UNIVERSITA' POLITECNICA DELLE MARCHE
Facoltà di Medicina e Chirurgia

Corso di Laurea in:
TECNICHE DI RADIOLOGIA MEDICA, PER IMMAGINI E RADIOTERAPIA

Presidente: Prof. G. Polonara

Tesi di Laurea:

Studio di fattibilità di un workflow open-source CBCT-to-sCT per la radioterapia adattativa

Feasibility study of an open-source CBCT-to-sCT workflow for adaptative radiotherapy

Candidato:
Aurora Lazzarini

Relatore:
Prof. Luca Reversi

Correlatore:
Prof. Marco Valenti

Anno Accademico 2025-2026

INDICE

ABSTRACT **1**

CAPITOLO 1 ..... **3**

INTRODUZIONE **3**

1.1 IL PROBLEMA DELLA VARIAZIONE ANATOMICA DURANTE IL TRATTAMENTO 3

1.1.1 Dalla IGRT alla radioterapia adattativa 5

1.1.2 Razionale della CT sintetica 7

1.2 FONDAMENTI DI RADIOTERAPIA ESTERNA 9

1.2.1 Valutazione Qualitativa della Risposta Tessutale: Curve TCP e NTCP 9

1.2.2 Unità di Misura e Definizione del Frazionamento della Dose 12

1.2.3 Volumi di interesse: GTV, CTV, ITV e PTV 13

1.2.4 Catena del trattamento radioterapico 18

1.2.5 Tecniche di erogazione: 3D-CRT, IMRT, VMAT e tomoterapia 21

1.2.5.1 Radioterapia Conformazionale 3D (3D-CRT): Campi Conformati e Pianificazione Diretta 21

1.2.5.2 Radioterapia a Intensità Modulata (IMRT): Modulazione della Fluence e Pianificazione Inversa 21

1.2.5.3 Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT): Cinematica dell'Arco e Efficienza Temporale 22

1.2.5.4 Tomoterapia Elicoidale (HT) 23

1.2.5.5 Analisi Comparativa, Vantaggi e Limiti Dosimetrici 23

1.2.6 IGRT e verifica del posizionamento 25

1.2.6.1 Modalità di Imaging Onboard nei Trattamenti ad Alti Gradienti 25

1.2.6.2 Registrazione d'Immagine: Matching e Imaging Quantitativo 26

1.2.6.3 Correzioni Posizionali e Concetto di Action Level 28

1.3 TUMORI DEL DISTRETTO TESTA-COLLO 28

1.3.1 Sedi Anatomiche Primarie del Distretto 29

1.3.2 Organi a Rischio e Limiti per la Contornazione 29

1.3.3 Stazioni e Livelli Linfonodali Cervicali 30

1.3.4 Epidemiologia, istologia ed eziologia del distretto 31

1.3.4 Iter diagnostico-terapeutico e gestione MDT 33

1.3.5 Tossicità e organi a rischio rilevanti 35

1.3.5.1 Conformazione della dose e variazioni anatomiche 35

1.3.5.2 Tossicità acute e tardive 36

1.4 RADIOTERAPIA DEI TUMORI TESTA-COLLO: DALLA SIMULAZIONE ALL'EROGAZIONE 37

1.4.1 Preparazione, immobilizzazione e CT di simulazione 37
1.4.2 Imaging multimodale e registrazione 39
1.4.3 Contornamento dei volumi bersaglio 40
1.4.4 Contornamento degli organi a rischio 42
1.4.5 Evoluzione storica: campi convenzionali e tecnica di Bellinzona 44
1.4.6 IMRT e VMAT nel testa-collo 45
1.4.7 Tomoterapia elicoidale 47
1.4.8 Verifica quotidiana e gestione delle variazioni 49
1.5 IMAGING PER LA RADIOTERAPIA: CT E CBCT 51
1.5.1 Principi della CT e scala Hounsfield 51
1.5.2 Dalla CT alla densità elettronica per il calcolo della dose 52
1.5.3 Geometria e formazione della CBCT 53
1.5.4 Artefatti e limiti quantitativi della CBCT 54
1.5.5 Uso della CBCT: setup, segmentazione e dose 55
1.6 RADIOTERAPIA ADATTATIVA (ART) 56
1.6.1 ART: ciclo di feedback e livelli di adattamento 56
1.6.2 Strategie e tempistiche di adattamento: Offline, Online e Triggered 57
1.6.3 Registrazione deformabile, propagazione dei contorni e dose accumulation 59
1.6.4 QA, sicurezza e responsabilità nel workflow adattativo 60
1.7 RADIOTERAPIA ADATTATIVA NEL TESTA-COLLO 61
1.7.1 Variazioni anatomiche e impatto dosimetrico 61
1.7.2 Selezione dei pazienti e trigger di replanning 62
1.7.4 Ruolo del TSRM nel workflow adattativo 63
1.8 GENERAZIONE DI CT SINTETICHE DA CBCT 64
1.8.1 Definizione e requisiti della sCT 65
1.8.2 Metodi di generazione della sCT e limiti 66
1.8.3 Software open-source e valutazione della sCT 67
CAPITOLO 2 69
MATERIALI E METODI 69
2.1 POPOLAZIONE DI STUDIO E ACQUISIZIONE DELLE IMMAGINI 69
2.2 SOFTWARE DI ELABORAZIONE: 3D SLICER 70
2.3 WORKFLOW SPERIMENTALE CBCT-TO-sCT 72
2.3.1 Importazione e gestione delle immagini CBCT 73
2.3.2 Generazione della synthetic CT mediante IMPACT-Synth 74

2.3.3 Esportazione e trasferimento della sCT 78
2.3.4 Calcolo dosimetrico in Eclipse 79
2.4 FANTOCCIO CATPHAN 604 PER LA VALIDAZIONE DEL WORKFLOW 80
2.5 ANALISI DOSIMETRICA E ANATOMICA SUI PAZIENTI 84
CAPITOLO 3 85
RISULTATI E DISCUSSIONE 85
3.1 IMPLEMENTAZIONE DEL WORKFLOW CBCT-TO-sCT 85
3.2 RISULTATI DI UNIFORMITA' SUL FANTOCCIO 85
3.3 RISULTATI DELL'ACCURATEZZA DEI VALORI IN HU SUL FANTOCCIO 87
3.4 VALUTAZIONE SUI PAZIENTI: CASO PROSTATA 89
3.5 VALUTAZIONE SUI PAZIENTI: CASO TESTA-COLLO 91
CAPITOLO 4 95
CONCLUSIONI 95
CAPITOLO 5 97
BIBLIOGRAFIA 97

ABSTRACT

La pianificazione radioterapica si basa sulla rappresentazione anatomica del paziente definita durante la fase di simulazione, sulla quale viene calcolata la distribuzione di dose prevista per il trattamento. Tuttavia, fattori come la regressione della malattia o le variazioni ponderali possono modificare l'anatomia iniziale e alterare la dose erogata rispetto a quella pianificata. La valutazione di queste modificazioni rappresenta il fondamento della radioterapia adattativa, che mira a verificare la validità del trattamento nel tempo ed eventualmente ad adeguarlo.

Le immagini Cone-Beam Computed Tomography (CBCT) acquisite durante le sedute permettono di monitorare l'anatomia del paziente e di analizzare le variazioni rispetto alla CT di pianificazione. Per guidare una decisione adattativa, tali informazioni devono essere inserite in una procedura che consenta di valutare anche l'impatto dosimetrico dell'anatomia aggiornata.

A questo scopo, le CBCT possono essere convertite in immagini di tomografia computerizzata sintetica (sCT). Tramite un modello di conversione, il volume acquisito viene trasformato in un'immagine con valori espressi in unità Hounsfield, utilizzabile nel sistema di pianificazione per il ricalcolo della dose.

L'estensione IMPACT-Synth, integrata nella piattaforma open-source 3D Slicer, offre questa funzionalità combinando la sintesi delle immagini con le fasi di visualizzazione e gestione dei dati. Nella radioterapia adattativa offline, la sCT costituisce così un volume di riferimento per analizzare la distribuzione di dose del piano originale e confrontare i parametri anatomici con quelli iniziali.

Questo studio si propone di verificare la fattibilità di un workflow CBCT-to-sCT basato su software open-source per l'elaborazione delle immagini e sul successivo trasferimento al TPS Eclipse, completando l'intera catena operativa: dall'importazione dei dati e la generazione della sCT, alla registrazione con la CT di pianificazione e l'inclusione dei supporti da lettino per l'attenuazione del fascio, fino al ricalcolo della dose e al confronto con la CT di pianificazione.

La valutazione sperimentale ha previsto l'impiego di un fantoccio Catphan 604 e di due casi clinici, rispettivamente del distretto prostatico e testa-collo. Il fantoccio è servito a caratterizzare la conversione in presenza di regioni omogenee, inserti a diversa densità e strutture ad alto contrasto, analizzando i valori HU e la resa visiva delle componenti.

I casi clinici hanno invece consentito di applicare il flusso di lavoro a dati anatomici reali e di valutare i risultati del ricalcolo dosimetrico, concentrandosi sulle variazioni anatomiche e sui parametri dosimetrici dei target e degli organi a rischio, evidenziando una buona concordanza dei dati sul distretto prostatico e variazioni dosimetriche più marcate nel distretto testa-collo.

In questo processo, la registrazione delle immagini e la verifica dei contorni hanno rappresentato dei passaggi fondamentali, poiché la precisione dell'allineamento condiziona direttamente i dati dosimetrici estratti.

Il lavoro si propone come una verifica preliminare sulla realizzabilità dell'intero percorso. Pur con i limiti legati al campione ridotto, lo studio dimostra che il flusso di lavoro è perfettamente operativo e fornisce una procedura chiara e replicabile, da cui partire per ampliare la casistica e definire controlli di qualità standardizzati.

CAPITOLO 1

INTRODUZIONE

1.1 IL PROBLEMA DELLA VARIAZIONE ANATOMICA DURANTE IL TRATTAMENTO

La radioterapia e la chemioterapia concomitante rappresentano l'opzione di trattamento curativo per i tumori localmente avanzati non operabili nella regione della testa e del collo e sono altamente efficaci nella situazione postoperatoria in presenza di caratteristiche ad alto rischio. (1)

Un percorso terapeutico radioterapico per i tumori del distretto testa-collo si prolunga abitualmente fino a circa 7 settimane, arco di tempo in cui l'anatomia del paziente subisce trasformazioni costanti. La radioterapia adattiva (ART) rappresenta in tal senso un'opzione di grande efficacia, in quanto consente di conformare il piano di cura alle progressive variazioni anatomiche, superando la convinzione che l'anatomia rimanga sovrapponibile a quella della TC di simulazione iniziale. (2)

La radioterapia adattiva (ART), ricalibrando l'erogazione dei fasci radianti durante l'evoluzione del ciclo di cura, si conferma una strategia di primo piano per ottimizzare i risultati terapeutici. Tale approccio considera espressamente le modificazioni che sopraggiungono in corso di terapia, quali la regressione della massa tumorale, il calo ponderale e le variazioni strutturali, allo scopo di elevare la precisione della dose somministrata e migliorare l'efficacia clinica globale. (3)

Nonostante l'adozione di rigorosi presidi per garantire un posizionamento riproducibile ad ogni seduta, le alterazioni anatomiche restano inevitabili. Le neoplasie responsive al trattamento chemio-radioterapico mostrano una progressiva contrazione volumetrica. In modo analogo, il paziente è soggetto a una perdita di peso corporeo nel corso della terapia combinata. Tali modificazioni di tipo sistemico impongono un tempestivo ricalcolo del piano terapeutico. Le alterazioni sistemiche, tuttavia, non costituiscono l'unica causa di disallineamento del target. I movimenti intra-frazione della lingua e dei tessuti molli cervicali introducono ulteriori scostamenti durante la somministrazione della dose.

Peraltro, sia la frequenza sia la durata degli atti deglutitori mostrano un'ampia variabilità interindividuale e temporale. Infine, spostamenti rilevanti nel distretto testa-collo si verificano anche in assenza di deglutizione, a causa dell'attività respiratoria e della mobilità della lingua. (1)

Il posizionamento preciso e riproducibile del paziente ad ogni singola frazione risulta fondamentale per garantire un'irradiazione corretta, dal momento che lievi scostamenti rispetto alla TC di pianificazione iniziale (pCT) rischiano di pregiudicare la copertura del PTV o la tutela degli organi sani. In letteratura sono ampiamente documentati eventi quali il calo ponderale, le modificazioni volumetriche del tumore primario e delle linfoadenopatie, i riassorbimenti fluidi o muscolari e gli esiti post-chirurgici. In base al protocollo adottato, i pazienti affetti da neoplasie testa-collo eseguono una TC di controllo (rCT) qualora la CBCT di verifica evidenzi modificazioni anatomiche ritenute inaccettabili rispetto alla pCT di riferimento. Tali alterazioni comprendono solitamente una perdita di peso marcata oppure variazioni nella flessione ed estensione del rachide cervicale che non risultano compensabili attraverso i soli aggiustamenti di posizionamento sul lettino. (2)

Nel corso della radioterapia per le neoplasie della testa e del collo (HNC), le variazioni anatomiche possono manifestarsi fin dalle prime frazioni, comprendendo la regressione sia del tumore sia dei tessuti sani, con conseguente riposizionamento reciproco delle varie strutture. Il calo di peso nei pazienti HNC rappresenta un riscontro frequente dovuto alla disfagia, determinata sia dalla massa tumorale ostruttiva sia dalla tossicità acuta da radio e chemioterapia.

Sebbene le tecniche IMRT e VMAT rappresentino lo standard terapeutico nella maggior parte delle strutture sanitarie per via dei ripidi gradienti di dose generati, esse risultano estremamente sensibili a ogni minima variazione dell'anatomia, del target o degli OAR, con il rischio di compromettere la copertura del bersaglio o di sovradosare i tessuti sani. Di conseguenza, anche scostamenti anatomici modesti determinano alterazioni dosimetriche di rilievo. Ciò si traduce in un potenziale aumento della tossicità clinica per sovradosaggio dei tessuti sani o nel rischio di recidiva marginale a causa del sottodosaggio del volume tumorale. (4)

Le alterazioni dell'anatomia condizionano sia la copertura della dose al CTV sia il carico radiante assorbito dalle strutture sane (parotide, cavità orale, midollo spinale), in base al distretto anatomico scelto per l'allineamento rigido IGRT. Pur impiegando sistemi di imaging avanzati, l'esposizione degli organi a rischio può oltrepassare i limiti di tolleranza previsti. È stato valutato il ruolo dell'adattamento nei pazienti HNC sottoposti a radioterapia definitiva o post-operatoria, riscontrando che la mancata ripianificazione in trattamenti VMAT porta a un incremento di dose agli OAR con conseguente aumento della tossicità clinica. Allo stesso modo è stato sottolineato il ruolo dell'ART offline nei tumori voluminosi per evitare il sotto dosaggio del bersaglio e il sovradosaggio di midollo e parotidi alla terza e sesta settimana, identificando nella perdita di peso (più marcata nel setting definitivo) e nella contrazione tumorale le cause primarie di tali deviazioni dosimetriche. (1)

Le ricadute cliniche determinate dalle modificazioni anatomiche sulla distribuzione di dose a PTV e OAR sono ampiamente documentate. Le conseguenze principali risiedono nella possibile perdita di copertura del bersaglio, nel superamento dei vincoli di tolleranza al midollo spinale, con il rischio di complicanze neurologiche severe quali paralisi, dolore e deficit sensitivi, e in un'inefficace protezione delle ghiandole salivari, con conseguente insorgenza di xerostomia cronica. (2)

1.1.1 Dalla IGRT alla radioterapia adattativa

IGRT: L'IGRT è la modalità di guida per immagini che permette di verificare e allineare il paziente eseguendo una registrazione rigida sulla regione di interesse prima dell'erogazione;

ART: La ART è una procedura a circuito chiuso che usa il feedback sistematico delle misurazioni per modificare e riottimizzare il piano di radioterapia durante la terapia;

Differenza tra IGRT e ART: La IGRT tradizionale interviene principalmente correggendo il posizionamento spaziale del paziente attraverso una registrazione rigida per far combaciare l'anatomia del giorno con il piano iniziale. La ART, invece, va oltre il semplice riposizionamento perché modifica direttamente il piano di cura, ricontorna i volumi, riottimizza la distribuzione di dose o adatta la strategia di trattamento in base alle effettive variazioni anatomiche e deformazioni riscontrate. (*Tabella* 1)

	IGRT	ART
SCOPO	Allineamento e riposizionamento spaziale del paziente.	Adattamento e riottimizzazione del piano di cura
AZIONE	Esegue una registrazione rigida per far combaciare l'anatomia del giorno con il piano iniziale	Ridefinisce i contorni di target/OAR e modifica la distribuzione di dose o la strategia
LIMITI	Non compensa le variazioni morfologiche, le deformazioni o la riduzione del tumore	Risponde alle variazioni anatomiche/biologiche e permette la riduzione dei margini.

Tabella 1: Confronto delle caratteristiche operative tra IGRT e ART.

L'introduzione della radioterapia guidata dalle immagini (IGRT) ha permesso di misurare e monitorare con precisione le variazioni geometriche del bersaglio e gli spostamenti del paziente. La radioterapia adattiva (ART) nasce come un'estensione diretta di questo concetto: sfrutta le informazioni e i dati forniti dall'imaging per creare un vero e proprio processo a circuito chiuso (*closed-loop*). Attraverso questo sistema di feedback continuo e sistematico, le variazioni misurate non vengono solo osservate, ma vengono utilizzate per riottimizzare e modificare tempestivamente la strategia terapeutica durante l'intero corso del trattamento. (5) (6)

L'applicazione pratica della ART si articola principalmente in tre distinte modalità operative temporali: La prima modalità è la ART offline, che consiste nell'eseguire le modifiche al piano di cura nell'intervallo di tempo che intercorre tra una frazione e l'altra. A questa si affianca la ART online, un approccio che permette di ripianificare istantaneamente il trattamento direttamente durante la seduta, subito prima di erogare la dose al paziente. Infine, la ART real-time (in tempo reale) consiste nell'adattare il piano di trattamento in modo automatico e dinamico mentre la seduta è già in corso d'erogazione. (5)

1.1.2 Razionale della CT sintetica

La tomografia computerizzata a fascio conico (CBCT) è una modalità di imaging volumetrico ottenuta tramite sistemi compatti integrati direttamente sulle macchine di trattamento, utilizzata principalmente per la verifica dell'allineamento e il posizionamento quotidiano del paziente prima della seduta. Quando si riscontrano modifiche morfologiche rilevanti tra le immagini giornaliere e il piano iniziale, si ricorre alla TC di ri-scansione o di ripianificazione (rCT), ovvero una nuova scansione TC di controllo eseguita per valutare con accuratezza dosimetrica le variazioni anatomiche, sebbene ciò comporti radiazioni aggiuntive e un maggiore impegno di risorse per il reparto. Per ottimizzare questo flusso di lavoro, si introduce la TC sintetica (sCT), definita come un set di immagini generato trasformando dati derivati da CBCT o risonanza magnetica in mappe strutturali con valori di intensità ed densità elettronica equivalenti a quelli di una TC standard, pensata per consentire il calcolo diretto della dose. (7)

I sistemi CBCT compatti sono facilmente integrati sulle macchine di trattamento per fornire immagini volumetriche del paziente e rappresentano lo standard clinico per l'allineamento e il posizionamento quotidiano prima dell'erogazione della terapia. Oltre ad assistere nel posizionamento, la generazione di sCT a partire da questi dati di verifica permette non solo di abilitare calcoli di dose accurati, ma anche di facilitare le procedure di auto-segmentazione degli organi a rischio e del volume bersaglio. (8)

Nonostante la sua utilità nel posizionamento, la qualità delle immagini CBCT risulta inferiore a quella della TC di pianificazione in termini di contrasto dei tessuti molli e di uniformità dei valori di densità espressi in unità Hounsfield (HU). La presenza di marcati artefatti compromette la stabilità quantitativa di questi valori numerici, rendendo la CBCT da sola insufficiente per eseguire calcoli di dose trascurando i margini di errore. (9)

I limiti fisici della CBCT derivano principalmente da un'insufficiente accuratezza nella mappa di densità elettronica e dalla presenza di artefatti a bassa frequenza che alterano l'istogramma dell'immagine. A questi fattori si aggiunge un campo di vista (field of view) tipicamente ristretto rispetto alle scansioni TC convenzionali, il quale provoca il taglio o l'esclusione (truncation) di strutture anatomiche periferiche, come la regione delle spalle o la porzione superiore del capo. (7)

Per superare i limiti fisici e dosimetrici della CBCT descritti in precedenza, il flusso di lavoro adattivo si avvale di un processo di conversione e correzione delle immagini giornaliere, sintetizzato nel diagramma seguente (*Figura 1*)

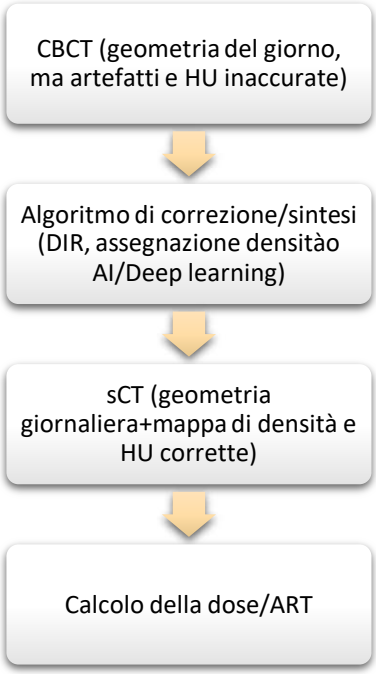


Figura 1: Flusso concettuale per la generazione della sCT e il calcolo della dose nella radioterapia adattiva.

Come illustrato nella *Figura 1*: Flusso concettuale per la generazione della sCT e il calcolo della dose nella radioterapia adattiva. la TC sintetica nasce specificamente per superare l'assenza di dati di densità e la scarsa qualità delle modalità di imaging giornaliere, trasformando i volumi acquisiti in un formato equivalente a una TC standard con valori HU accurati. Fornendo la mappa di densità elettronica necessaria per la caratterizzazione dei tessuti, la sCT consente di determinare la distribuzione della dose direttamente sulle anatomie del giorno all'interno dei flussi adattivi online. (10)

La generazione di una sCT all'interno dei sistemi di pianificazione non restituisce un'immagine anatomica primaria, ma un volume ricostruito mediante tecniche distinte, quali la registrazione deformabile, l'assegnazione manuale della densità di massa a intervalli di tessuto o la correzione iterativa degli artefatti con ricalibrazione delle HU. Poiché ciascun metodo sintetizza la densità in modo differente, il volume ottenuto

richiede una validazione mirata per verificare che le modifiche non alterino la geometria reale del paziente. (7)

L'evoluzione tecnologica ha introdotto l'uso del deep learning per la sintesi delle immagini, impiegando reti neurali convoluzionali, reti generative avversarie (GAN), modelli a diffusione e transformer. Trattandosi di modelli generativi, è stato dimostrato che un'elevata similarità visiva o geometrica tra la sCT e una TC reale non garantisce automaticamente la fedeltà del calcolo di dose. Di conseguenza, la sCT non può essere considerata una "verità anatomica" a priori, rendendo indispensabile la validazione dosimetrica clinica del volume generato. (10)

1.2 FONDAMENTI DI RADIOTERAPIA ESTERNA

La radioterapia si fonda su tre assiomi radiobiologici e clinici imprescindibili. L'aumento della dose somministrata alla massa neoplastica incrementa la probabilità di ottenere un controllo locale della malattia. Tale controllo locale, in presenza di una patologia circoscritta, si traduce in un beneficio sulla sopravvivenza globale e sul tasso di guarigione, riducendo il rischio di disseminazione metastatica secondaria a recidiva locale. Parallelamente, il risparmio dei tessuti sani adiacenti limita l'incidenza e la severità della tossicità iatrogena, ottimizzando il profilo di tollerabilità. L'obiettivo primario della pianificazione radioterapica consiste dunque nel bilanciare questi aspetti, massimizzando l'indice terapeutico (o rapporto terapeutico). (11)

1.2.1 Valutazione Qualitativa della Risposta Tessutale: Curve TCP e NTCP

La risposta biologica sia del tessuto tumorale sia dei tessuti sani circostanti alla somministrazione delle radiazioni viene descritta attraverso curve dose-risposta ad andamento sigmoidale. La probabilità di controllo del tumore (TCP, Tumor Control Probability) esprime l'efficacia del trattamento all'aumentare della dose somministrata; la pendenza di questa curva nella sua regione centrale implica che anche variazioni minime della dose possono determinare un guadagno significativo nel controllo locale della malattia. Dall'altro lato, la risposta del tessuto sano è inevitabilmente legata al fatto che, durante l'erogazione della dose al target, una quota di tessuti sani circostanti viene esposta al fascio. La probabilità che si verifichino effetti collaterali o danno tessutale è descritta

dalla curva di probabilità di complicanza dei tessuti normali (NTCP, *Normal Tissue Complication Probability*). L'adozione di tecniche di conformazione spaziale e risparmio volumetrico consente di ridurre la dose assorbita dagli organi sani, determinando uno spostamento della curva di NTCP verso dosi più elevate (verso destra) – dalla curva B alla curva C - ampliando la finestra terapeutica (*Figura 2*). Tale traslazione e il conseguente risparmio dei tessuti sani permettono al clinico di scegliere tra due strategie: somministrare la medesima dose riducendo il rischio di complicanze, oppure incrementare la dose al bersaglio per massimizzare il controllo tumorale a parità di tossicità sui tessuti sani. (11)

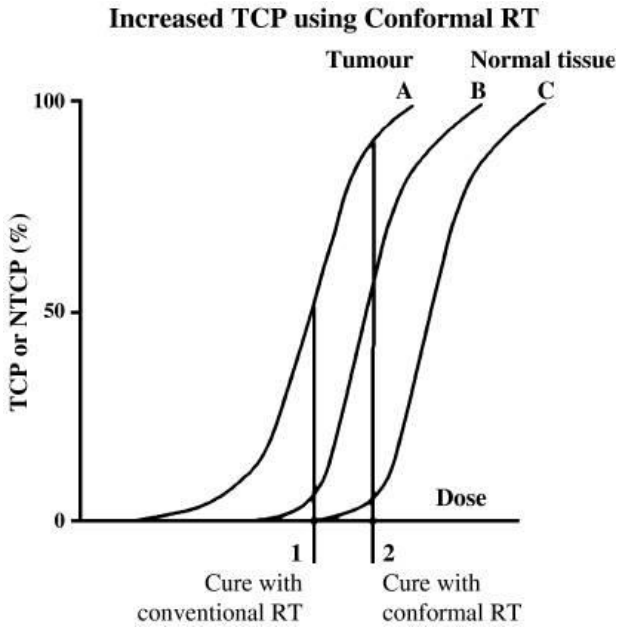


Figura 2: Curve di TCP e NTCP in funzione della dose

La valutazione qualitativa della risposta tessutale, formalizzata attraverso le curve di probabilità di controllo tumorale (TCP, Tumor Control Probability) e di complicanza ai tessuti sani (NTCP, Normal Tissue Complication Probability), non rappresenta soltanto un costrutto teorico o un esercizio di modellizzazione dosimetrica. Essa costituisce il fondamento radiobiologico su cui si basa la scelta dell'intento clinico del trattamento radioterapico. (12)

In oncologia radioterapica, l'identificazione della risposta attesa dei tessuti guida la definizione dell'obiettivo terapeutico. L'intento clinico stabilisce non soltanto la finalità primaria della terapia (eradicazione vs. palliazione), ma determina in modo diretto l'ampiezza dei volumi bersaglio (GTV, CTV, PTV), la dose totale erogata, lo schema di frazionamento e la soglia di tolleranza accettabile per gli organi a rischio (OAR). (12)

Gli intenti clinici si articolano principalmente in quattro categorie fondamentali: curativo (o radicale), neoadiuvante, adiuvante e palliativo.

1. Intento Curativo

   Nell'intento curativo, la radioterapia viene impiegata come modalità terapeutica principale con l'obiettivo di ottenere la sterilizzazione completa della popolazione cellulare clonogenica e la guarigione o il controllo locale a lungo termine. (12)
   Si impiegano dosi totali elevate (tipicamente comprese tra 60 e 78 Gy con frazionamento convenzionale di 1.8–2 Gy/die) erogate su volumi che includono la malattia macroscopica (GTV) e i margini per l'estensione microscopica subclinica (CTV). Poiché la priorità assoluta è la sopravvivenza a lungo termine, la pianificazione accetta un rischio calcolato ma controllato di tossicità acuta e tardiva, spingendo la dose erogata al bersaglio fino ai limiti fisici e fisiologici imposti dalle soglie di tolleranza degli organi a rischio limitrofi.

2. Intento Neoadiuvante (Pre-operatorio)

   L'intento neoadiuvante prevede la somministrazione del trattamento radioterapico prima dell'intervento chirurgico, all'interno di uno schema multimodale. Gli obiettivi clinici primari sono indurre una citoriduzione della massa tumorale, favorire una regressione dello stadio clinico per rendere resecabili lesioni altrimenti inoperabili o consentire interventi chirurgici più conservativi e meno demolitivi (es. nella chirurgia del retto o del seno). (12)

3. Intento Adiuvante (Post-operatorio)

   L'intento adiuvante consiste nell'erogazione della radioterapia dopo l'asportazione chirurgica macroscopica del tumore, con l'obiettivo di bonificare il letto chirurgico e le stazioni linfonodali a rischio da un eventuale residuo microscopico di malattia (microscopic residual disease), riducendo radicalmente il tasso di recidiva locale (12). I tessuti sani circostanti hanno subito un trauma chirurgico, con alterazioni della microvascolarizzazione e processi cicatriziali in corso. La

pianificazione deve calibrare accuratamente la dose (solitamente 50–60 Gy) e i vincoli sugli OAR per evitare che la NTCP aumenti a causa della ridotta tolleranza dei tessuti vascolarmente compromessi. (13)

4. Intento Palliativo (Sintomatico)

   Viene impiegato quando la guarigione o il controllo tumorale a lungo termine non costituiscono più un obiettivo clinicamente perseguibile a causa dello stadio avanzato o metastatico della malattia. L'obiettivo primario diviene esclusivamente il sollievo rapido da sintomi invalidanti o dolorosi (es. metastasi ossee dolenti, compressioni del midollo spinale, ostruzioni bronchiali o emorragie incontrollabili), con il fine di preservare o migliorare la qualità della vita residua del paziente.

   La priorità assoluta è evitare qualsiasi forma di tossicità acuta o tardiva che possa appesantire lo stato di salute del paziente. La curva NTCP deve essere mantenuta il più vicino possibile allo zero. (13)

   Si utilizzano schemi ipofrazionati veloci e ben tollerati (es. 8 Gy in singola frazione, 20 Gy in 5 frazioni o 30 Gy in 10 frazioni), i quali garantiscono un'efficace risposta sintomatica riducendo al minimo sia l'impatto biologico sui tessuti sani sia l'impegno logistico del paziente in ospedale. (12)

1.2.2 Unità di Misura e Definizione del Frazionamento della Dose

Nel contesto della fisica sanitaria e della dosimetria clinica, la quantità fondamentale per quantificare l'interazione tra radiazioni e materia biologica è la dose assorbita, ovvero la quantità di energia depositata dalla radiazione ionizzante per unità di massa di tessuto. Nel Sistema Internazionale (SI), l'unità di misura della dose assorbita è il Gray (Gy), definito come il deposito di 1 Joule di energia in 1 chilogrammo di materia (1 Gy=1 J/kg).

In ambito radioterapico, salvo casi specifici di radiochirurgia, la somministrazione della dose totale prescritta non avviene in un unico evento erogativo, ma viene suddivisa in un regime temporale costituito da multiple quote giornaliere denominate frazioni. La scelta di frazionare la dose totale risponde a precisi principi radiobiologici (i meccanismi di riparazione del danno subletale nei tessuti sani, la riossigenazione delle cellule tumorali ipossiche e la ridistribuzione nel ciclo cellulare). Inoltre, dal punto di vista geometrico e dell'incertezza del trattamento, la suddivisione della dose su un arco di diverse settimane

introduce un importante effetto compensativo: mentre gli errori sistematici derivanti dalla fase di preparazione del trattamento hanno un impatto costante, gli errori casuali di posizionamento che si verificano nella singola frazione tendono a mediarsi e "sfocarsi" lungo l'intero ciclo, riducendo l'impatto della singola imprecisione sull'esito finale. (11)

Affinché questa dose assorbita e opportunamente frazionata risulti efficace dal punto di vista terapeutico e al contempo riduca al minimo i rischi di complicanze, la sua erogazione deve essere rigorosamente pianificata nello spazio tridimensionale del paziente. Il bersaglio tumorale viene concettualizzato e contornato attraverso una gerarchia di volumi definiti dagli standard internazionali ICRU: il volume tumorale macroscopico (GTV), che identifica la massa clinicamente o visivamente evidenziabile; il volume bersaglio clinico (CTV), che estende il GTV per includere le aree di potenziale infiltrazione microscopica subclinica; e il volume bersaglio di pianificazione (PTV), un margine strettamente geometrico introdotto per garantire che le imprecisioni di posizionamento del paziente e i movimenti d'organo non compromettano l'erogazione della dose prescritta al CTV). Parallelamente alla definizione dei volumi bersaglio, il processo di pianificazione richiede la mappatura dettagliata degli Organi a Rischio (OAR), ossia quelle strutture anatomiche sane la cui tolleranza alle radiazioni impone un vincolo alla dose somministrabile, ed eventualmente dei relativi volumi di rispetto geometrico (PRV). (11)

L'analisi dettagliata, le modalità di delineazione anatomica e le tolleranze dosimetriche specifiche per ciascuno di questi volumi (GTV, CTV, PTV, OAR e PRV) costituiscono l'argomento centrale del capitolo successivo.

1.2.3 Volumi di interesse: GTV, CTV, ITV e PTV

Nella pianificazione della radioterapia conformazionale e modulata, la definizione della gerarchia dei volumi segue uno schema concettuale rigoroso volto a bilanciare la copertura del tumore e la protezione dei tessuti sani.

Gross Tumor Volume (GTV): È la rappresentazione del tumore macroscopico manifestamente dimostrabile e identificabile. Può essere suddiviso clinicamente in GTV primario (massa tumorale principale) e GTV linfonodale o metastatico. La sua identificazione dipende direttamente dalla risoluzione e dalla sensibilità delle metodiche di imaging impiegate (CT, MRI, PET).

Clinical Target Volume (CTV): È il volume di tessuto che racchiude il GTV (qualora presente) e aggiunge un margine per coprire la malattia microscopica subclinica. La completa eradicazione delle cellule tumorali all'interno del CTV è la condizione indispensabile per ottenere il controllo locale della malattia. Nel contesto chirurgico post-operatorio (adiuvante), il CTV corrisponde al letto chirurgico e ai compartimenti linfonodali a rischio.

Internal Target Volume (ITV): Rappresenta la somma del CTV e di un margine interno (Internal Margin, IM) progettato per compensare le variazioni di forma, dimensione e posizione del CTV dovute ai movimenti fisiologici interni del paziente (come la respirazione, i movimenti cardiaci, la deglutizione, la peristalsi intestinale e le variazioni quotidiane del riempimento vescicale o rettale).

Planning Target Volume (PTV): È un concetto puramente geometrico e dosimetrico (non anatomico), formulato per consentire la scelta corretta della conformazione dei fasci di radiazione e dell'arrangiamento dei campi. Il PTV racchiude il CTV (o l'ITV) al quale viene aggiunto un margine PTV specifico per assorbire l'effetto netto di tutte le possibili variazioni geometriche, fisiche e posizionali (errori di allineamento del paziente, tolleranze meccaniche del linac, deriva del setup). L'obiettivo del PTV è garantire che la dose prescritta al 100% copra clinicamente il CTV con una data probabilità statistica.

Organ at Risk (OAR): Parallelamente ai volumi bersaglio, la pianificazione individua gli OAR, ovvero qualsiasi struttura anatomica o tessuto sano circostante la cui radiosensibilità intrinseca o importanza funzionale richiede vincoli di dose specifici durante la pianificazione, per evitare la comparsa di tossicità acute o tardive che potrebbero compromettere la qualità di vita del paziente o impedire l'erogazione della dose prescritta al target.

Planning Organ at Risk Volume (PRV): Analogamente a quanto avviene per il PTV rispetto al target, il PRV è la sovra espansione geometrica applicata attorno all'OAR. Il margine PRV tiene conto delle incertezze di posizionamento dell'organo a rischio e delle sue deformazioni o spostamenti inter-frazione, al fine di garantire che nessun punto dell'OAR reale superi la dose massima di tolleranza consentita a causa di lievi disallineamenti del fascio. (14)

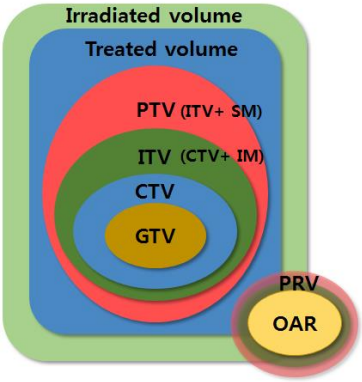


figura 3:Rappresentazione schematica e gerarchica dei volumi bersaglio e delle strutture a rischio in radioterapia conformazionale

In aggiunta ai volumi definiti sulle strutture anatomiche del paziente, l'analisi dosimetrica del piano di trattamento richiede l'individuazione di due volumi legati alla reale erogazione della dose da parte dell'acceleratore lineare: il TV (Treated Volume) e l'IV (Irradiated Volume). Il TV rappresenta il volume di tessuto racchiuso dalla superficie di isodosa prescritta (tipicamente l'isodosa al 95%), costituendo la porzione anatomica che assorbe la dose ritenuta clinicamente idonea ad eradicare la malattia. L'IV, invece, identifica il volume complessivo di tessuto sano e bersaglio che riceve un livello di dose considerato significativo rispetto alla tolleranza dei tessuti biologici (solitamente delimitato dall'isodose al 20% o al 50% della dose prescritta). (14)

Come mostrato nell'analisi di un piano per il distretto testa-collo in *figura* 4, il TV è visibile attorno alla massa neoplastica, mentre l'IV evidenzia l'estensione della dose residua sui tessuti sani circostanti.

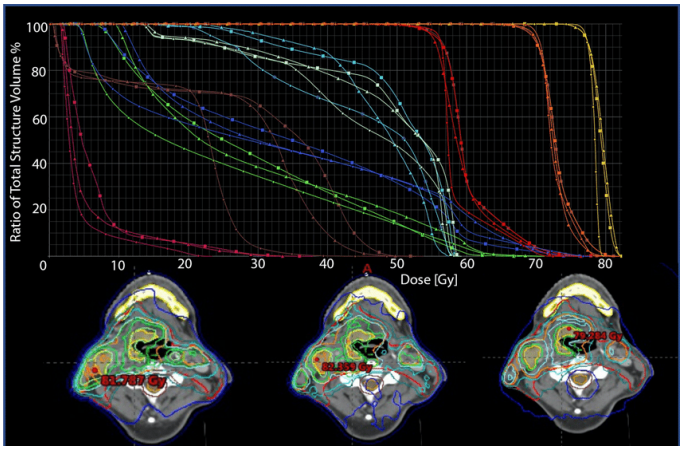


figura 4. In alto: curve DVH dei volumi target e degli OAR. In basso: sezioni CT con le curve di isodose. La regione ad alta dose (isodoe prescritta, linee rosse/gialle) identifica il Treated Volume (TV), mentre il perimetro blu più esterno ad erogazione a bassa dose delimita l'Irradiated Volume (IV)

La determinazione dell'ampiezza dei margini che portano dal CTV al PTV non è un processo arbitrario, ma si basa su modelli matematici (come la formula di van Herk) progettati per gestire due categorie distinte di errore geometrico che si verificano lungo il workflow radioterapico.

La prima categoria è rappresentata dagli errori sistematici. Si tratta di imprecisioni costanti che si originano nella fase preparatoria (durante la simulazione CT, la delineazione dei contorni, la calibrazione dell'isocentro o il calcolo del TPS) e che persistono per l'intera durata del trattamento. L'impatto clinico degli errori sistematici è particolarmente critico: essi non sfumano i contorni della dose, ma provocano una traslazione rigida dell'intera distribuzione della dose rispetto alla posizione reale del target, con il rischio di causare un grave sotto-dosaggio del tumore.

La seconda categoria comprende gli errori casuali. Si tratta di fluttuazioni stocastiche e imprevedibili che variano da una seduta all'altra durante la fase esecutiva quotidiana (piccoli scostamenti posturali del paziente sul lettino, imperfezioni di allineamento laser o minime variazioni respiratorie istantanee). L'effetto cumulativo degli errori casuali nel corso delle settimane di terapia non sposta il centro della dose, ma provoca un "sfocamento" (blurring) dei bordi del gradiente dosimetrico, ammorbidendo la caduta di dose ai margini del bersaglio. (5)

È proprio per superare la rigidità dei margini PTV convenzionali e per rispondere alle modificazioni anatomiche del paziente che è stata introdotta la Radioterapia Adattativa (ART).

Nel corso di un trattamento frazionato della durata di diverse settimane, il paziente va incontro a sensibili variazioni anatomiche progressive e rilevanti, quali la regressione della massa tumorale (tumor shrinkage), il calo ponderale o lo spostamento progressivo degli organi a rischio. Nei workflow tradizionali, queste deformazioni trasformano la CT di simulazione iniziale in una fonte di errore sistematico cumulativo. L'ART consente di ricalcolare e re-ottimizzare il piano di cura sull'anatomia reale del giorno (rilevata tramite CBCT o synthetic CT), eliminando la quota di errore sistematico legata alle variazioni anatomiche inter-frazione.

Eliminando l'incertezza dovuta alla deformazione anatomica inter-frazione, l'ART consente di ridurre statisticamente il margine di espansione dal CTV al PTV. Ridurre il volume PTV significa diminuire drasticamente l'irradiazione non necessaria sui tessuti

sani circostanti e abbassare la dose assorbita dagli OAR, riducendo la probabilità di complicanze ai tessuti sani (NTCP). (5)

Sebbene l'ART rappresenti la massima evoluzione tecnologica della radioterapia guidata dall'immagine, essa non azzera e non può eliminare la totalità delle incertezze geometriche e dosimetriche:

- Incertezze intra-frazione: L'ART corregge l'anatomia rilevata al momento dell'imaging iniziale di posizionamento, ma non può compensare o prevenire i movimenti del paziente, la deglutizione, la peristalsi o il rilassamento muscolare che avvengono durante il tempo tecnico necessario al ricalcolo del piano adattivo e all'erogazione del fascio.
- Incertezze di delineazione del target: L'ART ricalcola la dose sull'immagine aggiornata, ma la definizione del CTV (l'estensione della malattia microscopica subclinica) rimane legata al giudizio clinico dell'operatore e alla risoluzione intrinseca delle immagini utilizzate. Nessun algoritmo adattativo può compensare un errore primario di contornazione del target microscopico.
- Limitazioni degli algoritmi di registrazione deformabile (DIR): I software adattativi utilizzano la registrazione deformabile per propagare i contorni e calcolare la dose accumulata. La DIR introduce imprecisioni matematiche e biomeccaniche, specialmente in presenza di marcate variazioni di massa o comparsa/scomparsa di tessuti.
- Accuratezza dosimetrica delle immagini di posizionamento(sCT/CBCT): L'utilizzo di immagini Cone-Beam CT o la loro riconversione in Synthetic CT tramite intelligenza artificiale può introdurre piccole incertezze nei valori di densità elettronica (HU - Hounsfield Units), che possono ripercuotersi con lievi imprecisioni nel calcolo della dose adattata.
- Errori casuali residui: Le piccole fluttuazioni stocastiche di posizionamento quotidiano non sono totalmente eliminabili, mantenendo la necessità di conservare un margine PTV residuo di sicurezza, seppur ridotto.
  (5)

1.2.4 Catena del trattamento radioterapico

La radioterapia moderna è un processo multidisciplinare altamente complesso che si sviluppa lungo un workflow sequenziale, concepito per garantire la massima accuratezza nella somministrazione della dose ed elevati standard di sicurezza. Questo percorso clinico e tecnologico richiede una stretta sinergia tra diverse figure professionali (Oncologo Radioterapista, Fisico Sanitario e Tecnico Sanitario di Radiologia Medica). In questo contesto, il TSRM rappresenta la figura tecnica di riferimento che presidia l'intero processo operativo: dalla fase preliminare di simulazione e immobilizzazione, passando per la verifica di imaging inter-frazione (CBCT) e la somministrazione quotidiana del trattamento, fino al costante monitoraggio del paziente. (3) (14)

1. Visita Medica, Indicazione Terapeutica e Inquadramento Clinico.
   Il percorso radioterapico si apre con la prima visita oncologica e la formulazione dell'indicazione al trattamento. In questa fase preliminare, l'Oncologo Radioterapista valuta lo stato di salute generale del paziente, la storia clinica, l'istotipo tumorale e la stadiazione della malattia. Raccolte le informazioni necessarie, il medico definisce la finalità dell'intervento — che può essere radicale, neoadiuvante, adiuvante o palliativa — e stabilisce lo schema di frazionamento con la dose complessiva da erogare. In questa sede si ottiene il consenso informato del paziente e si traccia la strategia terapeutica di base. (14)
2. Simulazione CT, Immobilizzazione e Contributo del TSRM.
   La fase operativa e tecnica ha inizio nel servizio di Tomografia Computerizzata dedicato, dove il Tecnico Sanitario di Radiologia Medica (TSRM) gioca un ruolo centrale. Il TSRM seleziona, confeziona e applica i sistemi di immobilizzazione personalizzati (come le maschere termoplastiche per il distretto testa-collo o i supporti dedicati per la pelvi), fondamentali per garantire la riproducibilità della postura durante tutte le sedute.
   Successivamente, il TSRM posiziona il paziente sul lettino rigido ad alto indice di planarità, allinea la postura mediante i laser di simulazione e definisce l'isocentro teorico marcando la cute con tatuaggi millimetrici o repere radio-opachi. Il TSRM imposta quindi i parametri di acquisizione della CT di simulazione (spessore di strato sottile, campo di vista adeguato e parametri di

scansione), curando anche l'eventuale somministrazione del mezzo di contrasto. (14)

3. Co-registrazione delle Immagini (Fusione MRI/PET) e Delineazione dei Volumi. Poiché la sola tomografia computerizzata presenta limiti nel contrasto dei tessuti molli, le immagini di simulazione vengono co-registrate, tramite fusione rigida o deformabile, con esami diagnostici di Risonanza Magnetica (MRI) o Tomografia a Emissione di Positroni (PET-CT). Su questo dataset multimodale, l'Oncologo Radioterapista esegue la delineazione anatomica dei volumi. Viene contornato il tumore macroscopico (GTV), a cui si aggiunge il margine per la malattia microscopica subclinica (CTV) e gli Organi a Rischio (OAR) con le relative strutture di rispetto (PRV). L'integrazione delle incertezze di posizionamento e dei movimenti interni porta infine alla definizione matematica dell'ITV e del PTV. (5) (14)
4. Prescrizione Terapeutica, Pianificazione e Controlli di Qualità Fisici (QA).
   Definiti i volumi, il medico formalizza la prescrizione dosimetrica precisando le dosi target e i vincoli di dose-volume (constraints) per la salvaguardia dei tessuti sani. A questo punto, il Fisico Sanitario elabora il piano di trattamento mediante il sistema di calcolo (Treatment Planning System - TPS), ottimizzando il numero, la geometria e l'intensità dei fasci d'radiazione attraverso tecniche ad elevata conformazione come IMRT o VMAT.
   Una volta approvato il piano dal punto di vista medico e dosimetrico, prima di erogare la prima seduta si procede alla verifica di qualità fisica specifica per il paziente (Patient-Specific QA). Il Fisico Sanitario misura la dose reale su un fantoccio instrumentalizzato all'acceleratore lineare per confermare che la distribuzione di dose calcolata dal software corrisponda a quella erogata dalla macchina con tolleranze inferiori ai limiti di sicurezza. (5) (14)
5. Verifica Clinica, Setup, Imaging CBCT ed Erogazione: La Gestione del TSRM al Linac.
   Superata la fase preparatoria, la gestione quotidiana dell'erogazione al Linac è affidata al TSRM. Il TSRM accoglie il paziente, ne verifica l'identità e lo posiziona sul lettino da trattamento, riproducendo esattamente la configurazione

della simulazione mediante i sistemi di immobilizzazione e il centraggio dei laser sui marker cutanei.

Prima di attivare il fascio, il TSRM esegue la verifica guidata dall'immagine (IGRT) acquisendo una Cone-Beam CT (CBCT) direttamente in sala di trattamento. Procede effettuando il matching 2D/3D o 3D/3D overlay, confrontando l'anatomia del giorno ricavata dalla CBCT con la CT di simulazione di riferimento. Il TSRM rileva gli scostamenti isometrici (traslazioni e rotazioni) sia sulle strutture ossee sia sui tessuti molli, ed applica le correzioni muovendo il lettino robotizzato. In presenza di anatomie complesse o dubbi di posizionamento, il TSRM si interfaccia con il medico o il fisico; verificata la corretta copertura del PTV e il risparmio degli OAR, avvia l'erogazione della seduta, monitorando costantemente il paziente tramite i sistemi TV a circuito chiuso e la strumentazione di controllo. (3) (14)

6. Controlli in Corso di Terapia e Follow-Up Oncologico.

   Durante le settimane di trattamento, il paziente viene sottoposto a visite cliniche periodiche in itinere con l'Oncologo Radioterapista per monitorare e gestire l'insorgenza di eventuali tossicità acute (14). Nel caso in cui il TSRM identifichi durante i controlli CBCT quotidiani una variazione anatomica critica — come la riduzione di volume della massa tumorale (tumor shrinkage) o un vistoso calo ponderale —, la segnalazione attiva il percorso di radioterapia adattativa (ART), con l'esecuzione di una re-simulazione CT e il ricalcolo del piano (5) (3).

   Al termine dell'intero ciclo di radioterapia, il percorso si conclude con la fase di follow-up oncologico programmatico, durante la quale il paziente viene seguito nel tempo attraverso visite di controllo periodiche ed esami di imaging per monitorare sia la risposta clinica della lesione sia l'insorgenza di complicanze tardive sui tessuti sani. (14)

1.2.5 Tecniche di erogazione: 3D-CRT, IMRT, VMAT e tomoterapia

1.2.5.1 Radioterapia Conformazionale 3D (3D-CRT): Campi Conformati e Pianificazione Diretta

La radioterapia conformazionale tridimensionale (3D-CRT) rappresenta la tecnica fondante della radioterapia guidata dalle immagini 3D. Questa tecnologia impiega il collimatore multilamellare (MLC - Multi-Leaf Collimator), un dispositivo integrato nella testa dell'acceleratore lineare composto da coppie di lamelle mobili in lega di tungsteno ad alto numero atomico. Le lamelle si posizionano dinamicamente per sagomare il perimetro del fascio di radiazione, ricalcando con precisione la proiezione geometrica del PTV vista dalla prospettiva della sorgente d'emissione (Beam's Eye View - BEV).

Dal punto di vista dell'elaborazione dosimetrica, la 3D-CRT si basa rigorosamente sulla pianificazione diretta (forward planning). In questo approccio, il fisico sanitario definisce manualmente la geometria dei campi, il loro numero, gli angoli di incidenza del gantry, i filtri cuneo (wedges) e i relativi pesi di dose. Il sistema di calcolo (TPS) applica algoritmi dosimetrici per mostrare la distribuzione di dose risultante sulle sezioni CT. Se la copertura del target o il risparmio dei tessuti sani non risulta ottimale, l'operatore deve modificare manualmente i parametri e ricalcolare, procedendo per tentativi ed errori. Sebbene sia una tecnica estremamente robusta e affidabile per geometrie bersaglio semplici (es. patologie mammarie o polmonari non complesse), la 3D-CRT presenta evidenti limiti nel conformare la dose attorno a PTV concavi o avvolti a strutture critiche. (14)

1.2.5.2 Radioterapia a Intensità Modulata (IMRT): Modulazione della Fluence e Pianificazione Inversa

L'avvento della IMRT ha superato il paradigma dei campi d'irradiazione ad intensità uniforme o semplicemente cuneati. Sfruttando il movimento continuo e indipendente delle lamelle dell'MLC durante l'erogazione, mediante modalità Step-and-Shoot (interrotta) o Sliding Window (continua), la IMRT suddivide la superficie di ogni singolo campo in una griglia composta da centinaia di sub-campi infinitesimali (beamlets o segmenti). Modulando il tempo di apertura di ciascuna lamella su ogni beamlet, si genera

un profilo di intensità di fluence tridimensionale altamente disomogeneo all'interno del campo, calibrato per sagomare la dose con millimetrica precisione.

Questa elevata complessità matematica ha reso indispensabile l'introduzione della pianificazione inversa (inverse planning). Nel calcolo inverso, il flusso operativo si capovolge: il medico e il fisico sanitario non impostano le caratteristiche dei fasci, ma inseriscono direttamente nel TPS gli obiettivi clinici desiderati, ossia le dosi minime/massime prescritte al target e i vincoli di tolleranza (dose-volume constraints) per gli Organi a Rischio (OAR). Tramite complessi algoritmi di ottimizzazione matematica (basati su funzioni di costo ed euristiche), il software calcola in autonomia la configurazione ottimale dei segmenti e il movimento delle lamelle. L'effetto finale è la creazione di gradienti di dose estremamente ripidi (ossia cadute repentine della dose nello spazio di pochi millimetri), prerequisito fondamentale per trattare volumi complessi come quelli del distretto testa-collo in adiacenza a strutture critiche come il midollo spinale o le ghiandole parotidi. (15) (14)

1.2.5.3 Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT): Cinematica dell'Arco e Efficienza Temporale

La tecnologia VMAT rappresenta la naturale evoluzione ad arco della IMRT a campi fissi. Invece di somministrare la radiazione arrestandosi su un numero limitato e discreto di angolazioni (es. 7-9 campi stazionari), la VMAT eroga il fascio in modo continuo durante una o più rotazioni complete o parziali dell'arco del gantry attorno al paziente.

Il principio cinematico alla base della VMAT è la coordinazione dinamica simultanea di tre variabili fondamentali in tempo reale: la velocità di rotazione del gantry, il posizionamento continuo e ad alta velocità delle lamelle dell'MLC, e l'intensità del flusso di dose erogato (dose rate espresso in MU/min). Questa tripla modulazione dinamica consente di raggiungere livelli di conformabilità sovrapponibili o superiori alla IMRT tradizionale, con il vantaggio straordinario di ridurre drasticamente il tempo di erogazione della seduta (beam-on time) da 10-15 minuti ad appena 2-3 minuti. La contrazione dei tempi di erogazione non solo aumenta l'efficienza operativa e il comfort del paziente, ma riduce in modo determinante il rischio di errori legati ai movimenti involontari intra-frazione durante la seduta. (4) (15)

1.2.5.4 Tomoterapia Elicoidale (HT)

La Tomoterapia Elicoidale (HT) costituisce una piattaforma tecnologica concettualmente distinta dagli acceleratori tradizionali a braccio aperto, in quanto integra un acceleratore lineare compatto a 6 MV all'interno di una struttura anulare (ring gantry) analoga a quella di un tomografo computerizzato diagnostico. Il sistema sostituisce il classico MLC a lamelle spesse con un collimatore pneumatico binario ultra-rapido a 64 fogliette, capaci di aprirsi e chiudersi in pochissimi millisecondi per modulare il fascio.

La modalità di erogazione è elicoidale e continua: mentre il gantry anulare ruota a velocità costante (fino a 10 rotazioni al minuto) attorno al paziente, il lettino da trattamento trasla progressivamente lungo l'asse longitudinale passante per il centro del gantry. La radiazione descrive così una traiettoria a spirale (elica) attorno al volume bersaglio, garantendo un'elevatissima conformità dosimetrica e permettendo di irradiare target estremamente estesi in senso cranio-caudale o multipli senza la necessità di effettuare noiose e rischiose giunzioni di campo. La Tomoterapia integra nativamente sulla medesima sorgente un sistema di imaging a megavoltaggio (MVCT) che consente l'acquisizione di tomografie quotidiane per il controllo IGRT e la ricostruzione della dose effettivamente erogata (dose-guided radiotherapy). (15) (14)

1.2.5.5 Analisi Comparativa, Vantaggi e Limiti Dosimetrici

Il confronto critico tra queste quattro modalità di erogazione evidenzia come l'evoluzione tecnologica abbia portato a significativi guadagni in termini di conformabilità della dose e risparmio dei tessuti sani, introducendo al contempo nuovi compromessi fisici e operativi. Come riassunto in dettaglio nella *tabella 2*:Analisi comparativa tra le principali tecniche di erogazione radioterapica, ciascuna tecnologia presenta specifiche peculiarità dosimetriche che ne guidano l'indicazione clinica, senza che sia possibile identificare una tecnica superiormente vincente in assoluto.

	3D-CRT	IMRT	VMAT	HT
Pianificazione	Diretta	Inversa	Inversa	Inversa
Modulazione fascio	Geometria del campo (MLC)	Fluence intra-campo	Fluence+gantry +dose rate	Collimatore binario+elica
Gradiente di dose	Basso/modesto	Elevato	Elevato	Molto elevato
Tempo erogazione	Breve (3-5min)	Lungo (10-15min)	Molto breve (2-3min)	Medio-lungo (6-10min)
Volume bassa dose	Minimo e localizzato	Moderato	Diffuso (a 360°)	Molto esteso lungo Z
Indicazione elettiva	Target regolari	Target concavi complessi	Distretto HN, pelvi, prostata	Target estesi o multipli

tabella 2:Analisi comparativa tra le principali tecniche di erogazione radioterapica

Analizzando nel dettaglio le principali differenze emerse dal confronto:
Nella modalità di Pianificazione (Forward vs Inverse Planning), mentre la 3D-CRT si affida al calcolo diretto guidato dall'operatore, IMRT, VMAT e Tomoterapia richiedono necessariamente la pianificazione inversa. L'ottimizzazione inversa permette di gestire simultaneamente decine di vincoli di dose complessi, generati matematicamente per modellare la pendenza del gradiente di dose. (15) (14)

Per quanto riguarda la conformabilità e Gradiente di Dose, la 3D-CRT offre una buona copertura solo per volumi regolari. La IMRT e la VMAT incrementano radicalmente la conformabilità creando concavità stabili. La Tomoterapia Elicoidale garantisce la maggiore ripidità dei gradienti di dose e l'omogeneità più elevata su anatomie complesse, risultando elettiva per target distribuiti o particolarmente estesi. (15)

Anche nei tempi di Erogazione e Monitor Units (MU) possiamo fare una distinzione tra IMRT a campi fissi che richiede un elevato numero di Monitor Units (MU) ed erogazioni frazionate prolungate, esponendo al rischio di movimento del paziente, a differenza della VMAT che abbatte il tempo di erogazione a valori minimi (< 3 minuti) ottimizzando l'uso delle MU. La Tomoterapia presenta tempi di erogazione intermedi o sovrapponibili alla IMRT a causa del pitch elicoidale e della velocità di avanzamento del lettino. (15)

Infine possiamo parlare dell'effetto "Low-Dose Bath" (Volume di Bassa Dose), un fattore critico legato alle tecniche ad alta modulazione (IMRT, VMAT e HT) e consiste nella

dispersione della radiazione diffusa nei tessuti sani. Se da un lato l'irradiazione ad arco o elicoidale riduce il picco di dose massima erogata ai tessuti sani vicini al tumore, dall'altro distribuisce un "bagno di bassa dose" (low-dose bath, tipicamente l'isodosa al 5-10% della dose prescritta) su un volume di tessuto sano molto più ampio rispetto alla 3D-CRT. Questo aspetto richiede una valutazione attenta nell'ambito del rischio di tossicità tardive e dell'induzione di secondi tumori radiogenici. (4) (15)

1.2.6 IGRT e verifica del posizionamento

1.2.6.1 Modalità di Imaging Onboard nei Trattamenti ad Alti Gradienti

L'impiego di tecniche di irradiazione ad elevata conformazione, quali la IMRT e la VMAT, consente di erogare dosi curative e altamente omogenee al volume bersaglio, garantendo contemporaneamente una rapida caduta della dose nell'arco di pochissimi millimetri. Tuttavia, la presenza di tali gradienti di dose estremamente ripidi trasforma le incertezze di posizionamento inter-frazione in un rischio clinico significativo: uno scostamento anatomico anche minimo (nell'ordine di 2–3 mm) può comportare un grave sottodosaggio del volume bersaglio o un sovradosaggio inaccettabile degli Organi a Rischio (OAR) contigui. L'integrazione di sistemi di imaging onboard direttamente sulla struttura dell'acceleratore lineare è divenuta pertanto un requisito essenziale per verificare e correggere l'allineamento anatomico del paziente immediatamente prima della somministrazione della seduta. (14)

Le tecnologie di verifica guidate dall'immagine (IGRT) disponibili sulle piattaforme moderne si dividono in sistemi di imaging bidimensionale (2D), tomografico tridimensionale (3D) e di superficie non ionizzante. (14) (16):

Immagini Planari 2D (kV e MV): Sfrutta due proiezioni ortogonali per identificare i punti di riferimento anatomici. È una procedura rapida e ad albero di dose contenuto, ideale per la verifica dell'allineamento basato prevalentemente sui punti di repere ossei (bony match). Trova limite nei distretti dove i tessuti molli subiscono deformazioni o scivolamenti indipendenti dalla componente ossea. (14)

Imaging Volumetrico 3D (kV-CBCT e MVCT): La Cone-Beam Computed Tomography a chilovoltaggio e la CT a megavoltaggio forniscono una ricostruzione tridimensionale dell'anatomia del giorno del trattamento. Questo consente di valutare non solo lo

scheletro, ma anche i volumi bersaglio e i tessuti molli a rischio limitrofi (soft-tissue match), permettendo di quantificare variazioni di riempimento degli organi cavi (es. vescica e retto) o riduzioni volumetriche del tumore. (14)

Sistemi di Superficie (SGRT - Surface Guided Radiation Therapy): Sfrutta telecamere ottiche e proiezioni di luce strutturata sulla cute del paziente. A differenza dell'imaging radiologico, la SGRT non somministra dose ionizzante aggiuntiva e permette il tracciamento dinamico continuo a 6 gradi di libertà della superficie corporea (intra-fraction monitoring), fermando automaticamente il fascio (gating) in caso di movimenti improvvisi del paziente. (14) (16)

In particolare, l'adozione di sistemi ottici di superficie (SGRT) ha introdotto la possibilità di effettuare un monitoraggio continuo e non ionizzante della postura del paziente durante l'intera erogazione della seduta (intra-fraction monitoring).

Come sintetizzato e posto a confronto nella *tabella 3*:Quadro comparativo tra le differenti modalità di imaging onboard utilizzate per la verifica posizionale, ciascuna tecnologia di imaging onboard presenta specifici punti di forza e limitazioni fisiche che ne guidano l'impiego sinergico in sala di trattamento, bilanciando il livello di dettaglio anatomico necessario con la dose radiogena aggiuntiva somministrata al paziente. (7) (14) (16)

Imaging	Informazione	Dose imaging	Vantaggi	Limiti
Planare 2D (kV/MV)	Immagine 2D	Bassa (<3mGy)	Rapida, ottimo contrasto osseo	No visualizzazione 3D o tessuti molli
Kv-CBCT (3D)	Tomografia 3D	Moderata (10–30 mGy)	Ottima risoluzione dei tessuti molli	Artefatti da scatter, HU non calibrate per dose
MVCT (3D)	Tomografia 3D	Moderata (10–20 mGy)	Meno artefatti da metallo	Contrasto tessuti molli<CBCT
SGRT	Superficie cutanea 3D	0	Tracciamento continuo intra-frazione	Solo superficie esterna, no organi interni

tabella 3:Quadro comparativo tra le differenti modalità di imaging onboard utilizzate per la verifica posizionale

1.2.6.2 Registrazione d'Immagine: Matching e Imaging Quantitativo

Una volta acquisito il dataset d'immagine onboard appropriato tramite una delle metodiche descritte precedentemente, la fase operativa successiva consiste nel

confrontare e sovrapporre tale anatomia con quella di simulazione, attraverso il processo di registrazione d'immagine.

Il primo livello di analisi si fonda sulla registrazione rigida, la quale assume che l'anatomia del paziente si comporti come un corpo solido e indeformabile, calcolando gli scostamenti spaziali lungo i vari assi mediante due differenti criteri anatomici (16):

Matching Osseo (Bony Match): Utilizza un algoritmo (o un allineamento manuale) che prioritizza le strutture scheletriche ad alto contrasto e stabili nel tempo (es. colonna vertebrale, teca cranica o bacino). Risulta estremamente rapido, automatico e riproducibile, ma presenta il limite di ignorare completamente le dislocazioni o le deformazioni relative dei tessuti molli riscontrabili a parità di posizione ossea. (16)

Matching sui Tessuti Molli (Soft-Tissue Match): Focalizza la sovrapposizione sui contorni reali del volume tumorale e sui margini anatomici degli OAR critici adiacenti. In distretti complessi come il testa-collo o la pelvi, il matching sui tessuti molli è indispensabile per intercettare variazioni anatomiche inter-frazione non correlate allo scheletro osseo, quali la regressione della massa neoplastica (tumor shrinkage), il calo ponderale con conseguente lassità dei tessuti cutanei, o il differente riempimento degli organi cavi. (16)

A questo livello del processo emerge una distinzione fondamentale tra l'impiego dell'imaging onboard come semplice imaging di verifica (geometrico) e il suo utilizzo come imaging quantitativo (dosimetrico) per il calcolo della dose:

L'imaging di verifica ha come unico obiettivo la localizzazione spaziale e l'allineamento anatomico; per questa finalità la qualità dell'immagine deve garantire soltanto un contrasto sufficiente al matching, rendendo la presenza di artefatti o l'inesattezza della scala dei grigi del tutto ininfluenti ai fini della correzione posizionale. (14)

L'imaging quantitativo è invece indispensabile quando si vuole ricalcolare la distribuzione della dose erogata sulla nuova configurazione anatomica del giorno, operazione cardine della Radioterapia Adattativa online (oART). Per poter essere usata dal TPS come matrice di calcolo, l'immagine deve possedere un'elevata accuratezza nei valori di attenuazione (Unità Hounsfield - HU), che il software converte in densità elettronica per simulare la deposizione della dose nei tessuti. Poiché la CBCT convenzionale soffre di radiazione diffusa (scatter) e instabilità della scala HU, essa non può essere utilizzata direttamente per il calcolo quantitativo, a meno che non venga

preventivamente elaborata con algoritmi di correzione o convertita tramite intelligenza artificiale in una CT sintetica (sCT). (7)

1.2.6.3 Correzioni Posizionali e Concetto di Action Level

Dal completamento della procedura di matching scaturisce un vettore di errore tridimensionale espresso in 6 gradi di libertà (6 DoF): tre correzioni traslazionali (asse longitudinale, verticale e laterale — X, Y, Z) e tre correzioni rotazionali (pitch, roll e yaw). L'uso di lettini robotizzati da terapia capaci di muoversi su 6 assi consente di correggere automaticamente sia le traslazioni sia le piccole rotazioni (solitamente entro i 2°–3°), ripristinando la corretta geometria di irradiazione.

Per gestire operativamente gli scostamenti rilevati, le strutture cliniche adottano precisi protocolli basati sul concetto di soglia di intervento (action level):
Sotto l'Action Level (es. < 1–2 mm), lo scostamento misurato è considerato trascurabile e rientrante nei margini del PTV, quindi la seduta viene erogata senza apportare modifiche al lettino. (14)

Sopra l'Action Level ma entro i Limiti di Tolleranza (es. 2–10 mm) il TSRM applica la correzione traslazionale e/o rotazionale del lettino per azzerare l'errore di setup e procede all'erogazione della dose. (14)

Superiore ai Limiti di Sicurezza (es. > 10 mm o rotazioni elevate) l'action level impone l'arresto della procedura. Il TSRM riposiziona fisicamente il paziente sul lettino. Se lo scostamento o le deformazioni persistono, si richiede l'intervento dell'Oncologo Radioterapista e del Fisico Sanitario per valutare l'esecuzione di una nuova CT di simulazione. (14)

1.3 TUMORI DEL DISTRETTO TESTA-COLLO

I tumori del distretto testa-collo rappresentano una patologia oncologica complessa e anatomicamente eterogenea, la cui conformazione spaziale pone sfide radioteropiche rilevanti. La stretta adiacenza tra le sedi tumorali primarie, le stazioni di drenaggio linfatico e strutture nobili o funzionali rende indispensabile una conoscenza precisa dei confini anatomici sia degli organi a rischio che dei livelli linfonodali cervicali per garantire un'adeguata copertura dosimetrica e contenere la tossicità.

1.3.1 Sedi Anatomiche Primarie del Distretto

Il distretto testa-collo comprende diverse sotto-sedi anatomiche da cui possono insorgere le neoplasie primarie, ciascuna caratterizzata da specifici percorsi di drenaggio linfatico e da rapporti di stretta contiguità con organi critici.

La cavità orale e l'orofaringe costituiscono le regioni anteriori e medie: la prima include le labbra, la lingua anteriore, il pavimento della bocca, le gengive e la mucosa buccale, mentre la seconda si estende posteriormente comprendendo la base della lingua, le tonsille palatine, il palato molle e la parete faringea posteriore.

Procedendo lungo le vie aerodigestive superiori si incontrano la rinofaringe, situata superiormente dietro le cavità nasali, l'ipofaringe, che circonda la laringe e si raccorda all'esofago, e la laringe stessa, articolata nelle sue porzioni sopraglottiche, glottiche e sottoglottiche deputate alla fonazione e alla protezione delle vie aeree. (17)

1.3.2 Organi a Rischio e Limiti per la Contornazione

In radioterapia la definizione precisa degli Organi a Rischio (OAR) sulla CT di simulazione è fondamentale per minimizzare le sequele funzionali e le tossicità acute e tardive. Tra le strutture ghiandolari, le parotidi, collocate bilateralmente nella loggia parotidea antero-inferiormente al meato acustico esterno, e le sottomandibolari, situate nello spazio sottomandibolare inferiormente al corpo della mandibola, rivestono un ruolo prioritario, poiché la loro preservazione è essenziale per prevenire la xerostomia e salvaguardare la qualità di vita del paziente.

Per quanto riguarda la funzionalità deglutitoria, i muscoli costrittori della faringe superiore, medio e inferiore formano la parete posteriore e laterale del canale faringeo, estendendosi dalla base cranica fino al margine inferiore della cartilagine cricoide; la dose erogata a tali strutture correla direttamente con il rischio di disfagia tardiva. La protezione delle strutture neurologiche richiede invece una delimitazione rigorosa del midollo spinale all'interno del canale vertebrale, del tronco encefalico posizionato superiormente al forame magno fino al clivus, e del plesso brachiale, che trae origine dalle radici nervose da C5 a T1 decorrendo nello spazio interscalenico lateralmente al collo fino al cavo ascellare. Infine, la mandibola viene contornata come struttura ossea rigida al fine di monitorare la dose massima erogata e prevenire l'osteoradionecrosi. (18)

Come illustrato nelle sezioni tomografiche riportate nella *Figura 5*: Contornazione degli Organi a Rischio (OAR) su CT di simulazione nel distretto testa-collo. Immagine tratta e riprodotta da Brouwer et al. (2015). , la contornazione accurata di questi volumi sulla CT di simulazione rappresenta il prerequisito fondamentale per consentire all'algoritmo del Treatment Planning System (TPS) di ottimizzare la distribuzione della dose, creando i tipici gradienti ripidi che risparmiano i tessuti sani adiacenti al PTV. (18)

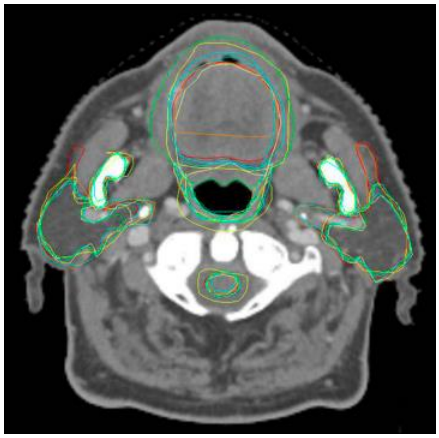


Figura 5: Contornazione degli Organi a Rischio (OAR) su CT di simulazione nel distretto testa-collo. Immagine tratta e riprodotta da Brouwer et al. (2015). (18)

1.3.3 Stazioni e Livelli Linfonodali Cervicali

La stadiazione e il trattamento del collo richiedono la suddivisione delle stazioni linfonodali cervicali in livelli anatomici standardizzati definiti da reperi ossei, vascolari e muscolari visibili sulla CT di simulazione:

Livello I (IA e IB): Il livello IA (sottomentale) si trova tra i ventri anteriori dei muscoli digastrici; il livello IB (sottomandibolare) è delimitato dal corpo della mandibola e dai muscoli digastrico e stiloioideo. (19)

Livelli Giugulari (II, III e IV): Rappresentano la catena giugulare interna. Il Livello II (giugulo-digastrico, distinto in IIA e IIB dalla vena giugulare e dal nervo accessorio spinale) si estende dalla base cranica al margine inferiore dell'osso ioide. Il Livello III (giugulare medio) va dallo ioide al margine inferiore della cartilagine cricoide. Il Livello IV (giugulare inferiore) si estende dalla cricoide fino al margine superiore della clavicola. (19)

Livello V (Triangolo Posteriore): Delimitato anteriormente dal margine posteriore del muscolo sternocleidomastoideo, posteriormente dal margine anteriore del muscolo trapezio e inferiormente dalla clavicola. (19)

Livelli VI e VII (Compartimento Anteriore e Mediastinico): Il livello VI comprende i linfonodi del compartimento anteriore (prelaringei, pretracheali e paratracheali). Il livello VII comprende i linfonodi mediastinici superiori posti al di sotto della rima sternale. (19)

La selezione dei livelli linfonodali da includere nel volume bersaglio profilattico o terapeutico dipende in modo diretto dalla sede anatomica della lesione primaria e dallo stadio clinico del tumore. (17)
La delimitazione dei confini anatomici e dei repere vascolari e ossei dei livelli linfonodali I–VII è illustrata nelle sezioni CT di riferimento riportate nella *Figura 6*: Mappa dei livelli linfonodali cervicali profondi. Immagine adattata da Grégoire et al. (2014).

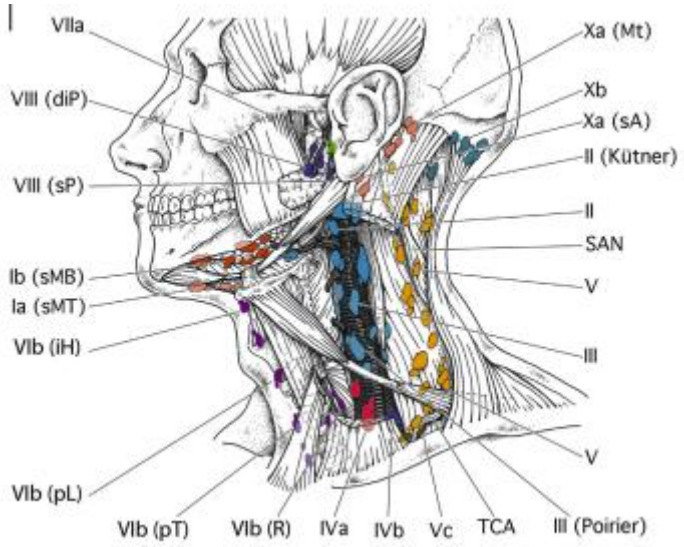


Figura 6: Mappa dei livelli linfonodali cervicali profondi. Immagine adattata da Grégoire et al. (2014).

1.3.4 Epidemiologia, istologia ed eziologia del distretto

I tumori del distretto testa-collo — definiti in ambito oncologico come tumori delle vie aerodigestive superiori (VADS) — rappresentano una patologia rilevante nel panorama epidemiologico nazionale ed europeo. In Italia, i dati ufficiali stimano circa 5.977 nuove diagnosi all'anno, con una marcata prevalenza nel sesso maschile (4.039 casi negli uomini contro 1.938 nelle donne) e una prevalenza complessiva di oltre 59.500 persone viventi

con una precedente diagnosi. La sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi si attesta al 59% per gli uomini e al 62% per le donne, evidenziando una prognosi che beneficia nettamente del superamento del primo anno di terapia. Dal punto di vista anatomopatologico, la quasi totalità di queste neoplasie è rappresentata dal carcinoma a cellule squamose (Head and Neck Squamous Cell Carcinoma, HNSCC), che trae origine dall'epitelio di rivestimento mucoso e costituisce oltre il 90% di tutte le diagnosi del distretto. (20)

L'eziologia di questi tumori riconosce due principali profili patogenetici distinti. Il primo profilo, storicamente preminente, è legato all'azione cancerogena diretta e prolungata del fumo di tabacco e dell'abuso di alcol, i quali esercitano un noto effetto moltiplicativo e sinergico sul rischio di sviluppo neoplastico nei cavi orali, nella laringe, nell'ipofaringe e nell'orofaringe. Il secondo profilo, in forte crescita epidemiologica negli ultimi decenni nei Paesi occidentali, è riconducibile all'infezione da fattori virali oncogeni. In particolare, l'infezione persistente da Papillomavirus Umano ad alto rischio (HPV), nello specifico il genotipo HPV-16, è identificata come causa determinante per una percentuale crescente di carcinomi dell'orofaringe (base lingua e tonsille). Le neoplasie orofaringee HPV-positive presentano caratteristiche biologiche e molecolari distinte, associandosi a pazienti generalmente più giovani e a un profilo di risposta alla radioterapia e di sopravvivenza nettamente più favorevole. (1) (21)

Infine, l'infezione da Virus di Epstein-Barr (EBV) gioca un ruolo patogenetico centrale e specifico nello sviluppo del carcinoma della rinofaringe (in particolare nei genotipi non cheratinizzanti), caratterizzato da una spiccata radiosensibilità. (21)

I principali indicatori epidemiologici e di sopravvivenza nazionali per i tumori del distretto VADS sono sintetizzati nella *Tabella 4:* Indicatori epidemiologici nazionali dei tumori delle vie aerodigestive superiori (VADS). Dati di incidenza, mortalità, sopravvivenza e prevalenza in Italia. Immagine tratta e riprodotta dal report "I numeri del cancro in Italia 2024" [AIOM/AIRTUM 2024].

VADS*	
Incidenza	Nel 2024 sono state stimate circa 5.977 nuove diagnosi (uomini = 4.039; donne = 1.938)
Mortalità	Nel 2022 sono stati stimati 3.800 decessi (uomini = 2.700; donne = 1.100)
Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi	Incidenza 2010-2014 follow-up 2018: 59% negli uomini, 62% nelle donne
Probabilità di vivere ulteriori 4 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi	72% negli uomini, 76% nelle donne
Prevalenza*	Sono 59.500 le persone viventi in Italia dopo una diagnosi di tumore delle vie aerodigestive superiori (uomini = 36.750; donne = 22.750)

Tabella 4: Indicatori epidemiologici nazionali dei tumori delle vie aerodigestive superiori (VADS). Dati di incidenza, mortalità, sopravvivenza e prevalenza in Italia. Immagine tratta e riprodotta dal report "I numeri del cancro in Italia 2024" [AIOM/AIRTUM 2024]. (20)

1.3.4 Iter diagnostico-terapeutico e gestione MDT

L'inquadramento clinico e diagnostico dei pazienti affetti da carcinoma squamo-cellulare del distretto testa-collo richiede un approccio sistematico finalizzato alla stadiazione accurata e alla definizione della strategia terapeutica. Il percorso diagnostico iniziale comprende l'esame obiettivo ORL integrato dall'endoscopia con fibra ottica flessibile per la visualizzazione diretta delle mucose, seguito dall'esecuzione della biopsia lesionale per la conferma istologica e per la determinazione dell'assetto virale (in particolare p16/HPV e status EBV). La definizione dell'estensione loco-regionale e sistemica della malattia si avvale dell'imaging combinato tramite Tomografia Computerizzata (TC) con mezzo di contrasto e Risonanza Magnetica (RM) — fondamentale per valutare l'invasione dei tessuti molli e perineurale —, integrato dalla 18F-FDG PET/TC nei casi localmente avanzati per la ricerca di metastasi a distanza o nodi linfonodali occulti. Tali indagini consentono di attribuire lo stadio clinico secondo il sistema di classificazione TNM. (1) (22)

Completata la fase di stadiazione, la presa in carico del paziente avviene obbligatoriamente all'interno del Gruppo Multidisciplinare (Multidisciplinary Team, MDT), dove chirurgo otorinolaringoiatra, radioterapista, oncologo medico e radiologo definiscono in modo condiviso l'intento terapeutico. L'opzione terapeutica viene distinta primariamente tra trattamento definitivo (non chirurgico) e trattamento post-operatorio (adiuvante). Il trattamento definitivo, basato sulla radioterapia associata a chemioterapia

concomitante nei casi localmente avanzati, è indicato nei tumori non resecabili o quando l'obiettivo primario è la preservazione d'organo e della funzione deglutitoria/fonatoria. Diversamente, il trattamento post-operatorio viene riservato ai casi sottoposti a chirurgia primaria in presenza di fattori di rischio anatomopatologici avversi (quali margini di resezione positivi o stretti ed estensione extracapsulare linfonodale), che richiedono l'aggiunta della radioterapia o della chemioradioterapia concomitante per ridurre il rischio di recidiva loco-regionale. (22) (23)

La sequenza temporale dell'iter diagnostico-stadiativo e il processo decisionale condotto all'interno del Tumour Board multidisciplinare sono schematizzati nella *Figura 7*: Flow-chart del percorso diagnostico-terapeutico e decisionale nel Tumour Board multidisciplinare (MDT).

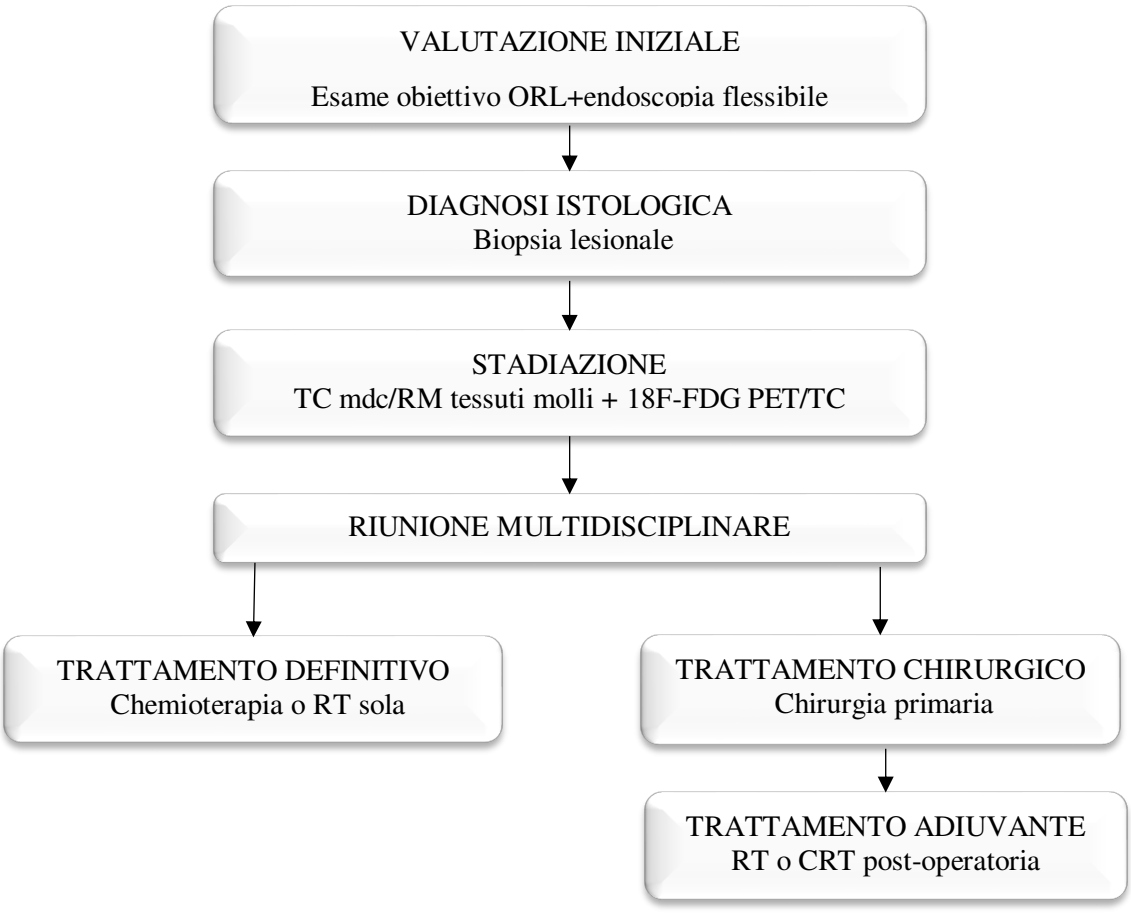


Figura 7: Flow-chart del percorso diagnostico-terapeutico e decisionale nel Tumour Board multidisciplinare (MDT)

1.3.5 Tossicità e organi a rischio rilevanti

1.3.5.1 Conformazione della dose e variazioni anatomiche

La spiccata complessità anatomica del distretto testa-collo e la stretta vicinanza delle strutture sani ai volumi bersaglio neoplastici impongono l'impiego di tecniche radioterapiche avanzate ad elevata conformazione della dose (quali la VMAT/IMRT), in grado di generare ripidi gradienti di dose e minimizzare l'irradiazione dei tessuti sani adiacenti. Tuttavia, la precisione della distribuzione della dose pianificata è fortemente insidiata dalle repentine e continue variazioni anatomiche inter-frazione che si verificano nel corso delle settimane di trattamento.

Durante la terapia, la regressione volumetrica del tumore primario e dei linfonodi metastatici, unita al calo ponderale del paziente e alla conseguente riduzione dei contorni corporei esterni, altera radicalmente la geometria del collo.

Questo fenomeno comporta un'alterazione della posizione degli organi a rischio limitrofi: in particolare, le ghiandole parotidi e sottomandibolari subiscono una riduzione volumetrica (shrinkage) e una migrazione mediale verso il centro dei volumi ad alta dose. Come mostrato nella *Figura 8: A sinistra (Planning CT): TC di simulazione* iniziale. A destra (During Treatment): TC di controllo eseguita durante il trattamento. Immagine riprodotta da , il confronto tra la TC iniziale e quella intra-trattamento evidenzia chiaramente il calo ponderale del paziente, la riduzione della massa tumorale e il progressivo scivolamento delle ghiandole salivari (in arancione) all'interno dell'isodose ad alta dose.

Tali spostamenti, se non compensati, possono comportare un incremento non previsto della dose media erogata al tessuto salivare (fino al 10–15% in più rispetto al piano teorico), superando le soglie di tolleranza e rendendo indispensabili l'impiego di un monitoraggio continuo e di procedure di ri-pianificazione adattativa (adaptive radiotherapy). (18) (23)

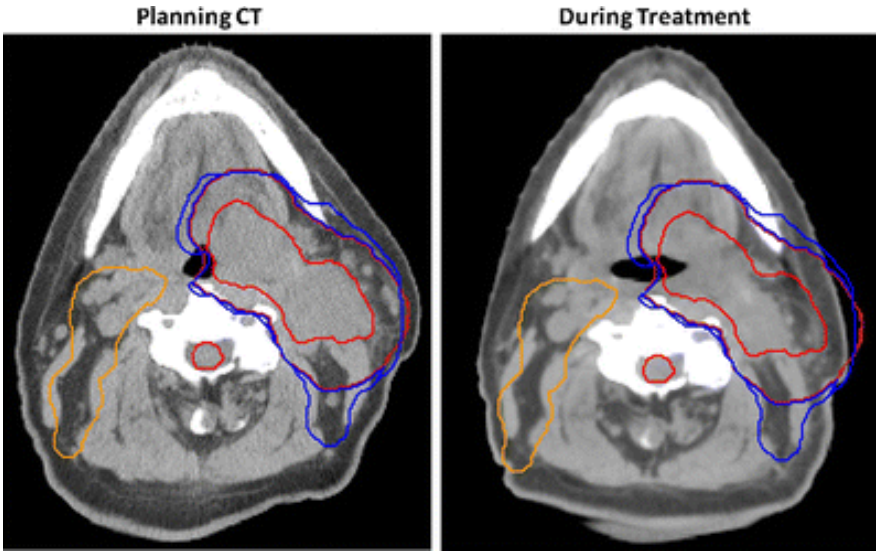


Figura 8: A sinistra (Planning CT): TC di simulazione iniziale. A destra (During Treatment): TC di controllo eseguita durante il trattamento. Immagine riprodotta da (18)

1.3.5.2 Tossicità acute e tardive

Il superamento delle soglie di tolleranza dei tessuti sani comporta manifestazioni cliniche distinte in base all'epoca di insorgenza:

- Tossicità Acute (durante il trattamento o entro 90 giorni): Mucosite orale severa ed odinofagia: L'infiammazione acuta dell'epitelio della mucosa del cavo orale e della faringe insorge quando si superano dosi medie indicatrici di 30-40 Gy, causando forte dolore alla deglutizione.

  Disgeusia: Alterazione o perdita del gusto dovuta al danno transitorio delle papille gustative, che compromette severamente lo stato nutrizionale, richiedendo spesso il posizionamento di un supporto enterale (sondino naso-gastrico o PEG). (22)
- Tossicità Tardive (a distanza di mesi o anni, spesso irreversibili):

  Xerostomia cronica: La marcata secchezza delle fauci e la riduzione della saliva a riposo sono causate dall'atrofia parenchimale delle parotidi e delle sottomandibolari; per prevenirla, la pianificazione mira a mantenere una dose media <20-26 Gy.

  Disfagia ed edema laringeo: Difficoltà deglutitoria e alterazioni fonatorie dovute dalla perdita di elasticità per fibrosi dei muscoli costrittori della faringe e delle strutture della laringe.

Mielopatia da radiazioni: Danno neurologico medollare irreversibile legato al superamento del limite di dose al midollo spinale (dose media <45-50 Gy).

Osteoradionecrosi mandibolare (ORN): Danno avascolare e necrosi dell'osso della mandibola, prevenibile evitando sovra-irradiazioni focali.

Ipotiroidismo iatrogeno: Disfunzione ormonale secondaria all'irradiazione della ghiandola tiroide. (22) (23)

1.4 RADIOTERAPIA DEI TUMORI TESTA-COLLO: DALLA SIMULAZIONE ALL'EROGAZIONE

La radioterapia dei tumori del distretto testa-collo rappresenta uno dei percorsi terapeutici più complessi dell'oncologia radioterapica. La complessa anatomia locale, caratterizzata dalla stretta contiguità tra i volumi bersaglio neoplastici e strutture critiche a rischio, richiede un processo altamente standardizzato. Tale percorso si articola in una sequenza rigorosa di fasi interconnesse: dalla preparazione e immobilizzazione del paziente alla simulazione tomografica, fino alla pianificazione dosimetrica e all'erogazione adattativa del trattamento.

1.4.1 Preparazione, immobilizzazione e CT di simulazione

ALLESTIMENTO DEL PAZIENTE, IMMOBILIZZAZIONE E SETUP

La fase di simulazione costituisce il vero e proprio fondamento dell'accuratezza geometrica dell'intero trattamento radioterapico, in quanto qualsiasi errore posizionale commesso in questo momento si ripercuoterà su tutte le frazioni quotidiane della terapia. La preparazione del paziente richiede un posizionamento standardizzato in decubito supino, ottenuto tramite l'ausilio di supporti rigidi dedicati per il distretto testa-collo e per la regione scapolare. Per garantire l'assoluta riproducibilità inter-frazione ed azzerare i movimenti involontari del capo, si impiega una maschera termoplastica personalizzata ad alta aderenza, preferibilmente a 3 o 5 punti di fissaggio al lettino di simulazione. (22)

Nei casi in cui sia clinicamente necessario liberare il tratto cervicale inferiore dall'ombra delle strutture ossee della cingolo scapolare, si integrano sistemi di abbassamento delle spalle (come le trazioni manuali o le cinghie regolate). Contestualmente, l'impiego di dispositivi intra-orali specifici — quali bite personalizzati, blocchi di posizionamento o depressori linguali — è fondamentale quando vi sia l'indicazione di dislocare la mucosa

sana del cavo orale lontana dai volumi ad alta dose o di immobilizzare in modo riproducibile la lingua e l'arcata mandibolare. (22) (23)

L'allineamento spaziale e il centraggio iniziale del paziente vengono garantiti mediante un sistema di laser di sala a luce rossa o verde, proiettati su punti di riferimento cutanei o su marcatori radiopachi applicati direttamente sulla superficie della maschera termoplastica. In quest'ottica, il Tecnico Sanitario di Radiologia Medica (TSRM) svolge un ruolo operativo e di responsabilità primario: a lui spetta il compito di coordinare l'allestimento dei presidi, accertarsi del comfort e della stabilità del paziente e condurre le procedure di controllo di qualità (CQ) sul posizionamento preliminare prima di procedere all'acquisizione delle immagini. (24)

PROTOCOLLO TECNICO DI ACQUISIZIONE CT, MDC E CONTROLLI DI QUALITA'

L'acquisizione della tomografia computerizzata di simulazione deve rispettare parametri tecnici estremamente rigorosi per permettere una corretta definizione anatomica dei volumi bersaglio (CTV/PTV) e la contornazione di precisione degli OAR. Il protocollo radiologico prevede una scansione a spessore di strato sottile (tipicamente $\leq$ 2,0-2,5 mm), essenziale per ridurre i volumi parziali ed evitare imprecisioni nella ricostruzione tridimensionale. L'estensione del campo di vista (FOV) deve essere adeguata e sufficientemente ampia da comprendere l'intero distretto anatomico coinvolto, estendendosi cranio-caudalmente dalla base cranica e dai seni paranasali fino al margine inferiore delle clavicole o al giugulo. (22)

L'eventuale somministrazione endovenosa di mezzo di contrasto iodato ev è raccomandata per ottimizzare la risoluzione di contrasto dei tessuti molli, facilitando la discriminazione delle strutture vascolari e delle linfoadenopatie metastatiche; tuttavia, il suo utilizzo deve essere attentamente bilanciato per evitare artefatti o alterazioni nella mappa di densità elettronica impiegata dagli algoritmi per il calcolo della dose.

Un ulteriore elemento di critica riguarda la verifica della stabilità e riproducibilità della lingua e della mandibola tra la fase di simulazione iniziale e le successive sedute erogative quotidiane. (23)

Poiché l'operatività pratica e la dotazione tecnologica possono variare tra i diversi centri, si sottolinea che i protocolli operativi reali devono essere costantemente verificati, adattati

e validati a livello locale. La correttezza di tutte le manovre viene infine formalizzata dal TSRM attraverso la compilazione di una rigorosa checklist di simulazione prima del trasferimento delle immagini al sistema di pianificazione (TPS). (24)

1.4.2 Imaging multimodale e registrazione

La pianificazione moderna della radioterapia oncologica nel distretto testa-collo si basa sull'integrazione coordinata di diverse modalità di imaging. L'impiego combinato della tomografia computerizzata (CT), della risonanza magnetica (MRI) e della tomografia a emissione di positroni integrata con CT (PET/CT) permette di definire con elevata accuratezza sia i volumi bersaglio tumorali (TV) sia gli organi a rischio (OAR).

La CT di simulazione rappresenta il riferimento primario e imprescindibile per l'intero processo di trattamento. Essa fornisce la geometria anatomica tridimensionale del paziente ed è l'unica modalità a mappare la densità elettronica dei tessuti (espressa in unità Hounsfield), parametro fondamentale utilizzato dagli algoritmi per il calcolo dosimetrico. Tuttavia, la CT presenta un contrasto intrinsecamente limitato sui tessuti molli. Sebbene l'uso del mezzo di contrasto endovenoso sia fortemente raccomandato per migliorare la distinzione delle strutture ghiandolari e vascolari dai tessuti circostanti, esso spesso non è sufficiente a definire con precisione i confini tumorali più complessi. (16)

Per ovviare a questo limite, si integra la MRI, che offre un contrasto dei tessuti molli nettamente superiore. Nel distretto testa-collo, la MRI risulta fondamentale per valutare l'estensione tumorale sottile, l'infiltrazione perineurale e l'eventuale coinvolgimento della base cranica o delle strutture muscolari prossime alla lesione. Nei casi clinici selezionati in cui è necessario valutare l'attività biologica e metabolica della malattia (ad esempio per discriminare recidive o linfonodi dubbi alla sola indagine morfologica), viene integrata la PET/CT (tipicamente con 18F-FDG), affiancando al dato anatomico quello metabolico. (16)

Il trasferimento dei contorni delineati su MRI o PET/CT all'interno della CT di simulazione avviene tramite algoritmi di registrazione delle immagini. La registrazione rigida (RIR) applica unicamente traslazioni e rotazioni mantenendo inalterata la geometria dei volumi; essa costituisce il primo passo operativo, ma soffre delle variazioni posturali del paziente (es. diversa flessione del collo o posizione della mandibola) tra le diverse acquisizioni.

L'impiego della registrazione deformabile (DIR) consente di adattare le variazioni anatomiche locali non rigide, ma richiede estrema cautela clinica. Gli algoritmi di registrazione commerciali e le auto-segmentazioni automatiche non possono essere considerati a priori sufficientemente accurati per tutte le applicazioni.

Nel distretto testa-collo, le prestazioni della DIR mostrano una precisione ridotta in presenza di strutture a piccolo volume, come i muscoli costrittori della faringe. Gli approcci ibridi, che combinano l'intensità dei voxel con punti di repere anatomici (feature-based), garantiscono una maggiore robustezza nel flusso di lavoro. (16) (25)

Per garantire la massima affidabilità clinica della registrazione multimodale, è necessario garantire due requisiti fondamentali:

Coerenza della posizione: Utilizzare i medesimi sistemi di immobilizzazione dedicati (maschere termoplastiche testa-spalle compatibili) durante tutte le fasi di acquisizione (CT, MRI, PET) per minimizzare le deformazioni non rigide. (16) (25)

Controllo visivo obbligatorio: Eseguire sempre una verifica visiva qualitativa da parte del medico radioterapista e del fisico medico, controllando la corrispondenza dei punti di repere ossei e delle interfacce dei tessuti molli prima di approvare i volumi trasferiti. (16)

1.4.3 Contornamento dei volumi bersaglio

Il processo di contornamento nel distretto testa-collo definisce la transizione concettuale e geometrica dall'estensione macroscopica della malattia ai volumi clinicamente e fisicamente trattati. La corretta delimitazione di tali volumi richiede un'integrazione rigorosa tra le indagini anatomiche e funzionali di simulazione e le indicazioni delle linee guida internazionali. (17) (19)

La sequenza di definizione dei volumi parte dal Gross Tumor Volume (GTV), che rappresenta la malattia macroscopicamente visibile o palpabile. Si distinguono il GTV primario (GTV_T), relativo alla lesione d'organo, e il GTV nodale (GTV_N), riferito alle linfoadenopatie metastatiche evidenti alle indagini di imaging.

Per compensare la microscopica diffusione subclinica di malattia non visibile con le modalità radiologiche convenzionali, viene definito il Clinical Target Volume (CTV). La determinazione del CTV si articola attraverso una stratificazione del rischio secondo i criteri di Grégoire e Biau: si individua un $CTV_{ALTO\ RISCHIO}$ (che include il GTV con un margine di espansione per l'infiltrazione locale), un $CTV_{INTERMEDIO\ RISCHIO}$ (destinato alle

aree linfonodali a elevata probabilità di coinvolgimento subclinico) e un $CTV_{BASSO\ RISCHIO}$ (riservato all'irradiazione profilattica dei livelli linfonodali adiacenti). I margini anatomici del CTV devono essere adattati rispettando le barriere naturali alla diffusione tumorale, come le strutture ossee integre e le fasce muscolari profonde.
Infine, per tener conto delle incertezze geometriche di posizionamento del paziente e delle variazioni anatomiche intra-trattamento, ad ogni CTV viene applicato un margine di espansione geometrico per ottenere il corrispondente Planning Target Volume (PTV) (PTV_{ALTO}, $PTV_{INTERMEDIO}$, PTV_{BASSO}). (17) (19) (22)

La gestione contemporanea di volumi a diverso livello di rischio ha reso fondamentale l'adozione della tecnica Simultaneous Integrated Boost (SIB). Il SIB consente di erogare frazioni giornaliere di dose differenziate ai diversi PTV nell'ambito della medesima seduta di trattamento (ad esempio erogando dosi totali di 70 Gy al PTV_{ALTO}, 60 Gy al $PTV_{INTERMEDIO}$ e 54 Gy al PTV_{BASSO} in 33-35 frazioni).
Tale approccio ottimizza la conformazione della dose, riduce il tempo complessivo di trattamento e migliora il risparmio degli organi a rischio limitrofi. La complessità nell'identificazione delle stazioni linfonodali e la potenziale variabilità inter-osservatore rendono tuttavia indispensabile la concordanza con le linee guida internazionali di consenso (Grégoire/Biau) e la validazione finale dei volumi in sede di revisione multidisciplinare (con il coinvolgimento di radioterapisti, radiologi, medici nucleari e chirurghi otorinolaringoiatri), garantendo la piena aderenza ai protocolli istituzionali e alle raccomandazioni AIOM, IARC e DAHANCA. (17) (19) (22).
Un esempio rappresentativo della segmentazione anatomica dei volumi e della corrispondente distribuzione delle curve di isodose erogate con tecnica SIB è illustrato nella *Figura 9*: Delineazione dei volumi bersaglio e distribuzione delle isodosi (Gy) con tecnica SIB in sezione assiale CT del distretto testa-collo. (Adattata da Nutting et al., 2006).

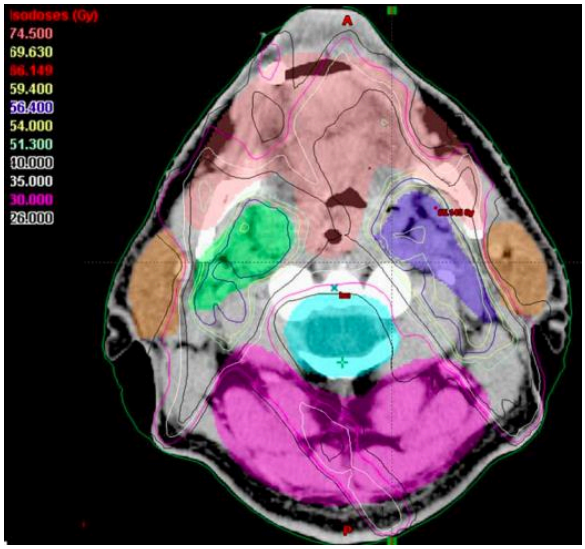


Figura 9: Delineazione dei volumi bersaglio e distribuzione delle isodosi (Gy) con tecnica SIB in sezione assiale CT del distretto testa-collo. (Adattata da Nutting et al., 2006).

1.4.4 Contornamento degli organi a rischio

La regione testa-collo presenta un'elevata densità di strutture critiche adiacenti ai volumi bersaglio tumorali; per questo motivo, il contornamento degli organi a rischio (Organs at Risk, OAR) è essenziale per ridurre le tossicità severe acute e tardive. La presenza di una forte variabilità inter-osservatore rende fondamentale l'uso di linee guida di consenso e di atlanti TC dedicati per standardizzare i confini anatomici. (18)

Gli OAR principali sono caratterizzati da una specifica funzione e da ben definite difficoltà tecniche di delimitazione:

- Midollo spinale: Struttura seriale fondamentale per la funzione motoria e sensitiva. La principale difficoltà risiede nel limitato contrasto dei tessuti molli nella TC senza mezzo di contrasto, che rende spesso necessaria l'integrazione con la risonanza magnetica. (16) (18)
- Tronco encefalico (Brainstem): Organo seriale critico situato in prossimità della base cranica. Presenta limiti sfumati rispetto alle strutture nervose adiacenti alla TC, richiedendo il supporto di immagini RM per identificare con precisione la giunzione bulbo-spinale. (16) (18)
- Ghiandole parotidi: Responsabili della produzione di saliva sierosa. La difficoltà di delineazione deriva dal contrasto ridotto rispetto al tessuto adiposo circostante e dalla presenza di strutture vascolari che ne attraversano il parenchima. (18) (22)

- Ghiandole sottomandibolari: Importanti per la secrezione salivare basale. I confini anatomicamente contigui con i linfonodi del livello Ib rendono complessa la loro separazione dai volumi bersaglio target. (18) (22)
- Mandibola: Struttura ossea a rischio di osteoradionecrosi. Il contornamento è ostacolato dalla presenza di artefatti da metallo causati da protesi o ricostruzioni dentarie nella TC di simulazione. (18)
- Cavità orale: Comprende la mucosa e la lingua. La difficoltà principale consiste nel definire correttamente i confini anatomici in presenza di artefatti dentari e nella variabilità della posizione della lingua tra le varie sedute. (18)
- Laringe: Organo fondamentale per la fonazione e la deglutizione. Le principali criticità risiedono nelle ridotte dimensioni delle strutture cartilaginee e nella mobilità intrinseca legata agli atti deglutitori e respiratori. (18) (22)
- Muscoli costrittori della faringe e Esofago cervicale: Responsabili del transito del bolo alimentare. La difficoltà risiede nel ridotto spessore parietale e nel limitato contrasto dei tessuti molli in TC, oltre alla stretta adiacenza alle catene linfonodali cervicali. (18) (22)
- Plesso brachiale e Tiroide: Il plesso brachiale richiede una difficile individuazione lungo i forami intervertebrali da C5 a T1, mentre la tiroide presenta margini variabili a causa della sua vascolarizzazione e mobilità deglutitoria. (18)
- Strutture ottiche (Nervi ottici e Chiasma): Coinvolte nei trattamenti dei tumori del distretto superiore/base cranica. Richiedono elevata accuratezza nella delimitazione a causa delle dimensioni ridotte e della vicinanza al PTV. (18)

Come è possibile osservare nella precedente *Figura 9*, la prossimità anatomica tra questi Organi a Rischio (come le parotidi, evidenziate lateralmente, e il canale midollare, situato in sede posteriore) e i volumi bersaglio ad alta dose rende estremamente critico il rispetto dei limiti radiobiologici di tolleranza.

Tuttavia, applicare i vincoli dosimetrici basandosi esclusivamente sul contorno anatomico visibile in TC non offre sufficiente garanzia di risparmio per le strutture critiche a organizzazione seriale. Per ovviare a questa limitazione e proteggere adeguatamente gli OAR seriali ad altissimo rischio di danno irreversibile (come il midollo spinale e il tronco encefalico), la sola delimitazione del volume anatomico non è sufficiente. Si introduce pertanto il concetto di Planning Organ at Risk Volume (PRV), che consiste

nell'applicazione di un margine geometrico di espansione (tipicamente di 2-5 mm) attorno all'OAR anatomico. Il PRV permette di compensare le incertezze di posizionamento del paziente, i movimenti d'organo interni e gli errori residui di registrazione tra le immagini, garantendo che le dosi massime reali erogate non superino i soglia di tolleranza radiobiologica definiti dalle linee guida. (16) (22)

1.4.5 Evoluzione storica: campi convenzionali e tecnica di Bellinzona

Prima dell'avvento della pianificazione tridimensionale (3D-CRT) e delle tecniche a intensità modulata (IMRT/VMAT), il trattamento radioterapico dei tumori del distretto testa-collo si basava su approcci geometrici bidimensionali convenzionali. La complessa anatomia della regione cervicale e la necessità di coprire sia la sede di malattia primaria sia le stazioni linfonodali regionali imponevano l'uso di configurazioni di fascio standardizzate, caratterizzate tuttavia da significativi limiti dosimetrici. (26)

TECNICA CONVENZIONALE

La tecnica bidimensionale classica si avvaleva principalmente di due campi contrapposti latero-laterali di fotoni per coprire il tumore primario e il collo alto. Tuttavia, per erogare dosi curative al target senza superare il limite di tolleranza radiobiologica del midollo spinale (organo critico seriale situato in prossimità dei volumi linfonodali posteriori), si rendeva necessario un cambio di configurazione geometrica nel corso del trattamento. Al raggiungimento della dose soglia per il midollo spinale (tipicamente attorno a 44–45 Gy), i campi fotonici venivano sagomati o schermati posteriormente per evitare di superare il limite di tolleranza di questo organo critico seriale. Per garantire la continuazione dell'irradiazione sulle stazioni linfonodali cervicali posteriori escluse dal fascio di fotoni, si ricorreva all'integrazione di campi diretti di elettroni. Gli elettroni, grazie alla loro rapida caduta di dose in profondità, permettevano di trattare i linfonodi superficiali salvaguardando il tessuto nervoso sottostante. La principale criticità di questo approccio risiedeva nella gestione delle linee di giunzione (match lines) tra i diversi campi: imperfezioni geometriche o piccoli errori di posizionamento determinavano facilmente fenomeni di sotto-dosaggio, con rischio di recidiva locale, oppure di sovra-dosaggio, con elevato pericolo di danno midollare. (26)

TECNICA DI BELLINZONA

A titolo di esempio storico di tecnica bidimensionale a più campi (riportata nel materiale didattico AIRO), si annovera la cosiddetta tecnica di Bellinzona. Tale schema cercava di ottimizzare la copertura dei volumi bersaglio (PTV) mediante l'impiego di due campi anteriori impostati per comprendere la malattia primaria (PTV) e le catene nodali anteriori, affiancati da campi posteriori opportunamente schermati in corrispondenza del canale vertebrale per preservare il midollo spinale. La configurazione era completata dall'inserimento di un ulteriore campo posteriore supplementare, dedicato a incrementare la dose nelle stazioni nodali profonde senza gravare sulla struttura nervosa. (26)

Come illustrato nella *Figura 10*, il passaggio dai centri 2D alle tecniche 3DCRT e IMRT ha superato i limiti della pianificazione convenzionale. A differenza dei vecchi schemi rigidi con complesse linee di giunzione, l'IMRT permette di modellare curve di isodose concave attorno al target, garantendo un netto risparmio del canale midollare e dei tessuti sani adiacenti. (26)

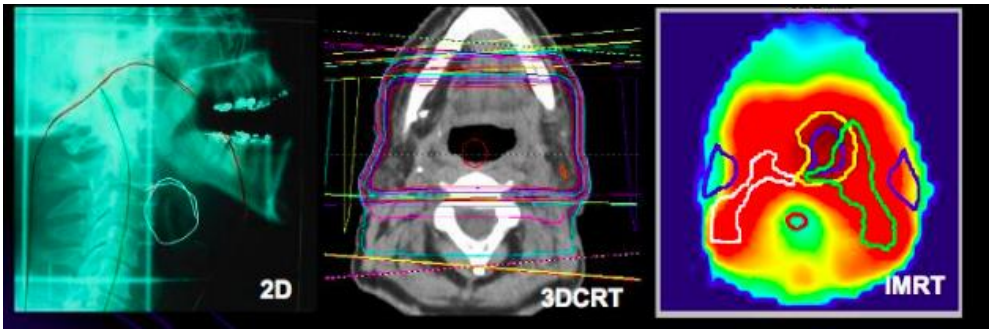


Figura 10: Evoluzione della conformazione di dose nel distretto testa-collo. Passaggio dal centraggio 2D rigido, alla pianificazione 3DCRT, fino alla conformabilità concava dell'IMRT. (Adattata da: Santarelli, M., "Radioterapia: dalla 3D alla IMRT", AIRO).

1.4.6 IMRT e VMAT nel testa-collo

Trattare i tumori del distretto testa-collo mediante acceleratore lineare (linac) convenzionale richiede il raggiungimento di un delicato equilibrio dosimetrico, finalizzato a garantire un'elevata copertura del volume bersaglio (PTV) e un risparmio degli organi a rischio (OAR) adiacenti. (27)

Il superamento dei campi conformazionali 3D ha trovato la sua massima espressione nell'introduzione della radioterapia ad intensità modulata a campi statici (IMRT) e,

successivamente, della Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT), definendo lo standard di cura moderno raccomandato dalle linee guida internazionali ed etichettato come imprescindibile per la riduzione delle tossicità severe quali la xeroftomia e la radionecrosi. (22)

La pianificazione di tali trattamenti si basa sul paradigma della pianificazione inversa (inverse planning), processo computazionale in cui il fisico medico definisce a priori gli obiettivi dosimetrici e le relative priorità (funzioni di costo) per i target e gli OAR. Il sistema di pianificazione (TPS), in questo caso identificato nel software Eclipse (Varian Medical Systems), impiega algoritmi di ottimizzazione complessi per determinare la fluenza dei fasci e le posizioni delle lamelle del collimatore multilamellare (MLC). Nel contesto dell'IMRT a campi statici (step-and-shoot o sliding window), il trattamento viene erogato mediante un numero discreto di angoli di gantry (tipicamente da 7 a 9 campi equispaziati), mantenendo il gantry fermo durante l'emissione del fascio. Al contrario, la tecnologia VMAT eroga la dose in modo continuo durante la rotazione del gantry lungo uno o più archi (solitamente 2 o 3 archi complessi nel distretto testa-collo), modulando simultaneamente la velocità di rotazione del gantry, il dose rate e il movimento continuo delle lamelle del MLC. In questo ambito, la denominazione commerciale RapidArc rappresenta la specifica implementazione della tecnologia VMAT sviluppata da Varian Medical Systems installata sul TPS Eclipse, e non deve essere utilizzata come sinonimo generico di VMAT. (15) (27)

Per ottimizzare la distribuzione della dose e ridurre i tempi di macchina, si impiega la tecnica del Simultaneous Integrated Boost (SIB), che permette di somministrare dosi frazionate differenti ai diversi livelli di rischio (es. 70 Gy sul PTV ad alto rischio e 56–60 Gy sui PTV profilattici) all'interno della medesima seduta di trattamento. Durante il setup di pianificazione su Eclipse, l'angolo del collimatore viene opportunamente ruotato (a 15° o 30°) per minimizzare l'effetto di "interlocking" delle lamelle del MLC e ridurre la radiazione di fuga radiale. I calcoli dosimetrici avanzati richiedono una griglia di dose (dose grid) ad alta risoluzione (tipicamente $\leq 2{,}5$ mm) per risolvere accuratamente gli elevati gradienti di dose tipici della regione cervicale, unitamente ad algoritmi di calcolo basati sul trasporto di energia. La normalizzazione del piano viene solitamente impostata affinché il 95% del PTV riceva almeno il 95% della dose prescritta, mantenendo la dose massima (D_{MAX}) entro il 107%. (15) (22) (27)

Come sintetizzato nel confronto dosimetrico e operativo riportato nella Tabella 1.4.1, la scelta tra IMRT e VMAT comporta un chiaro bilanciamento tra efficienza del trattamento e distribuzione spaziale della dose. Sebbene entrambe le tecniche garantiscano una rigorosa copertura e conformità del PTV, la VMAT offre un netto vantaggio in termini di risparmio degli OAR a medie e alte dosi (come parotidi, ghiandole sottomandibolari e costrittori della faringe) riducendo in modo drastico i tempi di erogazione alla macchina da circa 15–20 minuti a soli 2–4 minuti. (15) (27)

Questo vantaggio è chiaramente visibile nella *Figura 11*, dove la distribuzione di dose in sezione assiale evidenzia la capacità della tecnologia VMAT di modellare le isodosi in forma concava attorno al PTV cervicale, garantendo il drastico risparmio del canale vertebrale e delle strutture ghiandolari, pur con una fisiologica diffusione di basse dosi nei tessuti sani circostanti.

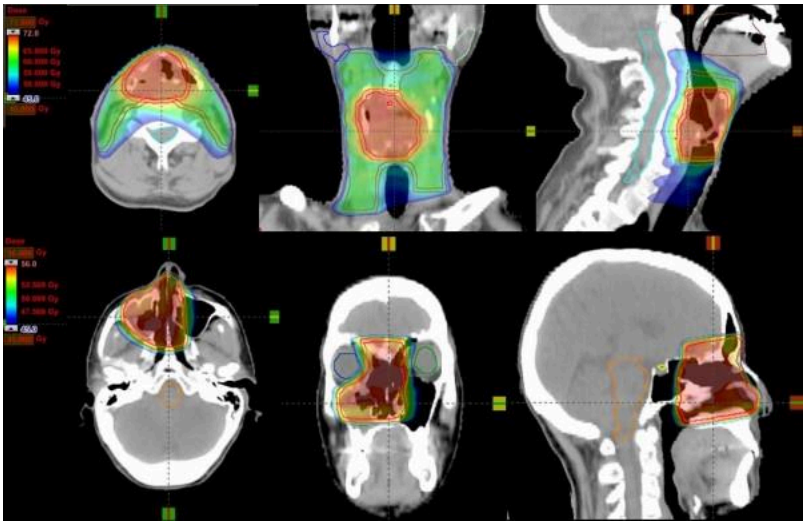


Figura 11: Distribuzione di dose VMAT (Eclipse) nel distretto testa-collo nei tre piani dello spazio: conformazione concava attorno al PTV e risparmio del canale medullare (Riprodotta da Scorsetti et al., 2010 / R7).

1.4.7 Tomoterapia elicoidale

Il passaggio verso trattamenti ad elevata conformabilità ha trovato un'ulteriore evoluzione nell'introduzione della Tomoterapia Elicoidale (Helical Tomotherapy, HT). Questa tecnologia integra un acceleratore lineare di piccole dimensioni (6 MV) montato su un gantry anulare a rotazione continua, analogo a quello di una TC diagnostica. A differenza dei linac tradizionali, l'erogazione avviene in modalità elicoidale: il gantry ruota in modo ininterrotto mentre il lettino trasla a velocità costante. (15)

I punti chiave che caratterizzano la fisica di pianificazione, i vantaggi clinici e i limiti operativi della Tomoterapia includono:
Modulazione del fascio e parametri chiave: La fluenza è regolata da un collimatore binario (lamelle pneumatiche aperte/chiuse) guidato da tre parametri fondamentali: la larghezza del campo (jaw width), il pitch (rapporto tra avanzamento del lettino e ampiezza del campo) e il Modulation Factor (MF). (15)

Gestione dei volumi estesi: L'erogazione continua elimina le giunzioni dei campi fisici, rendendo la tecnologia ideale per le irradiazioni pan-nodali estese del distretto testa-collo. (22)

Pioniera della Radioterapia Adattativa (ART): Grazie al sistema d'imaging Megavoltaggio (MVCT) integrato, la Tomoterapia consente sia la verifica del posizionamento sia la ricostruzione quotidiana della dose (Dose Reconstruction), ponendo le basi storiche per i protocolli di ri-pianificazione. (22)

Limiti clinico-dosimetrici: Presenta tempi di erogazione (beam-on time) più lunghi rispetto alla VMAT e un incremento del low-dose bath (diffusione di basse dosi su tessuti sani) [R8]. Inoltre, la MVCT offre un contrasto ridotto sui tessuti molli rispetto alla CBCT a chilovoltaggio. (15)

Come evidenziato dall'analisi comparativa dello studio ESCALOX riassunta nella *Tabella 5,* non esiste una superiorità assoluta tra Tomoterapia e VMAT su linac convenzionale, ma una complementarietà clinica.

La Tomoterapia garantisce un'eccellente conformità sui PTV complessi con un elevato risparmio del canale medullare, mentre la VMAT offre un'efficienza temporale nettamente superiore e una minore dispersione di basse dosi. (15)

PARAMETRO	TOMOTERAPIA ELICOIDALE	VMAT
Architettura del sistema	Gantry anulare chiuso a rotazione continua	Gantry a braccio C aperto
Cinematica di erogazione	Avanzamento continuo del lettino + fascio elicoidale	Rotazione ad arco con lettino statico
Modulazione della fluenza	Collimatore multilamellare binario (aperto/chiuso)	MLC analogico a movimento continuo
Volume target lungo/giunzioni	Nessuna giunzione; ideale per PTV molto estesi	Necessità di campate multiple per PTV > 30 cm
Imaging di verifica	MVCT (TomoImage) – Storico pionieristico per ART	CBCT kV integrata su Linac
Tempo di erogazione e low-dose bath	Tempi più lunghi; maggior volume a basse dosi	Trattamento rapido (2-4 min); dose diffusa minore

Tabella 5: Sintesi del confronto dosimetrico e operativo tra Tomoterapia Elicoidale e VMAT (Studio ESCALOX)

1.4.8 Verifica quotidiana e gestione delle variazioni

La fase di erogazione frazionata nel distretto testa-collo richiede una rigorosa procedura di radioterapia guidata dall'immagine (Image-Guided Radiotherapy, IGRT) per compensare gli errori di posizionamento mediante l'esecuzione quotidiana di una CBCT a chilovoltaggio. Durante questa procedura, il Tecnico Sanitario di Radiologia Medica (TSRM) effettua una registrazione rigida basata sull'anatomia ossea tra l'immagine volumetrica acquisita al lettino e la TC di simulazione usata per la pianificazione. (2)

L'intero flusso operativo si apre in sala con il riconoscimento formale del paziente e la sua sistemazione sul lettino mediante l'impiego dei presidi di immobilizzazione dedicati. Una volta calcolate le discrepanze geometriche, il TSRM applica le relative correzioni traslazionali e rotazionali inviando i dati al lettino robotizzato a 6 gradi di libertà prima di dare il consenso all'erogazione dei fasci. (24)

Nel corso delle settimane di trattamento, il calo ponderale del paziente e la progressiva regressione della massa tumorale generano variazioni anatomiche inter-frazione complesse che gli spostamenti rigidi del lettino non riescono a correggere in modo soddisfacente. Tra le manifestazioni più critiche di questo fenomeno si riscontrano la perdita di aderenza della maschera termoplastica — che costituisce un segnale d'allarme primario durante il setup — e lo spostamento mediale delle ghiandole parotidi verso le

regioni ad alta dose del target, con un sensibile aumento del rischio di tossicità salivare. (2)

In questo scenario, rientra tra i compiti fondamentali del TSRM l'individuazione tempestiva di eventuali criticità visive e posturali prima dell'erogazione del fascio. In particolare, il disallineamento sistematico delle spalle rispetto ai supporti e le alterazioni non correggibili nell'estensione del capo rappresentano errori di posizionamento non riproducibili che compromettono la fedeltà del trattamento. (24)

L'impiego routinario dell'imaging CBCT integrato alle tecniche VMAT offre un monitoraggio accurato delle modificazioni anatomiche interne, tra cui lo spostamento mediale delle ghiandole parotidi verso l'area ad alta dose, la contrazione delle linfoadenopatie e la variazione delle cavità aeree mucose. (4)

Per formalizzare queste verifiche, il personale tecnico si avvale di una *Checklist TSRM* strutturata, concepita per valutare la rispondenza delle immagini quotidiane ai criteri di tolleranza clinici. Qualora le variazioni anatomiche superino le soglie di tolleranza prestabilite, la checklist impone la sospensione della seduta e l'immediata attivazione della catena di segnalazione verso il Medico Radioterapista e il Fisico Medico. (24)

La gestione di tali alterazioni mediante l'esecuzione di una nuova TC di simulazione e la completa ri-pianificazione manuale richiede tempi operativi lunghi, fattore che sta guidando la radioterapia moderna verso strategie di *Adaptive Radiotherapy* (ART) basate sul ruolo attivo del TSRM nella segnalazione tempestiva del degrado di piano. (2)

Quando il calo ponderale modifica in modo accentuato il profilo esterno del paziente, la distribuzione di dose originale subisce una progressiva degradazione che richiede una verifica dosimetrica quantitativa. Poiché le immagini CBCT grezze non possiedono una calibrazione in Unità Hounsfield idonea per il calcolo diretto della dose, l'impiego di algoritmi per la generazione di CT sintetiche (*sCT*) costituisce la premessa fondamentale per eseguire ricalcoli dosimetrici affidabili. (4)

1.5 IMAGING PER LA RADIOTERAPIA: CT E CBCT

1.5.1 Principi della CT e scala Hounsfield

La tomografia computerizzata (TC) costituisce il pilastro fondamentale della simulazione radioterapica grazie alla capacità di rappresentare in tre dimensioni l'anatomia interna del paziente. Durante l'acquisizione, il tubo a raggi X ruota attorno all'asse longitudinale del soggetto emettendo un fascio di radiazioni con geometria a ventaglio (fan-beam), la cui attenuazione viene misurata da una corona opponente di detettori per generare un insieme di proiezioni angolari. Attraverso algoritmi matematici di ricostruzione, i dati di proiezione vengono convertiti in una matrice bidimensionale di elementi d'immagine (pixel) ai quali, integrando lo spessore di strato selezionato, corrisponde un volume elementare discreto denominato voxel. (28)

La qualità e la fedeltà geometrica delle immagini TC per uso radioterapico dipendono dalla scelta dei parametri di acquisizione e ricostruzione. In particolare, la combinazione tra il campo di vista (*Field of View*, FOV) e la dimensione della matrice determina la risoluzione spaziale sul piano trasverso, mentre lo spessore di strato definisce la risoluzione lungo l'asse Z. La selezione del *kernel* di ricostruzione (o filtro di convoluzione) permette di bilanciare il contrasto tra i tessuti molli e la nitidezza dei bordi ossei, parametro critico nel distretto testa-collo dove strutture a densità molto diverse risiedono a stretto contatto. (18)

Secondo le raccomandazioni cliniche per il distretto testa-collo, la simulazione TC richiede protocolli ad alta risoluzione con uno spessore di strato compreso indicativamente tra 1,5 mm e 3,0 mm, fondamentale per garantire una definizione accurata dei contorni anatomici senza introdurre un livello eccessivo di rumore d'immagine. (22) Questa configurazione hardware e la traiettoria del fascio collimato sono descritte nello schema geometrico della

SCALA HOUNSFIELD E DENSITA' DEI TESSUTI

L'aspetto di primaria importanza della TC in ambito radioterapico risiede nella sua natura quantitativa, ottenuta mediante la conversione dei coefficienti di attenuazione lineare dei tessuti nella scala dei numeri di Hounsfield. Tale trasformazione normalizza la risposta del valore di attenuazione rispetto a quella dell'acqua, secondo la relazione fondamentale descritta nell'Equazione:

$$HU = 1000x\frac{\mu - \mu_{ACQUA}}{\mu_{ACQUA}}$$

In questa scala convenzionale, all'acqua viene assegnato per definizione un valore pari a 0 HU, mentre all'aria corrisponde il valore teorico di -1000 HU, riflettendo la quasi totale assenza di attenuazione del fascio di fotoni. (29) I valori espressi in Unità Hounsfield riflettono le variazioni di densità fisica presenti all'interno del corpo umano.

1.5.2 Dalla CT alla densità elettronica per il calcolo della dose

Una volta ottenuta la matrice TC, gli algoritmi di calcolo della dose integrati nel Treatment Planning System (TPS) Eclipse necessitano di tradurre le informazioni anatomiche in una mappatura quantitativa della densità elettronica relativa, indispensabile per modellare l'interazione dei fotoni nei tessuti disomogenei. Questo passaggio avviene convertendo i valori di attenuazione espressi in Unità Hounsfield (HU) in densità elettronica o di massa mediante una specifica curva di calibrazione memorizzata nel sistema, definita in base all'energia del tubo (kVp) e al protocollo di acquisizione dello scanner. (30)

La caratterizzazione di questa curva bi-lineare (grafico HU vs Densità Elettronica) costituisce una fase cruciale del commissioning clinico, in cui si acquisiscono phantom modulari contenenti inserti a densità nota di tessuti equivalenti. Come descritto nelle procedure di fisica sanitaria, la pendenza della spezzata riflette i diversi meccanismi di interazione della radiazione: nei tessuti molli domina l'effetto Compton, mentre alle alte densità (come l'osso compatto) subentra l'effetto fotoelettrico, introducendo una marcata dipendenza dallo spettro del fascio radiogeno. (31) La caratteristica relazione bi-lineare e il comportamento differenziale della curva di calibrazione tra le regioni a bassa densità (aria, tessuti molli) e ad alta densità (osso spugnoso e compatto) sono illustrati nel grafico della *Figura 12* che evidenzia la risposta bi-lineare dei diversi tessuti anatomici (aria, tessuto adiposo, muscolo, osso spugnoso e osso compatto), mostrando la variazione di pendenza nel passaggio dalle basse densità ai tessuti ossei ad elevata attenuazione. (31)

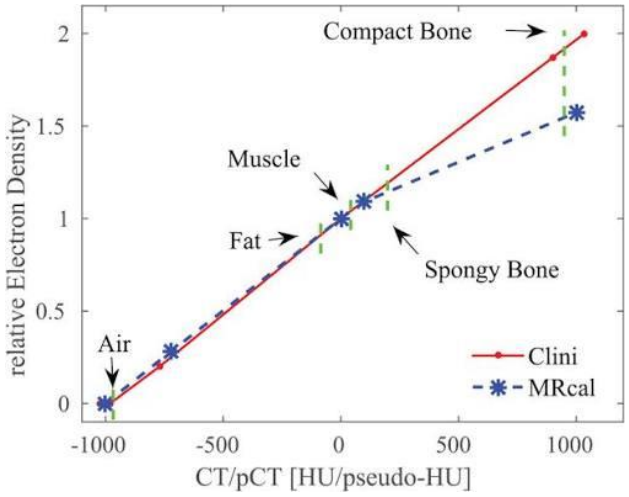


Figura 12: Curva di conversione dai numeri di Hounsfield (HU) alla Densità Elettronica Relativa (Adattato da Savenije et al., 2017)

1.5.3 Geometria e formazione della CBCT

A differenza della TC convenzionale a geometria fan-beam, la tomografia computerizzata a fascio conico (Cone-Beam Computed Tomography, CBCT) integrata sui linac per uso radioterapico si basa sull'impiego di un fascio X conico ad ampio angolo solido e di un detettore a pannello piatto (flat-panel detector) bidimensionale. Questa configurazione hardware consente l'acquisizione dell'intero volume di interesse anatomico mediante un'unica rotazione dell'arco (gantry) attorno al paziente, garantendo la verifica posizionale direttamente nella medesima postura di trattamento. (32)

Nell'ambito dei protocolli dedicati al distretto testa-collo, i sistemi *on-board* adottano geometrie di scansione mirate — quali le modalità *full-fan* (per campi di vista ridotti) o *half-fan* con pannello traslato (per estendere il FOV ed evitare il *truncation artifact*) — durante le quali vengono acquisite centinaia di proiezioni bidimensionali elaborate mediante algoritmi di ricostruzione volumetrica tridimensionale, come il classico algoritmo di Feldkamp-Davis-Kress (FDK). (33)

La fondamentale differenza hardware e di proiezione tra il fascio collimato della TC diagnostica e il fascio divergente della CBCT *on-board* è illustrata nello schema comparativo della *Figura 13.*

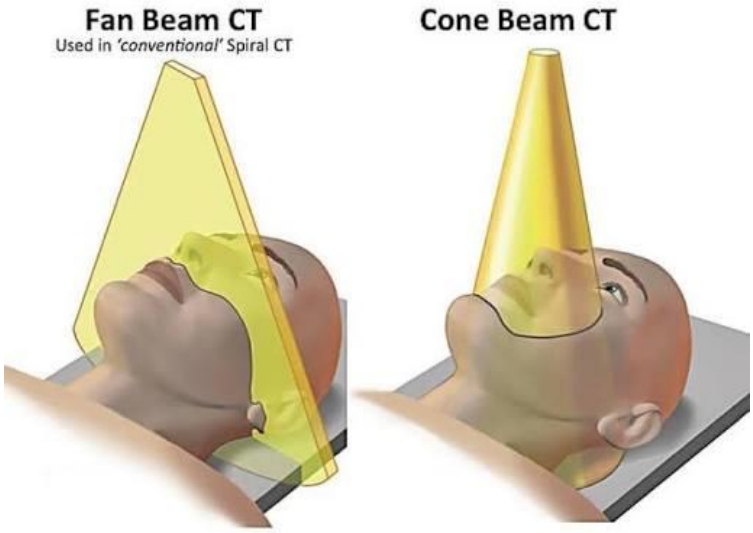


Figura 13: Confronto geometrico tra l'acquisizione mediante fascio a ventaglio collimato della TC convenzionale (Fan Beam CT, a sinistra) e il fascio conico tridimensionale della CBCT on-board (Cone Beam CT, a destra).

1.5.4 Artefatti e limiti quantitativi della CBCT

Nonostante la geometria cone-beam descritta nel paragrafo precedente consenta di acquisire l'intero volume anatomico in una singola rotazione dell'arco, la natura stessa di tale fascio tridimensionale ad ampio angolo solido introduce severi limiti quantitativi rispetto alla TC convenzionale. In particolare, la grande quantità di volume irradiato simultaneamente determina un drastico incremento della radiazione diffusa (scatter) che raggiunge il detettore a pannello piatto. Questo elevato rapporto tra radiazione diffusa e radiazione primaria altera in modo non lineare la misura del coefficiente di attenuazione, causando una marcata inaccuratezza dei valori HU e la comparsa di artefatti caratteristici come il cupping (depressione artificiale dei valori di densità al centro dell'immagine) e ombreggiature spaziali (shading) distribuite lungo il volume. (7)

Nel distretto testa-collo, questa complessa risposta dell'imaging è ulteriormente aggravata dalla presenza di strutture ad altissima attenuazione, quali le otturazioni dentarie in amalgama, le protesi o gli impianti metallici. Tali elementi ad alta densità provocano fenomeni accentuati di indurimento del fascio (beam hardening) e di carenza di fotoni (photon starvation), traducendosi in intensi artefatti a striscia (streak artifacts) e bande scure che oscurano le regioni adiacenti. La sovrapposizione di tali artefatti azzera il contrasto nei tessuti molli, rendendo estremamente complessa la visibilità e la nitidezza

dei bordi anatomici in prossimità del cavo orale, delle ghiandole parotidi e dei volumi bersaglio nodali. (10)

A queste criticità si sommano altri limiti intrinseci del sistema on-board: la troncatura laterale anatomica (truncation*)* legata alle dimensioni finite del FOV, gli artefatti ad anello (ring artifacts) causati dalle fluttuazioni di calibrazione dei singoli elementi del detettore 2D, e le sfuocature da movimento (motion blur) collegate ai tempi d'acquisizione dell'arco, inevitabilmente più lunghi rispetto a quelli della TC diagnostica. La troncatura comporta la perdita del profilo cutaneo esterno e delle spalle, introducendo errori nella stima del buildup e del percorso dei fasci d'irradiazione obliqui, mentre i difetti del detettore e i micro-movimenti del paziente (come la deglutizione) generano fluttuazioni locali di densità e un'incertezza spaziale sui bordi del target e degli organi a rischio. (9)

Proprio in virtù dell'elevata instabilità dei valori HU e del forte livello di rumore evidenziato, le linee guida DAHANCA 2025 sottolineano chiaramente come le immagini CBCT grezze non possano essere impiegate direttamente per il ricalcolo della dose nei workflow di radioterapia adattativa. Tale limitazione pone la fondamentale necessità clinica di ricorrere a modelli di correzione dello scatter o ad algoritmi avanzati per la generazione di CT sintetiche (sCT), in grado di ripristinare l'accuratezza quantitativa della mappa di densità elettronica mantenendo inalterata la fedele geometria anatomica acquisita al lettino. (22)

1.5.5 Uso della CBCT: setup, segmentazione e dose

In ambito clinico routinario, la CBCT on-board viene impiegata principalmente con una finalità di tipo qualitativo e geometrico, rappresentando uno strumento estremamente solido per la verifica posizionale del paziente e il calcolo dei correttivi di traslazione del lettino prima dell'erogazione. Per questa specifica applicazione di setup, l'immagine richiede un livello di qualità contenuto, focalizzato sull'allineamento dei punti di repere ossei. (14)

Tuttavia, la transizione dall'allineamento geometrico verso la segmentazione anatomica dei volumi bersaglio e, soprattutto, verso il calcolo della dose somministrata richiede un incremento progressivo e rigoroso dei requisiti di accuratezza. Se la ri-contornazione

necessita di un elevato contrasto nei tessuti molli per identificare la regressione tumorale, la stima dosimetrica impone la perfetta corrispondenza quantitativa delle mappe di densità. È cruciale evidenziare come una CBCT visivamente nitida non sia automaticamente accurata dal punto di vista dosimetrico, rendendo necessari approcci avanzati quali l'uso di curve di calibrazione HU-RED dedicate, tecniche di density override, la deformazione della pCT o la generazione di CT sintetiche (sCT). (7)

La generazione di CT sintetiche ad alta fedeltà rappresenta il collegamento tecnologico decisivo per superare i limiti intrinseci della CBCT, consentendo di convertire le scansioni giornaliere on-board in mappe radiometriche affidabili. Questo passaggio costituisce il presupposto fondamentale per l'implementazione dei workflow clinici avanzati che verranno approfonditi nel capitolo successivo. (8)

1.6 RADIOTERAPIA ADATTATIVA (ART)

Nel corso di un ciclo di radioterapia del distretto testa-collo, le variazioni anatomiche del paziente causate dalla regressione della massa tumorale, dal calo ponderale e dalle riduzioni volumetriche delle ghiandole salivari possono indurre significative deviazioni tra la distribuzione di dose pianificata nella TC di simulazione e quella effettivamente erogata. Sebbene i sistemi di imaging on-board come la CBCT consentano un allineamento posizionale preciso ad ogni frazione, il semplice posizionamento geometrico non è in grado di compensare le deformazioni anatomiche progressive e non rigide. In questo contesto, la radioterapia adattativa (Adaptive Radiation Therapy, ART) si pone come l'evoluzione fondamentale della radioterapia guidata dall'immagine (IGRT), introducendo un approccio dinamico capace di ridefinire e ri-ottimizzare il piano di cura in risposta all'anatomia del giorno. (5) (6)

1.6.1 ART: ciclo di feedback e livelli di adattamento

La radioterapia adattativa (Adaptive Radiation Therapy, ART) si definisce come un processo dinamico fondato su un sistema di controllo a ciclo chiuso, in cui le variazioni anatomiche e posizionali del paziente registrate durante il corso della terapia vengono misurate per modificare in itinere la pianificazione originale. (6)

Il ciclo operativo parte dall'acquisizione delle immagini giornaliere al lettino, prosegue con il confronto rispetto alla TC di simulazione di riferimento e la stima dell'impatto clinico-dosimetriche, per poi giungere alla fase decisionale. Qualora venga rilevata una deviazione critica, il flusso di lavoro prevede la nuova segmentazione delle strutture, la modifica del piano o la selezione di un piano alternativo, la verifica di sicurezza (QA) e l'erogazione, terminando con la registrazione e l'accumulo della dose reale. (5)

L'efficacia di questo ciclo richiede una stretta collaborazione multidisciplinare tra oncologi radioterapisti, fisici medici e tecnici di radiologia. (22)

La ART non deve essere ridotta al solo replanning, poiché comprende un ampio spettro di strategie graduate in base alla natura dell'informazione che guida la modifica. (5)
I tre livelli di adattamento si articolano nel seguente modo:

- Adattamento Geometrico: Focalizzato sulla correzione delle variazioni di forma, volume e posizione delle strutture anatomiche, mediante riallineamento del bersaglio o modifiche ai contorni basate su misurazioni posizionali dirette. (6)
- Adattamento Dosimetrico: Guidato dalla dose effettivamente ricalcolata o accumulata sull'anatomia del giorno. Richiede mappe di densità accurate per rimodulare la distribuzione del fascio e garantire il rispetto dei vincoli di dose sui volumi bersaglio e sugli organi a rischio. (5)
- Adattamento Biologico: Utilizza biomarker ricavati da imaging funzionale (es. PET o RM di diffusione) per rimodulare la dose in base alla risposta tumorale. Nei tumori del distretto testa-collo rappresenta un ambito prevalentemente legato alla ricerca clinica e non ancora consolidato nella pratica di routine. (1)

Ciascun livello di adattamento esige requisiti tecnologici e di controllo qualità via via più stringenti: all'aumentare della complessità dell'informazione impiegata (da puramente geometrica a quantitativo-dosimetrica) cresce la necessità di disporre di algoritmi di registrazione deformabile (DIR), segmentazione automatica affidabile e modelli di calcolo della dose estremamente precisi. (5)

1.6.2 Strategie e tempistiche di adattamento: Offline, Online e Triggered

La radioterapia adattativa si articola in due grandi categorie temporali di esecuzione, offline e online, a cui si sovrappongono diverse logiche di attivazione decisionale.

Nel workflow offline, l'analisi delle immagini acquisite e la successiva ri-pianificazione avvengono tra una frazione e l'altra, senza che il paziente rimanga immobilizzato sul lettino d'irradiazione. Questo approccio offre il vantaggio fondamentale di non comprimere i tempi operativi, lasciando al team multidisciplinare lo spazio necessario per la revisione accurata dei contorni, la re-ottimizzazione del piano e la verifica strumentale di controllo qualità. (25)

Il limite principale risiede tuttavia nel ritardo temporale (solitamente di 24-48 ore) tra la rilevazione della modifica anatomica e l'effettiva erogazione del nuovo piano, rendendo la modalità offline efficace esclusivamente per correggere trend anatomici sistematici e progressivi, quali il calo ponderale persistente o il restringimento del volume tumorale. (2) (25)

Al contrario, la modalità online esegue l'intero processo di adattamento in tempo reale, mentre il paziente è posizionato sul lettino di trattamento prima della somministrazione della frazione giornaliera. Il flusso di lavoro online inizia con l'acquisizione dell'immagine on-board (tipicamente CBCT), prosegue con la generazione o propagazione automatica dei contorni e richiede il ricalcolo della distribuzione di dose del piano originale (scheduled plan) sull'anatomia del giorno. Qualora il piano originario non rispetti più i vincoli clinici, si procede alla ri-ottimizzazione istantanea per generare un piano adattato (adapted plan). (1)

Il punto critico di questa modalità è la stretta finestra temporale disponibile: la durata totale della seduta deve essere minimizzata per prevenire il movimento intra-frazione del paziente sul lettino, imponendo un'elevata automazione del software che deve comunque rimanere sempre sotto la diretta supervisione e responsabilità del fisico medico e del medico radioterapista. (1) (25)

La scelta tra approccio online e offline non esaurisce le modalità operative della ART, le quali vengono ulteriormente distinte in base alla frequenza e alla logica con cui si decide di intervenire (5):

Strategie Programmate (Scheduled Adaptation): L'adattamento viene eseguito a intervalli temporali o frazioni predefinite lungo il corso del trattamento (ad esempio, al termine della seconda e quarta settimana), indipendentemente dal grado di variazione osservato. (5)

Strategie Guidate da Soglia (Triggered Adaptation): L'analisi delle immagini giornaliere funge da monitoraggio, la ri-pianificazione viene attivata solo quando si registrano superamenti di specifiche soglie di tolleranza anatomiche (es. contrazione del diametro del collo >1 cm) o dosimetriche (es. incremento del Dmax al midollo spinale oltre i limiti di sicurezza). (2)

Libreria di Piani (Plan-of-the-day): Si basa sulla selezione quotidiana del piano più idoneo tra una serie di piani pre-calcolati su diverse configurazioni anatomiche prima dell'inizio della terapia. È un approccio molto diffuso in ambiti soggetti a variazioni di riempimento organico (come la vescica), ma di scarsa applicabilità nel distretto testa-collo a causa della complessità e irreversibilità delle deformazioni dei tessuti molli. (5) (25)

La sintesi delle principali strategie decisionale, con i relativi trigger di attivazione, vantaggi e limitazioni cliniche, è riportata nella *Tabella 6.*

STRATEGIA	TRIGGER	VANTAGGI	LIMITI
Offline Scheduled	Frazioni predefinite nel protocollo	Tempo idoneo per QA e revisione multidisciplinare	Ritardo di 24-48h; non corregge variazioni stocastiche
Offline Triggered	Superamento di soglie anatomiche/dosimetriche su CBCT	Ottimizzazione delle risorse; intervento solo se necessario	Carico di lavoro fluttuante per la struttura
Online Daily	Acquisizione CBCT al lettino ad ogni frazione	Massima accuratezza; correzione istantanea di deformazioni del giorno	Elevato stress operativo; rischio di movimento intrafrazione
PLAN-of-the-Day	Selezione da libreria pre-calcolata basata su CBCT	Rapidità di esecuzione senza ri-ottimizzazione istantanea	Rischio di selezione errata; inapplicabile a deformazioni irreversibili

Tabella 6: Classificazione delle strategie di adattamento clinico: trigger, vantaggi e limiti

1.6.3 Registrazione deformabile, propagazione dei contorni e dose accumulation

L'applicazione pratica delle strategie di adattamento descritte nel paragrafo precedente, siano esse online, offline o triggered, richiede strumenti software in grado di gestire i mutevoli volumi anatomici del distretto testa-collo in tempi compatibili con la clinica (5). Quando le variazioni anatomiche non sono risolvibili con una semplice traslazione o rotazione rigida, si ricorre alla registrazione deformabile delle immagini (DIR). La DIR mappa in modo non lineare i voxel tra l'immagine di simulazione e l'immagine del giorno,

generando un campo di vettori di deformazione (DVF) che consente il warping spaziale dei volumi. Questo meccanismo permette la propagazione automatica dei contorni (target e OAR) sulla nuova anatomia *(Figura 14)* e il ricalcolo della dose. (16)

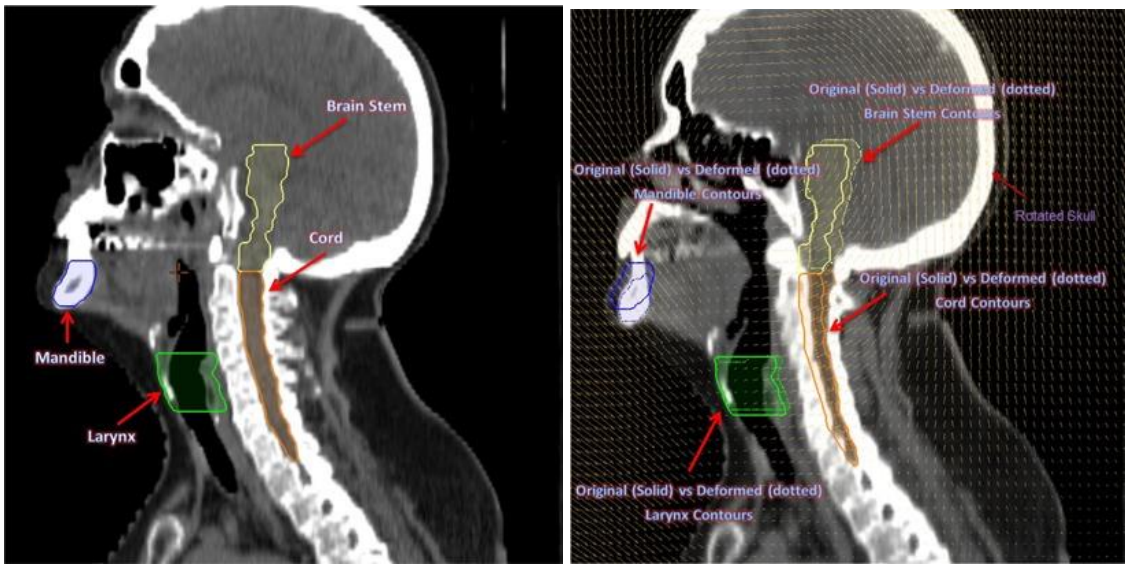


Figura 14: Registrazione deformabile (DIR) nel distretto testa-collo. (a) CT di riferimento con contorni originali. (b) Campo di deformazione (DVF) e propagazione dei contorni (linea continua: originale; tratteggiata: deformata). Tratta da Varadhan et al., JACMP 2013

I dati dosimetrici così calcolati nelle singole frazioni vengono successivamente integrati tramite la dose accumulation, ovvero la somma cumulativa della dose erogata rimappata sulla scansione di riferimento. Questo passaggio è cruciale per valutare l'effetto biologico reale del trattamento, ma presenta requisiti di accuratezza più stringenti rispetto alla sola propagazione delle strutture: se per i contorni la precisione è fondamentale sui confini d'organo, per l'accumulo di dose la corrispondenza vettoriale deve essere millimetrica all'interno di ogni singolo voxel sottoposto ad alto gradiente dosimetrico. Per garantire la sicurezza del processo ed evitare deformazioni matematiche irrealistiche, l'uso della DIR richiede severi controlli di qualità (QA) e verifiche quali-quantitative prima dell'approvazione del piano ri-adattato. (5) (16)

1.6.4 QA, sicurezza e responsabilità nel workflow adattativo

La rapidità d'esecuzione e l'elevato livello di automazione che caratterizzano i flussi di lavoro della radioterapia adattativa aumentano considerevolmente la necessità di processi di Controllo Qualità (QA) robusti e ben definiti. Nelle procedure online, la pressione

temporale legata alla presenza del paziente sul lettino impone una rigorosa suddivisione delle responsabilità e un'integrazione multidisciplinare tra Medico Radioterapista, Fisico Sanitario e TSRM. Prima di erogare la dose, ciascuna figura professionale deve eseguire controlli sequenziali che spaziano dalla verifica dell'identità del paziente e della qualità delle immagini, alla validazione dei contorni, della mappa di densità (CBCT o sCT) e della deliverability del nuovo piano. (14) (16)

Qualora si riscontrino criticità geometriche o dosimetriche che superano le soglie di tolleranza, devono essere immediatamente applicati stop criteria prestabiliti, attuando strategie di fallback che prevedano il ripristino ed erogazione del piano di riferimento (scheduled plan). (5)

A garanzia della sicurezza clinica, tutti gli strumenti software impiegati nel workflow non possono essere introdotti in clinica senza un preventivo e rigoroso commissioning locale, unitamente a un protocollo di validazione continua. (16)

La gestione dei possibili punti di fallimento del sistema si avvale di metodologie preventive di analisi del rischio, come la Failure Mode and Effects Analysis (FMEA), e del rispetto delle linee guida istituzionali e delle procedure locali per la tracciabilità e la documentazione del trattamento. (14)

1.7 RADIOTERAPIA ADATTATIVA NEL TESTA-COLLO

La radioterapia dei tumori del distretto testa-collo affronta costantemente rilevanti dinamiche morfologiche inter-frazione. L'impiego della radioterapia adattativa (ART) in questo ambito nasce dall'esigenza di monitorare e correggere gli scostamenti tra l'anatomia di simulazione e quella erogata quotidianamente, garantendo la precisione del piano terapeutico.

1.7.1 Variazioni anatomiche e impatto dosimetrico

Durante il ciclo di radioterapia del distretto testa-collo, le variazioni anatomiche del paziente alterano la mappa di densità attraversata dai fasci, traducendosi direttamente in criticità dosimetriche. Le modifiche si distinguono in systematiche/progressive e casuali giornaliere (1) (2).

Variazioni progressive e relative conseguenze: Il calo ponderale e la perdita di massa grassa sul profilo del collo spostano i volumi sani entro regioni ad alta dose, causando un

incremento non programmato della dose alla cute, al midollo spinale e agli OAR posteriori. La contrazione e la migrazione mediale delle ghiandole parotidi traslano il tessuto salivare verso il centro del fascio ad alte dosi, aumentando il rischio di xerostomia cronica. Contestualmente, la regressione volumetrica del tumore primitivo (GTV) e dei linfonodi altera la geometria rispetto al piano iniziale, causando la perdita di copertura dosimetrica sul volume bersaglio (CTV/PTV) o la formazione di hotspot indesiderati. (1) (2) (4)

Variazioni casuali e relative conseguenze: Le fluttuazioni inter-frazione imprevedibili, come la comparsa di edema, le modifiche della cavità orale, il differente posizionamento della lingua o il rilassamento/elevazione delle spalle, degradano l'indice di conformità e omogeneità del piano, generando incertezze dosimetriche residue. (1) (4)

L'impatto finale di tali variazioni non è uniforme in tutti i pazienti, ma è strettamente condizionato dalla geometria individuale, dalla ripidità dei gradienti di dose e dall'ampiezza dei margini adottati in fase di pianificazione.

1.7.2 Selezione dei pazienti e trigger di replanning

Come evidenziato nel paragrafo precedente, le variazioni anatomiche inter-frazione possono compromettere l'efficacia del trattamento, determinando sottodosaggi del target o un inaccettabile incremento di dose agli organi a rischio. Tuttavia, poiché la re-pianificazione e i flussi di lavoro adattativi comportano un elevato dispendio di tempo e risorse umane, l'adattamento del piano non può essere esteso in modo indiscriminato a tutti i pazienti, ma richiede un'attenta selezione e un monitoraggio costante. (2) (4)
In questo contesto, lo screening quotidiano condotto mediante CBCT rappresenta il primo filtro operativo per rilevare le variazioni e attivare tempestivamente specifici trigger di ri-pianificazione definendo un chiaro flusso decisionale clinico (1):
Trigger clinici: calo ponderale significativo, mancata aderenza della maschera di contenzione e variazioni anatomiche palpabili al collo. (4)
Trigger geometrici: variazioni rilevate alle immagini CBCT, quali la contrazione del contorno corporeo, lo spostamento mediale delle parotidi o la riduzione volumetrica del target tumorale (GTV/linfonodi). (4)

Trigger dosimetrici: superamento dei limiti di tolleranza al ricalcolo della dose sull'anatomia aggiornata o incremento della probabilità di complicanza dei tessuti sani (NTCP). (4)

Il razionale dell'impiego dei trigger risiede nella necessità di tradurre il vantaggio dosimetrico in un reale beneficio clinico. Sebbene la letteratura confermi che la ri-pianificazione riduca la dose media agli OAR, le evidenze cliniche prospettiche suggeriscono cautela: i risultati del trial randomizzato Artix, ad esempio, non hanno mostrato una riduzione statisticamente significativa della xerostomia tardiva a 6 mesi nella popolazione generale; ciononostante, un esito negativo su un singolo endpoint non esclude i benefici dell'ART nel risparmio di altri OAR (es. costrittori della faringe o laringe) o tramite workflow online di nuova generazione. Tali riscontri confermano l'importanza di riservare la ri-pianificazione a sottogruppi selettivi di pazienti che presentano variazioni anatomiche marcate e reali criticità dosimetriche. (1) (2)

1.7.4 Ruolo del TSRM nel workflow adattativo

Se la selezione dei criteri di ri-pianificazione e la valutazione dei trigger rappresentano il momento decisionale del workflow adattativo, la loro reale efficacia clinica e la sicurezza dell'intero processo si affidano all'operatività quotidiana e al rigore metodologico del Tecnico Sanitario di Radiologia Medica (TSRM). Figura chiave nell'interfaccia tra il paziente e la tecnologia erogativa, il TSRM ha come prima e fondamentale responsabilità quella di garantire la massima riproducibilità del setup del distretto testa-collo, posizionando accuratamente i sistemi di immobilizzazione (maschera termoformata, poggiatesta e supporti per le spalle) e verificando la corrispondenza dei dati anagrafici e del piano di trattamento. Successivamente, il TSRM seleziona il protocollo di acquisizione CBCT ottimale per il Distretto Testa-Collo, bilanciando la qualità dell'immagine e il contrasto dei tessuti molli con la minimizzazione della dose aggiuntiva al paziente. (14)

Alla console di acquisizione, il TSRM esegue la prima identificazione visiva delle variazioni anatomiche inter-frazione, valutando la coincidenza scheletrica e gli scostamenti dei tessuti molli (calo ponderale sul profilo cutaneo, gioco o allentamento della maschera, spostamento delle parotidi o contrazione del target). In presenza di alterazioni visive che superino le soglie d'azione stabilite dalle procedure locali, il TSRM

non assume decisioni cliniche o dosimetriche autonomamente (facoltà riservata al Medico Radioterapista e al Fisico Sanitario secondo la normativa vigente) ma attiva tempestivamente la procedura di escalation e comunicazione, segnalando la criticità per la revisione multidisciplinare. (5) (14)

Infine, nei workflow adattativi online, il TSRM garantisce la gestione rigorosa dei tempi di permanenza del paziente sul lettino per limitare il rischio di movimento intra-frazione. L'insieme di queste verifiche e la ripartizione dei ruoli lungo il flusso operativo sono formalizzati nella Checklist pre-treatment e nella matrice di responsabilità (*Tabella 7*), che guidano il TSRM nell'esecuzione del piano in stretta conformità con i protocolli aziendali. (5)

FASE DEL WORKFLOW	ATTIVITA' DEL TSRM	RESPONSABILITA' (RACI)
1. Posizionamento	Verifica allineamento laser, riproducibilità assetto ed edemi/maschera	R (Responsabile)
2. Imaging CBCT	Selezione del protocollo Head & Neck e ottimizzazione dose/qualità	R (Responsabile)
3. Screening visivo	Valutazione scostamenti anatomici visibili e verifica soglie di tolleranza	R (Responsabile)
4. Escalation	Segnalazione al Medico e Fisico al superamento dei trigger geometrici	A / C (Accountable/Consulted)
5. Erogazione	Monitoraggio tempi di seduta, verifica integrità dati ed erogazione piano	R (Responsabile)

Tabella 7: Matrice operativa delle attività e delle responsabilità del TSRM lungo le fasi del workflow adattativo del distretto testa-collo

1.8 GENERAZIONE DI CT SINTETICHE DA CBCT

La disponibilità di un'immagine radiometricamente accurata rappresenta il prerequisito fondamentale per l'implementazione pratica dei flussi di radioterapia adattativa (ART). Sebbene la Cone-Beam CT (CBCT) sia lo standard per la verifica del posizionamento del paziente, la presenza di radiazione diffusa e le inaccuratezze nei valori di attenuazione (Hounsfield Unit, HU) impediscono il suo utilizzo diretto per il calcolo dosimetrico, rendendo necessario il ricorso alla generazione di CT sintetiche (sCT).

1.8.1 Definizione e requisiti della sCT

Nel contesto della radioterapia adattativa, per CT sintetica (sCT) si intende una mappa di densità volumetrica ricostruita a partire dalla geometria del giorno dell'acquisizione CBCT, le cui intensità di grigio (HU) sono state corrette o rimappate in modo da risultare sufficientemente coerenti con le densità elettroniche reali. (7)

È opportuno precisare che una sCT non coincide con una semplice immagine CBCT filtrata o sottoposta ad algoritmi di riduzione del rumore (denoising), bensì costituisce un dataset ri-calibrato in grado di supportare la segmentazione delle anatomie e il ricalcolo della dose. (7) (34)

Per essere considerata idonea all'impiego clinico, una sCT deve soddisfare precisi requisiti tecnici ed operativi:

- Correttezza geometrica e continuità 3D: fedele riproduzione del profilo esterno e delle strutture interne nell'assetto del giorno, esente da distorsioni di campo o discontinuità tra le fette (slice). (34)
- Fedeltà radiometrica e gestione del FOV: assegnazione di valori HU plausibili per i differenti tessuti (osso, tessuti molli, aria) e correzione delle zone di troncatura determinate dal limitato Field of View (FOV) della CBCT. (34)
- Integrità anatomica e standardizzazione: assenza di artefatti generati da algoritmi generativi (hallucinated structures), perfetta riproducibilità e completa conformità allo standard di formato DICOM per garantire l'interoperabilità con i Treatment Planning Systems (TPS). (34)

È fondamentale distinguere i requisiti necessari della sCT in base al livello di utilizzo nel workflow: mentre per la sola visualizzazione e verifica di posizionamento sono sufficienti un'adeguata nitidezza e riduzione degli artefatti, per la segmentazione automatica dei contorni occorre un elevato contrasto nei tessuti molli. Per il ricalcolo dosimetrico, invece, il requisito stringente e vincolante è la convergenza dei valori HU con le densità reali, necessaria a garantire scostamenti di dose trascurabili rispetto al piano di riferimento. (7) (34)

1.8.2 Metodi di generazione della sCT e limiti

Una volta definiti i requisiti tecnici che una sCT deve soddisfare, la scelta della metodologia di generazione rappresenta il passaggio operativo fondamentale per la sua implementazione nel workflow adattativo. Gli approcci tradizionali e ampiamente diffusi si dividono principalmente in due categorie: i metodi basati su calibrazione diretta e density override, e i metodi basati sulla CT di pianificazione (pCT) mediante registrazione deformabile (DIR). (7) (16)

I metodi basati su calibrazione e density override rappresentano le strategie più semplici ed interpretabili. Questi approcci sfruttano curve di calibrazione HU-densità specifiche per la CBCT o eseguono una segmentazione dell'anatomia in macro-classi di densità omogenea (bulk density override), aprendo alla suddivisione dei tessuti in uno schema classico a 5-6 classi di densità (che comprende tipicamente aria, polmone, tessuto adiposo, muscolo/tessuto molle e compattazioni ossee differenti). Il vantaggio principale di questo approccio risiede nella notevole semplicità e rapidità computazionale, offrendo un'accuratezza attesa con un errore medio assoluto (MAE) di circa 60–80 HU e differenze di dose contenute entro il 3–5%. Tuttavia, il limite intrinseco risiede nell'impossibilità di rappresentare la reale eterogeneità interna ai tessuti (poiché il bulk override non può essere trattato come una verità voxel-wise), oltre alla spiccata suscettibilità agli artefatti da metallo, alle interfacce tra tessuti differenti e alla variabilità anatomica inter-paziente. (7)

In alternativa, i metodi basati su pCT e registrazione deformabile (DIR) generano la cosiddetta CT deformata (deformed CT o dCT). In questo flusso operativo, la pCT di riferimento, caratterizzata da valori HU stabili e accurati, viene registrata deformabilmente sulla geometria aggiornata della CBCT del giorno. Il punto di forza di questo metodo risiede nel mantenimento della taratura dosimetrica della pCT, garantendo un'accuratezza attesa superiore (MAE ~ 40-60 HU e differenze dosimetriche solitamente inferiori al 2–3%). Tuttavia, la qualità della dCT risulta strettamente limitata dalle prestazioni della DIR e dalla presenza di artefatti da troncatura della CBCT (ad esempio a livello delle spalle). In presenza di variazioni anatomiche rilevanti, quali marcato calo ponderale, comparsa di nuove cavità aeree o riduzione del tumore, l'algoritmo tende a "imporre" l'anatomia prior della pCT anziché rilevare la geometria reale del giorno, generando errori sistematici ed evidenziando come la dCT non debba mai essere usata

come ground truth di riferimento per valutare un modello costruito a partire dalla pCT stessa. (7) (16)

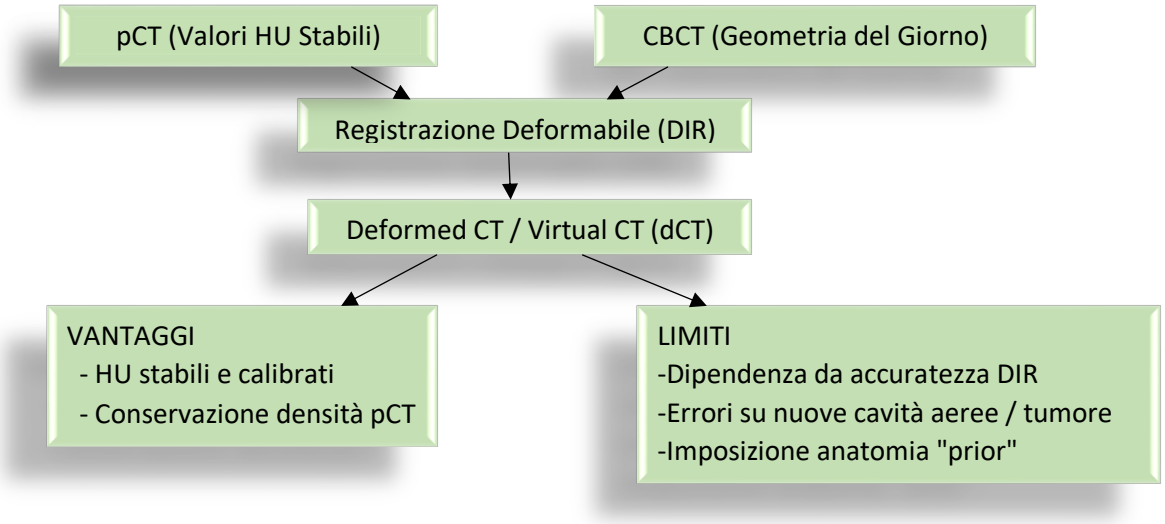


Figura 15: Schema del workflow di generazione di una CT deformata

1.8.3 Software open-source e valutazione della sCT

Superando i limiti dei metodi tradizionali basati su semplice density override o registrazione deformabile, la ricerca recente si è orientata verso l'integrazione di flussi di lavoro traslabili nella pratica clinica tramite soluzioni software accessibili. In questo scenario, 3D Slicer si attesta come l'ambiente di riferimento open-source per la manipolazione di immagini medicali, estendibile mediante moduli dedicati come Slicer IMPACT-Synth, sviluppato specificamente per la generazione di sCT da CBCT e l'esecuzione contestuale di strumenti di Quality Assurance. Tale piattaforma consente di gestire l'importazione DICOM, il pre-processing e la pipeline di inferenza e verifica all'interno di un'unica interfaccia integrata, ponendo le basi per la valutazione di fattibilità in ambiente clinico e di ricerca. (8)

La validazione di una sCT generata all'interno di tali ambienti richiede un rigoroso protocollo di valutazione della qualità, organizzato su tre livelli complementari: radiometrico, geometrico e dosimetrico. (7)

Dal punto di vista radiometrico e visivo, le metriche primarie per valutare la fedeltà dei valori di attenuazione espresso in Hounsfield Unit (HU) comprendono il Mean Absolute Error (MAE) e il Root Mean Squared Error (RMSE), affiancati da indici di fedeltà

d'immagine come la Peak Signal-to-Noise Ratio (PSNR) e il Structural Similarity Index Measure (SSIM) (10). Per garantire l'affidabilità di questi calcoli, è vincolante applicare una maschera corporea coerente per escludere l'aria esterna e i voxel di padding, la cui inclusione altererebbe artificialmente i risultati. (7)

L'accuratezza geometrica e di contornamento analizza la concordanza anatomica dei volumi di bersaglio e degli organi a rischio (OAR) definiti sulla sCT rispetto alla CT di riferimento, impiegando il Dice Similarity Coefficient (DSC) per la sovrapposizione volumetrica e la 95th percentile Hausdorff Distance (HD95) per l'accordo sui bordi. (10)

Infine, la validazione dosimetrica rappresenta il criterio fondamentale per l'applicabilità clinica. Sebbene un basso errore in HU sia auspicabile, la sola qualità dell'immagine non costituisce un sostituto sufficiente dell'accuratezza di dose. La verifica dosimetrica viene pertanto condotta confrontando le distribuzioni di dose, i parametri degli istogrammi dose-volume (DVH) per target e OAR, e l'analisi Gamma Index (con criteri standard 2%/2mm o 3%/3mm), assicurando che le deviazioni rientrino nelle tolleranze previste dai protocolli clinici. (10)

L'insieme di queste metriche di valutazione garantisce un framework analitico completo per stabilire l'idoneità clinica delle immagini sintetiche generate.

CAPITOLO 2

MATERIALI E METODI

Lo studio è stato condotto con l'obiettivo di valutare la fattibilità di un workflow open-source per la conversione di immagini CBCT (Cone-Beam Computed Tomography) in immagini sCT (synthetic Computed Tomography), che verranno poi utilizzate per il calcolo dosimetrico nella radioterapia adattativa.

Per questo studio vengono utilizzate come punto di partenza le immagini CBCT acquisite di un fantoccio, e quelle acquisite durante il percorso radioterapico di 2 pazienti, che vengono elaborate attraverso il software 3D Slicer per ricavarne le corrispondenti immagini sCT.

Le immagini ottenute vengono successivamente esportate e trasferite al sistema di pianificazione del trattamento Eclipse e poi utilizzate per il calcolo della distribuzione di dose e per la pianificazione e l'adattamento del trattamento radioterapico.

2.1 POPOLAZIONE DI STUDIO E ACQUISIZIONE DELLE IMMAGINI

Lo studio è stato condotto su un campione formato da 1 fantoccio CatPhan 604 e da 2 pazienti affetti da patologie del distretto testa-collo e prostata, selezionati in base alla disponibilità delle immagini CBCT necessarie ai fini dello svolgimento del workflow oggetto di studio.

Per ciascun campione sono state considerate le immagini CBCT acquisite durante il percorso radioterapico, che rappresentano il dato di ingresso dello studio, successivamente elaborate attraverso il software 3D slicer per la generazione delle corrispondenti immagini di tomografia computerizzata sintetica.

I dati di imaging sono stati gestiti in formato DICOM e sottoposti alle procedure necessarie per consentirne la corretta importazione e gestione durante l'elaborazione.

2.2 SOFTWARE DI ELABORAZIONE: 3D SLICER

Ai fini dell'elaborazione delle immagini CBCT e della generazione delle sCT è stato utilizzato 3D Slicer, una piattaforma software open-source per la visualizzazione, l'elaborazione e l'analisi di immagini biomediche tridimensionali.

3D Slicer è stato utilizzato per la gestione dei dati e per l'esecuzione del workflow CBCT-to-sCT. Nel software sono state eseguite operazioni necessarie per la preparazione delle immagini CBCT e per l'applicazione dell'algoritmo di conversione.

Il software consente di gestire vari dati tra cui immagini, segmentazioni, modelli tridimensionali, annotazioni e trasformazioni spaziali. La piattaforma è disponibile per i principali sistemi operativi tra cui Windows, macOS e Linux, nel nostro caso è stata utilizzata la versione 5.12.4 per Windows.

Una delle caratteristiche principali di 3D slicer è la possibilità di importare, visualizzare ed elaborare dati di imaging medico attraverso un'unica interfaccia. (35) (36)

Un aspetto particolarmente rilevante ai fini del presente studio è il supporto allo standard DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine)**,** utilizzato per la gestione e lo scambio delle immagini e delle informazioni associate in ambito medico. Attraverso l'apposito modulo DICOM, 3D Slicer consente di importare e organizzare i dati secondo la struttura paziente, studio e serie, permettendo successivamente di selezionare e caricare nell'ambiente di lavoro la specifica acquisizione di interesse. (37)

Nel presente studio, tale funzionalità viene utilizzata per l'importazione delle immagini CBCT che costituiscono il dato di ingresso del workflow. All'avvio del programma viene visualizzata l'interfaccia principale di 3D Slicer, nella quale sono presenti il menu e la barra degli strumenti, il pannello per la selezione dei moduli e le diverse aree dedicate alla visualizzazione dei dati. In questa fase, prima dell'importazione delle immagini, le finestre di visualizzazione non contengono ancora il volume del paziente. (36)

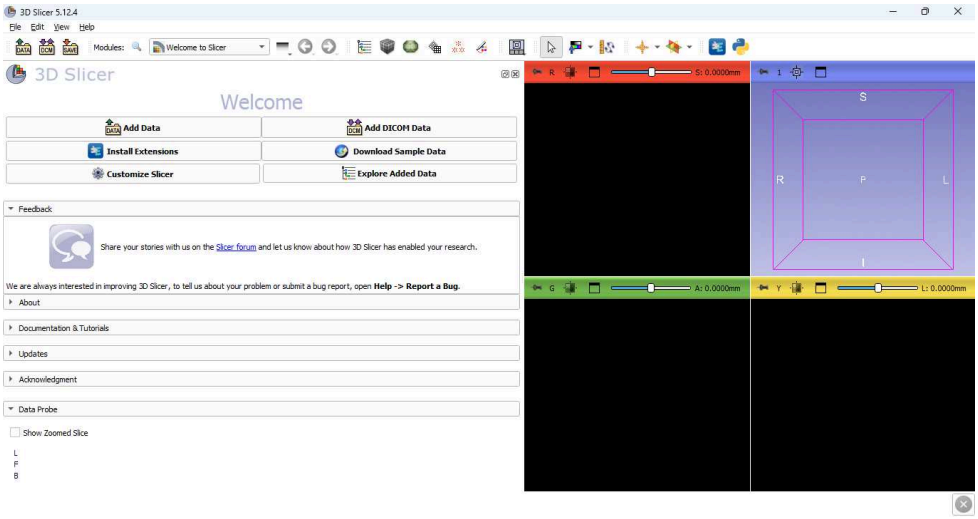


Figura 16: Interfaccia iniziale di 3D Slicer, versione 5.12.4, prima dell'importazione dei dati di imaging.

Nel workflow considerato, le immagini CBCT vengono successivamente importate mediante il modulo DICOM e caricate nell'ambiente di lavoro. Una volta completata questa procedura, il volume CBCT può essere visualizzato attraverso le diverse viste disponibili, generalmente corrispondenti ai piani assiale, sagittale e coronale, consentendo di analizzare l'anatomia del paziente e di verificare la corretta acquisizione e visualizzazione del volume. (37)

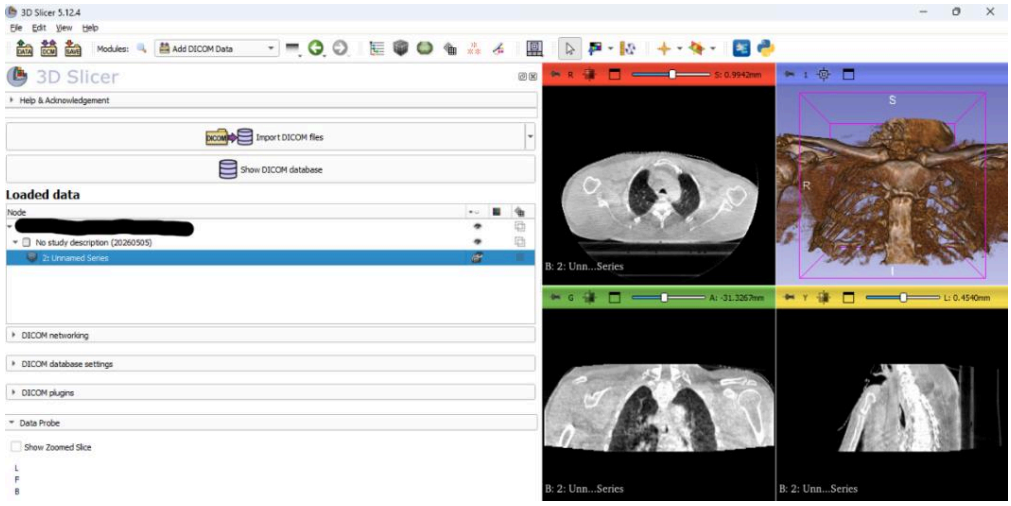


Figura 17: Visualizzazione della CBCT del paziente in 3D Slicer dopo il caricamento del volume nelle diverse viste di sezione.

La struttura del software costituisce un ulteriore elemento di interesse per il presente lavoro, in quanto permette di estendere le funzionalità disponibili attraverso moduli ed

estensioni sviluppati per specifiche applicazioni. 3D Slicer può inoltre essere utilizzato come piattaforma di sviluppo grazie al supporto dei linguaggi Python e C++, consentendo di integrare algoritmi e procedure personalizzate all'interno dell'ambiente di elaborazione. Questa caratteristica rende il software adatto ad attività di ricerca in cui sia necessario sviluppare, testare e applicare metodologie di elaborazione delle immagini. La piattaforma dispone inoltre di strumenti specifici per applicazioni in ambito radioterapico, tra cui estensioni dedicate alla gestione e all'analisi di dati relativi alla pianificazione del trattamento e alla dosimetria. La natura open-source di 3D Slicer consente di utilizzare e modificare il software e di sviluppare nuove funzionalità in base alle esigenze del progetto. È tuttavia importante sottolineare che la disponibilità open-source non implica automaticamente la validazione del software per uno specifico impiego clinico; l'idoneità dello strumento deve pertanto essere valutata in relazione all'applicazione per la quale viene utilizzato. (35) (36)

In questo studio 3D Slicer viene impiegato come ambiente di elaborazione all'interno del workflow CBCT-to-sCT. A partire dalle immagini CBCT acquisite durante il percorso radioterapico, i dati vengono importati nel software e successivamente elaborati mediante il workflow previsto per la conversione delle immagini, con l'obiettivo di ottenere una corrispondente synthetic CT (sCT)**.** La sCT rappresenta il risultato della fase di elaborazione effettuata in 3D Slicer e costituisce il collegamento tra l'imaging CBCT e la successiva fase dosimetrica. Una volta generata, l'immagine sCT viene esportata e trasferita al sistema di pianificazione del trattamento Eclipse, dove viene utilizzata per il successivo calcolo della distribuzione di dose. Il ruolo di 3D Slicer in questo lavoro non è quindi limitato alla semplice visualizzazione delle immagini, ma riguarda principalmente la gestione e l'elaborazione del volume CBCT e la generazione della sCT. La possibilità di utilizzare una piattaforma open-source per la fase di elaborazione rappresenta pertanto l'elemento centrale dello studio di fattibilità proposto, volto a valutare la possibilità di integrare un workflow CBCT-to-sCT con il successivo processo di calcolo dosimetrico nell'ambito della radioterapia adattativa del distretto testa-collo.

2.3 WORKFLOW SPERIMENTALE CBCT-TO-sCT

Come già detto in precedenza, lo studio è stato effettuato per valutare la fattibilità di un workflow open-source per la conversione di immagini CBCT in immagini sCT,

successivamente utilizzate per il calcolo dosimetrico nell'ambito della radioterapia adattativa del distretto testa-collo. Il flusso di lavoro pianificato è stato creato e reso operativo tramite l'utilizzo della piattaforma 3d Slicer, nella quale le immagini sono state elaborate e la sCT è stata generata mediante l'estensione IMPACT-Synth. Le immagini sCT ottenute sono state esportate in formato DICOM e trasferite al TPS Eclipse, utilizzate per il calcolo della distribuzione di dose.

2.3.1 Importazione e gestione delle immagini CBCT

La prima fase del lavoro consiste nella gestione delle immagini CBCT acquisite durante il percorso radioterapico del paziente che rappresentano il punto di inizio per la generazione delle sCT. Queste sono rese disponibili in formato DICOM per poter essere importate e poi elaborate.

Viene utilizzata la piattaforma 3D Slicer, nella versione 5.12.4, necessaria per la visualizzazione, elaborazione e analisi delle immagini mediche. Lo standard DICOM permette di importare e organizzare le varie immagini secondo la struttura caratteristica dei dati clinici, distinguendo i vari pazienti, gli studi e le acquisizioni.

Nel momento in cui vieen avviato il programma si visualizza l'interfaccia principale di 3D Slicer, in cui sono inseriti i vari strumenti che si possono utilizzare *(Figura 16)*.

Attraverso il modulo DICOM presente all'interno di 3D Slicer è possibile selezionare e importare la CBCT desiderata, in questo modo il software procederà all'importazione delle informazioni disponibili, e ci consentirà di visualizzare le acquisizioni.

Si deve fare attenzione durante la selezione della corretta acquisizione, in quanto per uno stesso paziente sono disponibili diversi studi o diverse acquisizioni effettuate in momenti diversi del percorso radioterapico. Una volta individuata la CBCT relativa alla giornata di interesse, la serie viene caricata nell'ambiente di lavoro di 3D Slicer. Una volta caricato, il volume CBCT viene visualizzato nei piani assiale, sagittale e coronale. Questa visualizzazione permette di verificare la corretta importazione del volume e di controllare che le immagini siano effettivamente disponibili nell'ambiente di elaborazione prima di procedere con la fase di generazione della synthetic CT *(Figura 17)*.

2.3.2 Generazione della synthetic CT mediante IMPACT-Synth

Una volta caricata la CBCT su 3D Slicer, si prepara il software per creare la synthetic CT. Per fare questo passaggio si usa l'estensione IMPACT-Synth, che si trova direttamente dentro 3D Slicer.

IMPACT-Synth è un modulo nato per generare immagini di synthetic CT partendo da immagini di risonanza magnetica o da CBCT. Questa estensione usa dei modelli di deep learning pensati per trasformare l'immagine iniziale in una mappa sintetica, cioè con i valori di densità elettronica e di attenuazione giusti, espressi in unità Hounsfield (HU). Nel nostro caso è stato scelto il modello specifico per la conversione da CBCT a sCT, così da ottenere una synthetic CT a partire dalla CBCT fatta durante il trattamento del paziente.

L'installazione dell'estensione viene effettuata direttamente da 3D Slicer usando l'Extension Manager, che si apre dal menu View. Una volta aperto l'Extension Manager si cerca "ImpactSynth" e si fa partire l'installazione. Quando l'installazione finisce, occorre riavviare 3D Slicer per fare in modo che l'estensione venga caricata e sia pronta all'uso.

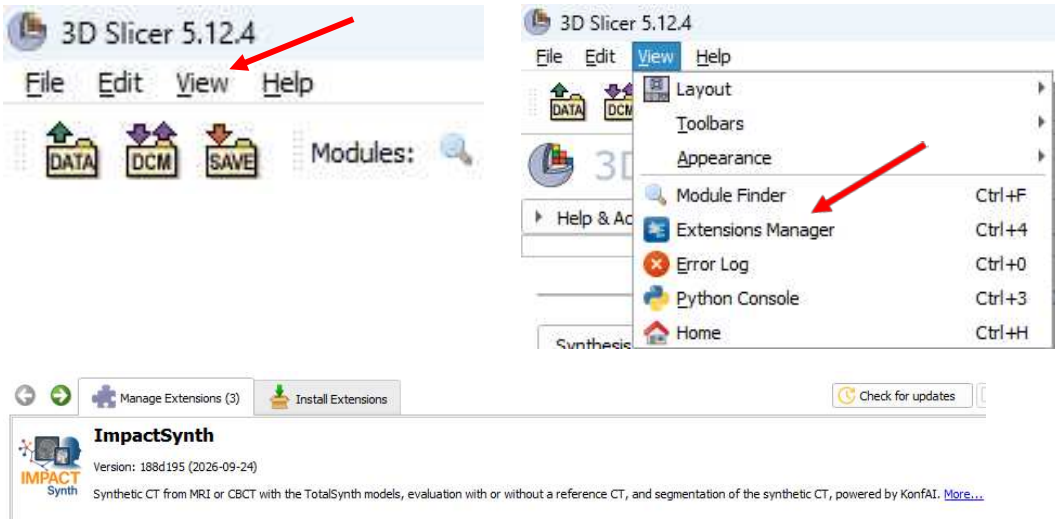


Figura 18: Extension Manager di 3D Slicer con l'estensione IMPACT-Synth individuata per l'installazione.

Per consentire l'esecuzione dei modelli di deep learning utilizzati dall'estensione, viene inoltre installata l'estensione PyTorch attraverso lo stesso Extension Manager. PyTorch

costituisce infatti l'infrastruttura software necessaria per l'esecuzione dei modelli all'interno di 3D Slicer.

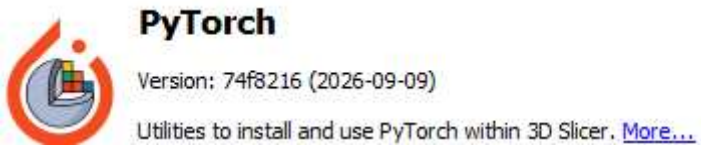


Figura 19: Extension Manager di 3D Slicer con l'estensione PyTorch.

Dopo l'installazione delle estensioni necessarie, il modulo IMPACT-Synth viene reso disponibile tra i moduli di 3D Slicer. Il modulo può essere raggiunto attraverso la sezione Modules, selezionando la categoria relativa alla sintesi delle immagini e quindi Image Synthesis →Impact Synth**.**

Completato questo passaggio è possibile utilizzare la CBCT importata come volume di ingresso della sCT.

La fase centrale del lavoro consiste nella conversione dell'immagine CBCT nella corrispondente synthetic CT, mediante l'estensione IMPACT-Synth. A differenza della fase precedente, nella quale la CBCT viene importata e resa disponibile all'interno del software, in questa fase attraverso l'applicazione del modello di deep learning avviene la trasformazione dell'immagine di ingresso.

All'interno del modulo Impact Synth viene identificato il volume CBCT caricato in precedenza. Nel campo relativo al volume di ingresso, la CBCT viene visualizzata come "Unnamed Series" e selezionata come immagine di input. Successivamente viene definito il volume di output, al quale viene assegnato il nome "sCT", in modo da identificare il risultato della procedura.

Impostando il volume di input e quello di output si definisce il passaggio fondamentale della procedura, in cui la CBCT rappresenta l'immagine di partenza, mentre il volume sCT rappresenta il risultato finale che verrà creato dal modello.

Il software consente inoltre di impostare differenti parametri relativi all'inferenza del modello, tra cui il numero di checkpoint utilizzati, il checkpoint specifico da applicare, il numero di test-time augmentations (TTA) e la produzione della mappa di incertezza. In questo studio viene impostato un Ensemble pari a 1, viene selezionato il checkpoint

CV_2, viene mantenuto un valore di TTA pari a 2 e viene attivata l'opzione relativa alla stima dell'Uncertainty.

Il parametro Ensemble riguarda la possibilità di usare più modelli o più versioni salvate del modello (chiamate checkpoint) durante la fase di calcolo. Nel caso in cui venga utilizzato un ensemble costituito da più checkpoint, le previsioni generate da ciascuno vengono unite per creare la sCT finale. La guida di IMPACT-Synth suggerisce di usare l'ensemble completo composto da tutti e cinque i checkpoint, mentre l'uso di un singolo checkpoint viene consigliato per fare prove sul comportamento del modello. Nel nostro studio abbiamo scelto di usare un ensemble composto da un solo checkpoint, quindi la sCT è stata generata basandosi unicamente sul modello associato a quella specifica versione. Il checkpoint utilizzato è CV_2I vari checkpoint disponibili per la CBCT corrispondono alle diverse divisioni dei dati usate durante la fase di addestramento e controllo (cross-validation). La sigla CV identifica quindi uno specifico modello ottenuto a partire da una determinata suddivisione dei. La scelta di usare CV_2 riguarda esclusivamente l'impostazione usata nel nostro lavoro e non significa che questo checkpoint sia per forza la scelta migliore in assoluto per qualsiasi tipo di paziente.

Un altro parametro impostato è il Test-Time Augmentation (TTA), che in questo lavoro è impostato a un valore pari a 2. Il TTA consiste nell'applicare piccole modifiche o variazioni all'immagine iniziale prima del calcolo, per poi unire insieme i risultati ottenuti. In questo modo il modello non lavora solo sull'immagine originale, ma valuta anche le previsioni fatte sulle sue versioni modificate. In IMPACT-Synth il TTA aiuta il calcolo generale e serve anche per stimare quanto sia affidabile il risultato.

Viene inoltre selezionata l'opzione Uncertainty, relativa alla stima dell'incertezza legata alla generazione della sCT. Questo dato è particolarmente utile poiché permette di affiancare alla sCT una stima su quanto le previsioni del modello possono variare. Nel caso di IMPACT-Synth la stima dell'incertezza viene calcolata considerando la differenza tra i vari risultati ottenuti con l'ensemble e con il TTA. La mappa di incertezza può quindi essere utilizzata come strumento di controllo di qualità per individuare le regioni nelle quali il modello ha lavorato con minore sicurezza.

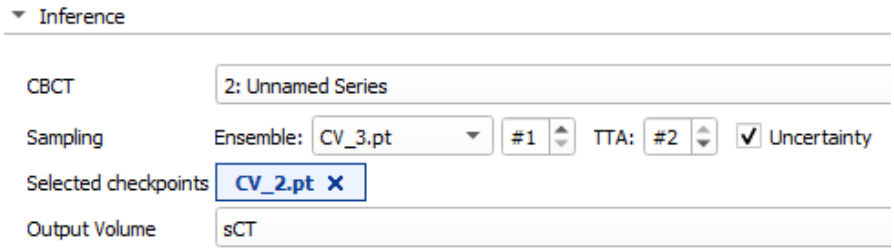


Figura 20: impostazione dei parametri di inferenza di IMPACT-Synth

Una volta definiti i parametri di inferenza, viene avviata la procedura mediante il comando Run. Il modello elabora quindi il volume CBCT selezionato e genera il corrispondente volume di synthetic CT, caratterizzato da un pattern in stile fibra di carbonio *(Figura 21),* infatti le sCT non servono per effettuare diagnosi ma solo per poter calcolare i piani.

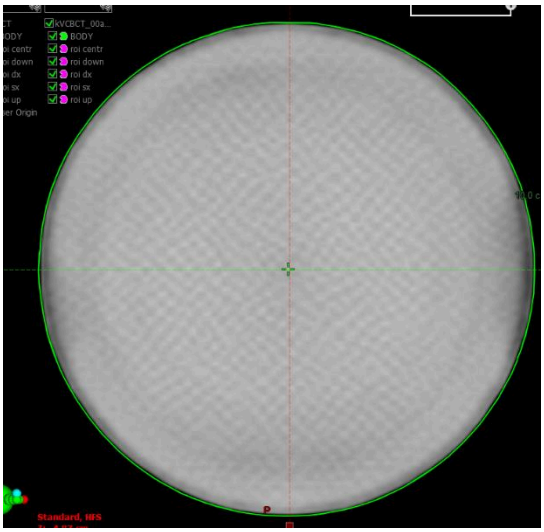


Figura 21: Pattern in stile fibra di carbonio tipico delle sCT

La sCT ottenuta è espressa in unità Hounsfield (HU) e viene generata mantenendo la geometria del volume iniziale. Questo aspetto è molto importante nella radioterapia, poiché consente di mantenere la corrispondenza spaziale tra l'immagine CBCT di partenza e la corrispondente immagine sintetica. Inoltre la sCT viene visualizzata sovrapposta o affiancata al volume di input, consentendo di effettuare una prima verifica visiva del risultato.

La generazione della sCT costituisce il passaggio principale del workflow CBCT-to-sCT. A partire dal dato acquisito mediante la CBCT, il modello di deep learning produce una

nuova immagine CT sintetica che potrà essere utilizzata per il calcolo della dose. La qualità della conversione non viene garantita dalla sola generazione della sCT ma è necessario controllare che il volume prodotto sia abbinato in modo corretto al paziente, che mantenga le caratteristiche geometriche richieste e che possa essere esportato senza problemi per essere utilizzato dal sistema di pianificazione.

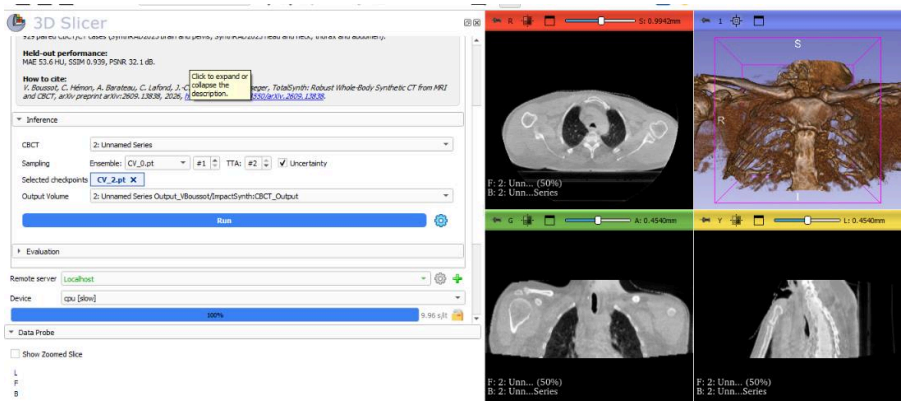


Figura 22: visualizzazione della sCT generata da IMPACT-Synth nelle viste assiale, sagittale e coronale

2.3.3 Esportazione e trasferimento della sCT

Al termine della generazione, la sCT viene visualizzata all'interno di 3D Slicer. Prima di procedere all'esportazione, viene verificata l'organizzazione del volume all'interno del modulo Data, in modo da mantenere la corretta associazione tra il volume sintetico e i dati del paziente.

In particolare, il volume sCT generato deve essere inserito sotto la voce "No Study Description" all'interno della struttura relativa al paziente. Tale passaggio è importante per mantenere il volume all'interno della struttura dati associata al paziente e per evitare che durante l'esportazione le informazioni relative al paziente debbano essere reinserite manualmente.

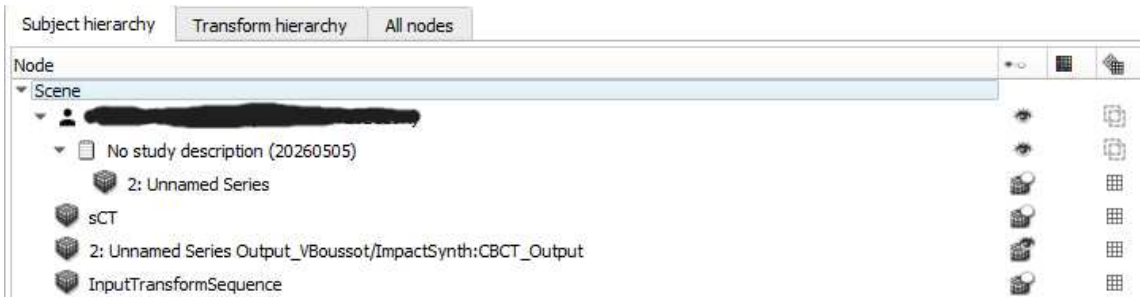


Figura 23: Organizzazione dei dati riportata in automatico da 3D Slicer.

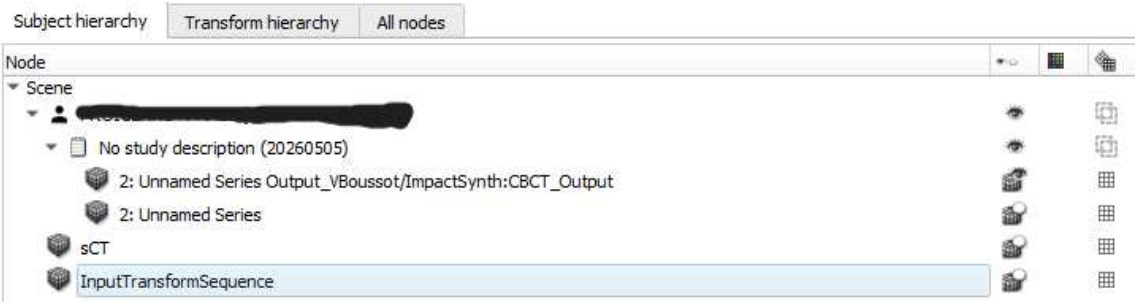


Figura 24: Organizzazione dei dati dopo l'inserimento della sCT sotto la voce "No Study Description"

Una volta verificata la corretta organizzazione del volume, la sCT viene esportata in formato DICOM. La procedura viene avviata selezionando l'opzione Export to DICOM sul volume sCT finale. I dati vengono quindi salvati nella cartella associata al paziente, mantenendo la struttura necessaria per la successiva gestione del dato.

L'esportazione in formato DICOM rappresenta il collegamento tra la fase di elaborazione eseguita in 3D Slicer e la fase successiva di pianificazione e calcolo dosimetrico.

2.3.4 Calcolo dosimetrico in Eclipse

L'ultima fase del workflow sperimentale riguarda la verifica di dose, fondamentale per capire se le sCT ottenute tramite 3d Slicer sono affidabili dal punto di vista dosimetrico.

A questo scopo le immagini sCT che erano state precedentemente esportate in formato DICOM vengono importate all'interno del TPS Eclipse, poi aperte per iniziare la procedura di ricalcolo della dose.

Una volta caricato il volume sCT, il primo passaggio effettuato consiste nella co-registrazione rigida con la CT di pianificazione originale, ovvero nella CT in cui era stato strutturato il piano di trattamento iniziale del paziente. Questo consente di sovrapporre l'anatomia della sCT con quella della CT di riferimento.

Questo passaggio permette di trasferire direttamente sulla sCT tutte le strutture anatomiche precedentemente delineate, compresi i volumi di bersaglio e tutti i vari organi a rischio, senza dover nuovamente contornare a mano l'anatomia del paziente.

Completata la fase di allineamento dei volumi, si prosegue con l'inserimento della struttura del lettino di trattamento, fondamentale per simulare l'attenuazione che il fascio di radiazioni subisce quando attraversa il lettino durante la seduta. Quindi il lettino viene posizionato sul volume sCT facendolo coincidere il più possibile con la posizione che aveva nella CT originale.

Dopo aver verificato ed eventualmente corretto la presenza di artefatti si passa alla fase vera e proprio di calcolo della dose. Il piano di trattamento originale del paziente viene copiato e applicato sulla sCT, in modo che mantenga gli stessi parametri tecnici (energia dei fasci, l'inclinazione del gantry, la geometria dei campi e le Unità Monitor).
Infine viene stimata la distribuzione della dose erogata sulla sCT e successivamente la mappa di dose ottenuta sulla sCT viene confrontata con quella del piano originale calcolato sulla CT di riferimento.
Questo è finalizzato a verificare se la sCT garantisce una distribuzione di dose equivalente e se quindi può rappresentare uno strumento valido per la radioterapia adattativa.

2.4 FANTOCCIO CATPHAN 604 PER LA VALIDAZIONE DEL WORKFLOW

Oltre ai dati dei pazienti, per verificare il funzionamento del workflow e la caratterizzazione dei valori di densità ottenuti su 3d Slicer, è stato utilizzato il fantoccio di controllo qualità CatPhan 604. *(Figura 25)*

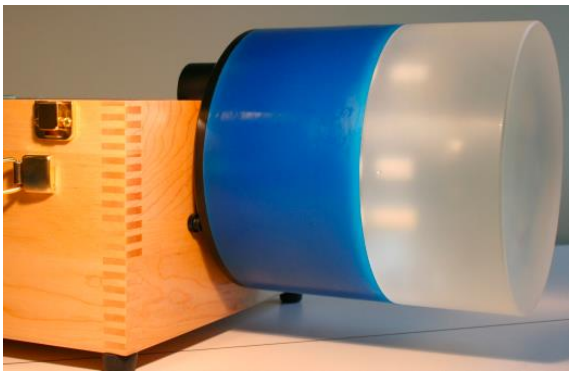


Figura 25: Fantoccio utilizzato per la verifica del funzionamento del workflow. Tratta da The Phantom Laboratory (2023)

Si tratta di un fantoccio cilindrico in plastica solida con un diametro di 20 cm utilizzato in radioterapia per effettuare i vari controlli di qualità periodici sulle immagini CBCT che vengono acquisite direttamente sul lettino di trattamento degli acceleratori lineari. Il suo interno è suddiviso in diversi moduli, ognuno di essi è finalizzato a studiare una determinata caratteristica dell'immagine.
Il modulo principale in questo studio è il CTP732, che contiene 10 inserti realizzati con materiali a densità nota, tra cui aria, teflon, delrin, acrilico, polistirene, LDPE, PMP e due

tipi di osso con una diversa concentrazione di calcio. Gli inserti sono disposti a cerchio e servono per studiare la risposta del macchinario in termini di Unità Hounsfield su un intervallo di densità molto ampio. *Figura 26*

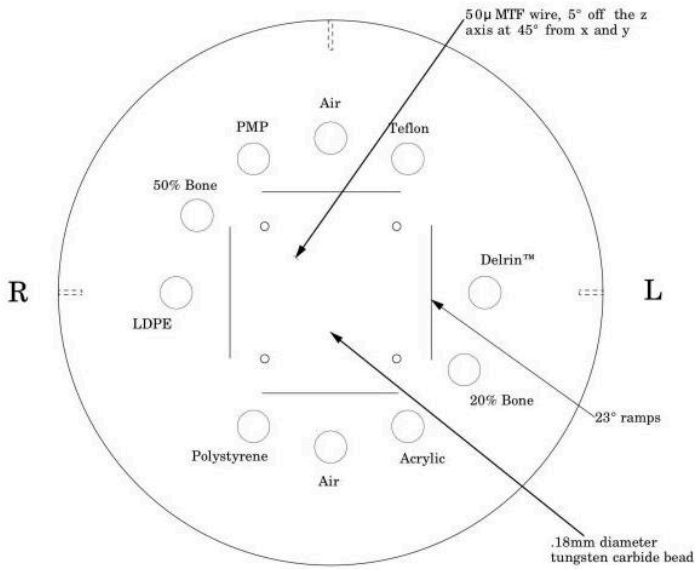


Figura 26: Schema del modulo CTP732 con la disposizione degli inserti del fantoccio Catphan 604. Tratta da The Phantom Laboratory (2023).

Nello stesso modulo sono presenti anche delle barrette per valutare la risoluzione ad alto contrasto e dei ramponi inclinati per verificare la geometria dell'immagine e lo spessore di strato.

Oltre a questo modulo il fantoccio comprende anche il CTP730 per il basso contrasto, quindi per valutare la capacità di distinguere due strutture con densità molto simili, e una sezione omogenea senza inserti detto modulo CTP729 utilizzata per misurare il rumore di fondo e l'uniformità del segnale. (38)

Come detto in precedenza, le immagini della CBCT originale del fantoccio e la relativa sCT creata su 3D Slicer sono state caricate nel TPS per eseguire delle verifiche.

La prima verifica che è stata effettuata riguarda l'uniformità dell'immagine sui piani x e y. Per eseguire questa misura nel TPS abbiamo inserito 5 ROI rettangolari, una posizionata esattamente al centro e le altre 4 posizionate lungo gli assi principali, ovvero una in alto, una in basso, una a destra e una a sinistra. *Figura 27*

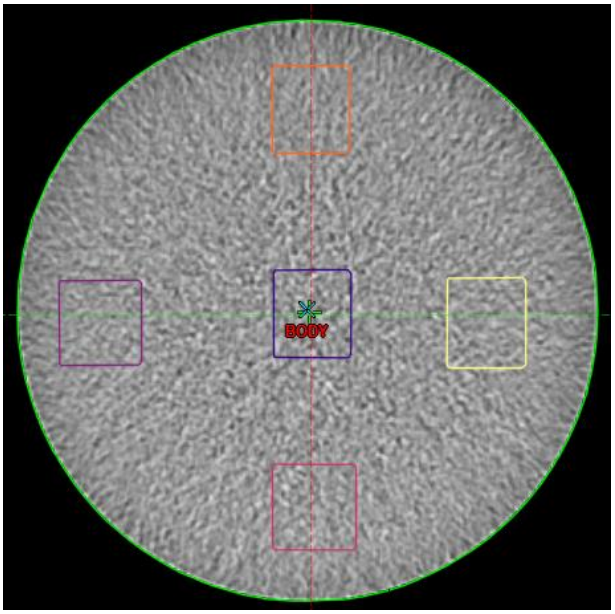


Figura 27: posizionamento delle 5 ROI nel fantoccio per la valutazione dell'uniformità.

Per valutare la presenza di disomogeneità tra il centro e i bordi del fantoccio per ciascuna acquisizione (CT, CBCT e sCT) sono stati calcolati quattro diversi indici di uniformità, uno per ogni posizione periferica rispetto al centro, attraverso la seguente formula:

$$U = Max|HU_{PERIFERICA} - HU_{CENTRO}|$$

in cui HU_{CENTRO} rappresenta il valore medio delle HU misurato nella ROI centrale, mentre $HU_{PERIFERICA}$ indica i valori misurati nelle quattro ROI periferiche. Da questa formula, utilizzata per calcolare se le HU dell'immagine variano a seconda della direzione, abbiamo ottenuto quattro valori per la CT, quattro per la CBCT e quattro per la sCT.
Successivamente, per verificare quanto l'immagine fosse simmetrica e uniforme su tutto il piano, è stata calcolata la differenza tra il valore massimo e minimo tra i quattro indici di uniformità ottenuti per ciascuna acquisizione. Un valore ΔU prossimo allo 0 indica un'immagine uniforme in tutte le direzioni, un valore elevato evidenzia una disomogeneità direzionale.

Nell'ottica del confronto tra CBCT, CT e sCT, l'analisi dell'uniformità consentirebbe di valutare il modello 3D Slicer. Se le 5 ROI mantenessero valori di HU molto vicini tra di loro, l'indice U rimarrebbe basso e l'uniformità verrebbe rispettata, questo significherebbe che la densità verrebbe ricostruita in modo omogeneo su tutto il piano.

Se il modello creasse variazioni tra il centro e i bordi, l'indice U salirebbe e questo indicherebbe la presenza di disomogeneità e evidenzierebbe il fallimento della verifica.

La seconda analisi condotta nel TPS ha riguardato la verifica dell'accuratezza dei valori in Unità Hounsfield e la verifica della risoluzione ad alto contrasto.
Il calcolo dei valori medi di HU sulla sCT è stato effettuato posizionando prima le ROI sugli inserti della CBCT originale, poi queste sono state riportate sulle stesse coordinate spaziali della sCT per registrarne la densità corrispondente. *Figura 28*

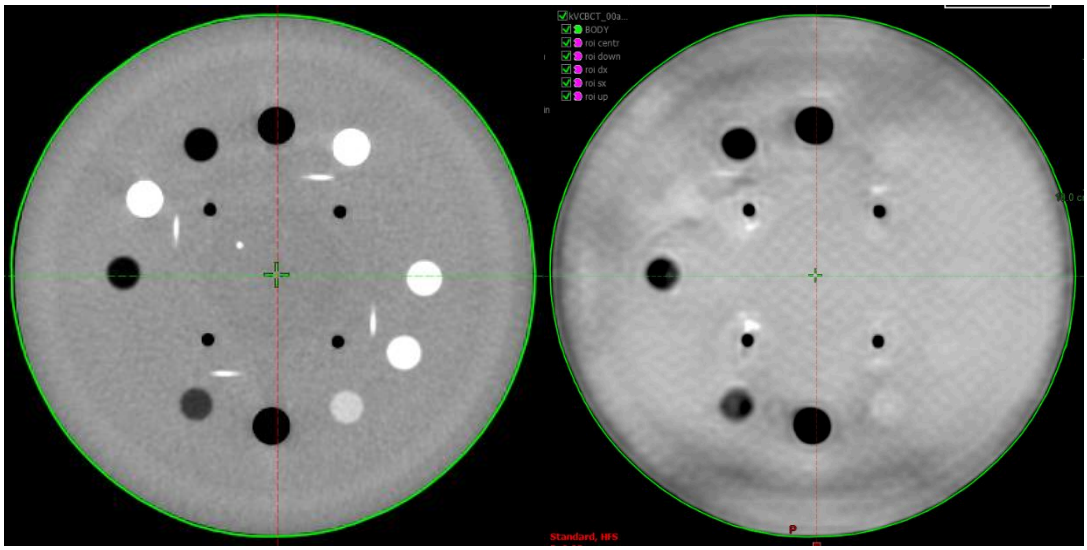


Figura 28: Confronto tra la CBCT originale (destra), in cui gli inserti sono ben definiti, e la sCT (sinistra), che evidenzia la scomparsa degli inserti ad alta densità.

Lo stesso procedimento è stato effettuato nella verifica dell'alto contrasto. *Figura 29*

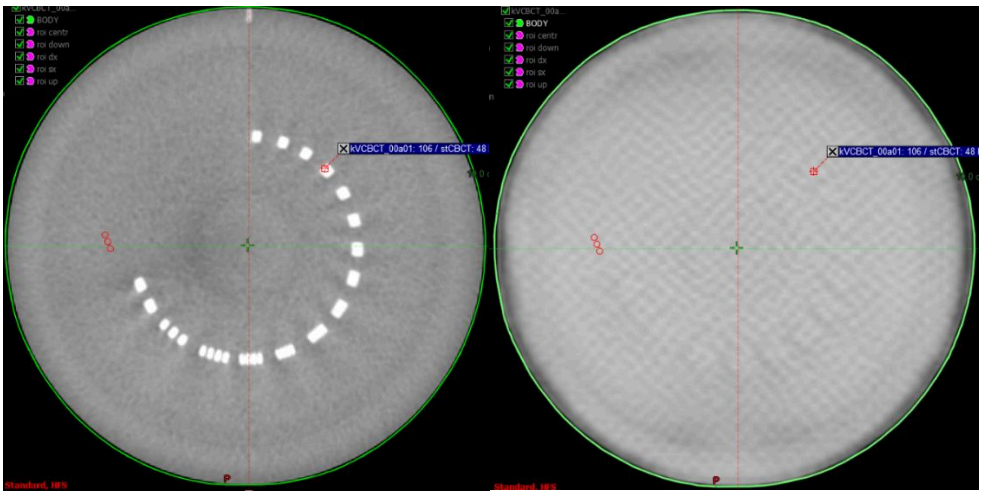


Figura 29: Alto contrasto visibile su CBCT originale (destra) e assente nella sCT (sinistra).

2.5 ANALISI DOSIMETRICA E ANATOMICA SUI PAZIENTI

Per la valutazione del modello di conversione sono stati presi in considerazione i dati di due pazienti: il primo sottoposto al trattamento per patologia alla prostata e il secondo per un tumore del distretto testa-collo. In entrambi i casi è stato seguito lo stesso procedimento.

Per ciascun paziente, le sCT generate dalle CBCT delle varie sedute sono state importate all'interno del TPS e co-registrate con la CT di pianificazione originale. Successivamente è stata ricalcolata la distribuzione di dose applicando su ogni sCT il piano di trattamento iniziale. Per valutare la dose erogata durante l'intero ciclo è stata sommata la dose di tutte le sCT ed è stata confrontata con quella del piano originale.

Oltre all'analisi dosimetrica, in questo studio sono stati analizzati anche i cambiamenti per corpo del paziente nel corso della terapia. A questo scopo sono stati confrontati i contorni delle strutture anatomiche tra la CT iniziale e la sCT, evidenziati dai diversi contorni di struttura, in modo da valutare gli effetti del dimagrimento.

Infine, per valutare l'accuratezza della conversione in HU, sono stati estratti i profili di dose e calcolate le HU medie sia nelle zone di tessuto omogenee che nelle regioni con strutture ossee.

CAPITOLO 3

RISULTATI E DISCUSSIONE

3.1 IMPLEMENTAZIONE DEL WORKFLOW CBCT-TO-sCT

L'applicazione del flusso di lavoro sperimentale ha permesso di completare l'intera catena operativa, dall'elaborazione delle immagini CBCT alla generazione delle CT sintetiche, fino al ricalcolo della dose nel sistema di pianificazione Eclipse.

Le CBCT del fantoccio Catphan 604 e dei due casi clinici sono state importate in 3D Slicer ed elaborate con l'estensione IMPACT-Synth. I volumi sintetici ottenuti sono stati analizzati sui tre piani ortogonali (assiale, sagittale e coronale) per la verifica visiva dell'immagine e per il confronto con i dati iniziali (un esempio della sCT generata è riportato in *Figura 22*).

Successivamente, i volumi sono stati esportati in formato DICOM e trasferiti al TPS. Nei casi clinici, le sCT sono state impiegate per la registrazione con la CT di pianificazione e per il ricalcolo del piano originale, mantenendo invariati i parametri di erogazione previsti dal protocollo. In questo modo è stato possibile ricavare la distribuzione di dose sulle immagini sintetiche e confrontare i parametri dosimetrici delle strutture di interesse con i valori di riferimento.

Il completamento di questi passaggi conferma la piena interoperabilità tra la piattaforma open-source e il TPS clinico.

3.2 RISULTATI DI UNIFORMITA' SUL FANTOCCIO

La valutazione dell'uniformità è stata effettuata confrontando i valori medi di HU delle quattro ROI periferiche con quelli della ROI centrale. I risultati ottenuti per la CT di riferimento, CBCT e sCT sono riassunti nella *Tabella 8.*

U	CT	CBCT	sCT
Usopra	2,602	0,388	0,088
Usotto	1,445	0,049	0,534
Udestra	1,248	0,247	0,633
Usinistra	2,526	0,13	1,272
ΔU	1,354	0,339	1,184

Tabella 8: indici di uniformità espressi in HU

Come si può osservare tutte e tre le immagini mantengono degli scostamenti di densità molto bassi rispetto al centro. Tuttavia, analizzando la differenza tra il valore massimo e minimo, la CBCT iniziale mostra una migliore simmetria globale. Nella sCT generata da 3D Slicer questo valore sale a 1,184, dimostrando che l'algoritmo di deep learning introduce una piccola asimmetria direzionale nella ricostruzione del fantoccio.

A completamento dell'analisi svolta tramite le ROI, sono stati estratti dal TPS i profili continui di Unità Hounsfield tracciando una linea dritta al centro dello strato omogeneo, sia in orizzontale (asse X) che in verticale (asse Y). I profili della CBCT mostravano oscillazioni locali più marcate, mentre quelli della sCT presentavano un andamento complessivamente meno irregolare, pur conservando fluttuazioni e variazioni in prossimità del bordo del fantoccio. *Figura 30* e *Figura 31.*

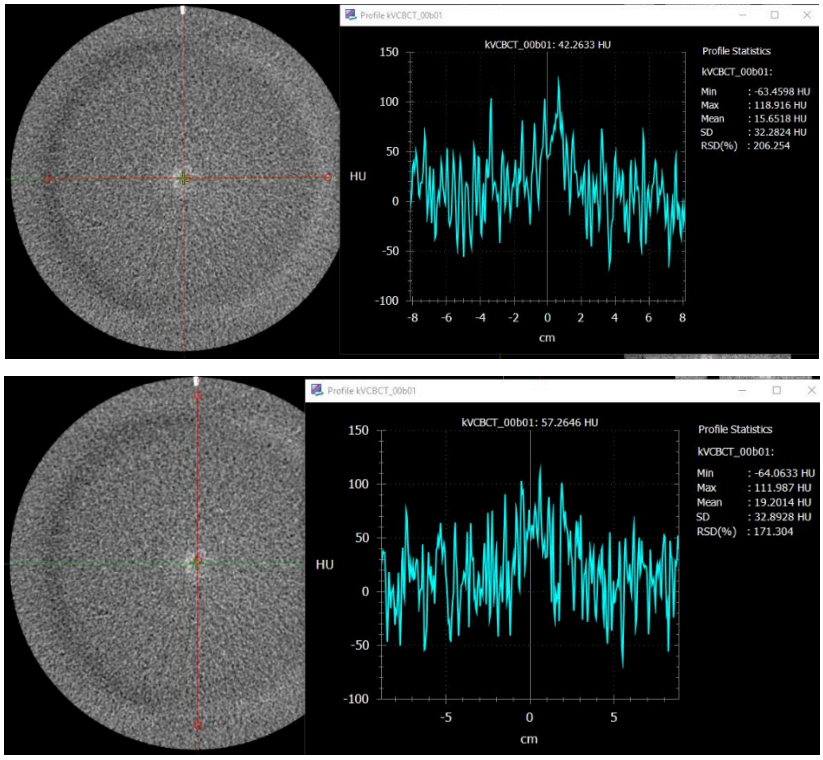


Figura 30: Profili di Unità Hounsfield lungo l'asse X (sopra) e l'asse Y (sotto) misurati sulla CBCT originale.

Guardando il grafico della CBCT originale, il profilo appare molto seghettato a causa del rumore dell'immagine. *Figura 30*

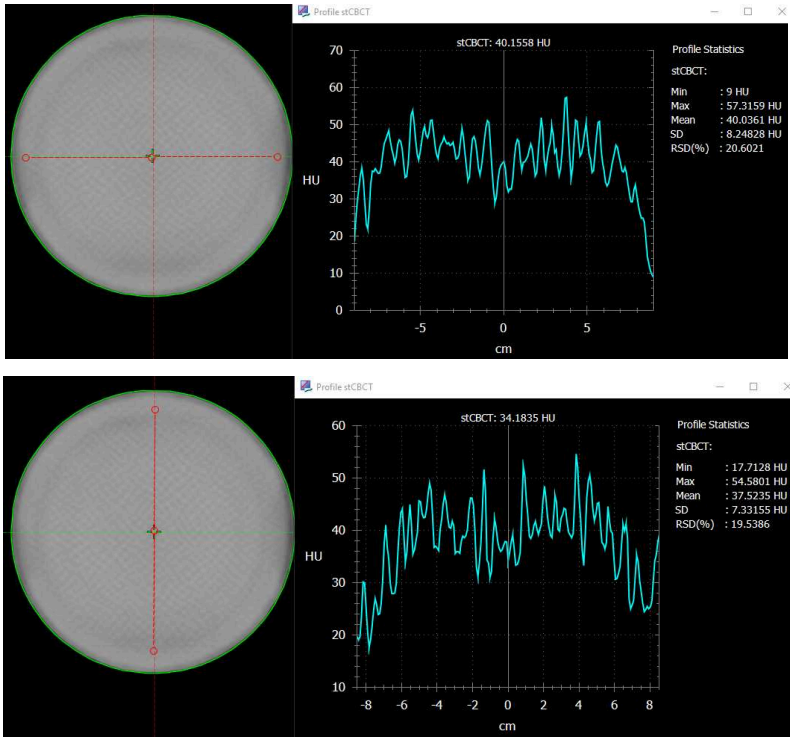


Figura 31: Profili di Unità Hounsfield lungo l'asse X (sopra) e l'asse Y (sotto) misurati sulla synthetic CT (sCT)

Nella sCT creata da 3D Slicer, il grafico diventa più lineare *(Figura 31),* dimostrando che l'algoritmo riesce a pulire l'immagine dal rumore, riportando le variazioni a valori simili a quelli della CT originale.

Tuttavia, la linea del profilo della sCT si sposta più in alto verso i 40 HU e mostra una pendenza diversa vicino ai bordi del fantoccio, confermando l'asimmetria vista precedentemente.

Questo procedimento è stato effettuato per la CBCT, la CT e la sCT ed è stato evidenziato come il modello 3D Slicer, essendo addestrato esclusivamente su immagini di pazienti reali, presenti un limite strutturale nel momento in cui viene applicato ad un fantoccio.

3.3 RISULTATI DELL'ACCURATEZZA DEI VALORI IN HU SUL FANTOCCIO

Il confronto tra la CBCT del fantoccio e la corrispondente sCT ha evidenziato alterazioni nella rappresentazione degli inserti del modulo CTP732.

	CBCT	CBCTs
50% bone	732±5,5	71±6,5
PMP	-188±3	-556±52
Aria	-998±1,8	-945±24
Teflon	969±5	55±4
Delrin	359±4	58±3
20% bone	252±6	61±6
Acrilico	120±3	57±7
Aria	997±0,2	943±25
Polistirene	-37±3	-97±15
LDPE	-95±2,5	-221±41

Tabella 9: valori di HU e relativa deviazione standard per gli inserti del modulo CTP732 sulla CBCT e sulla sCT.

Come dimostrano i dati riportati nella *Tabella 9* e come mostrato nella *Figura 28,* la generazione della sCT sul fantoccio ha mostrato un fallimento dal momento in cui gli inserti più densi nel fantoccio, cioè i due tipi di osso con concentrazioni diverse di calcio, il teflon, il delrin e l'acrilico, non sono stati riconosciuti dall'algoritmo e di conseguenza sono stati eliminati nella sCT finale, mentre i materiali a bassa densità subiscono grandi alterazioni mostrando un aumento della deviazione standard.

La valutazione visiva delle strutture dedicate all'alto contrasto ha mostrato un comportamento analogo. Le strutture riconoscibili nella CBCT non risultavano più identificabili nella sCT *(Figura 29).* Nella configurazione sperimentata, la conversione ha quindi prodotto una modificazione sostanziale della rappresentazione dei materiali e dei dettagli del fantoccio.

Anche in questo caso, il motivo fallimento risiede nel modo in cui è stato programmato 3D Slicer, infatti esso è stato addestrato lavorando solo su immagini di pazienti reali, acquisendo la capacità di riconoscere le forme e le densità tipiche dell'anatomia umana. Nel momento in cui il software si è trovato a dover elaborare gli inserti del fantoccio, il modello non è riuscito ad interpretarli correttamente.

3.4 VALUTAZIONE SUI PAZIENTI: CASO PROSTATA

Nel paziente con patologia alla prostata il trattamento è andato come ci aspettavamo dal momento in cui il paziente non ha dimostrato grandi variazioni anatomiche.

Dall'immagine di co-registrazione *(Figura 32)* la differenza anatomica tra la CT di pianificazione e la sCT si può notare direttamente osservando i due contorni verdi delle strutture, uno più stretto e uno più largo che mostrano la variazione del paziente avvenuta durante le sedute.

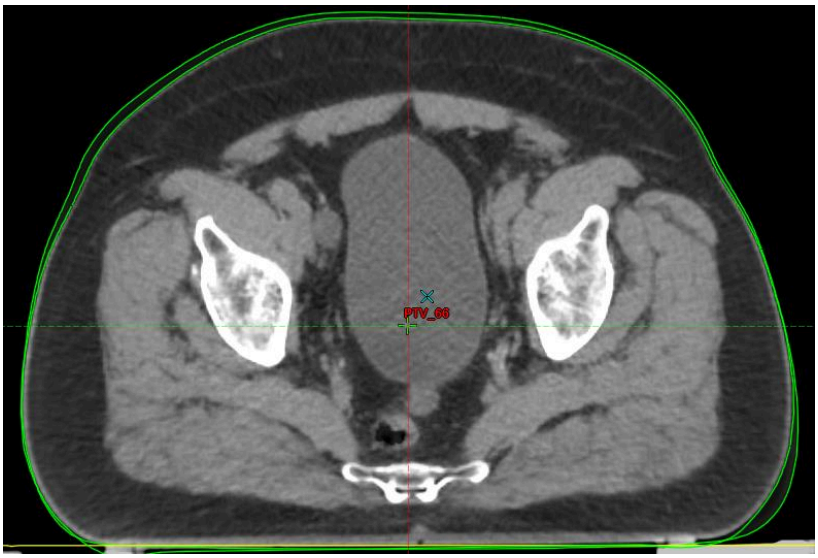


Figura 32: Co-registrazione tra la CT originale e la sCT nel paziente con tumore alla prostata. La variazione anatomica è evidenziata dalla differenza tra il contorno verde più stretto e quello più largo.

La *Tabella 10* mostra il confronto della dose media sugli organi a rischio, per ogni OAR sono riportate due righe: quella superiore si riferisce ai valori ottenuti dalla sCT, la riga inferiore fa riferimento ai valori della TC di pianificazione.

STRUTTURE	VOLUME	MIN DOSE	MAX DOSE	MEAN DOSE	MIN	MAX	MEAN
BODY	14774	6	6792	1249		-2,85%	
BODY	31129	2	6986	620			
CTV_LOGGIA	143	6271	6699	6538	-0,59%	-1,60%	-0,43%
CTV_LOGGIA	144	6308	6807	6566			
FEM DX	184	262	4658	1913	-7,44%	0,61%	-1,23%
FEM DX	183	281	4630	1937			
FEM SX	188	249	4999	1892	10,83%	-3,20%	-0,86%
FEM SX	188	222	5159	1908			
PTV 66 OPT	364	5701	6792	6540	2,70%	-2,85%	-0,59%
PTV 66 OPT	370	5547	6986	6578			
PTV Sv1	16	5811	6552	6317	4,46%	-1,19%	-0,88%
PTV Sv1	17	5552	6630	6373			
PTV_66	397	5572	6792	6524	2,86%	-2,85%	-0,60%
PTV_66	404	5412	6986	6563			
PENILE BULB	5	934	6507	3327	20,16%	-2,09%	11,03%
PENILE BULB	5	746	6643	2960			
RETTO	71	110	6555	3711	-124,52%	-1,14%	0,85%
RETTO	71	246	6630	3680			
RETTO EXT	45	110	6340	2244	-124,52%	-0,92%	3,31%
RETTO EXT	45	246	6398	2170			
VESCICA EXT	426	46	6672	1038	-102,17%	0,63%	-2,25%
VESCICA EXT	450	93	6631	1062			
VESCICA	555	46	6780	2291	-102,17%	-1,65%	1,15%
VESCICA	580	93	6892	2264			

Tabella 10: dose sugli organi a rischio nella TC di pianificazione e sCT.

Essendoci minime variazioni anatomiche, anche la differenza di dose tra il piano originale e quello ricalcolato risulta minima, con degli scostamenti della dose media inferiori all'1% per i volumi bersaglio. Differenze maggiori erano presenti per alcune strutture, tra cui il bulbo penieno, con uno scostamento della dose media dell'11,03%. Il confronto mostra quindi una diversa entità delle variazioni in funzione della struttura e del parametro dosimetrico considerato.

Per quanto riguarda i valori di densità, nonostante i profili di dosi non coincidano al 100%, le HU medie differiscono di pochissimo.

Nelle zone omogenee, come nei tessuti molli, è stata rilevata una differenza maggiore sui profili di HU, ma andando a considerare le HU medie, queste differiscono di sole 7 HU. *Figura 33*

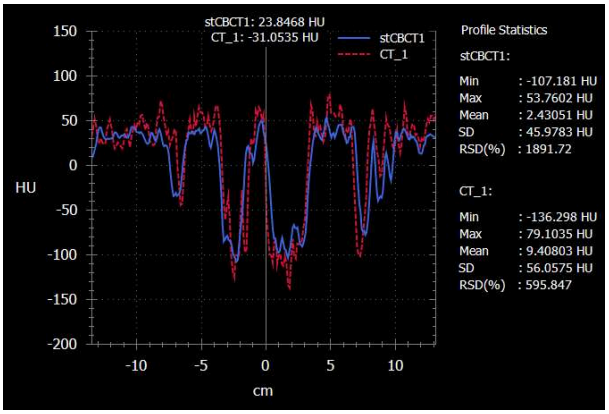


Figura 33: profilo di HU rilevato nelle zone omogenee.

Nelle zone ossee le curve sono molto più sovrapponibili, con una differenza di appena 4HU. *Figura 34*

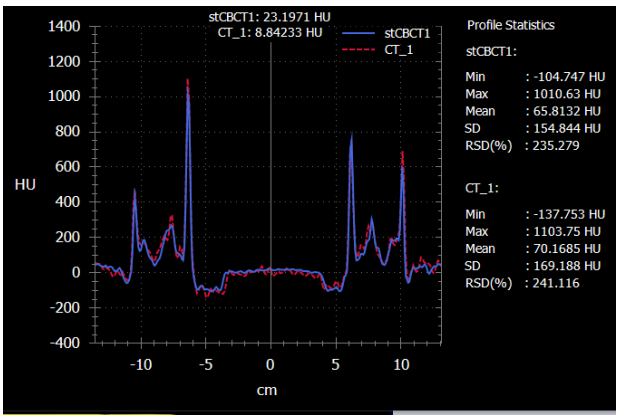


Figura 34: profilo di HU rilevato nelle zone ossee.

3.5 VALUTAZIONE SUI PAZIENTI: CASO TESTA-COLLO

Anche per il distretto testa-collo sono stati analizzati i cambiamenti anatomici e l'impatto sulla dose.

Il contorno rosa presente nell'immagine di co-registrazione *(Figura 35)* mostra il cambiamento anatomico del paziente subito nel corso del trattamento, dovuto al calo ponderale, che interessa principalmente le regioni anteriori e laterali

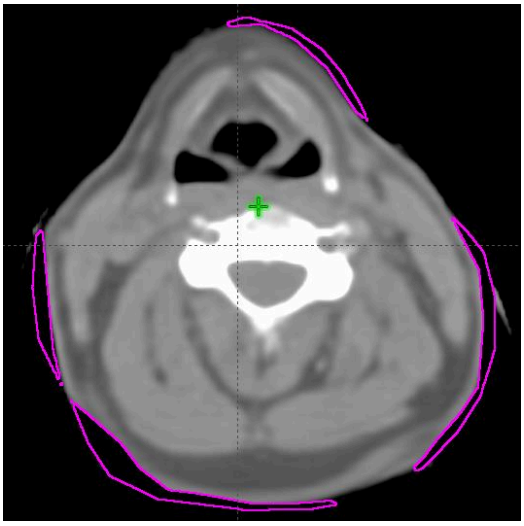


Figura 35: Co-registrazione tra la CT originale e la sCT nel paziente con tumore al distretto testa-collo. In rosa è evidenziata la variazione anatomica.

Come per la prostata, nella *Tabella 11* sono riportati i valori di dose calcolati sugli organi a rischio con il relativo discostamento di dose, ovvero la differenza di dose tra la CT di pianificazione e quella calcolata sulla sCT espressa in percentuale.

STRUTTURE	VOLUME	MIN DOSE	MAX DOSE	MEAN DOSE	MIN	MAX	MEAN
BODY	4434	11	7179	2266		0,03%	
BODY	14198	3	7177	854			
Brainstem	5	342	1716	953		3,97%	
Brainstem	23	133	1648	387			
CTV_linfonodi dx	91	5747	7078	6255	0,63%	7,42%	4,22%
CTV_linfonodi dx	91	5711	6554	5991			
CTV_orofaringe	156	4433	7136	6438	-22,87%	-0,58%	0,42%
CTV_orofaringe	156	5447	7177	6411			
Cavity_Oral	99	248	7094	3984	-15,64%	-0,24%	-0,77%
Cavity_Oral	100	286	7111	4015			
Esophagus	10	42	3079	1300		-3,43%	
Esophagus	19	33	3185	742			
GTV_N+	14	3020	6469	6266	-89,98%	-1,24%	-0,88%
GTV_N+	14	5737	6549	6322			
GTV_T	3	6906	7132	7044	1,04%	-0,64%	0,82%
GTV_ T	3	6834	7177	6986			
GInd_Submand L	10	1554	6228	3962	12,16%	1,41%	4,09%
GInd_Submand_L	10	1365	6140	3800			
GInd_Submand_R	9	6090	6736	6330	0,55%	0,58%	0,20%
GInd_Submand R	9	6057	6697	6317			
GInd_Thyroid	11	1179	6155	3850	-0,70%	0,71%	-0,53%
GInd_Thyroid	11	1187	6111	3871			
Larynx	20	1326	6070	2394	-0,23%	1,78%	-0,33%
Larynx	20	1329	5962	2402			
Lips	15	0	2759	588		-8,28%	
Lips	28	127	2988	558			
PTV_59	147	5200	7179	6258	-4,83%	10,29%	4,58%
PTV_59	149	5451	6441	5971			
PTV_63	220	3619	7136	6383	-33,90%	-0,58%	0,24%
PTV_63	222	4846	7177	6368			
PTV_70	7	6785	7136	7017	3,01%	-0,58%	0,61%
PTV_70	7	6581	7177	6974			
Parotid_L	32	424	3662	1323	-45,21%	0,72%	-0,10%
Parotid_L	32	615	3635	1324			
Parotid_R	33	609	6448	3781	-7,54%	-1,23%	-3,95%
Parotid_R	33	655	6528	3930			
SpinalCanal	36	71	3215	1910		1,89%	
SpinalCanal	47	23	3154	1515			
SpinalCord	16	76	2820	1869	65,22%	-1,34%	24,88%
SpinalCord	23	26	2858	1404			
brainstem_PRV	10	326	2317	1046		11,44%	
brainstem_PRV	41	116	2052	436			

Tabella 11: Dose sugli organi a rischio nella CT di pianificazione e sCT.

Per quanto riguarda i volumi bersaglio, le variazioni di dose media in organi come il CTV dell'orofaringe e i target ad alta e media dose (PTV 63 e PTV 70) risultano contenute, differenze più marcate interessano il CTV dei linfonodi destri e il PTV 59. Anche per i

parametri di dose massima la distribuzione non è omogenea, mostrando i picchi di variazione più significativi proprio a carico di questi ultimi due volumi.

Relativamente agli organi a rischio, la dose media si aggira su valori sovrapponibili per strutture come la ghiandola sottomandibolare destra, la tiroide e la laringe, con scostamenti minimi. Si registra invece una variazione lievemente superiore per la parotide destra e per la ghiandola sottomandibolare sinistra.

Un discorso a parte per il midollo spinale, con uno scostamento contenuto sulla dose massima, ma con un'importante discrepanza della dose media, tuttavia questo dato è legato alla diversa ampiezza dei volumi contornati e confrontati tra le due scansioni complessiva del risultato.

Nel complesso, il caso testa-collo ha evidenziato una maggiore eterogeneità degli scostamenti dosimetrici tra le strutture rispetto al caso prostatico, con differenze rilevabili sia nei volumi bersaglio sia negli organi a rischio.

CAPITOLO 4

CONCLUSIONI

Il risultato più significativo di questo lavoro è l'aver testato e sviluppato un flusso operativo concreto, in grado di collegare direttamente le CBCT acquisite durante le sedute alla generazione delle sCT e al successivo ricalcolo della dose in Eclipse. Aver verificato la continuità dei dati DICOM tra 3D Slicer e il TPS clinico conferma la piena fattibilità del percorso, che rappresenta l'obiettivo centrale della tesi.
La procedura si inserisce nella radioterapia adattativa offline, in cui le informazioni anatomiche raccolte a trattamento in corso guidano le decisioni per le frazioni successive. Focalizzandoci sulla generazione della sCT e sul ricalcolo del piano iniziale, possiamo valutare come la distribuzione di dose pianificata si adatti ai reali cambiamenti anatomici del paziente, individuando tempestivamente le strutture critiche che richiedono un controllo più approfondito.
In prospettiva futura, un modello di questo tipo potrà servire a filtrare e selezionare in modo sistematico i pazienti che necessitano di una ripianificazione, sulla base di criteri clinici e dosimetrici ben stabiliti.

L'applicazione del workflow ai due casi clinici ha mostrato comportamenti differenti a seconda del distretto anatomico.
Nel caso prostatico, le variazioni ridotte sulla dose media del target indicano una buona sovrapponibilità tra le distribuzioni, anche se le difformità riscontrate su altre strutture confermano l'importanza di un'analisi organo per organo.
Nel distretto testa-collo, l'eterogeneità dei risultati ha evidenziato ancora di più la necessità del ricalcolo: le discrepanze su PTV 59, CTV linfonodale e ghiandole salivari mostrano chiaramente quali regioni richiedono maggiore attenzione.
Per lo stesso caso testa-collo, le differenze registrate sulla dose media e massima al midollo spinale mostrano come il dato numerico debba essere sempre interpretato considerando l’estensione dei volumi contornati nelle due scansioni.

L'analisi del fantoccio Catphan ha fornito indicazioni importanti sul comportamento

dell’algoritmo di conversione di fronte a materiali e geometrie diversi dall'anatomia umana. La caratterizzazione ha evidenziato che una buona omogeneità del segnale nelle regioni uniformi può coesistere con una risposta meno precisa degli inserti. In particolare, il modello tende a schiacciare i valori HU degli inserti ad alta densità all'interno di un intervallo ristretto.

Questo limite, legato al fatto che l'algoritmo è stato addestrato su immagini anatomiche umane, dimostra che nel protocollo di verifica delle sCT è indispensabile inserire controlli di qualità specifici sia sulla densità che sulla geometria.

Per quanto riguarda le immagini dei pazienti, i profili HU mostrano una buona corrispondenza generale nei passaggi tra le varie strutture anatomiche, pur con qualche disomogeneità locale.

In prospettiva futura, un modello di questo tipo potrà servire a selezionare in modo sistematico i pazienti che necessitano di una ripianificazione, sulla base di criteri clinici e dosimetrici ben stabiliti. Trattandosi di uno studio di fattibilità condotto su un campione ridotto, i prossimi sviluppi dovranno concentrarsi sull'ampliamento del campione analizzato, sulla standardizzazione dei controlli di qualità e sul monitoraggio dei tempi di elaborazione, requisito fondamentale per valutare la sostenibilità e l'effettiva introduzione di questa procedura nella routine clinica.

CAPITOLO 5

BIBLIOGRAFIA

[1] *Prospects for online adaptative radiation therapy for head and neck cancer.* Guberina Maja, Nika Guberina, et al. 2024, Radiation Oncology.

[2] *Adaptive radiotherapy for head and neck cancer reduces the requirement for rescans during treatment due to spinal cord dose.* Belshaw L, E Agnew C, et al. 2019.

[3] *Real world clinical experience using daily intelligence-assisted online adaptive radiotherapy for head and neck cancer.* Blumenfeld P, Arbit E, Den R, et al. 2024.

[4] *Adaptive Radiotherapy in Head and Neck Cancer Using Volumetric Modulated Arc Therapy.* Buciuman N, G Marcu L. 2022.

[5] *Adaptive radiation therapy (ART) strategies and technical considerations: A state of the ART review from NRG Oncology.* al., Glide Hurst CK et. 2021.

[6] *Adaptative radiation therapy.* Yan D, Vicini F, Wong J, Martinez A. 1997.

[7] *Assessment of CBCT–based synthetic CT generation accuracy for adaptive radiotherapy planning.* al., O Hara CJ et. 2022.

[8] *SynthRAD2025 Grand Challenge dataset: Generating synthetic CTs for radiotherapy from head to abdomen.* al., Thummerer A et. 2025.

[9] *CBCT-to-CT synthesis with a single neural network for.* Maspero M, C Houweling A et al. 2019.

[10] *Generating synthetic computed tomography for radiotherapy: SynthRAD2025 challenge.* al., Rogowski V et. 2026.

[11] *Defining the tumour and target volumes for radiotherapy.* G Burnet N, J Thomas S, E Burton K, J Jefferies S. 2004.

[12] *Perez & Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology, 7e.* Edward C. Halperin, David E. Wazer, Carlos A. Perez, Luther W. Brady. 2018.

[13] *Preventing or reducing late normal tissue injury in clinical radiotherapy.* Bentzen, S.M. 2006.

[14] *Introduction of Image Guided Radiotherapy into Clinical Practice.* Agency, International Atomic Energy. 2019.

[15] *Report on planning comparison of VMAT, IMRT and helical tomotherapy for the ESCALOX-trial pre-study.* al., Pigorsch SU et. 2020.

[16] *Use of image registration and fusion algorithms and techniques in radiotherapy.* Brock KK, Mutic S, McNutt TR, Li H, Kessler ML (AAPM Task Group 132). 2017.

[17] *Selection of lymph node target volumes for definitive head and neck radiation therapy.* . Biau, K. Lapeyre, M. Troussier, J. Thariat, G. Merlin, D. Graff, L. Martin, D. De Raucourt et al. 2019.

[18] *CT-based delineation of organs at risk in the head and neck region: consensus guidelines and atlas.* C.L. Brouwer, R.J. Steenbakkers, B. van den Heuvel, F.H. Duppen, N.M. Sijtsema, A. Nawrocki, P.A. Doornaert, H. de Jong et al. 2015.

[19] *Delineation of the neck node levels for head and neck tumors.* V. Grégoire, K. Ang, W. Budach, C. Grau, M. Hamoir, J.A. Langendijk, A. Eisbruch, P. Bradley, P. Ten Haken, A. Eisbruch et al. 2014.

[20] *I numeri del cancro in Italia 2024.* Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM), Registro Tumori Italiano (AIRTUM), Fondazione AIOM, PASSI, SIAPEC-IAP. 2024.

[21] *WHO Classification of Head and Neck Tumours (5th Edition) / IARC Monographs on the Identification of Carcinogenic Hazards to Humans.* (WHO), International Agency for Research on Cancer (IARC) / World Health Organization. 2022-2024.

[22] *DAHANCA Radiotherapy Guidelines and Clinical Practice Protocols for Head and Neck Cancer.* (DAHANCA), Danish Head and Neck Cancer Group. 2025.

[23] *Linee Guida Tumori della Testa e del Collo.* (ESTRO), Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM) / European Society for Radiotherapy and Oncology. 2024.

[24] *Protocolli di Pratica Clinica Locale e Manuale delle Procedure Operative del Tecnico Sanitario di Radiologia Medica (TSRM) in Radioterapia.* Radioterapia, Equipe di Fisica Medica e Servizio di Radioterapia dell'Unità Operativa Locale / Gruppo Nazionale TSRM. 2026.

[25] *Strategies for Adaptive Radiotherapy: Towards Clinically Efficient Workflows.* Roussakis, Yiannis G. 2015.

[26] *Radioterapia: dalla 3D alla IMRT.* Santarelli, Dott. M. s.d.

[27] *Early clinical experience with volumetric modulated arc therapy in head and neck cancer patients.* Marta Scorsetti 1, Antonella Fogliata, Simona

Castiglioni, Caterina Bressi, Mario Bignardi, Piera Navarria, Pietro Mancosu, Luca Cozzi, Sara Pentimalli, Filippo Alongi, Armando Santoro. 2010.

[28] *The Essential Physics of Medical Imaging.* Bushberg JT, et al. 2020.

[29] *Khan's The Physics of Radiation Therapy. 6th ed. Wolters Kluwer.* Khan FM, Gibbons JP. 2020.

[30] *Eclipse Treatment Planning System: Algorithms and Reference Guide.* Systems, Varian Medical. 2020.

[31] *Manuale di Commissioning e QA del TPS Eclipse: Procedure di caratterizzazione dei phantom e calibrazione della curva CT HU-Densità Elettronica. Documentazione Interna di Presidio.* Sanitaria, Servizio di Fisica. 2024.

[32] *Image Guided Radiation Therapy (IGRT) in Clinical Practice.* (IAEA), International Atomic Energy Agency. 2011.

[33] *n-Board Imager (OBI) Advanced Imaging Reference Guide (Version 1.6).* Systems, Varian Medical. 2020.

[34] *Synthetic CT image generation from CBCT: a systematic review.* al., Altalib A et. 2025.

[35] *3D Slicer as an Image Computing Platform for the Quantitative Imaging Network.* Fedorov, Andriy, et al. s.l. : Elsevier, 2012.

[36] *About 3D Slicer.* Slicer, 3D. s.d.

[37] *DICOM.* Slicer, 3D. s.d.

[38] *Catphan® 604 Product Guide.* Laboratory, The Phantom. s.l. : The Phantom Laboratory, Incorporated, 2023.