



UNIVERSITA' POLITECNICA DELLE MARCHE
Facolta' di Medicina e Chirurgia

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

Tesi di Laurea:

**Tecniche di gestione dell'organ motion
nell'irradiazione delle lesioni epatiche**

Candidato:
Federica Germondari

Relatore:
Dott.ssa Giovanna Mantello

Correlatore:
Dott. Marco Valenti

Anno Accademico 2019-2020

INDICE

1. INTRODUZIONE	2
1.1 Introduzione alla radioterapia stereotassica nel trattamento delle lesioni epatiche	2
1.2 Obiettivi della tesi	3
1.3 Criticità nel trattamento delle lesioni epatiche	3
1.3.1 Incertezze di set-up del paziente	4
1.3.2 Incertezza di visualizzazione del target	6
1.3.3 Movimento interfraction	8
1.3.4 Movimento intrafraction	9
1.4 Quantizzazione e correzione delle incertezze	12
1.4.1 Sistemi di immobilizzazione	12
1.4.2 Sistemi di controllo e monitoraggio del respiro	14
1.4.3 Imaging in bunker	19
2. MATERIALI E METODI	24
3. RISULTATI	32
4. DISCUSSIONE	70
5. CONCLUSIONI	75
6. PROTOCOLLO INTERNO PER IL TRATTAMENTO DI LESIONI EPATICHE CON SBRT	76
7. BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA	79
8. RINGRAZIAMENTI	81

1. INTRODUZIONE

1.1 Introduzione alla radioterapia stereotassica nel trattamento delle lesioni epatiche

Il fegato è la ghiandola più grande del nostro corpo, che fa parte dell'apparato digerente. Si trova a destra, nella parte più alta della cavità addominale ed è posizionato al di sotto del diaframma e vicino ad organi come il colon trasverso, stomaco, midollo, reni, colecisti. Le lesioni epatiche vengono classificate in primarie (epatocarcinoma, colangiocarcinoma) e secondarie con partenza da un tumore in sede differente. In genere il coinvolgimento neoplastico del fegato fa parte di un processo più esteso, che interessa anche altri organi, come polmoni, ossa, encefalo più raramente; il colon-retto rappresenta il sito più frequente per l'insorgenza della malattia metastatica epatica. Questo tipo di lesioni possono essere trattate con chemioterapia, e se resecabili con chirurgia; qualora non asportabili chirurgicamente, possono essere proposti trattamenti locali quali uso di radiofrequenze, termoablazioni o radioembolizzazioni ^[1]. La radioterapia stereotassica (SBRT) è una specifica ed innovativa metodica, che permette di somministrare al tumore alte dosi di radiazioni, in poche sedute di trattamento, con risparmio di dose agli organi sani circostanti. La terapia non è invasiva, non richiede anestesia e viene generalmente eseguita in regime ambulatoriale. Grazie allo sviluppo tecnologico della radioterapia, la SBRT è diventata un'azione terapeutica efficace nel trattamento delle lesioni epatiche con scopo ablativo ^[2].

1.2 Obiettivi della tesi

Lo scopo della radioterapia stereotassica è quello di erogare elevate dosi ad un volume bersaglio ben definito in un numero limitato di frazioni, permettendo una significativa dose escalation. L'irradiazione del fegato presenta però delle criticità da conoscere e gestire durante la fase di planning e di delivery della dose^[3]. Si tratta prevalentemente di variazione di posizione del fegato tra una frazione e l'altra (interfraction) e durante la stessa frazione (intrafraction), dovute prevalentemente al diverso riempimento degli organi cavi che lo circondano, la prima, e agli atti respiratori, la seconda.

Al fine di definire le operatività più efficaci da mettere in atto durante la preparazione e la esecuzione della stereotassi epatica, presso la SOD di Radioterapia degli Ospedali Riuniti di Ancona, sono stati studiati 6 pazienti, prospetticamente arruolati a tale trattamento.

Scopo di questa tesi è stato quello di analizzare le criticità individuate, online ed offline durante la fase di planning e di delivery del trattamento, di verificare la loro migliore soluzione, e di proporre un protocollo univoco di gestione ottimale delle incertezze.

1.3 Criticità nel trattamento delle lesioni epatiche

Il trattamento radioterapico del fegato, presenta le seguenti principali criticità:

- Incertezza di set-up del paziente;
- Incertezza di visualizzazione del target;
- Movimento interfraction:
 - Baseline shift;
 - Deformabilità del fegato;
- Organ motion intrafraction.

1.3.1 Incertezze di set-up del paziente

Il posizionamento del paziente durante la TC di centraggio e durante tutta la durata del trattamento costituisce una condizione essenziale per la buona riuscita ed esecuzione dell'intero trattamento. L'errore che può essere introdotto viene definito di set-up o riposizionamento e consiste nella differenza tra la posizione del paziente rilevata prima della terapia, e la posizione dello stesso definita in simulazione, rispetto ai fasci di radiazione.

L'implementazione del sistema tubo-detettore, chiamato OBI (On Board Imager) montato sui più moderni acceleratori lineari all'interno del bunker, ha portato allo sviluppo tecnologico dell'IGRT (Image Guided Radiation Therapy), tecnologia che vuole assicurare l'esattezza e la precisione della terapia radiante.

Gli errori di set up vengono calcolati in modo separato nelle tre coordinate spaziali, su ciascun asse cartesiano (X, Y, Z), l'errore di set-up è dato dalla somma dell'errore random (inter-frazione) e dall'errore sistematico. Gli errori inter-frazione rappresentano le deviazioni insorte durante l'esecuzione delle singole sedute di trattamento, come un posizionamento errato tra due sedute consecutive. In questo caso però l'errore potrebbe avvenire da 0 a n volte e potrebbero essere in direzioni diverse. Gli errori sistematici invece sono quelli che solitamente accadono in fase di simulazione e che si estendono per l'intera durata del trattamento; rappresentano le difformità tra la posizione di riferimento del paziente e la media delle posizioni durante il corso delle sedute totali. Nell'incertezza di set-up l'errore rotazionale si ripercuote sulla corretta posizione del fegato visualizzabile durante il matching delle immagini; questo rende di fondamentale importanza la presenza di un lettino adeguato per la sua correzione. L'analisi condotta da Cao, ha valutato l'entità e l'impatto di questa fonte di errore in 20 pazienti candidati a SBRT su fegato immobilizzati con compressore addominale. Retrospectivamente sono state confrontate le CBCT e le TC di simulazione, individuando l'errore di set-up random e sistematico e calcolando quello rotazionale nelle sue tre componenti. Nel 56% dei pazienti vi era un errore rotazionale $>1^\circ$, ma solo nel 14,7% $>$ di 2° e infine appena nel 1.3% superiore a 3° , valore

quest'ultimo che può impattare significativamente sulla copertura del target. Gli autori, dunque, sottolineano che nella maggioranza dei casi le correzioni traslazionali (X, Y, Z) sono in grado di compensare l'errore rotazionale che più frequentemente si presenta [5]. Bisogna comunque tenere in considerazione che alla base di questi errori potrebbero esserci molteplici cause quali problematiche tecniche (es. mal funzionamento dei laser a muro), problematiche riferite al paziente (es. errata preparazione) o legate alla scelta e al corretto utilizzo dei sistemi di immobilizzazione. Lo stato fisico e mentale del paziente potrebbe influire sull'accuratezza della posizione perché uno stato d'animo ansioso o agitato potrebbe far assumere posizioni rigide durante il posizionamento sul sistema di immobilizzazione e quindi rendere meno riproducibile la posizione in fase di trattamento. Risulta di fondamentale importanza prestare attenzione a tutti questi fattori, cercando di rassicurare il paziente e facendo attenzione a tutto ciò che riguarda l'immobilizzazione. Tutto questo però non risulta sempre sufficiente, per cui si rende necessaria l'implementazione di protocolli di verifica, adeguati alla tecnica di trattamento, che possono essere On-line come nel nostro caso (correzione effettuata all'interno della seduta di trattamento) o Off-line (correzione effettuata nella seduta successiva a quella in cui è stata individuata la deviazione) per assicurarci che la lesione risulti all'interno del margine PTV [7].

1.3.2 Incertezza di visualizzazione del target

Generalmente nell'imaging non è possibile visualizzare chiaramente la posizione del tumore a livello d'organo a causa dello scarso contrasto del distretto addominale; in questo caso si ricorre all'ausilio di surrogati della lesione da trattare o del mezzo di contrasto (non usato abitualmente). I surrogati più frequentemente utilizzati comprendono: interfaccia fegato-diaframma, volume del fegato, mezzo di contrasto e.v, fiducials, clips chirurgiche.

Interfaccia fegato-diaframma

Il diaframma risulta essere un efficace surrogato della posizione del volume epatico e conseguentemente della lesione sia in fase di planning, dove viene eseguito il match tra la TC di simulazione e l'imaging in bunker, che di trattamento. La maggior parte degli studi presenti ad oggi in letteratura, tuttavia, riguarda il diaframma come surrogato nella IGRT; in tal senso, è stata evidenziata concordanza tra la posizione del diaframma stesso e il tumore intraepatico in uno studio condotto da Yang et al.^[8]. Tuttavia, l'analisi è stata eseguita in cine-MRI con uno studio del movimento su immagini 2D e non 3D volumetriche, pertanto con problematiche di "rumore" associate alla tecnica utilizzata. I dati di letteratura sono stati confermati da lavori più recenti come quello condotto da Kawahara et. al nel 2015, che ha analizzato un campione di 59 pazienti con lesioni epatiche trattate con radioterapia stereotassica. Il matching del tumore intraepatico con IGRT è stato confrontato rispettivamente con il diaframma e con i corpi vertebrali; il matching tramite il diaframma ha ottenuto spostamenti minori rispetto alle ossa in tutte le direzioni per il corretto posizionamento del target, concludendo che il diaframma risulta essere un valido surrogato per determinare la corretta posizione della lesione intraepatica ^[9].

Volume del fegato

I dati ad oggi disponibili in letteratura si basano su studi che hanno previsto una registrazione rigida delle immagini. La registrazione non rigida permette di adattare il profilo epatico, e l'intero volume, della TC di planning alle immagini TC diagnostiche per l'individuazione della lesione target.

Mezzo di contrasto

Nell'imaging TC la lesione epatica ha una densità HU simile al parenchima circostante, perciò la sua individuazione risulta difficoltosa; l'utilizzo di mezzo di contrasto rappresenta un efficace strumento per migliorarne la visualizzazione.

Fiducials

I fiducials o marker fiduciali interni vengono impiantati all'interno del fegato in prossimità della lesione così da renderne più facile l'individuazione sia durante la pianificazione che durante il trattamento. Questa metodica presenta dei limiti legati all'invasività della procedura stessa e dalla possibile migrazione dei markers all'interno del fegato tra la TC di planning e la prima seduta di trattamento. Wunderink condusse uno studio su pazienti trattati per lesioni epatiche, a respiro libero con compressore addominale, nei quali veniva calcolata la posizione pre e post-trattamento di fiducials adiacenti alla lesione a confronto con il posizionamento in base ad altri reperi (margine vertebrale, diaframma): la presenza dei fiducials se ben impiantati in stretta prossimità della lesione garantiva un minore errore residuo rispetto al confronto (margine ai fiducials calcolato di 2 mm) ^[10]

Clips chirurgiche

Nei pazienti che prima di sottoporsi a terapia radiante sono stati sottoposti ad intervento chirurgico, in corrispondenza della sede di malattia vengono lasciate delle clips che rappresentano un efficace strumento di visualizzazione della lesione stessa poiché ad imaging TC appaiono iperdense.

1.3.3 Movimento interfrazione

Baseline Shift

Il fegato è un organo soggetto a deformabilità causate dal movimento respiratorio e dal diverso riempimento degli organi che lo circondano come stomaco, colecisti e anse intestinali; ciò provoca una variazione di posizione osservabile di giorno in giorno. In relazione a quanto detto quindi va tenuto in considerazione il baseline shift, ovvero la variazione della distanza tra la posizione giornaliera del fegato e i corpi vertebrali intrafrazione e interfrazione.

Deformazione d'organo

Come trattato in precedenza, gli organi a rischio che si trovano in prossimità del fegato possono modificare la loro forma (lo stomaco può essere più o meno disteso, così come la colecisti, le anse intestinali possono risultare più o meno vicine al volume target), di conseguenza questo comporta modificazioni anche al parenchima epatico (Figura.1). Alcuni studiosi come VonSiebenthale ^[12] ed Eccles ^[13] hanno condotto delle indagini sulla deformabilità del fegato utilizzando diverse tecniche di imaging e metodiche di gestione del movimento respiratorio. Si è concluso che tali sistemi non risultano del tutto efficaci nella correzione della deformazione del fegato. Da un'analisi preliminare dei nostri pazienti, la deformabilità del fegato è stata quantificata sul match giornaliero tra la TC di simulazione e l'imaging bunker.

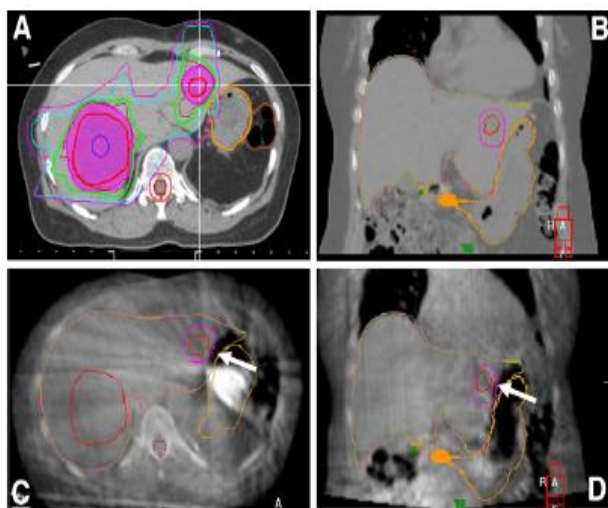


Figura 1. Lesioni epatiche in stretta vicinanza agli organi rischio (in questo caso lo stomaco) (A-B); una differente distensione gastrica rispetto alla pianificata può cambiare la posizione del target con rischio di conferire maggior dose agli organi sani circostanti, come lo stomaco (C-D).

1.3.4 Movimento intrafraction

Questo parametro è di fondamentale importanza perché risulta essere una delle fonti più importanti di incertezza geometrica da considerare nella creazione del margine PTV (Planning Target Volume). In uno studio eseguito da Case et al. (Figura 2) su 29 pazienti trattati con SBRT per lesioni epatiche, 14 in free breathing con compressore addominale e 15 senza, sono andati ad analizzare lo spostamento del fegato rispetto ai corpi vertebrali, analizzando retrospettivamente le CBCT prima e dopo ogni seduta di trattamento [11].

	Interfraction (mm)				Intrafraction (mm)			
	ML	CC	AP	3D vector	ML	CC	AP	3D vector
Free breathing (<i>n</i> = 15 patients)								
ΔM	0.3	-0.5	0.3	3.1	0.2	-0.3	-0.8	3.5
Σ	0.9	1.7	1.1	0.7	1.1	1.9	1.5	1.4
σ	1.1	1.5	2.0	1.3	1.6	1.9	2.3	1.5
Abdominal compression (<i>n</i> = 14 patients)								
ΔM	0.1	-0.9	0.2	2.8	0.1	0.2	0.1	3.1
Σ	0.7	1.5	1.2	0.9	1.3	1.1	1.5	0.8
σ	1.2	1.6	1.6	1.5	1.4	2.0	2.0	1.6
All patients (<i>n</i> = 29 patients)								
ΔM	0.2	-0.7	0.2	3.0	0.2	0.0	-0.4	3.4
Σ	0.8	1.6	1.1	0.8	1.2	1.6	1.5	1.1
σ	1.2	1.5	1.8	1.2	1.5	1.9	2.2	1.6

Abbreviations: ML = mediolateral; CC = craniocaudal; AP = anteroposterior; 3D = three-dimensional; ΔM = mean; Σ = systematic; σ = random.

Figura 2. Tratto da Case et al. Interfraction and intrafraction changes in amplitude of breathing motion in stereotactic liver radiotherapy.

I risultati dimostrano che la media dell'ampiezza del liver breathing motion in LL, CC e AP, nei pazienti trattati con compressore addominale, erano di 2.2 mm, 6.7 mm e 3.3 mm mentre per quelli trattati in free breathing erano di 1.4 mm, 9.0 mm, e 5.1 mm. Gli autori stessi sottolineano come l'entità dell'errore intrafrazione misurato risultasse di entità trascurabile, laddove invece quello interfrazione è di ampiezza tale da giustificare l'uso di IGRT con tecniche che permetta la visualizzazione dei tessuti molli. Similmente nel nostro Centro abbiamo valutato quantitativamente la deviazione del fegato rispetto ai corpi vertebrali in pazienti trattati con SBRT.

Ruolo chiave nel movimento intra-frazione del fegato è dato dalla respirazione poiché crea degli spostamenti del volume epatico all'interno della seduta radioterapica. Accanto agli atti respiratori, il baseline shift descritto precedentemente contribuisce all'incertezza in fase di erogazione del trattamento. Dal momento che la respirazione rappresenta l'elemento fondamentale dell'organ motion intrafraction ed è responsabile del conseguente movimento del target (lesione), essa deve necessariamente essere considerata nella definizione dell'ITV (Internal Target Volume), ovvero il margine che tiene conto del movimento del target in base ai movimenti fisiologici e delle variazioni in dimensioni, forma e posizione della lesione durante il trattamento. La definizione dell'ITV varia a seconda della metodica di acquisizione in TC di planning, che dovrà essere la stessa utilizzata per il trattamento, poiché dipende da come viene compensato il movimento respiratorio. Nella figura 3 sono rappresentate le varie metodiche e come varia il margine ITV:

✓OM intrafraction

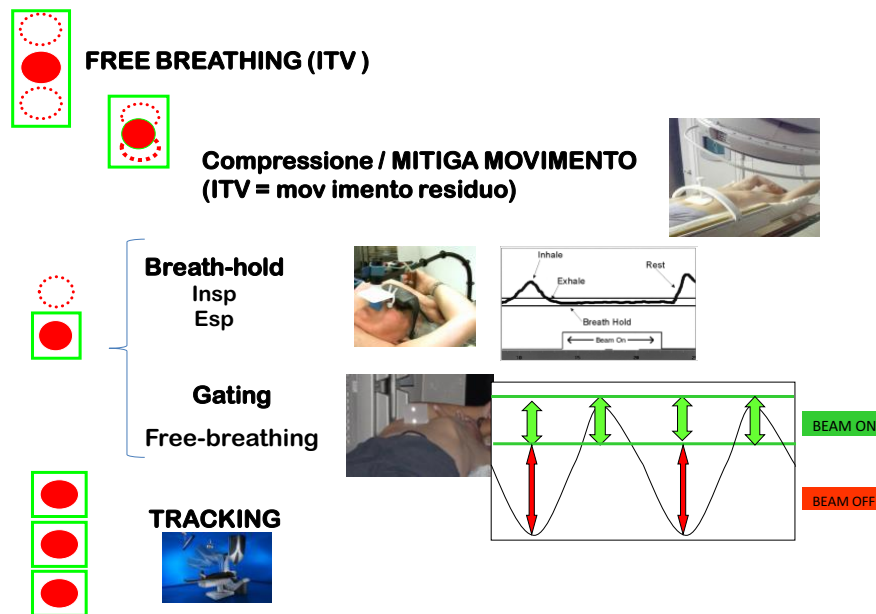


Figura 3. Organ motion intrafraction e definizione ITV.

- Acquisizione di una TC in fase di simulazione a respiro libero (*free breathing*) e definizione di un ITV (Internal Target Volume);
- Utilizzo di sistemi di compressione durante la TC di simulazione, riduzione del margine ITV;
- Acquisizione TC di centraggio a respiro trattenuto (*breath hold*), maggior riduzione del movimento del target;
- Acquisizione in simulazione della TC in free breathing con *gating*;
- Acquisizione TC di centraggio in free breathing con “inseguimento” del target, tumor tracking.

1.4 Quantizzazione e correzione delle incertezze

1.4.1 Sistemi di immobilizzazione

Affinché il trattamento radioterapico risulti efficace è fondamentale scegliere il sistema di immobilizzazione più adeguato. Il suo scopo principale è quello di garantire la riproducibilità, sia geometrica che dosimetrica, della posizione scelta in fase di planning e la possibilità di riprodurla e verificarla in fase di trattamento attraverso elementi di riferimento. Grazie al loro utilizzo, e a quello della IGRT, è possibile ridurre i margini di set up dati al CTV (Clinical Target Volume) in considerazione di un eventuale errore di riposizionamento nella seduta successiva.

Possiamo trovarne di diverse tipologie:

- Maschere termoplastiche: Sono lamine di plastica che riscaldate in acqua intorno ai 70° diventano malleabili e adattabili al profilo del paziente. Esse dispongono di sistemi di ancoraggio al tavolo di simulazione e al lettino di trattamento attraverso una base rigida predisposta.
- Body pro lok: Sistema formato da un arco sovrastante l'addome del paziente le cui estremità vengono ancorate al lettino, presenta inoltre un alloggio per la testa e le braccia. La compressione viene eseguita tramite un piano rigido ancorato all'arco che viene posizionato al di sotto dell'arcata costale (*compression plate*) o tramite una fascia addominale regolata tramite la pressione esercitata mediante uno sfigmomanometro (Figura 4).

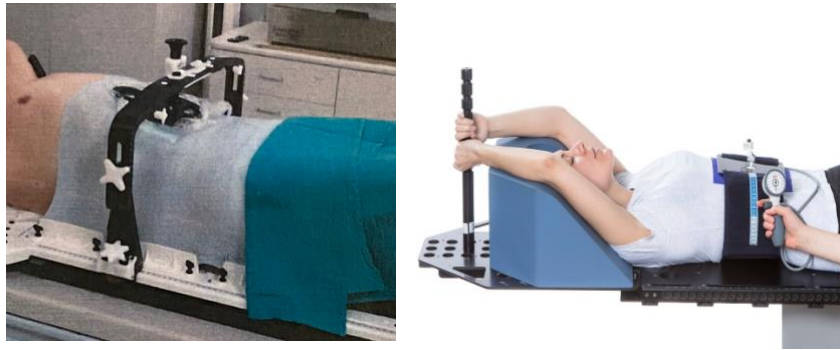


Figura 4. Compressione addominale con compression plate (a sinistra) e fascia addominale (a destra).

- Omniboard (con vari sistemi di immobilizzazione): E' un tavolo in fibra di carbonio o di vetro (RMN compatibile) alla quale possono essere agganciati diversi tipi di sostegno in base al tipo di trattamento radiante. Questo tavolo viene agganciato al lettino della TC di simulazione e poi a quello dell'acceleratore lineare per garantire la riproducibilità del trattamento. Caratteristica molto importante è la sua indicizzazione poiché permette un accurato riposizionamento del paziente (Figura 5).



Figura 5. Sistema Omniboard con vari sistemi di immobilizzazione.

1.4.2 Sistemi di controllo e monitoraggio del respiro

Il processo radioterapico prevede diverse fasi:

1. Acquisizione TC di simulazione (centraggio) con scelta del sistema di immobilizzazione più adeguato ed eventuale applicazione di modalità di gestione del respiro e compensazione dell'organ motion intrafraction;
2. Delineazione del target sulla TC di centraggio (fase di contornazione);
3. Elaborazione del piano di cura;
4. Delivery del trattamento radiante con le stesse modalità di gestione del respiro applicate in fase di simulazione con imaging in bunker (IGRT).

Durante la TC di simulazione possono essere applicate diverse metodiche per la valutazione dell'organ motion intrafraction; requisito fondamentale è che tali tecniche usate durante la fase di planning siano riproducibili anche in seduta di trattamento. La letteratura si è maggiormente soffermata sulle seguenti metodiche:

- RM (Cine-RM);
- TC 4D;
- 4D PET/TC: consiste in una 4DTC alla quale viene aggiunto uno scan PET e si correla il segnale PET con le fasi del ciclo respiratorio;
- Fluoroscopia: permette di valutare il movimento della cupola o dell' apice epatico (a seconda della localizzazione della lesione) in relazione al movimento del diaframma in real time.

TC 4D

Il meccanismo alla base della Tomografia computerizzata a quattro dimensioni (TC 4D) prevede l'acquisizione in free breathing (respiro libero) di una scansione TC durante tutto il ciclo respiratorio in modo da crearne una traiettoria in cui ogni fase respiratoria viene acquisita e salvata indipendentemente, generando un tracciato respiratorio. L'acquisizione delle immagini TC avviene contemporaneamente al monitoraggio del ciclo respiratorio grazie ad una telecamera ad infrarossi che tramite dei sensori registra il movimento di un marker fiduciale esterno (marker block) poggiato sul torace/addome del paziente. L'uso di tale metodica garantisce una maggior riproducibilità nel paziente, e permette la creazione di un margine ITV che tiene in considerazione tutte le posizioni assunte dalla lesione durante la respirazione. Condizione necessaria per l'utilizzo di questa tecnica è un tracciato respiratorio regolare sia in fase di simulazione che di trattamento, se si dovesse presentare irregolare si andrebbe incontro ad artefatti da respirazione^[15]. Molti studi in letteratura hanno dimostrato come il coaching del paziente tramite stimoli, uditivi o visivi, può regolarizzare il ciclo respiratorio rendendo la traiettoria acquisita più regolare sia in ampiezza che in lunghezza ^[14] (Figura 6).

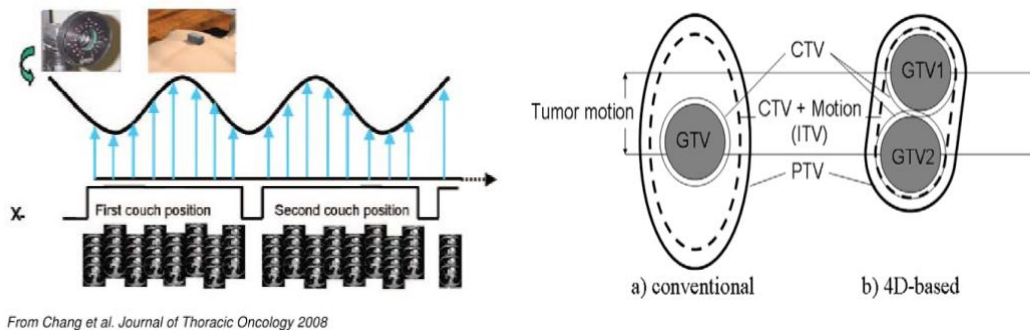


Figura 6. Tracciato respiratorio generato dal marker block posizionato sull'addome superiore del paziente.

Oltre alle soluzioni sopra citate esistono altri sistemi per migliorare la compensazione dell'organ motion dovuto al respiro, andando ad acquisire informazioni su di esso. I principali metodi impiegati oggi in radioterapia riguardano sistemi di compressione, breath hold, gating respiratorio e il tumor tracking (Figura 7).

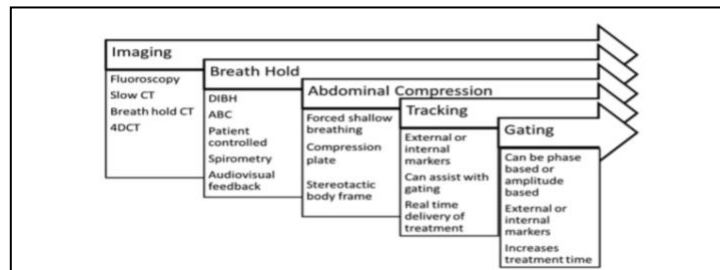


Figura 7. Rappresentazione schematica dei componenti chiave della gestione

Compressione Addominale

Nell'addome superiore, la compressione addominale ha dimostrato essere efficace nella riduzione del movimento epatico dovuto alla respirazione, con una riduzione media di 7 mm [16]. Viene eseguita con l'ausilio di sistemi di immobilizzazione che hanno la funzione di ridurre l'escursione addominale dovuta all'atto respiratorio, riducendo di conseguenza il movimento stesso dell'organo, della lesione e del margine ITV. Questa tecnica risulta essere di difficile sopportazione per il paziente, è necessario quindi fare una selezione dei pazienti che riescano a collaborare quanto più possibile, altrimenti il controllo stesso dell'organ motion ne risulta inficiato (Figura 8).

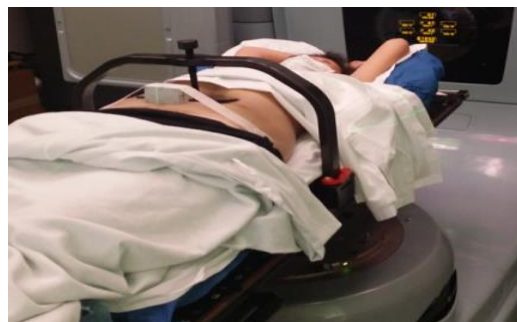


Figura 8. Compression plate.

Breath Hold

Questa tecnica consiste nell'interruzione del respiro da parte del paziente in una determinata fase del ciclo respiratorio, solitamente l'inspirazione (maggiormente riproducibile), per circa 15-20 secondi; durante questo blocco verrà effettuata la TC di pianificazione e il trattamento supponendo la stasi della lesione. Nel nostro caso per monitorare il segnale dato dal movimento respiratorio viene generalmente utilizzato l'RPM (Real-time Position Management, Varian Medical Systems), costituito da un marker block con sensori sulla sua superficie e una telecamera a infrarossi. La TC di simulazione viene acquisita dopo aver posizionato il sistema RPM sull'addome superiore del paziente, viene analizzato il tracciato respiratorio sulla base del marker block e della telecamera ad infrarossi. Successivamente il paziente viene istruito verbalmente a respirare e trattenere il respiro e la scansione viene bloccata manualmente dal tecnico di radioterapia quando sulla base del tracciato respiratorio il paziente non trattiene il respiro nella fase respiratoria scelta. Anche in questo caso è necessario effettuare una selezione dei pazienti che presentino una buona compliance per rendere efficace l'applicazione di tale metodica (Figura 9).

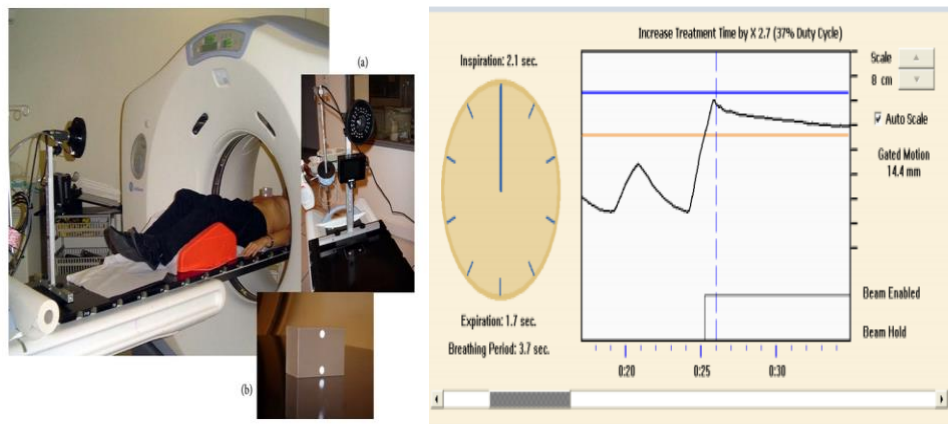


Figura 9. Sistema RPM a sinistra; a destra: tracciato respiratorio in cui l'intervallo tra la linea blu e quella arancione rappresenta la fase di breath hold, in cui il paziente trattiene il respiro.

Gating Respiratorio

La metodica di Gating consiste nell'acquisizione della TC di simulazione, e la successiva irradiazione della lesione, in corrispondenza di una particolare fase del ciclo respiratorio del paziente. A differenza del breath hold non prevede l'interruzione della respirazione, ma viene eseguita in condizioni di respiro libero ma allenato. Viene quindi acquisita una TC4D di centraggio in free breathing con sistema RPM per il tracciato respiratorio, e sulla base di tale tracciato respiratorio viene selezionata una "finestra di gating", più vicina all'inspirazione o all'espirazione. Svantaggio principale di tale metodica consiste nei tempi più lunghi di acquisizione della TC di simulazione e del trattamento.

Tumor Tracking

Soluzione alternativa alla tecnica breath hold e gating respiratorio è il tumor tracking che consente di seguire la lesione durante la sua escursione legata alla respirazione. Il monitoraggio del respiro viene eseguito come nel gating, e l'attivazione del fascio radiante è continua. Per il successo di tale tecnica è di cruciale importanza un'accurata localizzazione della lesione durante la fase di centraggio e di trattamento tramite imaging radiografico. Nel distretto dell'addome superiore a causa del basso contrasto intrinseco delle strutture molli è difficile osservare direttamente il tumore sulle immagini a raggi X. In alternativa si può ricorrere all'individuazione di strutture più facilmente riconoscibili, ad esempio strutture connesse rigidamente al target, o che si muovono in sincronia come il diaframma ^[17].

1.4.3 Imaging in bunker

Lo sviluppo della radioterapia ad intensità modulata (IMRT) e della radioterapia stereotassica ha permesso di ottenere un crescente risparmio dei tessuti sani attraverso la riduzione dei volumi trattati. Simultaneamente però, la riduzione dei margini comporta un potenziale rischio di mancata copertura dei volumi da trattate con la dose prescritta nel caso in cui la lesione si muova al di fuori di essi a causa del movimento respiratorio. Per ovviare a questo rischio si è sviluppato il principio della IGRT (Radioterapia Guidata dalle Immagini), che prevede l'utilizzo dell'imaging in bunker per ottimizzare la precisione e l'accuratezza durante la fase di trattamento, ovvero tramite acquisizioni di verifica in bunker fatte prima dell'erogazione del trattamento e durante permettendo di ridurre le incertezze geometriche e di migliorare il controllo locale della malattia ^[18]. Possiamo avvalerci di tecniche imaging 2D, che ci permettono la visualizzazione dei singoli reperi ossei che fungono da surrogati della posizione del target, oppure di tecniche tridimensionali come la CBCT, che consente l'osservazione dei tessuti molli. Il funzionamento di quest'ultima si basa sulla ricostruzione tomografica di una serie di scansioni assiali bidimensionali ottenute con una singola rotazione del complesso sorgente-detettore attorno al paziente. L'imaging che viene acquisito può essere di due tipi KV o MV, il primo eseguito mediante l' OBI(On Board Imager) il secondo con l'ausilio dell'EPID (Electronic Portal Imaging Device).

OBI (On Board Imager)

Sistema costituito da un tubo radiogeno e un rivelatore in silicio amorfo montati su due braccia, meccaniche mobili e contrapposte, ai lati dell'acceleratore. Si trova agganciato direttamente al gantry dell'acceleratore lineare con un angolo di 90° rispetto al fascio megavoltaico. Il tubo possiede un collimatore che ha la possibilità di conformare campi simmetrici e asimmetrici, due macchie focali da 0.4 e 0.8 mm a seconda della regione anatomica. L'On Board Imager è il sistema di imaging in bunker che permette di acquisire immagini di radiografia digitale 2D, CBCT 3D e 4D ed effettuare fluoroscopia digitale in tempo reale, che permette un rapido aggiustamento

dell'isocentro e il controllo delle escursioni degli organi visibili, ottenendo un'indicazione massima dell'organ motion. Vantaggio di questa tecnica è il risparmio di dose al paziente e una miglior visualizzazione dei parenchimi.

EPID (Electronic Portal Imaging Device)

Si tratta di un rilevatore costituito da un pannello detettore a stato solido; è montato su un supporto retrattile direttamente sul gantry del LINAC (Figura 10), ciò consente di poter variare la distanza del rilevatore dalla sorgente e di ruotare insieme alla testata dell'acceleratore. Questo sistema utilizza radiazioni di energia 4-6 MV, con qualità d'imaging inferiore rispetto a quello ottenuto con KV, ma risulta essere particolarmente utile nella regione anatomica in cui siano presenti protesi metalliche poiché tende a diminuirne eventuali artefatti.

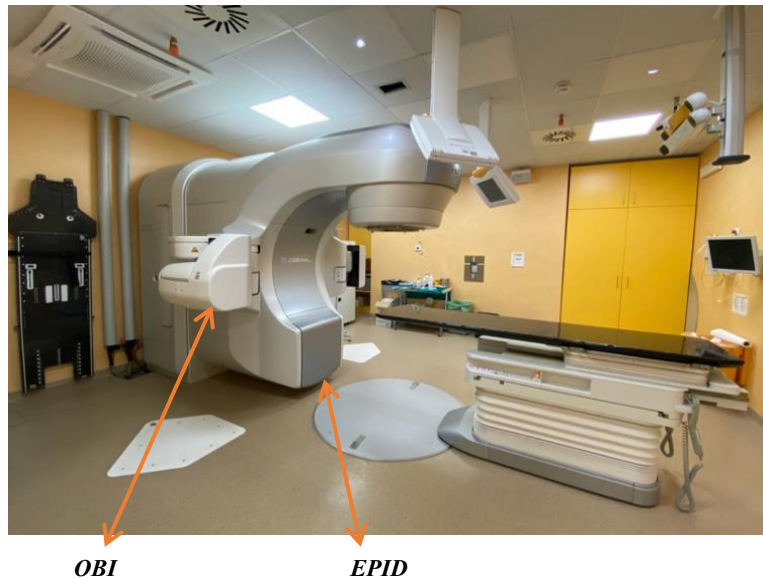


Figura 10. Linac Varian TrueBeam™ STx.

Imaging 2D

Si tratta di valutazioni bidimensionali, megavoltaiche (EPID), che forniscono informazioni limitate con una scarsa accuratezza di immagine, soprattutto nei confronti dei tessuti molli dove i reperi ossei vengono utilizzati come surrogati per la localizzazione della lesione, come nel caso del trattamento stereotassico delle lesioni epatiche. Un ulteriore limite di questa tecnica è l'impossibilità di gestione dell'organ motion per volumi in cui il "matching" sui reperi ossei risulta impossibile, come l'addome superiore, a causa della bassa risoluzione di contrasto dei tessuti molli. L'imaging 2D prevede anche l'utilizzo della fluoroscopia che risulta utile nel fornire la visualizzazione del fegato in tempo reale durante la fase di trattamento. Tutta via le lesioni epatiche non sono generalmente visibili alla fluoroscopia, pertanto come surrogati per il movimento del target vengono utilizzati il diaframma e l'interfaccia polmone-diaframma in assenza di altri markers radiopachi posizionati in prossimità del tumore ^[19]. Limite di questa tecnica è la difficoltà nel tracciare il movimento latero-laterale del fegato rispetto a quello in direzione cranio-caudale.

CBCT (Cone-Beam CT)

La Cone Beam Computed Tomography (CBCT) è una metodica di 3D-IGRT che può basarsi su fasci megavoltaici (MV-CBCT) o kilovoltaici (KV-CBCT). Nell'ambito dei sistemi di verifica con immagini tridimensionali, la CBCT è la modalità di IGRT più diffusa che utilizza come sorgente un tubo radiogeno a raggi X a bassa energia (OBI). Ad oggi risulta una tecnologia diffusa comunemente che permette di valutare e combinare le immagini sia dei tessuti molli che dei reperi ossei, con lo scopo di eseguire una correzione del set-up del paziente. La 3DCBCT presenta lo svantaggio di avere un tempo di acquisizione relativamente "lungo" con conseguente acquisizione di un'immagine gravata dalla presenza di artefatti, dovuti principalmente alla presenza dell'organ motion degli organi circostanti (anse intestinali, stomaco). A questa metodica possono essere associate tecniche di gestione del respiro, per ridurre l'organ motion, come il breath hold; in questo caso la modalità di preparazione ed esecuzione sarà la stessa della TC di simulazione.

4D - CBCT

Questa metodica si basa sui principi della 3DCBCT con l'aggiunta della sincronizzazione del tracciato respiratorio attraverso l'RPM, in modo da ottenere immagini 3D per ciascuna delle fasi respiratorie. Il gantry dell'acceleratore lineare gira ad una determinata velocità ed in ciascuno intervallo di ampiezza si andranno ad acquisire un determinato numero di frame. Questo processo viene ripetuto per l'intera rotazione in sincronizzazione con il tracciato respiratorio, analogamente a come accade in TC4D simulazione. Esiste, inoltre, la possibilità di creare un tracciato per la sincronizzazione del respiro direttamente sul lettino di trattamento senza utilizzare quello proveniente dalla TC4D di centraggio. Infatti, con lo stesso sistema RPM, una volta ottenuta una simulazione del tracciato si "ritaglia" da esso una parte che sarà poi utilizzata per creare il surrogato della curva del tracciato respiratorio, processo utile per verificare che il target si muova all'interno dei margini delineati o se sia necessario modificare il piano. A seconda di come è stata eseguita la 4DCT in simulazione, la 4DCBCT sarà acquisita in free breathing, con applicazione di sistemi di compressione addominale oppure con utilizzo del mezzo di contrasto. Una volta acquisita la 4DCBCT, in bunker, è in grado di fornire una rappresentazione di tutte le posizioni assunte della lesione nel tempo. Lo svantaggio di questa tecnica, anche se ridotto, è rappresentato dalla presenza di artefatti, soprattutto nei trattamenti stereotassici dell'addome superiore (Figura 11).

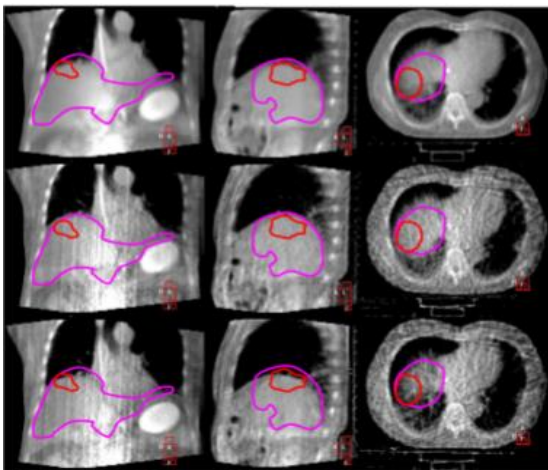


Figura 11. Un esempio di una 4DCBCT acquisita in fase di delivery durante la respirazione libera del paziente. Nell'immagine sopra: tutte le proiezioni combinate (presenza di artefatti dovuti alla respirazione), nel mezzo: immagini acquisite in fase di espirazione, sotto: immagini acquisite in fase di inspirazione. I contorni sono sovrapposti come riferimento (viola: fegato sano, rosso: PTV lesione target).

Risonanza Magnetica (RM)

Sin dai primi anni della radioterapia fino al 2014 la RM veniva utilizzata all'interno della radioterapia solo ed esclusivamente come imaging di supporto al trattamento radiante, quindi la risonanza magnetica e il l'acceleratore lineare erano due sistemi completamente distinti. Nel 2014 è inizia questa rivoluzione che ha portato ai sistemi integrati che mettono insieme in una stessa unità la Risonanza Magnetica e un Linac da radioterapia. Questa integrazione porta con sé dei benefici, primo tra tutti, quello di avere un imaging ad ottimo contrasto sui tessuti molli, e quindi vedere direttamente la lesione e poter fare un trattamento e un gating direttamente su quello. Non viene data extra dose al paziente per effettuare l'imaging, si ha la possibilità di avere un imaging multi-parametrico ovvero sequenze differenti che permettono di vedere diverse caratteristiche degli organi sani e del tessuto tumorale e di avere la possibilità di un imaging continuo durante l'erogazione del trattamento. Queste macchine offrono la possibilità di fare online adaptive radiotherapy e quindi di modificare il piano di trattamento del paziente giorno dopo giorno sulla base della situazione anatomica giornaliera. Questo può essere molto importante in distretti come quello addominale dove giorno dopo giorno la posizione dello stomaco, intestino o duodeno può modificarsi andando a modificare la posizione del fegato e dei target. Pertanto, soprattutto nell'addome superiore la RM in bunker rappresenta un'efficace innovazione tecnologica ^[20].

2. MATERIALI E METODI

Il lavoro trattato in questa tesi è stato condotto presso la S.O.D di Radioterapia Oncologica degli Ospedali Riuniti di Ancona con lo scopo di analizzare pazienti sottoposti a trattamento stereotassico su lesioni epatiche, esaminando nei dettagli ed in modo prospettico e retrospettivo le caratteristiche cliniche e tecniche, focalizzando inoltre l'attenzione sulla valutazione quantitativa delle incertezze descritte relative al fegato. Da un vasto campione di pazienti trattati con SBRT sul distretto dell'addome superiore sono stati selezionati pazienti affetti esclusivamente da lesioni epatiche (metastasi e HCC).



Figura 12. Processo Radioterapico

1) Casistica

In considerazione dell'elaborazione di un protocollo interno per la gestione della SBRT nelle lesioni epatiche, sono stati analizzati i pazienti trattati esaminando le caratteristiche generali del paziente, del tumore e del trattamento radiante (Tabella 1).

<i>Paziente</i>	<i>Età (anni)</i>	<i>Tumore primitivo</i>	<i>Numero lesioni/ Lesione unica</i>	<i>Sede lesione/i</i>	<i>Diametro massimo lesione/i (mm)</i>	<i>Dose totale (cGy)</i>	<i>Dose/fx (cGy)</i>	<i>Numero frazioni</i>
<i>1</i>	66	Stomaco	1	VI segmento epatico	28	3000 4500(area centrale lesione)	600 900	5
<i>2</i>	70	Pancreas	1	VI segmento epatico	16	4000	800	5
<i>3</i>	52	Mammella	3	VI, VII, VIII segmento epatico	22	4000 3000 3000	800 600 600	5
<i>4</i>	39	Mammella	2	VII segmento epatico	9	3600	1200	3
<i>5</i>	39	Mammella	1	VI segmento epatico	12	4500	900	5
<i>6</i>	68	Pancreas	1	Tra V e VIII segmento epatico	23	3600	1200	3

Tabella 1. Caratteristiche generali dei pazienti e del trattamento stereotassico.

Del campione di pazienti sono state riportate:

- le caratteristiche generali di ogni paziente e del tumore, quali età, caratteristiche della lesione/i trattata/e (numero, sede intraepatica e diametro massimo);
- la dose totale di prescrizione ed il frazionamento;
- la compliance dei pazienti;
- L'adeguatezza della tecnica di controllo del respiro e la compliance del paziente a tale scelta.

2) Operatività volte alla preparazione e delivery del trattamento, attrezzatura utilizzata e controllo del movimento respiratorio

Acquisizione della TC di simulazione

Dopo una prima valutazione clinica eseguita in prima visita radioterapica, tutti i pazienti sono stati sottoposti all'acquisizione di una TC di centraggio. In questa fase l'acquisizione TC può avvenire con diverse modalità, in free breathing o gestione del respiro, di cui dispone la S.O.D. di Radioterapia di Ancona, tra cui:

- TC eupnoica;
- TC4D free breathing o breath hold con sistema RPM (Real-time Position Management, Varian Medical Systems già precedentemente descritti) con o senza applicazione di sistemi di compressione addominale.

In questo step è stata eseguita per tutti i pazienti una *fluoroscopia TC per simulazione radioterapica (TC 4D breve)*, ovvero una acquisizione TC con FOV limitato in direzione cranio-caudale per la visualizzazione della cupola epatica o del polo inferiore del fegato (a seconda della localizzazione della lesione da trattare) per completare la valutazione del movimento epatico in direzione cranio-caudale.

Fase di contornazione

Una volta acquisita la TC di centraggio di ogni singolo paziente, questa è stata importata nel sistema software Eclipse per la delineazione dei volumi di trattamento. Oltre ai volumi clinici di GTV e CTV, è stato definito il margine CTV-PTV, dopo aver costruito l'ITV sulla base del movimento registrato su TC4D e TC4D breve.

Fase di delivery

Il trattamento stereotassico è stato erogato per tutti i pazienti esaminati mediante Acceleratore Lineare TrueBeam™ STx con sistema OBI integrato, il quale è interfacciato sia con la console 4D che con il Real Time Position Management (RPM) in bunker (Figura 13). Il Linac possiede più energie di fotoni (4 MV, 6 MV, 10 MV, 15

MV,20 MV) ed una serie di energie per trattamenti con elettroni, una collimazione con 120 lamelle, un'accuratezza sulla posizione finale relativa di tutte le possibili posizioni sull'asse di collimazione axl di +/- 0,1mm e la possibilità di eseguire trattamenti ad intensità modulata. Inoltre, l'acceleratore lineare TrueBeam Stx dispone del PerfectPitch™ 6 DoF (Degrees of Freedom), ovvero un lettino robotico con 6° totali di rotazione nei tre assi X, Y, Z (Pitch, Roll, Rotation rispettivamente). Tale dispositivo è elemento fondamentale nella correzione del set-up nei trattamenti erogati con acceleratore lineare Varian © True Beam STx (Figura 14).



Figura 13. Linac Varian TrueBeam™ STx.

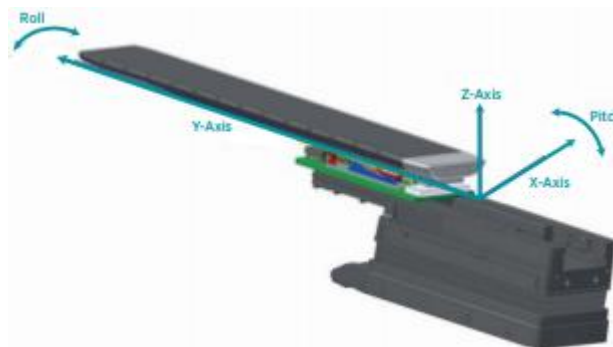


Figura 14. PerfectPitch™ 6 DoF: rappresentazione dei sensi di rotazione Roll, Pitch, Rotation.

Prima dell'erogazione del trattamento, è stato acquisito l'imaging in bunker tramite l'OBI, riproducendo la stessa tecnica di acquisizione della fase di centraggio ovvero TC4D free breathing o breath hold (con sistema RPM, Real-time Position Management Varian Medical Systems), con o senza applicazione di sistemi di compressione addominale.

Tramite l'imaging in bunker è stato possibile:

- compensare l'incertezza di set-up attraverso gli spostamenti del lettino sia traslazionali che rotazionali;
- verificare la corretta posizione del target all'interno dell'ITV.

3) Metodo di valutazione delle incertezze relative alla SBRT epatica

a. Quantizzazione dell'errore di set-up

In offline review è stato rivalutato l'imaging acquisito in bunker pre-trattamento e già utilizzato per la correzione dell'errore di set-up.

Gli shifts applicati al lettino di trattamento per la correzione dell'errore di set-up sono stati tabulati e utilizzati per calcolare l'errore medio in termini di traslazione e di rotazione.

b. Analisi della deformabilità epatica interfraction

La deformabilità del fegato, essendo una caratteristica intrinseca dell'organo dovuta anche alla vicinanza degli organi sani circostanti (anse intestinali, stomaco), è stata esaminata sul sistema Eclipse, utilizzando l'imaging 4DCBCT e 3DCBCT acquisito in bunker per ciascun paziente prima di ogni seduta.

Il fegato è stato delineato, per ogni paziente, sulla TC di planning (TC sim), su ogni singola 3DCBCT giornaliera e/o e in ogni fase della 4DCBCT.

Per ogni paziente, i contorni del fegato definiti sull'imaging acquisito in bunker sono stati confrontati con quelli delineati sull'imaging di simulazione, e utilizzati per definire la variazione del centro di massa* e il Dice Similarity Coefficient.

**Il centro di massa viene definito come il punto geometrico corrispondente al valor medio della distribuzione della massa del sistema nello spazio. Sulla base del match su fegato, i cambiamenti del centro di massa danno un'indicazione della deformabilità dell'organo, che tiene conto anche delle strutture sane circostanti.*

A tal proposito è stato eseguito il match “profilo Fegato CBCT vs profilo Fegato TC sim” (Figura 15).

- c. La deformazione interfraction del fegato è stata quantizzata tramite la funzione “Play Statistics” del sistema Eclipse. I “center of mass shifts” sono stati misurati tridimensionalmente nei tre assi X, Y e Z (latero-laterale, antero-posteriore e cranio-caudale, rispettivamente).

Dai valori del centro di massa, espressi in cm, sono state calcolate la media e la deviazione standard.

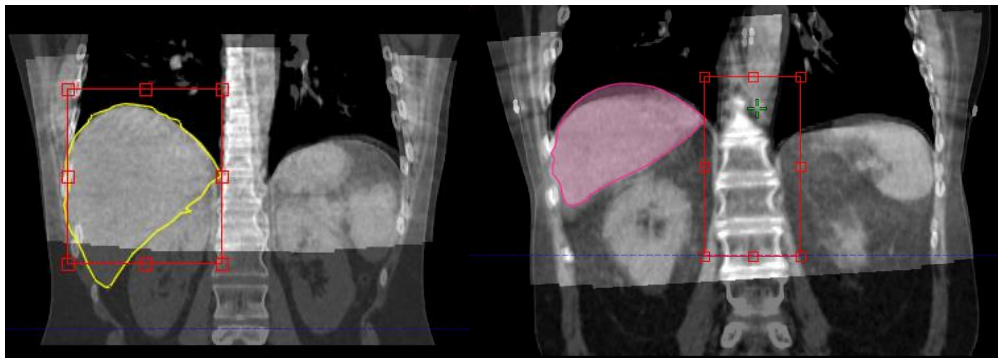


Figura 15. Esempio di match su fegato eseguito nella nostra analisi: esecuzione di match su fegato (a sinistra) e match su osso (a destra) e sovrapposizione tra TC di planning e imaging in bunker giornaliero.

La variabilità tra i contorni del fegato è stata altresì calcolata sempre attraverso la funzione “Play Statistics” del sistema Eclipse, mediante il Dice Similarity Coefficient (DSC), che rappresenta un indice statistico in grado di misurare la somiglianza tra due o più unità (in questo caso, i contorni del fegato). Più il valore è prossimo a 1 maggiore è sarà la somiglianza (Figura 16). I valori del centro di massa e del DSC sono stati tabulati e riportati nei grafici.

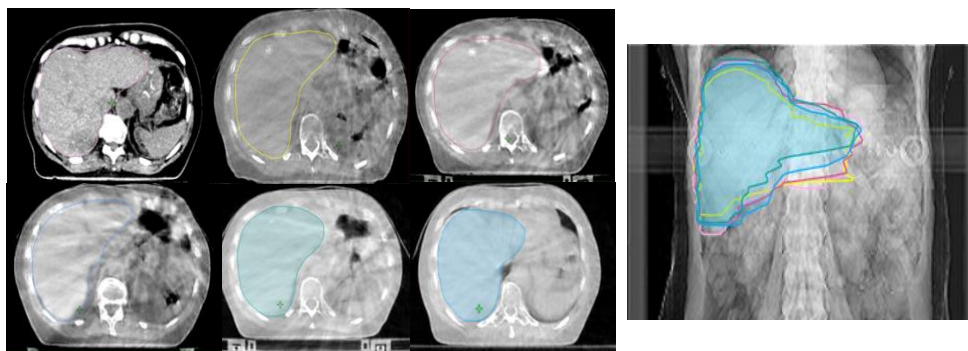


Figura 16. Variabilità dei contorni del fegato tra TC di planning e imaging in bunker giornaliero per la valutazione della deformabilità epatica interfraction.

d. Analisi degli OAR circostanti il fegato

Sono state inoltre quantificate le distanze tra gli OAR circostanti ed il/i PTV della/e lesione/i quando il target era in prossimità di tali OAR, in particolare anse intestinali contigue al target sia in senso cranio-caudale che latero-laterale; similmente è stato valutato il diametro della porzione dello stomaco più vicino al fegato, valutato sulla proiezione sagittale (cranio-caudale) ed in antero-posteriore sulle scansioni assiali dell’imaging in bunker (Figura 17). I dati registrati sono riportati in tabelle ed espressi in cm.

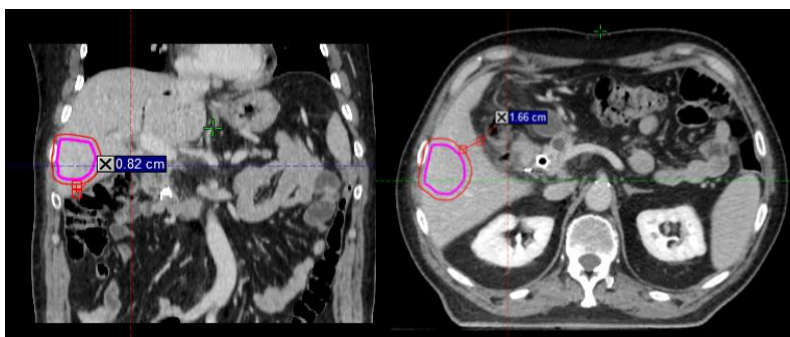


Figura 17. Misurazione della distanza tra PTV target e ansa intestinale limitrofe (in senso cranio-caudale a sinistra e latero-laterale a destra)

e. Analisi del movimento interfraction del fegato (baseline shift)

Il **baseline shift interfraction** epatico, ovvero la variazione della distanza tra la posizione giornaliera del fegato e i corpi vertebrali, è stato misurato nei pazienti trattati con tecnica breath hold e in quelli con compressione efficace. Esso consiste nella **variazione del centro di massa (espressa in cm nelle tre direzioni X, Y e Z)** ma, diversamente dalla situazione precedente, solo dopo aver eseguito il match sull'osso (corpi vertebrali) tra la TC di planning e l'imaging in bunker giornaliero (Profilo corpi vertebrali CBCT vs profilo corpi vertebrali TC sim) (Figura 18). I valori misurati sono stati riportati nelle tabelle per singolo paziente; sono state calcolate, inoltre, la media e la deviazione standard.

3. RISULTATI

CASISTICA

Dal 2019 al 2020 sono stati trattati 6 pazienti con lesioni epatiche, tutte di natura secondaria. In 4 pazienti (66.7%) la lesione era singola; il diametro massimo medio delle lesioni è risultato di 18.3 mm (range 9 – 28). I pazienti hanno presentato in tutti i casi ottime condizioni generali. Cinque/6 pazienti (83.3%) era di sesso femminile ed il 50% presentava localizzazioni epatiche da tumore primitivo mammario. La SBRT è stata prescritta con dosi totali di prescrizione con range di 600 – 900 cGy in 5 frazioni in 4 pazienti (66.7%) e 1200 cGy (3 frazioni) in 2 pazienti (33.3%). In considerazione della finalità della tesi di individuare la miglior tecnica evidenziando vantaggi e svantaggi, effettueremo la presentazione dei risultati separatamente per ogni singolo paziente.

Per ogni paziente risponderemo alle seguenti domande, esplicitate in una tabella alla fine dell'esposizione di ogni singolo caso:

**Efficacia correzione
di set up**

Entità del baseline shift

Adeguatezza ITV

Coinvolgimento OAR nel PTV

Entità deformazione del fegato

Efficacia della tecnica di gestione del respiro

Paziente 1

Il primo caso riguarda una paziente di 66 anni, sesso femminile, con una singola metastasi epatica di diametro massimo 28 mm, localizzata al VI segmento epatico (Figura 18). Per la paziente è stato indicato un trattamento radiante stereotassico sull'unica lesione epatica con dose totale di 4500 cGy (900 cGy/die) sull'area centrale del target e 3000 cGy (600 cGy/die) sulla porzione periferica (SIB), per un totale di 5 frazioni. Successivamente è stata eseguita la TC di simulazione con acquisizione di 4DTC e applicazione di compressore addominale. Non avendo visibilità adeguata della lesione nella TC di centraggio, ma essendo la lesione a stretto contatto con la cupola, è stato studiato l'organ motion della cupola per il calcolo dell'ITV (su TPS Eclipse), risultato ampio nonostante la compressione addominale (10 mm CC, 5 mm altre direzioni); è stata inoltre seguita la fluoroscopia TC. Il margine CTV-PTV di planning è stato di 10 mm e 5 mm; il SM è stato considerato uguale a 0 confidando nella completa correzione dell'errore di set up mediante applicazione del protocollo IGRT

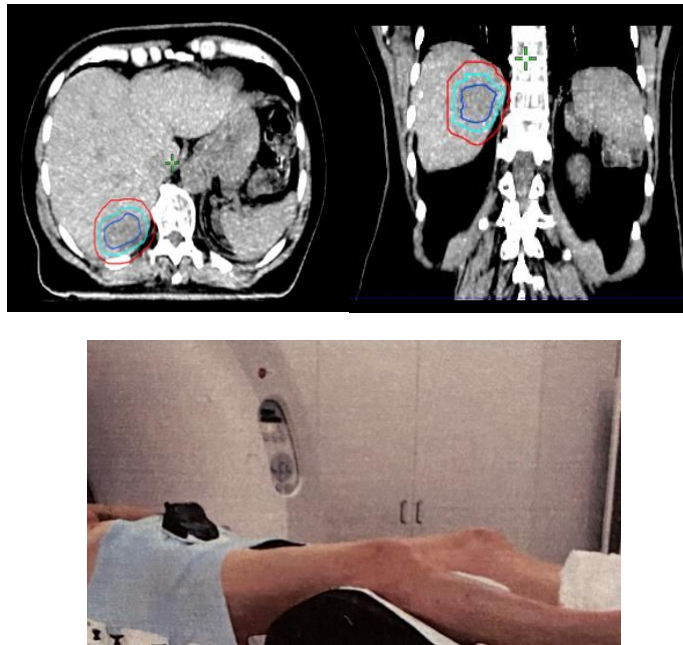


Figura 18. Lesione e set-up paziente 1.

La paziente ha eseguito la SBRT sulla lesione epatica con IGRT giornaliero tramite esecuzione di 4DCBCT e uso di compressore addominale, riproducendo lo stesso set-up della fase di simulazione.

La media degli spostamenti traslazionali e rotazionali del lettino applicati nel corso del trattamento, che esprimono l'errore di set up registrato e corretto, sono riportati in Tabella 2. Gli spostamenti traslazioni del lettino nel corso della SBRT hanno riportato il valore medio di 0.2 cm per le tre direzioni e quelli rotazionali hanno presentato un valore medio massimo di -0.7° .

<i>Paziente 1</i>	<i>Pitch</i>	<i>Roll</i>	<i>Rotation</i>	<i>Z</i>	<i>Y</i>	<i>X</i>
<i>1° 4D CBCT</i>	-1.0	2.2	0.3	-0.13	-0.37	0
<i>2° 4D CBCT</i>	-0.1	0	0	-0.26	0.43	-0.44
<i>3° 4D CBCT</i>	0.2	0	0.1	-0.15	0.36	-0.23
<i>4° 4D CBCT</i>	-0.1	0	-1.6	-0.27	0.22	-0.12
<i>5° 4D CBCT</i>	0.2	0.2	-2.2	-0.3	0.46	-0.25
<i>MEDIA</i>	-0.2	0.5	-0.7	-0.2	0.2	-0.2
<i>DEVIAZIONE STANDARD</i>	0.49	0.97	1.14	0.08	0.34	1.05

Tabella 2. Spostamenti applicati per compensare l'errore di set-up.

Sulla 4DCBCT è stata verificata l'adeguatezza dei volumi ITV e PTV per compensare il movimento del target. In questa fase è stato anche verificato l'eventuale coinvolgimento dell'OAR nel PTV. L 'ITV ha sempre compreso il target; inoltre, la singola lesione epatica trattata occupava una posizione posteriore nel fegato, lontana da OAR quali anse intestinali e stomaco.

I risultati riguardo la deformabilità del fegato sono riportati in Tabella 3 e Grafico 1 . In Figura 19 sono rappresentati i contorni del fegato eseguiti su TC di planning e 4DCBCT giornalieri.

<i>PAZIENTE 1</i>	<i>Volume fegato (cm³)</i>	<i>Volume Change (cm³)</i>	<i>Center of Mass shift - X (cm)</i>	<i>Center of Mass shift - Y (cm)</i>	<i>Center of Mass shift - Z (cm)</i>	<i>Dice Similarity Coefficient</i>
<i>1° 4D CBCT</i>	1043.9	-159.6	-0.18	-0.07	-0.08	0.86
<i>2° 4D CBCT</i>	1297.1	93.6	-0.02	-0.3	-0.02	0.9
<i>3° 4D CBCT</i>	1249.3	45.8	-0.12	0.04	-0.29	0.9
<i>4° 4D CBCT</i>	1237.3	33.8	-0.11	-0.05	0.3	0.91
<i>5° 4D CBCT</i>	1171.4	-32.1	-0.32	0.22	0.45	0.89
<i>Media</i>	1199.8	-3.70	-0.15	-0.03	0.07	0.89
<i>Deviazione Standard</i>	98.02	98.02	0.11	0.19	0.3	0.02

Tabella 3. Cambiamenti del centro di massa del fegato e Dice Similarity Coefficient (DSC) con match su fegato tra la TC di planning e le 4DCBCT giornaliere.

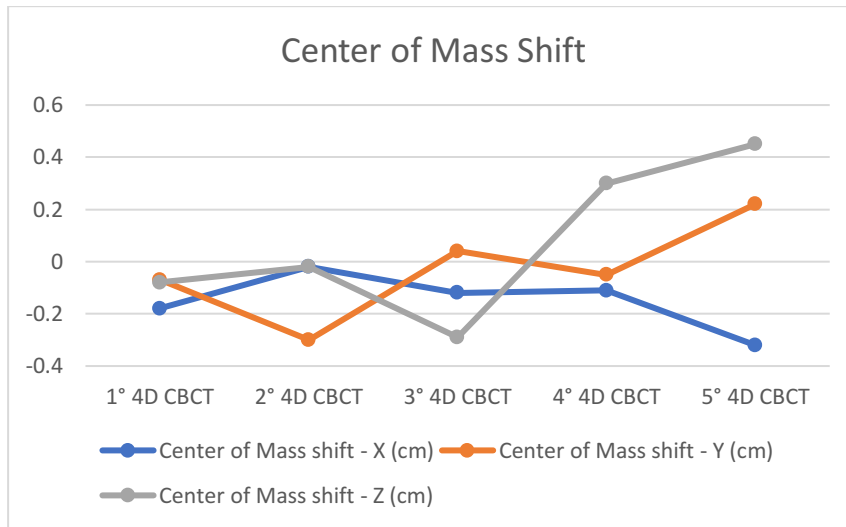


Grafico 1. Andamento dello spostamento del centro di massa del fegato (match su fegato).

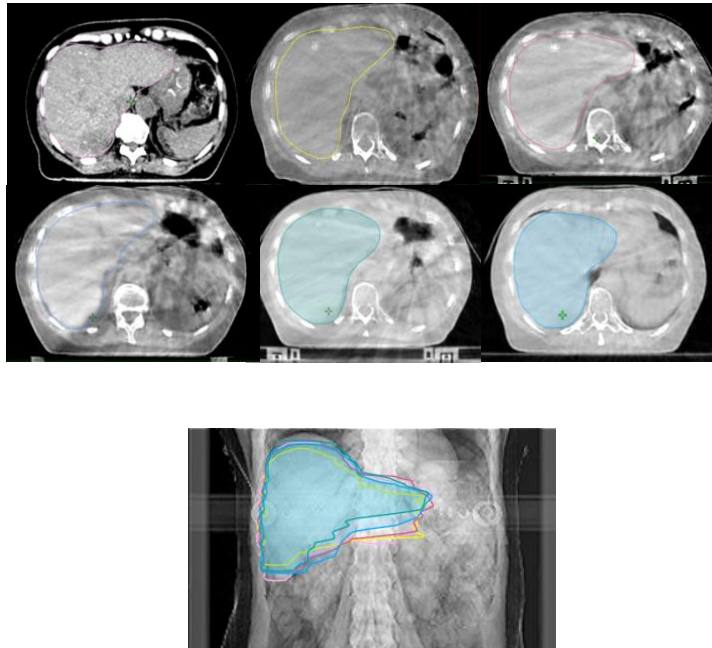


Figura 19. Contorni fegato su TC planning e 4DCBCT per la valutazione della deformabilità epatica.

I dati riguardanti il DSC nel match eseguito su fegato, essendo vicini a 1 indicano una buona somiglianza nei contorni e pertanto minima deformabilità interfraction (range 0.86-0.91, Media 0.89, Deviazione standard 0.02).

Commenti alle criticità paziente 1

- Il primo paziente ha presentato un organ motion di 1 cm nonostante l'applicazione di compressore addominale, che ha definito l'ITV;
- In fase di contornazione è stato definito anche il margine CTV-PTV =0;
- In fase di delivery, la 4DCBCT si è dimostrata non ottimale per l'elevata presenza di artefatti, pur consentendo la valutazione della posizione del target e degli OAR;
- La deformabilità del fegato è stata minima, tuttavia tale analisi nella paziente descritta ha presentato degli ostacoli nella visualizzazione del fegato nelle 4DCBCT;

-La paziente per la sua conformazione addominale, ha presentata una scarsa compliance al compressore addominale ed una insufficiente efficacia dello stesso.

<i>Quesito (paziente 1)</i>	<i>Risultato</i>
Efficacia correzione di set up	Si
Entità del baseline shift	Non valutabile
Adeguatezza ITV	Si
Coinvolgimento OAR nel PTV	OAR distanti dal target
Entità deformazione del fegato	Media deformabilità fegato = X: -0.15; Y: -0.03; Z: 0.07
Efficacia della tecnica di gestione del respiro	No

Tabella 4. Schema riassuntivo incertezze del paziente 1.

Paziente 2

Il secondo paziente, di sesso maschile, 70 anni di età, presentava buone condizioni generali. Giungeva presso il nostro Centro al fine di una valutazione radioterapica per una singola localizzazione epatica. La metastasi epatica presentava un diametro massimo di 18 mm ed era situata nel VI segmento (Figura 20). In considerazione della sua malattia, veniva indicata SBRT sull'unica localizzazione epatica con una dose totale di 4000 cGy (800 cGy/die in 5 frazioni). Il paziente ha eseguito in fase di simulazione una TC in free breathing con applicazione di compressore addominale; nella stessa fase, è stata acquisita una fluoroscopia TC sul bordo inferiore del fegato per la valutazione del movimento residuo del fegato in senso cranio-caudale dopo applicazione della compressione addominale, con un risultato < 5 mm in senso cranio-caudale. In fase di contornazione, è stato definito il margine CTV-PTV di 5 mm.

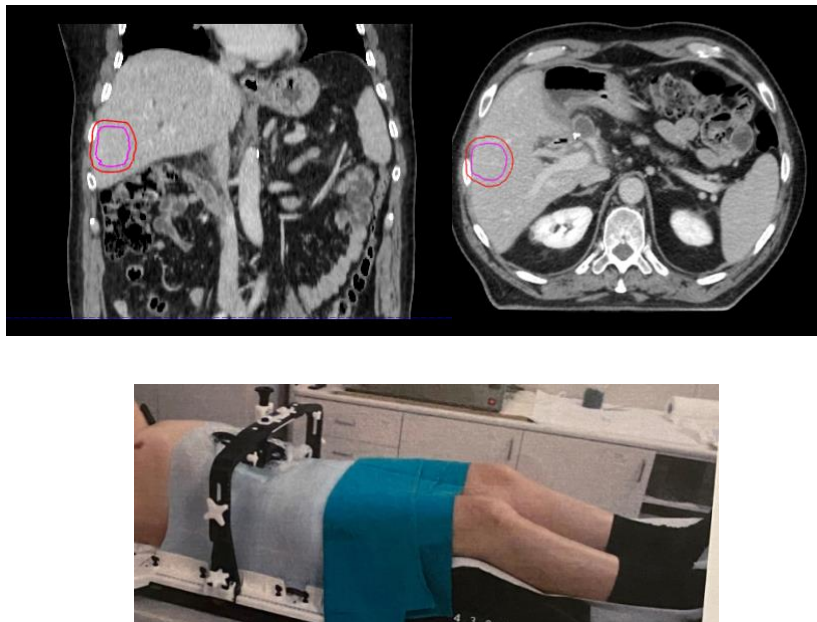


Figura 20. Lesione epatica e set-up paziente 2.

Il paziente è stato sottoposto a SBRT con IGRT giornaliera con 3DCBCT e compressore addominale (compression plate), riproducendo lo stesso set-up impostato in simulazione. La visualizzazione delle 3DCBCT è stata eseguita confrontando la TC di planning.

Il primo step è stato quello di compensare l'errore di set-up (match osso) attraverso gli spostamenti traslazionali e rotazionali del lettino 6 DoF, con una media di valori riportati in Tabella 5, registrati online, corretti e poi esaminati offline retrospettivamente.

<i>Paziente 2</i>	<i>Pitch</i>	<i>Roll</i>	<i>Rotation</i>	<i>Z</i>	<i>Y</i>	<i>X</i>
<i>1°CBCT</i>	0.6	0	0.4	-0.84	0.15	0.4
<i>2°CBCT</i>	0.6	0.3	-0.2	-0.01	0.38	-0.47
<i>3°CBCT</i>	0.1	0.1	-0.1	-0.05	0.09	-0.54
<i>4°CBCT</i>	0.2	0.1	0.4	-0.12	0.24	-0.04
<i>5°CBCT</i>	0.6	0.2	0	-0.03	0.04	-0.68
<i>MEDIA</i>	0.4	0.1	0.1	-0.21	0.18	-0.27
<i>DEVIAZIONE STANDARD</i>	0.25	0.11	0.28	0.35	0.13	0.44

Tabella 5. Spostamenti lettino applicati online per correggere l'errore di set-up.

Successivamente, è stata attenzionata la lesione target ed il suo rapporto con le anse intestinali limitrofe. In Tabella 6 sono riportate le distanze tra il PTV target e le anse intestinali; l'andamento dei valori delle distanze si presenta piuttosto omogeneo, con valori non troppo differenti tra loro tra la TC di planning e durante l'intero trattamento radiante.

<i>Paziente</i>	<i>TC di</i>	<i>Imaging in</i>	<i>Parametro</i>	<i>TC</i>	<i>1°</i>	<i>2°</i>	<i>3°</i>	<i>4°</i>	<i>5°</i>	<i>Media</i>
<i>3</i>	<i>centraggio</i>	<i>bunker</i>	<i>valutato</i>	<i>planning</i>	<i>CBCT</i>	<i>CBCT</i>	<i>CBCT</i>	<i>CBCT</i>	<i>CBCT</i>	<i>valori</i>
	TC free breathing con compressore addominale	3DCBCT con compressore addominale	Distanza PTV - anse (C-C, cm)	0.81	0	0	0.44	0.21	0	0.24
			Distanza PTV -anse (L-L, cm)	1.67	1.31	1.65	1.26	0.78	1.22	1.32
			Diametro porzione caudale stomaco (C-C-, cm)	1.91	2.96	2.78	2.2	2.26	2.39	2.42
			Diametro porzione caudale stomaco (A-P, cm)	5.16	3.60	4.43	4.04	4.43	3.84	4.25

Tabella 6. Distanze tra PTV e OAR.

In offline abbiamo calcolato i valori relativi alla deformabilità epatica; in Tabella 7 sono riportati i valori del center of mass shift nelle tre direzioni (X, Y e Z) e il Dice Similarity Coefficient, sui contouring delle singole prendendo come riferimento il volume del fegato definito in TC di centraggio. Nel Grafico 2 è riportato l'andamento del cambiamento del centro di massa del fegato sulla base dei valori rappresentati in Tabella. Dai risultati emerge che lo spostamento del centro di massa è stato sempre <

1 cm, tranne nella prima 3DCBCT in cui è stato registrato uno spostamento di 1.26 cm sull'asse X; il DSC presenta una media di 0.85.

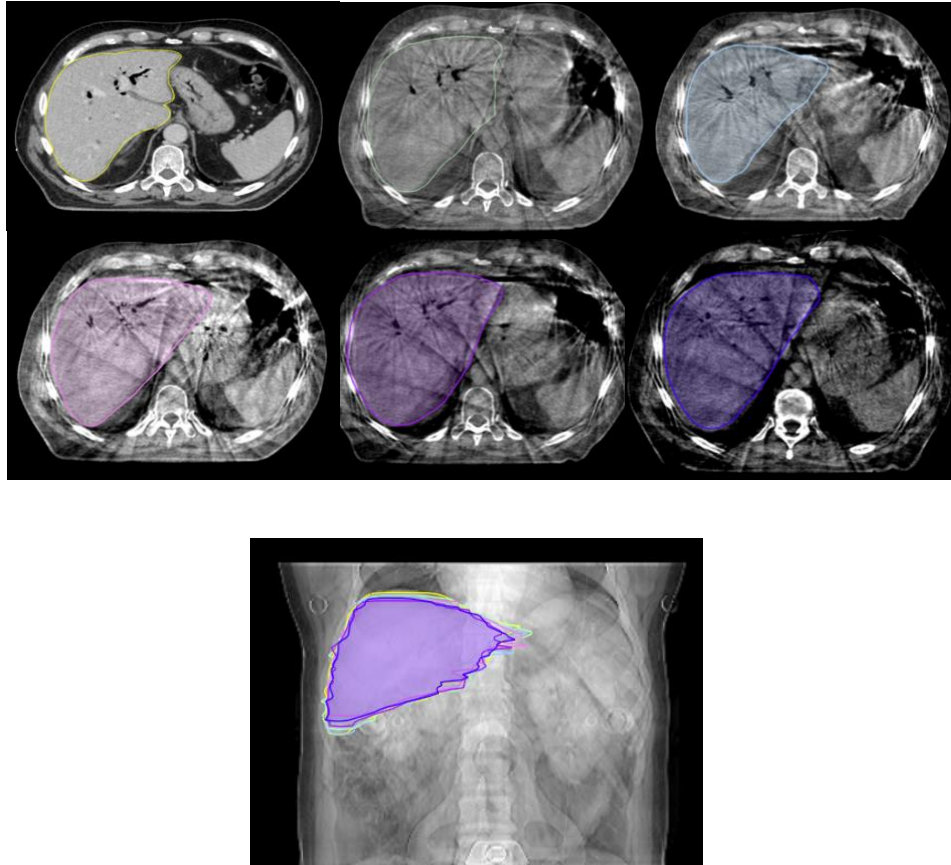


Figura 21. Contorni fegato in TC planning (prima immagine a sinistra) e CBCT giornaliere per la valutazione della deformabilità epatica e baseline shift.

<i>PAZIENTE 2</i>	<i>Volume (cm³)</i>	<i>Volume Change (cm³)</i>	<i>Center of Mass shift - X (cm)</i>	<i>Center of Mass shift - Y (cm)</i>	<i>Center of Mass shift - Z (cm)</i>	<i>Dice Similarity Coefficient</i>
<i>1° CBCT</i>	1494.2	154.3	1.26	-0.92	-0.14	0.87
<i>2° CBCT</i>	1257.4	-82.5	0.61	-0.61	0.01	0.86
<i>3° CBCT</i>	1235.7	-104.2	0.56	-0.63	-0.01	0.87
<i>4° CBCT</i>	1220.90	-119.00	0.54	-0.67	-0.46	0.83
<i>5° CBCT</i>	1269.70	-70.20	0.91	-0.94	-0.38	0.83
<i>Media</i>	1295.58	-44.32	0.78	-0.75	-0.20	0.85
<i>Deviazione Standard</i>	112.63	112.63	0.31	0.16	0.21	0.02

Tabella 7. Cambiamenti del centro di massa del fegato nelle tre direzioni (X, Y e Z) valutate nelle 3DCBCT giornaliere e indice DSC, facendo riferimento al fegato definito in TC di planning.

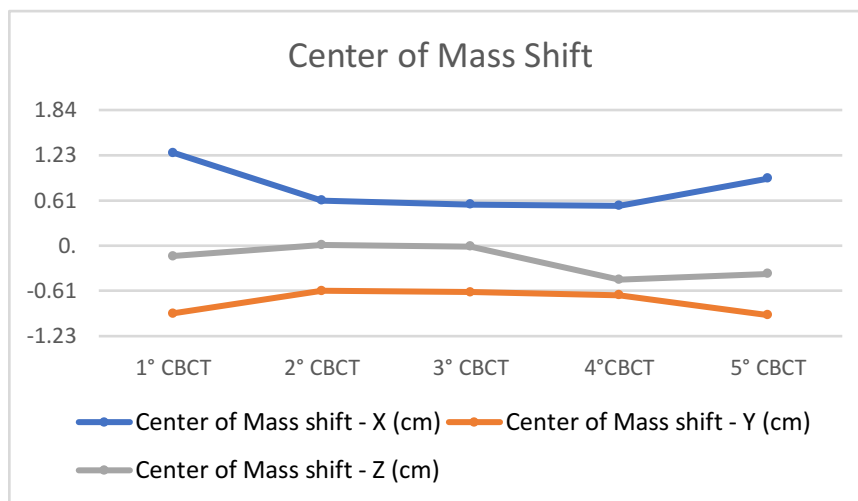


Grafico 2. Spostamenti del centro di massa del fegato nei tre assi (X, Y e Z), eseguendo il match su fegato tra TC di planning e imaging in bunker.

E' stato anche analizzato il baseline shift del fegato in modo da avere una misura della variazione interfrazione della posizione del fegato rispetto alle vertebre (Tabella 8, Grafico 3).

<i>PAZIENTE 2</i>	<i>Volume (cm³)</i>	<i>Volume Change (cm³)</i>	<i>Center of Mass shift - X (cm)</i>	<i>Center of Mass shift - Y (cm)</i>	<i>Center of Mass shift - Z (cm)</i>
<i>1° CBCT</i>	1339.3	-0.6	0.24	-0.35	-0.22
<i>2° CBCT</i>	1254.2	-8.7	-0.03	-0.33	-0.13
<i>3° CBCT</i>	1203.5	-16.5	0.14	-0.38	-0.05
<i>4° CBCT</i>	1192.50	-17.4	-0.16	-0.6	-0.31
<i>5° CBCT</i>	1136.00	-203.9	-0.19	-0.50	-0.33
<i>Media</i>	1225.10	-114.82	0	-0.42	-0.21
<i>Deviazione Standard</i>	76.41	76.42	0.19	0.10	0.12

Tabella 8. Cambiamenti del centro di massa epatico con match sui corpi vertebrali tra TC di planning e imaging in bunker giornaliero.

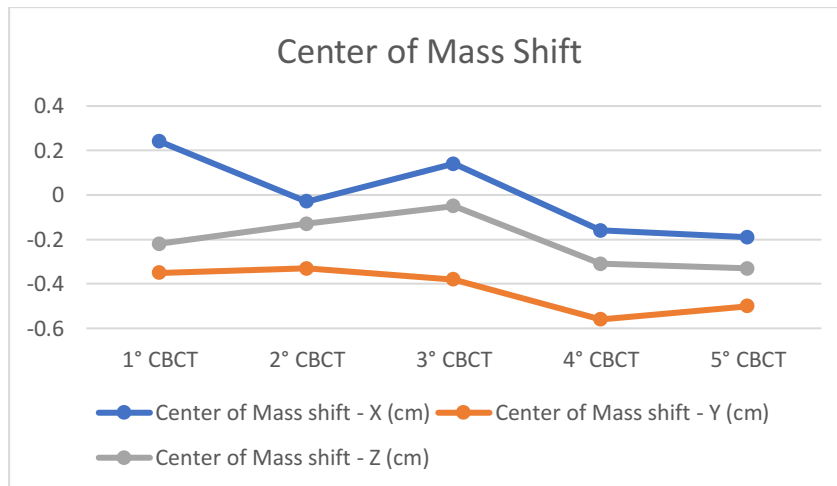


Grafico 3. Spostamenti del centro di massa del fegato nei tre assi (X, Y e Z), eseguendo il match sui corpi vertebrali tra TC di planning e imaging in bunker.

Commenti alle criticità paziente 2

Il DSC risultante ha un valore medio di 0.85, indica quindi una certa deformabilità epatica nel corso del trattamento radiante, dovuta anche dagli OAR circostanti (in particolare dello stomaco).

<i>Quesito (paziente 2)</i>	<i>Risultato</i>
<i>Efficacia correzione di set up</i>	Si
<i>Entità del baseline shift</i>	Media baseline shift X: 0; Y: -0.42; Z: -0.21
<i>Adeguatezza ITV</i>	Si
<i>Coinvolgimento OAR nel PTV</i>	No
<i>Entità deformazione del fegato</i>	Media deformabilità fegato X: 0.78; Y: -0.75; Z: -0.20
<i>Efficacia della tecnica di gestione del respiro</i>	Si (ottimale)

Tabella 9. Schema riassuntivo paziente 2.

Paziente 3

Il terzo caso riguarda una paziente di sesso femminile, di 52 anni di età, in ottime condizioni generali, con tre localizzazioni epatiche. Le 3 lesioni del fegato (Figura 22), con diametro massimo di 22 mm, erano localizzate rispettivamente nel VI, VII e VIII segmento epatico. In prima visita radioterapica, è stata data indicazione alla SBRT sulle tre lesioni.

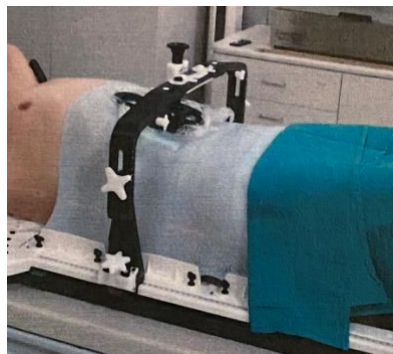


Figura 22. Lesioni epatiche e set-up paziente 3.

La paziente ha eseguito la TC di centraggio con un'acquisizione in free breathing e con applicazione di maschera termoplastica e compressore addominale (risultato poi inefficace). In sede di simulazione, è stata acquisita una fluoroscopia TC per la valutazione del movimento residuo in cranio-caudale del bordo inferiore del fegato, con un valore risultato di 1 cm. Sulla base di tale valore, è stato definito l'ITV delle

lesioni target in sede di contornazione, applicando quindi dei margini di 1 cm in cranio caudale e 0.5 cm in latero-laterale e antero-posteriore; per il PTV, SM = 0.

Successivamente, la paziente ha eseguito la SBRT sul fegato con dosi totali di prescrizione di 4000 cGy (800 cGy/die) per la lesione più piccola e 3000 cGy (600 cGy/die) sulle altre due lesioni, da trattare contemporaneamente in 5 frazioni con riproduzione dello stesso set-up impostato in centraggio. L'IGRT giornaliero ha previsto l'esecuzione di 3DCBCT in free breathing con maschera termoplastica e compressore addominale come in fase di simulazione.

Pima dell'erogazione del trattamento è stata attuata la correzione del set-up tramite gli spostamenti del lettino 6 DoF con spostamenti sia traslazionali che rotazionali (spostamenti traslazionali mediamente ≤ 0.4 , rotazionali ≤ 0.3 . (Tabella 10).

<i>Paziente 3</i>	<i>Pitch</i>	<i>Roll</i>	<i>Rotation</i>	<i>Z</i>	<i>Y</i>	<i>X</i>
<i>1°CBCT</i>	0	0.1	0	-0.3	0.8	0.5
<i>2°CBCT</i>	0	0	1.0	0.01	-0.8	2.54
<i>3°CBCT</i>	0.2	0.1	0	-0.01	-0.8	-0.09
<i>4°CBCT</i>	0.3	0.2	0.6	-0.01	-0.7	-0.93
<i>5°CBCT</i>	0.5	0.1	0	-0.02	-0.5	-0.31
<i>MEDIA</i>	0.2	0.1	0.3	0	-0.4	0,34
<i>DEVIAZIONE STANDARD</i>	0.21	0.07	0.46	0.48	0.67	1.33

Tabella 10. Spostamenti lettino applicati online per compensare l'errore di set-up.

In Tabella 11 sono riportati i risultati delle distanze tra il PTV della lesione più caudale vicino agli OAR. Il duodeno ha rappresentato uno degli organi circostanti a cui è stata

posta una particolare attenzione sull'imaging acquisita in bunker. La distanza media tra il PTV della lesione epatica più caudale e il duodeno è risultata essere sempre < 0.5 cm dopo correzione del set up, con un valore medio di 0.25 cm in senso cranio-caudale.

<i>Paziente</i>	<i>TC di</i>	<i>Imaging</i>	<i>Parametro</i>	<i>TC</i>	<i>1°</i>	<i>2°</i>	<i>3°</i>	<i>4°</i>	<i>5°</i>	<i>Media</i>
3	centraggio	bunker	valutato	planning	CBCT	CBCT	CBCT	CBCT	CBCT	valori
	TC free breathing + maschera e compressore	3DCBCT + maschera e compressore	Distanza PTV – duodeno (C-C, cm)	0.15	0.15	0.16	0.48	0.38	0.17	0.25
			Distanza PTV – duodeno (L-L, cm)	0.20	0.25	0.24	0.32	0.44	0.26	0.29

Tabella 11. Risultati delle distanze tra PTV target-duodeno.

Anche per questo paziente è stata valutata la deformabilità. La tabella 12 ed il grafico 4 mostrano l'andamento dei valori.

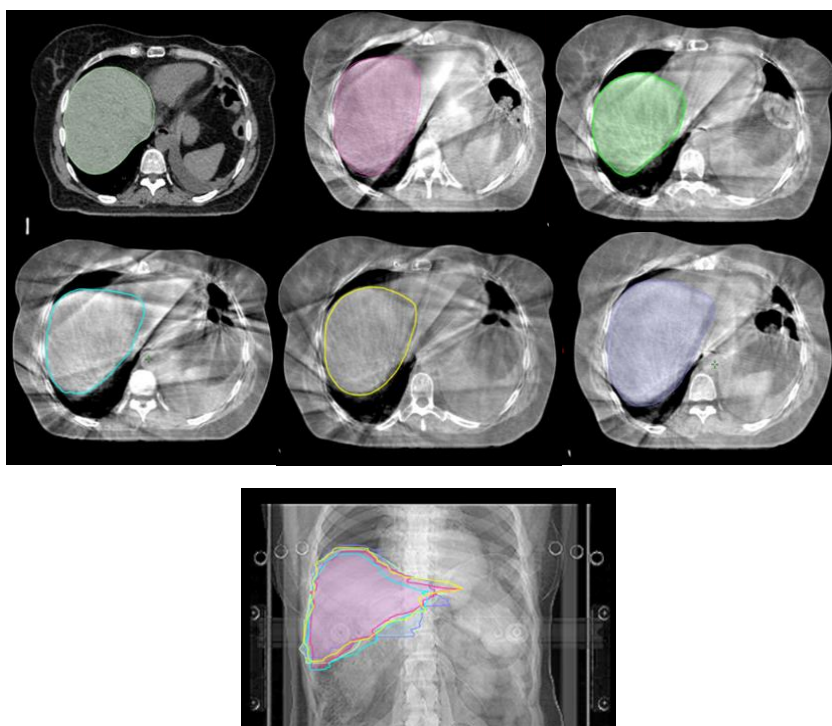


Figura 23. Contorni fegato su TC planning (in alto a sinistra) e CBCT giornaliera.

<i>PAZIENTE</i> 3	<i>Volume</i> (cm^3)	<i>Volume</i> <i>Change</i> (cm^3)	<i>Center</i> <i>of Mass</i> <i>shift - X</i> (<i>cm</i>)	<i>Center</i> <i>of Mass</i> <i>shift - Y</i> (<i>cm</i>)	<i>Center</i> <i>of Mass</i> <i>shift - Z</i> (<i>cm</i>)	<i>Dice</i> <i>Similarity</i> <i>Coefficient</i>
<i>1° CBCT</i>	1387.5	-0.6	0.28	-0.44	0.29	0.9
<i>2° CBCT</i>	1289.8	-98.2	-0.24	-0.33	-0.46	0.82
<i>3° CBCT</i>	1210.7	-177.4	0.08	-0.17	-0.12	0.83
<i>4° CBCT</i>	1209.9	-178.2	-0.44	-0.25	-0.62	0.81
<i>5° CBCT</i>	1288.1	-100.0	0.15	-0.45	0.32	0.86
<i>Media</i>	1277.2	-110.88	-0.03	-0.33	-0.12	0.84
<i>Deviazione</i> <i>Standard</i>	73.14	73.14	0.30	0.12	0.43	0.04

Tabella 12. Center of mass shift del fegato sulla base del match su fegato tra TC di planning e CBCT giornaliera.

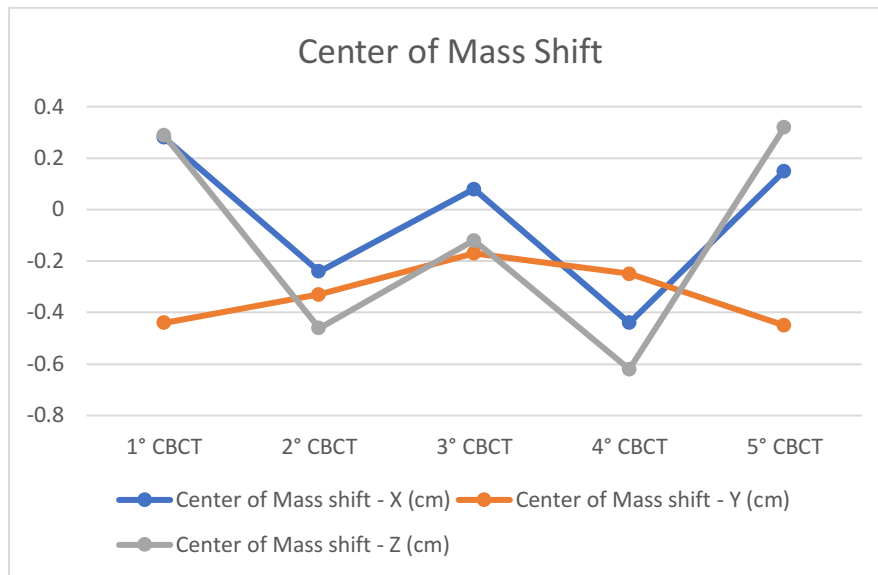


Grafico 4. Andamento dei center of mass shift sulla base del match su fegato tra TC di planning e CBCT giornaliera

Commenti alle criticità paziente 3

- Il paziente 3, con sistema di compressione caratterizzato da maschera termoplastica e compressore addominale, ha mostrato una buona compliance a tale metodica di gestione del respiro
- La deformabilità ha riportato valori minimi in questa paziente (sempre < 1 cm nei 3 assi)

<i>Quesito (paziente 3)</i>	<i>Risultato</i>
<i>Efficacia correzione di set up</i>	Si
<i>Entità del baseline shift</i>	Non valutato
<i>Adeguatezza ITV</i>	Si
<i>Coinvolgimento OAR nel PTV</i>	No
<i>Entità deformazione del fegato</i>	X: -0.03; Y: -0.33; Z: -0.12
<i>Efficacia della tecnica di gestione del respiro</i>	Si

Tabella 13. Schema riassuntivo paziente 3.

Paziente 4

Il quarto paziente descritto riguarda una paziente di sesso femminile, di 39 anni d'età, con due localizzazioni epatiche. La paziente presentava ottime condizioni generali. Il diametro massimo delle lesioni era di 9 mm ed erano entrambe localizzate nel VII segmento epatico (Figura 24). Sulla base della presenza delle uniche localizzazioni secondarie a livello epatiche e delle buone condizioni generali, è stato indicato un trattamento di SBRT sulle due lesioni.

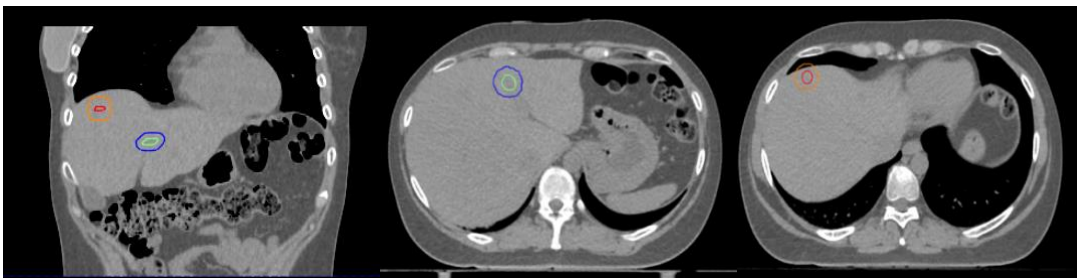


Figura 24. Lesioni epatiche e set-up paziente 4.

In fase di centraggio, la TC è stata acquisita con tecnica del controllo del respiro (breath hold), istruendo verbalmente la paziente prima dell'acquisizione su come il trattenimento del respiro doveva essere effettuato ed eseguendo delle prove per valutare la compliance. E' stata pertanto eseguita una TC in breath hold in inspirazione con registrazione del tracciato respiratorio (RPM, Varian Medical Systems ®), preceduta

da una TC a respiro libero (free breathing). Anche in questo caso è stata acquisita una fluoroscopia TC in corrispondenza della cupola per la valutazione del movimento residuo nonostante il BH e successiva definizione dell'ITV, risultando < 0.5 cm.

Nella successiva fase di contornazione, è stato definito il margine CTV-PTV di 0.5 cm in tutte le direzioni. I volumi sono stati delineati sulla TC acquisita in breath hold (inspirazione). La paziente ha eseguito la SBRT sulle due lesioni epatiche rispettivamente con dose totale di prescrizione di 3600 cGy (1200 cGy/die in 3 frazioni), essendo le localizzazioni di piccole dimensioni (< 1 cm). Durante il trattamento radiante, dopo aver riprodotto lo stesso set-up del paziente e lo stesso tracciato respiratorio, tramite il sistema RPM è stato possibile acquisire una CBCT in BH inspiratorio istruendo verbalmente la paziente. Come in centraggio, anche in fase di delivery la paziente ha mostrato una buona compliance.

La coregistrazione sull'osso fatta per correggere il set-up (con valori riportati in Tabella 14) è stata integrata da una successiva necessaria coregistrazione sull'osso per compensare la variabilità interfrazione della linea basale (baseline shift) confermata dalla successiva valutazione offline. E' stata inoltre eseguita una coregistrazione sul fegato per la visualizzazione del target e attenzione agli organi a rischio circostanti. Dai risultati riportati, emerge che la correzione dell'errore traslazione è stata ≤ 0.4 cm e quella dell'errore rotazionale $\leq 0.7^\circ$.

<i>Paziente 4</i>	<i>Pitch</i>	<i>Roll</i>	<i>Rotation</i>	<i>Z</i>	<i>Y</i>	<i>X</i>
<i>1°CBCT</i>	0	0	-0.1	-0.5	0.36	0.49
<i>2°CBCT</i>	-0.2	1.4	-0.9	-0.7	0.24	0.43
<i>3°CBCT</i>	-0.5	0.1	-1.1	-0.03	0.4	0.63
<i>MEDIA</i>	-0.2	0.5	-0.7	-0.4	0.3	0.5
<i>DEVIAZIONE STANDARD</i>	0.25	0.78	0.53	0.34	0.08	0.10

Tabella 14. Spostamenti lettino applicati online per compensare l'errore di set-up.

Retrospectivamente è stato studiato il rapporto tra PTV e OAR mediante il match tra la TC di centraggio in breath hold e le CBCT giornaliere: le due lesioni trattate erano entrambe in posizione piuttosto distanti da eventuali OAR circostanti da attenzionare durante la IGRT. In Tabella 15 sono riportati i risultati delle misure riguardanti le distanze tra il PTV della lesione target più caudale e l'ansa intestinale più vicina al fegato.

<i>Paziente</i>	<i>TC di</i>	<i>Imaging in</i>	<i>Parametro</i>	<i>TC</i>	<i>1°</i>	<i>2°</i>	<i>3°</i>	<i>Media</i>
<i>4</i>	<i>centraggio</i>	<i>bunker</i>	<i>valutato</i>	<i>planning</i>	<i>CBCT</i>	<i>CBCT</i>	<i>CBCT</i>	<i>valori</i>
	TC breath hold inspirazione + RPM	3DCBCT breath hold inspirazione con RPM in bunker	Distanza PTV – ansa intestinale (C-C, cm)	3.38	2.66	2.14	1.94	2.53
			(L-L, cm)	7.0	5.67	4.99	4.3	5.49

Tabella 15. Distanza tra il PTV target e ansa intestinale limitrofa.

In Tabella 16 sono riportati i risultati relativi ai cambiamenti del centro di massa nelle tre direzioni e il DSC, che determinano la deformabilità del fegato. Dai risultati emerge uno shift del centro di massa > 1 cm fino ad un valore massimo di -1.17 cm sull'asse Z (senso cranio-caudale). Il Dice Similarity Coefficient ha presentato una media di 0.82, con il risultato di un grado piuttosto elevato di deformabilità epatica durante il trattamento radiante. Nel Grafico 5 sono riportate le curve dei valori relativi al center of mass shift e DSC.

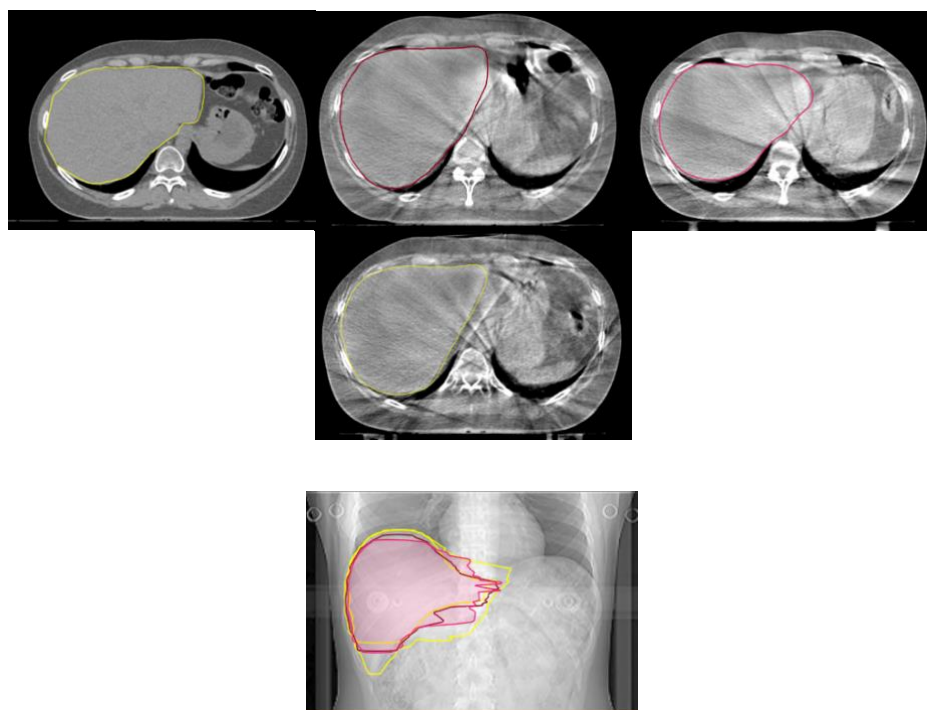


Figura 25. Contorni fegato su cui è stata condotta la nostra analisi (su TC planning: in alto a sinistra, e su CBCT giornaliera).

<i>PAZIENTE 4</i>	<i>Volume (cm³)</i>	<i>Volume Change (cm³)</i>	<i>Center of Mass shift - X (cm)</i>	<i>Center of Mass shift - Y (cm)</i>	<i>Center of Mass shift - Z (cm)</i>	<i>Dice Similarity Coefficient</i>
<i>1° CBCT</i>	1454.1	-546.9	-0.88	0.23	0.78	0.83
<i>2° CBCT</i>	1526.7	-474.3	-0.71	0.24	1.26	0.82
<i>3° CBCT</i>	1432.5	-568.5	0.52	0.45	1.17	0.81
<i>Media</i>	1471.1	-529.90	-0.36	0.31	1.07	0.82
<i>Deviazione Standard</i>	49.35	49.35	0.76	0.12	0.26	0.01

Tabella 16. Center of mass shift del fegato valutati sulla base del match su fegato tra TC di planning e imaging in bunker giornaliero.

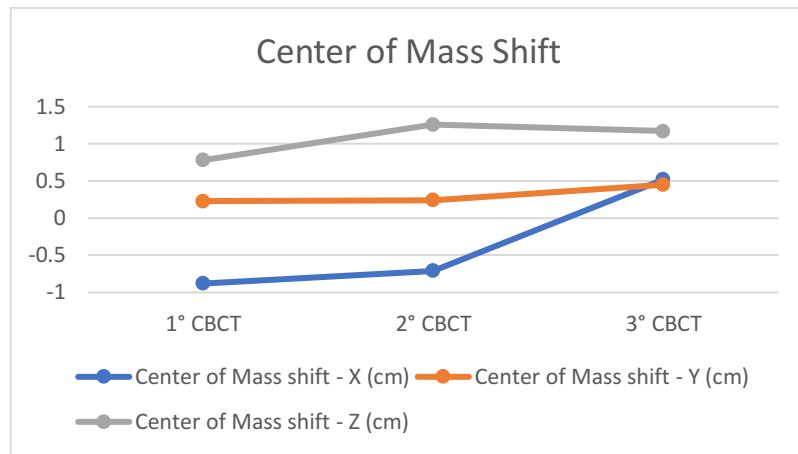


Grafico 5. Andamento dei center of mass shift sulla base del match su fegato tra TC di planning e CBCT giornaliero.

Nella Tabella 17 e Grafico 6 corrispondente sono riportati i valori relativi alla variazione interfrazione del baseline shift: dai risultati emerge che, nonostante il breath hold, il baseline shift ha riportato una media massima di spostamento di -0.81 cm sull'asse X.

<i>PAZIENTE 4</i>	<i>Volume (cm³)</i>	<i>Volume Change (cm³)</i>	<i>Center of Mass shift - X (cm)</i>	<i>Center of Mass shift - Y (cm)</i>	<i>Center of Mass shift - Z (cm)</i>
<i>1° CBCT</i>	1454.1	-546.9	-1.00	0.24	-0.47
<i>2° CBCT</i>	1526.7	-474.3	-0.75	0.43	0.32
<i>3° CBCT</i>	1432.5	-568.5	-0.69	0.57	0
<i>Media</i>	1471.1	-529.90	-0.81	0.41	-0.05
<i>Deviazione Standard</i>	49.35	49.35	0.16	0.17	0.40

Tabella 17. Center of mass shift del fegato valutati sulla base del match sui corpi vertebrali tra TC di planning e imaging in bunker giornaliero.

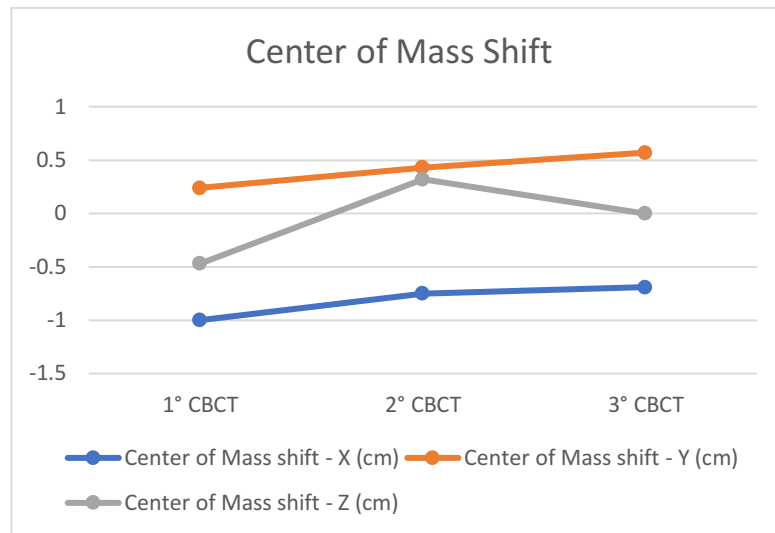


Grafico 6. Andamento dei center of mass shift sulla base del match sui corpi vertebrali tra TC di planning e CBCT giornaliera.

<i>Quesito (paziente 4)</i>	<i>Risultato</i>
<i>Efficacia correzione di set up</i>	Si
<i>Entità del baseline shift</i>	Media baseline shift X: -0.81; Y: 0.41; Z: -0.05
<i>Adeguatezza ITV</i>	Si
<i>Coinvolgimento OAR nel PTV</i>	No
<i>Entità deformazione del fegato</i>	X: -0.03; Y: -0.33; Z: -0.12 Media deformabilità fegato
<i>Efficacia della tecnica di gestione del respiro</i>	Si

Tabella 18. Schema riassuntivo paziente 4.

Paziente 5

Il quinto caso descritto è una paziente di sesso femminile, di 39 anni di età, con un'unica metastasi epatica; la paziente si presentava in ottime condizioni generali. La singola lesione epatica (diametro massimo di 12 mm) era localizzata nel VI segmento epatico (Figura 26). In considerazione del performance status e della singola lesione epatica, è stata data indicazione a SBRT su quest'ultima.

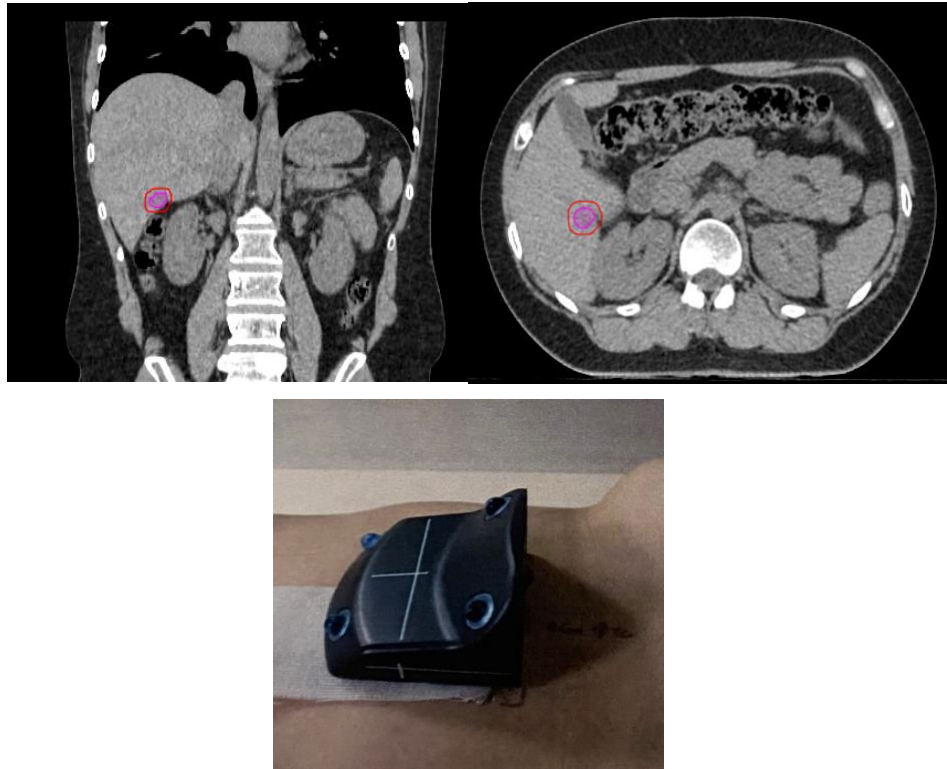


Figura 26. Lesione epatica e set-up (marker block del sistema RPM) del paziente 5.

Dopo l'acquisizione della TC eupnoica, la paziente è stata istruita verbalmente a trattenere il respiro per circa 15-20 secondi ad intervalli di respiro libero prima dell'acquisizione della TC, registrando il suo tracciato respiratorio ed impostando la finestra di breath con ottima compliance. Inoltre, è stata acquisita la fluoroscopia TC per la valutazione del movimento residuo presente con la tecnica di breath hold per la definizione dell'ITV, risultando < 0.5 cm.

Durante la contornazione, è stato definito il margine CTV-PTV di 0.5 mm in tutte le direzioni, considerata l'applicazione del sistema di controllo del respiro e considerando $SM = 0$.

La paziente ha eseguito il trattamento stereotassico sulla singola metastasi epatica con dose totale di 4500 cGy (900 cGy/die in 5 frazioni) con IGRT, ovvero con esecuzione di CBCT giornaliera con tecnica breath hold (inspirazione) e sistema RPM in bunker. La paziente, come in simulazione, è stata nuovamente istruita verbalmente a trattenere il respiro per massimo 20 secondi e, dopo alcune prove, il sistema RPM ha riprodotto il tracciato respiratorio e la fase respiratoria in cui la paziente doveva trattenere il respiro (la stessa della fase di centraggio) e sono state quotidianamente acquisite le 3DCBCT sempre con le stesse procedure.

L'errore di set-up è stato corretto online in fase di delivery tramite IGRT (match su osso). Successivamente, tale match è stato integrato con il match sull' osso per compensare la variabilità interfrazione del baseline shift, confermata dalla successiva valutazione offline, ed è stata inoltre eseguita una coregistrazione sul fegato per la visualizzazione del target e attenzionare gli organi a rischio circostanti. Il PTV ha sempre contenuto il target.

Essendo il PTV molto vicino ad un'ansa intestinale, il cui riempimento poteva modificare la posizione della metastasi (ed essa stessa poteva entrare nel PTV), lo scopo della IGRT in questo caso è stato anche quello di porre attenzione su tale ansa affinché avesse una distanza sufficiente dal PTV in senso cranio-caudale.

Sulla base della registrazione degli shift apportati per la correzione online del set-up sono risultati gli spostamenti riportati in Tabella 19; lo spostamento traslazionale massimo è di 0.77 cm, mentre quello rotazionale di -1.1° . Le distanze tra PTV e ansa intestinale limitrofa sono riportate in Tabella 20.

<i>Paziente 5</i>	<i>Pitch</i>	<i>Roll</i>	<i>Rotation</i>	<i>Z</i>	<i>Y</i>	<i>X</i>
<i>1°CBCT</i>	-0.3	0.6	0	-0.68	-1.07	-0.02
<i>2°CBCT</i>	0	-0.1	-0.3	-0.57	0.73	0.43
<i>3°CBCT</i>	0.7	0.1	-0.5	-0.88	0.49	0.02
<i>4°CBCT</i>	0	0.1	-2.2	-0.61	1.7	0.01
<i>5°CBCT</i>	-0.1	-0.4	-2.4	-1.11	1.68	0.72
<i>MEDIA</i>	0.06	0.06	-1.1	-0.77	0.7	0.23
<i>DEVIAZIONE STANDARD</i>	0.38	0.36	1.13	0.22	1.13	0.33

Tabella 19. Spostamenti online del lettino per compensare l'errore di set-up.

<i>Paziente 5</i>	<i>TC di centraggio</i>	<i>Imaging in bunker</i>	<i>Parametro valutato</i>	<i>TC planning</i>	<i>1° CBCT</i>	<i>2° CBCT</i>	<i>3° CBCT</i>	<i>4° CBCT</i>	<i>5° CBCT</i>	<i>Media valori</i>
	TC breath hold inspirazione + RPM	3DCBCT breath hold inspirazione + RPM in bunker	Distanza PTV -anse (C-C, cm)	0.26	0.16	0.21	0	0.1	0.19	0.15
			Distanza PTV -anse (L-L, cm)	1.29	2.60	0.81	0.52	1.87	1.31	1.4
			Diametro stomaco (C-C, cm)	3.56	4.28	4.71	4.32	5.06	3.32	4.2
			Diametro stomaco (A-P, cm)	5.87	4.83	5.08	4.92	4.86	5.13	5.12

Tabella 20. Distanza PTV e organi sani circostanti (anse intestinali, stomaco).

Il fegato è stato delineato, come nei casi precedenti, sulle singole CBCT giornaliere e poi confrontato tramite il match sul fegato tra le varie 3DCBCT e il fegato contornato sulla TC di planning, ottenendo i risultati riportati in Tabella 21 e nel Grafico 7. Dai risultati emerge che i cambiamenti di posizione del fegato sono stati tutti < 1 cm, tranne nella prima 3DCBCT, che ha riportato un valore massimo di -1.25 sull'asse Z. Inoltre, il Dice similarità Coefficient ha presentato una media di 0.85.

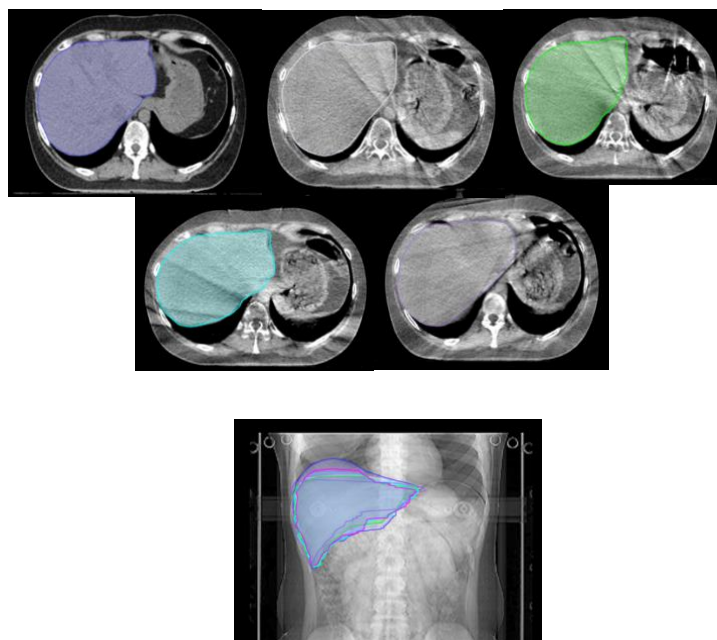


Figura 27. Contorni fegato su TC di planning e CBCT giornaliere su cui sono stati analizzati la deformabilità e il baseline shift (TC planning in alto a sinistra).

<i>PAZIENTE 5</i>	<i>Volume (cm³)</i>	<i>Volume Change (cm³)</i>	<i>Center of Mass shift - X (cm)</i>	<i>Center of Mass shift - Y (cm)</i>	<i>Center of Mass shift - Z (cm)</i>	<i>Dice Similarity Coefficient</i>
<i>1° CBCT</i>	1286.6	-446.5	-0.46	-0.15	-1.25	0.78
<i>2° CBCT</i>	1445.3	-287.9	0.16	0.11	-0.44	0.87
<i>3° CBCT</i>	1380.8	-352.4	-0.01	0.29	-0.68	0.85
<i>4° CBCT</i>	1436.5	-296.6	0.26	0.22	0.08	0.88
<i>5° CBCT</i>	1432.9	-300.2	0.07	0.58	-0.35	0.87
<i>Media</i>	1396.42	-336.72	0.00	0.21	-0.53	0.85
<i>Deviazione Standard</i>	66.39	66.38	0.28	0.27	0.49	0.04

Tabella 21. Spostamenti del centro di massa epatico confrontando la TC di planning con l'imaging in bunker giornaliero sulla base del match sul fegato.

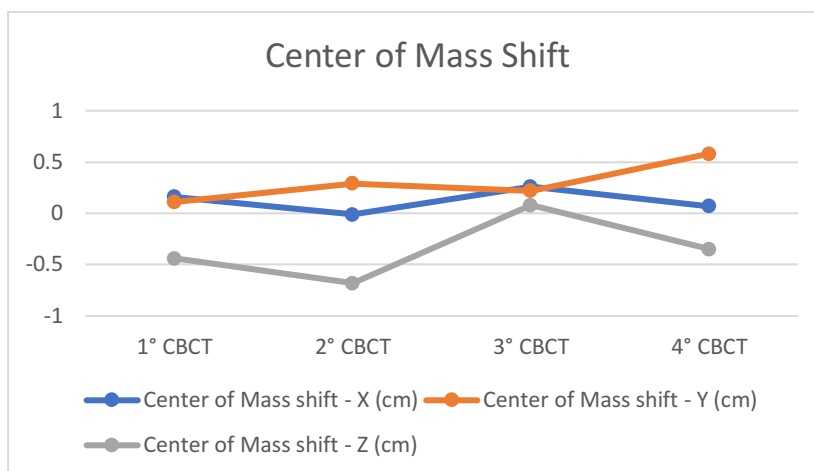


Grafico 7. Andamento dei center of mass shift sulla base del match su fegato tra TC di planning e CBCT giornaliera.

Nella Tabella 22 e nel Grafico 8 sottostanti sono riportati i valori della variazione interfrazione della linea basale del fegato dopo aver eseguito il match sui somi vertebrali.

<i>PAZIENTE 5</i>	<i>Volume (cm³)</i>	<i>Volume Change (cm³)</i>	<i>Center of Mass shift - X (cm)</i>	<i>Center of Mass shift - Y (cm)</i>	<i>Center of Mass shift - Z (cm)</i>
<i>1° CBCT</i>	1286.6	-446.5	-0.45	0.36	-0.29
<i>2° CBCT</i>	1445.3	-287.9	0.17	0.16	-0.5
<i>3° CBCT</i>	1380.8	-352.4	-0.24	0.26	-0.63
<i>4° CBCT</i>	1436.5	-296.6	0.05	0.23	-0.47
<i>5° CBCT</i>	1432.9	-300.2	-0.16	0.42	-0.27
<i>Media</i>	1396.4	-336.72	-0.13	0.29	-0.43
<i>Deviazione Standard</i>	66.39	66.38	0.24	0.10	0.15

Tabella 22. Spostamenti del centro di massa epatico confrontando la TC di planning con l'imaging in bunker giornaliero sulla base del matching sui corpi vertebrali.

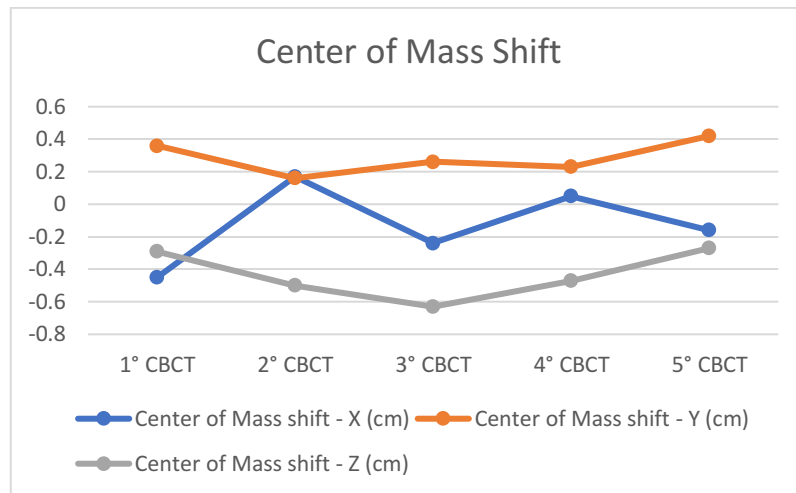


Grafico 8. Andamento dei center of mass shift sulla base del match sui corpi vertebrali tra TC di planning e CBCT giornaliera.

Analisi delle criticità paziente 5

- Il paziente 5 ha presentato un'ottima compliance alla tecnica breath hold
- L'errore di set-up è stato ben corretto online
- Il PTV, nonostante fosse in stretta vicinanza con un'ansa intestinale, non ha mai contenuti l'OAR
- La deformabilità epatica ha presentato un valore medio massimo di -0.53 sull'asse Z (cranio-caudale), indicando la tendenza del fegato a deformarsi, probabilmente dovuto al diverso riempimento e alla variazione di distanza dell'ansa intestinale adiacente.
- Il baseline shift ha presentato un valore medio massimo sull'asse Z di -0.43 cm, confermando il cambiamento di posizione dell'organo tra una seduta e l'altra soprattutto in cranio-caudale.

<i>Quesito (paziente 5)</i>	<i>Risultato</i>
<i>Efficacia correzione di set up</i>	Si
<i>Entità del baseline shift</i>	Media baseline shift X: -0.13; Y: 0.29; Z: -0.43
<i>Adeguatezza ITV</i>	Si
<i>Coinvolgimento OAR nel PTV</i>	No
<i>Entità deformazione del fegato</i>	Media deformabilità X: 0; Y: 0.21; Z: -0.53
<i>Efficacia della tecnica di gestione del respiro</i>	Si

Tabella 23. Schema riassuntivo paziente 5.

Paziente 6

Il sesto caso analizzato è rappresentato da una paziente di sesso femminile, di 68 anni d'età, con una singola localizzazione secondaria epatica localizzata tra il V e l'VIII segmento epatico (Figura 28), con diametro massimo di 23 mm. In considerazione del buon performance status e dell'unica metastasi in sede epatica, veniva data indicazione a trattamento radiante stereotassico con dose totale di 3600 cGy (1200 cGy/die in 3 frazioni, a giorni alterni).

Dopo aver acquisito la TC eupnoica e dopo aver istruito verbalmente la paziente a trattenere il respiro durante la fase inspiratoria, è stata eseguita in simulazione una TC con respiro trattenuto (breath hold) dimostrando dopo alcune prove una buona compliance. Il marker block del sistema RPM è stato posizionato sull'addome della paziente come già in precedenza descritto ed è stato acquisito il tracciato respiratorio; la paziente è stata invitata a trattenere il respiro per circa 15-20 secondi, individuando dopo alcune ulteriori prove la finestra di breath hold. Durante questa fase è stata eseguita la fluoroscopia TC in corrispondenza del polo inferiore del fegato per la valutazione del suo movimento residuo e per la successiva definizione dell'ITV (< 0.5 cm).

In fase di contornazione, dopo aver delineato i volumi clinici di trattamento, è stato definito il margine CTV-PTV di 0.5 cm considerando sempre $SM = 0$.

In fase di delivery, è stato riprodotto lo stesso set-up impostato in centraggio, così come è stato riposizionato allo stesso modo il marker block sull'addome; tramite il sistema RPM in bunker è stato riprodotto il tracciato respiratorio. Attraverso il verbal couching, la paziente è stata invitata ad eseguire delle prove di trattenimento del respiro, in modo da individuare dal tracciato respiratorio la fase di breath hold prestabilita in fase di simulazione.

Dopo aver acquisito la 3DCBCT, la coregistrazione sull'osso fatta per correggere il set-up (con valori riportati in Tabella 24) è stata integrata da una successiva necessaria coregistrazione sull'osso per compensare la variabilità interfrazione della linea basale; inoltre è stata effettuata una coregistrazione sul fegato per la visualizzazione del target e attenzionare gli organi a rischio circostanti. Dai risultati riportati in tabella 24, tutti

gli spostamenti traslazionali sono stati < 0.2 cm ed il massimo valore rotazionale è stato di 3.8° .

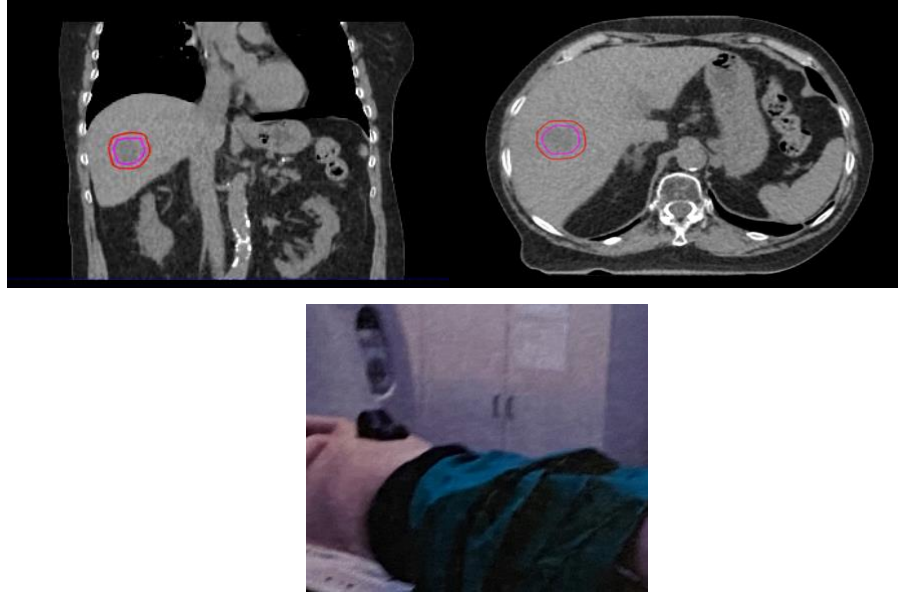


Figura 28. Lesione epatica e set-up paziente 6.

<i>Paziente 6</i>	<i>Pitch</i>	<i>Roll</i>	<i>Rotation</i>	<i>Z</i>	<i>Y</i>	<i>X</i>
<i>1°CBCT</i>	0.4	-1.0	2.5	-0.75	0.75	-0.08
<i>2°CBCT</i>	0.2	-1.1	4.1	-0.09	-0.36	-0.22
<i>3°CBCT</i>	0.2	0.7	4.8	0.24	-0.12	-0.23
<i>MEDIA</i>	0.3	-0.5	3.8	-0.2	0.09	-0.18
<i>DEVIAZIONE STANDARD</i>	0.12	1.01	1.18	0.50	0.58	0.08

Tabella 24. Spostamenti lettino applicati online per compensare l'errore di set-up.

E' stato attenzionato il target, in modo che esso fosse sempre all'interno del PTV, così come la sua posizione vicino all'OAR (duodeno). Sono state quindi misurate le distanze tra il PTV target e il duodeno in senso cranio-caudale e valutato anche quantitativamente il diametro dello stomaco nella parte più vicina al fegato (Tabella 25).

<i>Paziente</i> <i>6</i>	<i>TC di</i> <i>centraggio</i>	<i>Imaging in</i> <i>bunker</i>	<i>Parametro</i> <i>valutato</i>	<i>TC</i> <i>planning</i>	<i>1°</i> <i>CBCT</i>	<i>2°</i> <i>CBCT</i>	<i>3°</i> <i>CBCT</i>	<i>Media</i> <i>valori</i>
	TC breath hold inspirazione + RPM	3DCBCT breath hold inspirazione + RPM in bunker	Distanza PTV – duodeno (C-C, cm)	4.04	3.77	4.04	3.66	3.88
			Diametro stomaco (C-C, cm)	3.40	3.62	2.74	4.18	3.49
			Diametro stomaco (A-P, cm)	3.32	3.54	3.55	3.78	3.55

Tabella 25. Distanza tra PTV e organi sani circostanti (duodeno) e diametro della porzione caudale dello stomaco.

Nella valutazione del cambiamento del centro di massa interfraction che indica la deformabilità del fegato il center of mass shift è risultato sempre essere < 1 cm, riportando il valore massimo di 0.51 cm sull'asse Y nella prima 3DCBCT. La media del Dice Similarity Coefficient è stata di 0.89. In Tabella 26 nel Grafico 9 sono riportati i valori del center of mass shift nei tre assi X, Y e Z.

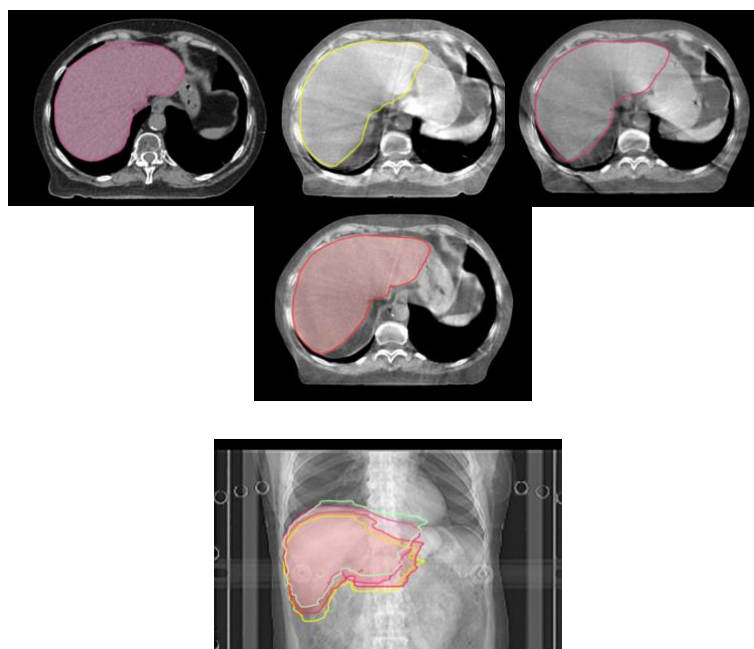


Figura 29. Contorni fegato su TC planning (in alto a sinistra) e CBCT giornaliera.

<i>PAZIENTE</i> 6	<i>Volume</i> (cm^3)	<i>Volume</i> <i>Change</i> (cm^3)	<i>Center</i> <i>of Mass</i> <i>shift -</i> <i>X (cm)</i>	<i>Center</i> <i>of</i> <i>Mass</i> <i>shift -</i> <i>Y (cm)</i>	<i>Center</i> <i>of</i> <i>Mass</i> <i>shift -</i> <i>Z (cm)</i>	<i>Dice</i> <i>Similarity</i> <i>Coefficient</i>
<i>1° CBCT</i>	1058.7	-25.3	-0.08	0.51	-0.1	0.88
<i>2° CBCT</i>	1047.7	-36.2	-0.21	0.28	-0.01	0.9
<i>3° CBCT</i>	1102.9	19.0	0.23	0.07	0.39	0.88
<i>Media</i>	1069.8	-14.17	-0.02	0.29	0.09	0.89
<i>Deviazione</i> <i>Standard</i>	29.22	29.24	0.23	0.22	0.26	0.01

Tabella 26. Spostamenti del centro di massa epatico confrontando la TC di planning con l'imaging in bunker giornaliero sulla base del match su fegato.

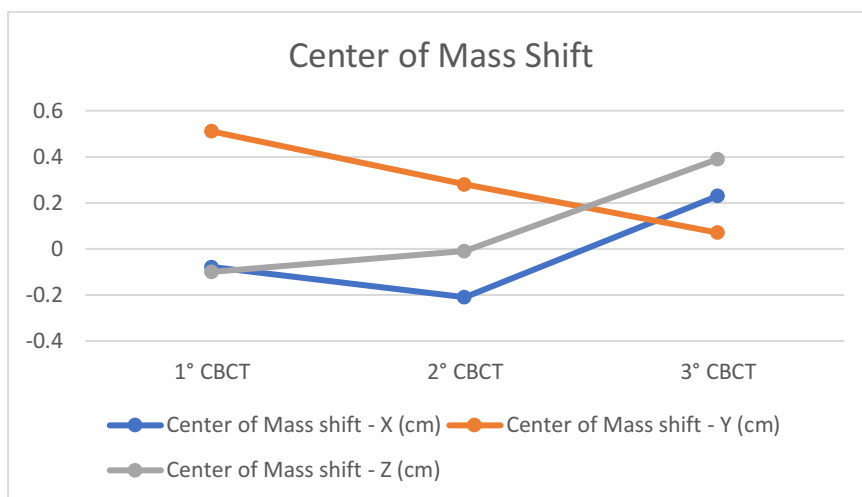


Grafico 9. Andamento dei center of mass shifts sulla base del match su fegato tra TC di planning e CBCT giornaliera.

Nella Tabella 27 e Grafico 10 corrispondente sono inoltre rappresentati i dati riguardanti il baseline shift.

<i>PAZIENTE 6</i>	<i>Volume (cm³)</i>	<i>Volume Change (cm³)</i>	<i>Center of Mass shift - X (cm)</i>	<i>Center of Mass shift - Y (cm)</i>	<i>Center of Mass shift - Z (cm)</i>
<i>1° CBCT</i>	1058.7	-25.3	-0.16	-0.23	-0.4
<i>2° CBCT</i>	1047.7	-36.2	-0.12	-0.27	-0.45
<i>3° CBCT</i>	1101.9	19.0	0.17	-0.38	-0.4
<i>Media</i>	1069.4	-14.17	-0.04	-0.29	-0.42
<i>Deviazione Standard</i>	28.7	29.24	0.18	0.08	0.03

Tabella 27. Spostamenti del centro di massa epatico confrontando la TC di planning con l'imaging in bunker giornaliero sulla base del matching sui corpi vertebrali.

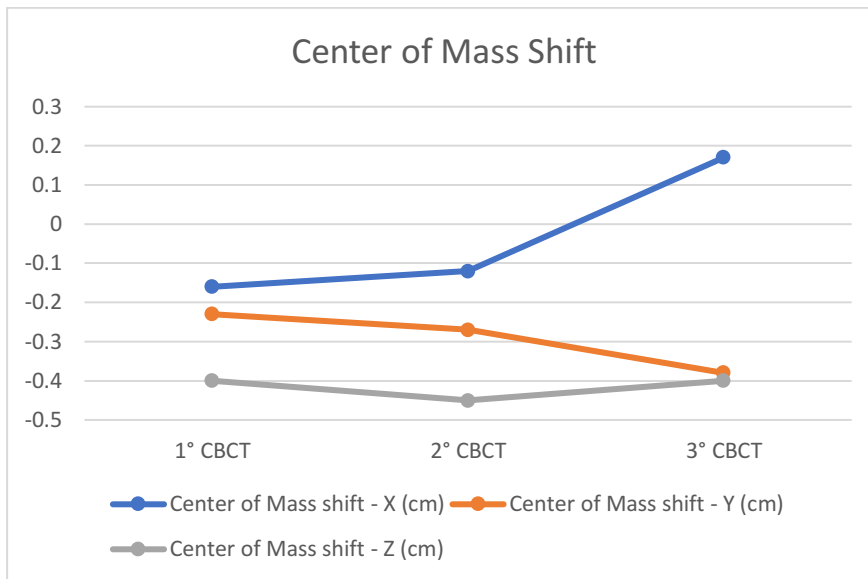


Grafico 10. Andamento dei center of mass shifts sulla base del match sui corpi vertebrali tra TC di planning e CBCT giornaliera.

Analisi delle criticità paziente 6

- La paziente ha mostrato una buona compliance alla tecnica di breath hold in inspirazione dalla fase di simulazione e per tutta la durata del trattamento radiante.
- Sia la deformabilità del fegato che il baseline shift hanno presentato dei valori medi < 0.5 cm, risultando minimi. Infatti, anche la vicinanza degli organi sani circostanti (come il duodeno) ha presentato delle distanze con il PTV piuttosto costanti per tutta la durata della SBRT.

<i>Quesito (paziente 6)</i>	<i>Risultato</i>
<i>Efficacia correzione di set up</i>	Si
<i>Entità del baseline shift</i>	Media baseline shift X: -0.04; Y: -0.29; Z: -0.42
<i>Adeguatezza ITV</i>	Si
<i>Coinvolgimento OAR nel PTV</i>	No
<i>Entità deformazione del fegato</i>	Media deformabilità fegato X: -0.02; Y: 0.29; Z: 0.09
<i>Efficacia della tecnica di gestione del respiro</i>	Si

Tabella 28. Schema riassuntivo paziente 6.

4. DISCUSSIONE

Dai risultati emersi dalla casistica esaminata, in questa tesi risulta che i criteri di selezione dei pazienti del nostro campione rispecchiano quelli riportati dagli studi presenti in letteratura [22]. Prospettivamente, il nostro obiettivo è stato quello di raggiungere, sin dai primi pazienti, la riproducibilità del planning in fase di delivery (simulazione, set-up e tecnica di gestione del respiro) così come la verifica online dell'adeguatezza della copertura del target in movimento (adeguatezza ITV) e del risparmio degli OAR tramite l'imaging in bunker. Ci siamo inoltre concentrati sulla valutazione delle incertezze interfraction quali baseline shift e deformabilità, verificando la necessità di prenderle in considerazione in fase di definizione del margine CTV-PTV. Prima della SBRT di ogni paziente, è stato **verificato il set-up** mediante IGRT. Eseguendo il match sul fegato è stato possibile visualizzare la lesione target e attenzionare gli organi sani a rischio circostanti. Rispettivamente eseguendo il match sui corpi vertebrali è stato possibile correggere le incertezze date dal posizionamento del paziente sul sistema di immobilizzazione e la **variazione della posizione del fegato rispetto all'osso**, integrando eventualmente la co-registrazione su osso per la correzione del baseline shift. Nella tabella seguente sono stati riportati gli errori di set-up corretti mediante spostamenti sia traslazionali che rotazionali, applicati al lettino 6 DoF, prima di ogni seduta radioterapica (riportati in Tabella 29).

Media spostamenti per compensare errore di set-up

<i>Paziente</i>	<i>Z</i>	<i>Y</i>	<i>X</i>	<i>Pitch</i>	<i>Roll</i>	<i>Rotation</i>
<i>ID 1</i>	-0.2	+0.2	0	-0.3	+0.5	-0.7
<i>ID 2</i>	-0.21	+0.03	-0.27	+0.4	+0.1	+0.1
<i>ID 3</i>	0	-0.4	+0.34	+0.2	+0.1	+0.3
<i>ID 4</i>	-0.4	+0.3	+0.5	-0.2	+0.5	-0.7
<i>ID 5</i>	-0.77	+0.7	+0.23	+0.06	+0.3	-1.1
<i>ID 6</i>	-0.2	0.09	-0.18	+0.3	-0.5	+3.8

Tabella 29. Media spostamenti traslazionali (cm) e rotazionali (°) per compensare l'errore di set-up nei pazienti analizzati.

In tutti i pazienti **l'ITV definito è risultato adeguato** nel contenere il movimento del target. In particolare l'ITV ha presentato ampie variazioni a seconda della metodica utilizzata, andando da un massimo di 10 mm (nella prima paziente con compressione inefficace) fino a valori inferiori a 5 mm (nei pazienti trattati in breath hold).

Nella nostra esperienza la definizione del margine CTV-PTV ha preso in considerazione solo l'ITV, considerando il Set-up Margin (SM) sempre uguale a 0 perché costantemente corretto mediante il lettino a 6 gradi di libertà; non abbiamo considerato la deformazione interfraction.

Tutti i pazienti del nostro studio hanno però presentato una deformabilità epatica con qualsiasi tecnica selezionata, non compensabile tramite gli spostamenti del lettino, così come riportato anche in letteratura ^[11]. In Tabella 30 sono riportati i valori delle deviazioni standard (DS) delle medie della deformabilità riferiti ai pazienti trattati con tecnica breath hold (3 pazienti) e con sistema di compressione ottimale (1 paziente).

	<i>Center of Mass shift - X (cm)</i>	<i>Center of Mass shift - Y (cm)</i>	<i>Center of Mass shift - Z (cm)</i>
<i>Breath Hold</i>			
<i>Paziente 4</i>	0.76	0.12	0.26
<i>Paziente 5</i>	0.28	0.27	0.49
<i>Paziente 6</i>	0.23	0.22	0.26
<i>Compressore</i>			
<i>Paziente 2</i>	0.31	0.16	0.21
<i>Deviazione Standard</i>	0.25	0.07	0.13

Tabella 30. Deviazioni delle DS deformabilità epatica sui tre assi.

Dai valori calcolati si evidenzia la necessità di non trascurare questo errore ed eventualmente di considerarlo nella definizione di un margine "IM interfrazione" di almeno 2 mm. Tale affermazione dovrà essere necessariamente confermata durante la nostra analisi prospettica che è attualmente in corso, arruolando un numero più cospicuo di pazienti. Nella Tabella 31 sono riportate le varie criticità riscontrate nell'analisi del processo radioterapico di tutti i pazienti trattati nel nostro studio.

<i>Quesito</i>	<i>Paziente 1</i>	<i>Paziente 2</i>	<i>Paziente 3</i>	<i>Paziente 4</i>	<i>Paziente 5</i>	<i>Paziente 6</i>
<i>Efficacia correzione di set up</i>	Si	Si	Si	Si	Si	Si
<i>Entità del baseline shift</i>	Non valutabile	Media baseline shift X: 0; Y: -0.42; Z: -0.21	Non valutato	Media baseline shift X: -0.81; Y: 0.41; Z: -0.05	Media baseline shift X: -0.13; Y: 0.29; Z: -0.43	Media baseline shift X: -0.04; Y: -0.29; Z: -0.42
<i>Adeguatezza ITV</i>	Si	Si	Si	Si	Si	Si
<i>Coinvolgimento OAR nella PTV</i>	OAR distanti dal target	No	No	No	No	No
<i>Entità deformazione del fegato</i>	Media deformabilità fegato X: -0.15; Y: -0.03; Z: 0.07	Media deformabilità fegato X: 0.78; Y: -0.75; Z: -0.20	X: -0.03; Y: -0.33; Z: -0.12	X: -0.03; Y: -0.33; Z: -0.12 Media deformabilità fegato	Media deformabilità fegato X: 0; Y: 0.21; Z: -0.53	Media deformabilità fegato X: -0.02; Y: 0.29; Z: 0.09
<i>Efficacia della tecnica di gestione del respiro</i>	No	Si (ottimale)	Si	Si	Si	Si

Tabella 31. Schema riassuntivo delle criticità riscontrate nei pazienti analizzati.

In conclusione, esaminando i pazienti e dopo un'attenta analisi delle incertezze descritte, abbiamo assistito ad una escalation della “curva di apprendimento” nel tempo riguardo la SBRT delle lesioni epatiche per alcuni parametri, tra cui:

- Dosi totali prescritte (dai 3000 cGy in 5 frazioni dei primi 3 pazienti ai 3600 cGy in 3 frazioni degli ultimi pazienti) con paziente in corso di trattamento con dose totale di 4500 cGy in 3 frazioni
- Necessità di “verbal coaching” (istruzione verbale) della tecnica di breath hold una maggiore efficacia della tecnica di acquisizione della TC in BH
- Miglior risoluzione dell'imaging in bunker (CBCT in BH)
- Scarsa compliance del paziente con compressore e maschera
- Buona adeguatezza dell' ITV calcolato
- Possibilità di compensare e correggere il set up del paziente e baseline shift del fegato
- Impossibilità di correggere la deformazione del fegato e quindi necessità di considerarla nella definizione del PTV.

5. CONCLUSIONI

Dall'analisi dei nostri risultati emerge come la tecnica breath hold di gestione del respiro rappresenti un'importante innovazione tecnologica della S.O.D. di Radioterapia di Ancona e la strategia più vantaggiosa rispetto alle altre tecniche. Sulla base dei risultati discussi, si propone un protocollo interno mono-istituzionale per la gestione dei pazienti con lesioni epatiche che possono beneficiare della SBRT.

6. PROTOCOLLO INTERNO PER IL TRATTAMENTO DI LESIONI EPATICHE CON SBRT

Indicazioni alla SBRT:

- HCC non candidabile a chirurgia o RFA;
- Lesione/i secondaria/e epatiche;
- Buon performance status;
- Buona funzionalità epatica;
- Malattia sistemica controllata.

Esami diagnostici necessari al planning:

- TC addome senza e con mezzo di contrasto;
- RM addome (complementare alla TC addome);
- PET/TC con 18-FDG (esame opzionale).

Simulazione:

In fase di centraggio, verrà acquisita la TC con diverse modalità a seconda della compliance del paziente ad eventuali tecniche di monitoraggio del respiro. La tecnica di breath hold, essendo metodica di scelta, viene considerata per prima. Pertanto, viene in questo step illustrato al paziente il metodo di trattenimento del respiro, invitandolo ad eseguire delle prove di breath hold in inspirazione. La compliance al breath hold viene valutata sulla base delle condizioni cliniche generali del paziente, della presenza o meno di dolore che potrebbe comportare un discomfort per tutta la durata dell'acquisizione TC, eventuale difficoltà a trattenere il respiro per circa 15-20 secondi durante la prova.

In caso di paziente collaborante al breath hold:

- Posizionamento del paziente sul lettino con applicazione del marker block del sistema RPM sull'addome;
- Posizionamento della camera ad infrarossi del sistema RPM per l'acquisizione del tracciato respiratorio;
- Acquisizione del tracciato respiratorio;
- Acquisizione di una TC free breathing (eupnoica);

- Verbal coaching da parte dell'operatore: si invita il paziente ad eseguire ulteriori prove per il breath hold in inspirazione; il paziente esegue una prova in cui tratterrà il respiro per 15-20 secondi e durante la quale viene definita la finestra di breath hold sul tracciato respiratorio;
- Acquisizione in respiro trattenuto durante la finestra di breath hold + acquisizione di fluoroscopia TC per la valutazione del movimento residuo epatico durante il breath hold, che definisce l'ITV.

Contornazione

La TC di centraggio viene importata successivamente nel software Eclipse con lo scopo di definire i volumi di trattamento. Sono necessari, a tal punto, alcuni passaggi:

- Fusione delle immagini TC/RM/PET-TC diagnostiche con la TC di simulazione: tale fusione avviene sul matching del profilo epatico;
- Delineazione di GTV e CTV;
- Definizione ITV;
- Definizione $SM = 0$;
- IM legato alla deformabilità del fegato di almeno di 2 mm;
- definizione $PTV = ITV + 2 \text{ mm}$.

Esecuzione del piano di trattamento sulla TC di planning su cui sono stati definiti i volumi

Delivery

Il paziente verrà posizionato sul lettino 6 DoF del Linac Varian TrueBeam™ STx riproducendo lo stesso set-up impostato in fase di simulazione.

In caso di tecnica breath hold (inspirazione) → in fase di delivery verrà riprodotta la stessa modalità con i seguenti passaggi:

- Posizionamento del paziente su lettino 6 DoF con applicazione del marker block del sistema RPM in bunker sull'addome come in centraggio;

- Istruzione verbale da parte dell'operatore sul trattenimento del respiro, eseguendo alcune prove;
- Acquisizione del tracciato respiratorio tramite il sistema RPM in bunker e definizione della finestra di breath hold già stabilita in fase di centraggio;
- Esecuzione di ulteriori prove per il trattenimento del respiro tramite il verbal coaching dell'operatore e monitoraggio del breath hold all'interno della finestra del tracciato respiratorio;
- Acquisizione di 3DCBCT in breath hold tramite verbal coaching; il tecnico di radioterapia attiva il beam on (erogazione) o lo blocca manualmente a seconda che il tracciato respiratorio del paziente rientri nella finestra di gating o meno.

Protocollo IGRT

- Correggere l'errore di set-up tramite gli spostamenti del lettino 6 DoF, sia traslazionali che rotazionali tramite match su osso;
- Correzione posizione fegato rispetto all'osso (baseline shift);
- Verificare target all'interno dell'ITV;
- Monitorare gli organi sani circostanti, soprattutto anse intestinali, stomaco e duodeno, dal momento che essi possono risultare diversi a seconda della loro distensione e modificare la posizione del fegato e del target, oltre che essere estremamente vicini al PTV.

7. BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA

- [1] <https://www.humanitas.it/malattie/metastasi-epatiche>
- [2] <https://www.humanitas-care.it/cure/radioterapia-stereotassica-corporea/>
- [3] Suramo I, Paivansalo M, Myllyla V. Cranio-caudal movements of the liver, pancreas and kidneys in respiration. *Acta Radiol Diagn* 1984; 25:129–131
- [4] Mantello et al. Errore residuo: quale margine? Gruppo AIRO ERM. 2018
- [5] <https://jahc.eu/tecnico-sanitaria/jahc1908-008/>
- [6] Cao M. et al. Evaluation of Rotational Errors in Treatment Setup of Stereotactic Body Radiation Therapy of Liver Cancer. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, Vol. 84, No. 3, pp. e435ee440, 2012
- [7] M. Balducci, F. Cellini, P. Cornacchione, R.M D'Angelillo, G.C Mattiucci, D. Pasini: *Elementi di radioterapia oncologica*
- [8] Yang J. et al *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, Vol. 90, No. 4, pp. 952e958, 2014
- [9] Kawahara D, Ozawa S, Kimura T. Availability of applying diaphragm matching with the breath-holding technique in stereotactic body radiation therapy for liver tumors. *Phys Med*. 2016 Apr;32(4):557-61. doi: 10.1016/j.ejmp.2016.02.007. Epub 2016 Mar 21
- [10] Wunderink W. et al. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 77, No. 5, pp. 1573–1583, 2010
- [11] Brock K K, Dawson A. Adaptive Management of Liver Cancer Radiotherapy. *Semin Radiat Oncol*. 2010 April; 20(2): 107–115. doi:10.1016/j.semradonc.2009.11.004
- [12] von Siebenthal M. et al. *Medical Physics* 34, 3620 (2007)
- [13] Eccles C L, Dawson L A, Moseley J L. Interfraction liver shape variability and impact on gtv position during liver stereotactic radiotherapy using abdominal compression. *Int J Radiat Oncol*
- [14] Jiang SB. Technical aspects of image-guided respiration-gated radiation therapy. *Med Dosim* 2006; 31:141-151

- [15] Balter JM, Lam KL, McGinn CJ, Lawrence TS, Ten Haken RK. Improvement of CT-based treatment-planning models of abdominal targets using static exhale imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* Jul 1;1998 41(4):939–943. [PubMed: 9652861]
- [16] Herfarth KK et al. Extracranial stereotactic radiation therapy: setup accuracy of patients treated for liver metastases. *IJROBP*, Vol 46: No22, pp 329-335, 2000
- [17] Van der Weide L, Van Sornsen de Koste JR, Lagerwaard FJ. Analysis of carina position as surrogate marker for delivering phase-gated radiotherapy. *int J Radiat Oncol Biol Phys* 71, pp. 1111-1117 (2008)
- [18] Corvò R. “La radioterapia oncologica: ruolo, indicazioni, evoluzione tecnologica”. Omicron Editrice, II edizione (2011)
- [19] Balter JM, Lam KL, McGinn CJ, Lawrence TS, Ten Haken RK. Improvement of CT-based treatment-planning models of abdominal targets using static exhale imaging. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* Jul 1; 1998 41(4):939–943. [PubMed: 9652861]
- [20] FASTeR, Federazione Associazioni Scientifiche Tec: Webinar AITRO: In room MRI guided radiotherapy: clinician, physicist and RTT perspectives 17 giugno 2020
- [21] <http://www.asmn.re.it/allegati/TrueBeamperlaRadioterapiaOncologica.pdf>
- [22] Anselmo et al. La radioterapia stereotassica nel trattamento della malattia oligometastatica, Gruppo AIRO 2015

8. RINGRAZIAMENTI

Giunta al termine di questo percorso durato tre anni vorrei ringraziare:

La Dottoressa Mantello, per avermi aiutata e guidata con affetto e fiducia nell'elaborazione e stesura di questo splendido lavoro.

Ringrazio il Professor Valenti per avermi fornito idee, suggerimenti e per avermi seguita nella parte statistica.

Ringrazio Fabiola, con la quale ho collaborato in questo lavoro, per essere sempre stata disponibile e gentile nei miei confronti e per avermi aiutata; le auguro ogni bene e un enorme in bocca al lupo per il suo futuro.

Ringrazio i miei tutor, Giovanni Mazzoni e Federica Marchetti, per esserci sempre stati e per avermi aiutato a ritrovare le divise perdute.

Ringrazio tutti i tecnici, medici, infermieri e qualsiasi altra figura all'interno della radiologia del' INRCA per avermi insegnato ad amare ancora di più questo lavoro e per essere sempre stati gentili e pazienti con me.

Un enorme ringraziamento va alla mia famiglia, che mi ha dato la possibilità di intraprendere questo bellissimo percorso; ma soprattutto per avermi sopportata e supportata dicendomi sempre di stringere i denti e non arrendermi. Grazie per aver sempre avuto fiducia in me, **VI VOGLIO BENE, e ve ne vorrò sempre.**

Ringrazio i miei amici, quelli che mi sono sempre stati accanto, quelli che hanno sopportato ogni mia crisi, ogni ansia, ogni arrabbiatura, ogni risata, ogni sciocchezza uscita dalla mia bocca; quelli con la quale ho condiviso i momenti più belli e quelli più brutti. **GRAZIE.**

Ringrazio la famiglia del mio ragazzo, siete persone stupende e vi voglio un mondo di bene, sono felice di avervi nella mia vita; grazie per avermi accolta nella vostra. Grazie soprattutto per aver sempre ascoltato le storie (ovviamente sempre senza lieto fine) che vi raccontavo rientrando dall'università o da lavoro, e per tutti i consigli che mi avete dato.

Per ultimo, ma sicuramente non per importanza, ringrazio Nicho. Che dire, tu sei tutto il mio mondo. Ti ringrazio per essermi stato vicino nei momenti più brutti e più belli della mia vita. Ti ringrazio per non aver mai dubitato delle mie capacità, dandomi sempre la forza di affrontare i momenti più difficili sia in questo percorso sia in ogni altro aspetto della mia vita. Grazie per riuscire a rendermi sempre una persona migliore.

TI AMO BUBINO.

P.S: Ringrazio Kaori (la mia ciccina), alla quale voglio un bene dell'anima, per essere stata al mio fianco nelle interminabili giornate di studio e di essere sempre in grado di strapparmi un sorriso con quegli occhietti a mandorla color nocciola, i dentini storti e i baffetti ormai tinti di bianco. Ringrazio anche quella gattaccia di Mia per farle compagnia e volerle bene.