

INTRODUZIONE

1. TRATTAMENTO STEREOTASSICO DI LESIONI POLMONARI

- 1.1 Incidenza delle neoplasie polmonari
- 1.2 Il trattamento radioterapico delle neoplasie polmonari
- 1.3 Le incertezze radioterapiche nel trattamento radioterapico delle neoplasie polmonari
 - 1.3.1 Le incertezze legate al set-up
 - 1.3.2 Le incertezze legate all'organ motion intra-fraction
 - 1.3.3 Le incertezze legate all'organ motion inter-fraction
- 1.4 Come gestire l'organ motion intra-fraction: le principali soluzioni
 - 1.4.1 Tecnica Breath Hold
- 1.5 Benefici derivanti dall'applicazione della tecnica BH
- 1.6 Criticità della tecnica BH

2. MATERIALI E METODI

- 2.1 Strumentazione:
 - 2.1.1 TC e RPM
 - 2.1.2 LINAC TRUEBEAM
 - 2.1.3 Sistema IGRT: OBI ed EPID
 - 2.1.4 ECLIPSE
- 2.2 Le fasi del trattamento radioterapico in BH:
 - 2.2.1 Fase di centraggio e preparazione del paziente
 - 2.2.2 Fase di acquisizione della TC
 - 2.2.3 Fase di Contouring e Treatment Planning
 - 2.2.4 Fase di erogazione del trattamento radiante

2.3 Casistica pazienti analizzati

2.4 Metodo e valutazione

3. RISULTATI

4. DISCUSSIONE

5. CONCLUSIONI

BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA

Ringraziamenti

INTRODUZIONE

La radioterapia stereotassica, indicata anche con il termine di “radiochirurgia”, è una tecnica di radioterapia non invasiva che può essere utilizzata per trattare tumori di piccole dimensioni, focalizzando le radiazioni sulla lesione tumorale in modo molto preciso e accurato. Questo consente di somministrare dosi molto alte di radioterapia alla neoplasia, aumentando la possibilità di uccidere tutte le cellule tumorali. I tessuti sani circostanti vengono invece risparmiati al massimo, riducendo così il rischio che la radioterapia causi effetti collaterali. Questa tecnica viene eseguita in poche sedute (una seduta al giorno, generalmente in numero di 1-8 sedute, nell’arco di 1-2 settimane) in regime ambulatoriale.

La stereotassi può essere indicata in presenza di una neoplasia polmonare di piccole dimensioni in pazienti che non vogliono o non possono essere sottoposti ad intervento chirurgico. Può essere inoltre indicata, in combinazione o meno alla chemioterapia o alle terapie target, in presenza di un numero limitato di metastasi polmonari.

La SOD di radioterapia di Ancona dispone di una dotazione tecnologica all’avanguardia per l’erogazione di trattamenti stereotassici cranici e corporei. Dal 2018, con l’implementazione dell’acceleratore lineare True Beam STX (VARIAN) dotato di micro-MLC 2,5 mm, lettino PerfectPitch 6DOF, sistema OBI (On Board Imager), sistema RPM (Real Time Monitoring) sono stati garantiti trattamenti stereotassici ablativi, guidati dalle immagini (IGRT) con CBCT (cone beam CT) 4D e BH (Breath Hold) e con modulazione del respiro.

Il problema caratterizzante le lesioni polmonari è infatti il loro movimento durante la respirazione. Per **compensare o limitare il movimento del target** e garantire la sua perfetta irradiazione sono state studiate molteplici tecniche: si tratta di misurare l’intera escursione respiratoria in free breathing, di

ridurre l'escursione mediante compressione o breath hold, di sincronizzare l'erogazione della dose alla sola finestra di gating selezionato oppure di inseguire il target con tecnica di tracking.

In questa tesi abbiamo studiato vantaggi e incertezze della tecnica Breath Hold, realizzata attraverso il sistema RPM e caratterizzata dall'erogazione del trattamento esclusivamente quando il paziente trattiene il respiro all'interno della finestra di gating preimpostata.

I principali obiettivi del nostro lavoro sono stati:

- a) quantizzare l'incertezza di posizione del target polmonare durante la fase di Breath Hold, tra una frazione e l'altra di radioterapia (interfraction) e studiare la riproducibilità della tecnica di Breath Hold;
- b) calcolare il risparmio dei tessuti sani e la riduzione del margine, possibile dopo correzione online della posizione del bersaglio guidata dalle immagini.

1. TRATTAMENTO STEREOTASSICO DI LESIONI POLMONARI

1.1 Incidenza delle neoplasie polmonari

Secondo uno studio effettuato dall'Associazione Alleati Per La Salute, nel corso della propria vita un uomo su dieci e una donna su trentacinque hanno la possibilità di sviluppare un tumore del polmone, mentre un uomo su undici e una donna su quarantacinque rischiano la morte per la stessa causa; questo fa del tumore al polmone la principale causa di morte per cancro nell'uomo e la seconda nella donna. Le stime dell'Associazione Italiana Registri Tumori (AIRTUM) evidenziano una leggera decrescita dell'incidenza negli uomini, ma, al contrario, un incremento non da poco nelle donne, dovuto probabilmente al fumo, vizio in aumento nella popolazione "rosa".

Proprio il fumo di sigaretta, compreso quello passivo, è il maggior fattore di incombenza per lo sviluppo di questa malattia, seguito dal fattore familiarità o malattie polmonari pregresse.

Il cancro al polmone, purtroppo, è una malattia pressoché silente nei primi stadi, i sintomi sono osservabili solo in quelli più avanzati e variano in base al tipo e alla sede della neoplasia. Ne sono esempi tosse persistente, dispnea, dolore al torace, emottisi (fuoriuscita di sangue dalla bocca).

Il tumore al polmone è una di quelle lesioni neoplastiche che tendono ad avere manifestazioni anche in sedi distanti da quella primaria, ovvero hanno la caratteristica di poter sviluppare le cosiddette metastasi, che a loro volta possono dare altri tipi di disturbi in relazione all'organo colpito.

1.2 Il trattamento radioterapico delle neoplasie polmonari

Per il trattamento di tale patologia spesso si ricorre all'intervento chirurgico, ma in aiuto accorrono la chemioterapia e la radioterapia, che possono essere sfruttate sia prima dell'intervento chirurgico, in questo caso parleremo di terapia neoadiuvante (riduce l'estensione locale della malattia), sia dopo dello stesso, in questo caso si parla di terapia adiuvante (complementare, riduce il rischio di recidiva eliminando le eventuali cellule tumorali rimaste); la radioterapia può essere utilizzata come terapia esclusiva in quei casi ove non sia possibile operare chirurgicamente o, ancora, può essere adoperata sotto forma di terapia locale stereotassica.

La radioterapia è un trattamento non invasivo, preciso, sicuro, conformato in quanto il fascio si adatta alla malattia, non necessita di anestesia se non in casi rari e particolari, indolore, si esegue in brevi tempi e non necessita di ricovero; sfrutta la caratteristica delle cellule malate di non potersi rigenerare tanto velocemente quanto quelle sane per erogare dosi radianti cadenzate secondo frazionamenti pianificati ad hoc.

1.3 Le incertezze radioterapiche nel trattamento radioterapico delle neoplasie polmonari

Il dogma o razionale fondamentale di questa disciplina prevede la duplice e contemporanea azione dell'irradiazione delle cellule maligne e del risparmio dei tessuti sani.

Ciò è possibile grazie all'ormai consolidato impiego della tecnica IGRT (IMAGE GUIDED RADIOTHERAPY).

L'IGRT, o RADIOTERAPIA GUIDATA DALLE IMMAGINI, è una tecnica che, grazie all'acquisizione di immagini in bunker direttamente sul lettino di trattamento, permette di avere la sicurezza di irradiare il target durante l'erogazione della radiazione e al contempo risparmiare il più possibile i tessuti sani circostanti. Mira alla riduzione delle incertezze radioterapiche, ossia di tutti quegli errori in cui si può incappare tra le due fasi di TC di centraggio e trattamento, riguardanti movimenti del paziente e della lesione, meglio noti come errori di set-up ed errori di organ motion. Ogni distretto anatomico o organo da trattare necessiterà l'applicazione di protocolli IGRT adatti, scelti dipendentemente allo stato fisico e alla correlata collaborazione del paziente, alle diverse caratteristiche del bersaglio (dimensioni, vicinanza a organi soggetti a diverso riempimento, deformabilità, dipendenza dal movimento) e allo scopo radioterapico prefissato.

L'acquisizione delle immagini in bunker, e quindi direttamente sul lettino di trattamento, può essere realizzata sia in 3D sia in 2D; per quanto riguarda l'acquisizione 3D, eseguita tramite l'impiego della CBCT (CONE BEAM COMPUTED TOMOGRAPHY), permette una buona visibilità dei tessuti molli, una successiva ricostruzione

tridimensionale e la verifica della posizione giornaliera degli organi interni; l'acquisizione 2D, invece, grazie al suo facile utilizzo, è di veloce esecuzione e necessita di un quantitativo di dose minore rispetto all'altra tecnica di acquisizione. Un suo grande svantaggio, però, è l'impossibilità di visualizzazione dei tessuti molli e la conseguente impossibilità di confrontare la posizione giornaliera degli organi interni. Da tutto ciò si deduce che entrambe le tecniche sono valide per andare a correggere quello che è il set-up, in quanto è possibile in ambedue i casi visualizzare le strutture ossee, ma non è valida la stessa possibilità per correggere l'organ motion; infatti, si riesce ad evidenziare i tessuti molli solo adottando un sistema di acquisizione 3D.

Ricapitolando, dall'IGRT ci si aspetterà il vantaggio di correggere, quindi annullare o per lo meno compensare l'errore di set-up, e misurare l'organ motion, potendolo ridurre.

L'ICRU 62 (INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIATION UNITS AND MEASUREMENTS) definisce intorno al volume del CTV (CLINICAL TARGET VOLUME) un margine geometrico, il PTV (PLANNING TARGET VOLUME), un margine di sicurezza a sua volta diviso in internal margin e set up margin, dedicati alla compensazione rispettivamente delle incertezze di organ motion e di set up. L'internal margin (IM) deve comprendere i movimenti e le variazioni di forma, posizione e dimensione del CTV stesso.

Il set up margin (SM), invece, deve tener conto delle incertezze sul posizionamento e riposizionamento del paziente tra la TC di centraggio e la seduta di trattamento.

Queste due componenti, SM ed IM, sono molto variabili e dipendenti dai sistemi di immobilizzazione impiegati, dalla collaborazione e dalla posizione del paziente, dai distretti da trattare.

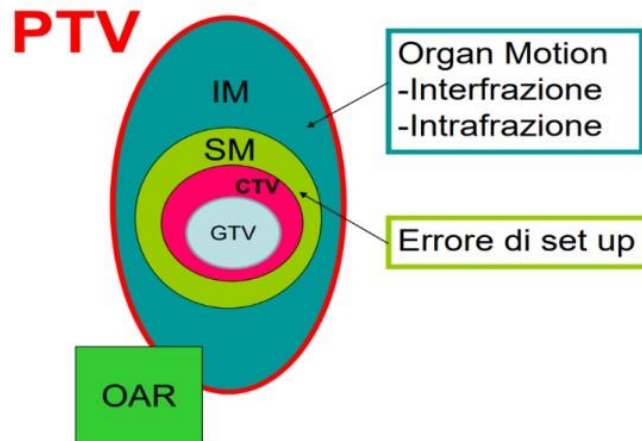


Figura 1. Margini radioterapici secondo l'ICRU 62

1.3.1 Le incertezze legate al set-up

Gli errori di set up avvengono a causa della posizione non corretta del paziente tra la TC di simulazione e il trattamento o tra una frazione radioterapica e l'altra; diversi sono i fattori che concorrono alla generazione di tali tipi di errore: dai sistemi di immobilizzazione, ognuno dei quali ha una propria accuratezza, alle mani dell'operatore TSRM, passando per imprecisioni nella taratura dei laser esterni.

Questo tipo di errore viene corretto grazie alla precedentemente nominata tecnica IGRT: si va a fare il match delle immagini; nel caso di match 3D si andranno a sovrapporre direttamente le immagini derivanti dalla TC di centraggio con quelle della CBCT; nel caso di match 2D, avremo bisogno delle cosiddette DRR (Digitally

Reconstructed Radiographs), ovvero delle immagini bidimensionali che si ottengono da quelle tridimensionali della TC di simulazione, e che quindi mi permetteranno di andare a confrontare i due set di immagini prima non sovrapponibili.

A questo punto, in entrambi i casi, si procede al match utilizzando i *tools* del software utilizzato; il *blend* e la crociera ne sono esempi, il primo sovrappone le immagini lasciandole vedere in trasparenza, il secondo mette a confronto le immagini delle due diverse giornate una di fianco all'altra, andando a controllare che i loro profili siano perfettamente continui.

Quando ho le due immagini perfettamente sovrapposte, so quali *shift* applicare al lettino di trattamento per riprodurre fedelmente e perfettamente la posizione della TC di centraggio.

1.3.2 Le incertezze legate all'organ motion inter-fraction

Le incertezze legate all'organ motion inter-fraction comprendono quei movimenti apprezzabili tra una seduta di trattamento e l'altra, dovuti per lo più ad organi cavi appartenenti all'apparato digerente o escretore, che quindi possono presentare un diverso riempimento/svuotamento; possono esser causati anche da eventuali riduzioni o accrescimenti della massa tumorale, spostamenti della stessa, come rotazioni o traslazioni, rispetto alle strutture ossee, e differenze nel paziente come dimagrimento o aumento di peso.

L'organ motion interfrazione può essere compensato o tramite tecnica detta ADAPTIVE RT ONLINE o tramite ADAPTIVE RT OFFLINE; la prima viene utilizzata solo quando il bersaglio è piccolo e ben definibile o quando presenta all'interno dei *markers/clips* chirurgiche,

viene eseguita con il paziente sul lettino di trattamento e consiste nell'applicazione della stessa metodica degli shift della correzione del set-up; la seconda tecnica interviene solo dopo il trattamento e quando il bersaglio è di dimensioni maggiori e deformabile, in questo caso si prevede l'utilizzo delle immagini delle prime cinque sedute per andare a creare un PTV personalizzato ai movimenti interni reali al paziente, infine per la nuova pianificazione si userà questo nuovo PTV che racchiude tutti gli spostamenti, proprio per questo è definita *replanning*.

1.3.3 Le incertezze legate all'organ motion intra-fraction

Le incertezze legate all'organ motion intra-frazione sono legate ai movimenti osservabili nel corso della stessa seduta di trattamento e dovuti principalmente alla respirazione. La lesione si sposterà a seconda del movimento respiratorio, è per questo che nei distretti maggiormente soggetti all'influenza dell'escursione respiratoria, quali il torace e l'addome superiore, va fatta particolare attenzione, al fine di non inficiare la seduta di trattamento.

1.4 Come gestire l'organ motion intra-fraction: le principali soluzioni

Per gestire questa grande problematica legata al movimento respiratorio abbiamo diverse alternative, quali:

- Free breathing inspiration-expiration:
acquisizione a respiro libero, si va a misurare l'escursione della lesione tra la fase inspiratoria e quella espiratoria, in modo tale da costruire un PTV nello specifico ITV (INTERNAL TARGET VOLUME);
- Free breathing con compressione addominale:
acquisizione a respiro libero con ausilio di compressione a livello addominale; andando a limitare l'espansione della gabbia toracica e quindi il movimento delle cupole diaframmatiche, si riduce l'escursione e, conseguentemente, l'ITV;
- Free breathing gating:
acquisizione a respiro libero con ausilio di gating, andando a sincronizzare l'erogazione della dose ad una specifica parte del tracciato respiratorio; la dose si eroga esclusivamente durante una fase respiratoria, la massima inspirazione;
- Free breathing tracking:
acquisizione a respiro libero con ausilio di tracking, andando a inseguire i reperi durante la respirazione del paziente;

- Breath Hold (BH):
acquisizione a respiro trattenuto, apnea inspiratoria.

1.4.1 Tecnica Breath Hold

Questa particolare tecnica consiste nella sospensione dell'atto respiratorio in una fase respiratoria prescelta, compatibilmente con le capacità respiratorie del paziente; viene adottata nel trattamento di distretti anatomici quali torace e addome superiore (Pancreas e Fegato), in particolare può essere utilizzata nel trattamento del polmone e della mammella sinistra per allontanare l'organo a rischio, il cuore, dal bersaglio.

Il Breath Hold stabilizza l'immagine rendendola meno artefatta.

Il paziente deve mantenere lo stesso livello di inspirazione sia durante la simulazione sia in trattamento, per garantire l'erogazione della dose solo durante quella determinata fase respiratoria.

Il Breath Hold è mantenuto volontariamente dal paziente e proprio per questo il paziente stesso va allenato per mantenere la riproducibilità della tecnica. Questo *training* diventa quindi fondamentale per la corretta riuscita della procedura: potenziando e migliorando l'approccio del paziente alla tecnica, avremo una maggiore collaborazione e quindi una maggiore possibilità di avere da parte dello stesso un respiro costante e regolare e di farglielo trattenere secondo le tempistiche necessarie.

La tecnica Breath Hold prevede l'acquisizione di una doppia TC in fase di simulazione: una TC eupnoica, ovvero a respiro libero, e la seconda con paziente in apnea, quindi nelle medesime condizioni del trattamento.

Il monitoraggio delle curve respiratorie dei pazienti avviene per mezzo del sistema di gestione della posizione in tempo reale (RPM) e, inoltre, vengono definite finestre di gating individuali a seconda della profondità di inspirazione.

Il sistema RPM permette la sincronizzazione dell'acquisizione delle immagini e dell'erogazione del trattamento con il respiro del paziente, compensandone l'escursione (organ motion intra-fraction).

1.5 Benefici derivanti dall'applicazione della tecnica BH

La tecnica BH o, per meglio dire, DIBH (Deep Inspiration Breath Hold) è sfruttabile al massimo delle proprie potenzialità per trattamenti concernenti neoplasie situate nella mammella sinistra.

Il motivo dietro questo utilizzo sta in un enorme vantaggio dal punto di vista dosimetrico: grazie alla separazione anatomica tra cuore e mammella favorita dal BH, si avrà una notevole riduzione delle dosi cardiache senza pregiudicare una perfetta copertura del bersaglio.

Andando ad irradiare la mammella durante l'inspirazione, il parenchima polmonare apparirà maggiormente diluito e l'organo a rischio principale, il cuore, decisamente più separato dal *target*.

Mettendo a confronto questa tecnica con il classico metodo a respiro libero (Free Breathing, FB), in Deep inspiration breath hold (DIBH) sono raggiungibili riduzioni della dose media (Dmean) del cuore del 31-63% e del polmone omolaterale del 7-15%.

Dalla comparazione tra piani di trattamento con paziente supino in FB (Free Breathing), supino in DIBH (Deep inspiration breath hold) e prono in FB portata avanti da Verhoeven et al. è risultato che, nonostante la copertura del bersaglio fosse simile in tutte le tecniche adoperate, le dosi al cuore, alla LAD (arteria coronaria sinistra anteriore discendente) e al seno controlaterale si riducessero più fruttuosamente nell'utilizzo del DIBH.

Una ricerca attuata da M. Oechsner et al. ha svelato che, tramite tecnica DIBH, è possibile conseguire un profitto dosimetrico maggiore sul volume bersaglio, se quest'ultimo ha un valore circa $\geq 8-9$ %. L'espansione polmonare non ha inciso in alcun modo sulla dose del parenchima polmonare, bensì sulla dose cardiaca; oltre a ciò, si è riscontrato che una respirazione toracica di maggiore intensità e profondità per DIBH sembri essere più vantaggiosa della respirazione addominale.

Se nella mammella il BH serve a dislocare gli organi interni, ossia mediastino e cuore, e a dilatare il polmone diluendone il volume, nel trattamento di lesioni polmonari la sua applicazione ha un razionale di partenza leggermente diverso; è vero che il parenchima polmonare viene diluito con effetto positivo, in quanto a parità di volume si irradia meno tessuto, ma il vantaggio maggiore, nonché l'obiettivo primario dell'utilizzo di questa tecnica, è riuscire a fermare la malattia: se la lesione è caratterizzata da un movimento non indifferente e quindi maggiore ai 3-4 mm, tipico delle lesioni basali, fermando il diaframma, si arresta anche il moto della malattia, riuscendo così a diminuire il volume e potendo quindi realizzare una riduzione dell'estensione dell'ITV.

1.6 Criticità della tecnica BH

Essendo il Breath Hold una tecnica non automatizzata, ma strettamente legata al paziente, oltre a non essere sempre indicata per lo specifico trattamento, è anche, in taluni casi, di complicata applicazione.

Non tutti i pazienti sono in grado di trattenere il respiro e mantenerlo per una certa durata, soprattutto se si considerano pazienti in età avanzata e con problematiche pregresse.

Inoltre, non risulta facile garantire, sia seduta dopo seduta sia durante la stessa, il medesimo tracciato respiratorio, sia per quanto concerne la stabilità sia per quanto riguarda la frequenza.

Il BH prevede il monitoraggio del ciclo respiratorio: un metodo comune per attuarlo è l'uso di *fiducial* esterni posizionati a livello addominale, la cui correlazione con le posizioni interne del tumore è ancora discutibile; tuttavia, si presume che durante l'imaging BH le posizioni dei *fiducial* esterni siano corrispondenti agli estremi respiratori del respiro libero (FB-Free Breathing).

Dallo studio effettuato da Hunjan et al. per determinare quantitativamente la precisione con cui le posizioni BH, definite utilizzando un marcatore esterno sull'addome, riflettevano le posizioni degli estremi respiratori a respirazione libera (FB) in 25 pazienti affetti da carcinoma polmonare sottoposti di routine all'imaging TC BH per la costruzione dell'ITV, è emerso che, alla fine dell'inspirazione, l'entità delle differenze tra le posizioni fiduciarie medie di FB e BH variava da 0 a 1,4 cm, mentre alla fine della fase espiratoria, l'entità delle differenze variava da 0 a 0,7 cm; questi risultati suggeriscono che BHexp (BH in espirio) sia la posizione più appropriata per la radioterapia BH, anche se con il protocollo BHinsp (BH in inspirio) può verificarsi un significativo risparmio dei tessuti normali. Uno dei motivi delle differenze tra le posizioni degli estremi BH e FB è che durante la scansione BH, i

pazienti possono contrarre o rilassare i muscoli addominali, provocando un movimento non trascurabile del *fiducial* esterno senza alcun cambiamento corrispondente nel volume polmonare o nella posizione del tumore; quindi, queste discrepanze non riflettono necessariamente divergenze nelle posizioni interne del tumore durante il BH rispetto al FB.

Balter et al. ha confrontato le posizioni dei GTV tumorali agli estremi FB (dalle fasi 0 e 50% degli studi 4DCT) con i GTV derivanti da BHCT a BHinsp e BHexp, dimostrando che le posizioni GTV durante gli studi BH non rappresentano accuratamente i limiti dell'FB GTV, specialmente durante l'inspirazione. Allo stesso modo, rispetto al marcatore esterno, si è riscontrato che la posizione del *fiducial* durante BH non sempre riproduce fedelmente il limite della posizione fiduciale durante FB. Pertanto, è necessario prestare attenzione durante l'imaging BH, l'interpretazione delle tracce respiratorie e la creazione di margini di pianificazione del trattamento basati esclusivamente su marcatori esterni.

2. MATERIALI E METODI

2.1 Strumentazione:

2.1.1 TC e RPM

I trattamenti presi in analisi sono stati pianificati su immagini TC acquisite in fase di simulazione con il tomografo computerizzato *Aquilion Large Bore* della *Toshiba Medical Systems*, uno scanner TC dedicato per radioterapia; svolgendo tale ruolo, differisce da un comune scanner TC diagnostico: la *Large Bore*, come suggerisce lo stesso nome, è dotata di un campo di scansione (S FOV) di 70 cm e un *gantry* di 90 cm, questo perché si ha la necessità di comprendere nell'acquisizione l'intero profilo del paziente, sistemi di immobilizzazione compresi; ulteriore peculiarità caratterizzante questo scanner è il lettino in dotazione: rigido, in fibra di carbonio, indicizzato e con scanalature atte all'alloggio dei sistemi di immobilizzazione. Sono presenti due coppie di laser, una integrata nell'apparecchiatura TC stessa, il cui incrocio identifica l'isocentro della macchina, l'altra costituita dai laser mobili presenti alle pareti della sala. Grazie a questa macchina si effettuano acquisizioni a dinamica volumetrica e ad alta risoluzione isotropica: il rivelatore di cui è dotata è in grado di fornire un *imaging* a fette sottili (0,5 mm) con una risoluzione spaziale di 350 micron e a basso contrasto di 2 mm al 3%.



Figura 2. TC Toshiba Aquilon Large Bore con sistemi di immobilizzazione

Affinché siano monitorati i movimenti respiratori del paziente in *real time*, esiste il sistema RPM (Real Time Position Management), che si avvale in particolare dell'*Optical Imager*, un imaging ottico non invasivo. Tale dispositivo si articola in diverse componenti:

- Il *marker block*, un blocchetto che viene posizionato approssimativamente sulla linea mediana e a metà strada tra il processo xifoideo e l'ombelico del paziente, in quanto questa posizione corrisponde solitamente al massimo movimento addominale. Questo *device* deve essere compreso nel campo visivo della telecamera a infrarossi. Il *marker block* si compone di quattro sfere riflettenti, poste sullo stesso lato e ad una distanza standard l'una dall'altra, che costituisce il riferimento per la calibrazione del sistema stesso.



Figura 3. Marker block utilizzato per gating respiratorio

- Una telecamera a infrarossi, stereoscopica, installata sul soffitto della sala TC. Grazie ad un sistema a led, vengono emessi raggi infrarossi nella stessa direzione della telecamera, successivamente riflessi dal *marker block* verso la telecamera che acquisisce il segnale. Un software dedicato è in grado di analizzare il movimento del *marker block*, surrogato del movimento esterno toraco-addominale e quindi, di conseguenza, anche della lesione interna.
- Il *Predictive filter*, un software predittivo che monitora l'andamento del respiro del paziente; una volta rilevato il ciclo respiratorio, controlla che l'andamento venga seguito istante per istante. Nel caso in cui durante l'acquisizione si rilevassero alterazioni anomale, il sistema di *Gating Respiratorio Optical Imager* interrompe immediatamente il fascio di radiazione.

L'andamento del respiro del paziente, sia in fase simulatoria sia in fase di trattamento, viene così rilevato dal combinato impiego della telecamera a infrarossi e del marker block. In quei pazienti trattati con tecnica BH, il sistema RPM permette l'acquisizione di una TC 4D: acquisizione

tomografica, dove oltre alle tre dimensioni spaziali, viene presa in stretta correlazione la variabile temporale, così da poter osservare le escursioni delle lesioni da trattare; le immagini vengono acquisite in modo continuo e sincronizzato alla registrazione del tracciato respiratorio del paziente, cosicché, una volta individuati dei valori soglia del ciclo respiratorio, viene effettuata la TC di simulazione con il paziente in apnea inspiratoria.

Le immagini ottenute, inviate al TPS (Treatment Planning System), vengono poi analizzate per stabilire quale intervallo del ciclo respiratorio contiene la lesione in una posizione consona per essere trattata, ottimizzando in tal modo la dose, che risulterà massima al *target* e minima ai tessuti sani.

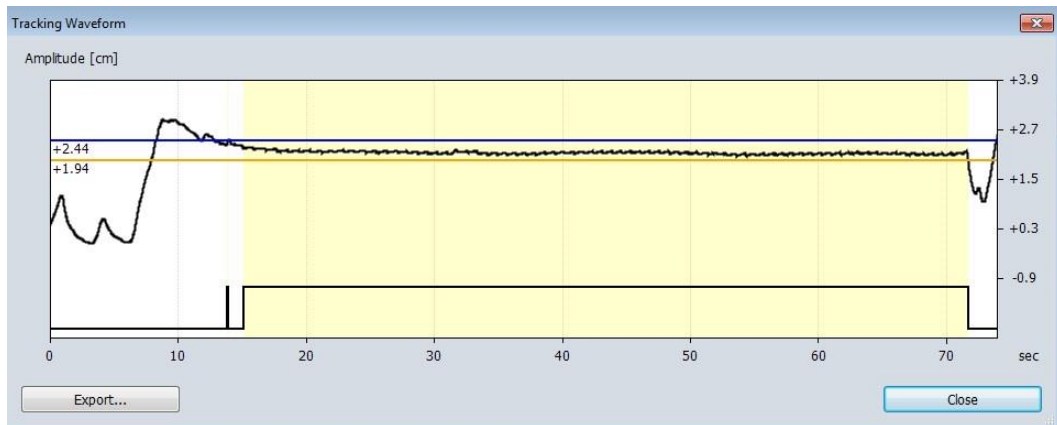


Figura 4. Esempio di tracciato respiratorio stabile

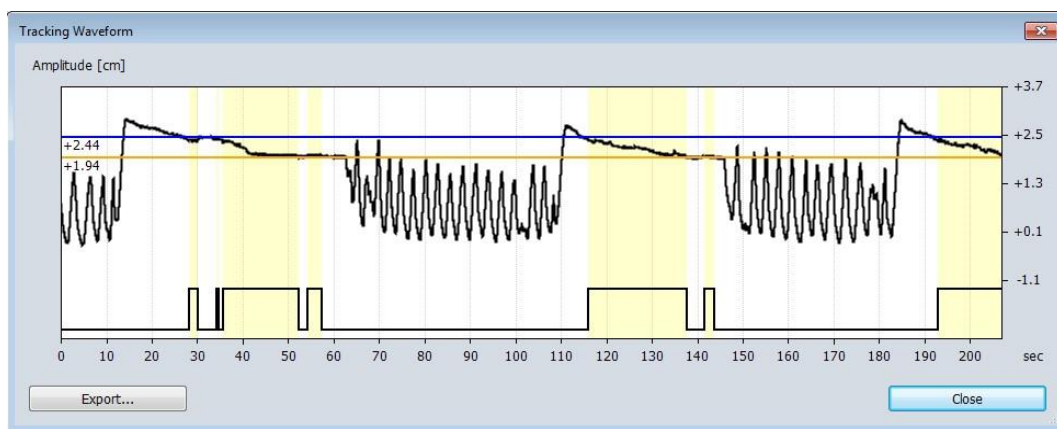


Figura 5. Esempio di tracciato respiratorio instabile

2.1.2 LINAC TRUEBEAM

I trattamenti analizzati presso la SOD di radioterapia dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria delle Marche di Ancona sono stati effettuati con acceleratore lineare LINAC della Varian Medical Systems modello TRUEBEAM™. L'unità di trattamento è in grado di erogare 4 fasci di fotoni di energia nominale a 4 MV, 6 MV, 8 MV e 10 MV, e 5 fasci di elettroni di energia pari a 6 MV, 9 MV, 12 MV, 16 MV e 18 MV. All'interno della testata dell'acceleratore si trova il sistema di collimazione multi-lamellare (MLC-Multi-Leaf Collimator), dotato di 120 lamelle totali organizzate in due banchi da 60, mobilitate da un piccolo motore, singolo per ogni lamella, che permette la perfetta conformazione del fascio al *target*; il MLC garantisce un'alta risoluzione (0.5 cm all'isocentro) ed un campo massimo sagomabile di 40 x 40 cm². Il campo di radiazione ad energia fotonica ha dimensioni comprese tra 0,5x0,5 cm² e 40x40 cm² all'isocentro, nonché alla Source-Axis Distance (SAD) pari a 100 cm. Il LINAC TRUEBEAM™ è fornito di un lettino di trattamento "*Exact*" a quattro gradi di libertà, che consente movimenti longitudinali, orizzontali, verticali e di rotazione a pavimento. Ad oggi, grazie all'avvento dell'IGRT, un software applicativo consente di riposizionare automaticamente il lettino applicando gli spostamenti -*shifts*- ottenuti dopo il matching tra le immagini acquisite in TC di simulazione e quelle ottenute direttamente sul lettino di trattamento.



Figura 6. Acceleratore lineare



Figura 7. Testata dell'acceleratore

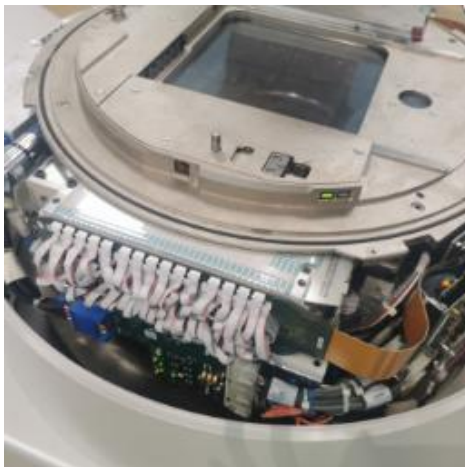


Figura 8. Motori delle lamelle dell'MLC



Figura 9. Dettaglio del motore

2.1.3 Sistema IGRT: OBI ed EPID

Per garantire l'IGRT giornaliero, incorporati alla struttura di sostegno dell'acceleratore, si trovano dei dispositivi atti all'acquisizione di immagini pretrattamento quali un *imager* OBI, fornito di funzione Cone-Beam Computed Tomography (CBCT), ed un rivelatore di radiazione EPID (Electronic Portal Imaging Device).

L'OBI (On Board Imager) è uno scanner radiologico kilovoltaiico che permette la verifica dell'accuratezza del posizionamento del paziente sul lettino di trattamento rispetto al precedente posizionamento in TC di pianificazione. Grazie all'OBI, è possibile realizzare imaging 2D o 3D; il sistema radiologico di IGRT KV-Imager, solidale all'acceleratore lineare, è montato su due bracci meccanici robotizzati "*Exact Arm*", uno per il detettore a stato solido e l'altro per il complesso radiogeno, completamente retraibili quando il sistema OBI non viene utilizzato. Il KV-Imager consente l'acquisizione di immagini secondo le modalità di Imaging radiografico 2D, ConeBeam CT e fluoroscopia. Il detettore consiste in un pannello allo stato solido di silicio amorfo, con un'area attiva rettangolare di 39,7x29,8 cm², una risoluzione di contrasto duplice, alta (2,58 linepairs/mm) o standard (1,29 lp/mm), e una profondità della scala di grigi pari a 14 bit. Il tubo radiogeno è Varian GS 1542 a doppio fuoco ad anodo rotante con inserto metallico, con macchie focali aventi dimensione di 0,4-0,8 mm. L'asse del fascio del tubo a raggi X è ortogonale all'asse Gantry-Target dell'acceleratore e all'asse longitudinale del lettino. Essendo il fuoco dell'anodo a 100 cm di distanza dall'isocentro, si ottengono immagini corrispondenti, per geometria, a quelle generate dalla sorgente dell'acceleratore.

L'EPID (Electronic Portal Imaging Device) è un sistema di imaging portale megavoltaiico, che permette quindi l'acquisizione di immagini 2D prima, durante e dopo il trattamento. Il componente principale di tale complesso è

un pannello di rivelazione in Silicio amorfo aS1200, montato su un braccio robotizzato, completamente retraibile, che consente movimenti lungo gli assi longitudinale, trasversale, verticale e di rotazione; il pannello è dotato di una matrice di 1280x1280 o 640x640 pixel dalla risoluzione assoluta di 0.34 mm ed un'area attiva di 43x43 cm². Data la possibile acquisizione di immagini MV, l'acceleratore lineare prevede la presenza aggiuntiva di una configurazione energia Low X-ray imaging a 2.5 MV, grazie alla quale è ottenibile una riduzione di dose al paziente ed un aumento della qualità dell'immagine.



Figura 10. Sistema IGRT incorporato all'acceleratore lineare

2.1.4 ECLIPSE

Per eseguire la pianificazione del trattamento sia dal punto di vista fisico-dosimetrico sia medico-clinico, ci si serve di uno strumento indispensabile, quale il software denominato Eclipse.

Eclipse™ è un sistema integrato e completo di pianificazione del trattamento che supporta una vasta gamma di opzioni terapeutiche, come protoni, elettroni, fasci esterni, brachiterapia a basso dosaggio e terapia al cobalto.

Nella SOD di radioterapia di Ancona è disponibile la versione 15.6 che, rispetto alle versioni precedenti, offre una varietà di miglioramenti non indifferenti; prima di questa versione, non era possibile avere parametri DLG (Gap Dosimetrico Fogliare, parametro che i dipartimenti debbono utilizzare per mettere a punto i propri modelli affinché l'accordo con le misurazioni della dose sia massimizzato) univoci per algoritmi della stessa energia su un particolare linac, mentre ora è sufficiente aggiungere un DLG all'MLC in *Beam Configuration*, che sovrascrive l'impostazione globale per quell'algoritmo.

È inoltre diventato di massima immediatezza e semplicità modificare i livelli di isodose: tenendo premuto CTRL e facendo doppio clic su uno qualsiasi dei valori di isodose, è possibile sostituirlo con un valore differente, al quale il resto delle linee si adatterà.

Questo aggiornamento è stato concepito anche per conseguire un'ottimizzazione IMRT/VMAT del piano di trattamento: includendo la nuova funzionalità "*Target Autocrop*", è realizzabile il ritaglio automatico degli organi a rischio (OAR) dai target durante l'ottimizzazione, eliminando la necessità di creare contorni separati.

2.2 Le fasi del trattamento radioterapico in BH

Ogni paziente che entra in radioterapia segue un percorso composto da diversi passi, ognuno dei quali è importante e concatenato con l'altro e prevede la presenza di figure specializzate quali medico, infermiere e TSRM (Tecnico Sanitario di Radiologia Medica).

Prima tappa fondamentale di tale processo multistadio è la visita iniziale: il paziente viene informato sul percorso che andrà ad intraprendere, viene fatta una previsione di quello che sarà il trattamento, in abbinamento ad una prescrizione di dose, vengono illustrati i vantaggi e l'eventuale integrazione con le altre discipline mediche.

2.2.1 Fase di centraggio e preparazione del paziente

In questo *step* il TSRM ha un compito essenziale alla buona riuscita della procedura: è incaricato di scegliere il sistema di immobilizzazione che più si adatta alle necessità del paziente, garantendogli uno stato di maggior *comfort* possibile affinché non si muova e non infici quindi l'acquisizione stessa. Il paziente viene posizionato sul lettino in decubito supino, con le braccia portate sopra la testa, aiutato nel mantenimento della posizione dagli appositi sistemi di immobilizzazione: l'Omniboard, una base in fibra di carbonio indicizzata, garantisce l'ancoraggio del Breast Board, un supporto per il capo con appoggi accessori per gomiti e polsi, e del Kneefix, alloggio per le ginocchia.

Il corretto centraggio viene eseguito col sussidio dei laser esterni a parete, facendo passare la linea sagittale per la linea mediana del torace, la linea assiale per i capezzoli e la linea coronale per la linea

mediana dello spessore del torace; a questo punto si posizionano dei reperi cutanei radiopachi al fine di individuare nella scansione il volume d'interesse, si avranno uno 0TC a livello sternale, uno di allineamento e due laterali.

In questa fase si deve istruire il paziente a trattenere il respiro, avendo cura di farlo con la massima accortezza, effettuando delle prove prima della vera e propria acquisizione TC.

2.2.2 Fase di acquisizione della TC

Viene acquisita la TC di simulazione o pianificazione, la base di confronto con le immagini che verranno acquisite successivamente in bunker. La TC di centraggio non prevede l'uso di mezzo di contrasto, non fornisce quindi informazioni sull'estensione della malattia. Il volume d'acquisizione è definito sulla scout view: dal momento che deve essere compreso l'intero volume polmonare, l'acquisizione viene effettuata a partire dalla mandibola fino al raggiungimento del limite inferiore delle cupole diaframmatiche.

La scansione TC, come da protocollo, prevede un'acquisizione elicoidale con gantry a 0° e slice da 1mm di spessore ciascuna, kilovtaggio fisso pari a 120 Kv, milliamperaggio variabile con tetto massimo di 100 mA, Scan FOV Large, di circa 500 mm affinché sia garantita la totale inclusione del profilo del paziente e dei sistemi di immobilizzazione impiegati. Utilizzando la tecnica BH, la prima acquisizione è eupnoica, perciò a respiro libero; è proprio su quest'ultima che il medico radioterapista valuta la possibilità di effettuare un breath hold. Nel caso affermativo, si prosegue procedendo all'acquisizione TCBH vera e propria, in inspirazione:

una volta posizionato a livello toraco-addominale il marker block, viene fatta partire la scansione. Fornendosi di tale tecnica, diventa indispensabile una respirazione il più regolare possibile e una capacità di apnea di almeno 10 secondi.

Dato l'impiego del sistema RPM, il TSRM deve impostare sul tracciato respiratorio del paziente una finestra di ampiezza pari a circa 5 mm, un range all'interno del quale va mantenuto stabile il respiro del paziente. L'acquisizione TC viene avviata solo dopo aver ottenuto la stabilizzazione del tracciato respiratorio e aver fatto eseguire al paziente un'inspirazione profonda.

Terminata la scansione, il TSRM si accinge a sostituire i reperi cutanei precedentemente posizionati con dei tatuaggi; questi ultimi, realizzati con la china per mezzo di un accessorio monouso sterile fornito di punta, consentono il perfetto e preciso riposizionamento del paziente sul lettino di trattamento in bunker.

Le immagini acquisite vengono poi ricostruite ad uno spessore di 2 mm sui 3 piani assiale, coronale e sagittale, per poi essere inviate al sistema di simulazione virtuale, ma non prima dell'avvenuto accertamento di posizione dei tre reperi all'interno della stessa slice e della buona riuscita della scansione, che deve comprendere la zona di interesse nella sua interezza.

Il TSRM compila la scheda di simulazione, un documento che verrà inserito nella cartella della paziente e sul quale vengono segnati tutti i dati utili per il set-up del paziente (sistema di immobilizzazione impiegato, posizione del paziente con eventuali differenze dal posizionamento standard, note particolari e fotografie dei riferimenti cutanei).

Arrivati al termine di questa fase, il paziente viene mandato a casa e richiamato solo una volta giunto il momento di sottoporsi al trattamento radioterapico.

2.2.3 Fase di Contouring e Treatment Planning

Le immagini della TC arrivano ai TPS (Treatment Planning System), strumento di cui usufruisce il medico radioterapista per realizzare il cosiddetto *contouring*, consistente in una vera e propria definizione del perimetro di varie strutture, siano esse gli organi a rischio (OAR) o la lesione stessa con i correlati margini di sicurezza. I vari volumi vengono contraddistinti con colori differenti in base alla quantità di malattia presente. Il fisico, con lo scopo di stilare il piano di trattamento, identifica l'isocentro dosimetrico e i dati tecnici di irradiazione, comprendenti l'energia dei singoli fasci, il loro angolo di ingresso e orientamento nello spazio, la posizione del collimatore e del lettino, simulando poi l'ingresso degli stessi fasci di radiazione (accorre in aiuto un software dedicato, il BEV -Beam's Eye View- che riproduce con immagini bidimensionali il campo di trattamento dal punto di vista della sorgente radiante). Dai dati morfologici e densitometrici contenuti nelle immagini TC, il fisico, infine, estrapola delle mappe di distribuzione di dose con relative curve di isodose; viene quindi eseguita anche una pianificazione quantitativa: l'istogramma dose-volume (DVH), tenendo conto della quantità di dose che giunge nella specifica percentuale di volume.

Il piano viene accettato una volta che la distribuzione di dose soddisfa la prescrizione del medico radioterapista.

Tutto l'imaging, la dosimetria e i piani di trattamento vengono registrati e archiviati in ARIA/Eclipse nella versione 15.6 della Varian Medical Systems.

2.2.4 Fase di erogazione del trattamento radiante

Prima dell'erogazione della dose radiante, si acquisiscono immagini di controllo in bunker (sistema OBI-On Board Imager- e/o EPID-Electronic Portal Imaging Device) per verificare il corretto posizionamento. Una volta acquisita la CBCT e fatta la coregistrazione con la TCBH per la correzione basata sulle strutture ossee, ed essendo nota la differenza di riposizionamento della lesione nelle diverse frazioni, si effettua un'ulteriore correzione per centrare il bersaglio. Infine, si somministra la terapia secondo gli archi precedentemente pianificati. Il primo giorno di trattamento si utilizzano le coordinate del piano di cura per far coincidere l'isocentro dosimetrico con quello geometrico della macchina, in questo caso, per poter individuare l'isocentro di trattamento, è necessario porsi a una distanza sorgente-cute del paziente (SSD, Source-Skin Distance) pari a 100 cm (tramite il telemetro si misura la distanza tra la sorgente e il tatuaggio rappresentante lo 0TAC sulla cute del paziente), con lettino e testata a 0°. Dal secondo giorno in poi, gli spostamenti del giorno precedente vengono realizzati automaticamente dalla macchina.

2.3 Casistica pazienti analizzati

Per lo studio portato avanti in questa tesi sono stati presi in esame nove pazienti affetti da carcinoma polmonare, tutti sottoposti a trattamento radioterapico con tecnica Breath Hold incorporata, accolti presso la SOD di radioterapia dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria delle Marche.

Sette pazienti su dieci sono stati trattati per la presenza di un singolo nodulo polmonare, mentre un paziente è stato considerato doppiamente in quanto presentava due lesioni differenti trattate separatamente; nella maggioranza dei casi la lesione è stata individuata a livello basale del parenchima stesso. La dimensione delle lesioni di tutti i casi analizzati partiva da un minimo di 0,6 cm³ per arrivare ad un massimo di 7,2 cm³, con valore medio di 3,98 cm³. Quattro pazienti hanno ricevuto un trattamento frazionato composto da 8 frazioni, i restanti cinque da 5 frazioni totali, quindi abbiamo studiato un totale di 9 TCBH e 57 CBCT.

Nella tabella seguente (Tabella 1) troviamo riportati i dati riassuntivi della popolazione presa in esame per questo studio:

PAZIENTE	DATA INIZIO RT	DATA FINE RT	VOLUME LESIONE	DOSE A FRAZIONE	N° FRAZIONI	DOSE TOT.
1 -1°les	20/02/2023	01/03/2023	3,90 cm ³	700 cGy	8	5600cGy
1 -2°les	02/03/2023	08/03/2023	0,70 cm ³	1000 cGy	5	5000cGy
3	11/01/2022	19/01/2022	7,00 cm ³	1000 cGy	5	5000cGy
4	26/11/2021	07/12/2021	5,50 cm ³	700 cGy	8	5600cGy
5	17/03/2022	23/03/2022	4,40 cm ³	800 cGy	5	4000cGy
6	11/04/2022	21/04/2022	1,30 cm ³	700 cGy	8	5600cGy
7	07/03/2022	11/03/2022	5,20 cm ³	1000 cGy	5	5000cGy
8	03/08/2022	12/08/2022	0,60 cm ³	700 cGy	8	5600cGy
9	08/05/2023	15/05/2023	7,20 cm ³	900 cGy	5	4500cGy
MEDIA			3,98 cm ³			

Tabella 1. Popolazione dello studio e caratteristiche delle lesioni

2.4 Metodo e valutazione

Nel nostro studio sono state valutate le CBCT acquisite per ogni paziente; strumento fondamentale per la realizzazione di ciò è stato il software ARIA/ECLIPSE (versione 15.6), dove le CBCT risultano co-registrate con la TCBH di simulazione.

Lo studio si compone di tre fasi principali, ognuna delle quali si pone un diverso obiettivo:

- 1) Conferma della correttezza del trattamento tramite verifica dell'inclusione della lesione nel PTV;
- 2) Valutazione della ripetibilità del BH in termini di posizione del target;
- 3) Calcolo di un margine integrativo utile in caso di non correzione online nel quotidiano della posizione del target con CBCT su tessuti molli.

Parte 1)

Per quanto concerne il primo punto, grazie all'utilizzo del TPS e del sistema Aria, è stato possibile effettuare una revisione offline delle immagini di trattamento di ogni paziente, potendo così rivedere i trattamenti a posteriori e valutarne l'imaging.

Tramite la barra di opzioni, si clicca su "Quick Links", "Imaging", "Offline Review", si inserisce cognome e nome del paziente preso in esame ed infine si seleziona la seduta d'interesse sulla Time Line che appare sulla schermata; a questo punto è possibile visionare una per una le CBCT acquisite e co-registrate con la TCBH per il paziente scelto.

In ogni CBCT si è verificato che la lesione rientrasse all'interno del margine contornato come PTV, con lo scopo di confermare la corretta esecuzione del trattamento radiante; l'operazione è risultata semplice ed immediata in

quanto sia il *target* (CTV) sia il PTV risultavano ben visibili ed evidenziati dal margine colorato, ottenuto grazie al *contouring* effettuato dal medico.

Nella sequenza di immagini sotto riportate, raffiguranti le cinque CBCT acquisite per un paziente preso come esempio, si nota come la lesione, riprodotta nei tre piani di acquisizione assiale, coronale e sagittale, sia compresa all'interno del margine PTV:

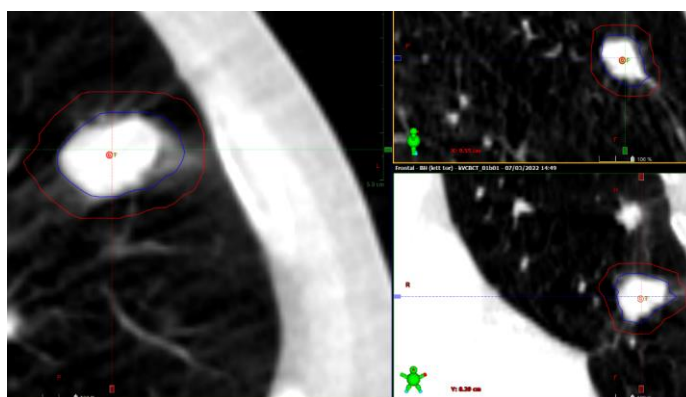


Figura 11. Lesione nel PTV nella CBCT 1

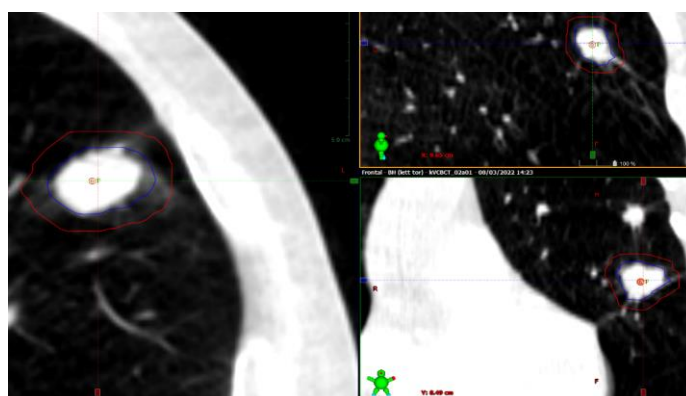


Figura 12. Lesione nel PTV nella CBCT 2

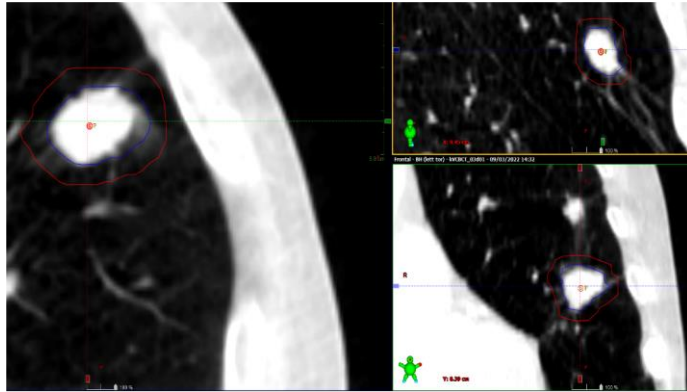


Figura 13. Lesione nel PTV nella CBCT 3

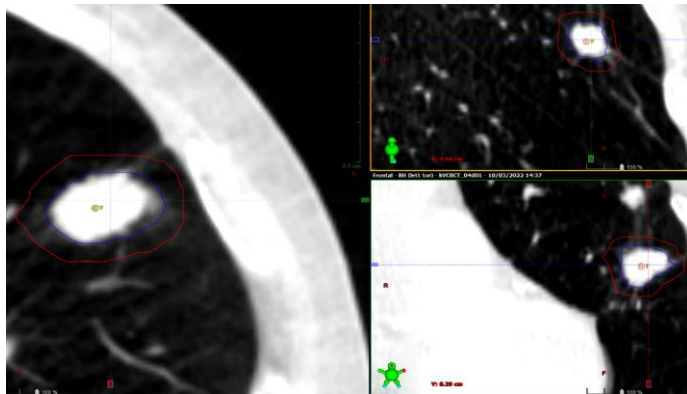


Figura 14. Lesione nel PTV nella CBCT 4

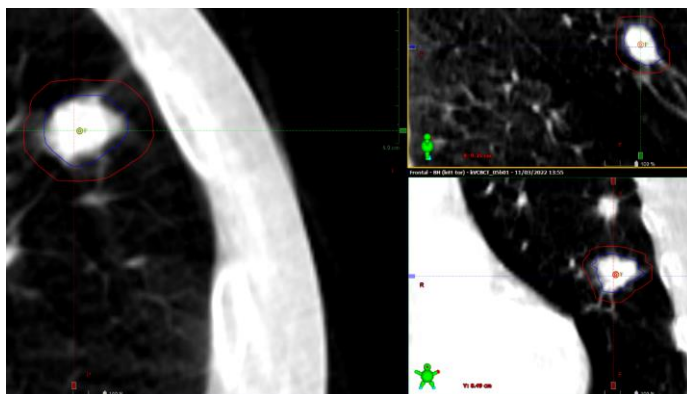


Figura 15. Lesione nel PTV nella CBCT 5

Parte 2)

Premettendo che nella pratica quotidiana, durante la fase di delivery del trattamento, si effettua una prima correzione sull'osso e, successivamente, una correzione fine sulla lesione per compensare l'incertezza legata alla posizione del bersaglio rispetto al PTV, nel nostro elaborato si sono volute registrare con metodo queste due diverse fasi: per verificare la riproducibilità interfraction della posizione della lesione, si è eseguita una seconda co-registrazione sulle strutture ossee, ovvero i reperi fissi, così da poter misurare la differenza di posizione del *target* tra le due TC (CB e BH).

In Offline Review, una volta cliccato su “Image Registration” e “Auto-Matching”, si procede selezionando sul menù di sinistra la CBCT e su quello di destra la TCBH, in modo da fornire al software le immagini tra cui effettuare la co-registrazione con matching sull'osso; risulta utile indirizzare il match sulla struttura ossea che meglio si presta al nostro caso: il rachide.

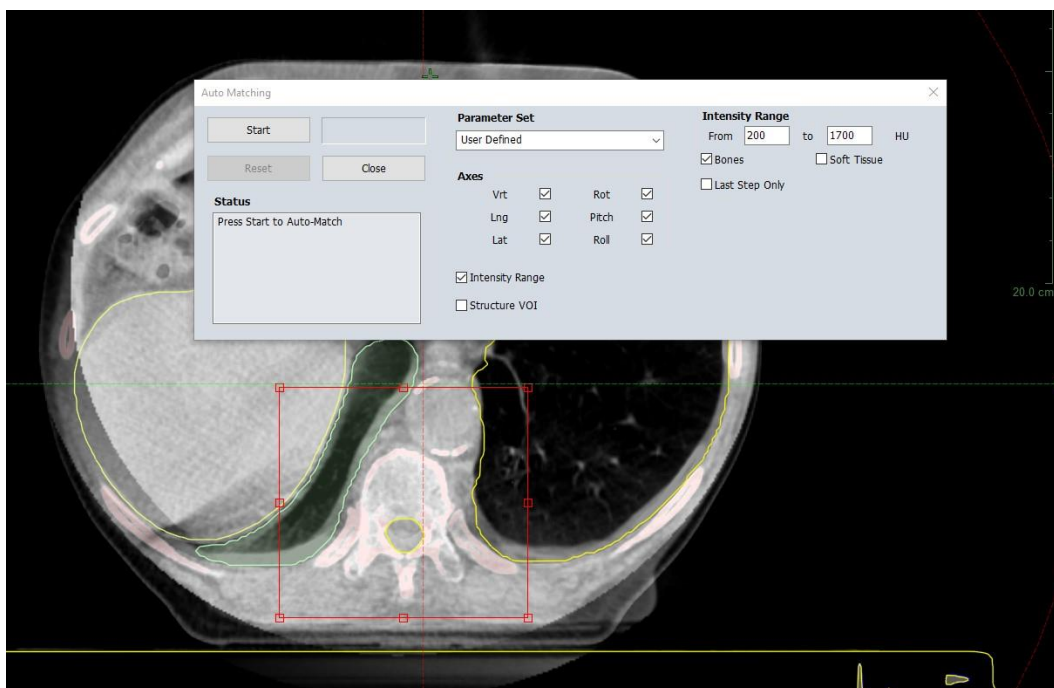


Figura 16. Finestra per selezione “Auto-Matching” sulle strutture ossee

Cliccando su “Start” si dà il via al processo automatico, il cui risultato è stato controllato grazie al *tool* “Split Window”.



Figura 17. Finestra “Split-Window” visione assiale

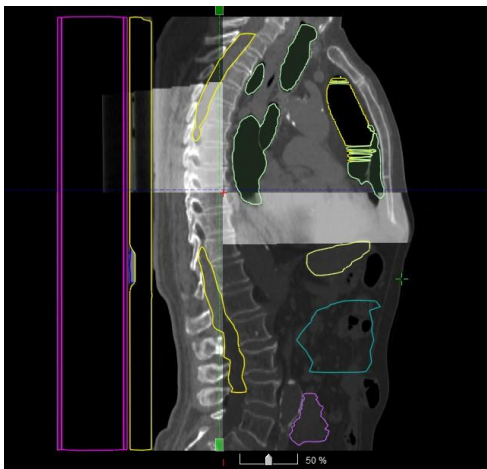


Figura 18. Finestra “Split-Window” visione sagittale

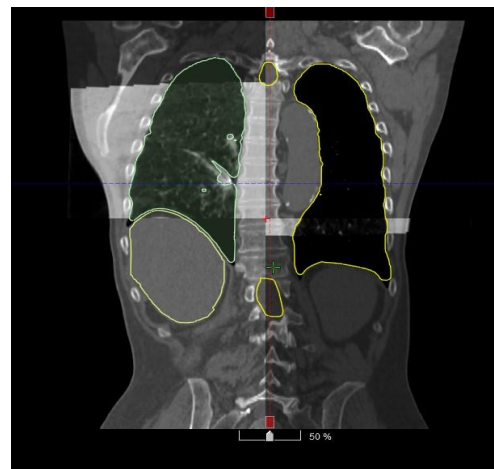
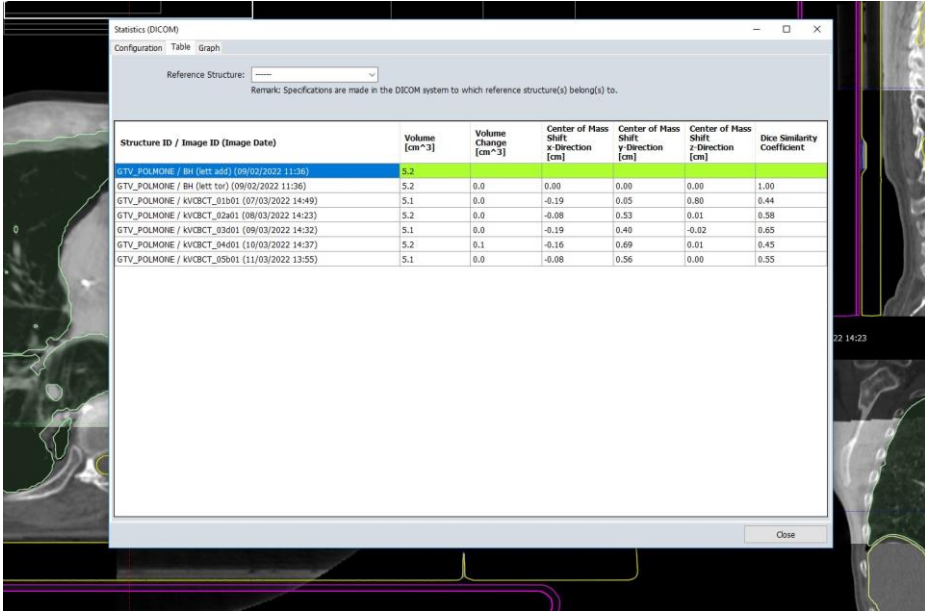


Figura 19. Finestra “Split-Window” visione coronale

Completato il match sull'osso, abbiamo riprodotto la lesione sulle nuove co-registrazioni; quindi, tramite l'opzione "Contouring", si è selezionata la struttura d'interesse, il CTV, inteso come solo margine, per copiarla sull'immagine registrata cliccando "Copy structure to registered image". A questo punto si è traslato il margine CTV sulla posizione in cui la lesione era visibile nelle nuove co-registrazioni; la traslazione è stata eseguita per valutare esclusivamente eventuali spostamenti del centro di massa, senza considerare possibili artefatti da ConeBeam.

Grazie allo strumento "Statistics" è stato possibile visualizzare tutti gli spostamenti, *shifts*, delle lesioni lungo le tre direzioni dello spazio x, y e z, poi registrati in tabelle per essere analizzati.



Structure ID / Image ID (Image Date)	Volume [cm ³]	Volume Change [cm ³]	Center of Mass Shift x-Direction [cm]	Center of Mass Shift y-Direction [cm]	Center of Mass Shift z-Direction [cm]	Dice Similarity Coefficient
GTV_POLMONE / BH (lett. add) (09/02/2022 11:36)	5.2					
GTV_POLMONE / BH (lett. tar) (09/02/2022 11:36)	5.2	0.0	0.00	0.00	0.00	1.00
GTV_POLMONE / KVBCCT_01801 (07/03/2022 14:49)	5.1	0.0	-0.19	0.05	0.80	0.44
GTV_POLMONE / KVBCCT_02401 (08/03/2022 14:23)	5.2	0.0	-0.08	0.53	0.01	0.58
GTV_POLMONE / KVBCCT_03401 (09/03/2022 14:32)	5.1	0.0	-0.19	0.40	-0.02	0.65
GTV_POLMONE / KVBCCT_04401 (10/03/2022 14:37)	5.2	0.1	-0.16	0.69	0.01	0.45
GTV_POLMONE / KVBCCT_05401 (11/03/2022 13:55)	5.1	0.0	-0.08	0.56	0.00	0.55

Figura 20. Finestra "Statistics" con tabella shifts

Per valutare lo spostamento medio, sono state calcolate media e deviazione standard di tutte le medie degli spostamenti in ognuna delle tre direzioni dello spazio x, y e z.

Come indice di valutazione dello spostamento abbiamo determinato il novantesimo percentile degli spostamenti in ognuna delle tre direzioni dello spazio x, y e z.

Parte 3)

Ipotizzando di non correggere sulle CBCT l'incertezza dovuta alla diversa posizione della lesione, ma esclusivamente sui reperi ossei, abbiamo definito quale margine aggiuntivo tra CTV e PTV sarebbe stato necessario per compensare la variabilità interfrazione. A tal fine abbiamo utilizzato la formula di Van Herk:

$$M=2.5\Sigma+0.7\sigma$$

In cui Σ rappresenta la deviazione standard totale di preparazione, nonché l'errore sistematico nella popolazione, mentre σ rappresenta la deviazione standard totale di esecuzione, ovvero l'errore random nella popolazione.

3. RISULTATI

Parte 1)

Per quanto riguarda la verifica dell'avvenuto corretto trattamento della lesione all'interno del PTV, troviamo tutte le immagini delle CBCT dei 9 pazienti studiati nella seguente tabella, per renderne immediata la conferma.

PAZIENTE	LESIONE NEL PTV CBCT 1	LESIONE NEL PTV CBCT 2	LESIONE NEL PTV CBCT 3	LESIONE NEL PTV CBCT 4	LESIONE NEL PTV CBCT 5	LESIONE NEL PTV CBCT 6	LESIONE NEL PTV CBCT 7	LESIONE NEL PTV CBCT 8
1- 1°les								
2- 2°les								
3								
4								
5								
6								
7								
8								
9								

Tabella 2. Visualizzazione dei CTV di ogni paziente nei rispettivi PTV

La sequenza di immagini sottostante evidenzia nel dettaglio la lesione CTV trattata nel PTV. In rosso è contrassegnato il PTV e in blu il CTV.

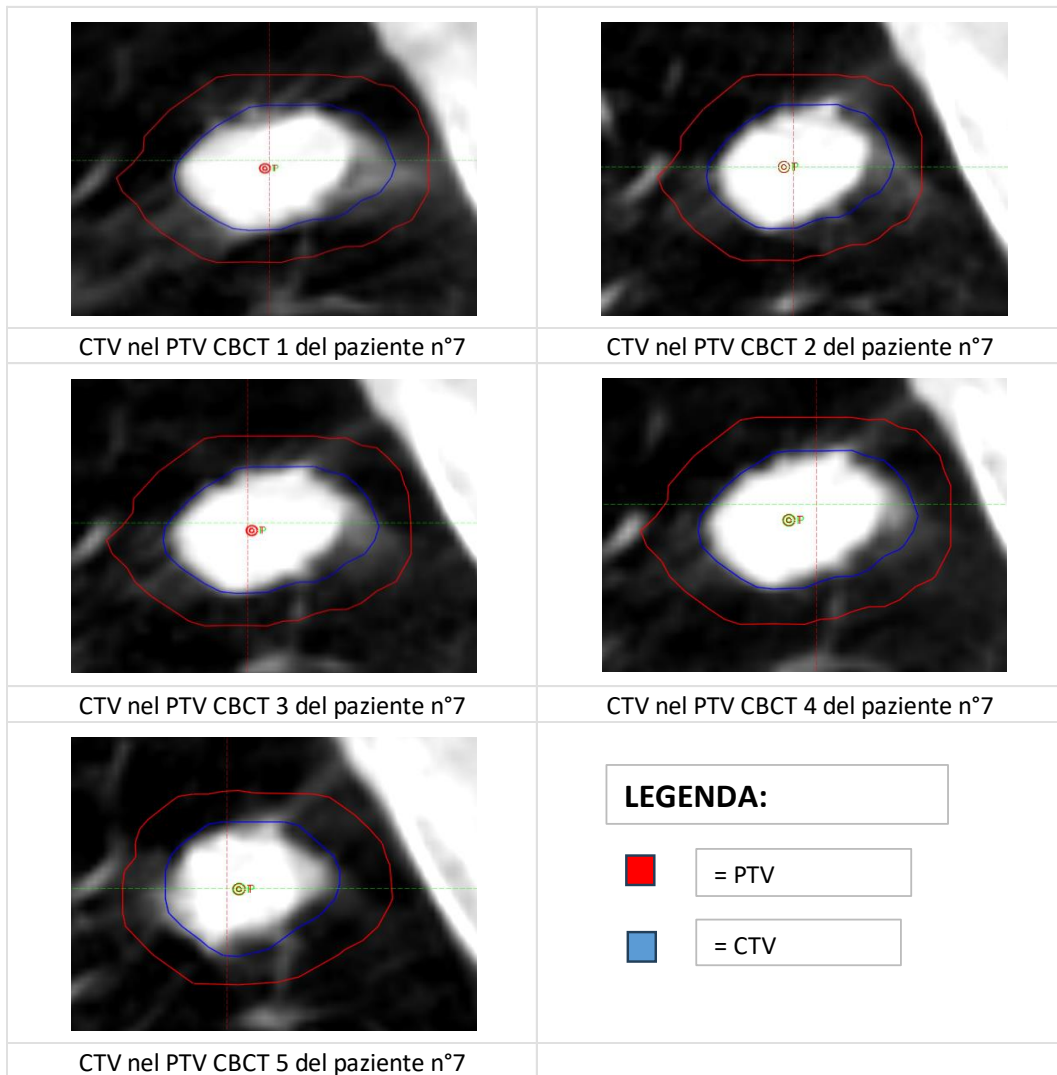


Figura 21. Dettaglio CTV nel PTV del paziente 7

Parte 2)

A seguito della co-registrazione sull'osso, abbiamo misurato la differenza di posizione del bersaglio tra la TCBH e la CBCT. Nelle seguenti tabelle sono riportati gli *shift* nelle tre direzioni dello spazio x, y, z e la loro media e deviazione standard per ogni paziente.

Paziente 1-1°les

Structure ID	Volume [cm ³]	Volume Change [cm ³]	Center of Mass Shift x-Direction [cm]	Center of Mass Shift y-Direction [cm]	Center of Mass Shift z-Direction [cm]
CTV / BH	3,9				
CTV / kVCBCT_01	4,1	0,2	-0,14	0	-0,02
CTV / kVCBCT_02	4,1	0,2	0,05	0	-0,01
CTV / kVCBCT_03	3,9	0	0,03	-0,18	0
CTV / kVCBCT_04	3,9	0	0,07	-0,19	0
CTV / kVCBCT_05	4	0,1	0	-0,18	-0,12
CTV / kVCBCT_06	3,9	-0,1	0,01	-0,14	-0,13
CTV / kVCBCT_07	3,8	-0,1	0,17	-0,17	0,2
CTV / kVCBCT_08	4	0,1	-0,02	-0,09	-0,14
DEVIAZIONE STANDARD	0,101379376		0,087576497	0,07989949	0,110421271
MEDIA	3,955555556		0,02125	-0,11875	-0,0275

Tabella 3. Tabella riassuntiva primo paziente con shift, media e deviazione standard.

Paziente 1-2°les

Structure ID	Volume [cm ³]	Volume Change [cm ³]	Center of Mass Shift x-Direction [cm]	Center of Mass Shift y-Direction [cm]	Center of Mass Shift z-Direction [cm]
CTV / BH	0,7				
CTV / kVCBCT_01	0,7	0	0,09	-0,11	0,8
CTV / kVCBCT_02	0,6	-0,1	-0,23	-0,11	-0,56
CTV / kVCBCT_03	0,8	0	-0,04	-0,08	-0,02
CTV / kVCBCT_04	0,7	0	-0,02	-0,01	0,22
CTV / kVCBCT_05	0,7	0	-0,16	-0,1	-0,05
DEVIAZIONE STANDARD	0,063245553		0,125179871	0,042071368	0,493578768
MEDIA	0,7		-0,072	-0,082	0,078

Tabella 4. Tabella riassuntiva secondo paziente con shift, media e deviazione standard.

Paziente 3

Structure ID	Volume [cm ³]	Volume Change [cm ³]	Center of Mass Shift x-Direction [cm]	Center of Mass Shift y-Direction [cm]	Center of Mass Shift z-Direction [cm]
CTV / BH	7				
CTV / kVCBCT_01	7,4	0,4	-0,17	-0,11	0,82
CTV / kVCBCT_02	7,4	0,4	-0,1	0,13	-0,7
CTV / kVCBCT_03	7,3	0,3	-0,25	0,18	-0,44
CTV / kVCBCT_04	7,4	0,4	0,1	0,26	-0,63
CTV / kVCBCT_05	7,4	0,4	-0,13	0,11	-0,61
DEVIAZIONE STANDARD	0,160208198		0,130192166	0,137949266	0,639976562
MEDIA	7,316666667		-0,11	0,114	-0,312

Tabella 5. Tabella riassuntiva terzo paziente con shift, media e deviazione standard.

Paziente 4

Structure ID	Volume [cm ³]	Volume Change [cm ³]	Center of Mass Shift x-Direction [cm]	Center of Mass Shift y-Direction [cm]	Center of Mass Shift z-Direction [cm]
GTV / BH	5,5				
GTV / kVCBCT_01	5,6	0,1	0	0,28	-0,14
GTV / kVCBCT_02	5,5	0	0,15	0,27	-0,11
GTV / kVCBCT_03	5,5	0	0,04	-0,05	-0,08
GTV / kVCBCT_04	5,6	0,1	-0,2	-0,04	-0,2
GTV / kVCBCT_05	5,5	0,1	-0,07	0,03	0,1
GTV / kVCBCT_06	5,5	0,1	-0,25	-0,09	-0,31
GTV / kVCBCT_07	5,5	0	0,13	0,03	0,12
GTV / kVCBCT_08	5,6	0,1	-0,08	-0,12	-0,2
DEVIAZIONE STANDARD	0,05		0,143924583	0,154775183	0,148588598
MEDIA	5,533333333		-0,035	0,03875	-0,1025

Tabella 6. Tabella riassuntiva quarto paziente con shift, media e deviazione standard.

Paziente 5

Structure ID	Volume [cm ³]	Volume Change [cm ³]	Center of Mass Shift x-Direction [cm]	Center of Mass Shift y-Direction [cm]	Center of Mass Shift z-Direction [cm]
CTV / BH	4,4				
CTV / kVCBCT_01	4,3	-0,1	0,07	-0,37	-0,86
CTV / kVCBCT_02	4,3	-0,1	0	-0,51	-1,17
CTV / kVCBCT_03	4,3	-0,1	-0,14	-0,08	-0,84
CTV / kVCBCT_04	4,3	-0,1	-0,12	-0,28	-0,94
CTV / kVCBCT_05	4,3	-0,1	-0,08	-0,3	-1,44
DEVIAZIONE STANDARD	0,040824829		0,087635609	0,156108936	0,254361947
MEDIA	4,316666667		-0,054	-0,308	-1,05

Tabella 7. Tabella riassuntiva quinto paziente con shift, media e deviazione standard.

Paziente 6

Structure ID	Volume [cm ³]	Volume Change [cm ³]	Center of Mass Shift x-Direction [cm]	Center of Mass Shift y-Direction [cm]	Center of Mass Shift z-Direction [cm]
GTV / BH	1,3				
GTV / kVCBCT_01	1,3	0	0	0,33	0,23
GTV / kVCBCT_02	1,4	0,1	0	0,17	-0,06
GTV / kVCBCT_03	1,3	0	0	0,43	0,55
GTV / kVCBCT_04	1,2	-0,1	-0,01	0,52	1,03
GTV / kVCBCT_05	1,3	0	-0,02	-0,04	-0,16
GTV / kVCBCT_06	1,2	-0,1	-0,01	0,31	0,61
GTV / kVCBCT_07	1,3	0	-0,01	0,53	0,96
GTV / kVCBCT_08	1,2	-0,1	-0,11	0,33	0,53
DEVIAZIONE STANDARD	0,066666667		0,037032804	0,188433391	0,433933421
MEDIA	1,277777778		-0,02	0,3225	0,46125

Tabella 8. Tabella riassuntiva sesto paziente con shift, media e deviazione standard.

Paziente 7

Structure ID	Volume [cm ³]	Volume Change [cm ³]	Center of Mass Shift x-Direction [cm]	Center of Mass Shift y-Direction [cm]	Center of Mass Shift z-Direction [cm]
GTV / BH	5,2				
GTV / kVCBCT_01	5,1	0	-0,19	0,67	-0,02
GTV / kVCBCT_02	5,2	0	-0,08	0,53	0,01
GTV / kVCBCT_03	5,1	0	-0,19	0,4	-0,02
GTV / kVCBCT_04	5,2	0,1	-0,16	0,69	0,01
GTV / kVCBCT_05	5,1	0	-0,08	0,56	0
DEVIAZIONE STANDARD	0,054772256		0,056124861	0,117260394	0,015165751
MEDIA	5,15		-0,14	0,57	-0,004

Tabella 9. Tabella riassuntiva settimo paziente con shift, media e deviazione standard.

Paziente 8

Structure ID	Volume [cm ³]	Volume Change [cm ³]	Center of Mass Shift x-Direction [cm]	Center of Mass Shift y-Direction [cm]	Center of Mass Shift z-Direction [cm]
CTV / BH	0,6				
CTV / kVCBCT_01	0,6	-0,1	0,15	0,08	-0,1
CTV / kVCBCT_02	0,6	0	0,01	0,19	-0,5
CTV / kVCBCT_03	0,6	0	-0,03	0,49	-0,13
CTV / kVCBCT_04	0,7	0	0	-0,15	-0,2
CTV / kVCBCT_05	0,6	0	0,05	0,05	-0,35
CTV / kVCBCT_06	0,6	0	0,04	0,12	-0,35
CTV / kVCBCT_07	0,6	0	0,02	0,04	-0,45
CTV / kVCBCT_08	0,6	0	-0,04	0,07	-0,23
DEVIAZIONE STANDARD	0,033333333		0,059281411	0,181063328	0,146525229
MEDIA	0,611111111		0,025	0,11125	-0,28875

Tabella 10. Tabella riassuntiva ottavo paziente con shift, media e deviazione standard.

Paziente 9

Structure ID	Volume [cm ³]	Volume Change [cm ³]	Center of Mass Shift x-Direction [cm]	Center of Mass Shift y-Direction [cm]	Center of Mass Shift z-Direction [cm]
GTV / BH	7,2				
GTV / kVCBCT_01	7,3	0,1	0,17	-0,33	-0,08
GTV / kVCBCT_02	7,2	0	0,13	-0,05	0,11
GTV / kVCBCT_03	7,3	0,1	0,17	-0,16	-0,47
GTV / kVCBCT_04	7,3	0,1	0,16	-0,2	-0,13
GTV / kVCBCT_05	7,3	0,1	-0,02	-0,11	-0,01
DEVIAZIONE STANDARD	0,051639778		0,081055537	0,10559356	0,217439647
MEDIA	7,266666667		0,122	-0,17	-0,116

Tabella 11. Tabella riassuntiva nono paziente con shift, media e deviazione standard.

Per valutare lo spostamento sistematico e la variabilità dello spostamento, abbiamo riportato nella seguente tabella riassuntiva dei nove pazienti le medie degli spostamenti in ogni direzione e la loro deviazione standard.

	MEDIA SHIFT DIREZIONE X	MEDIA SHIFT DIREZIONE Y	MEDIA SHIFT DIREZIONE Z
	0,02125	-0,11875	-0,0275
	-0,072	-0,082	0,078
	-0,11	0,114	-0,312
	-0,035	0,03875	-0,1025
	-0,054	-0,308	-1,05
	-0,02	0,3225	0,46125
	-0,14	0,57	-0,004
	0,025	0,11125	-0,28875
	0,122	-0,17	-0,116
MEDIA	-0,029194444	0,053083333	-0,151277778
DEVIAZIONE STANDARD	0,078831087	0,268097318	0,406328982

Tabella 12. Tabella riassuntiva dei 9 pazienti per valutare lo spostamento sistematico della lesione nelle tre direzioni.

	DEVIAZIONE STANDARD DIREZIONE X	DEVIAZIONE STANDARD DIREZIONE Y	DEVIAZIONE STANDARD DIREZIONE Z
	0,087576497	0,07989949	0,110421271
	0,125179871	0,042071368	0,493578768
	0,130192166	0,137949266	0,639976562
	0,143924583	0,154775183	0,148588598
	0,087635609	0,156108936	0,254361947
	0,037032804	0,188433391	0,433933421
	0,056124861	0,117260394	0,015165751
	0,059281411	0,181063328	0,146525229
	0,081055537	0,10559356	0,217439647
MEDIA	0,089778149	0,129239435	0,273332355
DEVIAZIONE STANDARD	0,036654807	0,047925558	0,205257186

Tabella 13. Tabella riassuntiva dei 9 pazienti per valutare la variabilità degli spostamenti, nonché la riproducibilità nel tempo.

Nella seguente tabella è riportato il novantesimo percentile degli spostamenti in ognuna delle direzioni dello spazio, che restituisce il valore che comprende il 90% dei casi analizzati.

PAZIENTE	Center of Mass Shift x-Direction [cm]	Center of Mass Shift y-Direction [cm]	Center of Mass Shift z-Direction [cm]
1 -1°les	0,14	0	0,02
	0,05	0	0,01
	0,03	0,18	0
	0,07	0,19	0
	0	0,18	0,12
	0,01	0,14	0,13
	0,17	0,17	0,2
	0,02	0,09	0,14
1 -2°les	0,09	0,11	0,8
	0,23	0,11	0,56
	0,04	0,08	0,02
	0,02	0,01	0,22
	0,16	0,1	0,05
3	0,17	0,11	0,82
	0,1	0,13	0,7
	0,25	0,18	0,44
	0,1	0,26	0,63
	0,13	0,11	0,61
4	0	0,28	0,14
	0,15	0,27	0,11
	0,04	0,05	0,08
	0,2	0,04	0,2
	0,07	0,03	0,1
	0,25	0,09	0,31
	0,13	0,03	0,12
	0,08	0,12	0,2
5	0,07	0,37	0,86
	0	0,51	1,17
	0,14	0,08	0,84
	0,12	0,28	0,94
	0,08	0,3	1,44
6	0	0,33	0,23
	0	0,17	0,06
	0	0,43	0,55
	0,01	0,52	1,03
	0,02	0,04	0,16
	0,01	0,31	0,61
	0,01	0,53	0,96
	0,11	0,33	0,53
7	0,19	0,67	0,02
	0,08	0,53	0,01
	0,19	0,4	0,02
	0,16	0,69	0,01
	0,08	0,56	0
8	0,15	0,08	0,1
	0,01	0,19	0,5
	0,03	0,49	0,13
	0	0,15	0,2
	0,05	0,05	0,35
	0,04	0,12	0,35
	0,02	0,04	0,45
	0,04	0,07	0,23
9	0,17	0,33	0,08
	0,13	0,05	0,11
	0,17	0,16	0,47
	0,16	0,2	0,13
	0,02	0,11	0,01
NOVANTESIMO PERCENTILE	0,178	0,514	0,848

SPOSTAMENTO DELLE LESIONI NELLE TRE DIREZIONI

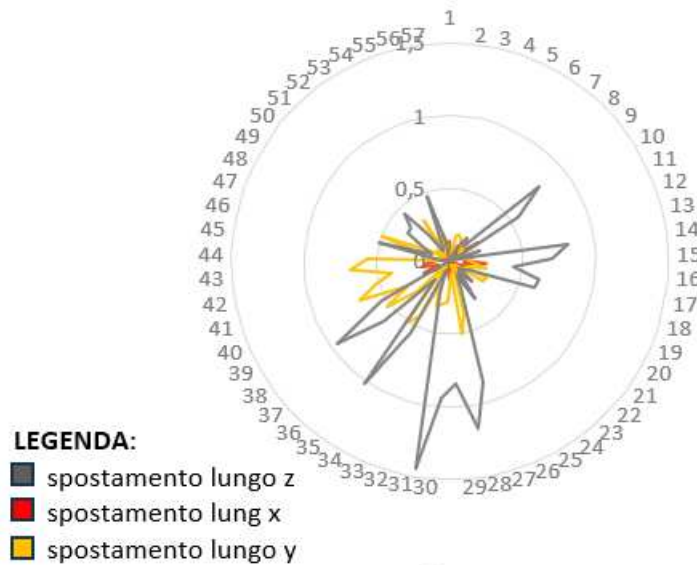


Grafico 1. Rappresentazione grafica degli spostamenti nelle tre direzioni, dettaglio della dispersione rispetto allo zero.

Parte 3)

Per calcolare i margini CTV-PTV integrativi nel caso di non correzione giornaliera della posizione del target con CBCT, è stata utilizzata la formula di Van Herk.

$$M=2.5\Sigma+0.7\sigma$$

	patient 1	Patient 2	patient 3	Patient 4	
Day 1	2	4	1	3	
Day 2	1	-2	-1	-3	
day 3	1	2	2	-2	
day 4	1	0	2	1	
Mean	1.25	1	1	-0.25	Mean = M = 0.75
SD	0.50	2.58	1.41	2.75	SD = Σ = 0.68 RMS = σ = 2.03

Van Herk, Sem. Rad. Onc. 14(1), 52-64, 2004

Dalla elaborazione effettuata, sono risultati i valori riportati nella seguente tabella. In rosso sono evidenziati i margini da aggiungere.

	Dev.st.				Media		
	x	y	z		x	y	z
1 -1°les	0,087576	0,079899	0,110421		0,02125	-0,11875	-0,0275
1 -2°les	0,12518	0,042071	0,493579		-0,072	-0,082	0,078
3	0,130192	0,137949	0,639977		-0,11	0,114	-0,312
4	0,143925	0,154775	0,148589		-0,035	0,03875	-0,1025
5	0,087636	0,156109	0,254362		-0,054	-0,308	-1,05
6	0,037033	0,188433	0,433933		-0,02	0,3225	0,46125
7	0,056125	0,11726	0,015166		-0,14	0,57	-0,004
8	0,059281	0,181063	0,146525		0,025	0,11125	-0,28875
9	0,081056	0,105594	0,21744		0,122	-0,17	-0,116
σ	0,034558	0,045185	0,193518	M	-0,02919	0,053083	-0,15128
				Σ	0,078831	0,268097	0,406329
				M	0,221269	0,701873	1,151285

MARGINE (cm) = X: 0,2; Y: 0,7; Z: 1,15

4. DISCUSSIONE

Dall'analisi off-line dell'imaging acquisito in bunker ed utilizzato per verificare il set-up del paziente e della lesione, possiamo affermare che i trattamenti effettuati sui 9 pazienti presi in esame sono stati eseguiti correttamente; la lesione bersaglio è stata sempre compresa all'interno del margine PTV ed irradiata perfettamente con la dose pianificata.

La valutazione indipendente dei due step di correzione della posizione giornaliera del target (correzione di set-up del paziente su reperi ossei → correzione della posizione del target sui limiti della lesione) ha fatto registrare un'incertezza di posizione della lesione (interfraction), nonostante il Breath Hold.

Confrontando i risultati dell'analisi dei due step, si riscontrano *shifts* di qualche mm.

Per ogni paziente abbiamo riportato la media delle variazioni nelle tre direzioni dello spazio x, y e z; facendo la media delle medie, abbiamo ottenuto valori molto prossimi allo zero, esattamente come ci aspettavamo:

- Spostamento lungo z (caudo-craniale): $0,03 \pm 0,08$
- Spostamento lungo x (latero-laterale): $0,05 \pm 0,27$
- Spostamento lungo y (antero-posteriore): $0,15 \pm 0,41$

a dimostrare assenza di errore sistematico.

La distribuzione risulta casuale intorno al valor medio ed è circa zero, a dimostrare che non c'è una direzione preferenziale in cui si posiziona il target: si sposta leggermente il valor medio dei singoli pazienti, ma non c'è uno spostamento in una direzione preferenziale, quindi significa che lo spostamento stesso non ha un bias; in x e y abbiamo un bias molto piccolo,

in z aumenta leggermente la dispersione, ma è un risultato attendibile perché è più probabile che la deviazione sia maggiormente variabile.

La deviazione standard risulta essere comunque bassa: in x è $0,08 \pm 0,03$, praticamente zero, quindi in questa direzione la lesione si muove pochissimo, in y è $0,12 \pm 0,04$ e in z $0,27 \pm 0,2$, cominciando a diventare maggiormente significativo. Dal calcolo della deviazione standard delle medie (ci aspettavamo valori molto prossimi allo 0) i risultati hanno soddisfatto le nostre aspettative e ciò significa che la variabilità degli spostamenti della lesione è bassa, quindi esiste una buona riproducibilità della posizione della lesione nel tempo.

Passando dalla TCBH alla CBCT BH acquisita in Bunker non viene registrato alcun errore sistematico dimostrando che non ci sono stati errori nel settaggio delle apparecchiature.

Abbiamo perciò verificato indirettamente che la calibrazione eseguita al LINAC è uguale a quella eseguita in TC (nessun errore sistematico né di concetto né di fondo nel metodo di posizionamento del marker block da parte dei TSRM)

Calcolato il novantesimo percentile in valore assoluto, il 90% dei pazienti rientrano entro i 2 mm in x (latero laterale), 5 mm in y (antero-posteriore) e 8 mm in z (cranio caudale).

Lo spostamento più importante è in z, esattamente come ci aspettavamo, mentre in x e y è trascurabile.

Dal calcolo con la formula di Van Herk, i margini integrativi da aggiungere al CTV in caso di non correzione con CBCT sui tessuti molli sono:

- Margine lungo x: 0,22 cm
- Margine lungo y: 0,70 cm
- Margine lungo z: 1,15 cm

Possiamo concludere sottolineando l'importanza dell'impiego dell'imaging online in questo setting di pazienti. Grazie all'impiego dell'IGRT sui tessuti molli con una correzione al secondo ordine sulla lesione (dopo quella effettuata sulle strutture ossee), si riesce a evitare in cranio – caudale un margine compensativo di 1,15 cm, evitando l'irradiazione inutile di polmone sano.

5. COCLUSIONI

Lo scopo primario di questa tesi è stato quello di verificare la riproducibilità interfraction della tecnica Breath Hold applicata a trattamenti stereotassici di lesioni polmonari. Ci siamo posti anche l'obiettivo di confermare che il trattamento effettuato sui pazienti presi in esame fosse stato erogato correttamente e ribadire l'importanza dell'IGRT per quanto riguarda la riduzione dei margini di trattamento.

Per raggiungere l'obiettivo prefissato, sono state studiate 57 CBCT unitamente a 9 TCBH di 9 pazienti affetti da lesioni primitive e secondarie del polmone, trattati con tecnica Breath Hold presso la SOD di Radioterapia dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria delle Marche.

Dalle verifiche effettuate possiamo confermare che ogni trattamento è stato portato a termine correttamente, in quanto il CTV è sempre stato trattato entro i limiti stabiliti dal PTV.

La riproducibilità interfraction della posizione della lesione è risultata essere buona, in quanto ha restituito valori molto prossimi allo zero; ciò significa che la variabilità degli spostamenti è bassa e non vi è alcuna direzione preferenziale -bias- nello spostamento della lesione.

Possiamo concludere sottolineando l'importanza dell'impiego dell'imaging online in questo setting di pazienti. Grazie all'impiego dell'IGRT sui tessuti molli con una correzione al secondo ordine sulla lesione (dopo quella effettuata sulle strutture ossee), si riesce a evitare in cranio – caudale un margine compensativo di 1,15 cm, evitando l'irradiazione inutile di polmone sano.