

INTRODUZIONE

La radioterapia adiuvante (o postoperatoria) è, ormai da tempo, uno standard nella cura delle neoplasie mammarie; tale terapia viene eseguita con lo scopo di migliorare il controllo locale del tumore e aumentare la sopravvivenza delle pazienti, riducendo sensibilmente il rischio di recidiva.

La realizzazione di un piano di trattamento con tecnica VMAT, sfruttando il processo di pianificazione inversa, consente di ottenere distribuzioni di dose omogenee e conformi sul target risparmiando gli organi/tessuti sani vicini al volume bersaglio.

Durante il trattamento radioterapico il movimento del torace dovuto alla respirazione della paziente e l'eventuale edema da infiammazione attinica (con conseguente aumento di volume della ghiandola mammaria) possono produrre una non corretta distribuzione di dose nel target. Per ridurre al minimo l'effetto dosimetrico delle deformazioni tissutali, nella realizzazione di un piano di trattamento, sfruttando determinati software dedicati, è possibile utilizzare un bolus virtuale ed estendere il volume bersaglio esternamente alla superficie della paziente.

Lo scopo di questo lavoro di tesi è quello di valutare lo spessore più adeguato del bolus virtuale che consenta di ottenere una distribuzione di dose accettabile in corso di trattamento anche nel caso in cui si verifichi un aumento delle dimensioni della ghiandola mammaria. Considerando cinque pazienti che presentano differenti volumi dei target (contornati dagli specialisti in Radioterapia) si cerca di definire una strategia di pianificazione univoca che conduca a dei risultati accettabili durante tutto il trattamento.

Entrando più in dettaglio, nel primo capitolo di questo lavoro di tesi, si descrivono i principi generali della Radioterapia della mammella; partendo da alcuni dati epidemiologici si evidenzia il ruolo del trattamento radiante nella gestione del carcinoma della mammella. Vengono sottolineati, quindi, i vantaggi dell'ipofrazionamento (caratterizzato dalla somministrazione di 40,05 Gy in 15 frazioni con frazionamento giornaliero di 2,67 Gy) e le diverse fasi che costituiscono il percorso delle pazienti sottoposte a Radioterapia. L'attenzione si focalizza quindi sulla descrizione dei volumi target e degli organi a rischio,

individuati dallo specialista in Radioterapia, e sulle differenti tecniche di trattamento (3D-Conformazionale e VMAT).

Il capitolo si conclude illustrando il razionale di questo studio cioè la necessità di introdurre, in fase di pianificazione, un margine esterno alla paziente identificato come bolus virtuale.

Nel secondo capitolo vengono descritti, in dettaglio, i metodi con cui è stato condotto questo lavoro di tesi e i principali strumenti impiegati come, ad esempio, il software per la pianificazione del trattamento radioterapico. Particolare attenzione è dedicata alla spiegazione dei processi di selezione delle pazienti, di creazione del bolus virtuale e di impostazione dei piani di trattamento. L'accettabilità degli stessi piani, per quanto riguarda questa tesi, è valutata facendo riferimento ad alcuni criteri dosimetrici stabiliti presso la S.O.D. di Radioterapia dell'Azienda Ospedaliero Universitaria delle Marche.

Il terzo capitolo è interamente dedicato all'esposizione dei più rilevanti risultati ottenuti in questo lavoro di tesi. Inizialmente si illustra lo studio condotto su una singola paziente con diversi spessori di bolus virtuale. Successivamente si analizza l'eventuale variabilità dei dati ottenuti in funzione dei volumi differenti dei target di cinque pazienti. Infine, ottimizzando il piano senza bolus virtuale, si cerca di valutare l'impatto dosimetrico che si avrebbe qualora la ghiandola mammaria aumentasse di volume durante la Radioterapia.

L'ultimo capitolo fornisce l'occasione per analizzare e commentare i dati più significativi di tutto il lavoro svolto esplicitando quale spessore di bolus virtuale è il più indicato per essere impiegato nella realizzazione dei piani di trattamento per neoplasia mammaria.

INDICE

INTRODUZIONE

1.PRINCIPI DI RADIOTERAPIA DELLA MAMMELLA	1
1.1 TERAPIA DELLE NEOPLASIE MAMMARIE	2
1.2 TRATTAMENTO IPOFRAZIONATO DELLA MAMMELLA	4
1.3 IL PERCORSO RADIOTERAPICO	5
1.4 DEFINIZIONE DEI VOLUMI RADIOTERAPICI	7
1.4.1 TARGET	7
1.4.2 ORGANI A RISCHIO	9
1.5 TECNICHE DI RADIOTERAPIA	10
1.5.1 3D-CONFORMAZIONALE	10
1.5.2 TECNICA VMAT	11
1.6 LA NECESSITÀ DI UN MARGINE ESTERNO ALLA MAMMELLA	12
1.7 BOLUS VIRTUALE	14
2.MATERIALI E METODI.....	15
2.1 SELEZIONE PAZIENTI	15
2.2 ACCELERATORE LINEARE E SOFTWARE DI PIANIFICAZIONE	16
2.3 CREAZIONE DEL BOLUS VIRTUALE E DEI VOLUMI DI SUPPORTO ALLA PIANIFICAZIONE	18
2.4 PIANIFICAZIONE DEL TRATTAMENTO	21
2.5 CRITERI DI ACCETTABILITÀ DEL PIANO DI TRATTAMENTO	24
2.6 CRITERI DI VALUTAZIONE DEL BOLUS VIRTUALE	25
3.RISULTATI	27
3.1 OTTIMIZZAZIONE DI UN PIANO DI TRATTAMENTO CON DIVERSI SPESSORI DI VB. 27	
3.2 RISULTATI OTTENUTI PER LE PAZIENTI SELEZIONATE	31
3.3 CONSIDERAZIONI SU PIANI OTTIMIZZATI SENZA BOLUS VIRTUALE	33
4.CONCLUSIONI.....	36
ACRONIMI	37
BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA	38

1.PRINCIPI DI RADIOTERAPIA DELLA MAMMELLA

Il carcinoma della mammella è la patologia tumorale più diffusa tra le donne e, tra queste, rappresenta la principale causa di morte per tumore.

I dati epidemiologici sottolineano che, nonostante il tasso di mortalità per neoplasia mammaria, dall'inizio degli anni '90, sia gradualmente diminuito (soprattutto grazie ai progressi nella diagnosi e nel trattamento), l'incidenza e la prevalenza di questa patologia sono in continuo aumento. Tale crescita è dovuta, principalmente, alla diagnosi precoce e all'allungamento della durata media della vita; inoltre, la diffusione di programmi di screening ha prodotto un aumento dell'individuazione di neoplasie mammarie in stadio iniziale. [1]

Secondo i dati riportati nel report "I numeri del cancro in Italia 2020" pubblicato dall'Associazione italiana registri tumori (AIRTUM) e dall'Associazione italiana di oncologia medica (AIOM), la neoplasia al seno rimane il tumore più diffuso in Italia. Con 54.976 nuove diagnosi in un solo anno, questa neoplasia rappresenta il 30,3% di tutti i tumori che colpiscono le donne e il 14,6% di tutte le neoplasie diagnosticate in Italia. [2]

Oggi, rispetto al passato, grazie alle nuove possibilità di cura, la sopravvivenza delle pazienti affette da carcinoma mammario è notevolmente aumentata. Il tasso di sopravvivenza, comunque, non è lo stesso per tutti i tipi di carcinoma della mammella, ma dipende in generale, dallo stadio, dal grado, dalle sue caratteristiche di aggressività e dall'espressione di specifici recettori ormonali che rendono possibile praticare terapie specifiche. Il tumore in situ, presenta una sopravvivenza superiore al 98% nelle donne sottoposte a idoneo trattamento ma queste percentuali di sopravvivenza scendono sensibilmente negli stadi più avanzati. [3]

È fondamentale che la valutazione dei singoli casi clinici sia effettuata collegialmente da team multidisciplinari composti prevalentemente da specialisti nelle seguenti discipline: radiologia, chirurgia, fisica medica, senologia, anatomia patologica, radioterapia oncologica e oncologia medica. Insieme, queste figure

professionali decidono la strada migliore da seguire valutando a 360° la situazione clinica di ogni paziente.

1.1 TERAPIA DELLE NEOPLASIE MAMMARIE

Le opzioni terapeutiche per il trattamento del tumore al seno dipendono da molti fattori che includono principalmente la grandezza, la tipologia, la localizzazione e il rischio di estendersi ad altri tessuti sani del corpo.

È importante conoscere la “stadiazione” della neoplasia mammaria in base al sistema di classificazione TNM (Tumor Nodes Metastasis) per fare una valutazione terapeutica e prognostica:

- **T**: indica l'estensione del tumore primitivo (cioè quello iniziale);
- **N**: indica l'interessamento o meno dei linfonodi (cioè se il tumore è arrivato ai linfonodi);
- **M**: indica la presenza o meno di metastasi (cioè se il tumore ha raggiunto altri organi rispetto a quello dove è “nato”).

Ogni lettera viene fatta seguire da un numero e/o lettera e/o sigla (Fig.1) che indicano la gravità relativa a ogni singolo parametro. [4]

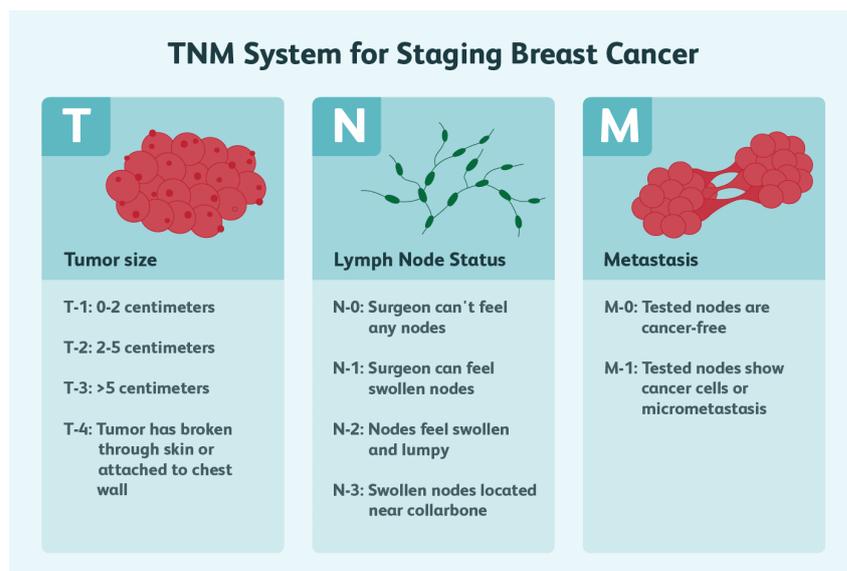


Fig. 1: Classificazione TNM.

Le terapie più comunemente utilizzate per la gestione delle neoplasie mammarie sono: il trattamento chirurgico, chemioterapico e radioterapico.

La chirurgia è spesso il primo passo nel trattamento del tumore al seno. Le opzioni chirurgiche includono:

- **Mastectomia:** Rimozione completa del seno malato.
- **Lumpectomia (o quadrantectomia):** Rimozione del tumore e di una piccola quantità di tessuto circostante (margini) con il mantenimento del seno.

Spesso questi interventi chirurgici possono essere accompagnati dalla biopsia del linfonodo sentinella e, se necessario, dall'asportazione dei linfonodi ascellari.

Solitamente si cerca di ricorrere alla chirurgia conservativa, ovvero a interventi chirurgici che mirano a “salvare” il seno, rimuovendo esclusivamente la zona in cui si trova la lesione. Questa tecnica chiamata anche quadrantectomia consiste nell'asportazione di tutto e solo il tessuto mammario che circonda la neoplasia.

Durante l'intervento, vengono posizionate delle clips metalliche fondamentali per una corretta pianificazione del trattamento radioterapico post-chirurgico.

A volte, però, è necessario asportare l'intera ghiandola mammaria e, in questo caso, si parla di mastectomia.

La chemioterapia consiste nella somministrazione di sostanze chimiche al fine di eliminare le cellule tumorali e/o impedirne la proliferazione; per quanto riguarda il carcinoma della mammella, questo tipo di terapia non sempre è necessario e viene prescritto solo dopo una valutazione personalizzata delle caratteristiche di ogni singolo caso. La chemioterapia può essere utilizzata in diversi scenari, tra cui pre-intervento chirurgico (chemioterapia neoadiuvante) per ridurre le dimensioni del tumore o post intervento chirurgico (chemioterapia adiuvante) per eliminare eventuali cellule cancerogene residue o in presenza di metastasi (chemioterapia per il cancro al seno metastatico). Talvolta la chemioterapia viene somministrata in combinazione con altri trattamenti come, ad esempio, la chirurgia e la radioterapia.

La radioterapia è una tecnica medico/chirurgica che prevede l'utilizzo di radiazioni ionizzanti, in particolare onde elettromagnetiche (raggi X) con un'energia tale da ionizzare gli atomi che costituiscono la materia. Questo tipo di

terapia prevede la somministrazione di una dose adeguata sull'intera mammella (dopo quadrantectomia), o sulla parete toracica (dopo mastectomia), con lo scopo di ridurre il rischio di recidive locali.

Il principio cardine di questa tecnica è il seguente: irradiando le cellule tumorali con un fascio conformato di radiazioni ionizzanti se ne danneggia il DNA e se ne blocca la crescita e/o la divisione.

La chirurgia conservativa del seno seguita da radioterapia adiuvante, inoltre, produce una sopravvivenza equivalente e un controllo locale analogo alla mastectomia e, pertanto, sta diventando un'opzione di trattamento, sempre più comune per le donne con tumore al seno in stadio precoce.

1.2 TRATTAMENTO IPOFRAZIONATO DELLA MAMMELLA

Almeno l'80% delle pazienti affette da neoplasia mammaria afferisce ai Centri di Radioterapia italiani. La strategia terapeutica del tumore della mammella è oggi sempre più orientata alla conservazione d'organo, favorendo tecniche chirurgiche meno mutilanti e l'integrazione con la terapia medica e la radioterapia. [1]

L'erogazione con frazionamento convenzionale prevede la somministrazione di 45-50 Gy in 25-28 frazioni per 5 volte a settimana con frazionamento giornaliero di 1,8-2 Gy. Spesso viene somministrata una dose ulteriore chiamata Boost, su una porzione della mammella, di 10-20 Gy per ridurre il rischio di recidiva. [5]

Questo standard è stato con il tempo rivalutato, grazie al miglioramento delle conoscenze radiobiologiche sui tessuti sani e tumorali e sono stati condotti molteplici studi sulla radioterapia ipofrazionata per il trattamento del tumore mammario.

Negli ultimi anni sono stati avviati diversi trial clinici di confronto tra radioterapia convenzionale e ipofrazionata nelle pazienti affette da carcinoma mammario in stadio iniziale e sottoposte a intervento chirurgico di tipo conservativo.

I risultati a 10 anni di follow-up del trial “START” condotto nel Regno Unito hanno confermato una reale equivalenza tra il frazionamento convenzionale e l’ipofrazionamento in termini sia di efficacia che di tossicità, promuovendo quindi l’impiego di una dose maggiore ai 2 Gy per frazione. [6]

Ad oggi, presso la S.O.D. di Radioterapia dell’Azienda Ospedaliero Universitaria delle Marche, il frazionamento più utilizzato nella radioterapia della mammella, prevede la somministrazione di 40,05 Gy in 15 frazioni con frazionamento giornaliero di 2,67 Gy. Questa prescrizione, divenuta ormai lo standard del trattamento radioterapico delle neoplasie mammarie, è la stessa scelta per questo lavoro di tesi. Per completezza, anche nel caso di ipofrazionamento, è possibile erogare una dose Boost a una precisa porzione della mammella, aggiungendo ulteriori 4 frazioni (mantenendo invariata la dose per singola frazione) successivamente alle 15 previste. Qualora si preferisca, inoltre, non dilatare i tempi complessivi della radioterapia, la dose Boost può essere erogata simultaneamente al trattamento principale prescrivendo 48,00 Gy in 15 frazioni alla porzione della mammella selezionata.

La cospicua riduzione del numero di sedute del trattamento ipofrazionato, ha vantaggi notevoli in termini di: tempo, confort e gestione dei possibili effetti collaterali.

Confrontando la durata di un frazionamento standard (25-30 sedute) e di un ipofrazionamento (15-18 sedute), la vita sociale, familiare e lavorativa delle pazienti ne trae sicuramente vantaggio.

1.3 IL PERCORSO RADIOTERAPICO

Il percorso radioterapico è un processo complesso che coinvolge diverse fasi per garantire un trattamento sicuro ed efficace delle pazienti affette da neoplasia della mammella.

In ordine cronologico, il processo si articola in:

1. **Consulto iniziale:** La prima fase coinvolge una consultazione iniziale con uno specialista in radioterapia. Durante questa visita, lo specialista esamina la storia clinica della paziente, (discutendone la diagnosi e le possibilità terapeutiche) e risponde alle domande di quest'ultima. In questa fase viene posta o meno indicazione al trattamento radiante e identificato l'intero percorso della paziente.
2. **Simulazione:** Una volta appurata l'indicazione al trattamento si passa alla fase di simulazione. In questo caso, il tecnico di radiologia medica svolge, sicuramente, un ruolo centrale poiché è suo compito cercare di posizionare la paziente, nel modo più facilmente riproducibile durante il trattamento vero e proprio. A tal proposito possono essere impiegati, se necessari, anche dei sistemi di immobilizzazione, che consentono il posizionamento della paziente in modo da assicurare la corretta ripetibilità del trattamento. Si eseguono, quindi, scansioni di imaging (solitamente TC o risonanza magnetica) che permettono l'individuazione dei volumi corporei da irradiare e degli organi a rischio da tutelare. Il tecnico di radiologia applica dei reperi metallici visibili nella scansione e fondamentali in fase di pianificazione per evidenziare lo 0 TC. Al posto dei reperi, finita la scansione vengono eseguiti dei tatuaggi puntiformi anch'essi fondamentali per garantire una buona riproducibilità del posizionamento durante il periodo di trattamento.
3. **Pianificazione del trattamento:** Basandosi sui dati raccolti durante la simulazione, un team di professionisti sanitari, compresi radioterapisti e fisici medici, pianifica il trattamento radioterapico. Durante questa fase, vengono delineati i volumi radioterapici di interesse, in questo caso CTV (Clinical Target Volume) e PTV (Planning Target Volume). La pianificazione mira a massimizzare la dose di radiazioni sulla zona bersaglio, riducendo al minimo il coinvolgimento dei tessuti sani circostanti. Il fisico medico, in seguito a opportune valutazioni, sceglie la tecnica di erogazione del trattamento più adeguata.

4. **Trattamento radioterapico:** Una volta eseguita la pianificazione, la paziente inizia il periodo di trattamento; questa è la fase che individua il momento di erogazione delle radiazioni ionizzanti. Ad ogni seduta, la paziente viene posizionata dai tecnici di radiologia medica nella stessa posizione e utilizzando gli stessi sistemi di immobilizzazione scelti durante la simulazione. Un'ulteriore verifica del corretto posizionamento della paziente viene eseguita sfruttando l'IGRT: prima dell'erogazione di ogni trattamento si effettuano delle acquisizioni che possono essere in 2D (KV/KV o MV/KV) o in 3D (CBCT). Queste immagini vengono quindi sovrapposte a quelle ricavate dalla TC di simulazione e, qualora l'allineamento non sia ottimale, si effettuano degli spostamenti per riposizionare la paziente in modo corretto.

5. **Fine del trattamento:** Alla fine del trattamento radioterapico, la paziente ha un consulto con lo specialista in radioterapia per discutere i risultati del trattamento stesso e per definire le visite di follow-up. Quest'ultime, eseguite periodicamente dopo il termine delle sedute di radioterapia, sono necessarie per valutare la situazione clinica della paziente nel tempo.

Ogni fase del percorso radioterapico è progettata per garantire la massima efficacia e sicurezza del trattamento.

1.4 DEFINIZIONE DEI VOLUMI RADIOTERAPICI

La fase di pianificazione del trattamento è, sicuramente, il contesto in cui ha origine questo lavoro di tesi. Come già accennato nel precedente paragrafo, durante la pianificazione, lo specialista in Radioterapia, preliminarmente, definisce i volumi di interesse e, in particolare, individua sia i target che gli organi a rischio.

1.4.1 TARGET

I volumi fondamentali, quando si parla di carcinoma mammario, sono:

- **CTV (Clinical Target Volume):** È un volume di tessuto che contiene la massa tumorale (GTV- gross target volume), se presente, e/o i margini microscopici della malattia (malattia subclinica), eventualmente anche solo sospetti. Nel caso di trattamento adiuvante per carcinoma mammario, la neoplasia risulta asportata mediante il trattamento chirurgico. Il CTV, viene delineato, quindi, comprendendo la totalità della ghiandola mammaria fino a 4 mm al di sotto della superficie cutanea. Il CTV deve essere adeguatamente trattato al fine di ottenere l'effetto terapeutico desiderato.
- **PTV (Planning Target Volume):** È un volume individuato come margine dal CTV per tenere in considerazione l'effetto netto di tutte le possibili incertezze geometriche (dovute essenzialmente alla mobilità e alla deformazione degli organi o a variazioni nel posizionamento della paziente) sia intrafraction che interfraction. Si tratta di un concetto geometrico, definito allo scopo di scegliere appropriate dimensioni e posizioni dei fasci di trattamento, al fine di assicurare che la dose prescritta sia effettivamente assorbita nel CTV. Il PTV in superficie viene fatto coincidere con il CTV perché i primi millimetri di tessuto, per motivi legati all'interazione delle radiazioni elettromagnetiche impiegate con la materia, non possono essere coperti con la dose adeguata (Fig. 2).

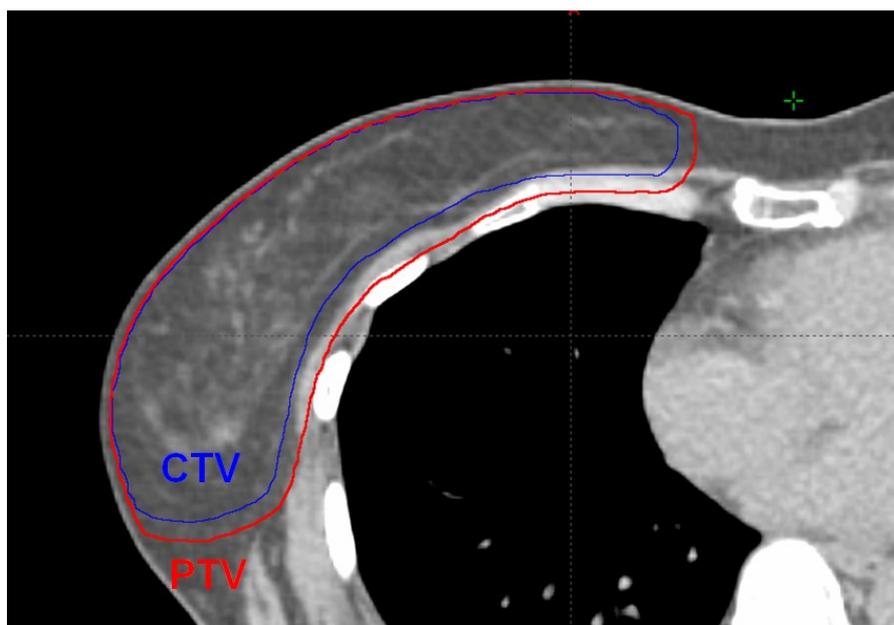


Fig. 2: Esempio di CTV (in blu) e PTV (in rosso) per mammella destra.

1.4.2 ORGANI A RISCHIO

In radioterapia, il concetto di "organo a rischio" si riferisce ad una struttura anatomica all'interno o vicino all'area bersaglio del trattamento radioterapico. Gli organi a rischio sono i tessuti o organi sani, posti in prossimità del volume target, che vanno preservati o protetti durante il trattamento, poiché l'esposizione alla radiazione potrebbe causare danni o effetti collaterali indesiderati.

Determinare i vari organi a rischio è una parte fondamentale del processo di pianificazione del trattamento. Gli specialisti in radioterapia utilizzano immagini diagnostiche come, ad esempio, quelle ottenute in fase di simulazione per identificare con precisione la posizione degli organi a rischio rispetto ai volumi bersaglio. Questo consente loro, insieme con gli specialisti in fisica medica, di creare un piano di trattamento che possa massimizzare la dose al bersaglio, cercando di risparmiare il più possibile i tessuti sani.

Entrando nello specifico, gli organi che dovrebbero essere tenuti maggiormente in considerazione durante la pianificazione del trattamento radioterapico del carcinoma mammario, sono: il cuore, il polmone omolaterale, il polmone controlaterale e la mammella controlaterale (Fig. 3).

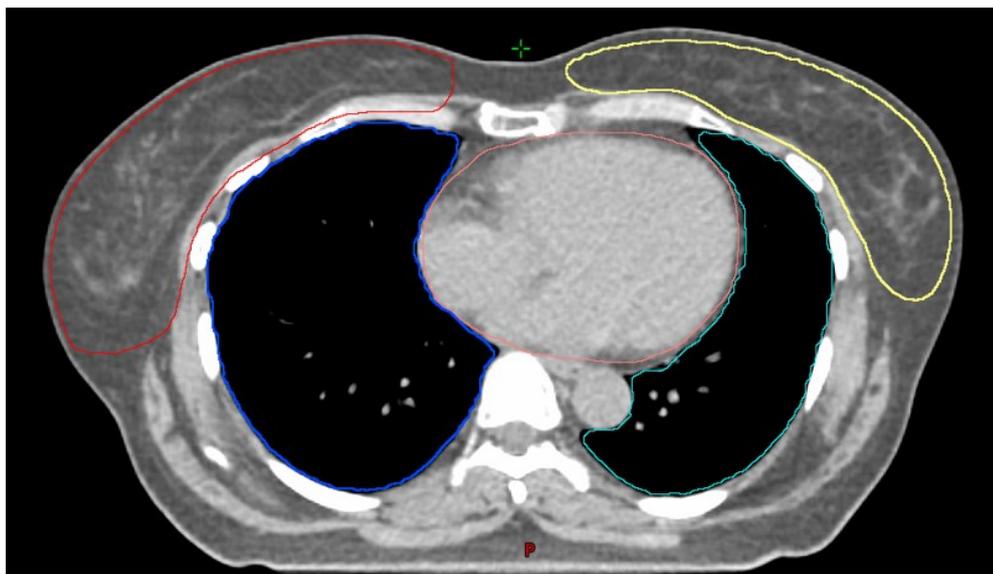


Fig. 3: OAR per mammella destra: polmone omolaterale (in blu), polmone controlaterale (in celeste), mammella controlaterale (in giallo) e cuore (in rosa).

1.5 TECNICHE DI RADIOTERAPIA

Le tecniche di radioterapia più comunemente impiegate nella pianificazione del trattamento delle neoplasie mammarie sono la 3D conformazionale (3D-CRT), che prevede una pianificazione di tipo diretto, e la Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT), che sfrutta la pianificazione inversa.

Ognuna di queste tecniche offre un approccio specifico per l'erogazione del trattamento.

1.5.1 3D-CONFORMAZIONALE

La radioterapia conformazionale tridimensionale (3D-CRT) consiste nell'erogazione di campi multipli di raggi X sull'intera mammella residua, conformati in modo tale da risparmiare il più possibile gli organi a rischio circostanti. Vengono utilizzati fasci di radiazioni adattati alla forma del volume bersaglio in modo da garantire, il risparmio ottimale delle strutture sane a esso contigue (Fig. 4).

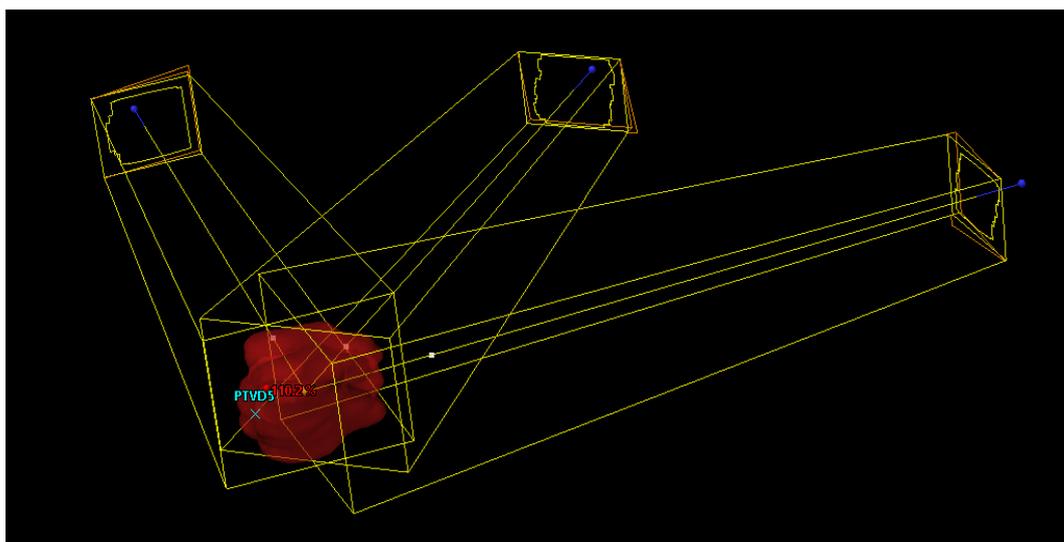


Fig. 4: 3DCRT conformazionale generica.

Un piano di trattamento 3D conformazionale che ha per bersaglio la mammella viene realizzato, solitamente, impostando due fasci contrapposti tangenziali al target; se la copertura del target non è omogenea o, gli organi a rischio prendono troppa dose, possono essere utili ulteriori campi, che permette di uniformare la dose.

La tecnica 3D conformazionale si basa su una “pianificazione diretta”: tramite un processo di try-and-error, viene ricercata la distribuzione di dose ottimale andando a modificare ripetutamente il set-up del piano (ad esempio il numero e l’angolazione dei fasci, la loro energia, la posizione delle lamelle).

1.5.2 TECNICA VMAT

La tecnica VMAT viene eseguita facendo ruotare intorno alla paziente la testata dell’acceleratore lineare durante l’erogazione di raggi X. La fluena di radiazioni sulla paziente viene modulata dal LINAC attraverso la variazione simultanea del collimatore multilamellare (MLC), della velocità angolare della testata e del dose-rate dell’acceleratore (Fig. 5). Un piano di trattamento VMAT che ha per bersaglio la mammella viene realizzato, solitamente, impostando due o più archi, non completi, di rotazione del LINAC.

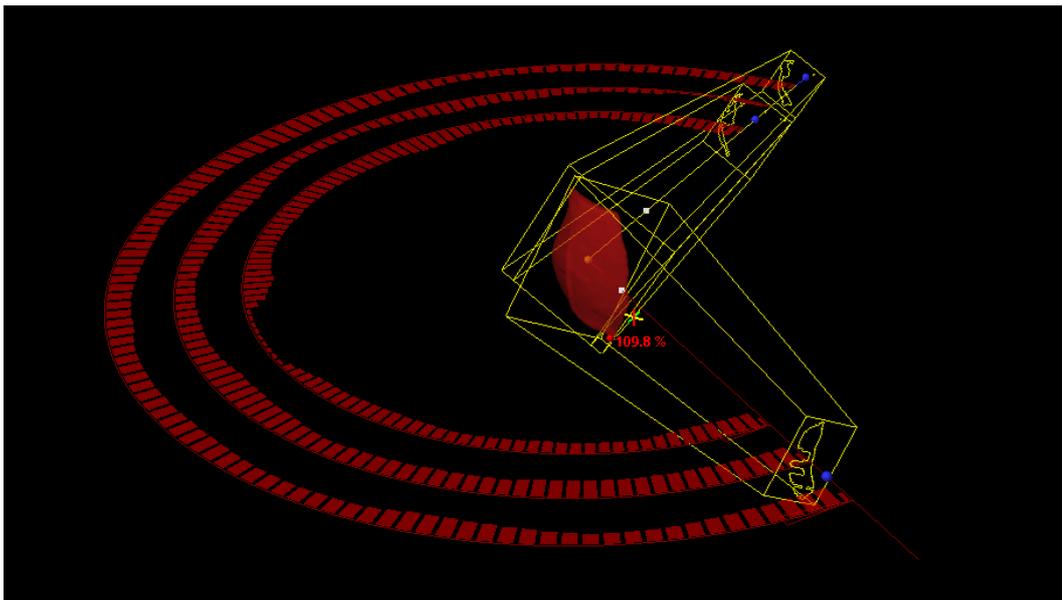


Fig. 5: VMAT con tre archi di trattamento.

I piani così ottenuti sono solitamente caratterizzati da un'ottima conformazione della dose al target (anche nel caso di mammelle voluminose o di bersagli complessi) e da un buon risparmio degli organi a rischio. La tecnica VMAT pur riducendo spesso le dosi massime erogate agli organi a rischio, presenta un aumento sostanziale, rispetto alla tecnica 3D-CRT, delle basse dosi ai tessuti normali circostanti e questo deve essere attentamente valutato per organi come polmoni e cuore.

Questa tecnica si basa su una "pianificazione inversa": partendo da una distribuzione di dose considerata ottimale e clinicamente efficace si individuano i parametri di trattamento (set-up e fluenze dei fasci da erogare) in grado di riprodurla su paziente.

La ricerca della migliore soluzione necessita quindi dell'introduzione di funzioni matematiche di ottimizzazione in grado di collegare l'outcome del trattamento desiderato alle caratteristiche dei fasci radianti utilizzati.

1.6 LA NECESSITÀ DI UN MARGINE ESTERNO ALLA MAMMELLA

Il trattamento radioterapico, sebbene risulti generalmente ben tollerato, può portare a una serie di effetti collaterali convenzionalmente divisi in: acuti (che si manifestano durante il trattamento radioterapico o a pochi mesi dal suo termine) e tardivi (che compaiono dopo alcuni mesi dal termine della radioterapia). Tali eventi indesiderati sono a carico dell'area trattata e variano, principalmente, in base ai volumi di trattamento e alla dose somministrata.

I più frequenti effetti collaterali nell'irradiazione della mammella sono le alterazioni cutanee (che si manifestano in corso di radioterapia e possono consistere nell'eritema, accompagnato o meno da sensazione di prurito e da gonfiore) e l'edema da infiammazione attinica (che può manifestarsi durante il trattamento e consiste in un aumento di volume della mammella dovuto al rallentamento della

circolazione linfatica della zona irradiata e allo stato infiammatorio indotto dalle radiazioni).

Il fatto che la mammella si gonfi durante il trattamento radioterapico può comportare una distribuzione di dose diversa da quella approvata dallo specialista in Radioterapia. Inoltre, anche la normale respirazione della paziente e le eventuali incertezze di posizionamento, possono inficiare la corretta erogazione del trattamento radioterapico.

Uno studio retrospettivo analizza 1731 immagini CBCT (Cone Beam Computed Tomography) acquisite durante il trattamento radioterapico per quantificare l'entità della deformazione della mammella nel corso della terapia valutando la massima espansione del seno (cioè la distanza massima tra la superficie della paziente individuata in TC di simulazione e quella ottenuta con l'imaging quotidiano di posizionamento) per target di volume compreso tra 311 cm³ e 1394 cm³. I risultati, riportati nello studio, evidenziano un valore medio della massima espansione del seno pari a (2,4±2,1) mm con una distribuzione che arriva fino a 15 mm di variazione e che, nel 17% dei casi, mostra espansioni superiori a 5 mm [7].

Utilizzando la tecnica 3D conformazionale è possibile espandere l'apertura dei campi di radiazione, al di fuori della cute, al fine di garantire, in ogni caso, un'adeguata copertura dei target senza creare un danno ulteriore ai tessuti sani.

Per quanto riguarda la tecnica VMAT, raggiungere una copertura adeguata al di fuori della cute, risulta più complicato.

Diversi lavori stimano l'effetto dosimetrico di una variazione delle dimensioni del seno sui piani di trattamento VMAT che non aggiungono un margine in aria del target riportando dei sottodosaggi non trascurabili che arrivano fino al 25% nel caso di discrepanze intorno a 10 mm [8]

Alcuni algoritmi di ottimizzazione hanno la possibilità di aggiungere uno "skin flash" al volume trattato in altri casi, dove questo non è possibile, si può utilizzare un "Bolus Virtuale" durante la realizzazione del piano di trattamento.

1.7 BOLUS VIRTUALE

Nella pianificazione del trattamento radioterapico della mammella, è una pratica ben consolidata, estendere la fluenza della dose oltre il limite del contorno corporeo per tenere in considerazione i piccoli cambiamenti di dimensione e posizione del target a causa della respirazione o di un possibile edema. Un approccio così semplice non è applicabile se la radioterapia con tecnica VMAT non è basata su un'erogazione a fluenza di campo fissa (implementata da RapidArc) [9]

Nel 2011 “Nicolini et. Al.” proposero una strategia chiamata “Pseudo Skin Flash”, utilizzata ormai di routine presso la S.O.D. di Fisica Sanitaria dell’Azienda Ospedaliero Universitaria delle Marche [8].

Nella pratica, si modificano i dati TC originali, aggiungendo un bolus virtuale di un certo spessore al di fuori del margine della cute. Il trattamento radioterapico viene quindi ottimizzato sui dati TC modificati, per poi essere ricalcolato con i dati della TC iniziale.

Lo scopo di questo studio è quello di ricercare lo spessore del bolus virtuale ottimale, confrontando quattro misure principali: 0,5 cm, 1,0 cm, 1,5 cm e 2,0 cm e selezionando diverse pazienti sottoposte a un trattamento radioterapico con tecnica VMAT che presentino differenti volumi della ghiandola mammaria.

2.MATERIALI E METODI

In questo capitolo vengono descritti, in modo dettagliato, i processi e le modalità con cui è stato condotto lo studio; vengono, inoltre, illustrate alcune caratteristiche dei principali software e apparecchiature impiegati.

Questo lavoro di tesi si basa sulla valutazione della qualità dei piani di trattamento che si ottengono considerando differenti spessori di bolus virtuale durante la fase di pianificazione.

Lo studio si è focalizzato sui trattamenti di ghiandole mammarie destre per cercare di limitare il numero di variabili da tenere in considerazione durante l'impostazione del piano di trattamento (nel caso di mammelle sinistre, infatti, gli OAR come il cuore e l'arteria coronaria discendente, data la loro vicinanza al target, influenzano maggiormente la pianificazione, rispetto al caso di mammelle destre).

2.1 SELEZIONE PAZIENTI

Le pazienti candidate per questo studio sono donne con carcinoma della mammella destra, sottoposte a trattamento radioterapico adiuvante (post-operatorio) presso la S.O.D. di Radioterapia dell'Azienda Ospedaliero Universitaria delle Marche.

Valutando il volume del PTV in 15 pazienti trattate da ottobre 2022 ad agosto 2023 si è notata una discreta variabilità delle dimensioni del target (da 363,9 cm³ e 1664,5 cm³). Per questo lavoro di tesi, quindi, sono state selezionate 5 pazienti (riportate in Tab.1 e identificate da un numero progressivo) in modo da avere un campione abbastanza rappresentativo delle diverse grandezze del target (che copra l'intero intervallo di variabilità con un passo di circa 300 cm³).

Valutando le HU medie del PTV delle 5 pazienti selezionate (Tab. 1), si ottiene una media di -74,4 che corrisponde a una densità di 0,92 g/cm³. Il tessuto adiposo secondo l'ICRP 1975 ha una densità media di circa 0,92 g/cm³ con valori compresi tra 0,55 g/cm³ e 1,00 g/cm³[10].

Pazienti	Volume PTV (cm ³)	HU medie del PTV
1	363,9	-53,2
2	599,3	-60,0
3	912,4	-83,3
4	1227,8	-86,3
5	1664,5	-89,3

Tab. 1: Pazienti selezionate per questo lavoro di tesi. Di ognuna vengono riportati i volumi dei PTV espressi in cm³ e le HU medie all'interno dei PTV.

2.2 ACCELERATORE LINEARE E SOFTWARE DI PIANIFICAZIONE

La S.O.D. di Radioterapia dell'Azienda Ospedaliero Universitaria delle Marche dispone di due acceleratori lineari TrueBeam (TB) prodotti da Varian Medical Systems (Fig. 6). Queste apparecchiature oltre ad essere estremamente versatili rappresentano i sistemi più avanzati per la radioterapia oncologica presenti oggi sul mercato.



Fig. 6: Acceleratore lineare True Beam (TB).

L'acceleratore TrueBeam, prevalentemente impiegato per la radioterapia delle neoplasie mammarie, permette di erogare fasci di radiazione X da 10 MV e da 6 MV (dose rate massimo di 600 UM/min) con dimensione massima del campo di 40 cm x 40 cm ed è dotato di un sistema di collimatori mobili e MLC (larghezza delle lamelle di 0,5 cm in una regione interna e di 1 cm nella restante porzione del fascio).

Il LINAC dispone anche di sistemi specifici per l'IGRT che rendono possibile la visualizzazione dell'anatomia della paziente prima di ogni seduta di radioterapia.

Ogni trattamento di radioterapia, viene realizzato utilizzando un TPS (Treatment Planning System) cioè un software che permette di creare e visualizzare il piano radioterapico, a partire dalle immagini TC della paziente.

Per questo lavoro di tesi si è utilizzato, il TPS Eclipse della Varian, aggiornato alla versione 15.6 (Fig. 7). Tale software permette sia di contornare, sulla TC di simulazione della paziente, i volumi necessari alla pianificazione del trattamento sia di individuare la disposizione ottimale dei campi e dei modificatori di campo per produrre il piano di trattamento e restituisce, infine, la distribuzione di dose.



Fig. 7: Interfaccia grafica TPS Eclipse aggiornato alla versione 15.6.

2.3 CREAZIONE DEL BOLUS VIRTUALE E DEI VOLUMI DI SUPPORTO ALLA PIANIFICAZIONE

Il processo di creazione del bolus virtuale avviene seguendo dei passaggi ben definiti. Le fasi di seguito riportate, sono quelle comunemente utilizzate presso la SOD di Fisica Sanitaria dell'AOU delle Marche e vengono seguite scrupolosamente anche per questo lavoro di tesi.

La procedura, che ha origine dal contorno del PTV, delineato dallo specialista in radioterapia sulle immagini della TC di simulazione, si articola nelle seguenti fasi:

1. Si effettua una copia delle immagini TC ottenute in fase di simulazione (a cui è associato un set di strutture contornate) in una nuova TC indicata come TC_VB.
2. Si crea una struttura PTV EXP espandendo il PTV dei dati copiati fino al bordo della struttura BODY (che individua il contorno esterno della paziente) così da comprendere anche la cute della paziente (Fig. 8A).

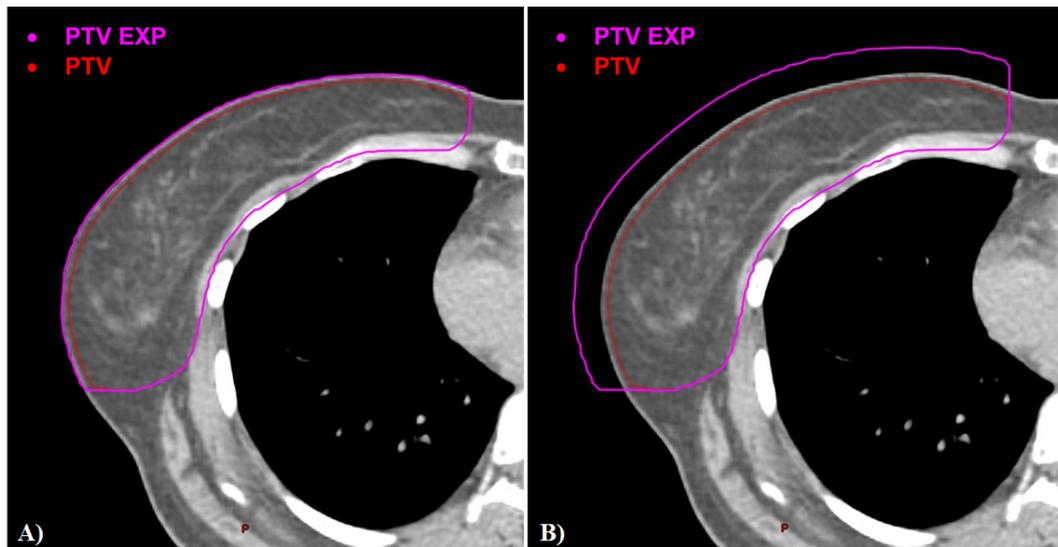


Fig. 8: A) Espansione PTV fino in cute (PTV EXP); B) Espansione PTV EXP 1,0 cm in aria. In entrambe le immagini vengono rappresentati il PTV EXP (in magenta) e il PTV (in rosso).

- Viene creata un'ulteriore espansione del PTV EXP in aria di uno spessore arbitrario e variabile (come riportato in Fig. 8B per espansione di 1,0 cm).
- A questo punto si crea una struttura denominata bolus virtuale (VB) sottraendo dal PTV EXP la struttura BODY e si assegna al nuovo volume creato la densità del tessuto adiposo, riproducendo così la densità del tessuto mammario (Fig. 9A).
- Poiché il TPS Eclipse tiene in considerazione solo le strutture anatomiche comprese all'interno della struttura BODY è necessario unire al BODY anche il bolus virtuale appena definito (Fig. 9B).

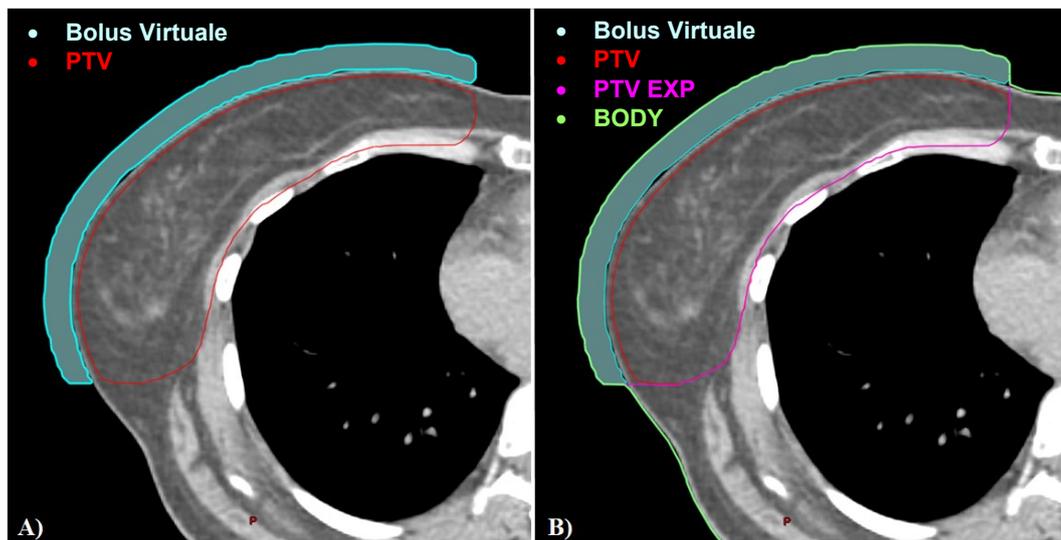


Fig. 9: A) bolus virtuale; B) Espansione del BODY a comprendere il VB. In entrambe sono rappresentati il bolus virtuale (in ciano), il PTV (in rosso) e nella figura B vi sono anche il PTV EXP (in magenta) e il BODY (in verde).

- Si contrae il PTV EXP di 0,4 cm dal nuovo contorno BODY (Fig. 10), riproducendo la modifica effettuata al momento della contornazione dal medico radioterapista (come illustrato nella sezione 1.4.1)

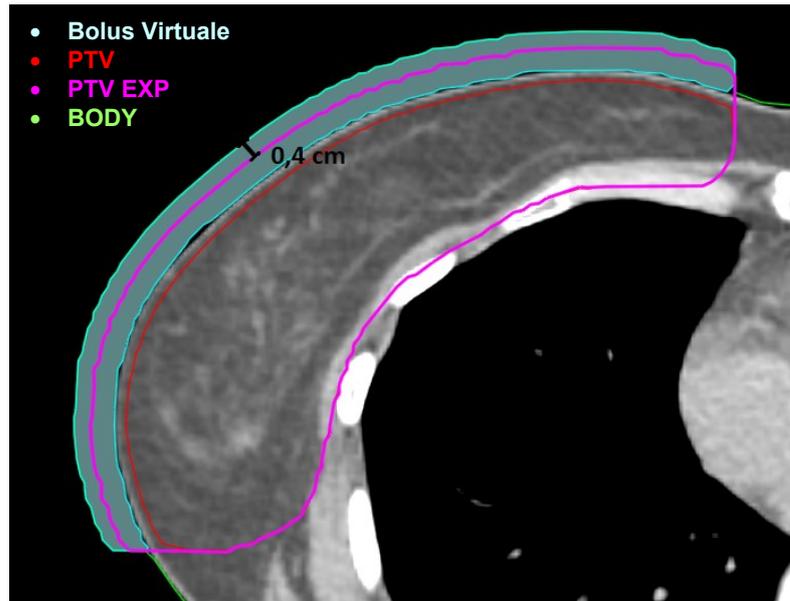


Fig. 10: PTV EXP contratto di 0,4 cm dal contorno BODY.

Tutte le fasi necessarie per la creazione del bolus virtuale vengono seguite, pedissequamente, per ogni spessore oggetto di questo studio (0,5 cm, 1,0 cm, 1,5 cm e 2,0 cm) e per ognuna delle 5 pazienti selezionate.

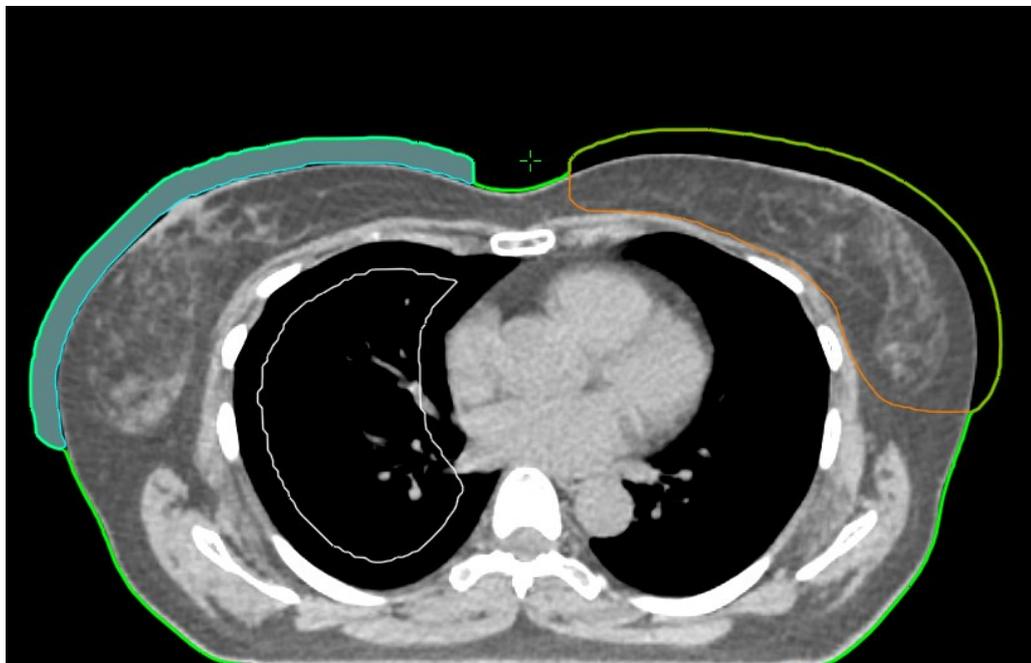


Fig. 11: bolus virtuale (in ciano) e volumi di supporto alla pianificazione: MammSn_EXP (in arancione) e Polmone-1cm (in bianco); il BODY (in verde) deve comprendere sia il VB che il contorno MammSn_EXP.

Oltre al VB, nella nuova TC_VB vengono aggiunte ulteriori strutture di supporto alla pianificazione come la mammella controlaterale espansa (MammSn_EXP) e il polmone omolaterale contratto di 1,0 cm (Polmone-1cm). La prima struttura è creata espandendo il contorno della mammella sinistra di 1,0 cm in aria e andando a unire questo nuovo volume al BODY. La struttura Polmone-1cm viene realizzata restringendo il polmone omolaterale di 1,0 cm in tutte le direzioni (Fig. 11).

In entrambe le TC (sia quella di simulazione che la TC_VB) vengono aggiunte delle strutture, identificate come “support” (che il TPS tiene in considerazione durante la pianificazione pur essendo fuori dal contorno BODY), che modellizzano il lettino e la tavola di trattamento.

2.4 PIANIFICAZIONE DEL TRATTAMENTO

L'impostazione e la realizzazione di un piano di trattamento radioterapico delle neoplasie mammarie è, sicuramente, uno degli aspetti centrali di questo lavoro di tesi. Per le 5 pazienti selezionate vengono creati differenti piani di trattamento con tecnica VMAT.

La realizzazione di ogni singolo piano consta di 2 fasi distinte e sequenziali: la fase di ottimizzazione e la fase di ricalcolo. L'ottimizzazione viene effettuata sfruttando la TC_VB dove sono contornati i target, gli OAR, il VB (con assegnata la densità del tessuto adiposo) e le strutture aggiuntive descritte nel precedente paragrafo. In questa fase si impostano alcuni parametri degli archi di trattamento e si attua una “pianificazione inversa” al fine di individuare le fluenze dei fasci di radiazione che consentono di ottenere, nel modo migliore, la distribuzione di dose impostata come ottimale.

Durante la fase di ricalcolo, il TPS stima la distribuzione di dose, a partire dal piano di trattamento ottenuto al momento dell'ottimizzazione, sulle strutture individuate nella TC di simulazione (dove il VB non è presente).

Di seguito vengono descritti dettagliatamente i passaggi principali della fase di ottimizzazione:

1. Si individua lo 0 TC dove si trovano i reperi radioopachi posizionati sulla paziente in fase di simulazione.
2. Si impostano tre archi (due in senso orario e uno in senso antiorario) con angolo di partenza pari a 181° e angolo di arrivo pari a 60° , utilizzando fotoni da 6 MV e impostando il dose-rate massimo a 600 UM/min. Tutti i piani sono stati ottimizzati impostando le stesse caratteristiche degli archi per non aggiungere ulteriori variabili allo studio. La posizione ottimale dell'isocentro dei tre archi viene individuata in modo automatico dal TPS (Fig. 12).

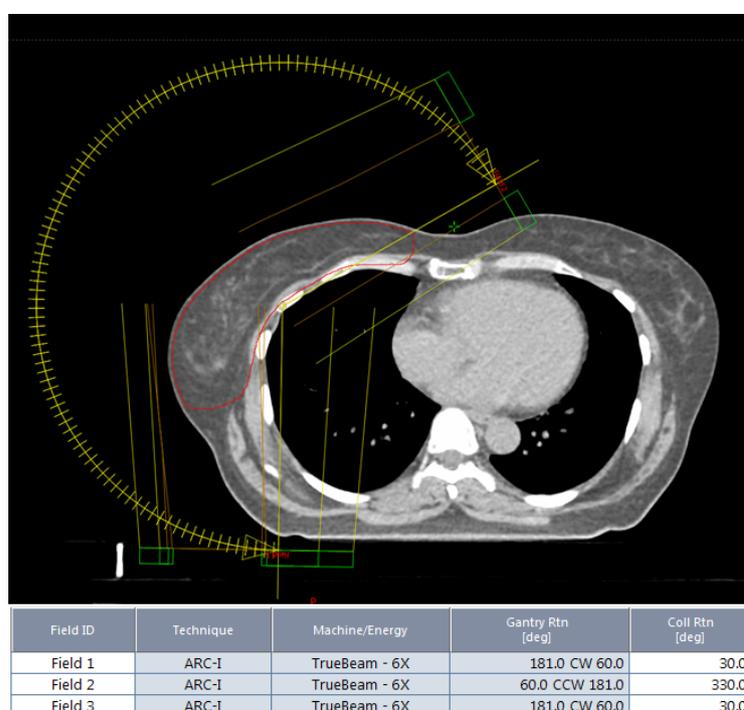


Fig. 12: Impostazioni dei tre archi di trattamento.

3. Si definiscono gli obiettivi di pianificazione relativamente alla dose assorbita dal volume target (in questo caso il PTV EXP) e alla dose tollerata dagli organi a rischio. Agendo sui parametri di ottimizzazione si evita che il fascio radiante intercetti sia la struttura Polmone-1cm (per evitare una dose eccessivamente alta al polmone omolaterale) sia la struttura MammSn_EXP (per evitare una dosimetria non corretta qualora parte della mammella controlaterale venga a trovarsi all'interno del fascio radiante).

Anche in questo caso per tutti i piani sono stati mantenuti gli stessi vincoli di dose e le stesse priorità (strumento utile per definire l'importanza rivestita da ogni organo/tessuto in fase di pianificazione) riportati in Fig.13 al fine di limitare il numero di variabili in gioco.

	ID/Type	cm ³	Vol [%]	Dose[cGy]	Actual Dose [cGy]	Priority	gEUD a	
	PTV EXP	1054.9						
	Upper	0.0	0.0	4005		250		x
	Lower	1054.9	100.0	4005		250		x
	Breast_L	735.9						
	Upper	0.0	0.0	1000		150		x
	Mean			300		150		x
	Heart	572.0						
	Upper	0.0	0.0	2500		150		x
	Upper	114.4	20.0	500		200		x
	Mean			150		200		x
	Lung_L	1025.1						
	Mean			150		100		x
	Lung_R	1174.7						
	Upper	152.7	13.0	1620		250		x
	Upper	293.7	25.0	800		250		x
	Upper	469.9	40.0	250		300		x
	BREAST L E	1093.7						
	Polmone-1ci	593.2						

Fig. 13: Obiettivi di dose fissati per la “pianificazione inversa”. “Upper” limita la dose in una determinata struttura (ad esempio non più del 20% della struttura “Heart” può ricevere più di 500 cGy); “Lower” definisce il livello di dose desiderato nei target (ad esempio almeno il 100% della struttura PTV EXP deve ricevere 4005 cGy); “Mean” è un vincolo sulla dose media (ad esempio la struttura “Heart” deve ricevere una dose media minore di 150 cGy).

4. La fase di ottimizzazione si conclude con la valutazione della distribuzione di dose all'interno dei tessuti presenti nella TC_VB.

A questo punto viene copiato il piano di trattamento appena creato e, il TPS Eclipse, permette di assegnare una nuova TC e un nuovo set di strutture alla copia

del piano. Si effettua, quindi, un ricalcolo della distribuzione di dose all'interno della nuova TC e si procede alla valutazione del nuovo piano di trattamento.

2.5 CRITERI DI ACCETTABILITÀ DEL PIANO DI TRATTAMENTO

L'accettabilità di un piano di trattamento si basa sulla valutazione di alcuni parametri relativi sia alla copertura dei target sia al rispetto dei limiti di dose degli organi a rischio.

L'istogramma Dose-Volume (DVH) rappresenta graficamente la distribuzione di dose tridimensionale relativa ai volumi bersaglio e agli OAR. Il DVH è comunemente utilizzato come strumento di valutazione del piano di trattamento radioterapico: l'asse orizzontale del DVH riporta la dose espressa in valore assoluto [cGy], oppure in valore relativo [%]; l'asse verticale mostra il volume espresso in valore assoluto [cm³], o in valore relativo [%].

Facendo riferimento ai più recenti lavori presenti in letteratura sul trattamento ipofrazionato della mammella, la S.O.D. di Radioterapia dell'A.O.U. delle Marche, ha individuato alcuni criteri, generali, di valutazione di un piano di trattamento (fermo restando che l'approvazione di ogni trattamento radioterapico vero e proprio è responsabilità dello specialista in radioterapia). La copertura del PTV con la dose di 4005 cGy in 15 frazioni viene considerata: accettabile se il 95% del volume del target è coperto da almeno il 95% della dose di prescrizione ($V_{95\%} \geq 95\%$) e se non più del 2% del volume bersaglio riceve più del 107% della dose di prescrizione ($V_{107\%} \leq 2\%$); ottimale se il 98% del volume del target è coperto da almeno il 95% della dose di prescrizione ($V_{95\%} \geq 98\%$) e se non più di 2 cc del volume bersaglio ricevono più del 107% della dose di prescrizione ($V_{107\%} \leq 2 \text{ cm}^3$).

In generale, la dicitura $V_x \leq y$ deve essere interpretata come: il volume che riceve una dose maggiore o uguale a "x" deve essere inferiore a "y" (se la dose o il volume sono in relativo, le percentuali si riferiscono rispettivamente alla dose di prescrizione e al volume totale dell'organo/tessuto).

Per quanto riguarda gli organi a rischio di interesse per questo studio, un piano viene generalmente giudicato: ottimale, se tutti gli obiettivi di ottimizzazione sono raggiunti, accettabile se sono rispettati i vincoli di dose (Tab. 2).

OAR	VINCOLI DI DOSE	OBBIETTIVI DI OTTIMIZZAZIONE
Cuore per mammella Dx	Dose media ≤ 5 Gy	Dose media ≤ 3 Gy
Polmone omolaterale	V16 $\leq 20\%$ V8 $\leq 40\%$ V4 $\leq 55\%$	V16 $\leq 15\%$ V8 $\leq 35\%$ V4 $\leq 50\%$
Polmone controlaterale	V5 $\leq 40\%$ Dose media ≤ 8 Gy	V5 $\leq 35\%$ Dose media ≤ 6 Gy
Mammella controlaterale	Dose media ≤ 6 Gy	Dose media ≤ 3 Gy

Tab. 2: Vincoli di dose e obiettivi di ottimizzazione per i principali organi a rischio

La copertura del target e il rispetto di tutti i vincoli di dose e obiettivi di ottimizzazione relativi ai differenti OAR appena illustrati, vengono valutati nel piano ottenuto in seguito al ricalcolo della distribuzione di dose dopo la fase di ottimizzazione.

Ovviamente si ribadisce che l'approvazione vera e propria di ogni piano di trattamento radioterapico è compito esclusivo degli specialisti in radioterapia.

2.6 CRITERI DI VALUTAZIONE DEL BOLUS VIRTUALE

Questo lavoro di tesi necessita di una fase preliminare in cui vengono definiti i criteri e i parametri essenziali (illustrati nei paragrafi precedenti) per la realizzazione di un piano di trattamento con tecnica VMAT.

Inizialmente, la modalità di pianificazione scelta, viene applicata al caso della paziente che presenta un volume del PTV (contornato dallo specialista in radioterapia) intermedio tra quelle selezionate.

Vengono create 4 diverse copie della TC di simulazione e, in ciascuna, viene realizzata una struttura denominata bolus virtuale di spessore differente (0,5 cm, 1,0 cm, 1,5 cm e 2,0 cm), a cui è assegnata la densità del tessuto adiposo.

Si ottimizza quindi un piano di trattamento in ognuna delle TC e, dopo aver verificato, dal punto di vista dosimetrico, il rispetto dei criteri di accettabilità scelti, si procede al ricalcolo del piano stesso sulla TC di simulazione. Le distribuzioni di dose così ottenute non necessariamente producono dei risultati in linea con quanto riportato nel paragrafo 2.5.

Estendendo lo studio a tutte le pazienti selezionate si cerca di valutare il massimo spessore del bolus virtuale che consente di ottenere, in fase di ricalcolo, un piano di trattamento che rispetti tutti i criteri di accettabilità, indipendentemente dal volume del PTV contornato sulla TC di simulazione. Così facendo è possibile definire una strategia di pianificazione, ripetibile e implementabile nella routine lavorativa, che produca dei risultati conformi ai criteri stabiliti e che garantisca una copertura del target ottimale durante tutto il trattamento radioterapico; un'ulteriore personalizzazione del bolus virtuale aumenterebbe notevolmente i tempi di pianificazione e non sarebbe funzionale per l'attività clinica.

Selezionare quindi il massimo spessore di bolus virtuale (compatibile con delle distribuzioni di dose accettabili in fase di ricalcolo) implica, infatti, la possibilità di erogare un trattamento adeguato, durante tutte le sedute di radioterapia, per un ampio numero di pazienti.

L'ulteriore verifica della necessità di un margine esterno al PTV viene effettuata ottimizzando il piano senza bolus virtuale e valutando l'impatto dosimetrico che si avrebbe qualora la ghiandola mammaria aumentasse di volume durante la radioterapia.

3.RISULTATI

In questo capitolo vengono illustrati, in modo dettagliato, i risultati ottenuti durante il lavoro di tesi (considerando le cinque pazienti selezionate), sfruttando le metodologie esposte nel capitolo 2.

In prima istanza vengono proposti i dati ricavati dallo studio condotto su una singola paziente, utilizzando, in fase di ottimizzazione, i quattro spessori selezionati (0,5 cm, 1,0 cm; 1,5 cm e 2,0 cm) di bolus virtuale e andando poi a ricalcolare ogni singolo piano.

Successivamente, questo studio viene esteso per comprendere ognuna delle 5 pazienti selezionate, al fine di confrontare l'eventuale variabilità dei dati ottenuti in funzione del volume del PTV contornato dallo specialista in Radioterapia.

La copertura del target viene valutata attraverso la V95% e la V107%. Sono inoltre riportati i valori relativi agli OAR di interesse, seguendo le indicazioni per i limiti di dose utilizzate presso la S.O.D. di Radioterapia dell'Azienda Ospedaliero Universitaria delle Marche.

Infine viene seguito il procedimento inverso, andando a valutare i risultati ottenuti ottimizzando il piano senza bolus virtuale per poi essere ricalcolato con la presenza di quest'ultimo.

3.1 OTTIMIZZAZIONE DI UN PIANO DI TRATTAMENTO CON DIVERSI SPESSORI DI VB

Questo studio è stato condotto, in una prima fase, considerando la paziente che presenta un volume di PTV intermedio tra le 5 pazienti selezionate (paziente N.3).

Si è ottimizzato un piano di trattamento per ognuno dei 4 spessori di bolus virtuale considerati eseguendo poi il ricalcolo di ogni singolo piano (sulla TC di simulazione).

In Fig. 14 vengono riportate le distribuzioni di dose che si ottengono in fase di ottimizzazione e successivamente al ricalcolo per i differenti spessori di VB.

OTTIMIZZAZIONE

RICALCOLO

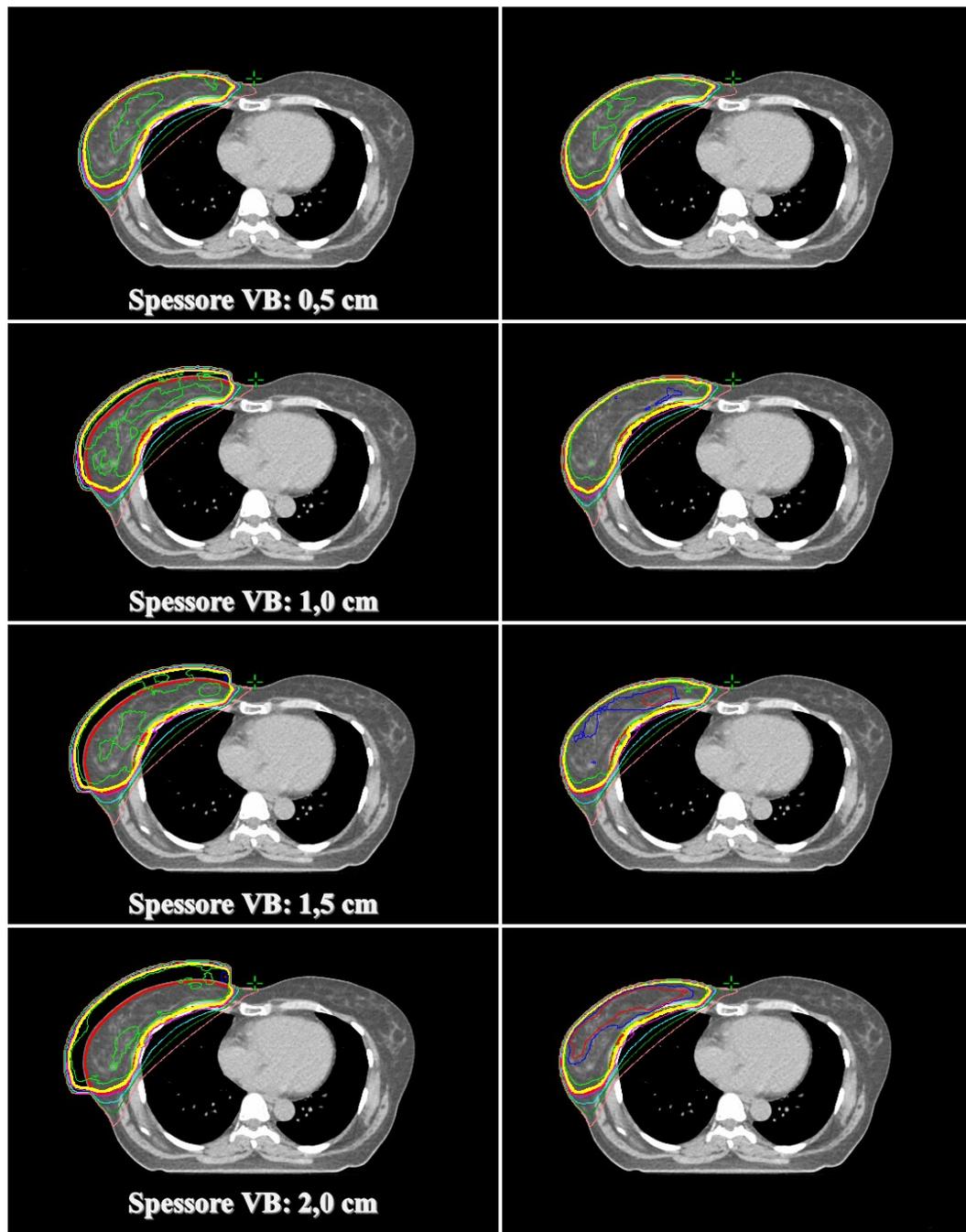


Fig. 14: Distribuzioni di dose ottenute in fase di ottimizzazione (per i differenti spessori di VB) e di ricalcolo. Sono riportate le seguenti isodosi: 50% (rosa), 70% (verde scuro), 80% (ciano), 90% (magenta), 95% (giallo), 100% (verde chiaro), 105% (blu) e 107% (rosso) della dose di prescrizione.

Come si può notare dalle immagini, in fase di ottimizzazione, le curve di isodosi si estendono anche al di fuori della superficie della paziente perché, come più volte

ribadito, in questa fase, all'interno della struttura BODY è presente il bolus virtuale con assegnata la densità del tessuto adiposo.

Le immagini mostrano che, all'aumentare dello spessore di bolus virtuale, impostato durante la creazione del piano di trattamento sulla TC_VB, si ha un incremento del sovradosaggio nel PTV al momento del ricalcolo.

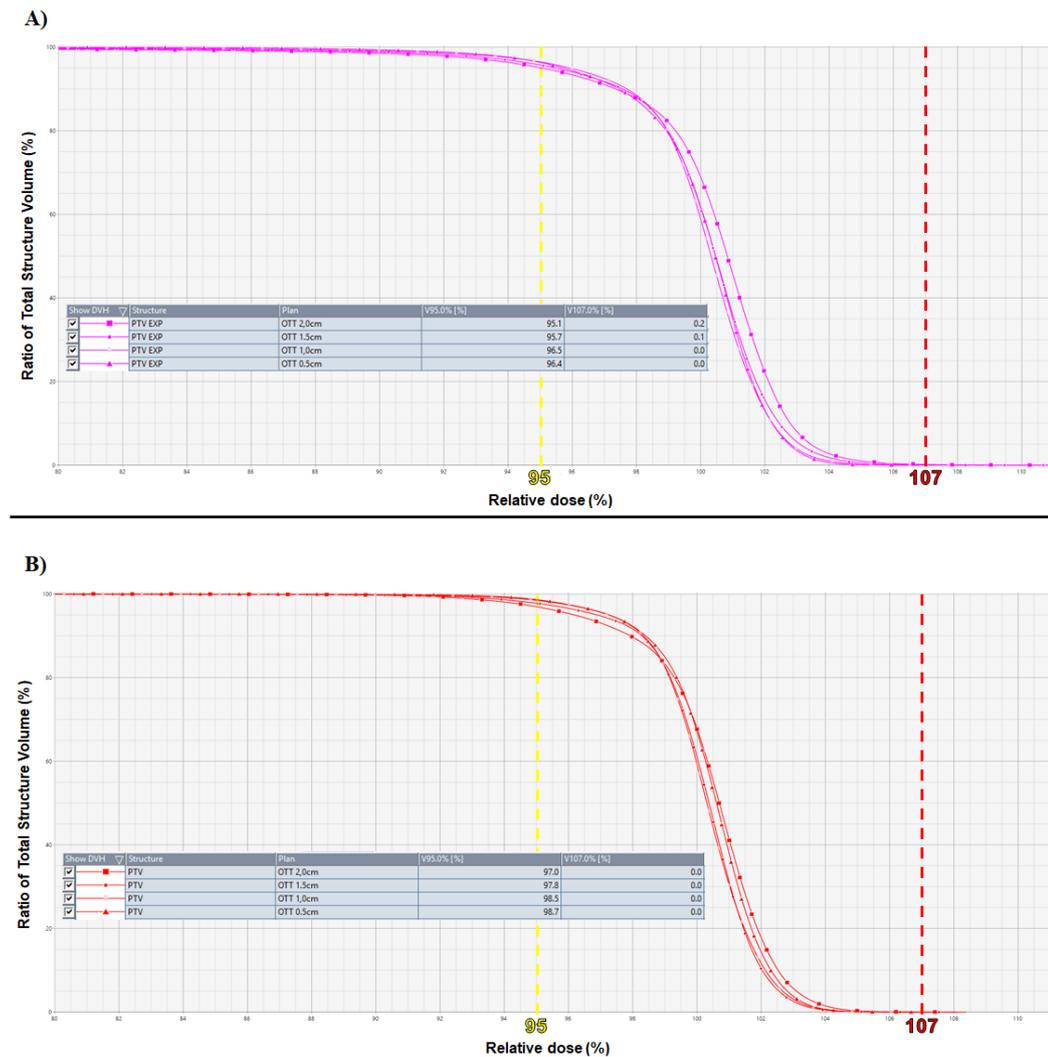


Fig. 15: DVH ottenuti in fase di ottimizzazione con i 4 spessori di bolus virtuale relativi al PTV EXP (Fig. 15A) e al PTV (Fig. 15B). I criteri di accettabilità sono sempre rispettati.

I DVH riportati in Fig. 15 evidenziano come, in fase di ottimizzazione, sia il PTV EXP che il PTV presentano dei valori di V95% e di V107% che garantiscono il rispetto dei criteri di accettabilità precedentemente illustrati.

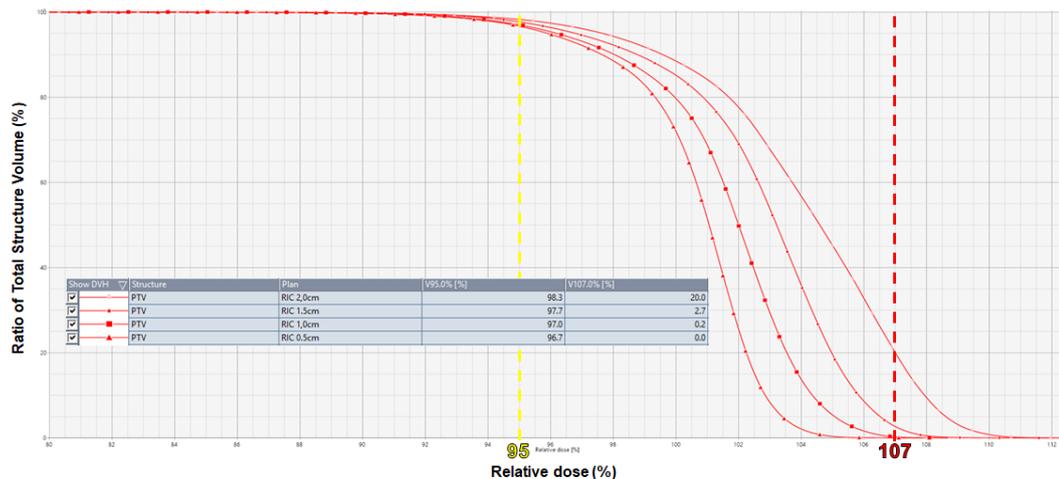


Fig. 16: DVH ottenuto in fase di ricalcolo con i 4 spessori di bolus virtuale relativo al PTV. Per spessori di VB di 1,5 cm e 2,0 cm (impostati in ottimizzazione) i criteri di accettabilità non sono rispettati.

Spostando il focus alla fase del ricalcolo, dal DVH riportato in Fig. 16 si può evincere che la copertura del target risulta comunque sempre adeguata se si valuta la V95%, mentre, per quanto riguarda la V107%, non tutti gli spessori del bolus virtuale forniscono dei risultati che rispettano i criteri di accettabilità del piano di trattamento. Per spessori di VB pari a 2,0 cm e 1,5 cm, infatti, i valori ottenuti di V107% sono sicuramente superiori al 2% del volume del PTV mentre risultano inferiori a 2,0 cm³ per gli spessori di 1,0 cm e 0,5 cm.

I vincoli di dose per gli OAR valutati e riportati in Tab. 3, mostrano risultati ottimali e simili, sia in fase di ottimizzazione che in fase di ricalcolo, per tutti e quattro gli spessori utilizzati. Queste considerazioni giustificano la non necessità di approfondire il rispetto dei vincoli di dose per gli OAR, nel confronto tra le diverse pazienti, fermo restando l'importanza che tutti questi vincoli siano sempre rispettati.

ORGANI A RISCHIO	PARAMETRI VALUTATI	SPESSORE VB							
		2,0 cm		1,5 cm		1,0 cm		0,5 cm	
		OTT	RIC	OTT	RIC	OTT	RIC	OTT	RIC
CUORE	D. MEDIA (Gy)	2,4	2,3	2,4	2,4	2,0	2,0	2,0	2,0
POLMONE OMOLATERALE	V16%	14,3	14,8	14,5	14,9	14,5	14,8	14,7	14,8
	V8%	28,9	28,8	28,5	28,5	28,1	28,0	28,0	28,0
	V4%	42,9	42,0	42,7	41,9	41,9	41,4	41,1	40,9
POLMONE CONTROLATERALE	V5%	29,0	32,8	30,0	32,3	24,2	25,9	20,0	20,9
	D. MEDIA (Gy)	3,6	3,9	3,8	4,1	3,2	3,4	3,0	3,1
MAMMELLA CONTROLATERALE	D. MEDIA (Gy)	4,2	5,2	4,5	3,0	4,5	4,8	3,9	4,0

Tab. 3: Vincoli di dose per gli OAR valutati in fase di ottimizzazione (OTT) e ricalcolo (RIC)

3.2 RISULTATI OTTENUTI PER LE PAZIENTI SELEZIONATE

Lo stesso metodo di analisi, presentato nel paragrafo 3.1, viene utilizzato per confrontare alcuni parametri relativi alla copertura del PTV (V95% e V107%) ottenuti ottimizzando il piano sulla TC_VB e ricalcolando lo stesso sulla TC di simulazione per tutte le 5 pazienti selezionate.

I valori relativi ai vincoli di dose per gli OAR, seppur sempre rispettati, non vengono riportati in questo paragrafo, in quanto, come precedentemente evidenziato in Tab. 3, indipendentemente dallo spessore del VB, non variano sensibilmente al momento del ricalcolo.

Lo scopo della successiva analisi è quello di valutare il massimo spessore di bolus virtuale che consenta di ottenere dei piani accettabili (sia in ottimizzazione che nella fase di ricalcolo), considerando un ampio intervallo di volumi differenti del PTV.

PAZIENTE	SPESSORE VB							
	2,0 cm		1,5 cm		1,0 cm		0,5 cm	
	OTT	RIC	OTT	RIC	OTT	RIC	OTT	RIC
1	96,2%	99,5%	96,7%	99,3%	97,9%	99,3%	99,2%	99,5%
2	98,6%	99,7%	99,4%	99,6%	99,1%	99,6%	99,4%	99,5%
3	97,0%	98,3%	97,8%	97,7%	98,5%	97,0%	98,7%	96,7%
4	96,1%	97,3%	97,3%	97,8%	98,2%	97,9%	97,9%	97,7%
5	98,8%	99,6%	98,8%	99,6%	99,2%	99,6%	99,7%	99,7%

Tab. 4: V95% del PTV valutata per differenti spessori del bolus virtuale impostati in fase di ottimizzazione. Tutti i dati mostrano il rispetto del criterio di accettabilità ($V95\% \geq 95\%$).

In questo caso, confrontando le diverse pazienti e valutando esclusivamente la V95% del PTV (Tab. 4), i valori ottenuti, sia in fase di ottimizzazione che in quella di ricalcolo, sono sempre accettabili.

Lo stesso discorso non vale per la V107% del PTV, in quanto, come mostrato in Tab. 5, in fase di ottimizzazione tutti i piani creati garantiscono dei valori accettabili ma, andando a ricalcolare i piani sui dati della TC di simulazione, non tutti gli spessori utilizzati forniscono una copertura adeguata.

Per spessori di 2,0 cm e 1,5 cm i valori ottenuti non possono essere considerati sempre accettabili in quanto sono spesso superiori al 2% del PTV; per gli spessori di 1,0 cm e 0,5 cm, tutte e cinque le pazienti mostrano risultati accettabili.

PAZIENTE	SPESSORE VB							
	2,0 cm		1,5 cm		1,0 cm		0,5 cm	
	OTT	RIC	OTT	RIC	OTT	RIC	OTT	RIC
1	0,0%	16,7%	0,0%	1,5%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
2	0,0%	17,5%	0,0%	2,4%	0,0%	0,1%	0,0%	0,0%
3	0,0%	20,0%	0,0%	2,7%	0,0%	0,2%	0,0%	0,0%
4	0,1%	15,7%	0,1%	5,9%	0,0%	1,6%	0,0%	0,0%
5	0,0%	23,8%	0,0%	6,3%	0,0%	0,8%	0,0%	0,0%

Tab. 5: V107% del PTV valutata per differenti spessori del VB impostati in ottimizzazione. I dati con fondo rosso non rispettano il criterio di accettabilità ($V107\% \geq 2\%$).

Per quanto descritto, la V107% risulta il parametro più influente nella decisione dello spessore di bolus virtuale utilizzabile indipendentemente dal volume del PTV contornato sulla TC di simulazione.

Il grafico in Fig.17 serve ad evidenziare, ulteriormente, che lo spessore di VB pari a 1,0 cm è quello più indicato poiché consente di ottenere piani accettabili, sia in fase di ottimizzazione che in fase di ricalcolo, in un ampio intervallo di volumi dei PTV contornati sulla TC di simulazione.

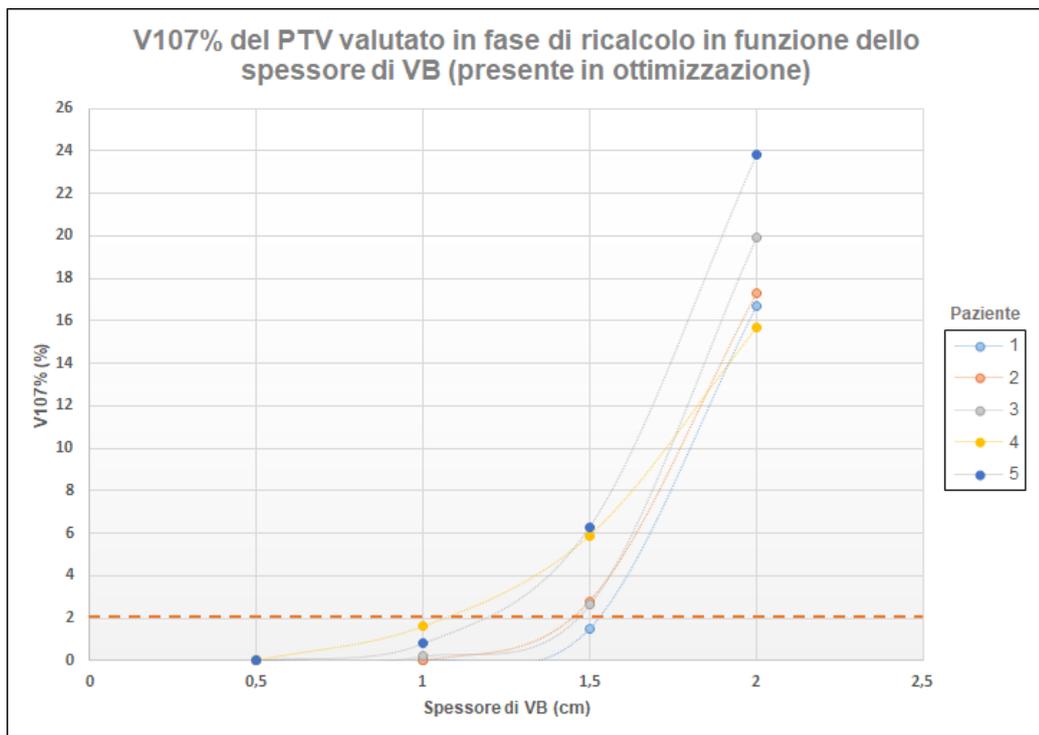


Fig. 17: V107% del PTV per ogni paziente selezionata, valutato in fase di ricalcolo in funzione dello spessore di VB impostato in ottimizzazione.

3.3 CONSIDERAZIONI SU PIANI OTTIMIZZATI SENZA BOLUS VIRTUALE

Si analizza ora l'impatto dosimetrico che si avrebbe, per quanto riguarda la corretta copertura del PTV, qualora si decida di realizzare un trattamento radioterapico di

neoplasia della mammella con tecnica VMAT (sfruttando il TPS Eclipse) senza l'utilizzo del bolus virtuale.

Tale valutazione è condotta ottimizzando il piano di trattamento sul target contornato nella TC di simulazione e ricalcolando, il medesimo piano, sulla TC_VB. Lo scopo è quello di stimare l'effettiva necessità dell'impiego del bolus virtuale al variare del volume del PTV (considerando quindi le 5 pazienti selezionate) qualora quest'ultimo si espanda di 0,5 cm verso l'esterno, durante le sedute di radioterapia.

L'ottimizzare il piano senza il VB, direttamente sul target contornato dallo specialista in Radioterapia sulla TC di simulazione, consente di ottenere un eccellente risultato per quanto riguarda la distribuzione di dose sul PTV (migliore rispetto a quello che deriva dal ricalcolo del piano ottimizzato con l'impiego del VB) ma, qualora la mammella aumenti di volume durante la terapia, i criteri di accettabilità per il target potrebbero non essere più rispettati.

Valutando alcuni parametri come la V95% e la V107% sia del PTV (ottenuti in fase di ottimizzazione) che del PTV EXP (ottenuti durante il ricalcolo) è possibile stimare l'impatto dosimetrico di un piano di trattamento creato senza tener conto delle possibili variazioni (in corso di terapia) della superficie esterna della mammella.

In Tab. 6 vengono riportati i dati raccolti per tutte le pazienti selezionate nello studio:

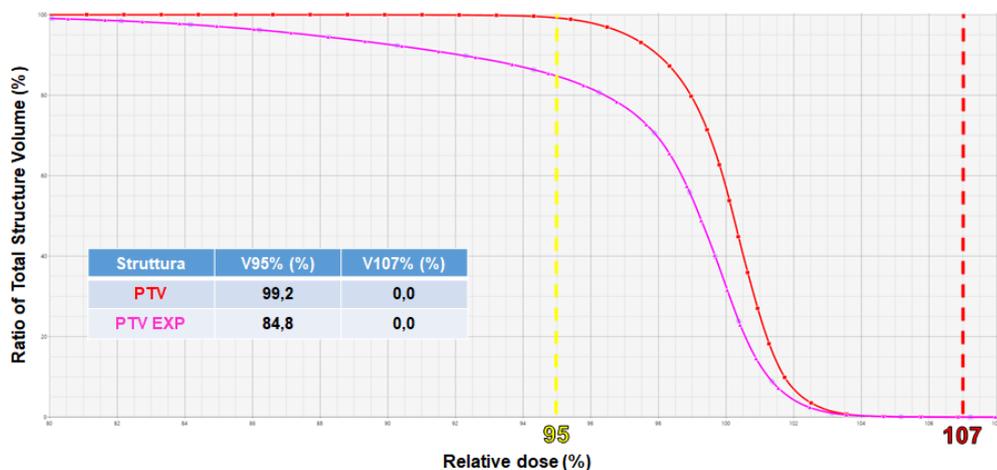
PARAMETRI	TARGET	PAZIENTE				
		1	2	3	4	5
V95%	PTV (Ottimizzazione)	99,2%	99,2%	97,2%	96,5%	99,3%
	PTV EXP (Ricalcolo)	84,8%	89,5%	93,5%	88,5%	93,8%
V107%	PTV (Ottimizzazione)	0%	0%	0%	0%	0%
	PTV EXP (Ricalcolo)	0%	0%	0,2%	0%	0%

Tab. 6: Coperture del PTV in fase di ottimizzazione e del PTV EXP in fase di ricalcolo per le 5 pazienti selezionate.

Per quanto riguarda la V95% valutata sul PTV in fase di ottimizzazione, tutti i valori ottenuti rispettano i criteri di accettabilità discussi nel paragrafo 2.5.

Non si nota un andamento ben definito e questo potrebbe dipendere dalle differenti anatomie; pur tenendo fissi i parametri di ottimizzazione, infatti, le mammelle prese in esame sono abbastanza variabili.

La differenza percentuale massima, si ha nella paziente 1 che presenta il volume della mammella più piccolo, tra quelli considerati (Fig. 18). In questo caso la V95% valutata sul PTV EXP (dopo il ricalcolo) è inferiore di circa il 14% rispetto alla V95% valutata sul PTV (in fase di ottimizzazione).



**Fig. 18: DVH del PTV (piano ottimizzato senza VB) e del PTV EXP (piano ricalcolato).
Vengono riportati i valori della V95% e della V107%**

Tale sottodosaggio può essere dovuto, prevalentemente, alla variazione che si ha passando dal PTV al PTV EXP; tenendo fisso lo spessore di 0,5 cm del VB questa differenza è massima per la paziente che presenta un volume di PTV più piccolo.

4.CONCLUSIONI

I risultati ottenuti, presentati nel precedente capitolo, mostrano come uno spessore di bolus virtuale pari a 1,0 cm, introdotto in fase di ottimizzazione, consenta di ottenere dei piani accettabili anche in fase di ricalcolo. Questo spessore può essere sfruttato indipendentemente dalla dimensione dei target (contornati dagli specialisti in Radioterapia) e garantisce, nella quasi totalità dei casi, una distribuzione di dose ottimale per tutto il trattamento radioterapico.

Anche l'utilizzo di uno spessore pari a 0,5 cm risulta adeguato se si valutano esclusivamente i dati raccolti, ma è sicuramente preferibile optare per un bolus virtuale da 1,0 cm al fine di tenere in considerazione modifiche anatomiche più significative.

Come più volte sottolineato, il bolus virtuale costituisce una strategia di pianificazione, implementabile nel TPS Eclipse, che riduce al minimo gli effetti dosimetrici dovuti al movimento respiratorio della paziente, alle incertezze di posizionamento e all'eventuale edema da infiammazione attinica.

A tal proposito questo lavoro di tesi ha evidenziato che, il non utilizzo del VB in fase di ottimizzazione può produrre, anche per un modesto aumento di spessore del target (pari a 0,5 cm), un sottodosaggio importante (fino al 14% nei casi selezionati) del PTV.

Si può quindi concludere che l'utilizzo di un margine esterno alla mammella, denominato bolus virtuale, è fondamentale per garantire un trattamento radioterapico adeguato.

Va comunque ribadito, in base ai risultati ottenuti, che lo spessore di bolus virtuale ottimale è di 1,0 cm.

ACRONIMI

CBCT	Cone Beam Computed Tomography
CTV	Clinical Target Volume
DVH	Dose-Volume Histogram
IGRT	Image-Guided Radiation Therapy
LINAC	Linear Particle Accelerator
MLC	Multi-Leaf Collimators
OAR	Organs At Risk
PTV	Planning Target Volume
TB	True Beam
TC	Computed Tomography
TNM	Tumor Nodes Metastasis
TPS	Treatment Planning System
VB	Virtual Bolus
VMAT	Volumetric Modulated Arc Therapy

BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA

- [1] Ciabattoni A., et al.; “*AIRO Breast Cancer Group Best Clinical Practice 2022 Update*”; Tumori Journal; Luglio 2022.

- [2] AIOM, AIRTUM, SIAPEC-IAM; “*I numeri del cancro in Italia 2020*”; Ottobre 2020.

- [3] AIOM; “*Linee guida NEOPLASIE DELLA MAMMELLA*”; Ottobre 2020.

- [4] <https://www.airc.it/cancro/informazioni-tumori/guida-ai-tumori/tumore-del-seno>, (Accesso effettuato 09/2023)

- [5] Whelan T.J.; “*Use of Conventional Radiation Therapy As Part of Breast-Conserving Treatment*”; J Clin Oncol; Marzo 2005

- [6] Haviland J.S., et al.; “*The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials*”; Lancet Oncol; Settembre 2013

- [7] Seppälä J., et. al.; “*Breast deformation during the course of radiotherapy: The need for an additional outer margin*”; Physica Medica; Luglio 2019.

- [8] Nicolini G., et al.; “*Planning strategies in volumetric modulated arc therapy for breast*”; Physica Medica; Med Phys.; Giugno 2011

[9] Ugurlu T.B., et. al.; *“The effect of using virtual bolus on VMAT plan quality for left-sided breast cancer patients”*; Physica Medica; Med Phys.; Agosto 2023

[10] ICRP; *“Report of the Task Group on Reference Man”*; 1975