



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
Facoltà di Medicina e Chirurgia

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

Tesi di Laurea:

**Accuratezza del sistema di
immobilizzazione BrainLab per i
trattamenti stereotassici dell'encefalo**

Candidato:
Bersaglieri Andrea

Relatore:
Dott.ssa Mantello Giovanna

Correlatore:
Dott. Valenti Marco

Anno Accademico 2018-2019

INDICE:

1.INTRODUZIONE.....	4
1.1 Stereotassi Brain: caratteristiche.....	5
1.2 I sistemi di immobilizzazione per stereotassi Brain.....	6
1.3 Sistemi di valutazione del set up e dell'accuratezza del sistema di immobilizzazione.....	16
2. MATERIALI E METODI.....	22
2.1 Casistica.....	22
2.2 Procedure di preparazione e di verifica.....	23
2.3 Metodo di valutazione dell'accuratezza del sistema di immobilizzazione.....	34
2.4 Metodo di raccolta dei dati.....	37
2.5 Analisi dei dati.....	39
3. RISULTATI.....	40
4. DISCUSSIONE.....	67
5. CONCLUSIONI.....	72
6. BIBLIOGRAFIA.....	73

1. INTRODUZIONE

La radioterapia stereotassica delle lesioni cerebrali consente di erogare con estrema precisione alte dosi ablativie su piccoli target.

L'accuratezza del trattamento è dipendente dal sistema di immobilizzazione utilizzato. Storicamente sono stati effettuati trattamenti frame-based, che mediante l'impiego di frame invasivi-fissi hanno consentito una precisione submillimetrica, restando pertanto una prima scelta per i trattamenti ablativi effettuati in unica seduta (radiochirurgia).

Tuttavia sono sempre di più i centri di radioterapia che, confidando nell'imaging disponibile in bunker per verificare e correggere eventuali errori di setup, soprattutto quando viene proposta una radioterapia ipofrazionata, ricorrono all'utilizzo di sistemi di immobilizzazione riposizionabili frameless.

L'eventuale errore residuo di set up viene previsto e compensato con un margine GTV-PTV che il radioterapista ed il fisico definiscono in fase di planning.

Obiettivo primario di questa tesi è stato di analizzare l'accuratezza del nuovo sistema di immobilizzazione BrainLab, di recente introduzione per i trattamenti stereotassici dell'encefalo presso la SOD di Radioterapia di Ancona; l'obiettivo secondario è stato di quantizzare l'errore residuo intrafraction e definire il margine GTV-PTV da applicare nei trattamenti stereotassici di piccole metastasi cerebrali.

1.1 STEREOTASSI BRAIN: CARATTERISTICHE

La “Radioterapia Stereotassica” viene definita come “tecnica utilizzata per il trattamento di lesioni individuate attraverso metodi stereotassici accurati che, avvalendosi delle tre coordinate spaziali (x, y, z) consentono di erogare una dose elevata di radiazioni al tumore grazie all’ alto gradiente di dose che si crea fra il volume bersaglio e i tessuti sani circostanti”.

La stereotassi encefalica può essere classificata come Radiochirurgia Stereotassica (SRS) o Radioterapia Stereotassica (SRF): la Radiochirurgia prevede un’unica seduta, alte dosi e alti gradienti, e tradizionalmente utilizza sistemi di immobilizzazione fissi e invasivi; la radioterapia stereotassica prevede un numero di frazioni > 1 (3-5), alte dosi, alti gradienti e tradizionalmente l’impiego di sistemi di immobilizzazione non invasivi e riposizionabili.

I requisiti fondamentali dei trattamenti stereotassici sono:

- precisione meccanica;
- localizzazione accurata;
- sicurezza del paziente;
- distribuzione ottimale ed accuratezza della dose.

1.2 I SISTEMI DI IMMOBILIZZAZIONE PER STEREOTASSI BRAIN

I sistemi di immobilizzazione per i trattamenti stereotassici intracranici possono essere suddivisi in due grandi categorie:

- sistemi invasivi;
- sistemi non invasivi.

I sistemi invasivi sono quelli usati per la radiocirurgia stereotassica e comprendono caschetti stereotassici fissati al cranio attraverso viti, sistemi fiduciali impiantabili, sistemi a perno fisso in cui un telaio di coordinate è meccanicamente fissato al cranio del paziente. Questi sistemi presentano accuratezza submillimetrica ma hanno anche notevoli svantaggi: rendono impossibile un trattamento ipofrazionato perché non si può rimuovere il frame tra le diverse fasi, minor sicurezza e soprattutto ridotto comfort per il paziente a causa della loro invasività.

I sistemi non invasivi sono quelli utilizzati per la radioterapia stereotassica e comprendono maschere termoplastiche, sistemi di bloccaggio delle parti più mobili del capo come la regione sopracciliare, le orecchie e il naso oppure sistemi combinati tra loro. Questi sistemi presentano numerosi vantaggi in particolare per la maggiore comodità e la maggiore sicurezza per il paziente, grazie al loro carattere rimovibile si possono effettuare in giorni diversi la Tc di centraggio, la contornazione delle immagini, la pianificazione del trattamento e quindi anche la possibilità di creare trattamenti ipofrazionati; a causa della minor accuratezza rispetto ai sistemi di immobilizzazione invasivi bisogna valutare con cura l'errore di set-up.

Fondamentale per questa tecnica radioterapica è stata l'invenzione del localizzatore N compatibile con CT grazie a reperi radiopachi di riferimento per la pianificazione dallo studente di medicina Russell A. Brown nel maggio 1978, usato sia durante la Tc di centraggio per trovare le coordinate stereotassiche che durante il trattamento e quindi abbinato ai caschi stereotassici per il corretto posizionamento del paziente fino all'avvento dell'IGRT (Image-guided

radiation therapy). Esso è costituito da tre filamenti di marker, due paralleli all'asse dello scanner e un terzo in diagonale in modo tale da formare con i primi due la lettera 'N' che permette il calcolo di tre punti in un piano di immagine tomografica rispetto ai marker.

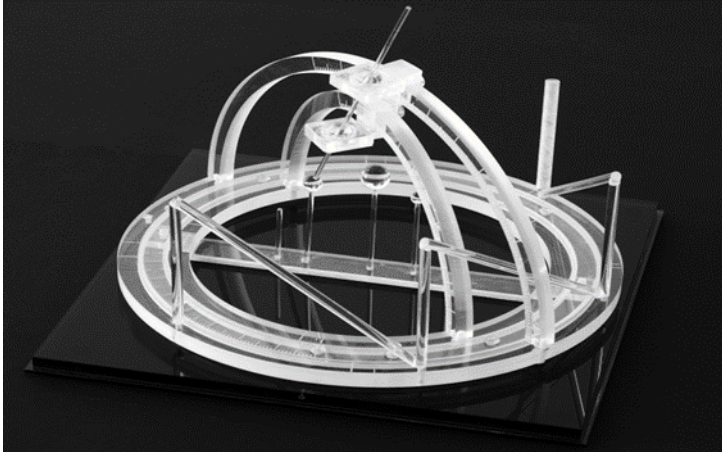


Immagine 1: il primo frame stereotassico con N-localizzatore compatibile con TC

• SISTEMI INVASIVI

Il primo sistema di immobilizzazione invasivo a montare il localizzatore N è stato il sistema Brown-Roberts-Well utilizzato per la radiochirurgia encefalica, il quale presenta un anello di fissaggio con 3 assi perpendicolari (antero-posteriore, laterale, assiale) dove si possono inserire il localizzatore Tc e il localizzatore angiografico per ottenere marker fiduciali in ogni immagine. Esso è nato con la funzione di trovare la posizione di un punto tridimensionale (X, Y, Z) nello spazio utilizzando due dimensioni (X, Y) definite da studi preliminari (CT, RM, PET) e l'aggiunta di una coordinata tridimensionale; fornire un numero infinito di posizioni da cui è possibile raggiungere un punto nello spazio tridimensionale con una sonda; sviluppare una metodologia per la verifica di questi punti prima del trattamento radiochirurgico.



Immagine 2: sistema stereotassico ad arco Brown-Roberts-Well

Un sistema invasivo molto diffuso attualmente è il caschetto invasivo Leksell, il quale ha subito un'enorme evoluzione tecnologica; esso è formato da un arco semi-circolare e un telaio di coordinate cartesiane perciò utilizza il principio dell'arco per racchiudere il bersaglio in tre dimensioni, consentendo il pieno accesso a qualsiasi area encefalica.

Questo sistema utilizza le coordinate X, Y, Z per localizzare con precisione stereotassica qualsiasi punto nel parenchima cerebrale e questo principio consente di utilizzare traiettorie e punti di ingresso illimitati. La caratteristica fondamentale è la compatibilità con tutte le modalità di imaging (TC, RM, PET, RAGGI X); altre caratteristiche molto importanti sono: accuratezza grazie alla solida fissazione, versatilità con ampia gamma di applicazioni supportate, design ottimizzato e semplicità di utilizzo.

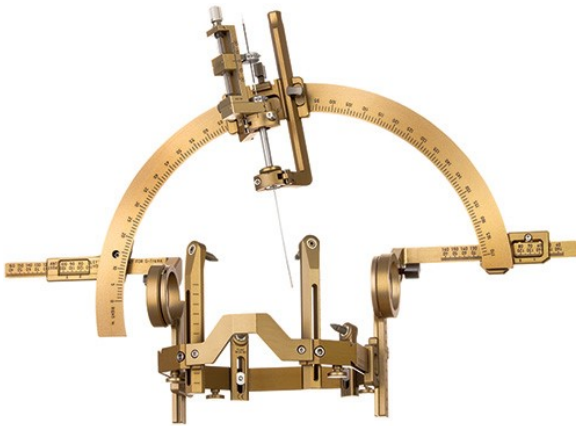


Immagine 3: Caschetto invasivo Leksell

Un sistema invasivo più semplice rispetto ai due descritti precedentemente è il caschetto invasivo 3D Line, il quale è costituito da 4 viti di fissaggio e un anello per la testa prodotto in fibra di carbonio pertanto non presenta artefatti nelle immagini. Sfrutta il localizzatore multimodale per tracciare le coordinate stereotassiche grazie alla capacità di essere compatibile per le modalità TC, RM, ANGIO e SPECT.



Immagine 4: caschetto invasivo 3D LINE con localizzatore multimodale

Un ulteriore sistema invasivo molto particolare è il Dispositivo Talon che richiede l'inserimento neurochirurgico di due viti in titanio nel cranio del paziente attraverso anestesia locale. Può essere utilizzato sia per radiochirurgia stereotassica che per radioterapia stereotassica frazionata perché solo le viti sono fisse mentre il paziente viene agganciato al Nomogrip, un'estensione rigida perpendicolare al tavolo per trattamenti di radioterapia formata da due bracci uniti da uno snodo centrale regolabile e all'estremità dei due bracci due sistemi di fissaggio anch'essi snodati e regolabili. Questo dispositivo combina l'accuratezza di un sistema invasivo ma allo stesso tempo è molto meno invasivo degli altri sistemi e offre anche la possibilità di trattamenti frazionati.



Immagine 5a e 5b: Sistema Talon con viti e Nomogrip

• SISTEMI NON INVASIVI

I primi sistemi non invasivi sono nati nel corso degli anni '90 come modifiche del dispositivo Brown-Roberts-Well e il primo in assoluto introdotto è stato il sistema Gill-Thomas-Cosman, sviluppato nel 1990. E' costituito da un anello base in alluminio compatibile con il sistema Brown-Roberts-Well, una placca dentale saldamente fissata all'anello e costruita individualmente per ogni paziente dall'impronta delle arcate dentarie utilizzando un materiale polimerico che si indurisce alla luce ultravioletta, una piastra poggiatesta occipitale formata da un materiale modellabile applicato durante il montaggio e la simulazione del paziente, tre cinturini di nylon e un sistema di sgancio rapido. Questo sistema viene utilizzato in un supporto per il tavolo di trattamento, viene bloccato fissando la placca dentale all'anello della testa e tenendo stabilmente la piastra occipitale sulla placca dentale tramite le cinghie, pertanto il cranio è fissato all'anello di alluminio e il sistema può essere utilizzato per trattamenti stereotassici frazionati.

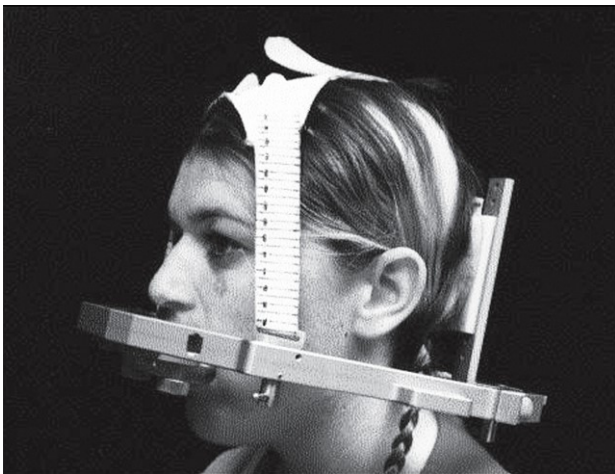


Immagine 6: Sistema Gill-Thomas-Cosman

Una trasformazione del dispositivo Gill-Thomas-Cosman è stata fondamentale per la creazione di un sistema dedicato ai soli pazienti pediatrici, il dispositivo Tarbell-Loeffler-Cosman (Radionics) anch'esso compatibile con il sistema Brown-Roberts-Well.

Questo sistema non invasivo utilizza una maschera glabellare al posto della placca dentale per il fissaggio del paziente insieme a un supporto occipitale,

costituito da un materiale modellabile montato al momento della simulazione. La modifica comprende l'innesto di supporti per i canali uditivi ai fini della localizzazione e del riposizionamento nelle posizioni inferiore-superiore e sinistra-destra, quindi non devono essere premuti saldamente perché non sono utilizzati per il fissaggio del telaio.

La maschera glabellare viene riposizionata utilizzando una montatura per occhiali, la quale può muoversi nella direzione anteriore-posteriore permettendo alla maschera di fissare il cranio contro il supporto occipitale; considerando la posizione della montatura per occhiali e la posizione dei supporti per i canali uditivi, la posizione del paziente può essere riprodotta per il trattamento quotidiano.

La particolarità di questo sistema, che lo rende adatto ai pazienti pediatrici, è che, a differenza del dispositivo Gill-Thomas-Cosman, offre un accesso illimitato alle vie aeree del paziente il quale risulta fondamentale per anestetizzare il bambino e offrire una sicurezza aggiuntiva per questo trattamento speciale.

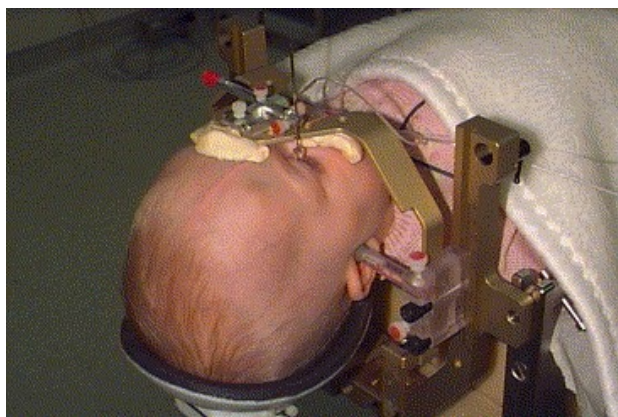


Immagine 7: Sistema non invasivo Tarbell-Loeffler-Cosman

Un ulteriore sistema di immobilizzazione non invasivo basato sul telaio Gill-Thomas-Cosman è il sistema con maschera della ditta BrainLab. Questo dispositivo è composto da cinque componenti: l'anello rigido con la maschera, il poggiatesta, il montante verticale, le viti e le serrature. La maschera viene creata in fase di simulazione, è costituita da una parte superiore ed una parte

inferiore conformate rispettivamente alla superficie anteriore (area fronto-zigomatica) e posteriore (curvatura occipitale e del collo) della testa stessa, infatti è specifica per ogni paziente ed è realizzata in materiale termoplastico.

Come accessori opzionali vengono utilizzati un morso alla bocca applicato sulla dentatura superiore del paziente per ridurre il movimento longitudinale del paziente e un supporto in plastica da inserire sotto la maschera.

Durante la fase di simulazione tutto questo dispositivo è accoppiato ai localizzatori BrainLab per TC ed è utilizzato per il corretto posizionamento del paziente in fase di trattamento.

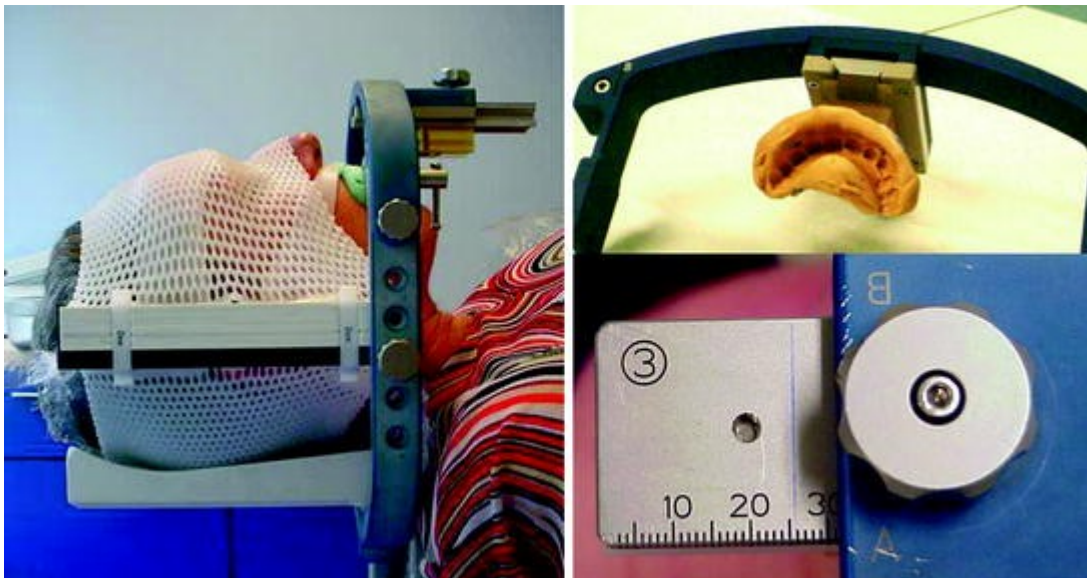


Immagine 8a, 8b e 8c: Sistema BrainLab non invasivo con morso e viti di serratura

Un sistema non invasivo più semplice rispetto a quelli descritti precedentemente è il Caschetto non invasivo 3D Line, caratterizzato da:

- una maschera termoplastica ottenuta in fase di simulazione in base all'anatomia del paziente;
- sistema rigido in fibra di carbonio dove viene agganciata la maschera;
- morso alla bocca applicato sull'arcata dentale superiore per ridurre i movimenti nella direzione longitudinale;
- sistema di fissaggio a bracci idraulici per collegare il sistema in fibra di carbonio al morso applicato alla bocca nella corretta posizione.

Inoltre sfrutta il localizzatore multimodale per tracciare le coordinate stereotassiche grazie alla capacità di essere compatibile per le modalità TC, RM, ANGIO e SPECT.



Immagine 9: Caschetto non invasivo 3D LINE

Attualmente un sistema di immobilizzazione non invasivo molto utilizzato è il nuovo sistema BrainLab; il Sistema BrainLab è una tecnologia innovativa non invasiva impiegata per i trattamenti dell'encefalo con la tecnica stereotassica frazionata ed è composto da: un Base Plate Brainlab® dedicato, una maschera termoplastica, un sistema di tracking ottico utile per il set up del paziente durante il trattamento.

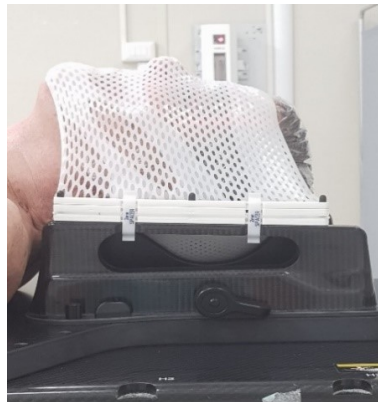


Immagine 10: Sistema Brainlab con Base Plate dedicato e maschera termoplastica

Il Base Plate è prodotto in fibra di carbonio che garantisce bassa attenuazione delle radiazioni e proprietà dosimetriche ideali: presenta dei morsetti di

aggancio per fissarlo al lettino della Tc di simulazione e al lettino dell'acceleratore lineare, cranialmente è introdotto un complesso fissato con delle viti in fibra di carbonio che ha al suo interno uno spazio dove inserire i sistemi di immobilizzazione standardizzati Head Support per la maggior comodità del paziente, tre aste laterali per lato nelle quali agganciare la maschera termoplastica e il sistema di bloccaggio del tracking ottico impiegato per il set up del paziente in fase di trattamento.

Le maschere termoplastiche sono disponibili sia per immobilizzazione selettiva della testa che per l'immobilizzazione di testa, collo e spalle. Le maschere per la testa hanno spessore di 2.4 mm e 3.2 mm mentre le maschere per testa, collo e spalle hanno spessore disponibile anche di 4.8 mm con un design estremamente rigido ma allo stesso tempo con una vestibilità confortevole. Queste maschere presentano tre foglietti di materiale termoplastico: il foglio posteriore è prodotto con fori standard e viene modellato in base alla forma occipitale del paziente, inserendolo tra il cuscinetto di supporto e la testa del paziente; il foglio centrale è creato con delle strisce rigide di materiale termoplastico per fissare al meglio punti di repere fondamentali della testa come fronte, mandibola e mento e garantire stabilità della posizione; il foglio superiore è confezionato con foratura standard e, una volta indurito, si unisce al foglio centrale per assicurare maggiore rigidità della maschera. Essi presentano ai lati un telaio rigido in plastica avente larghezza di due millimetri, tre fori per lato compatibili con le aste rigide della base Brainlab e degli inserti destinati per l'aggancio dei tre foglietti durante l'asciugatura della maschera e durante il trattamento.

Sono presenti delle palline di materiale termoplastico che messe in ammollo creano una striscia rigida, la quale viene modellata dal tecnico sulla regione sopracciliare e del naso per conferire maggiore durezza; inoltre è presente una striscia per il supporto dentale che può essere inserita nell'arcata dentale superiore del paziente ma viene adoperata in base al protocollo della struttura e a seconda del caso clinico.

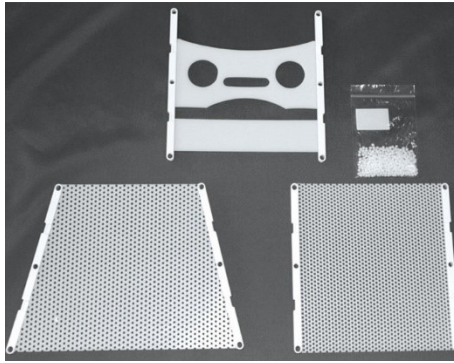


Immagine 11: materiale termoplastico per sistema Brainlab

Il sistema di tracking ottico Brainlab® è costituito da sei sfere di marcatura ottica utilizzate sopra la maschera termoplastica per la calibrazione dell'isocentro prima del trattamento tramite un sistema a infrarossi; infatti partendo dall'isocentro del Linac riconosciuto grazie a un 'fantoccio di calibrazione dell'isocentro' si individua l'allineamento geometrico del Linac e del lettino in relazione alle telecamere a infrarossi per posizionare con estrema accuratezza il paziente.

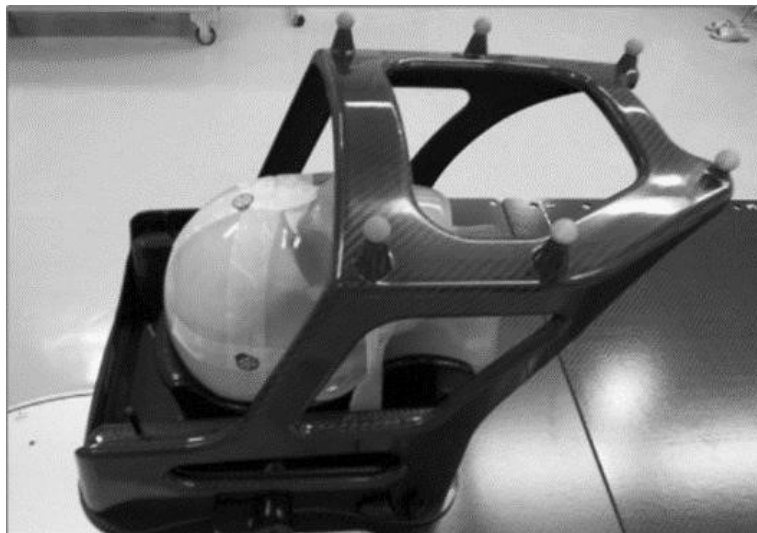


Immagine 12: sistema di tracking ottico

1.3 SISTEMI DI VALUTAZIONE DEL SET UP E DELL'ACCURATEZZA DEL SISTEMA DI IMMOBILIZZAZIONE

Il set-up è l'insieme delle operazioni preliminari che il tecnico di radiologia compie per posizionare correttamente il paziente allo scopo di riprodurre il volume bersaglio in modo preciso in tutte le fasi del trattamento radioterapico ed è compito del TSRM verificare che il bersaglio da irradiare venga localizzato con precisione prima di ogni seduta di trattamento.

L'IGRT dà l'opportunità di correggere la posizione del paziente grazie a verifiche radiologiche, la verifica del set-up si ottiene prendendo come riferimento i reperi ossei i quali sono utilizzati come surrogati per la corretta localizzazione della lesione tumorale.

Durante i trattamenti stereotassici dell'encefalo viene applicato un protocollo di correzione on line del set up (Adaptive RT on line), grazie ad acquisizione di una Cone Beam CT prima di ogni seduta di trattamento e confronto rispetto alle immagini ottenute durante la TC di simulazione.

Tramite il match automatico sui profili ossei vengono rilevati gli spostamenti lungo i 6 gradi di libertà del lettino di trattamento (verticale, longitudinale, laterale, rotazione, pitch e roll), vengono registrati e applicati come spostamenti sul lettino 6DoF di trattamento, così da correggere il posizionamento del paziente prima di ogni seduta di trattamento.

Gli shift che sono applicati dopo il match fatto tramite la CBCT vengono registrati e sono gli errori di set up da analizzare per valutare l'accuratezza del sistema di immobilizzazione Brainlab.

Nell'acceleratore Truebeam Stx Varian ci sono diverse tecniche di imaging che ci permettono di verificare il set up del paziente e si possono dividere in tecniche bidimensionali (2D) e tecniche tridimensionali (3D); essi sono: il sistema EPID, il sistema OBI, il sistema ExacTrac (BrainLab 6D ExacTrac X-Ray).

- Il sistema Electronic Portal Imaging Device (EPID) crea una valutazione bidimensionale del set up, ottenendo immagini attraverso la radiazione di trattamento abbassata a 2.5 MV in cui si fa il confronto solo attraverso i reperi ossei.
- Il sistema On Board Imager (OBI) può creare sia una valutazione bidimensionale che tridimensionale in base alla scelta del protocollo, nella verifica bidimensionale ci sono due proiezioni ortogonali con energia dell'ordine dei KV mentre per la verifica tridimensionale si utilizza la Cone Beam CT (KV-CBCT).
- Il sistema ExacTrac sfrutta il sistema per il tracking ottico per posizionare il paziente e crea una valutazione bidimensionale del set up attraverso l'acquisizione di due immagini ortogonali (KV).

Quando si utilizzano metodi bidimensionali di verifica del set-up, le immagini acquisite prima del trattamento vengono co-registrate e comparate alle Digital Radiographic Reconstruction (DRR). Le DRR sono immagini radiologiche ricostruite attraverso l'elaborazione dell'insieme dei dati grezzi della TC di planning, sono proiezioni ricostruite in 2D per fare "matching" col paziente in posizione di trattamento e vengono fornite in due proiezioni ortogonali tra loro in base al protocollo scelto come verifica del set-up.

Dal momento che sono immagini ricostruite dai dati della TC è logico che la loro qualità è direttamente proporzionale allo spessore di acquisizione della TC, quindi per ottenere immagini di alta qualità è fondamentale che la TC sia acquisita con spessore sottile.

SISTEMA EPID:

Il Sistema EPID è un sistema di rivelazione di immagini portali fissato al gantry dell'acceleratore mediante braccio mobile e fissato al di sotto del lettino di trattamento. E' costituito da un flat panel in silicio amorfo con area utile 43 x 43 cm capace di acquisire immagini megavoltaiche a conversione indiretta: la radiazione X incide sullo scintillatore, viene emessa una radiazione luminosa la cui intensità è proporzionale al fascio incidente, i fotoni luminosi vengono

convertiti in carica elettrica dalla matrice bidimensionale di fotodiodi e la carica generata viene trasferita per essere convertita in segnale digitale tramite i transistor a film sottile (TFT). Inoltre sono presenti un regolatore che ha la funzione di migliorare il rapporto SNR (rapporto segnale-rumore), un'unità di acquisizione dell'immagine, una workstation per elaborare e visualizzare le immagini.

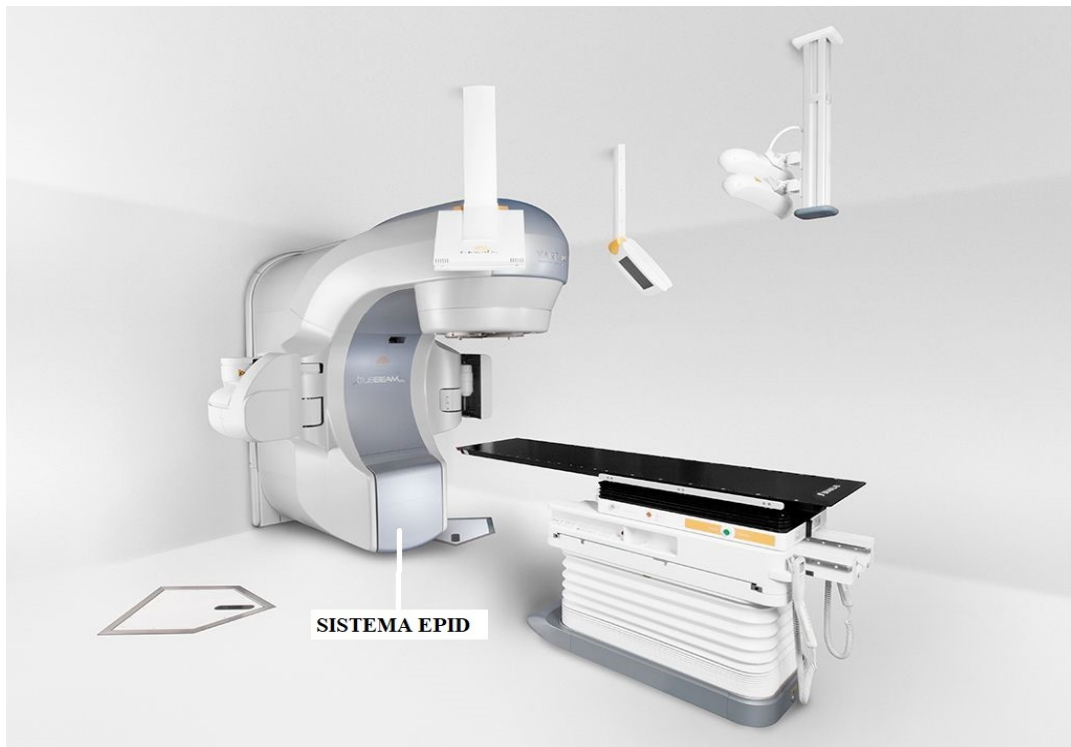


Immagine 13: Sistema EPID

Il sistema EPID sfrutta il fascio radiogeno della testata dell'acceleratore utilizzato con un'energia di 2.5 MV quindi dà origine a immagini bidimensionale di bassa qualità e proprio a causa della bassa qualità non viene utilizzato come verifica di set-up nei trattamenti stereotassici dell'encefalo a causa dell'elevata accuratezza che richiedono questi trattamenti.

SISTEMA OBI:

Il sistema On Board Imager (OBI) è costituito da un tubo a raggi X montato su un braccio retrattile su un lato dell'acceleratore e contrapposto ad esso un sistema di rilevazione composto da un detettore al silicio amorfo con area sensibile di 40 x 30 cm, capace di produrre immagini nel range del kilovoltaggio e quindi di miglior qualità rispetto alle immagini prodotte con sistema EPID. L'asse del fascio del tubo a raggi X è ortogonale all'asse Gantry-Target dell'acceleratore e all'asse longitudinale del lettino.

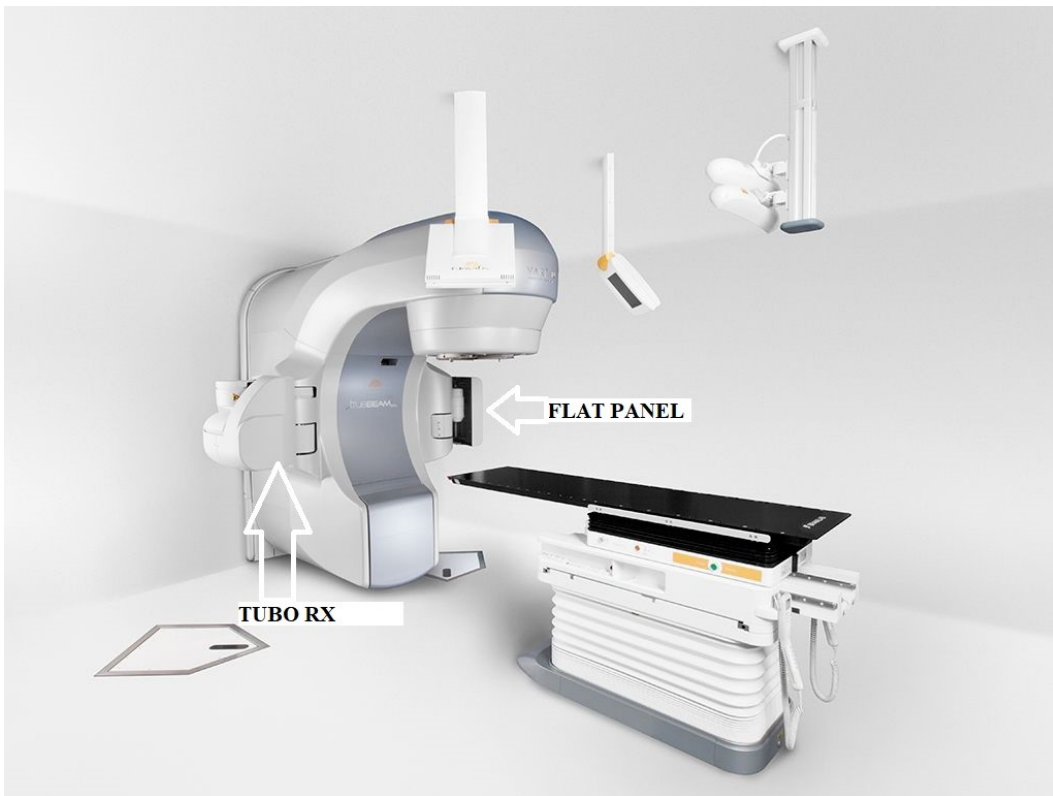


Immagine 14: Sistema OBI

Permette un confronto di immagini bidimensionali con le DRR, di maggior qualità rispetto a quelle dell'EPID perché c'è maggior risoluzione di contrasto dovuta all'energia di acquisizione dell'ordine dei KV dove prevale l'effetto fotoelettrico rispetto all'effetto Compton ed è utilizzato nei trattamenti 3D CRT dell'encefalo.

Permette un confronto di immagini tridimensionali con le immagini assiali della Tc di simulazione tramite la tecnologia Cone Beam CT (CBCT): tramite un giro

a 360° acquisisce delle sezioni assiali della teca cranica del paziente grazie al fascio conico divergente emesso dal tubo a raggi X senza spostamento del lettino, ma sono di più bassa qualità rispetto alle immagini della Tc perché essa ha un fascio 'a pennello' (Fan Beam). D'altro canto il confronto tridimensionale è utilizzato per i trattamenti dei tumori dell'encefalo con tecnica IMRT e tecnica stereotassica perché è più preciso rispetto al confronto bidimensionale anche se più lento.

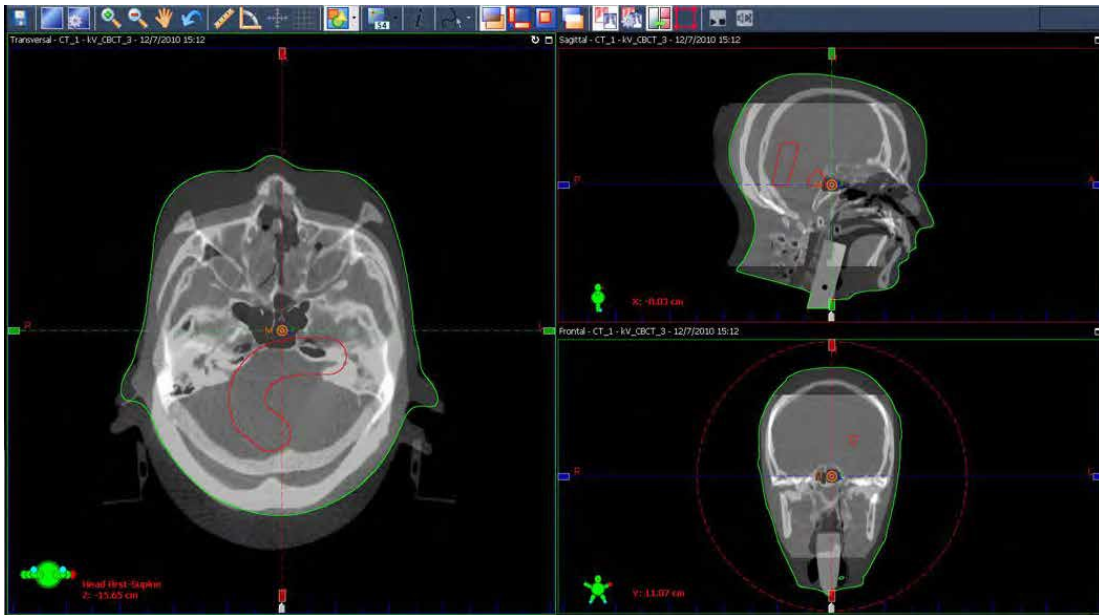


Immagine 15: esempio di confronto tra immagini CBCT-TC

L'obiettivo di questo confronto tridimensionale è di sovrapporre le due serie di immagini tramite match automatico o manuale ed applicare gli spostamenti indicati dal software lungo i sei gradi di libertà del lettino di trattamento per correggere il posizionamento del paziente prima che venga trattato.

SISTEMA EXACTRAC:

Il sistema IGRT ExacTrac (BrainLab 6D ExacTrac X-Ray) è utilizzato per i trattamenti stereotassici perché consente l'imaging con le varie angolazioni del lettino e del gantry senza spostare alcun rivelatore a differenza degli altri sistemi di imaging. Questo sistema è costituito infatti da tubi a raggi X inseriti all'interno del pavimento del bunker e due rivelatori Flat Panel in silicio amorfo montati a soffitto.

Per i trattamenti dell'encefalo si sfrutta anche il sistema per il tracking ottico a infrarossi per un set up veloce del paziente pre-trattamento e per monitorare costantemente la posizione del paziente durante il trattamento.



Immagine 16: sistema BrainLab 6D ExacTrac X-Ray

Esso permette un confronto bidimensionale con le DRR con un'ottima risoluzione di contrasto garantita dalla rilevazione di energia kilovoltica. Per i tumori intracranici viene eseguito un match automatico in base al confronto tra reperi ossei e gli spostamenti sono applicati solo se non sono all'interno della tolleranza scelta in base ai protocolli e ai casi clinici.

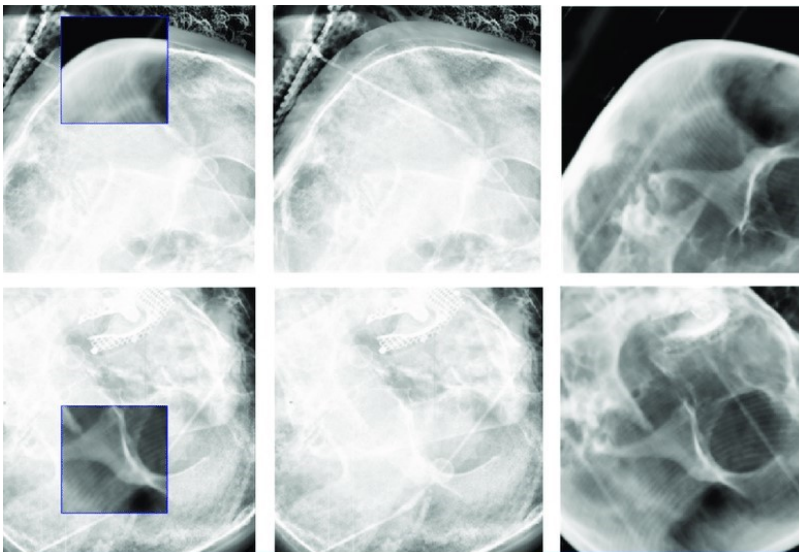


Immagine 17: immagini ottenute con sistema ExacTrac e DRR

2. MATERIALI E METODI

2.1 Casistica

In questo studio è stata valutata l'accuratezza del sistema di immobilizzazione non invasivo BrainLab utilizzato per i trattamenti stereotassici dell'encefalo; per raggiungere tale obiettivo sono stati analizzati 10 pazienti, i quali sono stati trattati presso la Struttura Organizzativa Dipartimentale (SOD) di Radioterapia dell'Azienda Ospedaliera "Ospedali Riuniti" di Ancona.

Le maschere termoplastiche sono state prodotte sui pazienti in fase di simulazione sulla TC Toshiba Aquilion Large Bore dedicata per i centraggi in radioterapia.

I pazienti oggetto di studio sono stati trattati sull'acceleratore lineare TrueBeam STx® della ditta Varian poiché è dotato di un lettino 6DoF, del sistema BrainLab 6D ExacTrac X-Ray e di tutta la tecnologia adatta per eseguire i trattamenti stereotassici del distretto encefalico.

L'accuratezza del sistema è stata valutata mediante la registrazione delle incertezze di set up registrate, tramite confronto CBCT-TC di simulazione.

L'eventuale margine per compensare l'incertezza sorta durante il trattamento è stato calcolato mediante gli spostamenti registrati tramite confronto ExacTrac-DRR.

2.2 Procedure di preparazione e di verifica

Le operatività che si svolgono per preparare e verificare i trattamenti stereotassici dell'encefalo sono le seguenti:

- fase di simulazione (creazione maschera termoplastica, acquisizione Tc);
- risonanza magnetica;
- Contouring;
- Planning;
- trattamento (verifica del set-up).

La tappa di localizzazione e immobilizzazione è fondamentale nel trattamento stereotassico dell'encefalo perché viene assicurata la stabilità della posizione durante il trattamento.

Il tecnico di radioterapia:

- prepara il lettino della Tc inserendo il sistema BrainLab, il piatto base in fibra di carbonio con il cuscino poggiatesta e il sistema di aggancio; inserisce il Kneefix per permettere al paziente di poggiare le ginocchia ed evitare movimenti durante la Tc di centraggio e in seguito durante il trattamento;
- prepara il bagno termico per modellare la maschera termoplastica con una temperatura di 70-75° C;
- porta in sala tutta l'attrezzatura che serve durante la fase di immobilizzazione e simulazione del processo radioterapico.

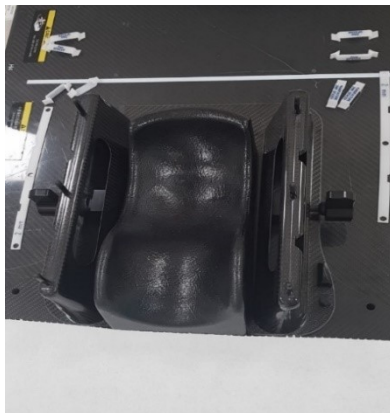


Immagine 18: preparazione lettino

- Il paziente viene chiamato in sala Tc dove medico e tecnico spiegano la procedura secondo le proprie competenze, viene invitato a togliere la maglietta, eventuali protesi dentarie e acustiche mobili, occhiali, collanine e qualsiasi indumento che può dar fastidio durante questa fase e durante tutto il trattamento;
- nel frattempo tutti i componenti della maschera vengono inseriti nel bagno termico, avendo cura di fare dei piccoli buchi sulla bustina dei pallini che formeranno il ponte nasale, in modo che si scaldi e sia pronta per l'uso.

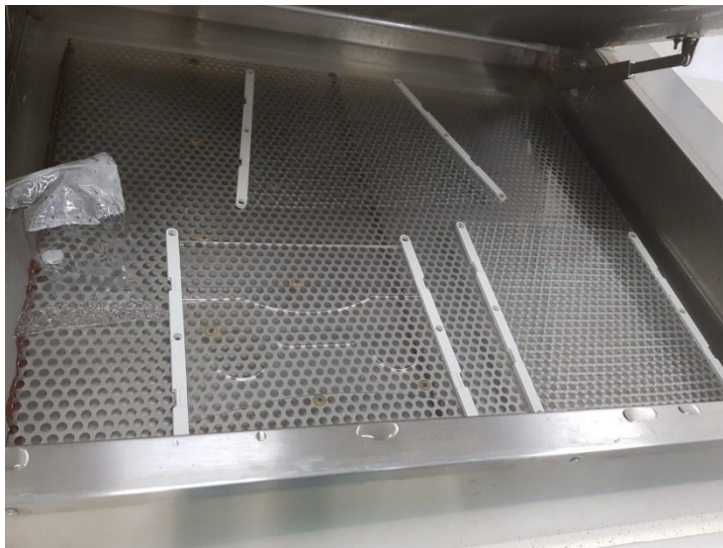


Immagine 19: preparazione della maschera nel bagno termico

- Il tecnico e il medico coprono capelli e sopracciglia del paziente con una pellicola o cuffietta trasparente per evitare di creare spessore tra la cute e la maschera di immobilizzazione in modo che dopo questa fase non rimangano attaccati peli sulla maschera.
- Il paziente viene disteso sul lettino della Tc con la testa all'interno del cuscino BrainLab; se il collo è troppo iperesteso questo cuscino può essere cambiato anche con uno standard utilizzato per le maschere Orfit in modo da metterlo nella corretta posizione;
- il tecnico inserisce il sistema di tracking ottico che servirà durante il trattamento per il corretto posizionamento del paziente attraverso il sistema a infrarossi e osserva che il paziente non tocchi con le spalle

contro questo sistema e che ci sia un po' di spazio tra il naso e la parte superiore per conformare correttamente la maschera.



Immagine 20: controllo per posizionamento tracking ottico

- Dopo aver fatto la prova con il sistema di tracking ottico, il tecnico si assicura che il foglio posteriore della maschera sia diventato traslucido; a questo punto rimuove il foglio dalla vasca e lo asciuga; solleva la testa del paziente e monta la maschera posteriore sulla piastra di base quindi abbassa la testa del paziente sul foglietto che risulta malleabile e caldo (è importante fare tutta questa operazione entro 10 secondi dal momento in cui il tecnico ha tolto la maschera dall'acqua per evitare che cominci a indurirsi); forma delicatamente il materiale sull'occipite;
- mentre il materiale della maschera si indurisce inserisce la barra distanziatrice da 2 mm su entrambi i lati con l'identificazione all'esterno.

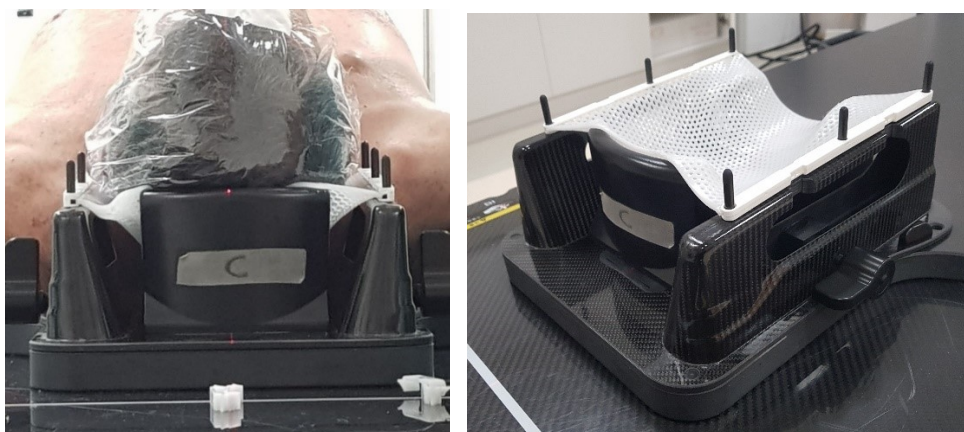


Immagine 21a e 21b: modellamento maschera posteriore e risultato finale

- Quando la maschera posteriore si è indurita (basta circa 1 minuto) si passa alla creazione della maschera centrale; il tecnico si assicura che la maschera sia diventata traslucida, la rimuove e la asciuga dolcemente; posiziona la striscia solida alcuni millimetri al di sopra delle sopracciglia del paziente, mentre la striscia con i tre fori è posizionata sotto il naso del paziente coprendo il mento e lasciando la bocca libera;
- monta la maschera centrale sulla piastra di base e la fissa momentaneamente utilizzando gli agganci 'manufacture'; nel frattempo che la maschera si indurisce forma delicatamente il materiale sul contorno della testa.



Immagine 22: confezionamento maschera centrale

- Nel frattempo che la maschera centrale si asciuga, quindi che è ancora traslucida, si passa alla creazione del ponte nasale; il tecnico si assicura che i granuli siano diventati trasparenti, li rimuove dalla vasca e li arrotola velocemente nella mano per creare un piccolo foglio a forma di 'T'; si posiziona sul naso e sulla fronte in modo da stabilizzare la zona sopracciliare quindi viene modellato delicatamente il materiale sul contorno della testa.



Immagine 23: creazione ponte nasale

- Dopo che la maschera centrale e il ponte sono completamente induriti si passa alla creazione della maschera superiore; il tecnico rimuove gli agganci 'manufacture', rimuove il foglio superiore della maschera dopo essersi assicurato che sia diventato traslucido e lo asciuga dolcemente; a questo punto tira la maschera sul viso del paziente, iniziando con la parte stretta la quale viene posizionata sul mento del paziente quindi continua con la modellatura della maschera sulla fronte del paziente; la maschera viene agganciata con le clip da 2 mm su entrambi i lati della piastra di base e il tecnico modella delicatamente la maschera sul viso del paziente mentre si indurisce.



Immagine 24: confezionamento maschera superiore

Affinchè la maschera si fissi e si indurisca completamente prima di iniziare la tc di centraggio bisogna aspettare 25-30 minuti.

- Passati 25 minuti dal modellamento della maschera superiore il tecnico tatta sulla maschera i punti di riferimento esterni che sono fondamentali per l'allineamento utilizzando i laser della sala Tc: all'altezza del Nasion viene fissato lo 'zero Tc', sulla stessa linea assiale all'altezza dei meati acustici esterni vengono tatuati sulla maschera due punti di allineamento laterali importanti per il posizionamento del paziente durante il trattamento. Per far sì che questi punti vengano visti durante la scansione Tc il tecnico li copre con dei piccoli reperi metallici che dopo la Tc saranno tolti.

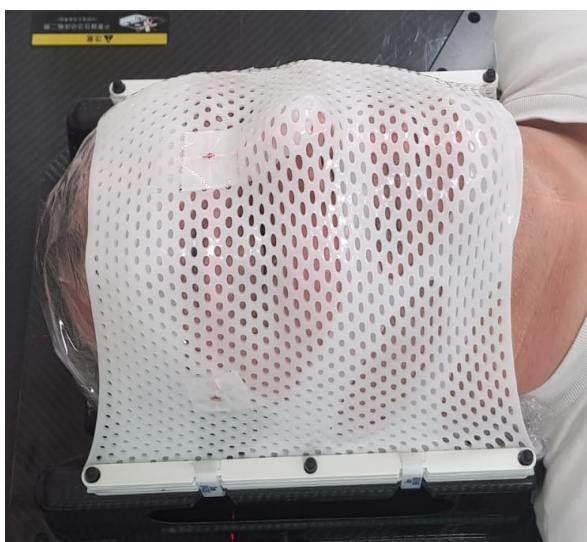


Immagine 25: inserimento reperi metallici

- Prima dell'acquisizione tomografica il tecnico seleziona il protocollo per stereotassi encefalo con acquisizione ad 1 mm e dopo la scout (antero-posteriore e latero-laterale) seleziona un Fov grande per fare in modo che le immagini contengano tutto il sistema di fissaggio e il lettino in modo da dare al Fisico Medico una corretta densità di tutti i tessuti che devono attraversare i fasci per raggiungere il PTV in fase di pianificazione del trattamento.

- Terminata l'acquisizione tomografica il tecnico rimuove la maschera aprendo le clip da 2 mm e sollevando la parte della maschera superiore e la parte centrale che ormai sono diventate un tutt'uno, fa alzare il paziente, rimuove le barre distanziatrici da 2 mm, solleva la parte posteriore della maschera unendola con la parte superiore-centrale attraverso un fermaglio metallico che viene sganciato prima del trattamento e infine scrive il nome del paziente sulla parte laterale della maschera.

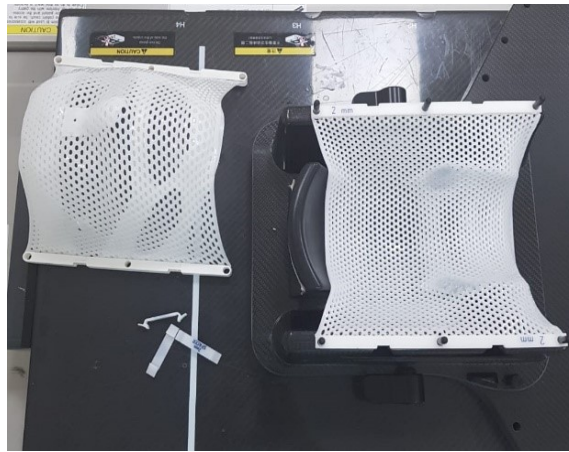


Immagine 26: maschera terminata

- Al termine della Tc di simulazione il tecnico fotografa una panoramica del paziente con la posizione di immobilizzazione, gli attrezzi utilizzati per immobilizzare il paziente come il Kneefix nella zona di aggancio e li trascrive nel foglio di simulazione, utile al TSRM prima di ogni frazione di trattamento per posizionare tutta l'attrezzatura usata per quello specifico paziente. Questi dati sono poi inseriti nel sistema ARIA insieme a tutti gli altri dati fondamentali per il trattamento.
- Il giorno prima dell'inizio del trattamento i pazienti effettuano una RM con mdc a base di gadolinio, utile per la coregistrazione con la Tc di centraggio e quindi per la contornazione del bersaglio; la stessa sarà anche utile come esame basale per valutare la risposta durante i controlli successivi.
- Il successivo passaggio del processo radioterapico è rappresentato dal 'Contouring' dei volumi di interesse da parte del medico radioterapista

sulle immagini acquisite in fase di simulazione, prescrive la dose per irraggiare il target e prescrive i limiti di dose per gli organi a rischio. I volumi delineati sono: GTV (Gross tumor volume), rappresenta la malattia macroscopica quindi quella visibile sull'imaging; PTV (Planning target volume), rappresenta un'estensione per correggere le incertezze di set up; OAR (organ at risk), rappresentano le contornazioni dei tessuti sani adiacenti alla malattia come chiasma ottico, nervi ottici, ipofisi, midollo spinale.

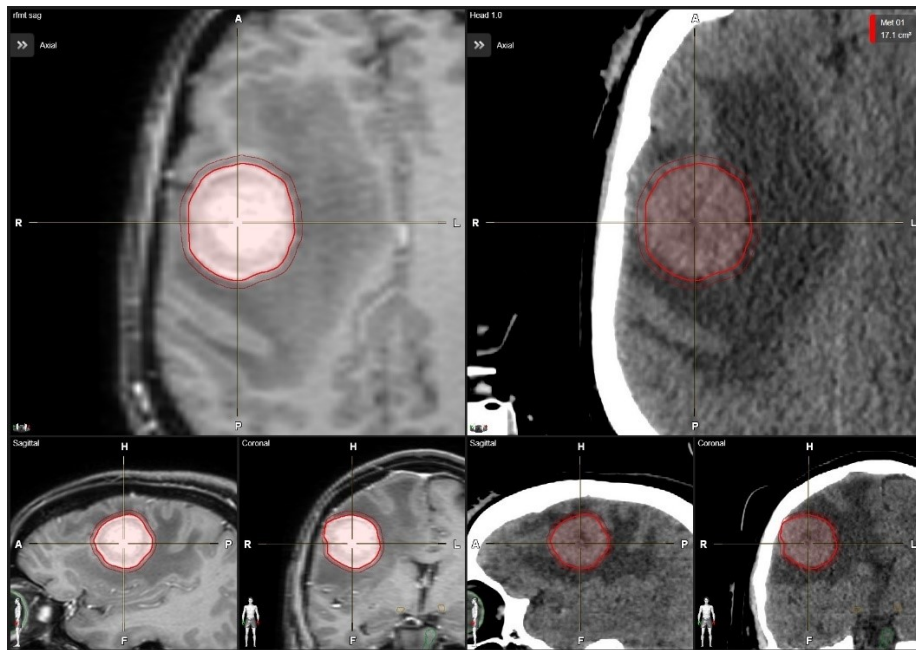


Immagine 27: contornazione dei margini GTV-PTV

- La successiva fase del processo radioterapico è rappresentata dalla pianificazione del trattamento da parte del fisico medico grazie al software TPS (Treatment planning system) per ottenere una distribuzione di dose ottimale al bersaglio e la minor dose possibile agli organi a rischio.

Una volta elaborato il piano con i vari archi di trattamento e gli spostamenti dei collimatori multilamellari la valutazione e l'approvazione del piano stesso viene realizzata tramite il Dose Volume Histogram (DVH), il quale permette di visualizzare la dose assorbita dai volumi di tessuto interessati.

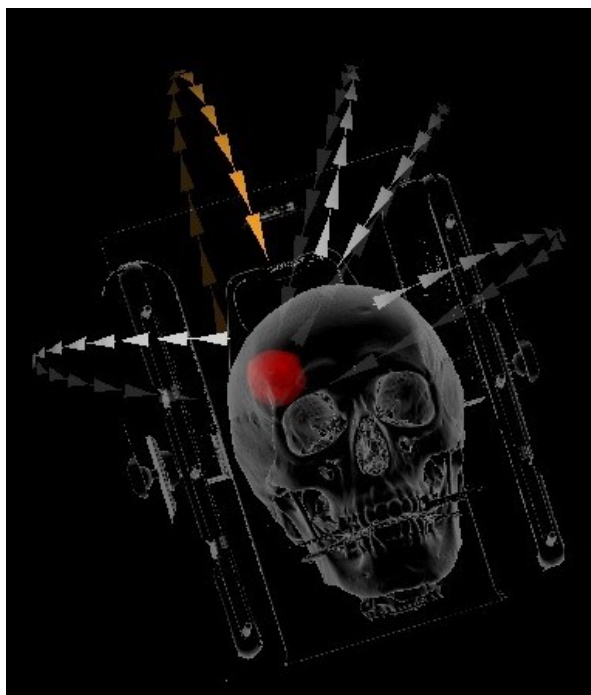


Immagine 28: elaborazione dei vari archi di trattamento

- Una volta valutato il piano tramite la simulazione dello stesso sull'acceleratore lineare dalla Fisica Medica, c'è il trasferimento di tutti i dati relativi al trattamento sulla consolle del Linac Truebeam STx Varian.
- Il set up in bunker viene effettuato grazie all'ausilio del sistema di tracking ottico.

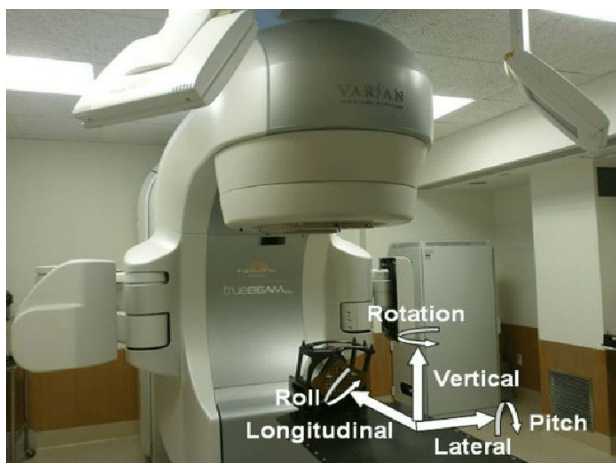


Immagine 29a e 29b: Linac con lettino a 6 gradi di libertà e sistema di tracking ottico

- Il tecnico, dopo aver eseguito il posizionamento del paziente grazie al sistema di tracking ottico, effettua la verifica del set up utilizzando il

sistema di imaging OBI, avvalendosi delle immagini CBCT, coregistrate alle immagini della Tc di simulazione, le quali offrono miglior visibilità delle strutture ossee della teca cranica e delle strutture molli dell'encefalo.

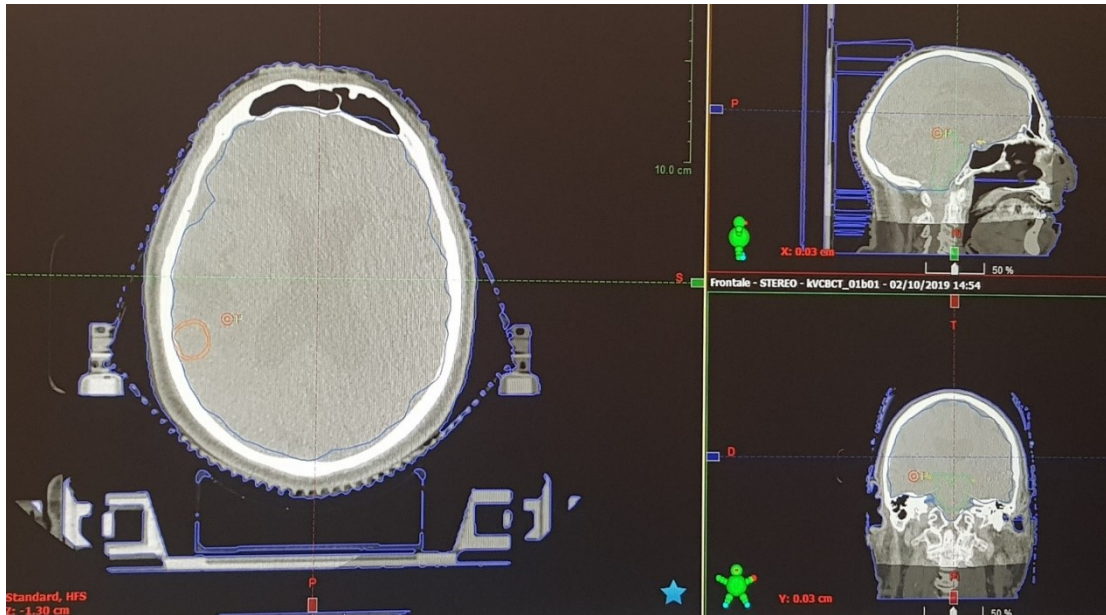


Immagine 30: CBCT coregistrata alla Tc

- Il tecnico, dopo aver acquisito le immagini, esegue un match automatico basato sulle strutture ossee; successivamente, se necessario, corregge la posizione di set up tramite match manuale osservando che il bersaglio sia all'interno del margine delineato nella fase di contornazione delle immagini Tc.
- Gli shifts e le rotazioni, suggerite dal sistema per correggere la posizione del paziente, vengono registrati e poi applicati al lettino di trattamento.
- Durante il trattamento, prima dell'erogazione di ogni arco radioterapico, il tecnico effettua la verifica del mantenimento della corretta posizione per evidenziare eventuali spostamenti intrafraction. Viene utilizzato il sistema di imaging ExacTrac, avvalendosi di due immagini bidimensionali ortogonali tra loro, coregistrate con le corrispondenti DRR; eventuali errori di traslazione e rotazione vengono registrati; gli

shifts e le rotazioni proposte dal sistema vengono applicati solo se superano rispettivamente la tolleranza di 1 mm e 1°.

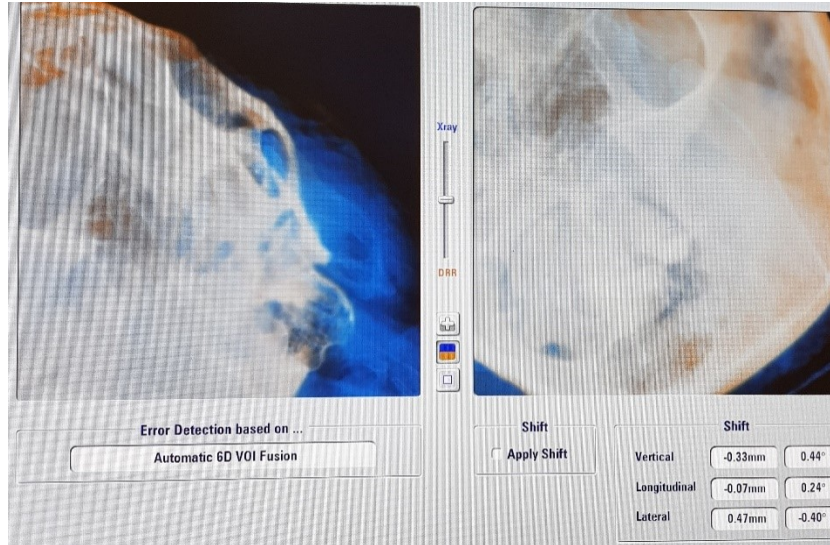


Immagine 31: immagini ExacTrac coregistrate alle DRR e spostamenti

2.3 Metodo di valutazione dell'accuratezza del sistema di immobilizzazione

I trattamenti stereotassici dell'encefalo hanno bisogno di un'elevata accuratezza ma ci sono molte cause di errore che possono creare minor precisione. Gli errori si dividono in errori di set up ed errori di orgation motion ma l'encefalo non è un organo in movimento quindi si prendono in considerazioni solo quelli di posizionamento che possono essere causati da errori di tipo meccanico delle apparecchiature, errori legati alle variazioni anatomiche del paziente, errori relativi all'incertezza geometrica, errori legati all'immobilizzazione in fase di simulazione, errori creati dal tecnico in fase di riposizionamento del paziente.

L'errore di set up ha una valenza diversa in base a quando si verifica perché può riscontrarsi sia in fase di pre-trattamento che di trattamento, pertanto si classifica come **errore sistematico** ed **errore random**.

- **L'errore sistematico** Σ è la differenza trovata attraverso una misurazione ed il valore concreto di quella grandezza. È definito sistematico perché rimane costante al ripetersi della misura, quindi non può essere cancellato con la ripetizione della misura. Questo errore si presenta nella fase di pre-trattamento, precisamente nella fase di centraggio perché si verifica nella stessa direzione, nello stesso verso e con intensità simile in tutte le frazioni del trattamento perciò avviene o sempre per eccesso o sempre per difetto; è molto grave perché può inficiare la corretta riuscita del trattamento stesso e per i trattamenti encefalici si può verificare nel momento di realizzazione della maschera di immobilizzazione. Esso si può correggere solo se la vera fonte d'errore viene scoperta, pertanto dipende dal metodo di misura impiegato nella ricerca di questo errore.

- **L'errore random** σ , a differenza dell'errore sistematico, varia in modo imprevedibile da una misura all'altra e influenza il risultato qualche volta per eccesso e qualche volta per difetto; esso è un errore di misurazione il quale può incidere con la stessa possibilità o in aumento o in differenza dell'errore misurato. Nei trattamenti stereotassici dell'encefalo sono dovuti a possibili

errori di riposizionamento tra le frazioni perché presentano direzione, verso e intensità differenti da frazione a frazione.

Per valutare l'accuratezza del sistema BrainLab è necessario calcolare l'errore di set up sui pazienti che utilizzano questo sistema per i trattamenti stereotassici dell'encefalo, quindi calcolare errore sistematico ed errore random per ottenere un valore medio che permette di aggiungere un margine nel caso non vengano utilizzati i sistemi IGRT; nei trattamenti stereotassici dell'encefalo il PTV è realizzato con l'aggiunta del 'set up margin' al GTV.

Le misurazioni degli errori sistematici e gli errori random vengono eseguiti con un sistema IGRT grazie al metodo del fisico medico Marcel Van Herk su un gruppo di pazienti che utilizza lo stesso sistema di immobilizzazione sullo stesso distretto corporeo; è fondamentale considerare tutti gli spostamenti applicati sui sei gradi di libertà del lettino: verticale, longitudinale, laterale, rotazione, pitch e roll.

- L'errore sistematico di un singolo paziente \sum_{paz} corrisponde alla media delle variazioni misurate nel singolo paziente, per ogni grado di libertà;
- l'errore random di un singolo paziente σ_{paz} corrisponde alla deviazione standard degli spostamenti misurati nel singolo paziente, per ogni grado di libertà;

- **l'errore sistematico della popolazione \sum_{pop}** corrisponde alla deviazione standard delle medie degli spostamenti di tutti i pazienti;

- **l'errore random della popolazione σ_{pop}** corrisponde alla media delle deviazioni standard degli spostamenti di tutti i pazienti.

\sum_{pop} e σ_{pop} sono quindi i valori che indicano **l'accuratezza del sistema di immobilizzazione Brainlab.**

Van Herk ha elaborato una formula che, tenendo conto degli errori random e sistematici registrati nella popolazione in esame, consente il calcolo dell'ampiezza del margine (set up margin) per assicurare che una dose non inferiore al 95% sia somministrata in media al 99% del PTV:

$$\text{MARGINE} = 2,5 \cdot \sum_{\text{tot}} + 0,7 \cdot \sigma_{\text{tot}}$$

La parte costitutiva gli errori sistematici ha maggior peso rispetto alla parte degli errori random perché si presenta sempre nello stesso punto in tutte le frazioni del trattamento e quindi c'è un rischio di maggiore tossicità degli organi a rischio e minore beneficio per il target rispetto alla distribuzione di dose pianificata; d'altro canto gli errori casuali variano direzione e verso in ogni frazione quindi producono sottodosaggi e sovradosaggi in zone diverse rispetto alla distribuzione di dose pianificata.

2.4 Metodo di raccolta dei dati

Per i pazienti analizzati, tutti gli spostamenti rilevati tramite match 3D (CBCT-TC) sono stati applicati al lettino di trattamento prima di ogni seduta (correzione online del set-up) e sono stati anche registrati per una statistica finale; gli spostamenti rilevati durante il trattamento tramite match 2D (ExacTrac-DRR) sono stati applicati al lettino di trattamento solo quando hanno superato la tolleranza di 1 mm per le traslazioni, 1° per le rotazioni e sono stati registrati per una statistica finale.

È stato creato, per ogni singolo paziente, un foglio di lavoro in cui sono stati riportati gli spostamenti giornalieri rispetto alla posizione pianificata (esempio in tabella 1). In seguito, è stato creato, per ogni singolo paziente, un foglio di lavoro con tutti gli spostamenti rilevati durante il trattamento tramite ExacTrac (esempio in tabella 2).

La registrazione dei vari spostamenti rilevati tramite CBCT, corrispondenti agli errori di set up, è stata possibile accedendo al sistema Aria su cui sono presenti i relativi shift o direttamente dalla console di trattamento dopo aver fatto il match 3D. La registrazione dei vari spostamenti rilevati tramite ExacTrac è stata possibile accedendo alla console di verifica ExacTrac durante il trattamento o in modalità offline.

Tabella 1. Esempio di tabulazione degli shift CBCT-TC in mm per le traslazioni e ° per le rotazioni.

CBCT	DAY 1	DAY 2	DAY 3
Vert	1,9	2,2	2,2
Long	3,3	1	1,7
Lat	1,2	1,4	1
Rot (°)	-1,2	-0,4	-1,1
Roll (°)	0,2	0,5	0,9
Pitch (°)	-0,3	0,3	-0,2

Tabella 2. Esempio di tabulazione degli shift ExacTrac-DRR in mm per le traslazioni e ° per le rotazioni.

Vert	Long	Lat	Rot	Roll	Pitch
-0,36	0,02	0,049	0,18	-0,01	-0,75
-0,15	0	0,52	-0,06	-0,01	-0,53
-0,71	0,6	0,74	-0,29	0,1	-0,94
-0,57	0,21	0,91	0,17	0,05	-0,83
-0,37	-0,03	0,92	0,33	0,03	-0,94
-0,03	-0,22	0,42	-0,06	0,1	0,07
0,12	-0,78	0,41	-0,18	0,15	0,51
-0,23	-0,31	0,62	0,41	0,27	-0,04
-0,09	-0,62	1,02	0,41	0,17	-0,03
-0,3	-0,33	1,06	0,07	0,05	-0,06
-0,36	0,08	0,34	0,29	0,29	-0,05
-0,43	-0,55	0,7	0,3	0,32	-0,2
-0,77	-0,02	0,92	0,36	0,34	-0,44
-0,64	-0,42	1,28	0,65	0,3	-0,63
-0,76	-0,68	1,33	0,88	0,38	-0,82

2.5 Analisi dei dati

Su ogni foglio di lavoro di ciascun paziente, dopo aver registrato gli shift relativi a tutte le sedute di trattamento, sono state poi calcolate per ogni direzione, la media **MEDIA Σ paz** (errore sistematico del paziente) e la deviazione standard **DS σ paz** (errore random del paziente).

Tabella 3. Esempio di calcolo della media (Σ paz) e della deviazione standard (σ paz) degli shifts di un paziente tramite verifica CBCT-TC.

CBCT	DAY 1	DAY 2	DAY 3	Σ paz	σ paz
Vert	1,9	2,2	2,2	2,10	0,17
Long	3,3	1	1,7	2,00	1,18
Lat	1,2	1,4	1	1,20	0,20
Rot (°)	-1,2	-0,4	-1,1	-0,90	0,44
Roll (°)	0,2	0,5	0,9	0,53	0,35
Pitch (°)	-0,3	0,3	-0,2	-0,07	0,32

Tabella 4. Esempio di calcolo della media (Σ paz) e della deviazione standard (σ paz) degli shifts di un paziente tramite verifica ExacTrac-DRR.

	Vert	Long	Lat	Rot	Roll	Pitch
	-0,36	0,02	0,049	0,18	-0,01	-0,75
	-0,15	0	0,52	-0,06	-0,01	-0,53
	-0,71	0,6	0,74	-0,29	0,1	-0,94
	-0,57	0,21	0,91	0,17	0,05	-0,83
	-0,37	-0,03	0,92	0,33	0,03	-0,94
	-0,03	-0,22	0,42	-0,06	0,1	0,07
	0,12	-0,78	0,41	-0,18	0,15	0,51
	-0,23	-0,31	0,62	0,41	0,27	-0,04
	-0,09	-0,62	1,02	0,41	0,17	-0,03
	-0,3	-0,33	1,06	0,07	0,05	-0,06
	-0,36	0,08	0,34	0,29	0,29	-0,05
	-0,43	-0,55	0,7	0,3	0,32	-0,2
	-0,77	-0,02	0,92	0,36	0,34	-0,44
	-0,64	-0,42	1,28	0,65	0,3	-0,63
	-0,76	-0,68	1,33	0,88	0,38	-0,82
Σ paz	-0,38	-0,20	0,75	0,23	0,17	-0,38
σ paz	0,27	0,38	0,36	0,31	0,14	0,44

3.RISULTATI

Abbiamo valutato l'accuratezza della maschera BrainLab in 10 pazienti trattati con radioterapia stereotassica frazionata presso la SOD di Radioterapia degli Ospedali Riuniti di Ancona.

I risultati finali sono stati ottenuti dalle tabulazioni delle medie (\sum paz) e delle deviazioni standard (σ paz) dei pazienti trattati con il sistema di immobilizzazione stereotassico. Da ciò è stato possibile calcolare l'errore sistematico (\sum pop) e l'errore random (σ pop) della popolazione, che rappresentano valori indice del grado di accuratezza di ciascuna maschera termoplastica.

L'errore sistematico della popolazione \sum pop lo si ottiene calcolando la deviazione standard delle medie di tutti i pazienti.

L'errore random della popolazione σ pop lo si ottiene invece calcolando la media delle deviazioni standard di tutti i pazienti.

- Per valutare l'accuratezza del sistema di immobilizzazione BrainLab sono stati registrati gli spostamenti tramite verifica del set up giornaliera con CBCT (tabelle 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14).

Tabella 5. Tabulazione degli shift CBCT-TC in mm per le traslazioni e ° per le rotazioni del paziente 1.

CBCT	DAY 1	DAY 2	DAY 3
Vert	1,9	2,2	2,2
Long	3,3	1	1,7
Lat	1,2	1,4	1
Rot (°)	-1,2	-0,4	-1,1
Roll (°)	0,2	0,5	0,9
Pitch (°)	-0,3	0,3	-0,2

Tabella 6. Tabulazione degli shift CBCT-TC in mm per le traslazioni e ° per le rotazioni del paziente 2.

CBCT	DAY 1	DAY 2	DAY 3
Vert	0,2	1	-0,4
Long	-0,8	0,2	0,3
Lat	1,6	1,7	1,7
Rot (°)	-0,5	-0,9	-0,2
Roll (°)	0,6	-0,3	0,5
Pitch (°)	0	0,5	-0,8

Tabella 7. Tabulazione degli shift CBCT-TC in mm per le traslazioni e ° per le rotazioni del paziente 3.

CBCT	DAY 1	DAY 2	DAY 3	DAY 4	DAY 5
Vert	1,4	1,7	2	2,1	1,7
Long	1,9	1,6	1,3	0,7	1,1
Lat	0,6	0,2	0,4	1,2	1,2
Rot (°)	0,5	0,7	1	-0,1	-0,1
Roll (°)	0,4	0	-1,7	0	-0,2
Pitch (°)	-0,6	-0,4	-1,1	-0,5	1,2

Tabella 8. Tabulazione degli shift CBCT-TC in mm per le traslazioni e ° per le rotazioni del paziente 4.

CBCT	DAY 1	DAY 2	DAY 3
Vert	2,3	1,9	2,7
Long	0,9	0,4	1,1
Lat	1,2	1,3	1,8
Rot (°)	0,2	-0,1	0,7
Roll (°)	0	0	0,1
Pitch (°)	0,3	0,2	0,3

Tabella 9. Tabulazione degli shift CBCT-TC in mm per le traslazioni e ° per le rotazioni del paziente 5.

CBCT	DAY 1	DAY 2	DAY 3	SRS
Vert	3,8	2,4	2,5	3,2
Long	2	2,8	2,7	2,4
Lat	0,7	0,6	0,8	1,3
Rot (°)	0,3	-0,3	-0,1	-0,7
Roll (°)	-0,2	0,2	0,5	0,1
Pitch (°)	-0,5	-0,8	-0,8	-1,9

Tabella 10. Tabulazione degli shift CBCT-TC in mm per le traslazioni e ° per le rotazioni del paziente 6.

CBCT	DAY 1	DAY 2	DAY 3
Vert	3,1	3,1	1,9
Long	2,2	2,2	-2,6
Lat	1,6	1,6	1,8
Rot (°)	1,7	1,7	1,1
Roll (°)	-0,2	-0,2	-0,2

Tabella 11. Tabulazione degli shift CBCT-TC in mm per le traslazioni e ° per le rotazioni del paziente 7.

CBCT	DAY 1	DAY 2	DAY 3	DAY 4	DAY 5
Vert	2,6	2,7	2	3,1	3,5
Long	-0,5	-0,1	0,3	-0,9	0,6
Lat	1,2	1,6	1,4	1,9	1,6
Rot (°)	0,1	-0,1	0	-0,09	-0,4
Roll (°)	-0,9	-1,2	-1	0,5	-0,2
Pitch (°)	-1,6	-1,4	-1,7	-0,1	0,1

Tabella 12. Tabulazione degli shift CBCT-TC in mm per le traslazioni e ° per le rotazioni del paziente 8.

CBCT	SRS	DAY 1	DAY 2	DAY 3	DAY 4	DAY 5
Vert	2,2	2,3	2,3	2,4	2,5	2,5
Long	0,6	-0,2	-0,8	0,8	1,1	1,1
Lat	1,6	1,8	1,7	1,7	1,7	1,6
Rot (°)	0,4	0,4	0,1	0,2	0,7	0,2
Roll (°)	-0,4	-0,3	0,2	-0,3	-0,1	-0,3
Pitch (°)	0,5	-0,3	-0,2	0,3	0,1	0,5

Tabella 13. Tabulazione degli shift CBCT-TC in mm per le traslazioni e ° per le rotazioni del paziente 9.

CBCT	DAY 1	DAY 2	DAY 3	DAY 4	DAY 5
Vert	1,6	7,7	1,2	2,5	2,8
Long	-1	-0,3	-0,3	1,3	0,6
Lat	3,3	2,4	2,4	3,1	1,5
Rot (°)	-1,1	-0,2	-0,6	-1,4	-0,2
Roll (°)	0,7	0	0,4	0,6	1,1
Pitch (°)	-0,8	-0,5	-1,4	0	-0,2

Tabella 14. Tabulazione degli shift CBCT-TC in mm per le traslazioni e ° per le rotazioni del paziente 10.

CBCT	DAY 1	DAY 2	Day 3
Vert	1,4	0,8	1,7
Long	1	0,6	1,3
Lat	1,6	1,3	1,4
Rot (°)	-0,5	-0,6	-1
Roll (°)	-0,1	-0,6	0
Pitch (°)	-0,5	-1,3	-1,1

Di seguito sono riportati i valori che descrivono l'accuratezza della maschera BrainLab per stereotassi encefalo: le tabulazioni delle medie \sum paz (tabella 15), dell'errore sistematico di set up \sum pop (tabella 16), delle deviazioni standard σ paz (tabella 17), dell'errore random di set up σ pop (tabella 18), dell'eventuale set up margin calcolato con formula di Van Herk da utilizzare nel caso questi errori non venissero corretti con l'IGRT (tabella 19).

Tabella 15. TABULAZIONE IN MM PER LE TRASLAZIONI E ° PER LE ROTAZIONI DELLE MEDIE (\sum paz) DEGLI SHIFTS REGISTRATI SUI PAZIENTI IMMOBILIZZATI CON IL SISTEMA DI IMMOBILIZZAZIONE STEREOTASSICO TRAMITE VERIFICA CBCT-TC.

\sum paz						
	Vert	Long	Lat	Rot	Roll	Pitch
Paz. 1	2,10	2,10	1,20	-0,90	0,53	-0,07
Paz. 2	0,27	-0,10	1,67	-0,53	0,27	-0,10
Paz. 3	1,78	1,32	0,72	0,44	-0,22	-0,28
Paz. 4	2,30	0,80	1,43	0,27	0,03	0,27
Paz. 5	2,98	2,48	0,85	-0,20	0,15	-1,00
Paz. 6	2,70	0,60	1,67	1,50	-0,20	-1,07
Paz. 7	2,43	-0,10	1,40	0,00	-1,03	-1,57
Paz. 8	2,37	0,43	1,68	0,33	-0,20	0,15
Paz. 9	3,16	0,06	2,54	-0,70	0,56	-0,58
Paz. 10	1,30	0,97	1,43	-0,70	-0,23	-0,97

Tabella 16. ERRORE SISTEMATICO DI SET UP (\sum pop) REGISTRATO SULLA POPOLAZIONE DI PAZIENTI IMMOBILIZZATI CON SISTEMA DI IMMOBILIZZAZIONE STEREOTASSICO TRAMITE VERIFICA CBCT-TC.

	Vert	Long	Lat	Rot	Roll	Pitch
Paz. 1	2,10	2,10	1,20	-0,90	0,53	-0,07
Paz. 2	0,27	-0,10	1,67	-0,53	0,27	-0,10
Paz. 3	1,78	1,32	0,72	0,44	-0,22	-0,28
Paz. 4	2,30	0,80	1,43	0,27	0,03	0,27
Paz. 5	2,98	2,48	0,85	-0,20	0,15	-1,00
Paz. 6	2,70	0,60	1,67	1,50	-0,20	-1,07
Paz. 7	2,43	-0,10	1,40	0,00	-1,03	-1,57
Paz. 8	2,37	0,43	1,68	0,33	-0,20	0,15
Paz. 9	3,16	0,06	2,54	-0,70	0,56	-0,58
Paz. 10	1,30	0,97	1,43	-0,70	-0,23	-0,97
\sum pop	0,85	0,89	0,50	0,72	0,46	0,61

Tabella 17. TABULAZIONE IN MM PER LE TRASLAZIONI E ° PER LE ROTAZIONI DELLE DEVIAZIONI STANDARD (σ paz) DEGLI SHIFTS REGISTRATI SUI PAZIENTI IMMOBILIZZATI CON SISTEMA DI IMMOBILIZZAZIONE STEREOTASSICO TRAMITE VERIFICA CBCT-TC.

σ paz						
	Vert	Long	Lat	Rot	Roll	Pitch
Paz. 1	0,17	1,18	0,20	0,44	0,35	0,32
Paz. 2	0,70	0,61	0,06	0,35	0,49	0,66
Paz. 3	0,28	0,46	0,46	0,44	0,84	0,87
Paz. 4	0,40	0,36	0,32	0,40	0,06	0,06
Paz. 5	0,66	0,36	0,31	0,42	0,29	0,62
Paz. 6	2,70	0,60	1,67	0,35	0,00	1,10
Paz. 7	0,38	0,40	0,20	0,10	0,15	0,15
Paz. 8	0,12	0,77	0,08	0,22	0,22	0,34
Paz. 9	2,62	0,90	0,71	0,54	0,40	0,55
Pag. 10	0,46	0,35	0,15	0,26	0,32	0,42

Tabella 18. ERRORE RANDOM DI SET UP (σ pop) REGISTRATO SULLA POPOLAZIONE DI PAZIENTI IMMOBILIZZATI CON SISTEMA DI IMMOBILIZZAZIONE STEREOTASSICO TRAMITE VERIFICA CBCT-TC.

	Vert	Long	Lat	Rot	Roll	Pitch
Paz. 1	0,17	1,18	0,20	0,44	0,35	0,32
Paz. 2	0,70	0,61	0,06	0,35	0,49	0,66
Paz. 3	0,28	0,46	0,46	0,44	0,84	0,87
Paz. 4	0,40	0,36	0,32	0,40	0,06	0,06
Paz. 5	0,66	0,36	0,31	0,42	0,29	0,62
Paz. 6	2,70	0,60	1,67	0,35	0,00	1,10
Paz. 7	0,38	0,40	0,20	0,10	0,15	0,15
Paz. 8	0,12	0,77	0,08	0,22	0,22	0,34
Paz. 9	2,62	0,90	0,71	0,54	0,40	0,55
Paz. 10	0,46	0,35	0,15	0,26	0,32	0,42
σ pop	0,85	0,60	0,42	0,35	0,31	0,51

Analizzando spostamenti, medie e deviazioni standard, errori sistematici e random del set up nei 10 pazienti immobilizzati con il sistema stereotassico BrainLab abbiamo constatato che gli errori si presentano maggiormente lungo gli assi verticale o longitudinale rispetto agli altri assi di traslazione e rotazione del lettino, **con errori giornalieri di set up costantemente superiori a 2 mm e con picchi superiori a 3 mm** riscontrati nei pazienti 6, 7, 9.

DEFINIZIONE DEL MARGINE UTILE PER COMPENSARE GLI ERRORI DI SET UP INTER-FRACTION

Mediante la formula di Van Herk ($SM: 2,5 \cdot \sum pop + 0,7 \cdot \sigma pop$) abbiamo calcolato l'ipotetico margine GTV-PTV, tenendo conto dell'errore di set up interfraction registrato.

Questo valore rappresenta l'**accuratezza del sistema di immobilizzazione BrainLab** e nella nostra esperienza è comunque da considerare azzerato dopo verifica con CBCT.

Tabella 19. Margine GTV-PTV ottenuto dalla formula di Van Herk

VERT	LONG	LAT
[mm]	[mm]	[mm]
2,7	2,8	1,5

Al fine di valutare anche l'incertezza intra-fraction (da prendere in considerazione nella definizione del margine GTV-PTV), sono stati analizzati gli errori registrati, per tutti gli archi e per ogni posizione del lettino, dopo verifica con il sistema ExacTrac.

Di seguito sono riportate le tabelle 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29.

Tabella 20. Tabulazione degli shift ExacTrac-DRR in mm per le traslazioni e ° per le rotazioni del paziente 1.

Vert	Long	Lat	Rot	Roll	Pitch
-0,36	0,02	0,049	0,18	-0,01	-0,75
-0,15	0	0,52	-0,06	-0,01	-0,53
-0,71	0,6	0,74	-0,29	0,1	-0,94
-0,57	0,21	0,91	0,17	0,05	-0,83
-0,37	-0,03	0,92	0,33	0,03	-0,94
-0,03	-0,22	0,42	-0,06	0,1	0,07
0,12	-0,78	0,41	-0,18	0,15	0,51
-0,23	-0,31	0,62	0,41	0,27	-0,04
-0,09	-0,62	1,02	0,41	0,17	-0,03
-0,3	-0,33	1,06	0,07	0,05	-0,06
-0,36	0,08	0,34	0,29	0,29	-0,05
-0,43	-0,55	0,7	0,3	0,32	-0,2
-0,77	-0,02	0,92	0,36	0,34	-0,44
-0,64	-0,42	1,28	0,65	0,3	-0,63
-0,76	-0,68	1,33	0,88	0,38	-0,82

Tabella 21. Tabulazione degli shift ExacTrac-DRR in mm per le traslazioni e ° per le rotazioni del paziente 2.

Vert	Long	Lat	Rot	Roll	Pitch
-0,15	-0,37	0,11	-0,13	-0,22	0,15
0,08	-0,06	0,29	-0,18	0,31	-0,66
-0,04	-0,44	0,33	-0,22	0,34	0,17
0,05	0,15	0,34	0,03	-0,07	-0,44
0,17	1,15	0,71	0,09	0,18	-0,63
-0,23	0,02	-0,44	0,26	-0,11	-0,08
-0,3	-0,52	-0,12	-0,13	0,32	-0,29
-0,61	-0,71	-0,23	-0,01	0,42	0,23
-0,07	-0,34	0,26	-0,36	0,24	-0,34
0,22	0,45	0,5	-0,03	0,26	-0,54
-0,03	0,38	0,02	0,25	0,09	-0,19
-0,19	0,11	0,09	-0,33	0,4	-0,37
-0,21	-0,02	0,29	-0,15	0,47	-0,06
-0,13	0,12	0,44	-0,33	0,18	-0,18
0,03	0,61	0,84	-0,21	0,15	-0,32

Tabella 22. Tabulazione degli shift ExacTrac-DRR in mm per le traslazioni e ° per le rotazioni del paziente 3.

Vert	Long	Lat	Rot	Roll	Pitch
0,13	0,34	-0,09	0,47	0,55	-0,09
-0,08	-0,19	-0,37	0	0,43	-0,46
-0,18	0,18	-0,35	0,1	0,34	-0,38
-0,27	0,11	-0,1	-0,03	0,18	-0,35
-0,15	0,52	-0,03	0,42	0,23	-0,04
-0,44	0,6	0,09	0,01	0,01	-0,43
-0,32	0,24	-0,35	0,34	0,13	0,13
-0,23	-0,21	-0,34	0,3	0,2	-0,26
-0,45	0,05	-0,34	0,15	0,3	-0,12
-0,86	0,05	-0,1	0,12	-0,16	-0,07
-0,13	0,36	-0,08	0,31	0,09	0,03
-0,25	0,72	-0,1	0,43	-0,07	-0,18
0,37	0,26	-0,45	0,13	0,5	-0,21
-0,16	-0,1	-0,59	-0,07	0,38	-0,27
-0,05	0,27	-0,62	0,1	0,29	-0,33
-0,22	0,18	-0,29	-0,12	0,14	-0,2
-0,11	0,7	-0,26	0,15	0,26	-0,06
-0,52	0,96	-0,22	0,21	-0,15	-0,32
0,31	0,03	-0,34	0,26	0,42	-0,32
0,06	-0,31	-0,52	0,26	0,32	-0,42
-0,06	-0,28	-0,48	0,1	0,32	-0,22
-0,14	-0,18	-0,14	0,18	0,11	-0,19
0,06	0,03	-0,18	0,3	-0,01	-0,14
-0,3	0,49	-0,13	0,42	-0,08	-0,2
0,62	0,34	-0,35	0,24	0,67	-0,21
-0,12	-0,07	-0,58	0,16	0,4	-0,36
0,21	-0,09	-0,4	-0,27	0,52	-0,49
0,24	0,05	-0,01	-0,07	0,39	-0,37
-0,27	0,67	-0,14	0,43	0,09	0,03
-0,25	0,72	-0,07	0,16	-0,13	-0,55

Tabella 23. Tabulazione degli shift ExacTrac-DRR in mm per le traslazioni e ° per le rotazioni del paziente 4.

Vert	Long	Lat	Rot	Roll	Pitch
-0,49	-0,43	-1,12	-0,02	-0,56	0,34
0,3	0,88	0,79	0,29	0,4	-0,34
-0,17	-0,24	-0,28	-0,15	-0,02	0,47
0,3	0,51	-0,29	0,09	0,08	0,14
0,21	1,55	0,39	-0,02	0,08	-0,22
-0,22	0,11	-0,19	-0,2	-0,1	0,02
0,09	0,47	0,21	-0,2	0,6	0,14
-0,23	-0,59	0,07	-0,13	0,46	0,34
-0,16	-0,21	-0,05	0,09	0,17	0,28
-0,06	0,3	0,31	0,4	0,06	-0,06
-0,06	0,29	-0,3	-0,83	-0,04	-0,58
-0,03	-0,54	-0,3	0,34	-0,1	0,22
-0,2	-0,64	-0,18	0,11	-0,01	0,38
-0,16	-0,28	-0,25	0,18	-0,25	0,4
0,09	-0,03	0,41	0,01	-0,18	-0,01

Tabella 24. Tabulazione degli shift ExacTrac-DRR in mm per le traslazioni e ° per le rotazioni del paziente 5.

Vert	Long	Lat	Rot	Roll	Pitch
-0,22	0,01	-0,41	0,2	0	-0,4
-0,16	-0,44	0,05	0,14	0,13	-0,28
-0,19	-0,37	0,05	0,03	0,14	-0,31
-0,12	-0,15	-0,09	0,34	0,29	-0,17
-0,08	-0,06	-0,26	0,4	0,16	-0,04
-0,19	0,2	-0,17	0,29	0,24	-0,12
0,1	0,26	0,12	0,24	0,14	-0,27
-0,12	0,12	-0,44	0,2	0,1	-0,3
-0,25	-0,26	-0,07	0,03	0,15	-0,25
-0,1	-0,23	0,21	0,12	0,44	-0,2
0,08	0,04	-0,14	0,25	0,25	-0,19
-0,08	0,18	-0,3	0,26	0,19	-0,17
-0,21	0,49	-0,25	0,22	0,21	-0,17
-0,11	0,58	0,18	0,45	0,35	-0,19
-0,42	1,11	-0,14	0,2	0	-0,2
-0,52	0,57	0,02	-0,1	0,2	0,1
0,17	0,04	0,19	-0,2	-0,3	-0,2
-0,02	0,12	0,34	-0,1	-0,2	0
0,09	0,43	-0,1	0	-0,1	-0,2
0,01	0,59	0,23	0	-0,2	0
-0,02	0,26	0,36	-0,4	-0,2	0
0,4	0,54	0,14	-0,17	0,02	0,13
-0,66	-0,26	0,53	-0,16	0,36	0,2
0,13	0,34	0,1	0,24	-0,11	-0,11
-0,03	0,28	0,03	0,51	-0,15	0,24
0,31	0,35	0,06	0,44	-0,32	0,27

Tabella 25. Tabulazione degli shift ExacTrac-DRR in mm per le traslazioni e ° per le rotazioni del paziente 6.

Vert	Long	Lat	Rot	Roll	Pitch
-0,53	0,73	-0,46	0	-0,3	-0,3
0,01	-0,03	-0,68	0,42	-0,12	0,8
0,15	0,16	-0,39	0,3	0,03	0,26
0,39	0,14	-0,33	0,12	0,03	0,06
0,25	0,4	-0,22	0,2	-0,21	0,06
0,1	-0,08	0,05	0,17	-0,21	0,28
0,21	0,28	-0,39	-0,1	0,2	-0,4
0,11	-0,24	-0,61	-0,4	0,2	0
0,37	-0,28	-0,35	-0,4	0	0
-0,71	-0,54	-0,23	-0,2	0,1	0,1
0,44	-0,29	-0,18	-0,4	-0,2	-0,1
0,35	-0,6	0,16	-0,2	-0,1	-0,1
0,12	0,04	-0,47	-0,1	0	-0,4
-0,02	-0,24	-0,47	-0,5	0,2	0,1
0,09	0,2	-0,26	-0,5	0,2	0,1
0,17	-0,1	-0,3	-0,3	-0,1	0
0,16	0,07	-0,01	-0,2	0	0
-0,01	-0,1	0,11	-0,3	-0,2	-0,2

Tabella 26. Tabulazione degli shift ExacTrac-DRR in mm per le traslazioni e ° per le rotazioni del paziente 7.

Vert	Long	Lat	Rot	Roll	Pitch
-0,23	0,36	-0,45	-0,55	-0,28	0,18
-0,54	0,18	-0,02	-0,75	0,49	0,38
-0,58	0,49	-0,11	-0,25	0,25	0,4
-0,06	0,46	0,37	-0,58	0,25	0,17
-0,78	0,93	0,64	-0,49	-0,49	0,05
-0,23	0,16	-0,07	-0,42	-0,06	0,27
-0,67	-0,12	0,07	-0,99	0,25	0,32
-0,13	0,06	0,13	-0,44	0,12	-0,15
0,11	0,1	0,31	-0,49	0,18	-0,18
-0,07	0,34	0,76	-0,66	-0,31	-0,48
-0,12	0,41	-0,36	-0,04	-0,07	-0,01
-0,18	0,01	-0,06	-0,74	0,47	-0,19
0,19	0,19	-0,11	-0,24	0,31	-0,47
0,09	0,24	0,13	-0,32	0,31	-0,03
-0,08	0,53	0,69	-0,78	-0,09	-0,22
-0,15	-0,02	-0,33	-0,05	-0,08	-0,03
-0,21	-0,3	-0,35	-0,19	0,51	-0,12
-0,43	0,16	-0,18	-0,07	0,62	0,33
0,19	-0,02	-0,19	0,23	0,54	-0,09
-0,18	0,23	0,13	-0,02	-0,04	-0,33
-0,76	-0,03	-0,24	-0,71	-0,72	0,54
-0,6	-0,22	-0,26	-0,49	0,58	0,41
-0,41	-0,07	-0,01	-0,5	0,48	0,1
0,08	-0,04	-0,06	-0,07	0,7	0,23
-0,49	0,31	0,51	-0,45	0,06	0,2

Tabella 27. Tabulazione degli shift ExacTrac-DRR in mm per le traslazioni e ° per le rotazioni del paziente 8.

Vert	Long	Lat	Rot	Roll	Pitch
-0,09	-0,24	-0,7	-0,3	0,3	0,2
-0,02	-1,3	-0,87	-0,4	0,2	-0,4
-0,46	0,25	-0,12	-0,1	-0,3	0,1
-0,7	0,45	0,07	-0,4	-0,5	-0,1
-0,73	1	0,72	0,1	-0,8	0,1
-0,38	0,46	-0,42	0,2	0	0,1
-0,17	0,16	-0,26	0,3	0,2	0,1
-0,14	-0,06	-0,23	-0,1	0,2	0
-0,28	-0,51	-0,38	-0,1	0,1	-0,1
-0,42	0,07	0,44	-0,3	0,1	-0,2
-0,38	0,63	-0,59	0,4	0	-0,1
-0,23	0,29	-0,37	0,3	0,1	-0,1
-0,14	0,06	-0,08	0,1	0,2	-0,3
-0,3	-0,67	-0,33	-0,2	0,2	-0,5
-0,42	-0,16	0,52	-0,6	0	-0,3
-0,46	0,28	-0,42	0,2	0,1	-0,1
-0,68	0,07	-0,58	0,2	-0,1	-0,2
-0,45	-0,55	-0,4	-0,4	0	-0,4
-0,56	-0,88	-0,51	-0,3	0,2	-0,2
-0,6	-0,05	0,37	-0,2	0	-0,3
-0,34	0,16	-0,46	0,5	0,1	0
-0,28	-0,06	-0,48	0,2	0	-0,2
-0,26	-0,34	-0,2	0,2	0,2	-0,1
-0,54	-0,82	-0,44	0,1	0,1	0,1
-0,5	-0,14	0,6	-0,1	0	-0,3
-0,47	0,65	-0,45	0,6	0,1	-0,1
0,02	0,1	0,12	0,6	0,3	-0,1
-0,43	-0,19	-0,09	0,3	0,1	-0,1
-0,39	-0,57	-0,16	0,2	0,2	0,2
-0,31	0,39	0,78	0,4	0,2	0,2

Tabella 28. Tabulazione degli shift ExacTrac-DRR in mm per le traslazioni e ° per le rotazioni del paziente 9.

Vert	Long	Lat	Rot	Roll	Pitch
-0,13	0,49	-0,53	0,6	0,2	-0,7
-0,2	0,81	-0,25	0,5	0,1	-0,7
0,05	0,1	-0,52	0,5	0	-1,2
-0,25	0,44	0,15	0	0,2	0,3
-0,47	0,36	-0,63	0,4	0,1	-0,4
-0,46	0,65	-0,21	0,2	0	-0,5
-0,25	0,13	-0,54	0,2	0,3	-0,9
-0,31	0,39	-0,43	0,2	0,2	-0,9
-0,02	0,47	-0,56	0,3	-0,1	-0,6
-0,24	0,7	-0,52	0,6	0	-0,7
-0,22	0,08	-0,68	0,5	0,1	-0,6
-0,06	0,33	-0,49	0,6	0,2	-0,8
-0,03	0,16	-0,51	0,3	0	-0,5
-0,26	0,18	-0,15	0,2	0,1	-0,3
-0,11	-0,52	-0,62	0,7	0,2	-0,4
-0,23	-0,14	-0,36	0,5	0,3	-0,5
0,02	0,49	-0,33	0,3	0,2	-0,8
-0,06	0,71	-0,03	0,2	0,3	-0,8
0,06	-0,01	0,01	0,1	0,4	-0,8
-0,46	0,36	-0,4	0,5	0,3	-0,6

Tabella 29. Tabulazione degli shift ExacTrac-DRR in mm per le traslazioni e ° per le rotazioni del paziente 10.

Vert	Long	Lat	Rot	Roll	Pitch
-0,04	0,07	-0,31	0,6	0,2	-0,4
-0,42	-0,34	-0,23	0,2	0	-0,4
-0,39	-0,3	-0,31	0,4	0	-0,4
-0,17	0,51	-0,02	0,3	0,1	-0,7
-0,48	0,48	0,5	0,4	0,4	-0,4
-0,36	0,32	0,58	0,4	0,3	-0,2
0,13	0,59	-0,59	0,5	0,1	-0,8
-0,24	-0,11	-0,61	0,3	0,1	-0,6
-0,17	0	-0,41	0,4	0,2	-0,6
-0,11	0,58	-0,2	0,4	0,3	-0,9
-0,21	0,87	0,21	0,3	0,3	-0,9
-0,15	0,7	0,32	0,5	0,3	-0,6
0,21	0,16	-0,23	0,8	0,2	-0,6
0,08	-0,42	-0,29	0,7	0	-0,3
-0,12	-0,24	-0,2	0,6	0,1	-0,1
-0,07	0,41	0,16	0,4	0,4	-0,2
-0,02	0,49	0,48	0,3	0,3	0,3
-0,07	0,48	0,66	0,2	0,3	0,5

Di seguito sono riportate le tabulazioni delle medie \sum paz (tabella 30), dell'errore sistematico di set up \sum pop (tabella 31), delle deviazioni standard σ paz (tabella 32), dell'errore random di set up σ pop (tabella 33) espressione delle incertezze che si presentano durante il trattamento (intrafraction) nei pazienti immobilizzati con maschera BrainLab.

Tabella 30. TABULAZIONE IN MM PER LE TRASLAZIONI E ° PER LE ROTAZIONI DELLE MEDIE (\sum paz) DEGLI SHIFTS REGISTRATI SUI PAZIENTI IMMOBILIZZATI CON IL SISTEMA DI IMMOBILIZZAZIONE STEREOTASSICO TRAMITE VERIFICA EXACTRAC-DRR.

	\sum paz					
	Vert	Long	Lat	Rot	Roll	Pitch
Paz. 1	-0,38	-0,20	0,75	0,23	0,17	-0,38
Paz. 2	-0,09	0,04	0,23	-0,10	0,20	-0,24
Paz. 3	-0,12	0,21	-0,26	0,17	0,22	-0,24
Paz. 4	-0,05	0,08	-0,05	0,00	0,04	0,10
Paz. 5	-0,09	0,18	0,01	0,13	0,07	-0,11
Paz. 6	0,09	-0,03	-0,28	-0,13	-0,03	0,01
Paz. 7	-0,25	0,17	0,04	-0,40	0,16	0,05
Paz. 8	-0,37	-0,05	-0,16	0,05	0,05	-0,10
Paz. 9	-0,18	0,31	-0,38	0,37	0,16	-0,62
Paz. 10	-0,14	0,24	-0,03	0,43	0,20	-0,41

Tabella 31. ERRORE SISTEMATICO DI SET UP (Σ pop) REGISTRATO SULLA POPOLAZIONE DI PAZIENTI IMMOBILIZZATI CON SISTEMA DI IMMOBILIZZAZIONE STEREOTASSICO TRAMITE VERIFICA EXACTRAC-DRR.

	Vert	Long	Lat	Rot	Roll	Pitch
Paz. 1	-0,38	-0,20	0,75	0,23	0,17	-0,38
Paz. 2	-0,09	0,04	0,23	-0,10	0,20	-0,24
Paz. 3	-0,12	0,21	-0,26	0,17	0,22	-0,24
Paz. 4	-0,05	0,08	-0,05	0,00	0,04	0,10
Paz. 5	-0,09	0,18	0,01	0,13	0,07	-0,11
Paz. 6	0,09	-0,03	-0,28	-0,13	-0,03	0,01
Paz. 7	-0,25	0,17	0,04	-0,40	0,16	0,05
Paz. 8	-0,37	-0,05	-0,16	0,05	0,05	-0,10
Paz. 9	-0,18	0,31	-0,38	0,37	0,16	-0,62
Paz. 10	-0,14	0,24	-0,03	0,43	0,20	-0,41
Σ pop	0,14	0,16	0,32	0,25	0,08	0,23

Tabella 32. TABULAZIONE IN MM PER LE TRASLAZIONI E ° PER LE ROTAZIONI DELLE DEVIAZIONI STANDARD (σ paz) DEGLI SHIFTS REGISTRATI SUI PAZIENTI IMMOBILIZZATI CON SISTEMA DI IMMOBILIZZAZIONE STEREOTASSICO TRAMITE VERIFICA EXACTRAC-DRR.

	σ paz					
	Vert	Long	Lat	Rot	Roll	Pitch
Paz. 1	0,27	0,38	0,36	0,31	0,14	0,44
Paz. 2	0,21	0,49	0,34	0,19	0,20	0,28
Paz. 3	0,29	0,34	0,19	0,18	0,22	0,17
Paz. 4	0,22	0,61	0,45	0,30	0,29	0,30
Paz. 5	0,23	0,36	0,24	0,23	0,21	0,18
Paz. 6	0,29	0,33	0,24	0,28	0,16	0,28
Paz. 7	0,29	0,27	0,34	0,30	0,37	0,28
Paz. 8	0,19	0,50	0,43	0,32	0,23	0,19
Paz. 9	0,16	0,32	0,23	0,19	0,13	0,30
Paz. 10	0,19	0,39	0,40	0,16	0,13	0,37

Tabella 33. ERRORE RANDOM DI SET UP (σ pop) REGISTRATO SULLA POPOLAZIONE DI PAZIENTI IMMOBILIZZATI CON SISTEMA DI IMMOBILIZZAZIONE STEREOTASSICO TRAMITE VERIFICA EXACTRAC-DRR.

	Vert	Long	Lat	Rot	Roll	Pitch
Paz. 1	0,27	0,38	0,36	0,31	0,14	0,44
Paz. 2	0,21	0,49	0,34	0,19	0,20	0,28
Paz. 3	0,29	0,34	0,19	0,18	0,22	0,17
Paz. 4	0,22	0,61	0,45	0,30	0,29	0,30
Paz. 5	0,23	0,36	0,24	0,23	0,21	0,18
Paz. 6	0,29	0,33	0,24	0,28	0,16	0,28
Paz. 7	0,29	0,27	0,34	0,30	0,37	0,28
Paz. 8	0,19	0,50	0,43	0,32	0,23	0,19
Paz. 9	0,16	0,32	0,23	0,19	0,13	0,30
Pag. 10	0,19	0,39	0,40	0,16	0,13	0,37
σ pop	0,24	0,40	0,32	0,25	0,21	0,28

CALCOLO DEL MARGINE GTV-PTV UTILE A COMPENSARE L'ERRORE INTRAFRACTION

Mediante la formula di Van Herk ($SM: 2,5 \cdot \sum pop + 0,7 \cdot \sigma pop$) abbiamo calcolato il margine GTV-PTV, espressione dell'errore di set up intrafraction registrato nei pazienti immobilizzati con maschera BrainLab.

Questo dato è in parte rappresentativo della piccola variazione di posizione del paziente all'interno della maschera durante l'esecuzione del trattamento.

In questo caso l'errore registrato deve essere considerato nel **margine GTV-PTV**.

Tabella 34. Margine GTV-PTV calcolato nelle tre direzioni (verticale, longitudinale, laterale) da applicare in caso di utilizzo del sistema di immobilizzazione stereotassico BrainLab se prevista verifica pre-trattamento con CBCT e, durante il trattamento, con ExacTrac.

Margine GTV-PTV		
VERT	LONG	LAT
[mm]	[mm]	[mm]
0,5	0,7	1,0

Analizzando i vari shift rilevati durante il trattamento tramite il sistema ExacTrac, le varie medie e deviazioni standard, gli errori sistematici e random del set up nei 10 pazienti immobilizzati con il sistema stereotassico abbiamo constatato che **gli errori residui si presentano maggiormente lungo l'asse laterale rispetto agli altri assi di traslazione e rotazione del lettino.**

Gli errori al di sotto della tolleranza di 1 mm per le traslazioni e 1° per le rotazioni non sono stati corretti.

Il margine di 1 mm attualmente utilizzato dai medici radioterapisti in fase di contornazione è sufficiente per coprire l'errore residuo durante il trattamento.

Nello studio è stato ipotizzato di abbassare la tolleranza a 0,5 mm per le traslazioni e 1° per le rotazioni, quindi di escludere tutti gli archi con spostamenti maggiori e capire come varia il margine da utilizzare per coprire l'errore residuo; di seguito sono riportate le tabulazioni delle medie \sum paz (tabella 35), dell'errore sistematico di set up \sum pop (tabella 36), delle deviazioni standard σ paz (tabella 37), dell'errore random di set up σ pop (tabella 38), dell'eventuale set up margin calcolato con formula di Van Herk da utilizzare nel caso questi errori non venissero corretti con l'IGRT (tabella 39).

Tabella 35. TABULAZIONE IN MM PER LE TRASLAZIONI E ° PER LE ROTAZIONI DELLE MEDIE (\sum paz) DEGLI SHIFTS REGISTRATI SUI PAZIENTI IMMOBILIZZATI CON IL SISTEMA DI IMMOBILIZZAZIONE STEREOTASSICO TRAMITE VERIFICA EXACTRAC-DRR ESCLUDENDO GLI ARCHI CON SPOSTAMENTI MAGGIORI DI 0,5 MM PER LE TRASLAZIONI E 1° PER LE ROTAZIONI.

\sum paz						
	Vert	Long	Lat	Rot	Roll	Pitch
Paz. 1	-0,25	-0,04	0,27	0,14	0,13	-0,24
Paz. 2	-0,06	0,00	0,20	-0,11	0,17	-0,23
Paz. 3	-0,06	0,08	-0,26	0,15	0,27	-0,23
Paz. 4	-0,08	0,05	-0,02	-0,09	0,03	0,08
Paz. 5	-0,05	0,08	-0,04	0,16	0,05	-0,14
Paz. 6	0,19	0,02	-0,25	-0,15	-0,02	-0,02
Paz. 7	-0,10	0,12	-0,07	-0,28	0,25	-0,02
Paz. 8	-0,28	0,09	-0,20	0,18	0,10	-0,07
Paz. 9	-0,19	0,26	-0,25	0,30	0,24	-0,55
Paz. 10	-0,14	0,03	-0,08	0,48	0,18	-0,31

Tabella 36. ERRORE SISTEMATICO DI SET UP (\sum pop) REGISTRATO SULLA POPOLAZIONE DI PAZIENTI IMMOBILIZZATI CON SISTEMA DI IMMOBILIZZAZIONE STEREOTASSICO TRAMITE VERIFICA EXACTRAC-DRR ESCLUDENDO GLI ARCHI CON SPOSTAMENTI MAGGIORI DI 0,5 MM PER LE TRASLAZIONI E 1° PER LE ROTAZIONI.

	Vert	Long	Lat	Rot	Roll	Pitch
Paz. 1	-0,25	-0,04	0,27	0,14	0,13	-0,24
Paz. 2	-0,06	0,00	0,20	-0,11	0,17	-0,23
Paz. 3	-0,06	0,08	-0,26	0,15	0,27	-0,23
Paz. 4	-0,08	0,05	-0,02	-0,09	0,03	0,08
Paz. 5	-0,05	0,08	-0,04	0,16	0,05	-0,14
Paz. 6	0,19	0,02	-0,25	-0,15	-0,02	-0,02
Paz. 7	-0,10	0,12	-0,07	-0,28	0,25	-0,02
Paz. 8	-0,28	0,09	-0,20	0,18	0,10	-0,07
Paz. 9	-0,19	0,26	-0,25	0,30	0,24	-0,55
Paz. 10	-0,14	0,03	-0,08	0,48	0,18	-0,31
\sum pop	0,13	0,08	0,19	0,23	0,10	0,18

Tabella 37. TABULAZIONE IN MM PER LE TRASLAZIONI E ° PER LE ROTAZIONI DELLE DEVIAZIONI STANDARD (σ paz) DEGLI SHIFTS REGISTRATI SUI PAZIENTI IMMOBILIZZATI CON SISTEMA DI IMMOBILIZZAZIONE STEREOTASSICO TRAMITE VERIFICA EXACTRAC-DRR ESCLUDENDO GLI ARCHI CON SPOSTAMENTI MAGGIORI DI 0,5 MM PER LE TRASLAZIONI E 1° PER LE ROTAZIONI.

σ paz						
	Vert	Long	Lat	Rot	Roll	Pitch
Paz. 1	0,19	0,16	0,20	0,18	0,15	0,44
Paz. 2	0,14	0,29	0,26	0,22	0,22	0,27
Paz. 3	0,24	0,22	0,15	0,20	0,19	0,16
Paz. 4	0,12	0,28	0,29	0,36	0,27	0,33
Paz. 5	0,15	0,26	0,23	0,22	0,21	0,17
Paz. 6	0,14	0,22	0,19	0,28	0,16	0,21
Paz. 7	0,19	0,20	0,24	0,26	0,29	0,22
Paz. 8	0,15	0,22	0,26	0,24	0,15	0,13
Paz. 9	0,18	0,23	0,23	0,21	0,09	0,40
Paz. 10	0,23	0,35	0,34	0,19	0,15	0,26

Tabella 38. ERRORE RANDOM DI SET UP (σ pop) REGISTRATO SULLA POPOLAZIONE DI PAZIENTI IMMOBILIZZATI CON SISTEMA DI IMMOBILIZZAZIONE STEREOTASSICO TRAMITE VERIFICA EXACTRAC-DRR ESCLUDENDO GLI ARCHI CON SPOSTAMENTI MAGGIORI DI 0,5 MM PER LE TRASLAZIONI E 1° PER LE ROTAZIONI.

	Vert	Long	Lat	Rot	Roll	Pitch
Paz. 1	0,19	0,16	0,20	0,18	0,15	0,44
Paz. 2	0,14	0,29	0,26	0,22	0,22	0,27
Paz. 3	0,24	0,22	0,15	0,20	0,19	0,16
Paz. 4	0,12	0,28	0,29	0,36	0,27	0,33
Paz. 5	0,15	0,26	0,23	0,22	0,21	0,17
Paz. 6	0,14	0,22	0,19	0,28	0,16	0,21
Paz. 7	0,19	0,20	0,24	0,26	0,29	0,22
Paz. 8	0,15	0,22	0,26	0,24	0,15	0,13
Paz. 9	0,18	0,23	0,23	0,21	0,09	0,40
Pag. 10	0,23	0,35	0,34	0,19	0,15	0,26
σ pop	0,17	0,24	0,24	0,24	0,19	0,26

Tabella 39. Ampiezza lungo le tre direzioni del Set Up (verticale, longitudinale, laterale) da applicare per formare il PTV con l'utilizzo del sistema di immobilizzazione stereotassico, tramite shift verificati con ExacTrac-DRR escludendo gli archi con spostamenti maggiori di 0,5 mm per le traslazioni e 1° per le rotazioni.

Valore ottenuto dalla formula di Van Herk (SM: $2,5 \cdot \sum pop + 0,7 \cdot \sigma pop$).

VERT	LONG	LAT
[mm]	[mm]	[mm]
0,4	0,4	0,6

Analizzando le medie e le deviazioni standard, gli errori sistematici e random dopo aver incluso esclusivamente gli errori inferiori a 0,5 mm per le traslazioni e 1° per le rotazioni rilevati tramite ExacTrac e ipotizzando una tolleranza di 0,5 mm, **l'errore residuo si avvicina a 0,5mm.**

La difficoltà nella registrazione di misure < 0,5 mm, l'errore del sistema IGRT diverso da zero, l'errore di delineazione del contouring ci spingono però alla prudenza mantenendo il margine di 1 mm nella contornazione del PTV.

4. DISCUSSIONE

In letteratura viene affermato che l'IGRT ottenuta mediante un sistema di verifica del posizionamento moderno associato a un sistema di posizionamento automatizzato del lettino che consenta di correggere anche piccole rotazioni può consentire di ridurre i margini. La maschera termoplastica standard, infatti, se abbinata ad un controllo quotidiano seguito da una correzione dell'errore di set-up, consente di utilizzare in sicurezza gli stessi margini di un frame stereotassico non invasivo (3 mm) [11, 12], anche tenendo conto degli spostamenti intrafrazione [12, 13]. Il movimento intrafrazione all'interno di maschere termoplastiche aumenta inoltre con l'aumentare del tempo in cui il paziente indossa il dispositivo [14].

Nell'articolo di Rosenfelder [12] viene fatto un confronto teorico tra i margini necessari in caso di correzione quotidiana e quelli calcolati in caso di revisione offline con correzione dopo le prime 3 sedute e in caso di ulteriore controllo settimanale. Il lavoro conclude che con la correzione quotidiana è possibile ottenere la precisione di un immobilizzatore stereotassico consentendo di utilizzare un margine di 3 mm, inoltre un protocollo di correzione dell'errore tradizionale non è in grado di ridurre i margini in considerazione della già alta precisione garantita dall'immobilizzatore.

Tabella 40. Confronto teorico tra margini necessari secondo Rosenfelder.

Immobilizz.	Correzione errore	PTV margin LL	PTV margin AP	PTV margin CC
Frame	No correction	1.5	2.1	1.4
	Offline	1.5	2.3	1.4
	Offline+weekly	1.5	2.3	1.4
	Daily online	0.8	1.0	1.0
Mask	No correction	1.4	4.6	4.1
	Offline	1.4	3.4	3.1
	Offline+weekly	1.4	3.1	3.0
	Daily online	1.1	1.4	1.3

Troviamo in tabella valori calcolati di margine CTV-PTV mediante controllo 3D per diverse maschere e frame stereotassici non invasivi. Vediamo inoltre come tali margini si riducono in caso di controllo e correzione quotidiana degli scostamenti.

Tabella 41. Margini calcolati in letteratura mediante controllo del posizionamento con sistemi 3D senza correzione.

Serie	Image tool	Immobiliz z.	Formul a	PTV margi n LL	PTV margi n AP	PTV margi n CC
Infusino et al. [4]	BrainLABExacTrac X-Ray 6D	BrainLAB head Mask	Stroom	2.6	3.4	3.9
			Van Herk	0.5	1.5	2.3
Oh et al [6]	BrainLABExacTrac X-Ray 6D	DUON Mask	Van Herk	3.73	3.45	3.24
Zhou et al [7]	MVCT	Type-S head extension board +Mask	Stroom	4.8	1.5	5.0
Kataria et al [8]	CBCT	Mask	Stroom	3.6	3.1	3.4
			Van Herk	4.2	3.5	4.0
Oh et al [5]	BrainLABExacTrac X-Ray 6D	DUON Mask	Stroom	1.7	3.5	2.3
			Van Herk	1.0	1.3	0.2
Rosenfelder [10]	BrainLABExacTrac X-Ray 6D	GTC frame	Van Herk	1.6	2.1	1.6
		Mask		2.5	4.7	3.5
Rosenfelder [11]	BrainLABExacTrac X-Ray 6D	GTC frame	Van Herk	1.5	2.1	1.4
		Mask	Van Herk	1.4	4.6	4.1

Tabella 42. Margini calcolati in letteratura mediante controllo del posizionamento con sistemi 3D con correzione.

Rosenfelder [10]	BrainLABExacTrac X-Ray 6D	GTC frame	Van Herk	0.4	0.3	0.3
		Mask	Van Herk	0.4	0.8	0.4
Rosenfelder [11]	BrainLABExacTrac X-Ray 6D	GTC frame	Van Herk	1.1	1.4	1.3
		Mask	Van Herk	0.8	1	1

I nostri risultati sono allineati a quelli presenti in letteratura:

AOU Ospedali riuniti ancona	CBCT senza correzione on line	Mask	Van Herk	2,7	2,8	1,5
AOU Ospedali riuniti ancona	CBCT con correzione online + BrainLABExacTrac X-Ray 6D intrafraction	Mask	Van Herk	0,5	0,7	1,0

La struttura della maschera BrainLab con tre foglietti di materiale termoplastico ed il rispetto delle linee guida di confezionamento sono garanzia di accuratezza sub-millimetrica.

L' errore sistematico e random di set up registrato tramite CBCT durante la nostra esperienza si attesta su valori di:

	Vert	Long	Lat	Rot	Roll	Pitch
Σ pop	0,85	0,89	0,50	0,72	0,46	0,61
σ pop	0,85	0,60	0,42	0,35	0,31	0,51

L' errore sistematico e random di set up (intrafraction) registrato tramite ExacTrac con tolleranza 1 mm per le traslazioni e 1° per le rotazioni è pari a:

	Vert	Long	Lat	Rot	Roll	Pitch
Σ pop	0,14	0,16	0,32	0,25	0,08	0,23
σ pop	0,24	0,40	0,32	0,25	0,21	0,28

Sulla base di questi dati possiamo affermare che nella nostra esperienza **gli errori sistematici e gli errori random sono vicini allo 0.**

Da sottolineare inoltre che il margine di 1 mm utilizzato già dai radioterapisti in fase di contornazione è sufficiente per compensare questo tipo di incertezza.

5. CONCLUSIONI

In questa tesi è stata analizzata l'accuratezza del nuovo sistema di immobilizzazione non invasivo frameless BrainLab, di recente introduzione per i trattamenti stereotassici dell'encefalo presso la SOD di Radioterapia di Ancona.

La struttura della maschera BrainLab con tre foglietti di materiale termoplastico, che ne determinano una maggiore rigidità, un sistema di fissaggio eccellente ed il rispetto delle linee guida di confezionamento hanno garantito la sua **accuratezza sub-millimetrica** nei 10 pazienti studiati.

Il margine GTV-PTV pari a **2.7 mm verticale, 2.8 mm longitudinale, 1.5 mm laterale**, calcolato mediante la formula di Van Herk ed espressione dell'incertezza di set up interfrazione (che nella nostra realtà viene azzerato) è confrontabile con quello riportato in letteratura, quando non prevista una correzione on line dell'errore.

Il margine GTV-PTV calcolato sui dati di errore residuo, dopo correzione online tramite CBCT, e registrato nel corso di trattamento, si attesta su **0.5 mm verticale, 0.7 mm longitudinale, 1.0 mm laterale** e risulta anch'esso confrontabile con i dati presenti in letteratura.

L'uso di un **margine di 1 mm** utilizzato già dai radioterapisti in fase di contornazione può essere considerato adeguato a compensare questo tipo di incertezza. Riteniamo infatti non consigliabile ridurre il margine al di sotto di 1 mm tenendo conto della non precisa misurabilità di un errore sub-millimetrico rilevato durante il trattamento, del movimento intrafrazione del paziente e delle incertezze di tipo meccanico del lettino e del sistema IGRT.

6. BIBLIOGRAFIA

Libri di testo:

- Stanley H. Benedict, David J. Schlesinger, Steven J. Goetsch, Brian D. Kavanagh; *Stereotactic Radiosurgery and Stereotactic Body Radiation Therapy*; CRC Press; 2014;

Citazioni:

1. N. P. Nguyen et al., «*Potential Applications of Imaging and Image-Guided Radiotherapy for Brain Metastases and Glioblastoma to Improve Patient Quality of Life*», *Front. Oncol.*, vol. 3, nov. 2013.
2. T. Kataria, A. Abhishek, P. Chadha, e J. Nandigam, «*Set-up uncertainties: online correction with X-ray volume imaging*», *J. Cancer Res. Ther.*, vol. 7, n. 1, pagg. 40–46, mar. 2011.
3. W. Lutz, K. R. Winston, e N. Maleki, «*A system for stereotactic radiosurgery with a linear accelerator*», *Int. J. Radiat. Oncol.*, vol. 14, n. 2, pagg. 373–381, feb. 1988.
4. R. W. Laing, V. Thompson, A. P. Warrington, e M. Brada, «*Feasibility of patient immobilization for conventional cranial irradiation with a relocatable stereotactic frame*», *Br. J. Radiol.*, vol. 66, n. 791, pagg. 1020–1024, nov. 1993.
5. E. Infusino et al., «*Estimation of patient setup uncertainty using BrainLAB Exatrac X-Ray 6D system in image-guided radiotherapy*», *J. Appl. Clin. Med. Phys.*, vol. 16, n. 2, pag. 5102, mar. 2015.
6. L. X. Hong, C. C. Chen, M. Garg et al. Clinical Experiences With Onboard Imager KV Images for Linear Accelerator–Based Stereotactic Radiosurgery and Radiotherapy Setup. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009 Feb 1;73(2):556-61

7. S. A. Oh, J. W. Yea, M. K. Kang et al. *Analysis of the Setup Uncertainty and Margin of the Daily ExacTrac 6D Image Guide System for Patients with Brain Tumors*. PLoS One. 2016 Mar 28;11(3): e0151709.
8. Y.K. Oh, J.G. Baek, O.B. Kim, J.-H. Kim. *Assessment of setup uncertainties for various tumor sites when using daily CBCT for more than 2200 VMAT treatments*. J Appl Clin Med Phys. 2014 Mar 6;15(2): 4418.
9. Zhou J, Uhl B, Dewit K et al. *Analysis of daily setup variation with tomotherapy megavoltage computed tomography*. Med Dosim. 2010 Spring;35(1):31-7.
10. M. Niyaziet al., « *ESTRO-ACROP guideline “target delineation of glioblastomas”* », Radiother. Oncol. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol., vol. 118, n. 1, pagg. 35–42, gen. 2016.
11. Rosenfelder NA, Corsini L, McNair H et al. *Achieving the Relocation Accuracy of Stereotactic Frame-based Cranial Radiotherapy in a Three-point Thermoplastic Shell*. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2013 Jan;25(1):66-73.
12. Rosenfelder NA, Corsini L, McNair H et al. *Comparison of setup accuracy and intrafraction motion using stereotactic frame versus 3-point thermoplastic mask-based immobilization for fractionated cranial image guided radiationtherapy*. Pract Radiat Oncol. 2013 Jul-Sep;3(3):171-9.
13. Lightstone AW, Tsao M, Baran PS et al. *ConeBeam CT (CBCT) Evaluation of Inter- and Intra-Fraction Motion for Patients Undergoing Brain Radiotherapy Immobilized using a Commercial Thermoplastic Mask on a Robotic Couch*. Technol Cancer Res Treat. 2012 Jun;11(3):203-9.
14. Murphy MJ, Chang SD, Gibbs IC et al. *Patterns of patient movement during frameless image-guided radiosurgery*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003 Apr 1;55(5):1400-8.
15. D. Yeung, J. Palta, J. Fontanesi, L. Kun. *Systematic analysis of errors in target localization and treatment delivery in stereotactic radiosurgery (SRS)*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1994 Jan 15;28(2):493-8.
16. R. J. Maciunas, R. L. Galloway, J. W. Latimer. *The application accuracy of stereotactic frames*. Neurosurgery. 1994 Oct;35(4):682-94; discussion 694-5.

17. Micheal L. J. Apuzzo, Craig A. Fredericks; *The Brown-Roberts-Wells System*, *Modern Stereotactic Neurosurgery* pp 63-77.
18. Russell A. Brown, James A. Nelson; *The Invention and Early History of the N-Localizer for Stereotactic Neurosurgery*; 2016 Jun 14. doi: 10.7759/cureus.642.
19. Ali S Khedr, Armando L Alaminos-Bouza, and Russell A Brown; *Use of the Brown-Roberts-Wells Stereotactic Frame in a Developing Country*; 2018 Jan 29. doi: 10.7759/cureus.2126
20. D. Russo, A. Papaleo, A. Leone, M.G. Natali, G.Pastore, M. Santantonio; *Hypofractionated Stereotactic Radiotherapy in brain metastasis using Nomostat® System*.
21. Stroom J.C, Heijmen B.J; *Geometrical uncertainties, radiotherapy planning margins, and the ICRU-62 report*; *Radiotherapy and Oncology*; 2002 Jul; 64(1):75-83.
22. Van Herk M; *Errors and margins in radiotherapy*; *Seminars in Radiation Oncology*; 2004 Jan; 14(1):52-64.

Brochure:

- *Leksell Stereotactic System®*, Elekta.
- *CDR Systems, LT Thermoplastics*: www.cdrsyst.ca
- *Thermoplastics for Radiation Therapy*, Klarity.
- *TrueBeam Guida rapida di riferimento*, Varian Medical Systems.
- *Brochure ETX generica*, BrainLab.