



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in Tecniche di Radiologia medica, per
Immagini e Radioterapia

**VALUTAZIONE DEL MOVIMENTO
INTRA-FRAZIONE PER TRATTAMENTI
RADIOTERAPICI PARTIAL BREAST
IPOFRAZIONATI**

Relatore: Chiar.mo
Prof. Dott. MARCO VALENTI

Tesi di Laurea di:
ALESSANDRO TIBERI

Correlatrice: Chiar.ma
Prof.ssa Dott.ssa LILIANA BALARDI

A.A. 2020/2021

INDICE

1. INTRODUZIONE	1
1.1. Anatomia.....	1
1.2. Anatomia patologica.....	2
1.3. Incidenza e fattori di rischio	2
1.4. Effetti collaterali ed organi a rischio	6
1.5. Tecniche di trattamento del tumore alla mammella	7
1.6. La PBI.....	9
1.7. L’evoluzione delle metodiche nella radioterapia del seno	10
1.8. Tecnica “Auto Beam Hold”.....	11
1.9. Criteri di selezione dei pazienti.....	11
2. MATERIALI E METODI	13
2.1. Sistema di immobilizzazione e posizionamento paziente	13
2.2. Acquisizione immagini ed esecuzione trattamento	14
2.3. Analisi delle immagini	20
2.4. Elaborazione dati	21
3. RISULTATI.....	23
4. DISCUSSIONE	39
5. CONCLUSIONI	40

6. BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA.....	41
7. ALLEGATI.....	43
7.1 Ringraziamenti.....	43

1) INTRODUZIONE:

Una delle tecniche di trattamento del tumore alla mammella è la Partial Breast Irradiation (PBI) che consiste in un trattamento ipofrazionato (5 Gy per 5 sedute) volto ad irradiare solo una porzione della mammella anziché tutta la ghiandola. Fondamentale per la PBI così come per tutti i trattamenti radioterapici è la verifica del corretto setup del paziente prima dell'erogazione del trattamento stesso. Visti i piccoli campi di trattamento che vengono erogati con questa tecnica e che non ci consentono di avere riferimenti anatomici come invece avverrebbe per un trattamento standard Whole Breast, è necessario ricorrere all'utilizzo di markers che ci aiutino a definire la posizione del target. Bisogna prestare particolare attenzione a quest'ultima in quanto si vanno ad erogare alte dosi in poche frazioni.

Gli obiettivi di questo studio sono la verifica che il sistema di IGRT (Image Guided Radiation Therapy) basato su proiezioni planari delle clips operatorie sia consistente con il sistema IGRT basato su imaging tomografico (CBCT, Cone Beam Computed Tomography) e la valutazione del movimento intra fraction in questo tipo di trattamenti a respiro libero.

1.1) ANATOMIA:

La mammella è un organo pari e simmetrico situato in corrispondenza della parete toracica anteriore compresa tra la terza e la sesta costa in senso verticale e tra la linea parasternale e l'ascellare anteriore in senso orizzontale. La ghiandola mammaria è una ghiandola esocrina, cioè a secrezione esterna, costituita perlopiù da tessuto adiposo (grasso), tessuto connettivo (che riempie gli spazi posti tra ghiandola e grasso) e dal tessuto ghiandolare vero e proprio.

La ghiandola è suddivisa in lobi normalmente in numero di 15/20 a loro volta costituiti da unità più elementari detti lobuli, dai quali si diparte una rete di canali che, dalla periferia della ghiandola si portano fino al capezzolo dove sboccano.

Il Capezzolo può mancare, essere breve oppure può essere introflesso congenitamente.

L'areola è la regione pigmentata che circonda il capezzolo, del diametro di circa 3-5 cm. La quantità di tessuto adiposo nella donna è molto soggettiva e varia con l'età, aumentando generalmente nelle donne anziane. La ghiandola mammaria poggia sul

muscolo grande pettorale.

La mammella viene idealmente suddivisa in quattro quadranti (due superiori e due inferiori), immaginando una linea verticale ed una orizzontale che si intersecano sul capezzolo.

L'anatomia della mammella di ogni donna ha caratteristiche molto personali nella forma e nella dimensione e nella simmetria; queste dipendono, in gran parte, dalla presenza di maggiore o minore quantità di adipe e dalla sua distribuzione.¹

1.2) ANATOMIA PATOLOGICA:

La maggior parte dei carcinomi della mammella è costituita da tumori epiteliali che si sviluppano dalle cellule che rivestono dotti o lobuli.

Le neoplasie maligne sono suddivise in carcinoma in situ e in cancro invasivo.

Il carcinoma in situ è una proliferazione di cellule tumorali all'interno di dotti o lobuli; tuttavia, non vi è un interessamento del tessuto stromale.

Esistono di due tipi:

- carcinoma duttale in situ
- carcinoma lobulare in situ.

Il carcinoma invasivo è in genere un adenocarcinoma.

Nella maggior parte dei casi, il carcinoma che si va a trattare è di tipo duttale infiltrante; mentre, nei restanti casi il carcinoma è di tipo lobulare infiltrante.²

1.3) INCIDENZA E FATTORI DI RISCHIO:

Secondo i dati riportati nel report "I numeri del cancro in Italia 2020" a cura dell'Associazione italiana registri tumori (AIRTUM) e l'Associazione italiana di oncologia medica (AIOM), il tumore della mammella resta la neoplasia più frequente in Italia.

Con oltre 50.000 nuove diagnosi in un anno, questo tumore rappresenta infatti 1/3 di tutti

¹ <http://studiomedicocosta.com/service/anatomia-della-mammella/>

² Mary Ann Kosir, MD, Wayne State University School of Medicine: "Carcinoma della mammella", 2020

i tumori che colpiscono le donne e 1/7 di tutti i tumori diagnosticati in Italia.

Tuttavia, se l'incidenza è in leggera crescita, la mortalità è in diminuzione, pur rimanendo la prima causa di morte per tumore nelle donne.³

Diversi sono i fattori determinanti, quali:

- *Età:*

è il fattore di rischio maggiore per il cancro al seno, si è visto infatti che le neoplasie iniziano a svilupparsi intorno ai 50 anni.

- *Anamnesi familiare:*

avere un parente di 1° grado (madre, sorella, figlia) affetto da carcinoma della mammella raddoppia o triplica il rischio di sviluppare la malattia.

- *Mutazione del gene del carcinoma mammario:*

circa dal 5 al 10% dei casi si ha una mutazione in uno dei due geni noti del cancro della mammella, BRCA1 o BRCA2.

Il rischio nel corso della vita di sviluppare il cancro al seno con una mutazione del BRCA è del 50-85% circa.

Il rischio di sviluppare un cancro al seno entro gli 80 anni è di circa il 72% con una mutazione del BRCA1 e circa il 69% con una mutazione del BRCA2.⁴

Le donne che non presentano un'anamnesi familiare positiva per carcinoma mammario in almeno 2 parenti di 1° grado difficilmente sono portatrici di questa mutazione e quindi non richiedono uno screening per mutazioni di BRCA1 e BRCA2.

- *Anamnesi ginecologica:*

menarca precoce, menopausa tardiva e prima gravidanza tardiva aumentano il rischio.

Le donne che hanno avuto la prima gravidanza dopo i 30 anni hanno un rischio più elevato delle donne nullipare.

³ AIRTUM, AIOM : "I numeri del cancro in Italia 2020"

⁴ Mary Ann Kosir, MD, Wayne State University School of Medicine: "Carcinoma della mammella"

• *Cambiamenti del seno:*

si è dimostrato che un leggero aumento del volume del seno (associato a lesioni benigne) va ad aumentare, in maniera minima, il rischio di sviluppare un tumore invasivo della mammella. Tra i tumori che si possono riscontrare ritroviamo:

- Fibroadenoma complesso.
- L'iperplasia moderata o florida.
- L'adenosi sclerosante.
- Papilloma.

Oltre a questo, attraverso una mammografia di screening se si rileva un' aumentata densità del seno, questa è associata ad un aumentato rischio di sviluppare il cancro al seno.

• *Uso di contraccettivi orali:*

l'uso di contraccettivi orali è associato ad un tasso minimo di sviluppare il rischio per il cancro al seno.

• *Dieta:*

studi hanno dimostrato che la dieta può contribuire a determinare lo sviluppo o favorire la crescita di un cancro della mammella se questa è ricca di grassi.

• *Stile di vita:*

lo stile di vita è un fattore preponderante che può favorire l'insorgenza di cancro (in linea generale). Una vita sedentaria, uso di alcol, attività tabagica, stress e condizioni socioeconomiche basse possono determinare in maniera significativa l'insorgenza di cancro.

Come detto in precedenza, il tumore al seno è la neoplasia più frequente in Italia. Per questo motivo le politiche sanitarie mirano alla prevenzione di tale malattia attraverso campagne di screening.

Il gold standard è rappresentato dalla mammografia quale esame a cui indirizzare le donne con età superiore ai 40 anni.

Il limite di tale metodica è dato dalla minor sensibilità in pazienti in età giovanile o in premenopausa in quanto presentano un seno radiologicamente denso.⁵

Per questo motivo alla metodica mammografica viene associato un controllo di tipo ecografico per completare il quadro diagnostico.

In casi specifici può essere indicato uno studio RM mirato di approfondimento alla diagnosi di tumore alla mammella come, ad esempio, in quadri sospetti in pazienti considerate ad alto rischio con mutazione del gene BRCA.

A seconda della stadiazione della malattia i trattamenti del tumore della mammella possono essere:

- Chirurgia
- Radioterapia
- Chemioterapia

L'approccio prioritario è quello chirurgico. Tecniche chirurgiche moderne consentono sempre più di eseguire interventi di tipo conservativo con buoni risultati anche sotto l'aspetto estetico.

Queste tecniche ovviamente cambiano a seconda della stadiazione di malattia, del quadrante interessato, dalla necessità o meno di asportare i linfonodi ascellari, dall'interessamento del muscolo pettorale e della cute.

Alla chirurgia possono poi essere associati protocolli di radioterapia e/o chemioterapia. Anche queste terapie sono condizionate dalla stadiazione della malattia.

La radioterapia è indicata dopo la mastectomia in ciascuna delle seguenti situazioni:

- Il tumore primario è ≥ 5 cm.
- I linfonodi ascellari sono coinvolti.

In tali casi, la radioterapia dopo la mastectomia riduce significativamente l'incidenza delle recidive locali sulla parete toracica e nei linfonodi regionali e migliora la sopravvivenza globale.⁶

⁵ Mary Ann Kosir, MD, Wayne State University School of Medicine: "Carcinoma della mammella"

⁶ F. De Rose, A. Di Grazia, I. Meattini, B. Meduri: "La radioterapia nel carcinoma alla mammella"

Di seguito sono riportate le principali tecniche radioterapiche, elencate a titolo informativo. Sarà invece dettagliata la tecnica Partial Breast oggetto di questo studio.

1.4) EFFETTI COLLATERALI ED ORGANI A RISCHIO:

Lo scopo della radioterapia è eliminare le cellule tumorali con l'utilizzo di radiazioni ionizzanti. Al contempo è necessario limitare gli effetti collaterali di questa irradiazione sulle cellule sane circostanti per evitare il più possibile danni agli organi a rischio che possono essere acuti o tardivi.

Le reazioni acute si manifestano maggiormente nei tessuti a rapido turn-over come l'epidermide e provocano l'infiammazione dei tessuti irradiati, queste si presentano in genere durante il trattamento radioterapico o entro tre mesi dalla fine di esso. È questo l'effetto collaterale che si può presentare durante il trattamento alla mammella e che va monitorato durante il ciclo di terapia dal Medico Radioterapista Oncologo. Nel trattamento della mammella in fase di planning e trattamento bisogna prestare particolare attenzione alla dose che riceveranno organi sensibili quali il cuore (soprattutto se viene trattata la mammella sinistra), il seno controlaterale, i polmoni e la cute:

- *Polmone:*

Il volume polmonare incluso nel campo di irradiazione dovrebbe essere mantenuto il più piccolo possibile altrimenti il paziente potrebbe andare incontro a polmonite post-attinica in fase acuta e fibrosi polmonare localizzata, in fase tardiva. I parametri da tenere sotto stretto controllo per evitare effetti collaterali sono il volume di polmone irradiato, la dose totale somministrata, il frazionamento e l'eventuale associazione di chemioterapia. Ad oggi l'uso di campi tangenziali conformati ha lo scopo di ridurre il danno da radiazione sul parenchima polmonare.

- *Cuore:*

Come per il parenchima polmonare, anche la dose al miocardio deve essere minimizzata in corso di trattamento della mammella sinistra per ridurre la possibilità di pericarditi e ischemie miocardiche. Molti farmaci chemioterapici sono noti per causare danni cardiaci per cui la necessità di limitare i danni da radiazioni è ancora più elevata.

Ad oggi ci sono diverse tecniche che possono minimizzare la dose al cuore (IGRT, Breath-control) ed è quindi fortemente consigliato un loro utilizzo soprattutto nelle donne giovani con conformazione anatomica sfavorevole.⁷

- *Cute:*

Ad eccezione dei casi in cui la cute deve necessariamente essere inclusa nel volume bersaglio, deve esserne ricercato il massimo risparmio al fine di limitare le reazioni cutanee acute e tardive. L'arrossamento e l'infiammazione nella fase terminale del trattamento sono eventi frequenti, ma facilmente risolvibili. Raramente l'effetto acuto della radioterapia sulla cute raggiunge un grado elevato (ulcere o ustioni) che obbligano ad una interruzione del trattamento.

1.5) TECNICHE DI TRATTAMENTO DEL TUMORE DELLA MAMMELLA:

A seconda delle tecnologie, dello scopo del trattamento ed alla posizione fisica della malattia vengono cambiate le tecniche di cura che si dividono principalmente in WBI (Whole Breast Irradiation), IORT (Radioterapia Intraoperatoria), Brachiterapia e PBI a fasci esterni, tecnica usata in questo studio, approfondita nel capitolo dedicato.

WBI: è il trattamento dell'intera mammella ovvero il trattamento standard con fasci esterni conformati in 3D (3D CRT) e che può prevedere un sovraddosaggio (boost) sul letto della malattia.

Il frazionamento standard prevede l'erogazione di 2 Gy/die per 25 sedute (dose totale 25 Gy) . L'eventuale boost può prevedere l'utilizzo di fasci esterni con raggi X oppure fasci di elettroni. La dose totale del boost varia a seconda del protocollo attuabile.

La tecnica WBI in breath hold è quella che associa il trattamento dell'intera mammella all'apnea respiratoria. Si fa trattenere il respiro alla paziente per un certo tempo, in modo che la lesione non si muova e venga irradiata solo in una certa fase respiratoria specifica. Questa è una metodica che viene utilizzata principalmente per il trattamento della mammella sinistra perché ha rapporto maggiore con il cuore. Occorre quindi individuare in fase di centraggio in quale fase dell'atto respiratorio di riesce ad ottenere il maggior

⁷F. De Rose, A. Di Grazia, I. Meattini, B. Meduri: "La radioterapia nel carcinoma alla mammella", 2019

allontanamento del target dal cuore al fine di ridurre le dosi e riduzione della probabilità di andare incontro a pericarditi.

Ulteriore tecnica, che poi è quella utilizzata nei trattamenti di questo studio, è la VMAT o Volumetric Arc Therapy, una tecnica IMRT la cui modalità di irradiazione consiste nella rotazione in uno o più archi dell'acceleratore lineare intorno al paziente mentre viene erogato un fascio conico. Caratteristica dei trattamenti IMRT è quella di erogare dosi non omogenee ma puntuali.

Durante la rotazione del gantry il fascio viene modulato, complice anche il movimento continuo e costante delle lamelle costituenti l'MLC (Multi Leaf Collimator).

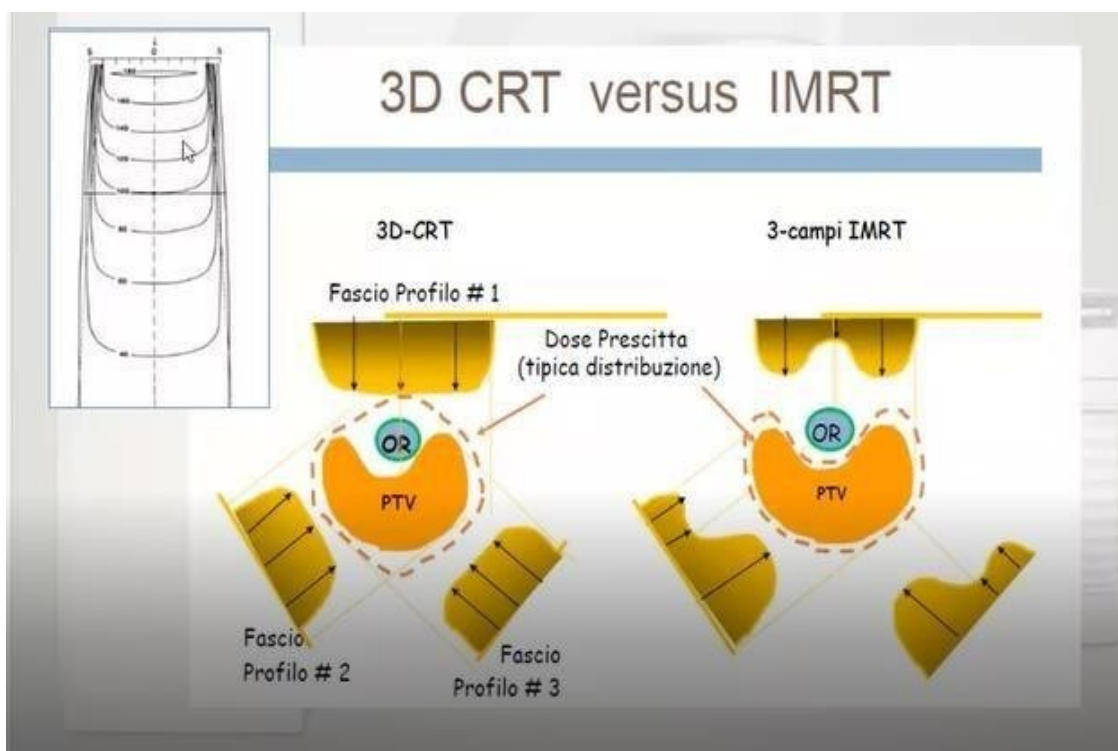


Figura 1: FASCIO 3D E IMRT

Un'ulteriore tipologia che non utilizza fasci esterni è la Brachiterapia (BRT). Questa prevede l'utilizzo di impianti e macchinari dedicati che consentono di applicare sorgenti di Iridio direttamente a contatto della sede di malattia.

Questa tecnica però può essere adottata solo per alcuni casi specifici e richiede che il

Medico Radioterapista abbia una formazione mirata. Se da un lato questa tecnica porta con sé il vantaggio di sottoporre la paziente ad un'unica seduta e con buoni risultati dal punto di vista estetico, d'altro canto l'invasività della metodica può renderne difficile l'accettazione da parte della paziente.

Un'altra tipologia di trattamento che può essere eseguita è quella della radioterapia intraoperatoria (IORT); mentre la paziente viene operata e viene asportato il tumore, si effettua una seduta di radioterapia che consente di dare una dose elevata direttamente nel letto operatorio.

Sicuramente questa tecnica porta il vantaggio di non dover sottoporre la paziente a trattamenti radioterapici ambulatoriali, ma richiede l'utilizzo di macchinari specifici, sale chirurgiche adattate alle problematiche radio protezionistiche e la presenza di un'équipe composta da Medico Chirurgo, Anestesista, Medico Radioterapista, Tecnico Sanitario di Radiologia Medica e Fisico Medico con formazione specifica.

Inoltre, anche in questo caso, non tutte le pazienti possono essere candidate a trattamenti di questo tipo, ma solo coloro che hanno malattia circoscritta e senza comorbidità che possono limitare l'utilizzo di anestesia prolungata.

1.6) LA PBI:

L'irradiazione parziale della mammella (partial breast irradiation, PBI) è un approccio terapeutico che prevede l'irradiazione postoperatoria di un volume ridotto di mammella residuo, volto a comprendere il letto operatorio. Pur non rappresentando lo standard dopo chirurgia conservativa, la PBI in pazienti ben selezionate, a basso rischio di recidiva, sembra avere un controllo locale non inferiore rispetto alla irradiazione di tutta la ghiandola mammaria ed un miglior profilo di tossicità, rappresentando quindi una valida alternativa dopo chirurgia conservativa in determinate pazienti.⁸

La PBI è un trattamento che può essere erogato utilizzando differenti tecniche, come radioterapia a fasci, brachiterapia e radioterapia intraoperatoria.

⁸ E. La Rocca, L. Lozza, E. D' Ippolito, M. Dispinziers, C. Giandini ,F. Bonfantini, R. Valdagni, S. Folli, E. Pignoli, S. Di Cosimo, M. C. De Santis: VMAT partial-breast irradiation: acute toxicity of hypofractionated schedules of 30 Gy in five daily fractions

La tecnica di interesse di questo studio è la PBI con fasci esterni. Il trattamento viene effettuato suddividendo la dose totale stabilita in poche sedute (in genere 5) dove si erogano alte dosi e proprio per questo il set-up del paziente è estremamente importante ed il movimento inter ed intra fraction deve essere ridotto al minimo.

I vantaggi della PBI sono diversi:

1. Riduzione della durata totale del trattamento e possibile conseguente miglioramento della qualità di vita delle pazienti.
2. Riduzione delle liste d'attesa nei Centri di Radioterapia.
3. Riduzione degli effetti collaterali rispetto al trattamento standard e riduzione della dose agli organi a rischio (cuore, polmone) data la minore superficie di zona irradiata.

1.7) L'EVOLUZIONE DELLE METODICHE NELLA RADIOTERAPIA DEL SENO:

La tendenza delle nuove tecniche messe in atto per la cura del tumore alla mammella è quella di andare verso trattamenti più conservativi chirurgicamente e che riducano l'irradiazione alla sola zona di malattia sempre più circoscritta. Il recente ed elevato livello di evidenza fornito dal trial IMPORT LOW ⁹ ha dimostrato come una adeguata selezione delle pazienti porti ad una non-inferiorità della PBI nei confronti della WBI per quanto riguarda il controllo locale di malattia. Il ruolo delle caratteristiche biologiche della malattia, ad integrazione della stadiazione, delle comorbidità delle pazienti e della qualità della vita, sembra pertanto rivestire un ruolo chiave nella scelta del miglior trattamento da parte clinico.¹⁰

Mentre la tossicità e la cosmesi sembrano pertanto essere fortemente dipendenti dalla tecnica di scelta, l'efficacia della PBI sembra essere strettamente correlata ad un'adeguata selezione delle pazienti

⁹ Coles CE, Griffin CL, Kirby AM, et al. Partial-breast radiotherapy after breast conservation surgery for patients with early breast cancer (UK IMPORT LOW trial): 5-year results from a multicentre, randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2017; 390: 1048-60.

¹⁰ Curigliano G, Burstein HJ, P Winer E, Gnant M, Dubsy P, Loibl S, Colleoni M, Regan MM, Piccart-Gebhart M, Senn HJ, Thürlimann B; Panel Members of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Ann Oncol.* 2019 Jan 9. Doi: 10.1093/annonc/mdy537

1.8) TECNICA “AUTO BEAM HOLD”:

In questo studio sono state misurate le differenze tra le posizioni reali in fase di trattamento e quelle attese (ossia quelle contornate sulla TC di centraggio) dei markers posizionati dal chirurgo nella ghiandola mammaria durante l'intervento per valutare la possibile attuazione ed efficacia della tecnica “Auto Beam Hold” della Varian. Questa tecnica consiste nell'acquistare, automaticamente da parte del software, un'immagine ogni x gradi di rotazione del tubo (in questo studio ogni 60°), solidale al gantry, sia in senso orario che antiorario di trattamento. Tali immagini consentono di confrontare autonomamente la differenza di posizione dei marker fiduciali dalla loro posizione attesa, evidenziata da dei cerchi di un determinato diametro. Se uno dei marker si trova al di fuori della sua posizione attesa, associata a una circonferenza, l'erogazione del trattamento viene bloccata automaticamente per evitare l'irradiazione di tessuto sano e la non irradiazione di tessuto neoplastico. Negli ultimi anni molti studi hanno dimostrato che i reperi ossei, rappresentati dalla paretetoracica, sono surrogati poco efficaci del letto tumorale e dell'intera ghiandola mammaria in quanto la mammella si muove indipendentemente dall'anatomia ossea.¹¹ Per tale motivo i markers potrebbero essere utilizzati sistematicamente come punti di riferimento nel matching delle immagini per l'accurata localizzazione della zona tumorale da irradiare, rappresentando un surrogato migliore rispetto ai reperi ossei utilizzando l'IGRT.

1.9) CRITERI DI SELEZIONE DEI PAZIENTI:

Per il trattamento PBI sono state selezionate pazienti a basso rischio di recidiva, con buone caratteristiche cliniche generali, di età minore o uguale a 70 anni.

Le condizioni sono state le seguenti:

- Dimensioni della neoplasia minori di 3 cm
- Grading 1-2 (grado di differenziazione)
- Recettori ormonali elevati
- Attività proliferativa bassa, minore del 20%

¹¹ Hasan Y, Kim L, Martinez A et al. Image guidance in external beam accelerated partial breast irradiation: comparison of surrogates for the lumpectomy cavity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:619-625

- HER 2 negativo
- Margini chirurgici negativi, con distanza dal margine di almeno 2 mm.

La sigla HER2 si riferisce al recettore 2 per il fattore di crescita epiteliale (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2) ed è noto anche come ERBB2.

I tumori caratterizzati dall'iperpressione di HER2 sono noti come HER2-positivi e possono essere più aggressivi e rispondere alle terapie in maniera differente rispetto ai tumori HER2-negativi.¹²

¹² <https://labtestsonline.it/tests/her2>

2) MATERIALI E METODI:

2.1) SISTEMA DI IMMOBILIZZAZIONE E POSIZIONAMENTO PAZIENTE:

Per i trattamenti radioterapici è stato utilizzato il sistema di immobilizzazione “Omniboard” che consiste in una tavola rigida ed indicizzata di carbonio ancorata sopra al lettino dove è possibile andare a connettere vari accessori a seconda del distretto da immobilizzare. Per il trattamento della mammella occorre utilizzare dei poggiabraccia che ci consentono di posizionare le braccia verso l’alto per delocalizzarle rispetto al distretto toracico. A questo si associa un poggiatesta che rende più confortevole la posizione della paziente.

Il sistema Omniboard è dotato anche di supporto che consente l’inclinazione della paziente in posizione semiseduta. Questo accessorio viene utilizzato per l’irradiazione di pazienti con mammelle particolarmente voluminose per cui si rende necessario un maggior allontanamento della ghiandola dal collo.



Figura 2: OMNIBOARD



Figura 3: OMNIBOARD CON PIANO INCLINATO PER POSIZIONE SEMISEDUTA

In questo studio le pazienti sono state posizionate sul lettino indicizzato con il sistema di immobilizzazione sopra descritto, è stata acquisita una cone beam CT (CBCT) prima di ogni trattamento, che è stata utilizzata per il posizionamento della paziente sia in base ai markers radiopachi sia dell'anatomia circostante.

Il trattamento è stato eseguito a respiro libero, senza utilizzo di tecniche di breath hold.

2.2) ACQUISIZIONE IMMAGINI ED ESECUZIONE TRATTAMENTO:

L'acquisizione delle immagini ed i trattamenti sono stati eseguiti su due acceleratori lineari differenti ovvero il Truebeam STX (dotato di lettino a 6 gradi di libertà) ed il Truebeam (con lettino a 4 gradi di libertà, ovvero senza possibilità di effettuare movimenti di pitch e roll).

Nella figura 4 sottostante si può osservare un lettino a 6 D.O.F. (degree of freedom)

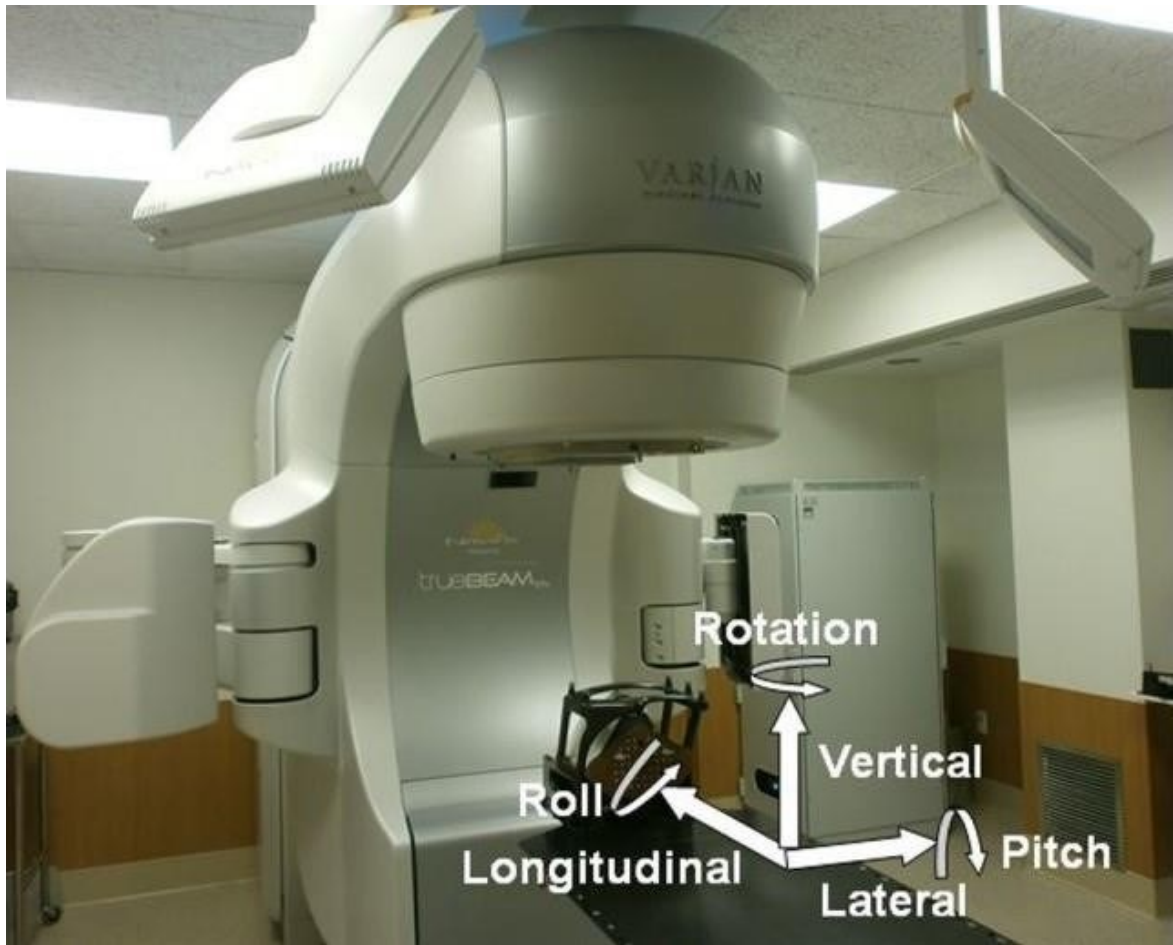


Figura 4: LETTINO A 6 D.O.F

Entrambi gli acceleratori lineari sono dotati di un sistema di IGRT composto da un tubo radiogeno e relativo detettore, che consente di acquisire immagini per la verifica del set-up del paziente rispetto a quanto determinato in fase di centraggio.

Il sistema IGRT permette l'acquisizione di immagini CBCT e di immagini planari 2D durante il trattamento, ad angoli prestabiliti.

In questo studio le immagini planari 2D vengono acquisite automaticamente ogni 60° di rotazione del tubo e per ogni arco di trattamento (orario, antiorario) queste variano da 3 a 5.

I parametri tecnici di esposizione utilizzati dal tubo per l'imaging 2D sono 100 milliampere, 0,05 secondi di exposure time, ed un chilovtaggio che varia da 80 a 115 kVp.

Di seguito sono riportate, a scopo illustrativo, immagini assiali, coronali e 3D delle clips insieme a rappresentazioni grafiche dell'arco di trattamento e dell'acquisizione 2D durante il trattamento.

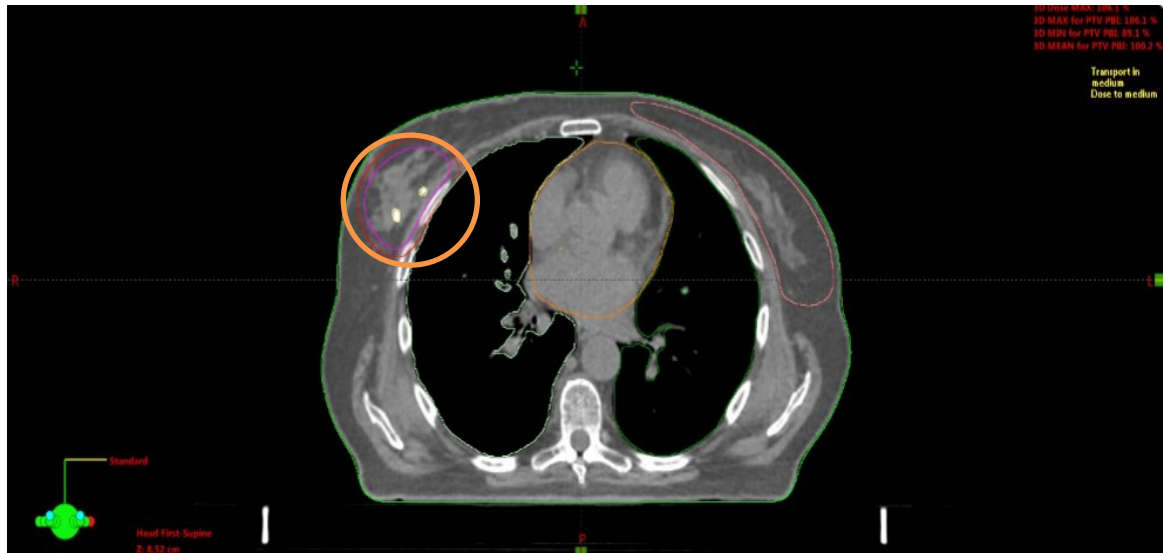


Figura 5: IMMAGINE CT ASSIALE DELLE CLIPS NELLA MAMMELLA DESTRA

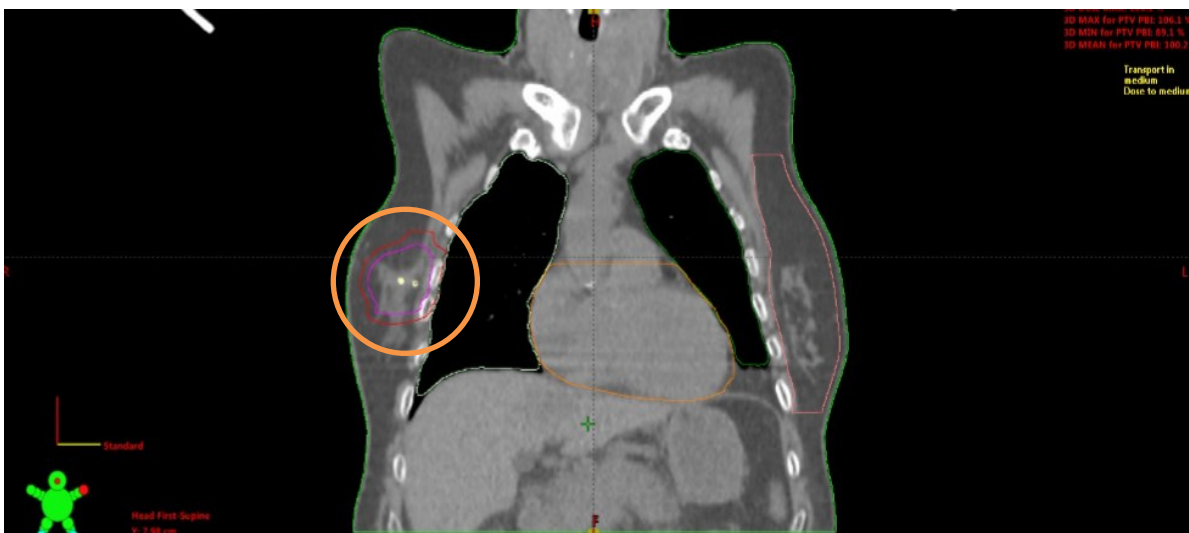


Figura 6: IMMAGINE CT CORONALE DELLE CLIPS NELLA MAMMELLA DESTRA

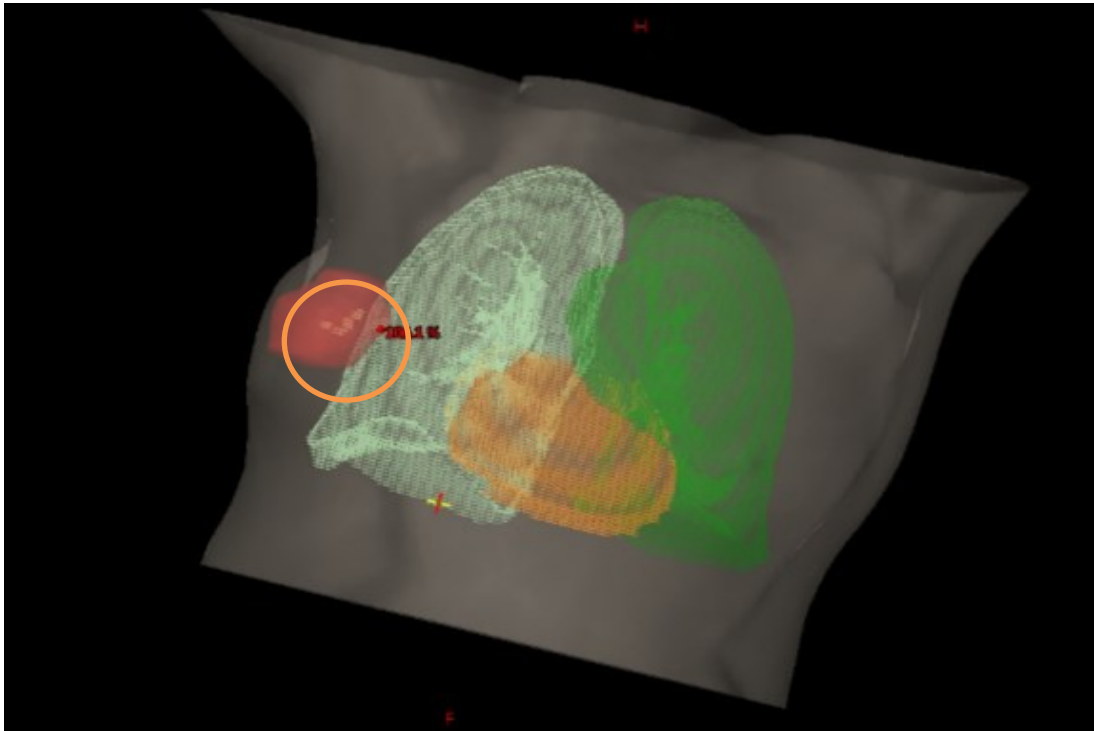


Figura 7: IMMAGINE 3D DELLE CLIPS NELLA MAMMELLA DESTRA



Figura 8: RAPPRESENTAZIONE DELL'ARCO DI TRATTAMENTO ANTIORARIO

In Fig. 9 sottostante è rappresentata l'acquisizione delle immagini planari kv 2D (in celeste) durante l'arco di trattamento, ogni 60°.

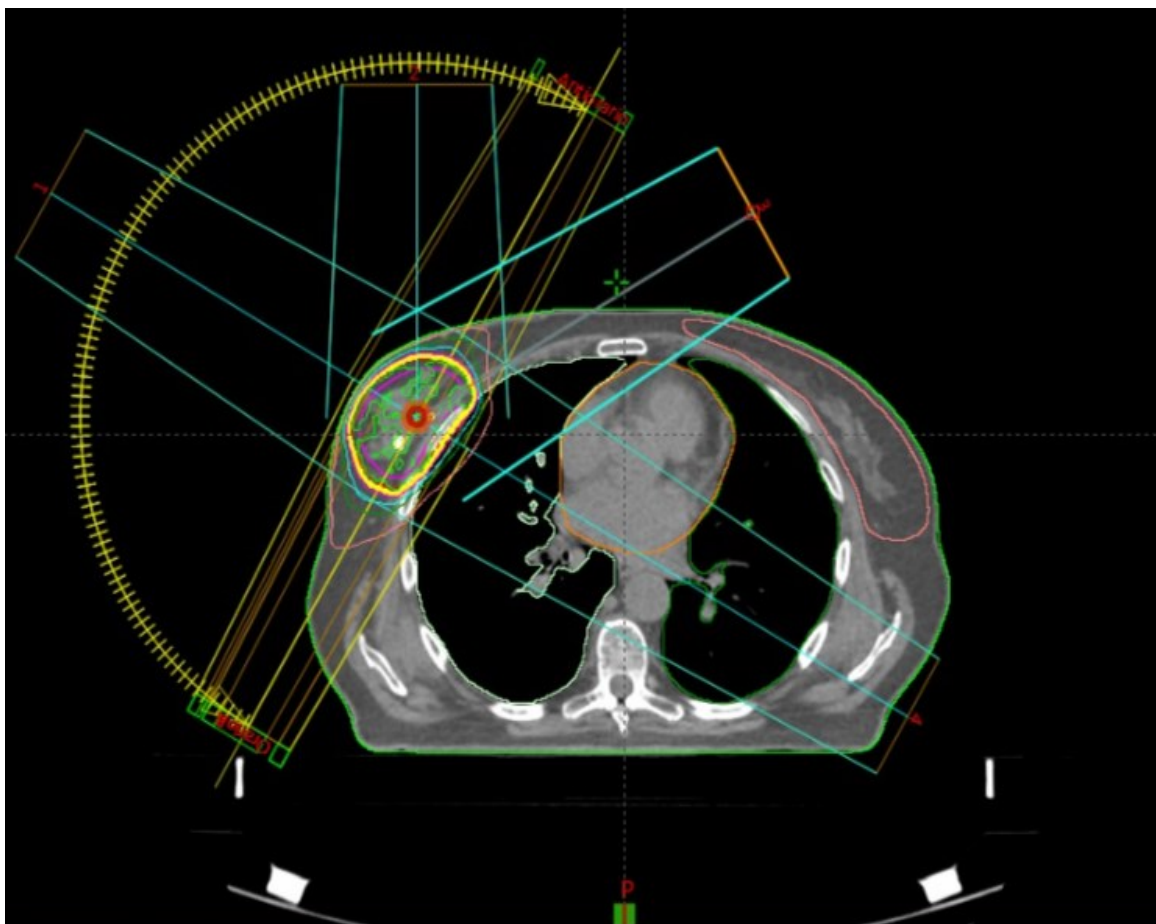


Figura 9: ACQUISIZIONE DELLE IMMAGINI PLANARI 2D (RAPPRESENTATE DAI FASCI CELESTI) DURANTE L'ARCO DI TRATTAMENTO, OGNI 60°.

Nella CBCT le immagini sono catturate ad ogni grado di rotazione, raccogliendo così un intero volume per un totale di 360° o più proiezioni in un minuto circa.

Poiché la ricostruzione è realizzata simultaneamente all'acquisizione dei dati, l'immagine di volume risultante può essere vista entro pochi secondi dal compimento della scansione.⁸



Figura 10: COMPONENTI PER L'IGRT NEGLI ACCELERATORI LINEARI

Nella figura 10 sono illustrate graficamente le componenti per l'IGRT 2D o 3D.

La procedura nell'esecuzione dei trattamenti è stata la seguente:

1. Si è acquisita una CBCT pre-trattamento
2. Sono state co-registrate le immagini
3. Sono stati applicati gli spostamenti per la correzione del set-up
4. Inizio dell'erogazione con contemporanea acquisizione delle immagini planari 2D durante l'erogazione ogni 60°

⁸ http://www.reteoncologica.it/images/stories/news_in_home/DOCUMENTO_AIRO_-_IGRT_versione_18.4_biblio_ok.pdf

2.3) ANALISI DELLE IMMAGINI:

Attraverso l'utilizzo del sistema di "offline review" sono stati presi i singoli piani di trattamento delle pazienti e all'interno di questi si sono andati a selezionare i frame per ogni giorno di trattamento (in numero variabile da 3 a 5).

Per ogni frame è stata presa la distanza in cm tra la posizione attuale e quella attesa per ogni marker, calcolata con la funzione "righello" partendo dal centro del marker fino al centro del cerchio che rappresenta la posizione attesa del repere e l'angolo, ottenuto con una funzione specifica tracciando una linea composta da 3 punti di cui il primo al centro del marker, il secondo al centro della posizione attesa (rappresentata da una circonferenza) e il terzo lungo una linea orizzontale tracciata verso destra rispetto al secondo punto.

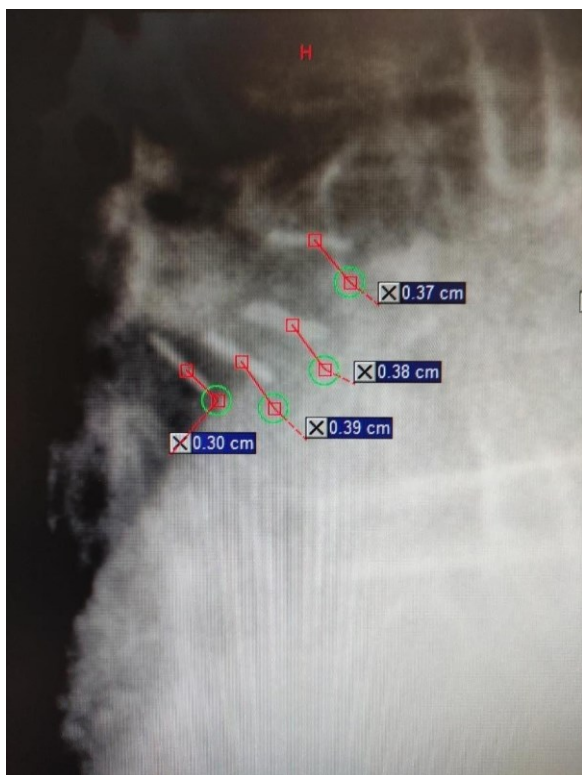


Figura 11: FUNZIONE RIGHELLO

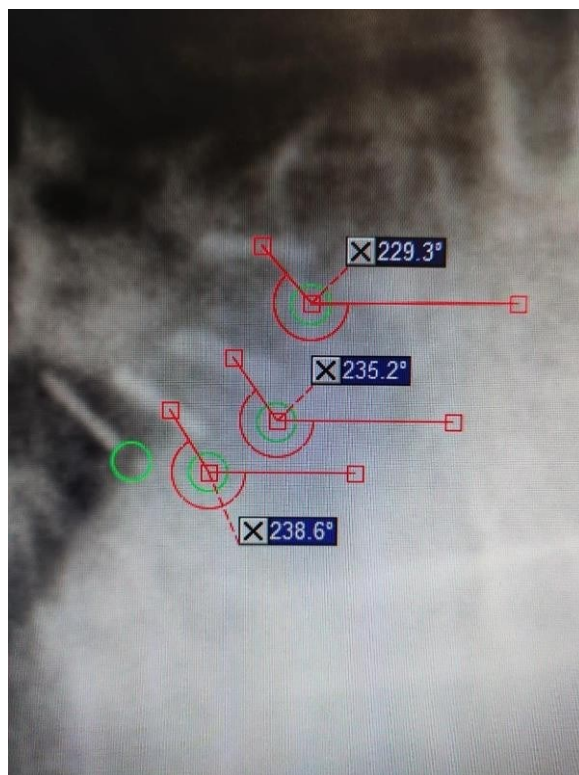


Figura 12: FUNZIONE ANGOLO

2.4) ELABORAZIONE DATI:

La misurazione della differenza tra la posizione attesa e quella reale dei markers è stata effettuata in diversi step con l'ausilio di Excel dove sono state create delle tabelle riassuntive per ogni paziente.

In un file Excel sono stati creati 10 fogli distinti per i 10 pazienti e in ognuno di questi è stato annotato il nome, la data di nascita e gli spostamenti giornalieri effettuati dopo aver eseguito la CBCT per avere un corretto matching delle immagini; successivamente per ognuno sono state create due tabelle per ogni giorno di trattamento, una per la rotazione del tubo in senso orario e una per il senso antiorario.

In ogni tabella è stato scritto il giorno di trattamento, il senso di rotazione del tubo, se la posizione reale dei marker era sopra o sotto la posizione attesa nei vari frame (in numero variabile da 3 a 5 a paziente) e la distanza dei marker dalla posizione attesa, insieme all'angolo, ottenuti come descritto nel paragrafo precedente.

Di fianco ad ogni frame vi è un certo angolo che rappresenta l'angolazione dalla quale è stata acquisita l'immagine da parte della macchina; è bene notare che nel senso orario di rotazione del tubo l'angolo cresce di 60° ad ogni frame mentre nel verso antiorario l'angolo diminuisce di 60° ad ogni acquisizione.

Nella prima e quarta paziente sono presenti il pitch ed il roll nella tabella rappresentante gli spostamenti per il matching in seguito alla CBCT a differenza delle altre, questo perché sono state trattate in una macchina con letto a 6 gradi di libertà.

In un secondo file Excel sono state create due colonne (x, y) per ogni immagine acquisita dove sono stati calcolati, attraverso apposite formule, gli spostamenti dei marker nelle due direzioni del pannello.

Per valutare la rigidità del sistema markers (fondamentale per garantire la bontà come surrogato di movimento) è stata misurata la deviazione standard delle coordinate dei reperi sui due assi, acquisite durante l'imaging intra fraction,

Per valutare l'entità degli spostamenti si è proceduto nel modo seguente:

1. Si è calcolata la media delle posizioni di ogni repere durante la frazione.
2. Calcolo della distanza tra ogni posizione e la media trovata.
3. Calcolo della mediana dell'insieme delle distanze così rilevate.

Questo procedimento ha il vantaggio di eliminare eventuali "offset" nel posizionamento del paziente.

Per verificare l'accordo tra il sistema tomografico IGRT (CBCT) e quello planare è stata calcolata la media degli spostamenti dei singoli marker per ogni paziente.

Con tutti i dati ottenuti sono stati creati dei grafici per rappresentare la dispersione dei markers ed il loro spostamento medio sul pannello, sia in ogni frazione di trattamento che complessivamente.

3) RISULTATI:

Dall'analisi dei dati si possono evincere i risultati descritti di seguito.

In base al valore stimato per la dispersione media 0,07 cm si può affermare che i marker si muovono solidalmente tra di loro, ovvero i marker mantengono le distanze reciproche e non si ha migrazione delle clips né deformazione dell'area della ghiandola che va irradiato (letto operatorio). Questo ci permette di utilizzare le clips chirurgiche impiantate come un surrogato per il corretto set-up del paziente e per la verifica della posizione del letto operatorio.

La mediana degli spostamenti assoluti intra fraction è più alta per la direzione X (0,13 cm) rispetto alla direzione Y sul pannello (0,05 cm). Per 4 pazienti sui 10 analizzati gli spostamenti lungo X sono maggiori di 1 mm.

La media della posizione dei markers durante tutto il trattamento è in accordo con l'IGRT eseguito tramite CBCT.

Di seguito sono illustrati i vari grafici ottenuti tramite la raccolta dati, rappresentanti la dispersione dei markers ed il loro spostamento medio.

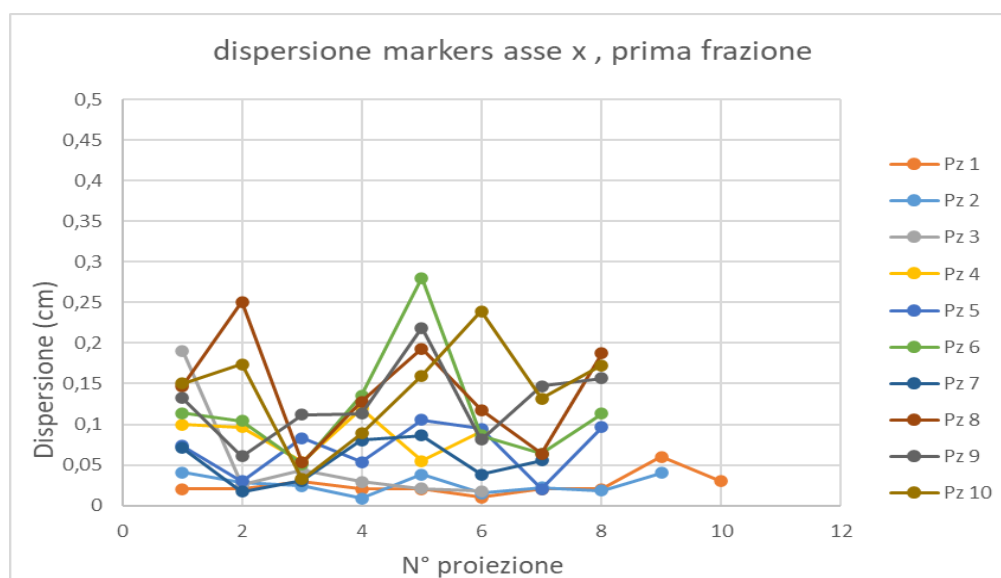


Figura 13: DISPERSIONE DEI MARKERS INTRA FRACTION LUNGO L'ASSE X NELLA PRIMA FRAZIONE DI TRATTAMENTO.

Il grafico in Fig. 13 rappresenta la dispersione dei markers intra fraction lungo l'asse x nella prima frazione di trattamento.

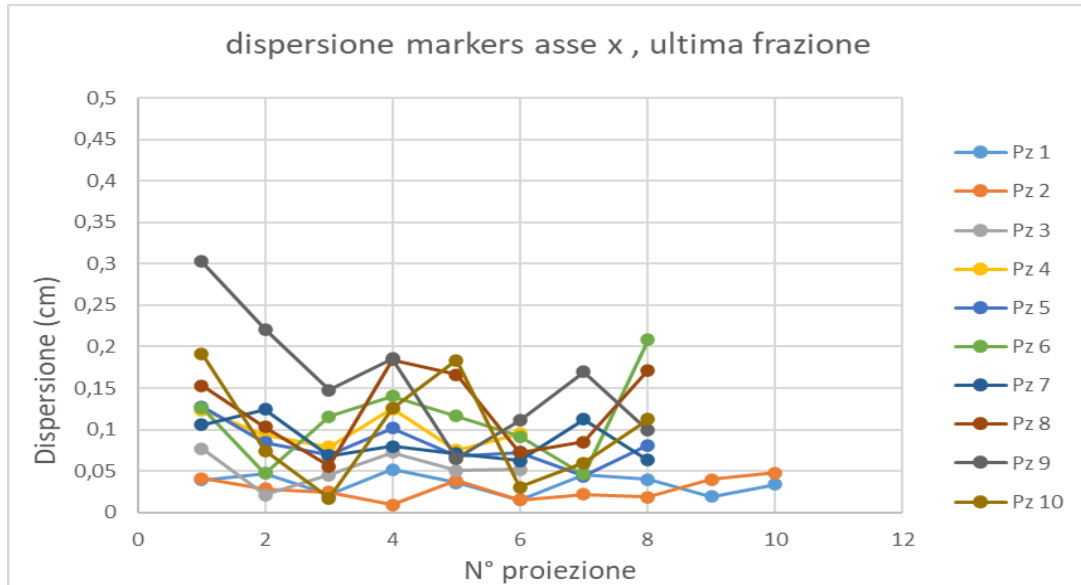


Figura 14: DISPERSIONE DEI MARKERS INTRA FRACTION LUNGO L'ASSE X NELL'ULTIMA FRAZIONE DI TRATTAMENTO.

Il grafico in Fig. 14 rappresenta la dispersione dei markers intra fraction lungo l'asse x nell'ultima frazione di trattamento.

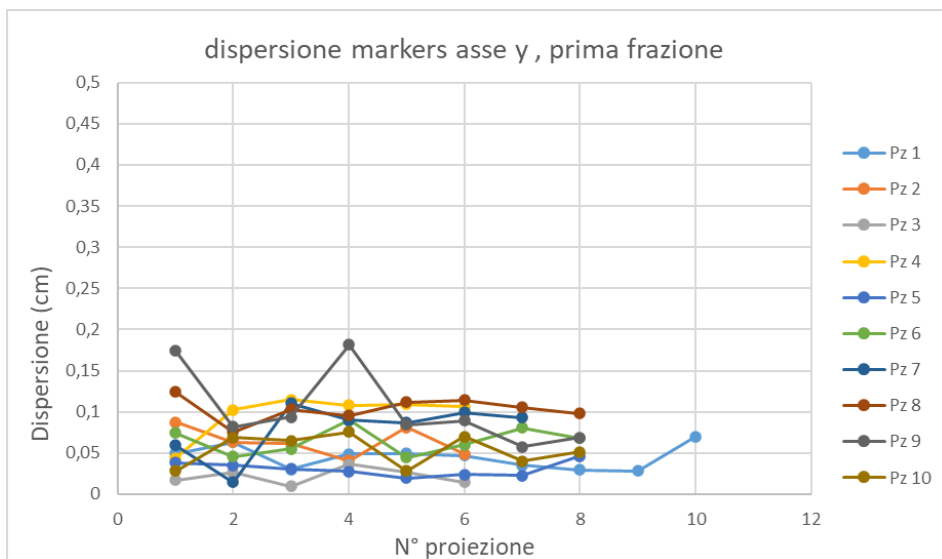


Figura 15: DISPERSIONE DEI MARKERS INTRA FRACTION LUNGO L'ASSE Y NELLA PRIMA FRAZIONE DI TRATTAMENTO.

Il grafico in Fig. 15 rappresenta la dispersione dei markers intra fraction lungo l'asse y nella prima frazione di trattamento.

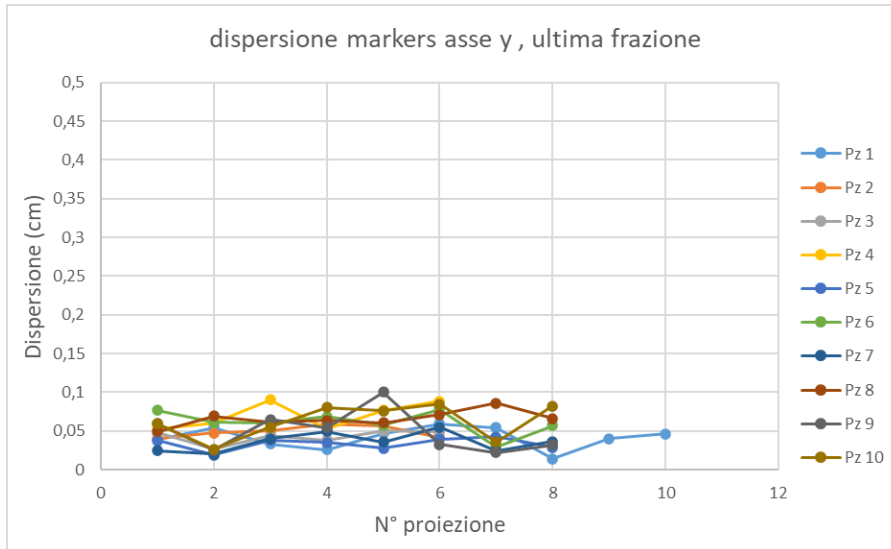


Figura 16: DISPERSIONE DEI MARKERS INTRA FRACTION LUNGO L'ASSE Y NELL'ULTIMA FRAZIONE DI TRATTAMENTO.

Il grafico in Fig. 16 rappresenta la dispersione dei markers intra fraction lungo l'asse y nell'ultima frazione di trattamento.

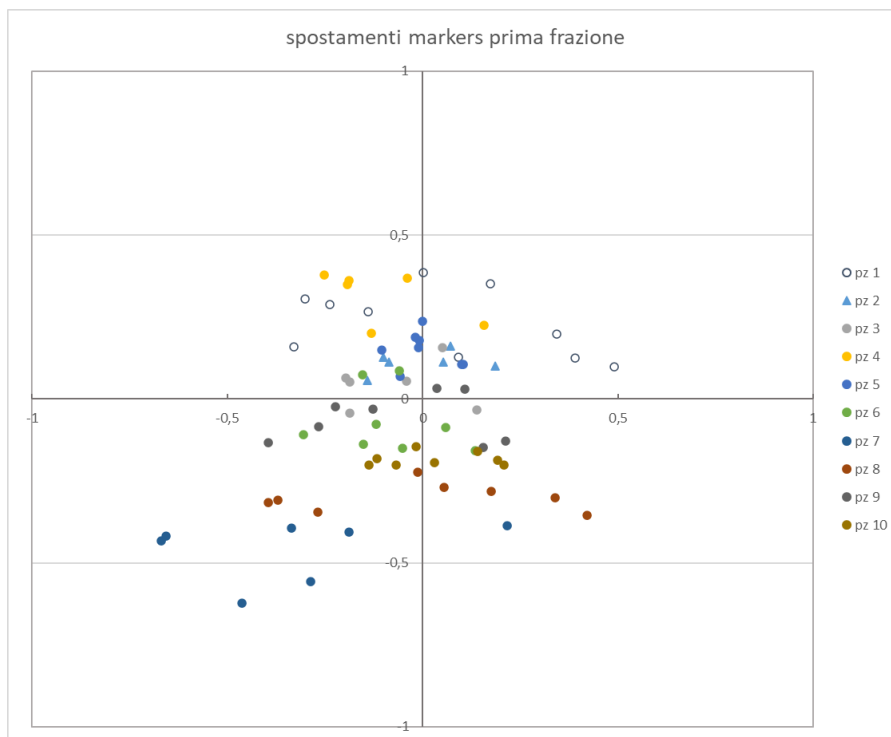


Figura 17: SPOSTAMENTO INTRA FRACTION IN cm DI OGNI MARKER DI TUTTI LE PAZIENTI PER LA PRIMA FRAZIONE DI TRATTAMENTO.

In Fig. 17 è rappresentato lo spostamento intra fraction in centimetri di ogni marker di tutti le pazienti per la prima frazione di trattamento.

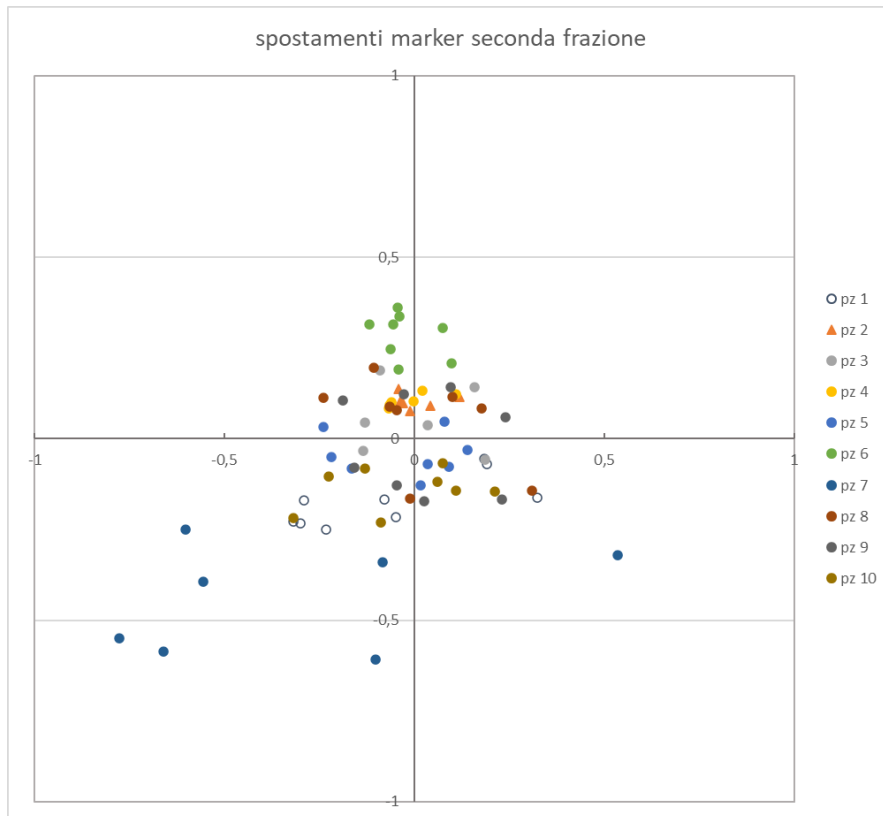


Figura 18: SPOSTAMENTO INTRA FRACTION IN cm DI OGNI MARKER DI TUTTI LE PAZIENTI PER LA SECONDA FRAZIONE DI TRATTAMENTO.

In Fig. 18 è rappresentato lo spostamento intra fraction di ogni marker in centimetri di tutti le pazienti per la seconda frazione di trattamento.

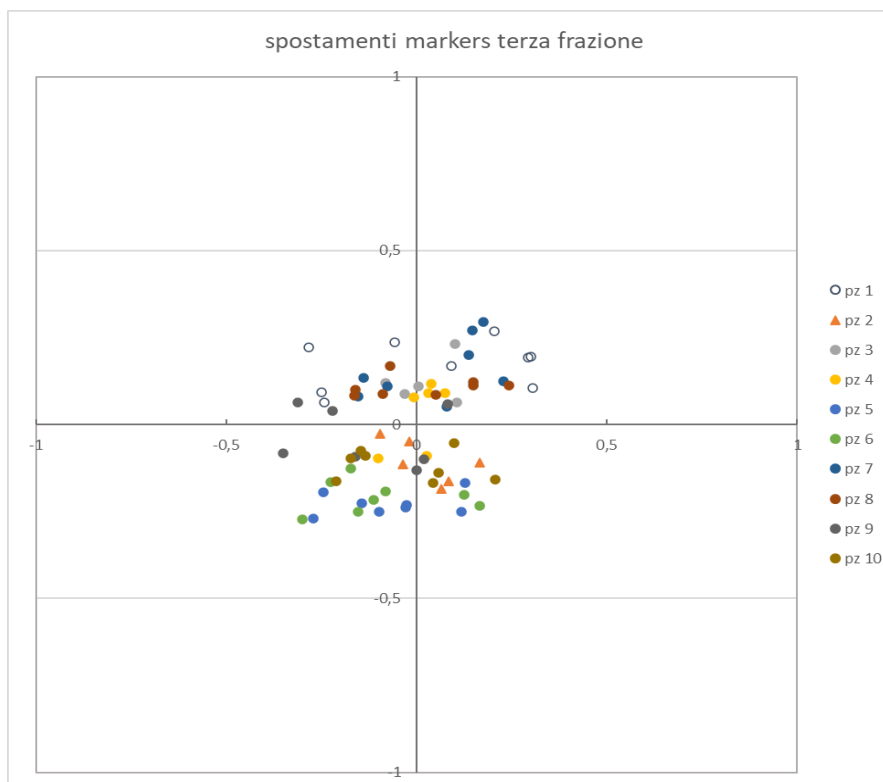


Figura 19: SPOSTAMENTO INTRA FRACTION IN cm DI OGNI MARKER IN TUTTE LE PAZIENTI PER LA TERZA FRAZIONE DI TRATTAMENTO.

Nel grafico in Fig. 19 è rappresentato lo spostamento intra fraction di ogni marker in centimetri in tutte le pazienti per la terza frazione di trattamento.

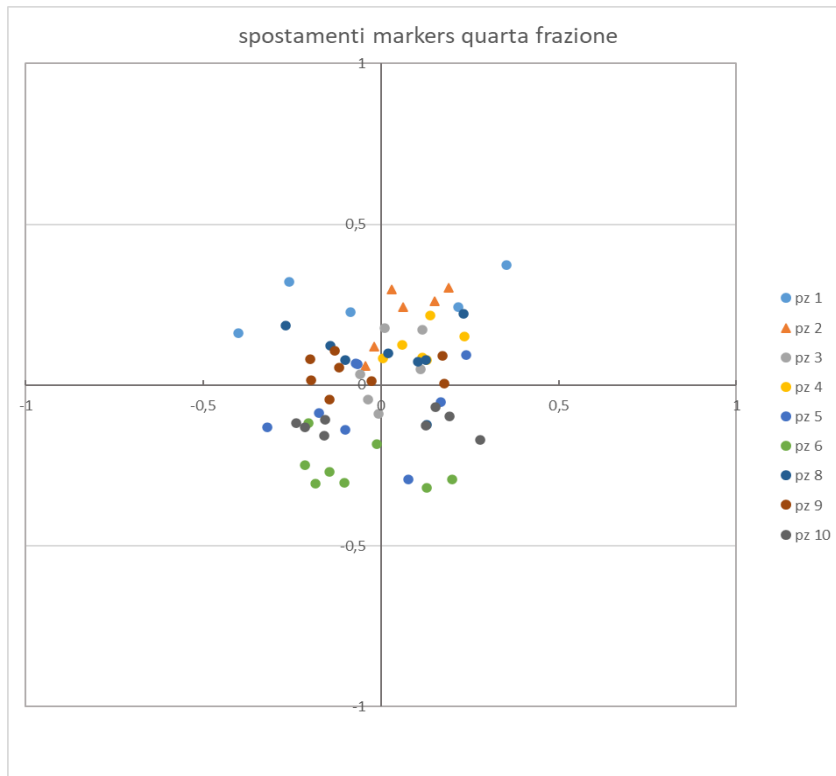


Figura 20: SPOSTAMENTO INTRA FRACTION IN cm DI OGNI MARKER IN TUTTE LE PAZIENTI PER LA QUARTA FRAZIONE DI TRATTAMENTO.

Nel grafico in Fig. 20 è rappresentato lo spostamento intra fraction di ogni marker in centimetri in tutte le pazienti per la quarta frazione di trattamento.

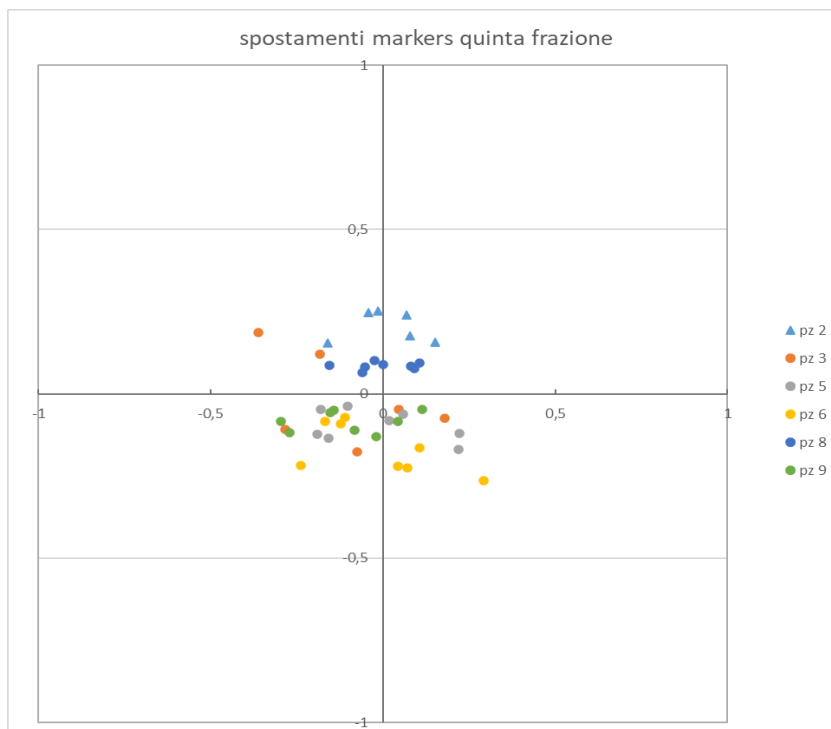


Figura 21: SPOSTAMENTO INTRA FRACTION IN cm DI OGNI MARKER DI TUTTI LE PAZIENTI PER LA QUINTA FRAZIONE DI TRATTAMENTO.

Nel grafico in Fig. 21 è rappresentato lo spostamento intra fraction di ogni marker in centimetri di tutti le pazienti per la quinta frazione di trattamento.

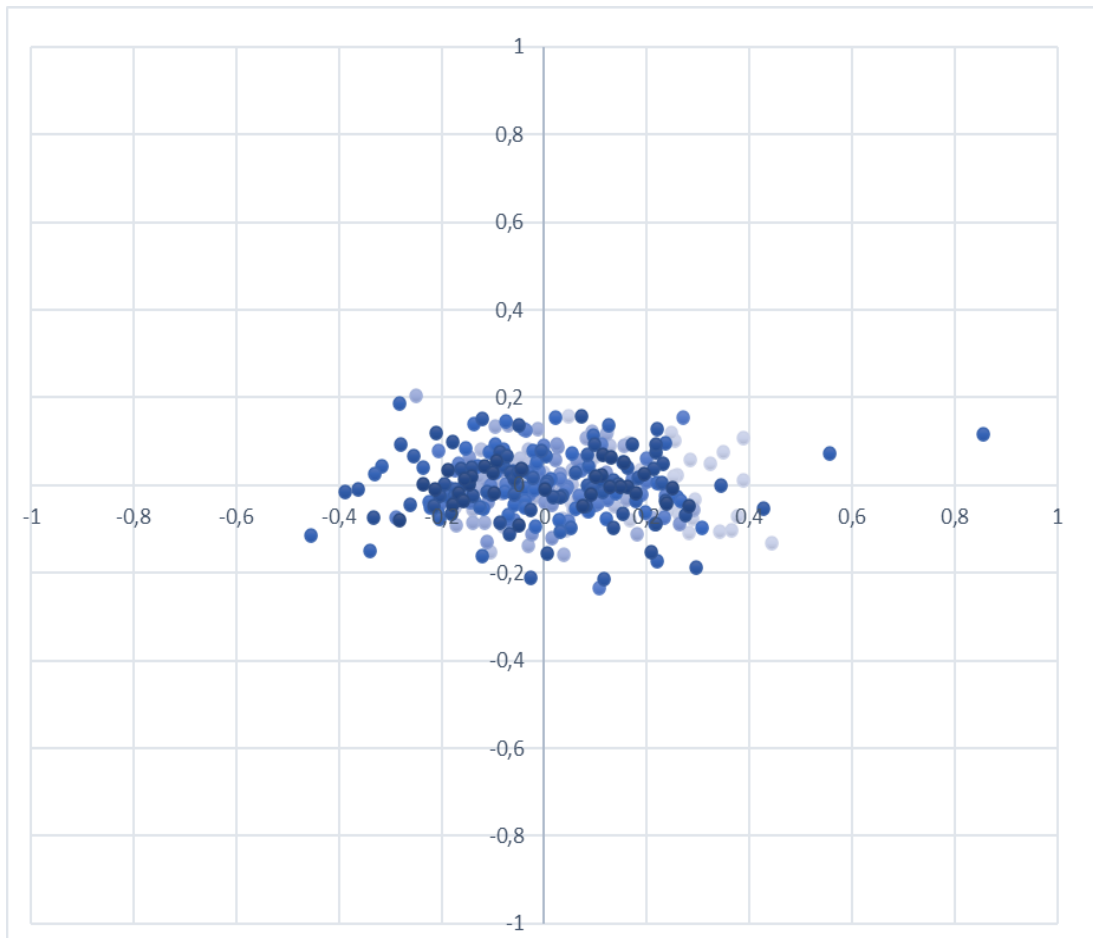


Figura 22: SPOSTAMENTI INTRA FRACTION IN cm PER TUTTI I PAZIENTI NELLE COORDINATE X , Y DEL PANNELLO.

Nel grafico in Fig. 22 sono rappresentati complessivamente tutti gli spostamenti in centimetri intra fraction dei markers in tutte le frazioni di trattamento per ogni paziente. Come è possibile notare dallo schiacciamento della nuvola di punti i movimenti maggiori si hanno lungo l'asse X.

Questo grafico è stato realizzato con la mediana della distribuzione dei valori assoluti delle differenze tra la posizione dei marker e la media delle posizioni misurate nella frazione.

La mediana è ricavata per entrambe le direzioni X e Y del pannello.

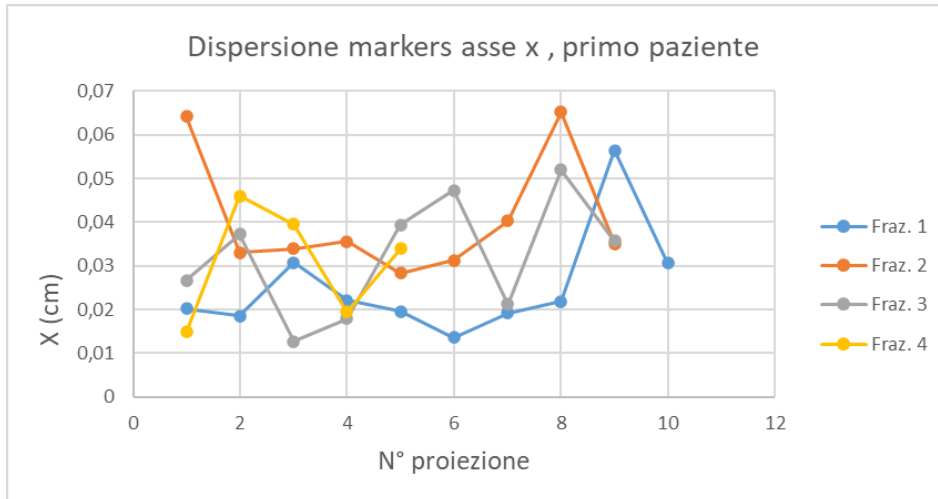


Figura 23: DISPERSIONE DEI MARKERS INTRA FRACTION PER OGNI FRAZIONE DI TRATTAMENTO, ASSE X

Nel grafico in Fig. 23 è rappresentata la dispersione dei markers intra fraction lungo l'asse x nel primo paziente per tutte le frazioni di trattamento.

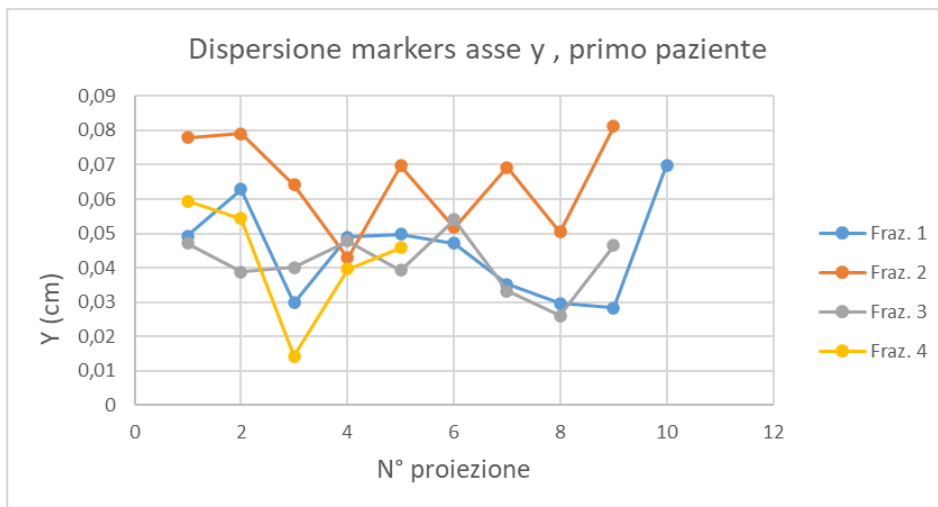


Figura 24: DISPERSIONE DEI MARKERS INTRA FRACTION PER OGNI FRAZIONE DI TRATTAMENTO, ASSE Y

Nel grafico in Fig. 24 è rappresentata la dispersione dei markers intra fraction lungo l'asse y nel primo paziente per tutte le frazioni di trattamento.

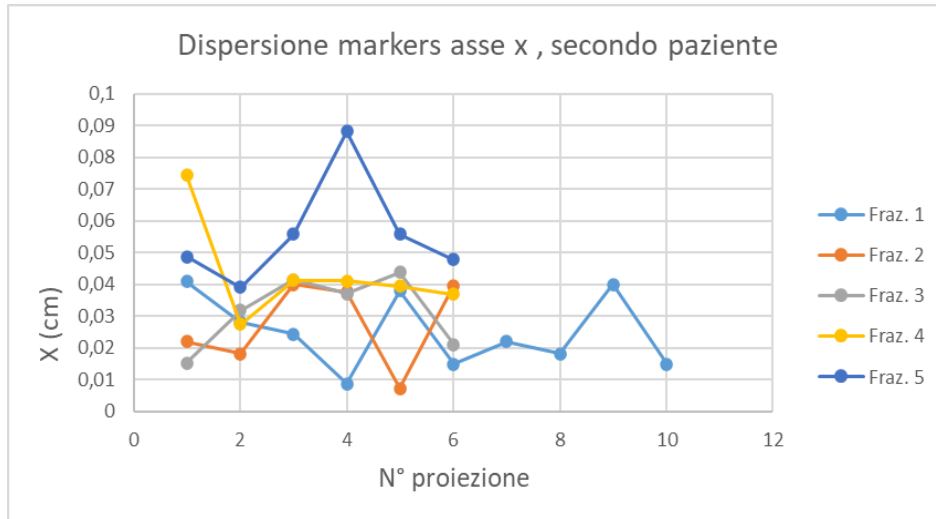


Figura 25: DISPERSIONE DEI MARKERS INTRA FRACTION PER OGNI FRAZIONE DI TRATTAMENTO, ASSE X

Nel grafico in Fig. 25 è rappresentata la dispersione dei markers intra fraction lungo l'asse x nel secondo paziente per tutte le frazioni di trattamento.

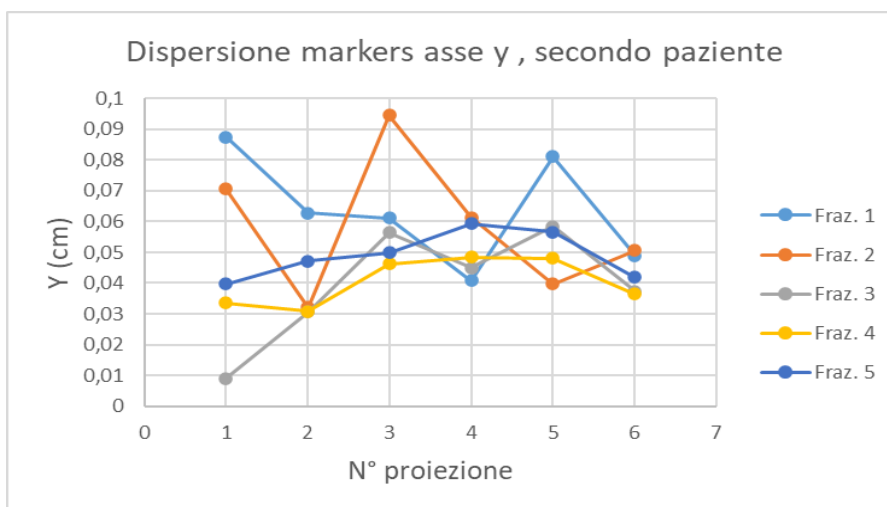


Figura 26: DISPERSIONE DEI MARKERS INTRA FRACTION PER OGNI FRAZIONE DI TRATTAMENTO, ASSE Y

Nel grafico in Fig. 26 è rappresentata la dispersione dei markers intra fraction lungo l'asse y nel secondo paziente per tutte le frazioni di trattamento.

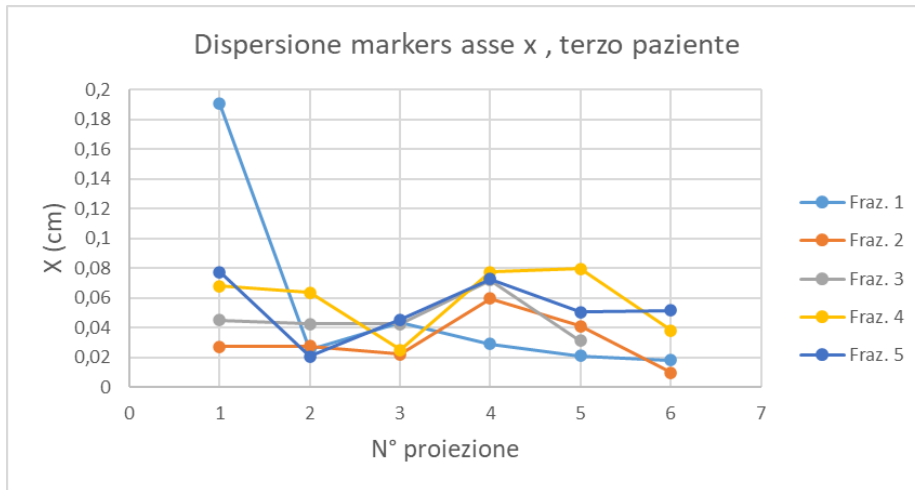


Figura 27: DISPERSIONE DEI MARKERS INTRA FRACTION PER OGNI FRAZIONE DI TRATTAMENTO, ASSE X

Nel grafico in Fig. 27 è rappresentata la dispersione dei markers intra fraction lungo l'asse x nel terzo paziente per tutte le frazioni di trattamento.

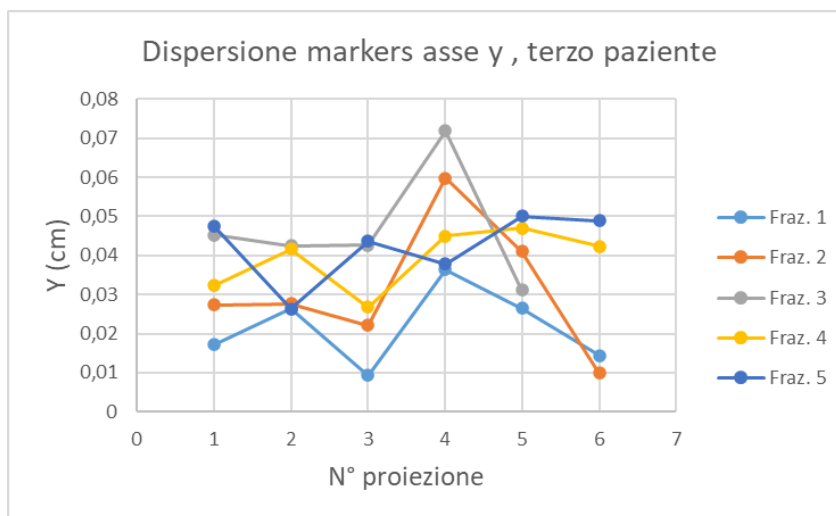


Figura 28: DISPERSIONE DEI MARKERS INTRA FRACTION PER OGNI FRAZIONE DI TRATTAMENTO, ASSE Y

Nel grafico in Fig. 28 è rappresentata la dispersione dei markers intra fraction lungo l'asse y nel terzo paziente per tutte le frazioni di trattamento.

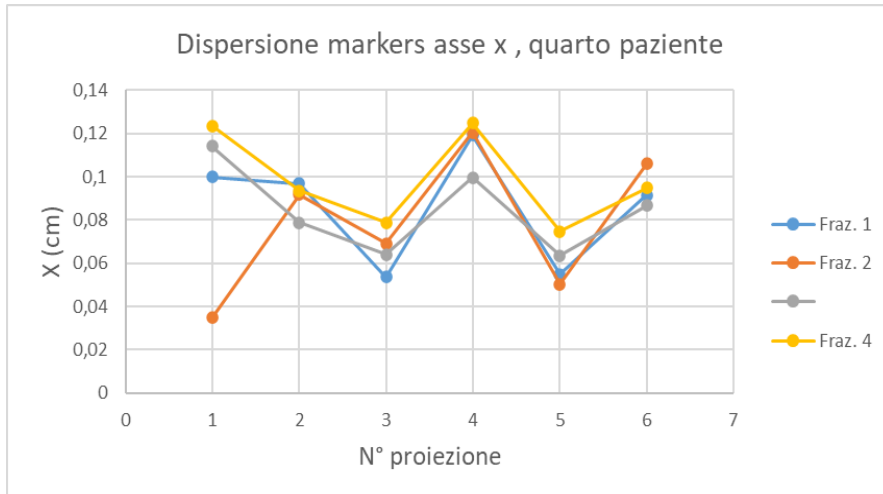


Figura 29: DISPERSIONE DEI MARKERS INTRA FRACTION PER OGNI FRAZIONE DI TRATTAMENTO, ASSE X

Nel grafico in Fig. 29 è rappresentata la dispersione dei markers intra fraction lungo l'asse x nel quarto paziente per tutte le frazioni di trattamento.

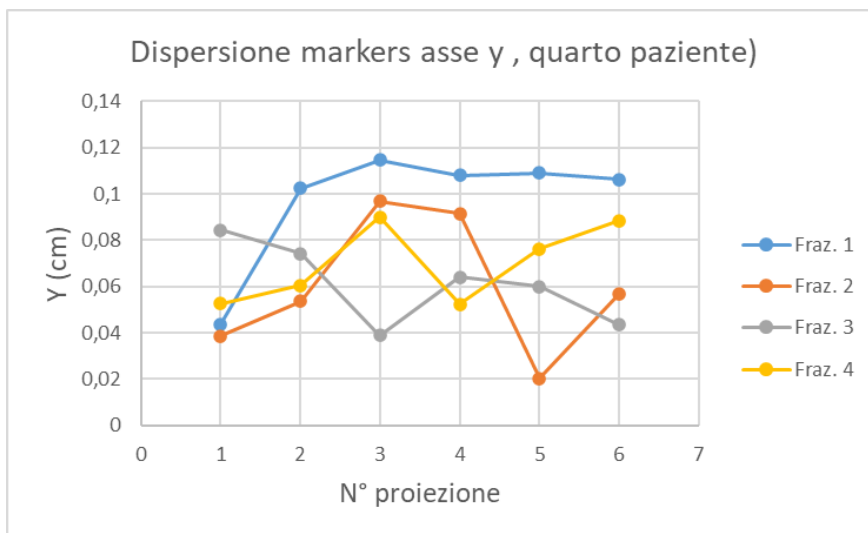


Figura 30: DISPERSIONE DEI MARKERS INTRA FRACTION PER OGNI FRAZIONE DI TRATTAMENTO, ASSE Y

Nel grafico in Fig. 30 è rappresentata la dispersione dei markers intra fraction lungo l'asse y nel quarto paziente per tutte le frazioni di trattamento.

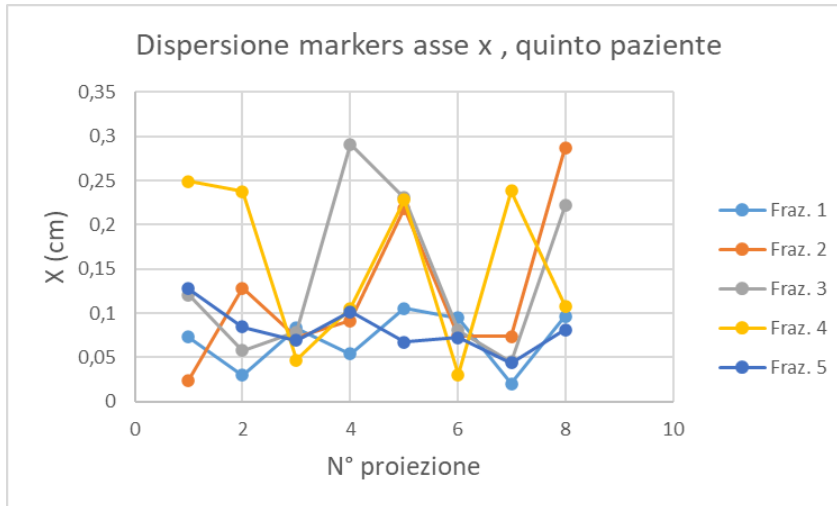


Figura 31: DISPERSIONE DEI MARKERS INTRA FRACTION PER OGNI FRAZIONE DI TRATTAMENTO, ASSE X

Nel grafico in Fig. 31 è rappresentata la dispersione dei markers intra fraction lungo l'asse x nel quinto paziente per tutte le frazioni di trattamento.

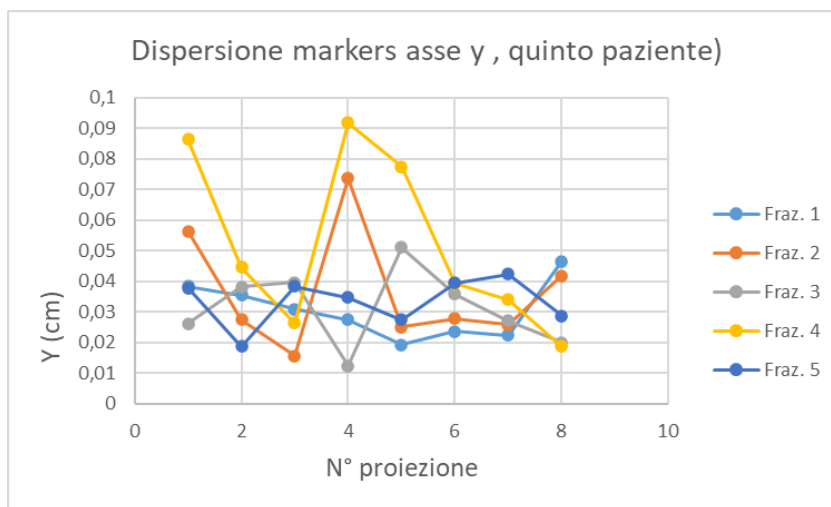


Figura 32: DISPERSIONE DEI MARKERS INTRA FRACTION PER OGNI FRAZIONE DI TRATTAMENTO, ASSE Y

Nel grafico in Fig. 32 è rappresentata la dispersione dei markers intra fraction lungo l'asse y nel quinto paziente per tutte le frazioni di trattamento.

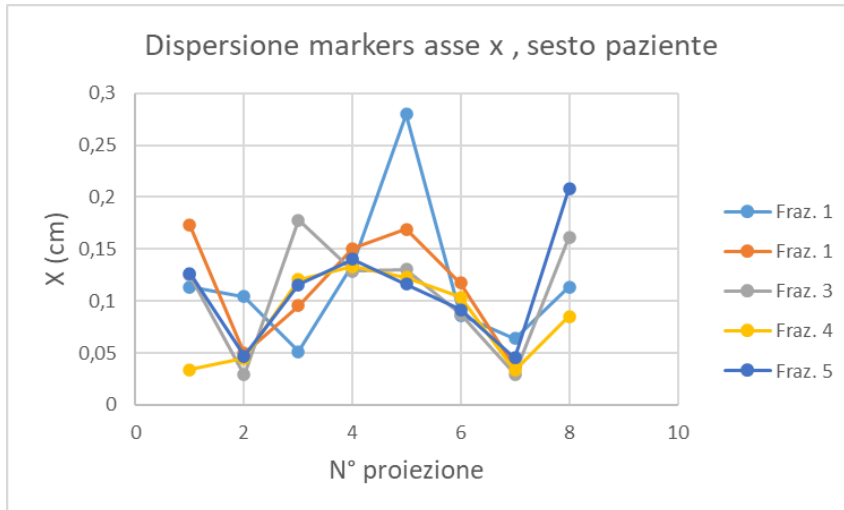


Figura 33: DISPERSIONE DEI MARKERS INTRA FRACTION PER OGNI FRAZIONE DI TRATTAMENTO, ASSE X

Nel grafico in Fig. 33 è rappresentata la dispersione dei markers intra fraction lungo l'asse x nel sesto paziente per tutte le frazioni di trattamento.

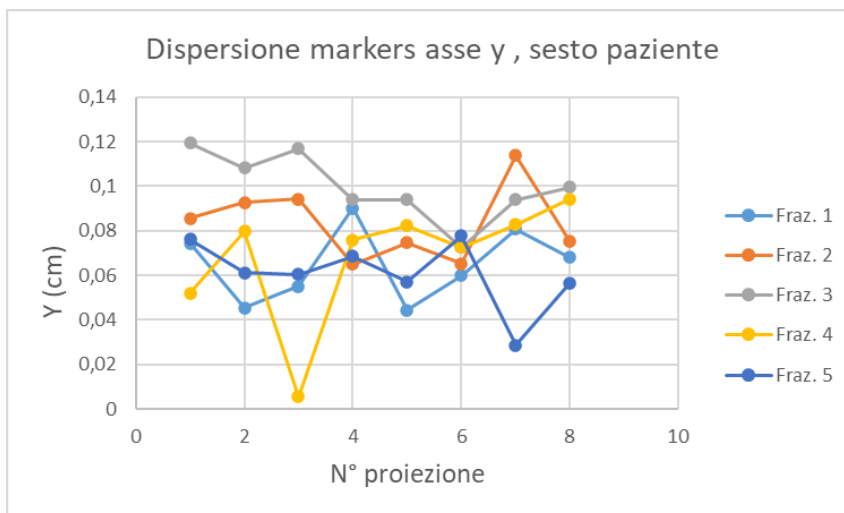


Figura 34: DISPERSIONE DEI MARKERS INTRA FRACTION PER OGNI FRAZIONE DI TRATTAMENTO, ASSE Y

Nel grafico in Fig. 34 è rappresentata la dispersione dei markers intra fraction lungo l'asse y nel sesto paziente per tutte le frazioni di trattamento.

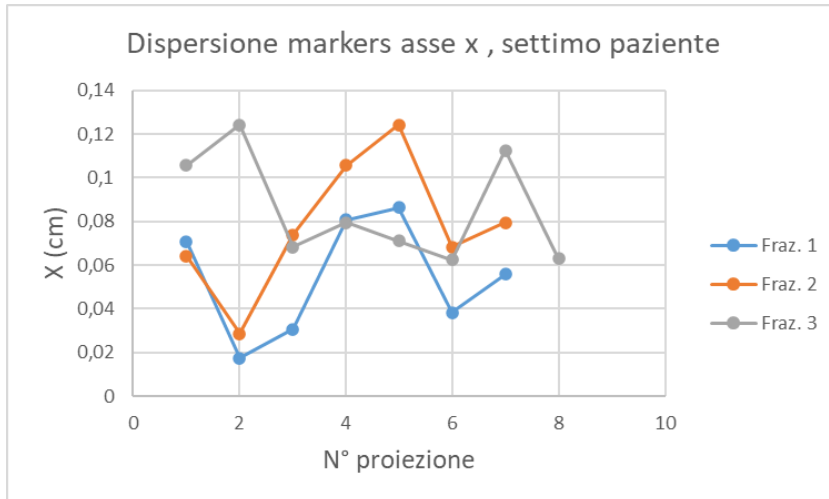


Figura 35: DISPERSIONE DEI MARKERS INTRA FRACTION PER OGNI FRAZIONE DI TRATTAMENTO, ASSE X

Nel grafico in Fig. 35 è rappresentata la dispersione dei markers intra fraction lungo l'asse x nel settimo paziente per tutte le frazioni di trattamento.

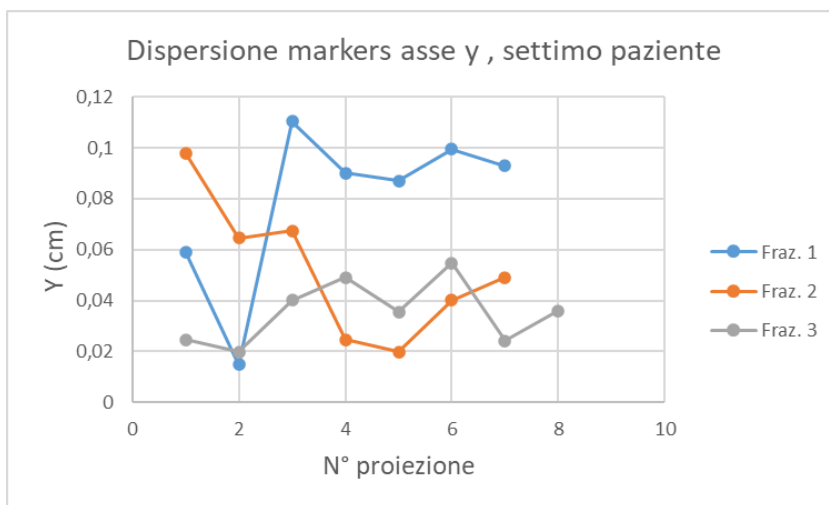


Figura 36: DISPERSIONE DEI MARKERS INTRA FRACTION PER OGNI FRAZIONE DI TRATTAMENTO, ASSE Y

Nel grafico in Fig. 36 è rappresentata la dispersione dei markers intra fraction lungo l'asse y nel settimo paziente per tutte le frazioni di trattamento.

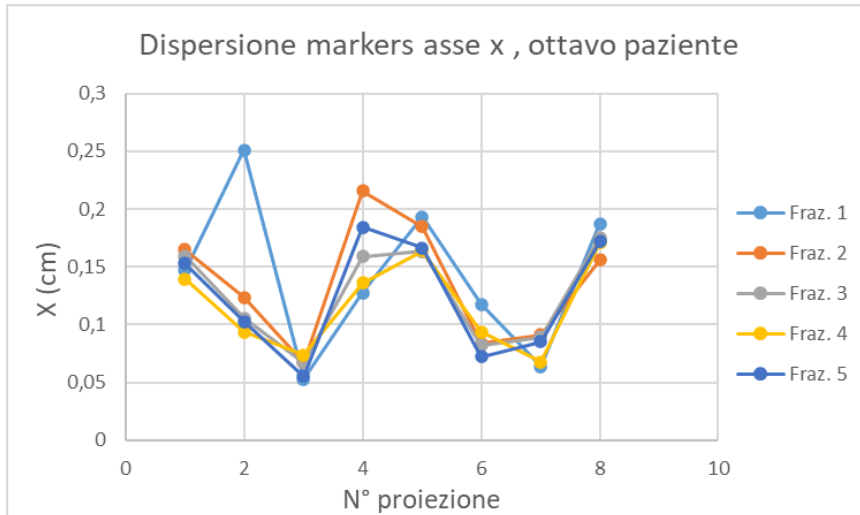


Figura 37: DISPERSIONE DEI MARKERS INTRA FRACTION PER OGNI FRAZIONE DI TRATTAMENTO, ASSE X

Nel grafico in Fig. 37 è rappresentata la dispersione dei markers intra fraction lungo l'asse x nell'ottavo paziente per tutte le frazioni di trattamento.

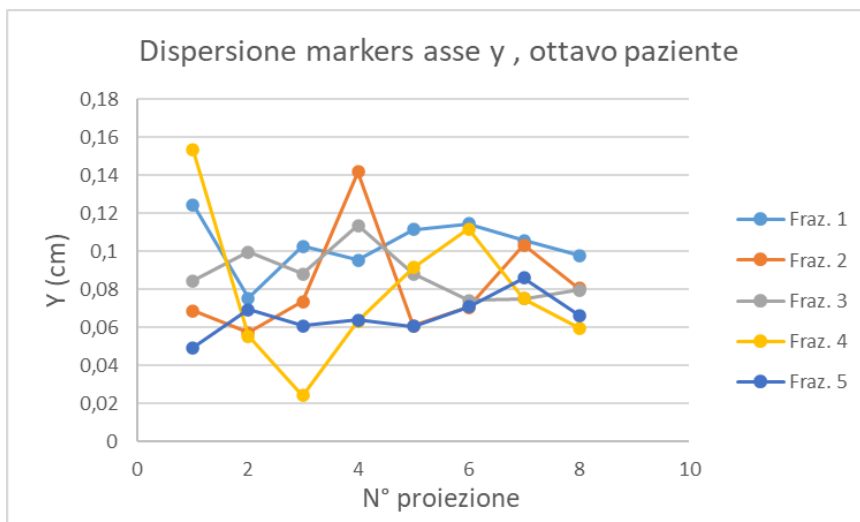


Figura 38: DISPERSIONE DEI MARKERS INTRA FRACTION PER OGNI FRAZIONE DI TRATTAMENTO, ASSE Y

Nel grafico in Fig. 38 è rappresentata la dispersione dei markers intra fraction lungo l'asse y nell'ottavo paziente per tutte le frazioni di trattamento.

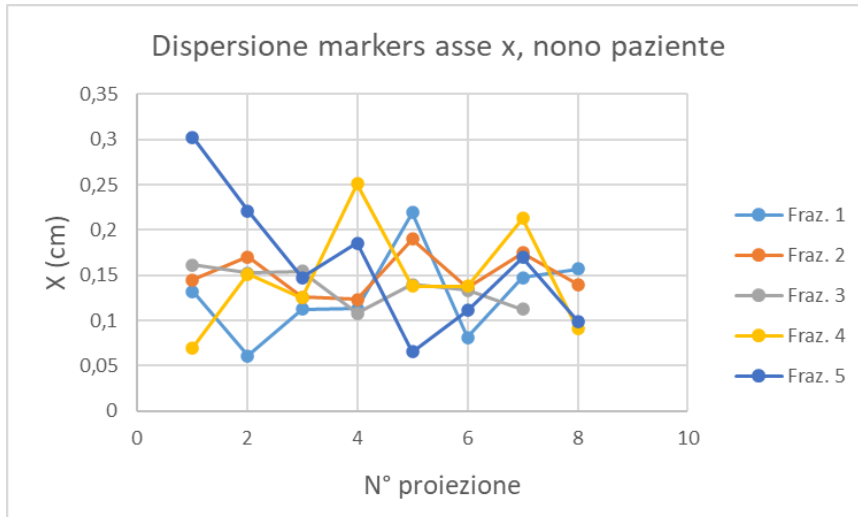


Figura 39: DISPERSIONE DEI MARKERS INTRA FRACTION PER OGNI FRAZIONE DI TRATTAMENTO, ASSE X

Nel grafico in Fig. 39 è rappresentata la dispersione dei markers intra fraction lungo l'asse x nel nono paziente per tutte le frazioni di trattamento.

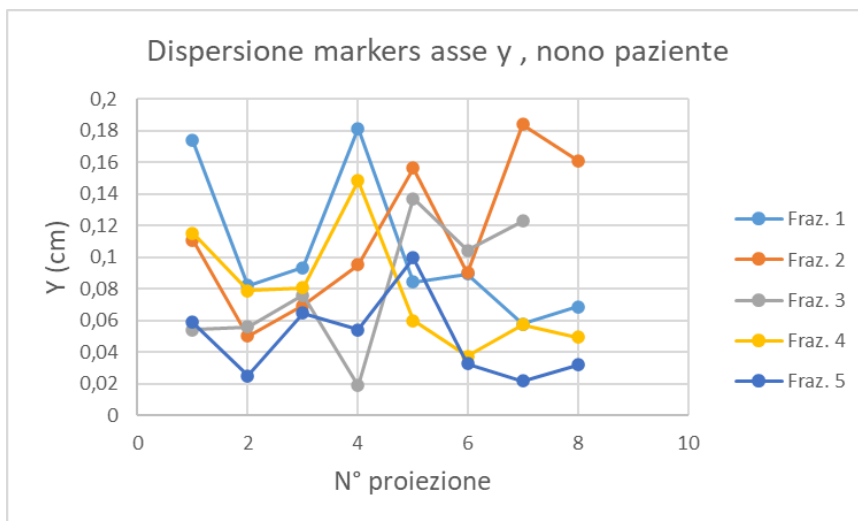


Figura 40: DISPERSIONE DEI MARKERS INTRA FRACTION PER OGNI FRAZIONE DI TRATTAMENTO, ASSE Y

Nel grafico in Fig. 40 è rappresentata la dispersione dei markers intra fraction lungo l'asse y nel nono paziente per tutte le frazioni di trattamento.

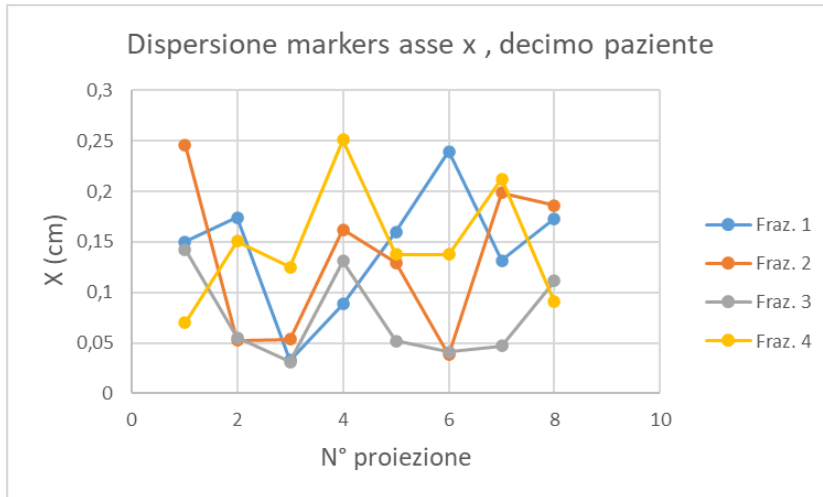


Figura 41: DISPERSIONE DEI MARKERS INTRA FRACTION PER OGNI FRAZIONE DI TRATTAMENTO, ASSE X

Nel grafico in Fig. 41 è rappresentata la dispersione dei markers intra fraction lungo l'asse x nel decimo paziente per tutte le frazioni di trattamento.

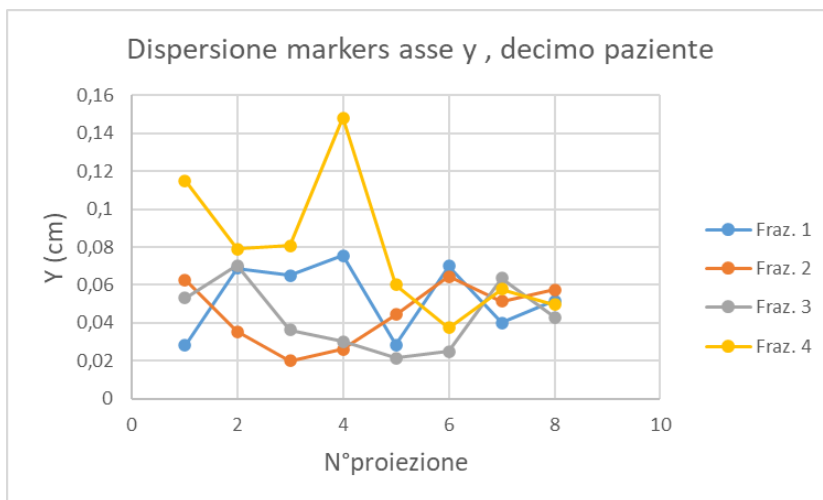


Figura 42: DISPERSIONE DEI MARKERS INTRA FRACTION PER OGNI FRAZIONE DI TRATTAMENTO, ASSE Y

Nel grafico in Fig. 42 è rappresentata la dispersione dei markers intra fraction lungo l'asse y nel decimo paziente per tutte le frazioni di trattamento.

4) DISCUSSIONE:

In base ai dati raccolti in questo studio, si può affermare quanto segue.

I markers sono un buon surrogato della posizione del letto operatorio del paziente visti i loro movimenti solidali ed il loro ridotto spostamento medio dalla posizione attesa. Ciò fa ipotizzare la possibile messa in atto della tecnica “Auto Beam Hold” per la gestione del movimento intrafrazione.

Dai dati raccolti per tutti i pazienti, non si evidenziano “bias” sistematici rispetto agli spostamenti dovuti alla CBCT, che considera anche l’anatomia, rispetto all’imaging planare che basato solo sulle clips chirurgiche. Per quanto detto si potrebbe implementare un protocollo di IGRT basato su immagini planari invece che sull’imaging tomografico.

I movimenti maggiori sono sull’asse cross-plane (X), che contiene anche i movimenti del paziente dovuti all’escursione toracica per il movimento respiratorio; è possibile supporre che un trattamento in breath hold vada a diminuire questi spostamenti e renda questa tecnica maggiormente precisa anche se questa ipotesi meriterebbe uno studio a sé per essere verificata.

Gli spostamenti misurati sono ampiamente inferiori ai 5 mm, il margine utilizzato in fase di pianificazione del trattamento per definire l’espansione dal CTV (Clinical Target Volume) al PTV (Planning Target Volume). Quest’ultima informazione potrebbe indurre a valutare una eventuale riduzione dell’espansione geometrica eseguita in fase di planning con ulteriore risparmio del tessuto ghiandolare sano.

5) CONCLUSIONI:

I risultati sopra descritti suggeriscono la possibile messa in uso clinico della tecnica “Auto Beam Hold”, basata sulle clip chirurgiche, per la gestione del movimento intrafrazione. In questo modo l’interruzione dell’irradiazione dovuta a movimenti intrafraction significativi, ovvero superiori ad una soglia fissata dall’operatore, verrebbe gestita in maniera automatica e estremamente accurata dalla macchina stessa sulla base di un controllo radiologico che avviene durante l’erogazione. La peculiarità di questa tecnica di interrompere in maniera autonoma l’erogazione del fascio se uno o più markers sono al di fuori della loro posizione attesa comporta una sicurezza aggiuntiva per la realizzazione della corretta terapia per il paziente stesso e rappresenta un ulteriore passo in avanti verso l’implementazione di nuove tecnologie per offrire ai malati dei percorsi di cura sempre più efficienti e sicuri.

In questo lavoro di tesi abbiamo inoltre verificato la consistenza, in termini di correzione del set-up della paziente, tra l’imaging tomografico e l’imaging planare basato sulle clips chirurgiche. Quest’ultimo risultato apre lo scenario dell’utilizzo dell’imaging planare per le correzioni pre-trattamento del set-up della paziente, con una conseguente riduzione dei tempi di esecuzione della terapia e della dose al paziente dovuta all’IGRT, in particolare per quanto riguarda la mammella controlaterale.

Come ultimo risultato, abbiamo evidenziato una maggiore mobilità del target sul piano assiale rispetto alla direzione cranio-caudale, imputabile al movimento respiratorio. L’eventuale utilizzo di tecniche di breath hold per la gestione dell’atto respiratorio potrebbe portare ad una maggiore stabilità intrafrazione del target con una ulteriore riduzione dei margini del trattamento e conseguente maggiore risparmio dei tessuti sani.

6) BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA:

- AIRTUM, AIOM : “I numeri del cancro in Italia 2020” , 2020
- Mary Ann Kosir, MD, Wayne State University School of Medicine: “Carcinoma della mammella”, 2020
- F. De Rose, A. Di Grazia, I. Meattini, B. Meduri: “La radioterapia nel carcinoma alla mammella”, 2019
- La Rocca E, Lozza L, D' Ippolito E, Dispinzieri M, Giandini C, Bonfantini F, Valdagni R, Folli S, Pignoli E, Di Cosimo S, De Santis MC. VMAT partial-breast irradiation: acute toxicity of hypofractionated schedules of 30 Gy in five daily fractions. *Clin Transl Oncol.* 2020 Oct;22(10):1802-1808. doi: 10.1007/s12094-020-02319-5. Epub 2020 Mar 4. PMID: 32128672.
- Coles CE, Griffin CL, Kirby AM, Titley J, Agrawal RK, Alhasso A, Bhattacharya IS, Brunt AM, Ciurlionis L, Chan C, Donovan EM, Emson MA, Harnett AN, Haviland JS, Hopwood P, Jefford ML, Kaggwa R, Sawyer EJ, Syndikus I, Tsang YM, Wheatley DA, Wilcox M, Yarnold JR, Bliss JM; IMPORT Trialists. Partial-breast radiotherapy after breast conservation surgery for patients with early breast cancer (UK IMPORT LOW trial): 5-year results from a multicentre, randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet.* 2017 Sep 9;390(10099):1048-1060. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31145-5. Epub 2017 Aug 2. PMID: 28779963; PMCID: PMC5594247.
- Curigliano G, Burstein HJ, P Winer E, Gnant M, Dubsy P, Loibl S, Colleoni M, Regan MM, Piccart-Gebhart M, Senn HJ, Thürlimann B; Panel Members of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Ann Oncol.* 2019 Jul 1;30(7):1181. doi: 10.1093/annonc/mdy537. Erratum for: *Ann Oncol.* 2017 Aug 1;28(8):1700-1712. PMID: 30624592; PMCID: PMC6637369.
- <http://studiomedicocosta.com/service/anatomia-della-mammella/>
- Morrone et al. *Rad. Med.*, 1992
- http://www.reteoncologica.it/images/stories/news_in_home/DOCUMENTO_AIRO_-_IGRT_versione_18.4_biblio_ok.pdf

- Hasan Y, Kim L, Martinez A, Vicini F, Yan D. Image guidance in external beam accelerated partial breast irradiation: comparison of surrogates for the lumpectomy cavity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008 Feb 1;70(2):619-25. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.08.079. Epub 2007 Dec 31. PMID: 18164869.

- <https://labtestsonline.it/tests/her2>

7) ALLEGATI:

7.1) RINGRAZIAMENTI:

Mi è doveroso dedicare questo spazio della mia tesi alle persone che hanno contribuito, con il loro instancabile supporto, alla realizzazione della stessa.

In primis, un ringraziamento speciale al mio relatore, il Dott. Valenti, per la sua pazienza, per i suoi consigli e per le conoscenze trasmesse durante tutto il percorso di stesura dell'elaborato.

Grazie anche alla mia correlatrice, la Dott.ssa Liliana Balardi, per avermi suggerito puntualmente le giuste modifiche da apportare alla mia tesi.

Ringrazio tutto il personale della fisica sanitaria per l'immensa disponibilità; un grazie particolare va al Dott. Marco Parisotto il quale mi ha dato utilissimi suggerimenti per condurre al meglio le mie ricerche.

Ringrazio di cuore i miei genitori per avermi sempre sostenuto e per avermi permesso di portare a termine gli studi universitari.

Ringrazio la mia fidanzata Francesca per avermi supportato fin dal primo giorno.

Infine, dedico questa tesi a me stesso, ai miei sacrifici e alla mia tenacia che mi hanno permesso di arrivare fin qui.