all'interno di un cilindro di rame che funge da anodo. Nello spessore dell'anodo sono ricavate delle camere di risonanza collegate con lo spazio centrale attraverso delle fessure; la grandezza delle camere stabilisce la frequenza del magnetron, ovvero, la frequenza delle microonde generate. Al centro è presente un catodo in tungsteno che genera elettroni e mantiene una differenza di potenziale con l'anodo; perpendicolare a questo campo elettrico, generato tra catodo e anodo, insiste un campo magnetico creato da un magnete permanente.

Per grandi linee, gli elettroni prodotti vengono spinti verso l'anodo con una

traiettoria spirale a causa dell'azione del campo magnetico. Nei pressi delle fessure comunicanti con le cavità di risonanza, gli elettroni, riuniti in piccoli fasci, iniziano a vibrare tra un bordo e l'altro della fessura, decelerando e producendo una radiofrequenza ad elevata potenza. Queste microonde sono convogliate in una guida d'onda, di sezione rettangolare, che è caratterizzata da una dimensione ed una geometria specifica, in relazione alle caratteristiche della radiofrequenza. La guida d'onda trasferisce le microonde dai generatori/amplificatori alla sezione acceleratrice. Va sottolineato che il magnetron è un generatore di radiofrequenza e non un amplificatore; il suo limite è quello di non mantenere la coerenza del segnale in frequenza, ampiezza e fase quando subisce dilatazioni delle strutture di rame dovute all'eccessivo riscaldamento generato dal processo.

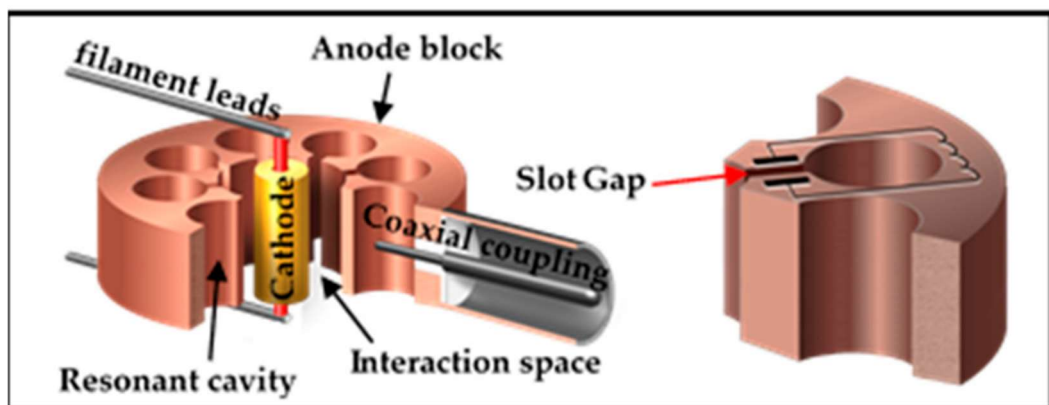


Figura 4 : Magnetron

Il klystron (rappresentato nella Figura 5) non è un vero e proprio generatore di microonde, ma un amplificatore di frequenza. Le microonde sono generate da oscillatori allo stato solido, sempre con frequenza nella banda "S", ma con una vasta potenza, di circa 300 watt. Queste sono trasferite al klystron che ne innalza la potenza fino a valori che oscillano intorno ai 5 megawatt. Esso ha la caratteristica di mantenere la

coerenza del segnale amplificato e quindi ha il vantaggio di poter essere esattamente controllato in frequenza, ampiezza e fase. Nel klystron, un fascio di elettroni emessi dal catodo di un cannone elettronico, è iniettato in una prima cavità risonante. Il fascio elettronico è mantenuto focalizzato da un campo magnetico parallelo e trasferito attraverso un tubo di passaggi (drift tube) ad una seconda cavità contenente l'anodo. Durante il passaggio del drift tube, il fascio subisce una modulazione di velocità da parte del segnale entrante e proveniente da un generatore di microonde a bassa potenza. Entrando nella seconda cavità, alla modulazione di velocità si aggiunge una modulazione di densità, si formano cioè dei pacchetti di elettroni addensati. Quest'ultimi inducono la formazione di onde stazionarie alla stessa frequenza di quelle in entrata, ma con un'intensità notevolmente maggiore. In pratica, la variazione di energia cinetica (decelerazione) e di densità indotta dai campi elettromagnetici, viene trasformata, in prossimità della seconda cavità (catcher), in energia sotto forma di microonde di elevata potenza.

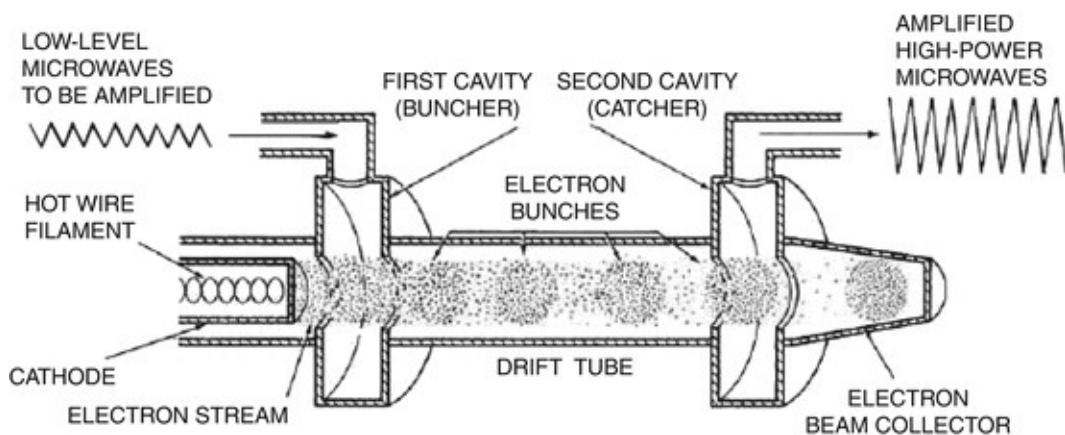


Figura 5 : Klystron

Entrambe le apparecchiature devono essere raffreddate a causa della trasformazione dell'energia acquisita dagli elettroni nei campi elettromagnetici in calore e non solo in microonde. Ad esempio, il klystron dissipa in calore il 50% dell'energia impiegata per amplificare la RF. Questo, infatti, oltre ad essere raffreddato dal circuito del linac, mantiene il catodo a bagno d'olio.

Le microonde ad alta energia in uscita sono convogliate nella guida d'onda, che le trasferisce dai generatori/amplificatori alla sezione acceleratrice. Due ordini di problemi sono legati al trasporto della RF nella guida d'onda: il primo prevede la possibilità che si generino onde riflesse, il secondo quella che si propagano forti correnti elettriche. Per risolvere il primo inconveniente, sulla guida d'onda, all'interno del drive stand (struttura contenente diversi componenti che, di solito, non sono installati all'interno ma posteriormente al gantry), è installato il circolatore, un'apparecchiatura che provvede a smorzare le onde di radiofrequenza riflesse in un dispositivo chiamato "carico ad acqua" che ne assorbe tutta l'energia, evitando così che questa radiofrequenza riflessa, danneggi i generatori di microonde. Per prevenire il secondo problema, un sistema mantiene un gas dielettrico a pressione nella guida d'onda; la funzione del gas è quella di fungere da isolante, per evitare la propagazione di queste correnti indotte dalla RF nella guida d'onda stessa.

Alle estremità della guida d'onda, sia verso il generatore di RF che verso la sezione acceleratrice, ci sono delle "finestre" in ceramica-berillio trasparenti alle microonde che impediscono la perdita di pressione o la fuoriuscita del gas mantenendo il vuoto nella sezione e nei generatori di microonde [1] [4].

SEZIONE ACCELERATRICE

Nel caso dei linac per uso clinico la sezione acceleratrice, è la componente dell'acceleratore lineare nella quale avviene l'accelerazione delle particelle cariche, soprattutto elettroni. Essa equivale ad un "tubo" dove una o più pompe ioniche mantengono un vuoto spinto, rimuovendo le molecole che potrebbero eventualmente formarsi e che interferirebbero con l'accelerazione dei pacchetti elettronici. Le particelle vengono attratte dagli elettrodi delle pompe ioniche ai quali è applicata una differenza di potenziale sufficiente a sottrarre le molecole.

Gli elettroni sono prodotti da un catodo (gun) per effetto termoionico, la corrente applicata a quest'ultimo non è continua, bensì pulsata, in accordo con l'impulso di radiofrequenza proveniente dall'apparato che genera RF; in questo modo gli elettroni vengono iniettati nella sezione divisi in pacchetti che verranno poi accelerati singolarmente. Il pacchetto elettronico non può essere accelerato solo dalla differenza di potenziale applicata tra anodo e catodo, per questo motivo vengono utilizzate le onde di radiofrequenza.

Le microonde entrano nella sezione acceleratrice attraverso una finestra di ceramica-berillio, un materiale molto resistente, affinché possa sopportare la pressione del gas contenuto nella guida d'onda e la pressione negativa del vuoto spinto della sezione, pur risultando "trasparente" alla radiofrequenza.

Esistono due tipi di sezioni acceleratrici: una che utilizza la radiofrequenza a onda stazionaria (onda di RF generata da due onde uguali e contrarie), che ha una conformazione interna a cavità di risonanza che non prevede elettrodi; l'altra, utilizza la RF a onda viaggiante e necessita, all'interno della sezione, di una serie di elettrodi.

Gli elettrodi e le cavità di risonanza cambiano la polarità per mezzo della RF, con una velocità di inversione che è pari alla frequenza delle

microonde. In questo modo il pacchetto di elettroni si trova sempre in una situazione di accelerazione, spinto dall'elettrodo o dalla zona del campo elettrico, con polarità negativa, attratto da quello con polarità positiva.

La focalizzazione degli elettroni, che tendono ovviamente ad allontanarsi, è mantenuta all'interno della sezione acceleratrice da un campo magnetico generato da un solenoide posto intorno alla sezione stessa [1] [4].

GUN E SOLENOIDE

Strutture comuni alle due sezioni acceleratrici sono il gun e il solenoide.

Il gun è il sistema di iniezione degli elettroni all'interno della sezione acceleratrice. Essenzialmente, è un dispositivo con un filamento che emette elettroni per effetto termoionico, quando viene applicata una differenza di potenziale; può essere un diodo o un triodo. Il diodo è composto da un filamento in tungsteno (catodo) e da un anodo perforato. La differenza di potenziale applicata tra anodo e catodo, fa sì che la nuvola elettronica generata dal catodo venga accelerata verso l'anodo e oltrepassandolo perché perforato, venga iniettata nella sezione acceleratrice. Nel triodo esiste una terza componente, una griglia, interposta tra anodo e catodo, alla quale è applicata una tensione attraverso la quale si può modulare il flusso elettronico che deve essere iniettato nella sezione per l'accelerazione.

Il solenoide è un elettromagnete disposto lungo l'asse maggiore della sezione acceleratrice, con il compito di generare un campo magnetico capace di garantire la focalizzazione del pacchetto di elettroni in accelerazione che, essendo di carica negativa, tendono ad allontanarsi tra loro [4].

CIRCUITO DI RAFFREDDAMENTO

Un'importante accessorio presente nei linac, è rappresentato dal circuito di raffreddamento; questo provvede a mantenere la macchina ad una temperatura di esercizio ideale (solitamente circa 40°). Il processo di raffreddamento diviene necessario in quanto, molta dell'energia impiegata dai vari componenti, è dissipata in calore. Il klystron ad esempio, dissipa in calore gran parte dell'energia impiegata per amplificare la RF, così come il magnetron genera molto calore durante il suo funzionamento o anche il target è soggetto a riscaldamento in seguito alla trasformazione dell'energia cinetica degli elettroni in calore per circa il 99%, e in raggi X per circa l'1%.

Il liquido di raffreddamento (acqua distillata con aggiunta di additivi chimici) che circola nel linac è separato dalla rete cittadina, questo perché l'acqua della rete non è deionizzata e decalcificata e “inquinerebbe” quella del circuito interno. Quest'ultima è utilizzata per raffreddare il circuito interno, attraverso uno scambiatore di calore sistemato nello stand o nella zona tecnica. Un serbatoio e una pompa provvedono al rifornimento e alla circolazione del liquido del circuito del linac [4].

TESTATA

Nella testata (Figura 6) si trovano molti componenti impiegati per il trasporto degli elettroni, per la produzione delle radiazioni, per la collimazione del fascio e per monitorizzare l'output del linac: il bending, il target, il collimatore primario, la lamina di diffusione, le camere a ionizzazione, il collimatore secondario e il collimatore multi-lamellare [4].

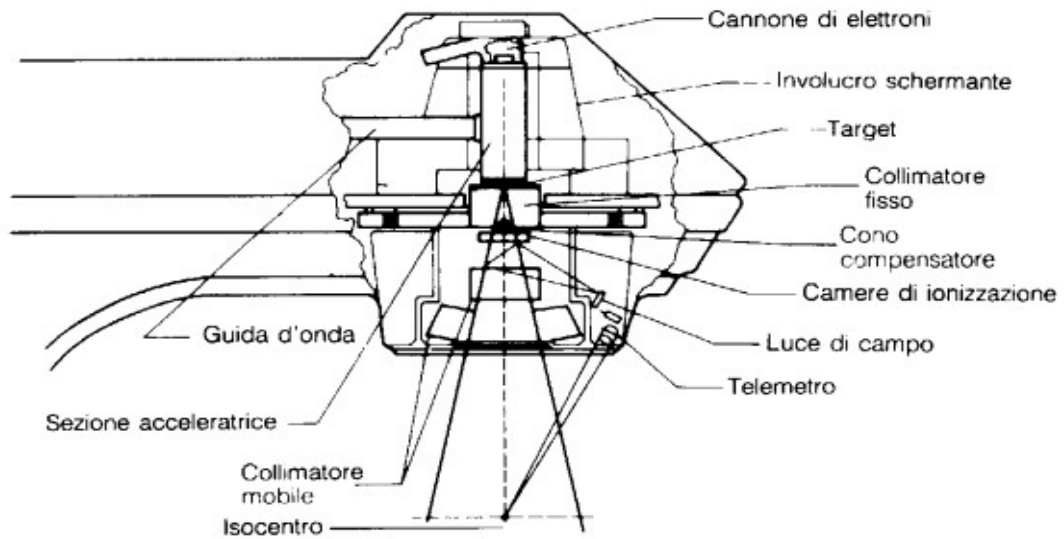


Figura 6 : Testata del linac

BENDING

La sezione acceleratrice è ortogonale alla direzione del fascio, pertanto essa necessita del “bending” il quale, costituito da diversi magneti, ha la funzione di indirizzare gli elettroni verticalmente. I bunchers di elettroni accelerati, all'estremità della sezione acceleratrice, vengono deflessi da elettromagneti, in modo tale da uscire perpendicolari al piano del lettino di terapia. Questa deflessione avviene in modi diversi nei diversi linac, ad esempio, nella Varian Medical System, la deflessione è di 270° e avviene per mezzo di tre elettromagneti che curvano il fascio di elettroni ognuno di 90° . Nei linac dell'Elekta, invece, la sezione acceleratrice non è parallela all'asse di rotazione del gantry, ma ha un'inclinazione di circa 22° ed i magneti fanno compiere al fascio una serie di deflessioni (dette “a slalom”), per poi uscire perpendicolarmente. Queste deflessioni oltre ad essere indispensabili per rendere il fascio perpendicolare al lettino e quindi utilizzabile, migliorano l'omogeneità

energetica degli elettroni; infatti, quelli con velocità diverse subiscono deflessioni che li portano fuori dalle traiettorie utilizzabili [1] [4].

TARGET

Il linac per poter produrre fotoni, necessita del “target”, il quale è costituito da una lamina sottile di tungsteno, posta alla fine del bending. Il fascio di elettroni accelerati colpisce questa lamina di tungsteno e, in tal modo, vengono emessi i fotoni a spettro continuo con energia massima pari a quella degli elettroni ad energia media a circa 1/3. Questo effetto viene definito di “bremsstrahlung” (frenamento), e consiste nella produzione di fotoni X a spettro continuo quando, particelle cariche accelerate (come gli elettroni), urtano contro i nuclei degli atomi di un bersaglio metallico (come il tungsteno). Gli elettroni subiscono, in prossimità dei nuclei degli atomi del target, deflessioni che causano una perdita di energia sotto forma di radiazione X.

La direzione di emissioni di fotoni dipende dall'energia cinetica degli elettroni incidenti; per le energie nell'ordine di mega elettronvolt, l'emissione avviene con un angolo di 0° .

Lo spettro dei fotoni emessi dipende dall'energia degli elettroni incidenti, dal numero atomico del materiale di cui è composto il target e dal suo spessore. Per massimizzare la resa del target nella produzione di fotoni, questo deve avere un numero atomico elevato e uno spessore calcolato in base all'energia degli elettroni. È per questo motivo che alcuni linac hanno due target, che vengono inseriti in base alla energia dei fotoni che devono essere prodotti; il target può essere inserito e disinserito nel caso si vogliano produrre fotoni o elettroni rispettivamente [4].

La distribuzione dell'energia del fascio è descrivibile con una curva gaussiana dove, nella parte centrale, il fascio è più energetico e nella parte

laterale lo è meno; il flattening filter e una struttura metallica di forma conica con un profilo calcolato per attenuare il fascio nella parte centrale e meno in periferia, così da rendere pressoché piatto il profilo di dose. I linac più recenti possono emettere fasci di fotoni senza il filtro omogeneizzatore. Questi fasci, detti “flattening filter free” (FFF), non sono omogenei, ma hanno una energia e una intensità notevolmente maggiore nella parte centrale, che va attentamente considerata nelle caratterizzazioni dosimetriche, ma con il vantaggio di possedere elevatissimi ratei di dose, nell'ordine delle 2000 UM/min [1].

CAMERE MONITOR O A IONIZZAZIONE

Sono due, piatte ed indipendenti e a loro volta, suddivise in semi cilindri. Esse intercettano il fascio in modo perpendicolare e il gas contenuto al loro interno viene ionizzato al passaggio delle radiazioni. Alle camere monitor è applicata una differenza di potenziale così da generare una corrente proporzionale all'intensità di dose del fascio.

La prima camera, posta superiormente, è tarata per interrompere l'irradiazione alla dose prescritta; la seconda è tarata ad una dose maggiore, di solito del 10%, ed interviene in caso di mancato funzionamento della prima. Le camere a ionizzazione semicilindriche captano eventuali differenze di dose indice di asimmetria del fascio. Il segnale delle camere è anche utilizzato come feedback per il sistema di alimentazione del linac allo scopo di mantenere costante l'energia del fascio.

È importante che le camere a ionizzazione siano, per quanto possibile, isolate dalla temperatura e dalla pressione esterna o, quantomeno, che questi parametri siano tenuti costantemente sotto controllo poiché possono influenzare la rilevazione dosimetrica delle camere stesse. Generalmente sono tarate in modo tale che una unità monitor (UM) corrisponda a 1 cGy.

L'UM indica l'unità di misura della dose emessa dai linac, così chiamate perché misurate dalle camere a ionizzazione che venivano anche chiamate "monitor" [4].

COLLIMATORI PRIMARI, SECONDARI E TERZIARI

I collimatori primari, secondari e terziari hanno la funzione di indirizzare e collimare il fascio.

I collimatori primari sono fissi, solitamente in tungsteno posizionati inferiormente al target.

I collimatori secondari, invece, sono formati da due coppie contrapposte di jaws in tungsteno, con la funzione di modificare le dimensioni del fascio, creando campi di forma quadrata o rettangolare, solitamente sono asimmetrici, cioè possono muoversi indipendentemente l'uno dall'altro ed avere distanze differenti dal centro del fascio. Il profilo dei collimatori è "focalizzato", cioè possiede la stessa inclinazione della divergenza del fascio per limitare l'effetto della penombra geometrica.

I collimatori terziari sono utilizzati in base alle necessità e possono essere applicati sotto la testata (collimatori per stereotassi o limitatori per gli elettroni) [4].

Il collimatore multi lamellare (multi-leaf collimator, MLC) è un dispositivo costituito solitamente da tungsteno, in grado di conformare il fascio di radiazioni. È costituito da coppie di lamelle, opposte, mobili ed indipendenti in grado di modulare il profilo del fascio secondo le tre dimensioni dello spazio, adattandolo alla forma del bersaglio. Il numero delle lamelle può variare da 52 a 160 ed il loro spessore dal centimetro a pochi millimetri in base ai modelli: solitamente, il MLC standard prevede 80 lamelle, mentre il micro multi-leaf ne prevede 120. Il

MLC può essere montato nella testata superiormente ed inferiormente ai collimatori secondari in base ai modelli di acceleratore, oppure aggiunto esternamente sul supporto dedicato. Dal 1965, anno in cui il primo MLC è stato utilizzato ad oggi, questo dispositivo è nettamente migliorato, tanto da essere diventato standard nei moderni linac.

Caratteristica di cui si deve tener conto in ogni caso è il diverso fattore di trasmissione al di sotto del collimatore multi-lamellare che, per le sue caratteristiche strutturali lascia passare percentuali di dose diverse a seconda delle zone [1] [4].

1.4.3 PRINCIPI DI FUNZIONAMENTO

Ricapitolando, le fasi fondamentali che consentono l'accelerazione degli elettroni sono:

- Emissione del pacchetto elettronico da parte del gun
- Impulso dal modulatore al sistema RF per generare e amplificare le microonde
- Iniziale accelerazione dovuta alla tensione applicata al gun
- Immissione della radiofrequenza proveniente dal klystron o dal magnetron nella sezione acceleratrice, attraverso la guida d'onda
- Induzione dei campi elettrici alternati all'interno delle cavità di risonanza della sezione per l'accelerazione di ogni singolo pacchetto di elettroni
- Il monitoraggio della dose e la simmetria del fascio viene effettuata attraverso il passaggio delle radiazioni nelle camere monitor che forniscono un feedback immediato ai sistemi computerizzati, per

mantenere la stabilità del fascio e interrompere l'erogazione quando viene raggiunta la dose prescritta

- I fasci di fotoni e di elettroni vengono poi collimati e conformati dai sistemi di collimazione presenti nella testata del linac di cui si è parlato in precedenza.

Come si può immaginare, il flusso dell'operatività del linac, quindi tutti gli impulsi elettrici, devono essere sincronizzati per ottimizzare il rendimento dell'accelerazione. A questo provvede un sistema computerizzato di controllo della tempistica dei segnali elettrici, che garantisce l'innesco di tutti gli impulsi con la giusta frequenza. In questo modo gli eventi si susseguono con una sequenza per il buon rendimento della macchina [1].

1.5 TREATMENT PLANNING SYSTEM (TPS)

Ad oggi l'impostazione di un piano di trattamento avviene utilizzando sistemi di calcolo elaborati (TPS, Treatment Planning System) che lavorano su ricostruzioni tridimensionali dell'anatomia del paziente tramite l'utilizzo di immagini tomografiche, di risonanza magnetica e di PET. Su queste immagini la neoplasia è ben visibile ed il trattamento viene impostato direttamente sul TPS.

Le immagini ottenute tramite la TC di centraggio, vengono inviate a questo sistema costituito da una workstation dotata di un particolare software, utilizzato per ricreare le condizioni di un trattamento radioterapico. Esso contiene tutta una serie di dati quali i parametri inerenti al fascio di radiazioni prodotti dalle apparecchiature, i profili di dose e le curve di assorbimento in profondità.

I dati di ingresso si riferiscono: alle immagini provenienti dalla TC, a quelli riguardanti il fascio di radiazioni (intensità, tipo di energia, ampiezza ed orientamento), alle sezioni corporee disegnate. L'unità centrale di calcolo (CPU) ha il compito di coordinare ed elaborare tutte le informazioni ricevute, integrando quelle diagnostiche con quelle cliniche, fisiche e biologiche. Il sistema computerizzato tridimensionale (3D treatment planning system) gestisce tutte le informazioni atte a convogliare sul volume bersaglio, la dose più appropriata di radiazioni, al fine di raggiungere lo scopo clinico, salvaguardando il più possibile gli organi sani. L'associazione del set di immagini ad una tabella di conversione di numeri Hounsfield consente al sistema di assegnare ad ogni voxel il corrispettivo valore di densità di ogni piccola sezione corporea analizzata, su tutto il volume irradiato. Il sistema tridimensionale permette l'utilizzo di ricostruzioni 3D, avvalendosi di un apposito algoritmo di calcolo, che tiene conto, in termini volumetrici, del PTV in relazione alle altre strutture. La pianificazione effettuata con un sistema 3D, consente di visualizzare ogni singolo volume e di analizzarlo nei suoi rapporti spaziali con volumi adiacenti; in questo modo è possibile ottenere visivamente, la disposizione dei fasci e la loro configurazione geometrica, anche nei casi di tecniche non convenzionali (fasci non complanari).

L'elaborazione del piano di trattamento, passa attraverso verifiche e comparazioni con piani rivali e con valutazioni di isodosi diverse, ottenute su piani obliqui, sagittali e coronali. Il sistema è in grado di soppesare piani differenti, offrendo la possibilità al fisico sanitario e al radioterapista, di adottare quello più efficace, per ogni singolo caso [1].

1.6 RADIOTERAPIA GUIDATA DALLE IMMAGINI (IGRT)

“A definition of Image Guided Radiotherapy (IGRT) is to improve the precision of radiotherapy by imaging the target and/or normal structures just before or during treatment, and if indicated using this information to adapt the treatment...”

Marcel Van Herk, Acta Oncologica 2009

La radioterapia guidata dalle immagini (IGRT, *Image Guided Radiation Therapy*), è nella sua accezione più comune, una tecnica basata sull'acquisizione di immagini radiologiche del paziente direttamente in sala di trattamento, tesa alla minimizzazione, ad ogni seduta, dell'errore derivato dall'incertezza nella localizzazione del bersaglio da irradiare definendo così gli organi sani limitrofi da preservare [6].

I sistemi di verifica della localizzazione del volume bersaglio sono stati applicati nel corso di un trattamento radioterapico: le immagini portali a megavoltaggio acquisite su un sistema elettronico (Electronic Portal Imaging Device, EPID) hanno rappresentato, e rappresentano tutt'ora in certe situazioni, lo standard di verifica del trattamento. Si tratta tuttavia di valutazioni bidimensionale che forniscono informazioni limitate con una scarsa accuratezza di immagine, soprattutto nei confronti dei tessuti molli in cui i reperi ossei vengono utilizzati come surrogato per la localizzazione della lesione tumorale.

Successivamente, la ricerca tecnologica ha sviluppato tecniche di verifica volumetriche 3D, o ancora più recentemente 4D, permettendo una diretta visualizzazione del target, un confronto diretto con la TC di pianificazione e quindi un'ottimizzazione del trattamento (riduzione degli errori set-up, verifica della necessità di ripianificazione). In quest'ottica si è sviluppata la

più moderna Radioterapia Guidata dalle immagini, definita dall'acronimo IGRT (Image Guided Radiotherapy).

Sono quindi comprese tutte quelle soluzioni tecniche che, attraverso la visualizzazione diretta o indiretta del tumore, tramite l'acquisizione di immagini di verifica prima della seduta di trattamento, permettono di identificare, quantificare ed eventualmente correggere gli errori correlati al set up e all'organ motion con una migliore ed accurata localizzazione del target, prerequisito essenziale per l'applicazione di tecniche radioterapiche conformazionali ad alto gradiente di dose.

Uno dei primi autori ad introdurre il concetto di "errore ed incertezza geometrica" nell'ambito di un trattamento radioterapico è stato Van Herk che ha definito una precisa nomenclatura: si definisce "errore" tutto ciò che comporta una differenza tra il trattamento pianificato e il trattamento somministrato; e si definiscono "incertezze" gli errori non prevedibili, quantificabili dalla variazione standard .

Le componenti chiave di qualsiasi sistema IGRT sono rappresentate da [7]:

- Un sistema di acquisizione di immagini con adeguata definizione
- Un set di immagini di riferimento per il confronto
- Un software per il match di confronto tra immagini di riferimento e TC di planning
- Un protocollo che definisca il metodo di correzione

1.6.1 PRINCIPALI SISTEMI DI IGRT

SISTEMI A IMMAGINE PORTALE ELETTRONICA (MV EPI O KV EPI)

Sono i sistemi che si avvalgono di immagini portali per lo più ortogonali prodotte dalla sorgente del linac. In questo contesto ciò che viene valutato sono essenzialmente le strutture ossee (utilizzate come surrogato della localizzazione del volume bersaglio) per cui ciò che viene eventualmente corretto è l'errore di set up.

SISTEMI A IMMAGINE TOMOGRAFICA CONICA AD ALTA (MEGAVOLT) E BASSA (KILOVOLT) ENERGIA (MV-KV CBCT)

Nell'ambito dei sistemi di verifica con immagini tridimensionali, la CBCT è la modalità di IGRT più diffusa, con diverse soluzioni commerciali disponibili.

La CBCT utilizza come sorgente un tubo radiogeno a raggi X a bassa energia (kV) o ad alta energia (MV). Per i primi, la sorgente kV ed il detettore d'immagine sono montati sul linac; quando è in funzione entrambi sono estratti: la sorgente genera raggi X che vengono proiettati come rappresentazioni planari sopra la piastra del detettore, sul lato opposto del lettino di trattamento. Le immagini sono catturate ad ogni grado di rotazione, raccogliendo così un intero volume per un totale di 360 o più proiezioni in un minuto circa.

Nei sistemi a Megavoltaggio invece non è presente la sorgente radiogena in quanto il pannello detettore riceve il fascio direttamente dalla sorgente dell'acceleratore al fine di acquisire una serie di proiezioni 2D che sono quindi ricostruite in 3D in modo tale da poter essere confrontate con quelle della TC di pianificazione. Da un punto di vista della qualità delle immagini, quelle prodotte da una sorgente a kV mostrano una maggiore

risoluzione di contrasto dovuta al maggior effetto fotoelettrico dei kV, rispetto ai MV in cui prevale l'effetto Compton.

SISTEMI A IMMAGINE TOMODENSITOMETRICA (TOMOGRAFIA ELICOIDALE)

La tomografia elicoidale è una modalità di IGRT che unisce le proprietà di un acceleratore lineare ad intensità modulata (IMRT) a quelle di uno scanner elicoidale convenzionale. È costituita da un acceleratore lineare da 6 MV e da una serie di detettori ad arco montati sul gantry: il movimento rotazionale del gantry si associa al movimento traslazionale del lettino permettendo un'irradiazione continua e su campi estesi [7].

1.6.2 PROCEDURE OPERATIVE PER LE NEOPLASIE ENCEFALICHE SULL'UTILIZZO DEI SISTEMI IGRT VOLUMETRICI

A differenza di altri distretti anatomici, le strutture encefaliche non sono soggette a grandi cambiamenti di posizione interna, essendo vincolati dalle strutture ossee. L'immagine guidata si basa quindi sull'imaging delle strutture ossee. L'errore di set up è stimato essere di 3 mm utilizzando le maschere "high melting point acrylic system" come sistema di immobilizzazione, e di 5 mm per le maschere termoplastiche. È importante determinare per ogni centro l'errore di set up di popolazione in relazione al sistema di immobilizzazione utilizzato. Il calcolo e la correzione degli errori

sistematici richiede, come minimo, l'imaging off-line¹ per le prime 3 frazioni con applicazione della media degli errori per le frazioni successive. Un ulteriore imaging settimanale è utile per monitorare le tendenze nel corso di trattamento, come le modifiche di set up dovute ad un aumento di peso (ad esempio da steroidi) o alla perdita di capelli [7].

¹ La strategia off-line prevede l'acquisizione di immagini di verifica sequenziali in un numero sufficiente di frazioni iniziali per poi esaminare a posteriore i dati: i protocolli off-line mirano infatti a correggere l'errore sistematico medio senza correggere l'errore giornaliero. L'analisi statistica di questi dati permette di calcolare la media sistematica e la relativa deviazione standard della componente sistematica dell'errore set up.

2. MATERIALI E METODI

Nella prima parte di questa sezione sarà fornita una panoramica generale sulla tipologia dei pazienti reclutati, sulle caratteristiche delle apparecchiature e dei software utilizzati.

Nella seconda parte sarà descritta la procedura utilizzata e gli indicatori dosimetrici esaminati.

2.1 PAZIENTI RECLUTATI, PATOLOGIE E DOSI SOMMINISTRATE

Il presente studio è stato condotto sui piani clinici di 13 pazienti con diverse lesioni cerebrali trattate con tecnica stereotassica dal 2019 al 2022.

I pazienti sono stati sottoposti al trattamento radiante presso la SOD di Radioterapia dell'Azienda Ospedaliero Universitaria delle Marche utilizzando l'acceleratore lineare Varian TrueBeam STX (TBSTX). Alcuni piani sono stati creati appositamente per evidenziare le problematiche connesse all'utilizzo di un unico isocentro per lesioni distanti fra loro.

In Tabella 1 vengono riportati i dati relativi al numero dei pazienti, alle dosi, al volume e al diametro delle lesioni. I pazienti presi in considerazione hanno un numero di piani di trattamento compresi tra 1 e 3 e in ogni piano vengono simulati contemporaneamente fino a un massimo di 6 lesioni. Il numero di lesioni trattate dipende dalle dimensioni e dalla distanza dell'isocentro.

Le lesioni hanno un volume compreso tra $0,079 \text{ cm}^3$ e $9,939 \text{ cm}^3$ e un diametro compreso tra 0,49 cm e 3,91 cm.

Gli schemi di frazionamento utilizzati sono due:

- 18 Gy, 20 Gy e 21 Gy in una singola frazione
- 21 Gy in 3 frazioni (7 Gy ognuna).

PAZ.	PIANI	LESIONI PER PIANO	VOL. (cc)	DIAME. (cm)	FRAZ.	DOSE (Gy)	DIST. TO ISO (mm)
1	1	1	1,000	1,58	1	20	0
2	1	1	0,743	1,29	1	18	0
3	2	1	0,169	0,83	1	18	0
		1	0,088	0,60	1	18	0
4	3	1	0,684	1,27	3	21 – 18 - 20	0
		1	5,282	2,46	1	18	0
		1	0,140	0,69	1	20	0
5	1	1	0,079	0,60	3	21	0
6	1	6	0,097	0,63	1	20	41
			9,939	3,91	1	20	26
			0,048	0,49	1	20	30
			0,058	0,52	1	20	25
			0,203	0,88	1	20	38
			0,093	0,63	1	20	49
7	1	2	0,121	0,72	1	20	11
			1,961	1,83	1	20	
8	1	2	0,509	1,21	1	20	27
			3,923	2,20	1	18	
9	1	2	0,194	0,88	1	18	11
			0,084	0,64	1	18	
10	1	4	0,321	1,45	1	20	35
			0,247	1,01	1	20	67
			0,466	1,75	1	20	42
			0,602	1,97	1	20	41
11	1	3	0,058	0,52	1	20	25
			0,203	0,80	1	20	38
			0,093	0,63	1	20	49
12	1	2	0,097	0,63	1	20	41
			0,048	0,49	1	20	30
13	1	3	0,055	0,51	1	20	47
			0,292	0,95	1	20	31
			0,100	0,62	1	20	48

Tabella 1: Pazienti analizzati con indicazione del numero di lesioni presenti all'interno dei piani, schema di frazionamento, dose somministrata e distanza dall'isocentro

2.2 DESCRIZIONE SISTEMI SPECIFICI: TBSTX E EXACTRAC

L'acceleratore lineare TBSTX è dotato di un multileaf HD composto da 120 lamelle di 2,5 mm nella sezione centrale (lunga 8 cm) e di 5 mm nelle sezioni periferiche (di 7 cm ognuna) con campo massimo sagomabile di 22x40 cm². Inoltre, nel linac, è presente anche un lettino in grado di correggere l'errore di posizionamento del paziente fino a 6 gradi di libertà (3 rotazionali e 3 traslazionali).

L'ExacTrac Dynamic è un sistema di radioterapia automatizzato guidato da immagini che consente di effettuare il set up del paziente in maniera molto accurata (entro 0,5 mm e 0,5°). Durante i trattamenti di radioterapia il sistema traccia la posizione del paziente in tempo reale con la telecamera ottica superficiale e utilizza la radiografia per la verifica dell'anatomia interna. L'ExacTrac Dynamic corregge il posizionamento del paziente in caso di spostamento rispetto alla posizione pianificata e assicura che la radiazione sia diretta con precisione e accuratezza al tessuto canceroso, proteggendo le cellule sane [8].

Il sistema è composto da due sottosistemi integrati: un sistema di posizionamento ottico a infrarossi (IR) (ExacTrac) e un sistema di imaging radiografico a raggi X kV.

Il sistema a infrarossi è composto da due telecamere IR, utilizzate per monitorare i marcatori riflettenti posizionati sul casco stereotassico del paziente per agevolare la centratura iniziale (Figura 7).



Figura 7: I marcatori riflettenti sono collocati sul casco stereotassico del paziente, il tutto fa parte del sistema di posizionamento ottico

I dispositivi radiografici a kV sono costituiti da due tubi a raggi X obliqui e sono posizionati a pavimento come mostrato nella Figura 8. Mediante questo sistema è possibile ottenere radiografie di alta qualità per la verifica e la regolazione della posizione del paziente. Il controllo della posizione viene effettuato coregistrando le radiografie con le immagini di simulazione utilizzando algoritmi di fusione a 6 gradi di libertà (6D) [9].

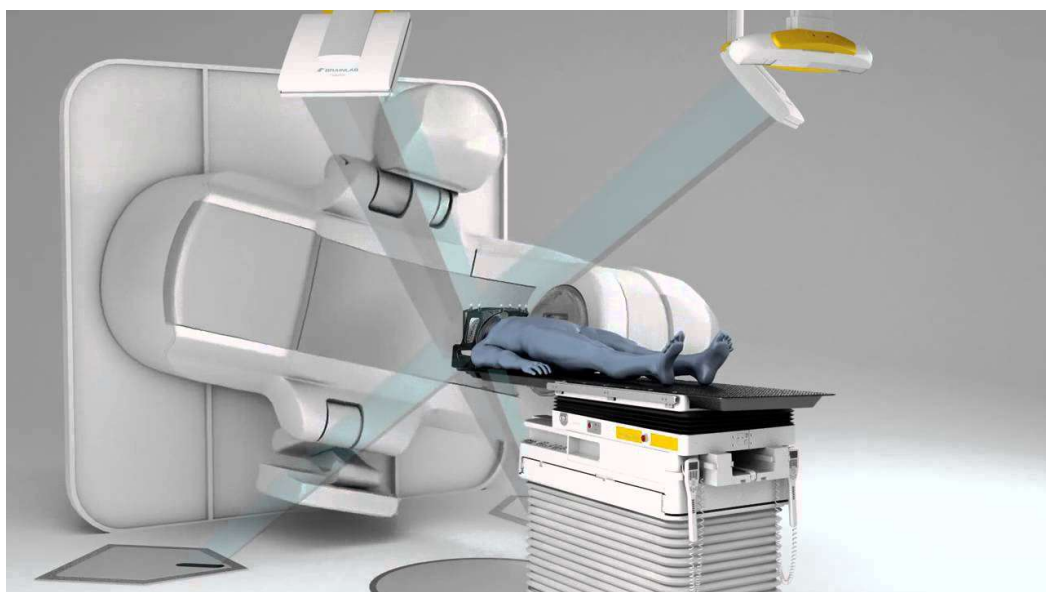


Figura 8 : I due tubi radiografici sono posizionati a pavimento, questi fanno parte del sistema di imaging a raggi X kV

2.3 PROCEDURA

I piani clinici sono stati creati tramite il software Brainlab Elements® versione 3.5. La raccolta dati dei pazienti è stata realizzata focalizzando l'attenzione sul numero delle lesioni, sui loro volumi, e sullo schema di frazionamento.

Successivamente i piani sono stati importati all'interno del sistema di pianificazione del trattamento Varian Eclipse® versione 15.6 (Figura 9), all'interno di un apposito corso creato per questa ricerca (Figura 10).

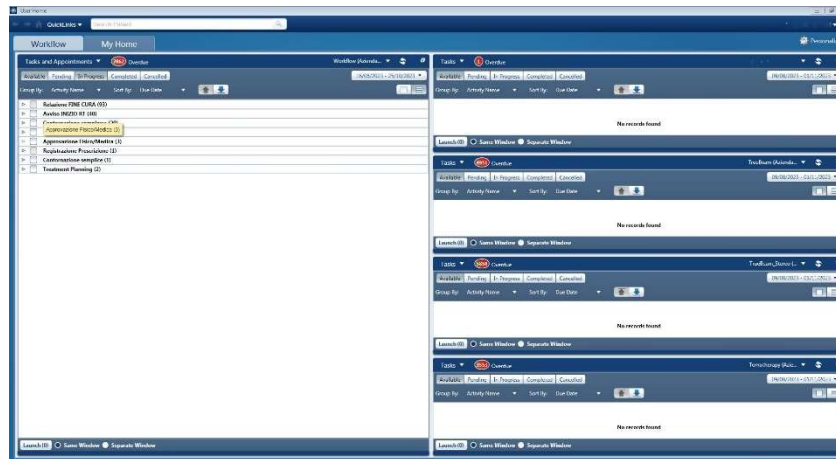


Figura 9: Varian Eclipse® versione 15.6

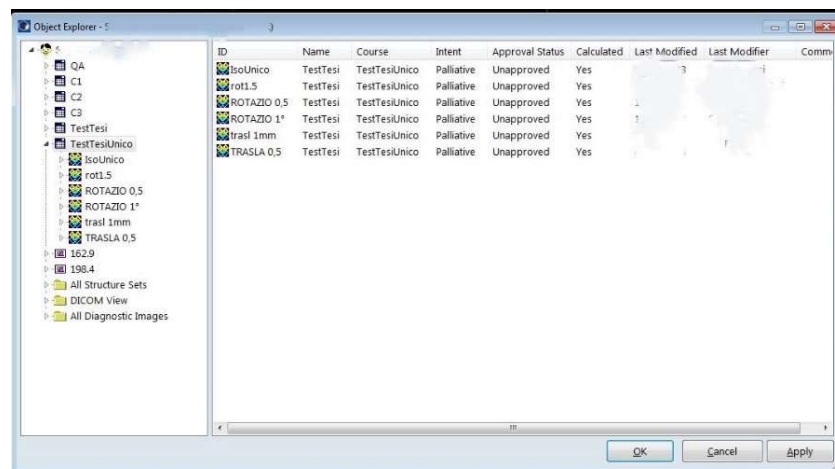


Figura 10 : Corso creato per lo studio "TestTesi"

Nel sistema Eclipse sono stati importati i piani di trattamento con relative strutture (**Errore. L'origine riferimento non è stata trovata.**), le immagini RM (Figura 12) dove è stata eseguita la contornazione e le TC di simulazione (Figura 13, Figura 14 e Figura 15).

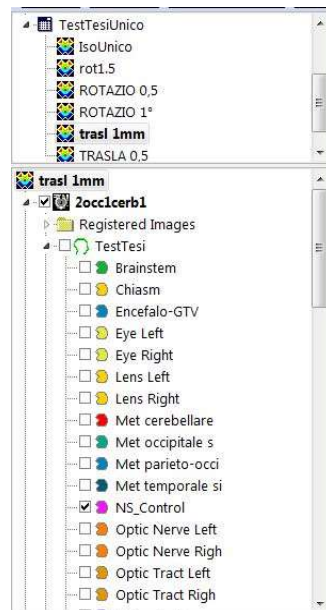


Figura 11 : Elenco di strutture



Figura 12 : RM visione sagittale



Figura 13 : Immagini TC

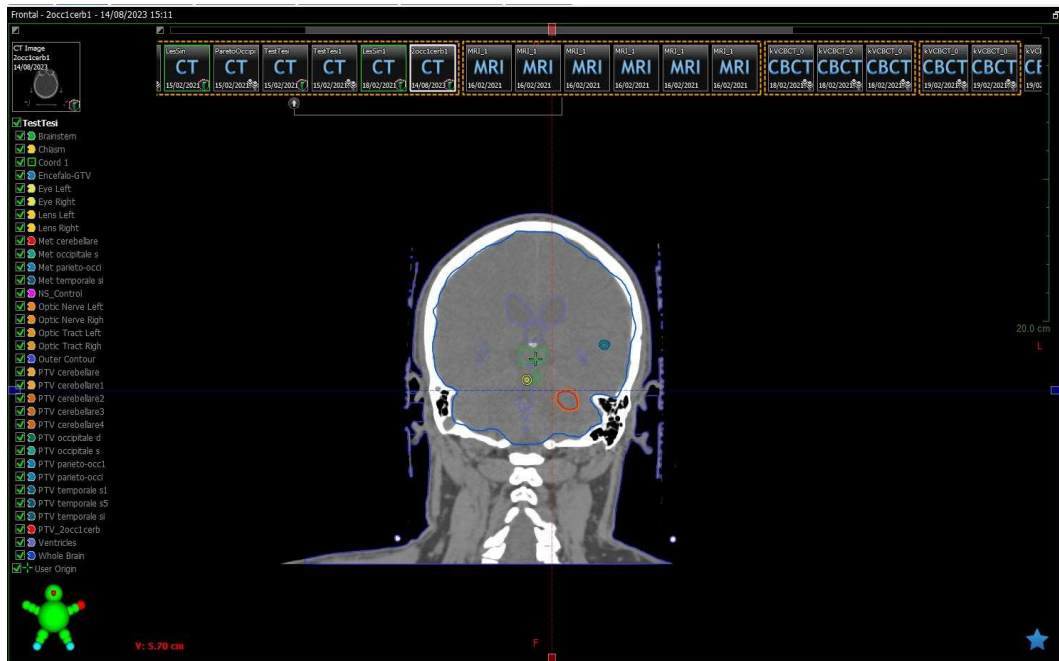


Figura 14 : TC visione coronale

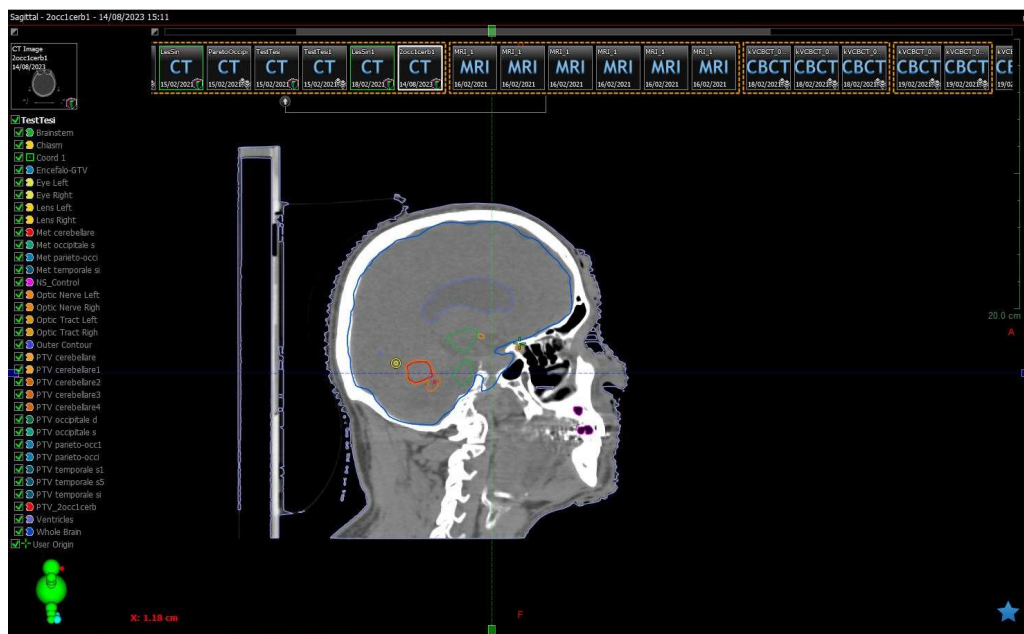


Figura 15 : TC visione sagittale

Tali piani sono poi stati calcolati attraverso l'algoritmo AcurosXB 15.6.04 (Figura 16).

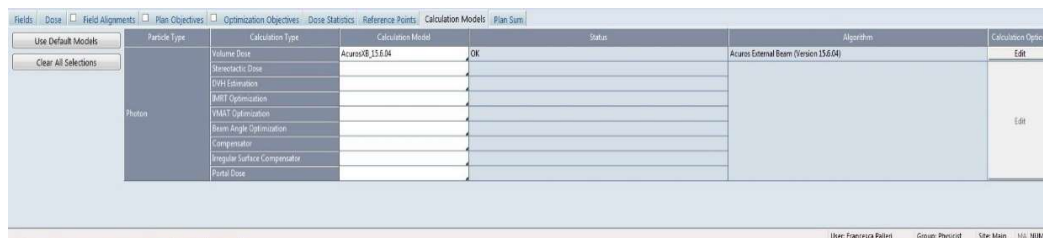


Figura 16 : Algoritmo AcurosXB 15.6.04

Lo spostamento traslazionale del paziente è stato simulato modificando la posizione della coordinata x (latero-laterale) dell'isocentro del piano di cura, mentre lo spostamento rotazionale è stato simulato attraverso la modifica dell'angolo di couch (Figura 17).

Sono stati analizzati separatamente i piani con singola lesione e con lesioni multiple, per enfatizzarne le eventuali discrepanze.

Per quanto riguarda i piani con singola lesione, sono stati eseguiti movimenti traslazionali nella direzione di $x= +0,5$ mm e $x= +1$ mm, e il movimento rotazionale di $+1^\circ$.

Per i piani con lesioni multiple sono state simulate traslazioni di $x= +0,5$ mm e $x= +1$ mm, e rotazioni pari a $+0,5^\circ$, $+1^\circ$ e $+1,5^\circ$ rispetto al piano originale.

Group	Field ID	Technique	Mach/Energy	MLC	Field Weight	Scale	Grid Size (mm)	Coll. Blk (mm)	Couch Blk (mm)	Wedge	Field X (mm)	Y (mm)	Z (mm)	Field X (mm)	Y (mm)	Z (mm)	X (cm)	Y (cm)	Z (cm)	Calculated SSD (cm)	MU	Ref. D (Gy)
1	1	ARC-I	TrueBeam_Stereo - EX-FFF	Arc Dynamic	0.169	RCG1217	20.0 CW 160.0	350.0	286.0	None	7.3	-4.1	+3.2	6.2	-3.2	+3.0	1.24	8.42	-0.63	85.5	860.0	
1	2	ARC-I	TrueBeam_Stereo - EX-FFF	Arc Dynamic	0.144	RCG1217	160.0 CCW 20.0	350.0	286.0	None	8.3	-3.9	+4.4	6.4	+2.2	1.24	8.42	-0.63	86.7	839.0		
1	3	ARC-I	TrueBeam_Stereo - EX-FFF	Arc Dynamic	0.162	RCG1217	20.0 CW 160.0	5.0	316.0	None	8.5	-3.9	+2.8	6.0	+4.0	+2.0	1.24	8.42	-0.63	86.3	865.0	
1	4	ARC-I	TrueBeam_Stereo - EX-FFF	Arc Dynamic	0.117	RCG1217	160.0 CCW 20.0	4.0	318.0	None	7.3	-4.0	+3.3	5.7	-1.7	+2.0	1.24	8.42	-0.63	86.7	723.0	
1	5	ARC-I	TrueBeam_Stereo - EX-FFF	Arc Dynamic	0.250	RCG1217	20.0 CW 160.0	350.0	350.0	None	8.7	-5.4	+3.3	7.0	-3.5	+3.5	1.24	8.42	-0.63	87.4	883.0	
1	6	SRS ARC-I	TrueBeam_Stereo - EX-FFF	Arc Dynamic	0.310	RCG1217	160.0 CCW 20.0	350.0	350.0	None	6.8	-3.4	+3.4	7.9	+2.1	+3.7	1.24	8.42	-0.63	86.7	1481.0	
1	7	ARC-I	TrueBeam_Stereo - EX-FFF	Arc Dynamic	0.146	RCG1217	340.0 CCW 200.0	4.0	10.0	None	8.6	-3.5	+5.1	8.2	+2.0	1.24	8.42	-0.63	85.5	659.0		
1	8	SRS ARC-I	TrueBeam_Stereo - EX-FFF	Arc Dynamic	0.172	RCG1217	200.0 CW 340.0	4.0	10.0	None	7.9	-2.8	+5.1	7.7	-3.7	+4.0	1.24	8.42	-0.63	86.7	1307.0	
1	9	SRS ARC-I	TrueBeam_Stereo - EX-FFF	Arc Dynamic	0.332	RCG1217	340.0 CCW 200.0	5.0	42.0	None	7.6	-3.4	+4.2	8.9	+1.7	+4.2	1.24	8.42	-0.63	84.9	1782.0	
1	10	ARC-I	TrueBeam_Stereo - EX-FFF	Arc Dynamic	0.146	RCG1217	200.0 CW 340.0	7.0	42.0	None	4.8	-3.1	+1.7	8.7	+2.7	+4.0	1.24	8.42	-0.63	86.7	680.0	
1	11	ARC-I	TrueBeam_Stereo - EX-FFF	Arc Dynamic	0.104	RCG1217	340.0 CCW 200.0	8.0	74.0	None	7.4	-3.5	+3.9	8.7	+4.0	+4.7	1.24	8.42	-0.63	84.8	840.0	
1	12	SRS ARC-I	TrueBeam_Stereo - EX-FFF	Arc Dynamic	0.238	RCG1217	200.0 CW 340.0	4.0	74.0	None	7.2	-3.5	+3.7	7.4	-2.7	+4.7	1.24	8.42	-0.63	86.7	1531.0	

Figura 17 : Caratteristiche tecniche dei campi di trattamento

Sia per i piani originali che per quelli ricalcolati con gli spostamenti dell'isocentro, si sono raccolti i seguenti valori dosimetrici relativi al target: V100%, dose media, dose minima e dose massima (Figura 18) che verranno descritte nel paragrafo successivo. Infine, sono state analizzate le differenze percentuali dei valori dosimetrici tra il piano originale e quelli con gli spostamenti simulati.

Structure	Approval Status	Plan	Course	Volume (cm ³)	Dose Coev (%)	Sampling Coev (%)	Min Dose (%)	Max Dose (%)	Mean Dose (%)	DD,Low ³ (Gy)	V100(%)
Met occipitale s	Unapproved	Isolnico	TestTestIsolnico								
PTV cervicofacciale	Unapproved	Isolnico	TestTestIsolnico								
Met temporo s	Unapproved	Isolnico	TestTestIsolnico								
PTV parieto-occ	Unapproved	Isolnico	TestTestIsolnico								
PTV occipitale s	Unapproved	Isolnico	TestTestIsolnico								
Optic Tract Right	Unapproved	Isolnico	TestTestIsolnico			0.1	100.0	101.8	88.9	121.0	106.3
PTV temporo s l	Unapproved	Isolnico	TestTestIsolnico								
PTV occipitale s l	Unapproved	Isolnico	TestTestIsolnico								
PTV parieto-occ l	Unapproved	Isolnico	TestTestIsolnico								
PTV parieto-occ l	Unapproved	Isolnico	TestTestIsolnico								
PTV vertebrale s	Unapproved	Isolnico	TestTestIsolnico								
PTV_2occl1cerb	Unapproved	Isolnico	TestTestIsolnico								
HS Control	Unapproved	Isolnico	TestTestIsolnico								
PTV temporo s l	Unapproved	Isolnico	TestTestIsolnico								

Figura 18 : Valori dosimetrici dei PTV

Per quanto riguarda i campi di trattamento, ogni piano contiene dai 4 ai 6 fasci non complanari per singola lesione e da 8 a 12 per multiple lesioni. Nelle figure 19, 20, 21 e 22 si riporta l'impostazione geometrica dei fasci nelle varie viste.

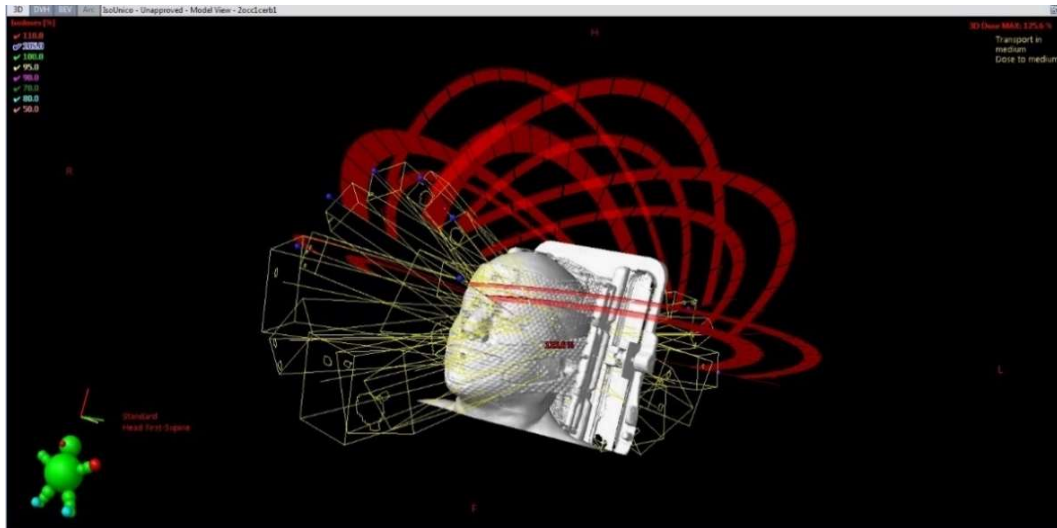


Figura 19 : Campi visione 3D

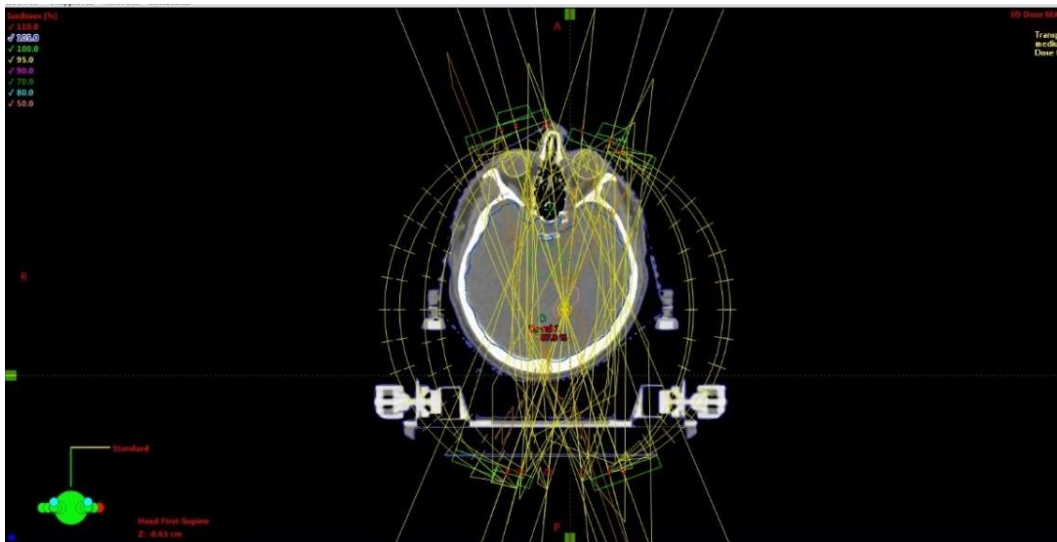


Figura 20 : Campi visione assiale

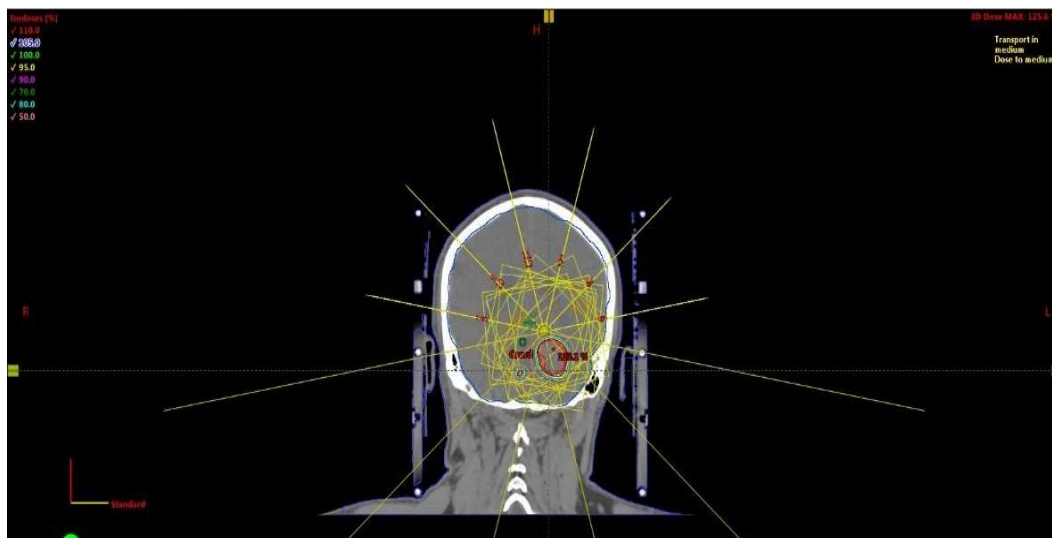


Figura 21 : Campi visione coronale

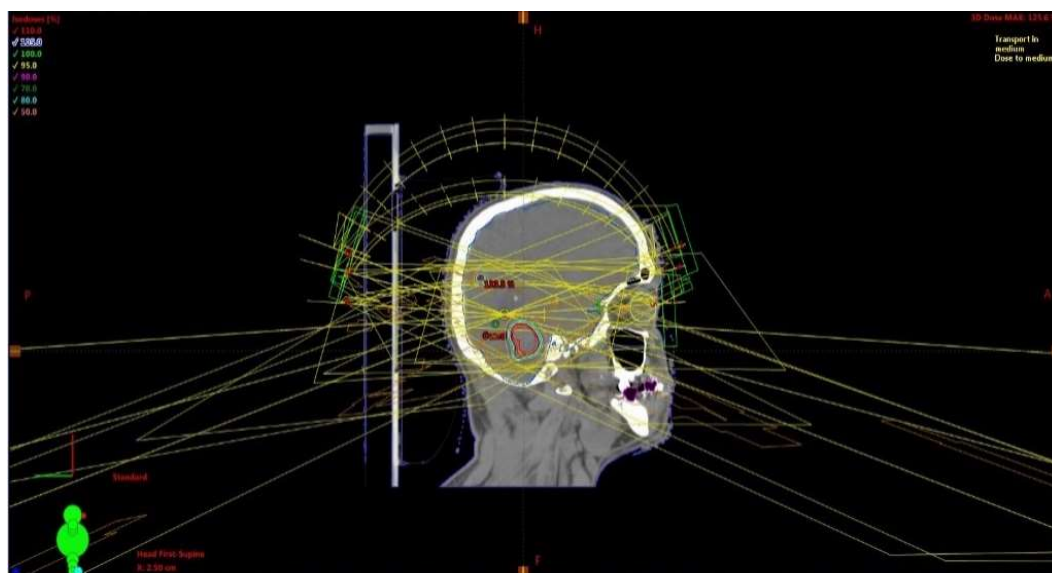


Figura 22 : Campi visione sagittale

2.4 PARAMETRI ANALIZZATI: COPERTURA TARGET E CI

I dati acquisiti inerenti alle differenze percentuali della V100%, della dose minima, media e massima, sono stati ricavati utilizzando il software Eclipse® attraverso l'istogramma dose-volume (DVH) (Figura 23).

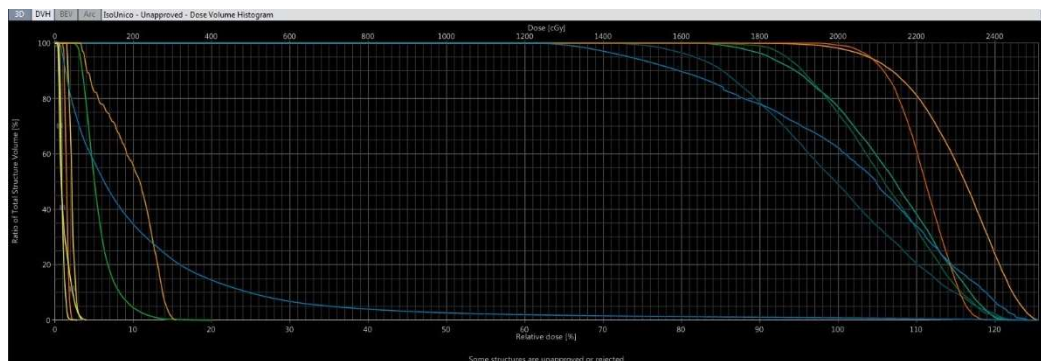


Figura 23 : DVH

La V100% è definita come l'isodose che copre il 100% del volume target.

La dose minima è la minima dose che riceve il target.

La dose massima è la massima dose che riceve il target.

Inoltre sarà analizzata la correlazione tra le differenze percentuali degli indicatori dosimetrici sia con il diametro della lesione che con il conformity index.

CONFORMITY INDEX

L'indice di conformità è una misura di quanto il volume di una distribuzione di dose radiochirurgica sia conforme alle dimensioni e alla forma di un volume bersaglio. Poiché il successo della radiochirurgia è legato all'irradiazione estremamente conforme del bersaglio, è importante un metodo accurato per descrivere questo parametro.

Nella letteratura scientifica ci sono varie definizioni dell'indice di conformità, quello utilizzato in questo studio è il seguente:

$$CI_{\text{paddick}} = \frac{TV_{PI}^2}{PI \times TV}$$

PI è il volume contenuto nell'isodose di prescrizione.

TV è il volume del target.

TV_{PI} è il volume di intersezione tra il volume target e il PI (Figura 24) [10].

Tanto più il conformity index è vicino ad 1 tanto più la dose è conformata al target.

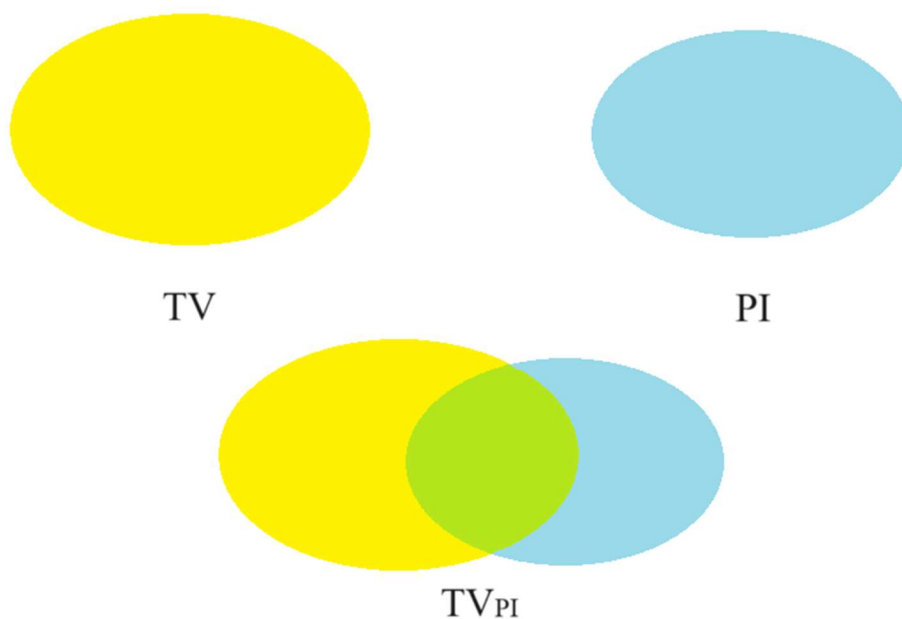


Figura 24 : TV_{PI}

L'indice di conformità dei piani selezionati in questo studio sono riportati nella Tabella 2:

PAZIENTE	CONFORMITY INDEX
1	1,32
2	1,2
3	1,35
	1,24
4	1,27
	1,18
	1,35
5	1,25
6	1,47
	1,48
	1,39
	1,62
	1,32
	1,3
7	1,27
	1,21
8	1,22
	1,13
9	1,43
	1,42
10	2,01
	1,67
	1,82
	1,67
11	1,62
	1,32
	1,3
12	1,47
	1,39
13	1,43
	1,39
	1,31

Tabella 2 : CI dei pazienti analizzati

3. RISULTATI

3.1 PIANI CON SINGOLE LESIONI

In otto piani terapeutici, ognuno contenente una singola lesione, sono state calcolate le differenze percentuali di V100%, dose media, minima e massima al target a seguito di spostamenti traslazionali (tabelle 3 e 4) e rotazionali (tabella 5).

Per quanto concerne i risultati medi ottenuti relativamente alla V100%, è possibile osservare le seguenti differenze percentuali: -3,67% per la traslazione di 0,5 mm; -11,81% per la traslazione di 1 mm, e 0,05% per la rotazione di 1°. Tra queste, la riduzione massima si registra con un range che va da -21,02% (nella traslazione di 1 mm) a -0,53% (nella rotazione di 1°).

Riguardo alla media delle differenze percentuali di dose media, si osserva una variazione del -0,27% nella traslazione di 0,5 mm; -1,43% nella traslazione di 1 mm, e 0,05% nella rotazione di 1°. Le riduzioni massime sono comprese tra -3,00% (nella traslazione a 1 mm) a -0,18% (nella rotazione ad 1°).

La media delle differenze percentuali della dose minima presenta una variazione del -5,80% per la traslazione a 0,5 mm; -11,92% nella traslazione di 1 mm e -0,00% nella rotazione ad 1°. La riduzione massima si colloca tra -17,72% nella traslazione di 1 mm e -0,11% nella rotazione di 1°.

Per quanto riguarda la media delle differenze percentuali di dose massima, si registrano variazioni del 0,42% nella traslazione di 0,5 mm; 0,57% nella traslazione a 1 mm e 0,06% nella rotazione di 1°. La variazione minima della dose massima è del -0,24% nella rotazione di 1° e del -0,08% sia

nella traslazione a 0,5 mm che in quella di 1 mm. La variazione massima invece, si colloca tra 0,57% (nella rotazione di 1°) a 1,86% (nella traslazione di 1 mm).

DIFFERENZE % TRASLAZIONE 0,5 MM				
	V100%	D. mean	D. min	D. max
MEDIA	-3,67%	-0,27%	-5,80%	0,42%
MEDIANA	-3,23%	-0,23%	-5,18%	0,25%
MINIMA	-7,37%	-0,73%	-10,83%	-0,08%
MASSIMA	-2,06%	0,38%	-2,42%	1,54%
DEVIAZIONE STANDARD	1,77%	0,34%	2,94%	0,52%

Tabella 3: Differenze percentuali della traslazione a 0,5 mm nei piani con lesioni singole (PTV)

DIFFERENZE % TRASLAZIONE 1 MM				
	V 100	D. mean	D. min	D. max
MEDIA	-11,81%	-1,43%	-11,92%	0,57%
MEDIANA	-11,10%	-1,34%	-11,99%	0,38%
MINIMA	-21,02%	-3,00%	-17,72%	-0,08%
MASSIMA	-5,14%	-0,45%	-7,35%	1,86%
DEVIAZIONE STANDARD	5,97%	0,91%	3,06%	0,67%

Tabella 4 : Differenze percentuali della traslazione ad 1 mm nei piani con lesioni singole (PTV)

DIFFERENZE % ROTAZIONE 1°				
	V100%	D. mean	D. min	D. max
MEDIA	0,05%	0,05%	0,00%	0,06%
MEDIANA	0,00%	0,00%	-0,11%	0,00%
MINIMA	-0,53%	-0,18%	-0,11%	-0,24%
MASSIMA	0,87%	0,36%	0,23%	0,57%
DEVIAZIONE STANDARD	0,54%	0,22%	0,16%	0,32%

Tabella 5: Differenze percentuali della rotazione ad 1° nei piani con lesioni singole (PTV)

Il Grafico 1 chiarisce l'andamento della variazione della V100% in relazione alle traslazioni di 0,5 e 1 mm e alla rotazione di 1°. È evidente che la traslazione ad 1 mm abbia un impatto significativamente elevato sulla riduzione percentuale della V100%, al contrario la rotazione ad 1° è vicina allo 0%.

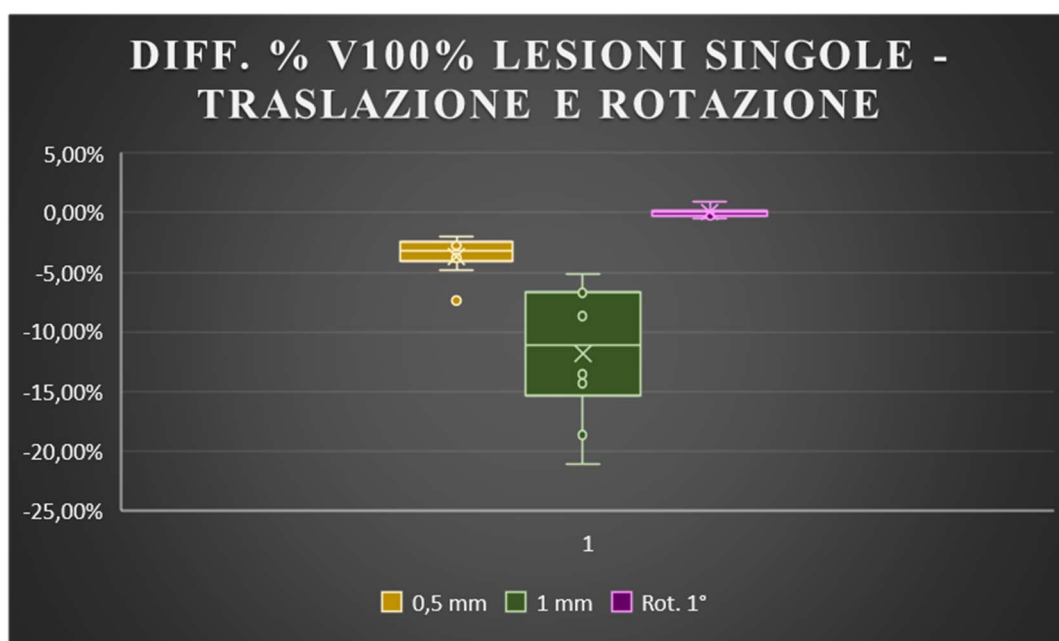


Grafico 1 : Correlazione tra le differenze percentuali della V100% e i relativi spostamenti

La Figura 25 evidenzia, a titolo esemplificativo, la differenza tra la copertura del target in un piano originale e nel caso di uno spostamento ad 1 mm.

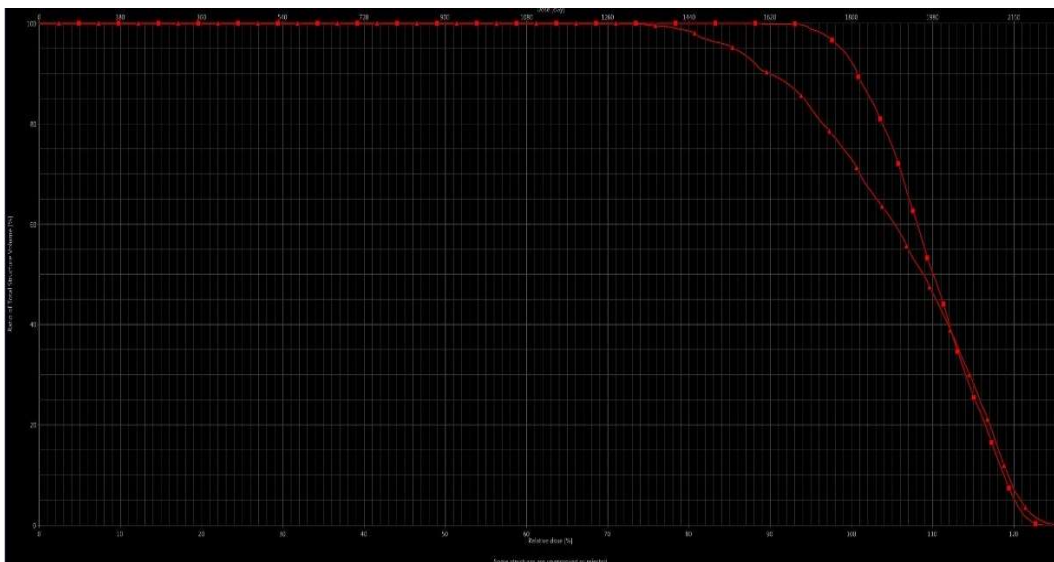


Figura 25 : DVH, andamento della V100% senza errori e della V100% con errori di set up

CORRELAZIONE TRA IL DIAMETRO DELLA LESIONE E LA MEDIA DELLE DIFFERENZE PERCENTUALI DELLA V100%

Sono stati presi in considerazioni i risultati delle differenze percentuali della V100% ottenuti con la traslazione ad 1 mm dei piani a singola lesione. Il Grafico 2 mostra la variazione della differenza percentuale della V100% (range da -5% a -21%) in funzione dei diametri della lesione (range da 0,6 cm a 2,46 cm).

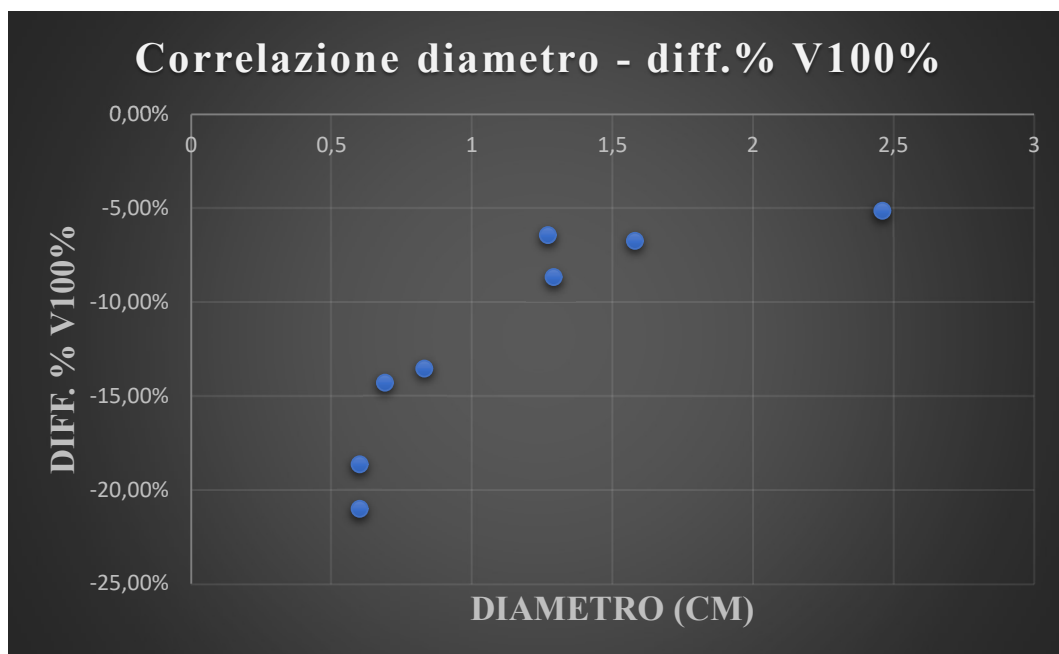


Grafico 2 : Correlazione tra diametro e differenze percentuali della V100%

GTV

Di seguito è riportata la Tabella 6 che mostra le differenze percentuali della V100% e della dose media relative ai GTV dei piani che hanno riportato diminuzioni della copertura del target più significativi delle simulazioni inerenti ai PTV.

TRASLAZIONE 1 mm	V100%	DOSE MEDIA
MEDIA	-0,77%	-0,77%
MINIMA	-3,00%	-3,43%
MASSIMA	0,00%	2,52%

Tabella 6 : Differenze percentuali della traslazione ad 1 mm nei piani con lesioni singole (GTV)

3.2 PIANI CON LESIONI MULTIPLE

I risultati delle differenze percentuali in otto piani con lesioni multiple (da due a sei) sono riportati nelle tabelle da 7 a 11.

Riguardo ai risultati medi ottenuti con la V100%, emergono differenze percentuali significative: si registra un -3,93% nella traslazione di 0,5 mm; -11,70% nella traslazione di 1 mm; -1,26% nella rotazione a 0,5°; -3,75% nella rotazione ad 1° e, -6,94% nella rotazione di 1,5°. La riduzione massima osservata spazia dal -28,42% (nella traslazione di 1 mm) a -9,41% (nella rotazione di 0,5°).

Per quanto riguarda la dose media, si riscontrano valori medi del -0,56% nella traslazione a 0,5 mm; -1,97% nella traslazione di 1 mm; -0,24% nella rotazione di 0,5°; -0,66% nella rotazione di 1° e -1,29% nella rotazione di 1,5°. La riduzione massima rilevata va dal -4,91% (nella rotazione di 1,5°) a -1,20% (nella rotazione di 0,5°).

Considerando ora la dose minima, si osservano medie del -3,76% nella traslazione di 0,5 mm; -10,85% nella traslazione di 1 mm; -1,12% nella rotazione di 0,5°; -3,43% nella rotazione di 1° e -6,02% nella rotazione di 1,5°. La riduzione massima riscontrata varia da -25,09% (nella rotazione di 1,5°) a -4,85% (nella rotazione di 0,5°).

Infine, per quanto riguarda la dose massima, si riscontrano valori medi del -0,17% nella traslazione di 0,5 mm; -0,21% nella traslazione di 1 mm; -0,09% nella rotazione di 0,5°; -0,17% nella rotazione di 1° e -0,26% nella rotazione di 1,5°. I valori minimi partono dal -1,68% (nella rotazione di 1,5°) e arrivano fino al -0,67% (nella rotazione di 0,5°). I valori massimi sono compresi tra 0,41% (nella rotazione di 0,5°) e 0,93% (nella rotazione di 1,5°).

DIFFERENZE % TRASLAZIONE 0,5 MM				
	V100%	D. mean	D. min	D. max
MEDIA	-3,93%	-0,56%	-3,76%	-0,17%
MEDIANA	-2,04%	-0,45%	-3,97%	-0,13%
MINIMA	-12,18%	-1,61%	-11,46%	-0,75%
MASSIMA	0,30%	0,00%	3,73%	0,42%
DEVIAZIONE STANDARD	4,23%	0,46%	3,67%	0,34%

Tabella 7: Differenze percentuali della traslazione a 0,5 mm nei piani con lesioni multiple (PTV)

DIFFERENZE % TRASLAZIONE 1 MM				
	V100%	D. mean	D. min	D. max
MEDIA	-11,70%	-1,97%	-10,85%	-0,21%
MEDIANA	-7,30%	-1,59%	-11,87%	-0,30%
MINIMA	-28,42%	-4,48%	-20,81%	-1,17%
MASSIMA	-1,01%	-0,17%	1,68%	0,68%
DEVIAZIONE STANDARD	9,75%	1,32%	5,81%	0,47%

Tabella 8: Differenze percentuali della traslazione ad 1 mm nei piani con lesioni multiple (PTV)

DIFFERENZE % ROTAZIONE 0,5°				
	V100%	D. mean	D. min	D. max
MEDIA	-1,26%	-0,24%	-1,12%	-0,09%
MEDIANA	-0,27%	-0,14%	-0,69%	-0,08%
MINIMA	-9,41%	-1,20%	-4,85%	-0,67%
MASSIMA	0,45%	0,00%	1,36%	0,41%
DEVIAZIONE STANDARD	2,18%	0,33%	1,79%	0,25%

Tabella 9: Differenze percentuali della rotazione a 0,5° nei piani con lesioni multiple (PTV)

DIFFERENZE % ROTAZIONE 1°				
	V100%	D. mean	D. min	D. max
MEDIA	-3,75%	-0,66%	-3,43%	-0,17%
MEDIANA	-1,79%	0,00	-2,01%	0,00
MINIMA	-17,88%	-2,91%	-14,20%	-1,17%
MASSIMA	0,56%	0,00%	2,05%	0,67%
DEVIAZIONE STANDARD	5,15%	0,80%	4,01%	0,41%

Tabella 10: Differenze percentuali della rotazione ad 1° nei piani con lesioni multiple (PTV)

DIFFERENZE % ROTAZIONE 1,5°				
	V100%	D. mean	D. min	D. max
MEDIA	-6,94%	-1,29%	-6,02%	-0,26%
MEDIANA	-3,23%	-0,82%	-3,60%	-0,20%
MINIMA	-27,10%	-4,91%	-25,09%	-1,68%
MASSIMA	0,30%	0,09%	2,65%	0,93%
DEVIAZIONE STANDARD	8,77%	1,49%	6,46%	0,49%

Tabella 11: Differenze percentuali della rotazione ad 1,5° nei piani con lesioni multiple (PTV)

Il Grafico 3 espone in maniera sintetica e sistematica l'andamento della variazione della V100% in relazione ai cinque spostamenti simulati. In particolare si nota come la traslazione ad 1 mm abbia un impatto significativamente elevato sulla riduzione percentuale della V100%, al contrario le rotazioni inferiori ad 1° riportano variazioni di piccole entità (intorno allo 0%).

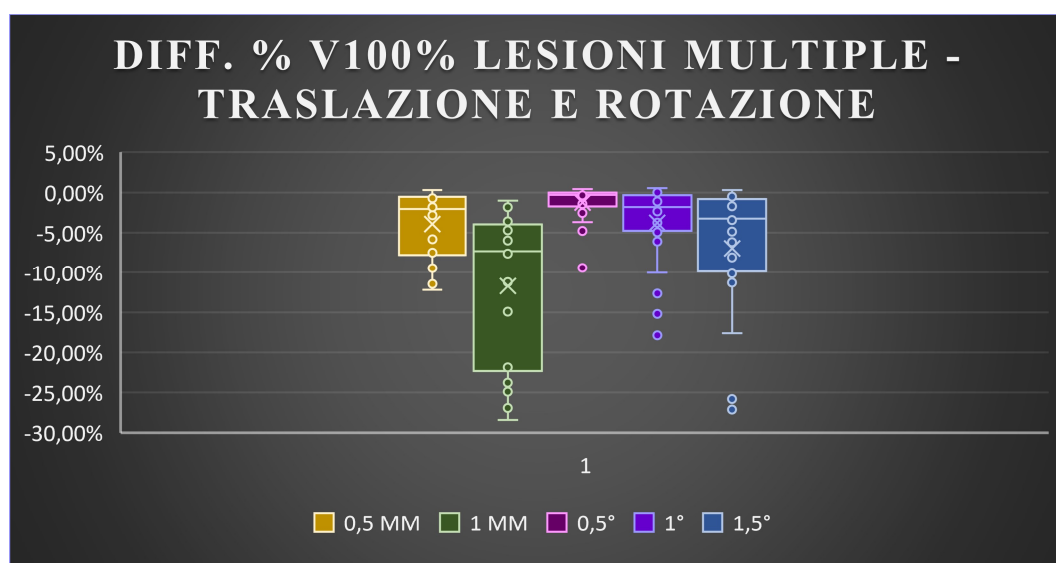


Grafico 3 : Correlazione tra le differenze percentuali della V100% e i relativi spostamenti

La Figura 26 evidenzia, a titolo esemplificativo, la differenza tra la copertura del target in un piano originale e nel caso di una rotazione di 1,5°.

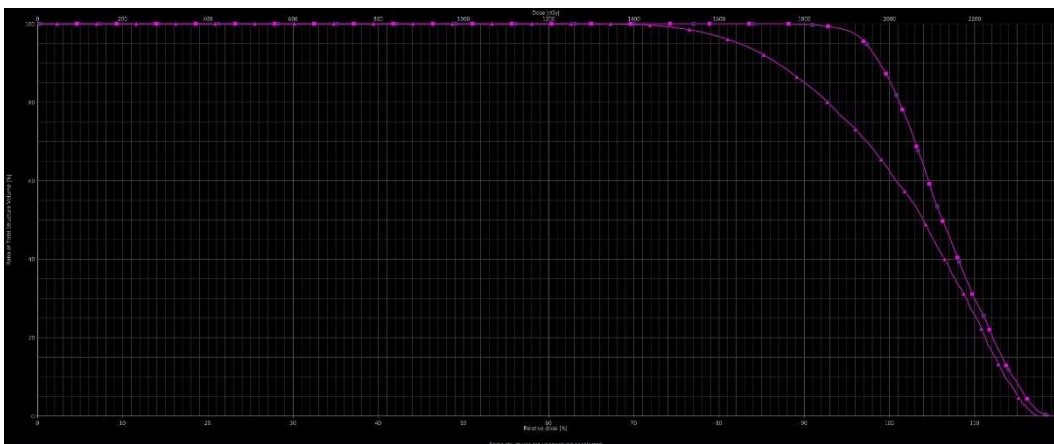


Figura 26 : DVH, andamento della V100% senza errori e della V100% con errore di set up

CORRELAZIONE TRA IL DIAMETRO DELLA LESIONE E LA MEDIA DELLE DIFFERENZE PERCENTUALI DELLA V100%

I diametri delle lesioni sono stati suddivisi in quattro gruppi: fino a 0,5 cm; fino a 1 cm; tra 1 e 2 cm e tra 2 e 4 cm. Questi intervalli sono stati messi in relazione con la variazione percentuale media di V100% nel caso della rotazione di 1,5°, come mostrato nel Grafico 4.



Grafico 4 : Correlazione diametro lesione con la V100%

CORRELAZIONE TRA LA DISTANZA DELLA LESIONE DALL'ISOCENTRO E LA MEDIA DELLE DIFFERENZE PERCENTUALI DELLA V100%

Le distanze dall'isocentro delle lesioni tra i vari piani sono stati suddivisi nel seguente modo: tra 0 e 20 mm; tra 20 e 30 mm; tra 30 e 40 mm e tra 40 e 50 mm. Questi intervalli sono stati messi in relazione con la variazione percentuale media di V100% della rotazione di 1,5°, come mostrato nel Grafico 5.

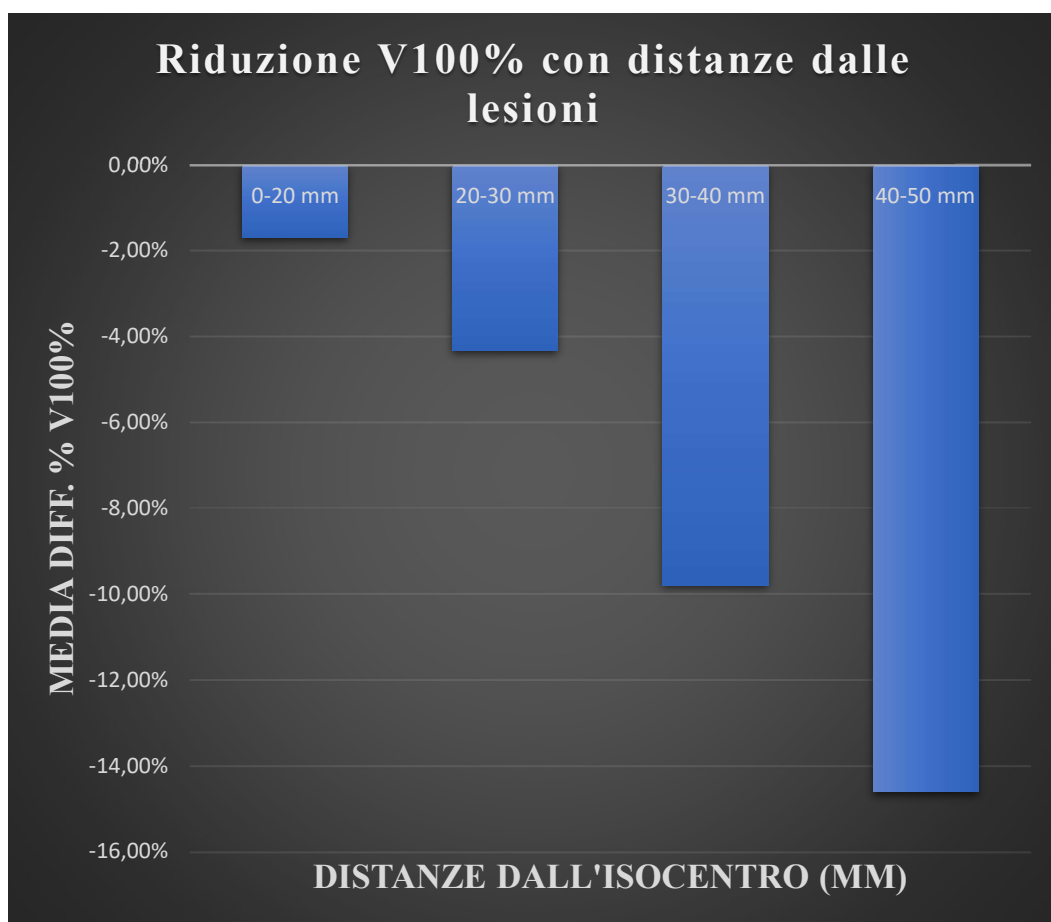


Grafico 5 : Correlazione distanza dall'isocentro con la V100%

CORRELAZIONE TRA CONFORMITY INDEX E LA MEDIA DELLE DIFFERENZE PERCENTUALI DELLA V100%

Il Grafico 6 riporta la correlazione tra la media delle differenze percentuali della V100% (della rotazione a 1,5°) e l'indice di conformità. Quest'ultimo è stato suddiviso in due gruppi, da 1 a 1,5 e da 1,5 a 2, a causa del numero scarso di dati.

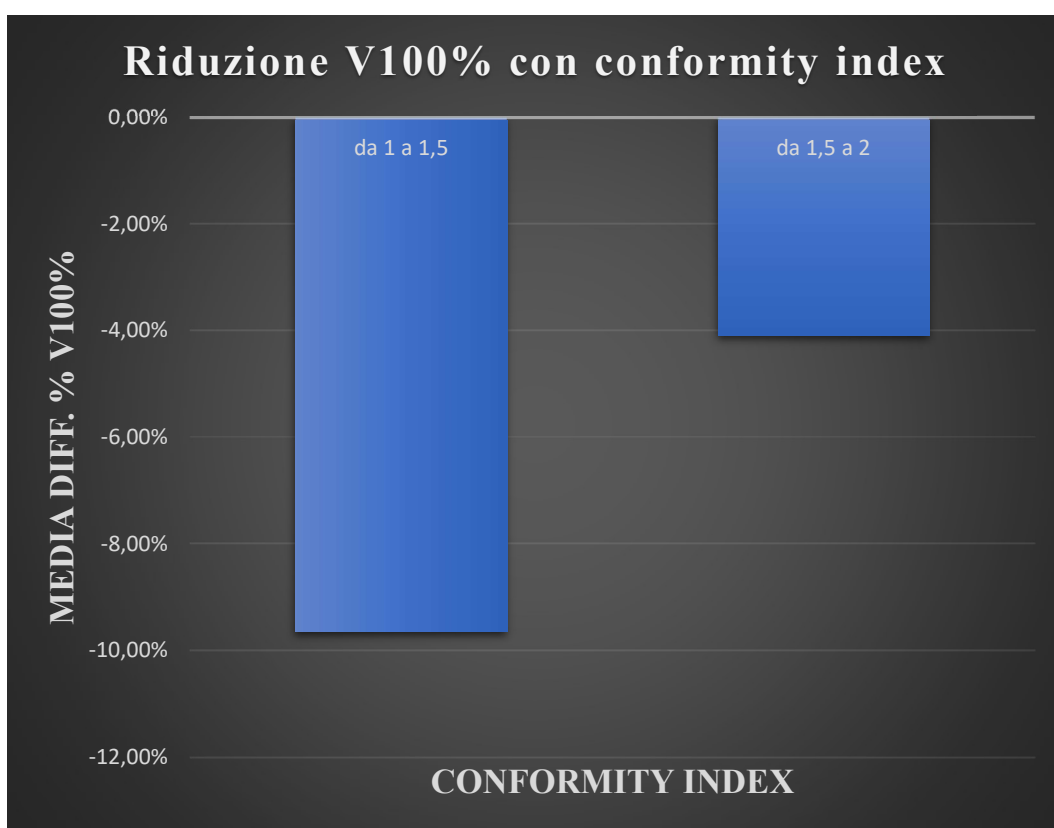


Grafico 6 : Correlazione conformity index con la V100%

GTV

Di seguito sono riportate le tabelle Tabella 12, Tabella 13 e Tabella 14 sulle differenze percentuali della V100% e della dose media relative ai GTV dei piani che hanno riportato diminuzioni della copertura del target più significativi delle simulazioni inerenti ai PTV.

TRASLAZIONE 1mm	V100%	DOSE MEDIA
MEDIA	-7,00%	-2,21%
MINIMA	-18,07%	-4,39%
MASSIMA	-1,90%	5,85%

Tabella 12 : Differenze percentuali della traslazione ad 1 mm nei piani con lesioni multiple (GTV)

ROTAZIONE 1°	V100%	DOSE MEDIA
MEDIA	-1,12%	-1,11%
MINIMA	-4,95%	-3,06%
MASSIMA	0,00%	0,26%

Tabella 13 : Differenze percentuali della rotazione ad 1° nei piani con lesioni multiple (GTV)

ROTAZIONE 1,5°	V100%	DOSE MEDIA
MEDIA	-2,32%	-3,28%
MINIMA	-8,15%	-11,69%
MASSIMA	0,20%	0,22%

Tabella 14 : Differenze percentuali della rotazione ad 1,5° nei piani con lesioni multiple (GTV)

4. CONCLUSIONE E DISCUSSIONE

Sulla base dei risultati ottenuti dalla comparazione degli indicatori dosimetrici tra i dati dei piani originali e quelli derivanti dalle simulazione di errore di set up, la V100% e la dose minima sono le grandezze suscettibili di maggiore variazione, al contrario della dose media e la dose massima.

Si può concludere che sia nei piani con lesioni multiple che singole, errori di posizionamento traslazionali a partire da 0,5 mm comportano differenze percentuali importanti nel PTV. Queste differenze aumentano per uno spostamento traslazionale pari ad 1 mm. Inoltre, a parità di traslazione effettuata, le variazioni massime nei piani con lesioni multiple sono di maggiore entità rispetto a quelli con lesioni singole.

Per quanto riguarda i piani contenenti una singola lesione, si è notato che rotazioni pari ad 1° portano a modeste differenze percentuali dei parametri analizzati (inferiore all'1%). Il motivo di questo risultato è dovuto alla forma del target (tipicamente sferico) e all'isocentro del piano che coincide con il centro della lesione, per cui piccole rotazioni non inficiano particolarmente sulla copertura del target.

Nel caso dei piani con lesioni multiple, sono state aggiunte simulazioni con tre diversi gradi di rotazione (+0,5°, +1° e +1,5°): queste possono produrre effetti rilevanti. In particolare, all'aumentare dell'errore di rotazione aumenta l'entità delle differenze percentuali (riduzioni di V100% fino a -27%). Quanto detto è attribuibile al fatto che nei piani con lesioni multiple l'isocentro può essere anche lontano dal centro del bersaglio, per cui, anche piccole differenze della rotazione sono notevolmente amplificate. I risultati ottenuti in questo studio sono confrontabili con quelli riportati nella letteratura scientifica [12]. Per questo il protocollo della SOD di

Radioterapia dell'Azienda Ospedaliero Universitaria delle Marche prevede un aumento di 0,5 mm del margine tra GTV e PTV quando le distanze della lesione dall'isocentro sono comprese tra i 3 e i 5 cm.

È poi emerso che un fattore cruciale, sia per quanto riguarda gli spostamenti traslazionali che rotazionali, è rappresentato dalla dimensione della lesione. Tanto più è piccola, tanto maggiore è la riduzione di dose al target a seguito di errori di posizionamento. Nello specifico, è evidente che all'aumentare del diametro, la media delle differenze percentuali della V100% diminuisce gradualmente.

I risultati secondo cui si ha una riduzione della copertura di dose al target all'aumentare della distanza dall'isocentro e secondo cui i bersagli più piccoli sono più soggetti alla perdita di copertura all'aumentare dell'errore di rotazione, sono coerenti con quanto riportato nella letteratura scientifica attuale [12] [13].

In termini di conformity index invece, si è notato che nei piani più conformati ($CI < 1,5$) la differenza percentuale di V100% è maggiore rispetto a quelli con un elevato CI.

In generale, è importante sottolineare che la scarsa numerosità dei campioni presi in esame in questo studio rappresenta un limite per realizzare una statistica robusta ma è comunque possibile affermare che i risultati sono coerenti con quanto detto in letteratura [12] [13].

Infine, per i casi in cui le riduzioni della V100% del PTV erano superiori al 5%, sono stati analizzate anche le differenze percentuali della V100% e della dose media dei GTV. È emerso che sotto al mm di traslazione le lesioni a singolo isocentro non superano il 5% di variazione. Per quanto concerne i piani con multiple lesioni si nota che la dose media del GTV non supera il 5% di variazione ma la V100% per il piano creato appositamente per questo studio (con

distanza tra l'isocentro e la lesione maggiore di 3 cm) differisce fino ad un massimo del 18%.

Alla luce delle evidenze fornite da questa tesi di ricerca, si ritiene che spostamenti traslazionali superiori a 0,5 mm e nel caso di lesioni multiple rotazioni superiori a 1° comportano importanti riduzione di dose di copertura del target. Si ribadisce quindi l'enorme importanza dell'accuratezza del posizionamento del paziente da parte del TSRM, ancor di più è fondamentale la correzione di eventuali errori di set up per garantire che la fase di erogazione avvenga come pianificato. In più, sulla base dei risultati si evince che non è opportuno utilizzare un unico isocentro per trattamenti con multiple lesioni quando la distanza tra l'isocentro e le lesioni supera 3 cm.

I sistemi Exactrac in dotazione all'Azienda permettono di correggere incertezze di setup di questa entità e quindi garantiscono un livello di accuratezza sufficiente a poter gestire errori di set up fino a 0,5 mm e 0,5°.

5. BIBLIOGRAFIA

- [1] G.Guzzi, R.Morra, A.Fascicolo, A.Morlando, F.Lepone, D.Spiniello, V.Visciano e M.Castaldi, *La Moderna Radioterapia: Aspetti pratici ed innovazioni tecnologiche*, Arti Grafiche Cecom, 2014.
- [2] A. A. D. Salles, A. A. Gorgulho, N. Agazaryan, B. Slotman, M. Selch, A. J. Burwick e R. A. Schulz, *Shaped Beam Radiosurgery*, 2011: Springer.
- [3] G.Arbosti, E.Lamperti e S.Motta, «I tumori cerebrali: cosa sono, come combatterli,» AIMac, 2015.
- [4] M.Balducci, R.M.D'angelillo, F.Cellini, G.C.Mattiucci, P.Cornacchione e D.Pasini, *Elementi di Radioterapia Oncologica*, Società Editrice Universo, 2013.
- [5] P. Andreo, M. Evans, J. Hendry, J. Horton, J. Izewska, B. Mijnheer, J. Mills, M. Olivares, P. Ortiz López e W. Parker, *Radiation Oncology Physics: A Handbook For Teachers And Students*, International Atomic Energy Agency, 2005.
- [6] «IGRT NELLA PRATICA CLINICA: ESPERIENZE A CONFRONTO,» AIFM.
- [7] E. Cazzullo, P. Gabriele, E. Garibaldi, A. Merlotti, G. Penduzzu, M. G. R. Redda e L. Todisco, *Indicazioni pratiche all'utilizzo dei sistemi di radioterapia a guida di immagine*, Associazione Italiana Radioterapia Oncologica, 2016.

- [8] Cognex, «COME BRAINLAB UTILIZZA LA VISIONE 3D PER IL POSIZIONAMENTO ACCURATO DEI PAZIENTI,» Cognex.
- [9] J. Y. Jin, Z. Yin, S. E. Tenn, P. M. Medin e T. D. Solberg, «Use of the BrainLAB ExacTrac X-Ray 6D system in image-guided radiotherapy,» PubMed, 2005.
- [10] B. W. W. D. B. E. R. J. M. E. Y. K. a. T. J. K. R. Jackie Wu, «Quality of coverage: Conformity measures for stereotactic radiosurgery,» *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, 2003.
- [11] R. P. S. B. a. R. K. N. Sharika Venugopal Menon, «Evaluation of Plan Quality Metrics in Stereotactic Radiosurgery/Radiotherapy in the Treatment Plans of Arteriovenous Malformations,» *Journal of Medical Physics*, 2018.
- [12] S. T. S. U. T. Y. e. R. S. H. Nakano, «Effect of setup error in the single-isocenter technique on stereotactic radiosurgery for multiple brain metastases,» *Radiation Oncology Physics*, 2020.
- [13] S. P. K.-H. C. S.-K. K. e. T. J. H. Jai-Woong Yoon, «Combined effect of dose gradient and rotational error on prescribed dose coverage for single isocenter multiple brain metastases in frameless stereotactic radiotherapy,» *Radiation Oncology*, 2021.

6. RINGRAZIAMENTI

Desidero dedicare questo spazio finale della mia tesi di laurea a coloro che hanno contribuito alla sua realizzazione e a chi mi ha accompagnato in questo lungo percorso.

In primo luogo, desidero ringraziare il mio relatore, il prof. Luca Reversi, per la disponibilità e per avermi guidato attraverso ogni fase della stesura di questo elaborato. Un sentito ringraziamento va poi alla Dott.ssa Francesca Palleri per il materiale fornito, il supporto costante e le dritte indispensabili per la realizzazione di ogni capitolo della tesi.

Non posso esimermi dal ringraziare i tutor e tutto lo staff di Radiologia dell'azienda INRCA, dove ho svolto il tirocinio formativo, per l'ospitalità e per le competenze che ho acquisito.

Ringrazio di cuore i miei genitori, mio fratello e mia sorella per avermi sempre sostenuto nella realizzazione dei miei progetti. Grazie per avermi permesso di arrivare fin qui.

Un ringraziamento speciale va a Camilla, che ha creduto in me fin dall'inizio e non ha mai permesso che mi arrendessi. Grazie perché ci sei sempre stata.

Ringrazio Lorenzo per avermi trasmesso forza, passione e coraggio.

Grazie anche ai miei amici storici per i momenti di spensieratezza.