

# Sommario

<b>INTRODUZIONE.....</b>	<b>3</b>
<b>1 CARCINOMA DELLA MAMMELLA.....</b>	<b>6</b>
<b>1.1.1 Chi è a rischio.....</b>	<b>7</b>
<b>1.1.2 Tipologie di carcinoma mammario.....</b>	<b>8</b>
<b>1.2 Radioterapia del carcinoma mammario .....</b>	<b>9</b>
<b>1.3 Visita radioterapica.....</b>	<b>11</b>
<b>1.4 Simulazione.....</b>	<b>12</b>
<b>1.5 Contornamento.....</b>	<b>13</b>
<b>1.5.1 Target .....</b>	<b>14</b>
<b>1.5.2 OAR.....</b>	<b>16</b>
<b>1.6 Pianificazione.....</b>	<b>19</b>
<b>1.7 Erogazione .....</b>	<b>20</b>
<b>1.7.1 IGRT .....</b>	<b>21</b>
<b>1.7.2 Coregistrazione delle immagini.....</b>	<b>23</b>
<b>2 MATERIALI E METODI .....</b>	<b>25</b>
<b>2.1 Strumentazione.....</b>	<b>26</b>
<b>2.1.1 Tc di centraggio .....</b>	<b>26</b>
<b>2.1.2 Linac Truebeam Varian .....</b>	<b>28</b>
<b>2.1.3 TPS Eclipse .....</b>	<b>29</b>
<b>2.1.4 Virtual Bolus .....</b>	<b>30</b>
<b>2.2 Pazienti.....</b>	<b>31</b>
<b>2.3 Pianificazione e accettabilità del piano di cura .....</b>	<b>32</b>
<b>2.4 Movimento inter-fraction .....</b>	<b>34</b>
<b>2.5 Creazioni dei piani somma .....</b>	<b>39</b>
<b>3 RISULTATI .....</b>	<b>41</b>
<b>4 DISCUSSIONI E CONCLUSIONI.....</b>	<b>54</b>
<b>BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>56</b>



# INTRODUZIONE

I tumori al seno sono in genere tumori epiteliali che coinvolgono i dotti o i lobuli della ghiandola mammaria. La diagnosi avviene spesso quando le pazienti scoprono una massa asintomatica tramite esami di screening come la mammografia. La conferma della diagnosi avviene attraverso una biopsia. Il trattamento del cancro al seno può coinvolgere la resezione chirurgica, spesso seguita da radioterapia. In alcuni casi, può essere necessaria anche la chemioterapia adiuvante o la terapia endocrina, a seconda delle caratteristiche del tumore e della paziente.

La radioterapia svolge un ruolo fondamentale nel trattamento adiuvante del cancro al seno, e l'uso di tecnologie avanzate ha reso possibile un trattamento più preciso ed efficace. Il posizionamento accurato durante le sessioni di radioterapia è essenziale, e il Tecnico Sanitario di Radiologia Medica (TSRM) svolge un ruolo chiave in questa fase. La radioterapia guidata dalle immagini (IGRT) è uno strumento prezioso che aiuta a monitorare la posizione del tumore e a correggere eventuali errori di set-up.

Questi sviluppi nella radioterapia e nelle tecnologie diagnostiche migliorano notevolmente l'efficacia e la precisione dei trattamenti per le pazienti affette da tumore al seno.

La radioterapia adiuvante (RT) è raccomandata per le pazienti con cancro al seno dopo chirurgia conservativa o mastectomia con linfonodi positivi (N+). Per una varietà di siti di trattamento, come la prostata, l'encefalo o la testa e il collo, la tecnica di trattamento della terapia ad arco volumetrico modulato (VMAT) è stata implementata rapidamente nella pratica. La RT della mammella è ancora in gran parte realizzata con la tecnica a campo tangenziale: non solo per il risparmio della mammella controlaterale grazie al contributo trascurabile dovuto allo scattering della radiazione ma anche per la possibilità di tenere conto di eventuali rigonfiamenti o deformazioni

del tessuto mammario durante il ciclo di trattamento utilizzando un ampio campo di erogazione.

L'uso della tecnica VMAT presenta criticità riguardo l'accuratezza dell'erogazione del trattamento a causa del movimento inter e intra-frazione. Inoltre, nell'erogazione del trattamento con tecnica VMAT, si hanno situazioni in cui l'ingresso del fascio è ortogonale alla superficie del paziente con conseguente diminuzione della dose cutanea rispetto ai fasci tangenziali. La VMAT ha però dimostrato di essere un'opzione terapeutica vantaggiosa per la RT adiuvante della mammella in quanto permette di ottenere una maggiore conformazione delle dose di prescrizione al target e una distribuzione di dose più omogenea all'interno del volume bersaglio; per ridurre al minimo l'effetto dosimetrico delle deformazioni dei tessuti, dell'incertezza di posizionamento e del movimento intrafraction legato alla respirazione può essere utilizzata la tecnica del "virtual bolus" [Nicolini et al. 2011]: durante la fase di ottimizzazione del piano di trattamento si introduce un volume di tessuto virtuale al di fuori del "body" della paziente e si estende il target all'interno di questo volume; il piano così ottimizzato viene ricalcolato sulla CT originale (senza l'estensione di tessuto in aria). Entrambi i piani vanno valutati in fase di approvazione delle dosimetrie previsionale da parte del radioterapista.

L'obiettivo di questo studio è verificare che la tecnica di pianificazione con virtual bolus garantisca una maggior robustezza del piano in relazione alla sola incertezza di posizionamento; non sono presi quindi in considerazione né l'eventuale rigonfiamento della mammella quale effetto acuto legato al procedere del trattamento radiante né l'effetto della respirazione.

Questo studio è stato svolto retrospettivamente sulle immagini CT di tre pazienti con mammelle di dimensioni diverse; per ogni paziente sono stati ottimizzati due piani di cura con e senza l'utilizzo del virtual bolus. Per il nostro studio è stato utilizzato un bolus virtuale di 1cm. La robustezza in relazione all'incertezza di posizionamento è stata valutata andando a

simulare per ciascun piano l'effetto di una traslazione casuale nelle 3 direzioni dello spazio nell'arco delle 15 sedute.

Gli obiettivi di questa tesi sono 2:

- valutare il beneficio di un metodo con virtual bolus per l'ottimizzazione del piano di terapia ad arco modulato volumetrico (VMAT) al fine di produrre un piano più robusto in relazione agli errori di posizionamento. L'utilizzo del virtual bolus, in questo contesto, dovrebbe garantire una maggiore copertura del target in presenza di variazioni nella posizione della mammella durante il trattamento radioterapico dovute alle incertezze di posizionamento.
- L'obiettivo supplementare dello studio è valutare l'adeguatezza dello spessore di bolus da noi utilizzato (1 cm) in relazione a spostamenti di diversa entità. A questo fine sono state effettuate due simulazioni: una con spostamenti casuali con distribuzione gaussiana a media 0 e deviazione standard 5mm, l'altra con spostamenti casuali con distribuzione gaussiana a media 0 e deviazione standard 10mm

Gli esiti di questo studio possono offrire indicazioni utili per la pratica clinica in ambito radioterapico per il carcinoma della mammella sinistra.

# 1 CARCINOMA DELLA MAMMELLA

Il seno è una struttura complessa situata tra la parete del torace e la cute. È costituito principalmente da ghiandole e tessuto adiposo. Le ghiandole mammarie, chiamate lobuli, sono unite per formare dei lobi. In un seno possono esserci da 15 a 20 di questi lobi.

Il cancro al seno è una malattia potenzialmente grave causata dalla crescita fuori controllo di alcune cellule all'interno della ghiandola mammaria, che diventano maligne e hanno la facoltà di diffondersi nei tessuti circostanti e, col tempo, anche ad organi distanti. Sebbene, in teoria, tutte le cellule presenti nel seno possano dare origine a un tumore, nella maggior parte dei casi, il cancro al seno è causato dalle cellule ghiandolari (lobuli) o da quelle che formano la parete dei dotti.

In Italia, il tumore al seno è la neoplasia più comune, rappresentando il 30,3% di tutti i tumori che colpiscono le donne e il 14,6% di tutti i tumori diagnosticati. Nonostante l'incidenza sia aumentata, soprattutto nelle donne più giovani, la mortalità è in diminuzione, con una riduzione del 6% nel 2020 rispetto al 2015. Il cancro al seno rimane la principale causa di morte per tumore nelle donne.

Il trattamento del cancro al seno ha subito notevoli cambiamenti nel corso del tempo. Anni fa, l'approccio standard prevedeva la mastectomia completa, che comportava la rimozione dell'intera ghiandola mammaria. Tuttavia, alla fine del XX secolo, il chirurgo U. Veronesi dimostrò l'efficacia della quadrantectomia, che prevede la rimozione chirurgica solo del quadrante colpito da malattia, preservando gran parte del tessuto mammario. Questo è un approccio conservativo legato all'utilizzo della radioterapia per trattare eventuali residui microscopici. Continui studi hanno dimostrato che le pazienti trattate con mastectomia e quelle sottoposte a quadrantectomia presentavano tassi simili di recidiva.

Oggi la chirurgia conservativa è ampiamente utilizzata e richiede un approccio personalizzato per ogni paziente. L'asportazione dei linfonodi ascellari avviene solo in caso di positività, e la mastectomia è limitata ai casi in cui è strettamente necessario. La radioterapia mirata alla mammella affetta da lesione permette di ridurre il rischio di recidive.

Questi progressi nella diagnosi e nella terapia del cancro al seno dimostrano quanto la medicina stia avanzando nella gestione di questa malattia.

### **1.1.1 Chi è a rischio**

Il carcinoma mammario è influenzato da vari fattori di rischio, che possono essere suddivisi in due categorie: modificabili e non modificabili.

Tra i fattori non modificabili, l'età è un elemento chiave. Il rischio di sviluppare il cancro al seno aumenta con l'invecchiamento. La maggior parte dei casi colpisce donne ultracinquantenni. Riguardo alla familiarità, si stima che tra il 5% e il 7% dei tumori al seno siano ereditari, causati da mutazioni genetiche trasmesse dai genitori. I geni più noti sono BRCA1 e BRCA2, responsabili circa del 50% delle forme ereditarie di cancro al seno.

Gli ormoni hanno un importante ruolo nel determinare il rischio di cancro al seno e rappresentano fattori di rischio modificabili. Il primo ciclo mestruale precoce (prima dei 12 anni) o una menopausa tardiva (dopo i 55 anni) possono aumentare il rischio. L'assenza di gravidanze e l'uso di alcuni contraccettivi orali o terapie ormonali in menopausa possono anch'essi contribuire all'aumento del rischio. Gran parte dei fattori di rischio modificabili sono legati a stili di vita e comportamenti.

Il sovrappeso, l'obesità e il consumo di alcol, spesso correlati a una dieta ricca di grassi e zuccheri e povera di frutta e verdura, giocano un ruolo significativo. Al contrario, l'allattamento al seno può ridurre il rischio di tumore alla mammella.

Comprendere questi fattori di rischio può aiutare ad adottare uno stile di vita che possa ridurre il rischio di sviluppare il cancro al seno.

### **1.1.2 Tipologie di carcinoma mammario**

Esistono molti tipi di carcinomi che prendono origine dalle cellule epiteliali del seno:

- Il carcinoma duttale è scatenato dalla proliferazione incontrollata delle cellule dei dotti, è il tipo più comune di cancro al seno. La sua capacità di diffondersi oltre la parete del dotto è un aspetto molto importante che deve essere considerato nel suo trattamento.
- Il carcinoma lobulare, parte dai lobuli, è meno comune, può essere presente in entrambi i seni o in più punti all'interno dello stesso, il che può rendere il trattamento più complesso.
- Il carcinoma intraduttale in situ è una forma di tumore non invasiva, poiché le cellule cancerogene si trovano ancora all'interno dei dotti e non hanno diffuso oltre. Questo tipo di cancro solitamente ha prognosi favorevole se trattato in modo adeguato.
- Le altre forme di carcinoma meno frequenti, come il tubulare, il papillare, il mucinoso e il cribriforme, spesso hanno prognosi favorevoli.

Conoscere i tipi di tumori al seno è fondamentale per la diagnosi e il trattamento.

## 1.2 Radioterapia del carcinoma mammario

La radioterapia è una branca della medicina che utilizza radiazioni ionizzanti mega voltaiche per il trattamento delle neoplasie. Ha un ruolo essenziale nel percorso di cura delle malattie neoplastiche per ottenerne la remissione completa. Può essere utilizzata come trattamento esclusivo o in combinazione con altre terapie come la chirurgia, la chemioterapia o la terapia ormonale. È un trattamento preciso, indolore, integrato, sicuro e soprattutto non invasivo. La RT è mirata ad aree specifiche del corpo, spesso coinvolgendo solo zone molto circoscritte e limitate. Il numero di sedute, chiamate frazionamenti, varia a seconda della tipologia di tumore e della sede, da una singola seduta fino ad arrivare a diverse settimane di terapia.



*Fig.1: VMAT del carcinoma della mammella sinistra*

Per lo sviluppo di questo studio, dedicato al trattamento del carcinoma della mammella sinistra, ci interessa la **radioterapia a fasci esterni**. Questa è la tecnica più comune utilizzata per il carcinoma della mammella sinistra.

Sono impiegati fotoni ad alta energia generati da acceleratori lineari (LinAc). La RT a fasci esterni include la radioterapia conformazionale 3D, che utilizza campi multipli di fotoni per irradiare l'area tumorale, risparmiando i tessuti sani circostanti. La IMRT (Radioterapia ad Intensità Modulata) e la VMAT (Radioterapia ad Arco Volumetrico Modulato) utilizzano fasci di radiazioni modulati al fine di concentrare la dose massima sulla zona tumorale, riducendo al minimo l'irradiazione dei tessuti sani.

La **VMAT** (Volumetric Modulated Arc Therapy) è una tecnica avanzata di radioterapia che ha rivoluzionato l'approccio del trattamento al tumore. A differenza delle tecniche tradizionali, la VMAT è caratterizzata da una rotazione continua dell'acceleratore lineare intorno all'isocentro dosimetrico durante tutto il trattamento. Questa rotazione, tramite l'utilizzo del complesso MLC, permette di adattare dinamicamente l'angolo, la forma e l'intensità del fascio in modo tridimensionale per aderire alla lesione con estrema precisione, massimizzando l'effetto terapeutico sul tumore. Attraverso la precisione che la caratterizza questa tecnica riduce al minimo il rischio di danneggiare gli organi sani circostanti alla lesione, migliorando così la qualità di vita dei pazienti. Le sedute di radioterapia VMAT sono estremamente più brevi rispetto alle tecniche tradizionali, rendendo il trattamento più piacevole per i pazienti. Il modello del fascio da noi utilizzato per il trattamento del carcinoma mammario è un fascio di fotoni da 6 MV proveniente da un acceleratore lineare Varian TrueBeam. I piani VMAT consistono in diversi archi con l'isocentro situato approssimativamente al centro del volume target di pianificazione (PTV). Il PTV è limitato nella cute anteriormente e nelle costole posteriormente. Questi piani di trattamento sono stati pianificati in fisica medica partendo dalla Tc di centraggio e dalle contornazioni effettuate dai medici radioterapisti.

La **WBI** (irradiazione dell'intera mammella) solitamente include la tecnica BH (breath hold) che permette di ridurre la dose al cuore nelle pazienti con tumore alla mammella sinistra. La **PBI** (irradiazione parziale della mammella) è utilizzata per pazienti a basso rischio di recidiva. La dose totale del trattamento radioterapico del carcinoma mammario comunemente è intorno ai 50 Gy in 25 frazioni (2 Gy a frazione) per la WBI. Sono state studiate alternative con trattamenti ipofrazionati con risultati simili in termini di efficacia e tollerabilità. La RT moderna riesce a minimizzare la tossicità e a preservare l'estetica della mammella. Le pazienti possono andare incontro a cambiamenti nell'aspetto del seno e ad indurimento dei tessuti.

### **1.3 Visita radioterapica**

La prima tappa implica un incontro iniziale con un esperto in radioterapia. Durante questa visita, il professionista esamina il dossier clinico della paziente, dialoga sulla diagnosi e il piano radioterapico, risponde alle domande della paziente e condivide informazioni sui potenziali effetti collaterali susseguenti al trattamento.

Durante questa fase viene deciso se c'è o meno necessità di procedere con il trattamento radiante e viene tracciato l'intero percorso di cura della paziente.

## 1.4 Simulazione

La fase di simulazione nel trattamento radioterapico è una parte fondamentale del processo. Da qui parte la pianificazione del piano di trattamento. I passaggi che caratterizzano questa fase sono:

- **Posizionamento della paziente:** il tecnico di radiologia medica posiziona la paziente in modo da garantire la ripetibilità del trattamento. Viene posizionata sul lettino di trattamento in una posizione comoda e specifica, con le braccia sopra la testa, aiutata da un dispositivo di immobilizzazione chiamato breast board. La paziente deve essere posizionata in modo preciso e riproducibile durante ogni sessione di trattamento.
- **Sistemi di immobilizzazione:** se necessario, vengono impiegati sistemi di immobilizzazione che aiutano a mantenere la paziente nella posizione desiderata. Questi dispositivi riducono il rischio di movimenti involontari durante il trattamento.
- **Tc di centraggio:** vengono eseguite scansioni di imaging, solitamente tomografia computerizzata (TC), per individuare i volumi corporei da irradiare e gli organi a rischio da tutelare. Queste scansioni forniscono una guida visiva precisa per la pianificazione del trattamento.
- **Reperi metallici:** il tecnico applica reperi metallici visibili nelle scansioni. Questi reperi sono fondamentali per evidenziare i punti di riferimento utili durante la pianificazione e il trattamento. Ad esempio, possono essere utilizzati per segnare il punto in cui il fascio di radiazioni deve essere diretto.
- **Tatuaggi puntiformi:** alla fine della scansione, vengono eseguiti dei tatuaggi puntiformi. Questi tatuaggi sono ulteriori punti di riferimento permanenti e fondamentali per garantire una buona riproducibilità del posizionamento durante tutto il periodo di trattamento.

In questo modo, la simulazione assicura che il trattamento radioterapico sia mirato con precisione alle aree bersaglio, minimizzando l'esposizione degli organi sani e garantendo la sicurezza e l'efficacia del trattamento.

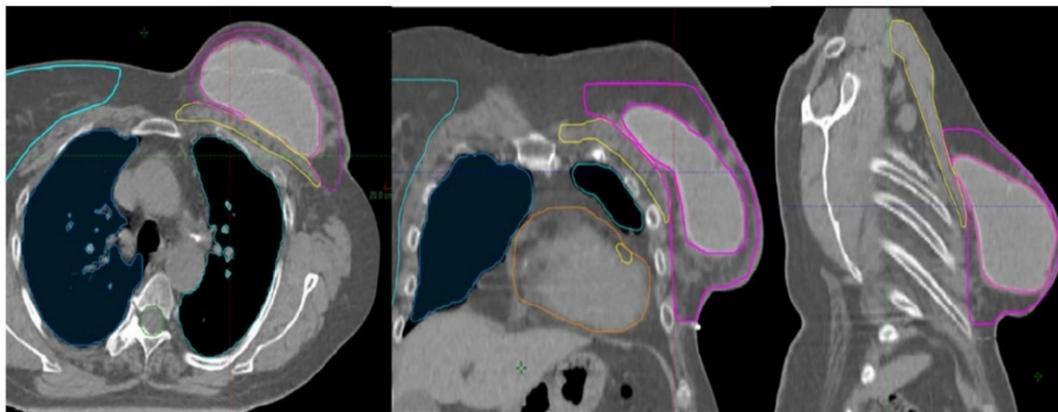


*Fig.2: TC di centraggio*

## **1.5 Contornamento**

Il processo di contornazione svolto dal medico radioterapista è una fase cruciale nella pianificazione del trattamento radioterapico. Durante questa fase, il medico identifica e delimita con precisione i contorni dei "target" (le aree da irradiare,) e degli "organi a rischio" (le strutture sensibili che devono essere protette dall'irradiazione e quindi ricevono dosi ridotte di radiazioni). Questa delimitazione accurata dei contorni permette al software di pianificazione (TPS) di ottimizzare la distribuzione della dose, al fine di assicurare la copertura richiesta del volume bersaglio, cercando di risparmiare gli organi circostanti. Questo processo è altamente personalizzato per ciascun paziente essendo basato sull'anatomia acquisita con la TC di

simulazione. La precisione nella contornazione è fondamentale per garantire un trattamento efficace e sicuro.



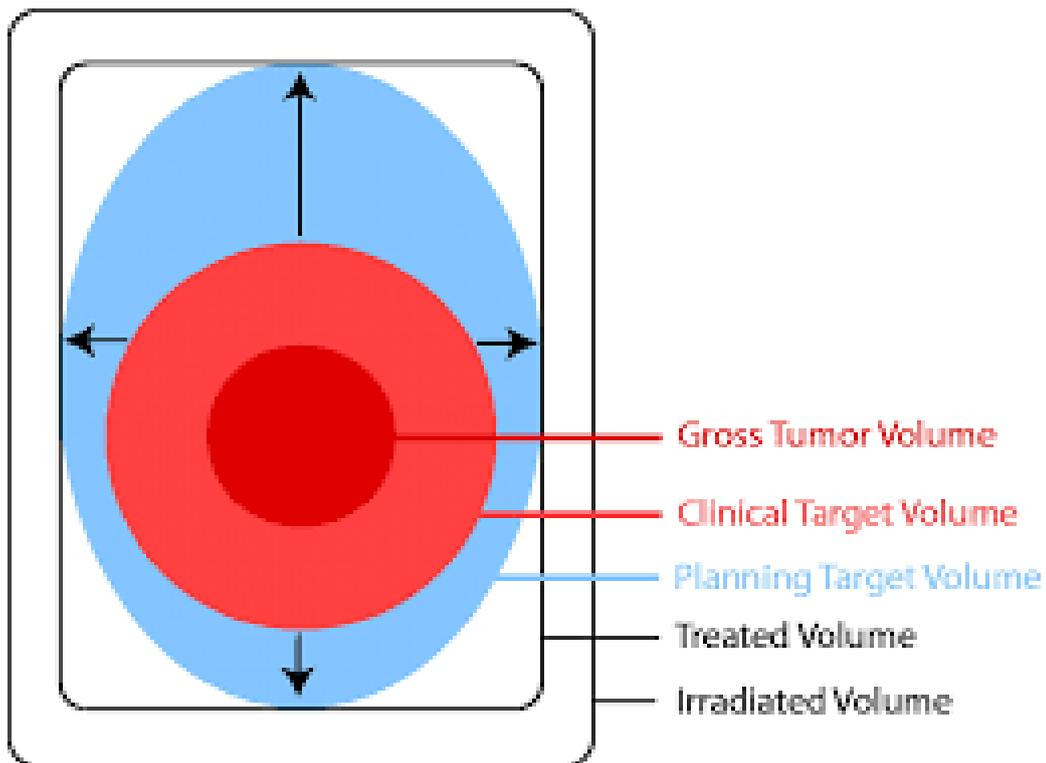
*Fig.3: Contornamento target e OAR*

### 1.5.1 Target

I volumi radioterapici riguardanti la lesione definiti dall'oncologo radioterapista, durante la fase di contornazione, sono [ICRU Report 50]:

- **GTV** (Gross Tumor Volume): rappresenta il volume della neoplasia palpabile o visibile, ovvero il tumore stesso che è dimostrabile.
- **CTV** (Clinical Target Volume): è più ampio del GTV e include il tumore visibile insieme all'estensione microscopica o subclinica della malattia che deve essere trattata. È progettato per assicurare che tutte le cellule tumorali rilevanti siano coperte dalla radioterapia.
- **PTV** (Planning Target Volume): è ancora più ampio e include il CTV con margini di sicurezza intorno. Questi margini tengono conto delle incertezze legate al trattamento, tra cui i movimenti fisiologici e le modifiche nella forma e nella posizione del CTV durante la terapia. Il PTV è utilizzato nella definizione dei campi di trattamento.

- **IM** (Internal Margin): è il margine aggiunto al CTV per compensare i movimenti fisiologici e le variazioni nelle dimensioni, nella forma e nella posizione del CTV durante il trattamento.
- **SM** (Set-up Margin): tiene conto delle incertezze relative al posizionamento del paziente durante il trattamento.
- **TR** (Treated Volume): questo è il volume che riceve una dose specifica di radiazioni prescritta dal radioterapista oncologo per raggiungere l'obiettivo del trattamento.
- **IV** (Irradiated Volume): rappresenta il volume che riceve una dose significativa di radiazioni in relazione alla tolleranza dei tessuti circostanti.



*Fig.4: ICRU 50*

Questi diversi volumi sono fondamentali per garantire che il trattamento radioterapico sia mirato con precisione al tumore, minimizzando l'irradiazione degli organi sani e massimizzando l'efficacia del trattamento

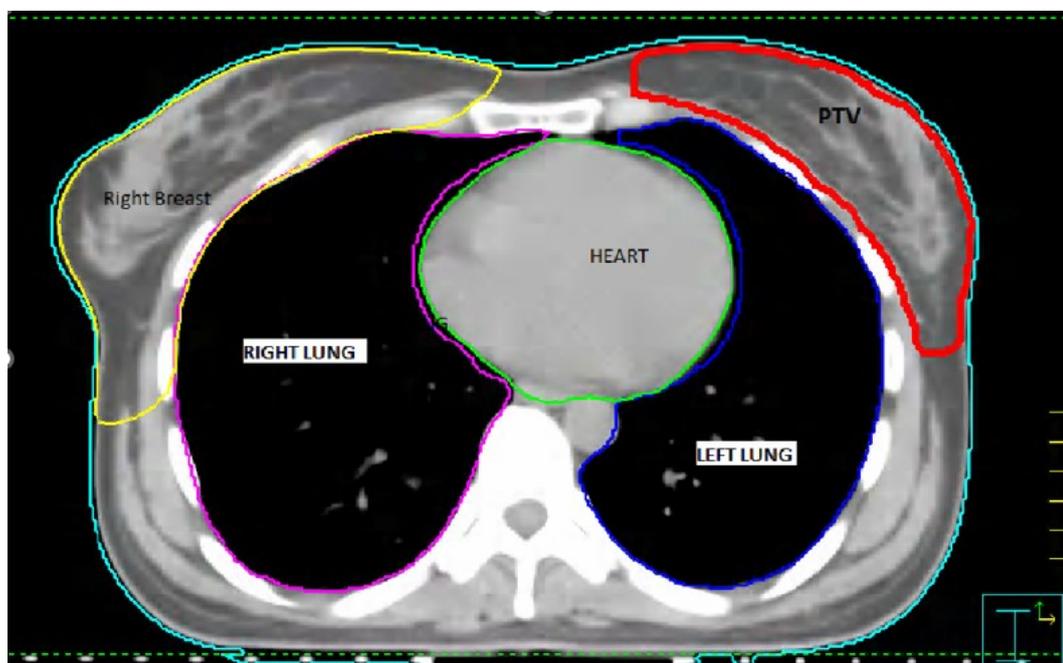
## 1.5.2 OAR

Gli organi a rischio nel trattamento del carcinoma della mammella sinistra sono principalmente il cuore, il polmone e la mammella controlaterale. Si trovano nelle strette vicinanze del target e se colpiti da alte dosi possono causare gravi conseguenze alla salute del paziente. Esistono delle tecniche che permettono di salvaguardare queste strutture, limitando al massimo l'irradiazione del loro volume. Nel nostro centro viene utilizzato un piano di trattamento VMAT in BH (breath hold) con l'impiego di un Virtual Bolus. La tecnica VMAT permette di conformare il fascio in modo preciso e omogeneizzare la dose sulla lesione di interesse, permettendo il risparmio degli organi adiacenti. La peculiarità dell'impiego del Breath Hold è quello di poter ridurre l'ITV (internal target volume), questo perché prendendo in considerazione solo un momento delle varie posizioni della lesione durante gli atti respiratori il target viene considerato quasi fermo. Essa verrà irradiata solamente in quell'esatto momento della respirazione così da ridurre al massimo il PTV, permettendo di escludere dall'irradiazione l'intero volume di parenchima polmonare in cui il target si muoverebbe durante tutti gli atti respiratori.

La posizione in cui si trova il target durante l'erogazione del fascio, definita durante lo sviluppo del piano di cura, viene riassunta e riconosciuta solamente se il paziente respira con la stessa frequenza. Il tracciato respiratorio registrato in bunker deve essere il medesimo acquisito durante la Tc di centraggio. Bisogna ricreare le condizioni affinché la lesione si trovi nella posizione pianificata dal fisico.

Nel nostro centro la tecnica BH viene realizzata col paziente in massimo inspiro, per varie ragioni. La prima è che il paziente si sente molto più tranquillo e a suo agio a trattenere il respiro con l'aria all'interno dei polmoni, permettendo loro di attuare apnee più lunghe. Durante l'inspirazione il diaframma si abbassa, il cuore si assottiglia e si sposta verso il basso,

consentendogli di uscire dal campo di trattamento. Quando l'aria è all'interno del polmone avviene una maggior interazione tra essa e i fotoni, questo permette di salvaguardare il parenchima polmonare.



*Fig.5: OAR del carcinoma della mammella sinistra*

## **Polmone**

La tossicità polmonare in seguito alla radioterapia è un effetto collaterale che può verificarsi in due fasi distinte e correlate:

- Polmonite da Radiazioni: è una reazione infiammatoria precoce che si sviluppa da 4 a 12 settimane dopo la conclusione della radioterapia. Coinvolge il polmone irradiato e comporta una serie di cambiamenti patologici, tra cui la morte delle cellule alveolari e l'accumulo di cellule infiammatorie all'interno dello spazio interstiziale. I sintomi della RP possono includere febbre, tosse, difficoltà respiratoria e affaticamento.
- Fibrosi da Radiazioni: rappresenta un evento tardivo e irreversibile che si verifica oltre sei mesi dopo la conclusione del trattamento

radioterapico. In questa condizione i fibroblasti proliferano e vi è un accumulo di collagene nei tessuti polmonari, che porta a una perdita della normale architettura del polmone. La RF può causare una riduzione irreversibile della funzionalità polmonare, dispnea cronica e difficoltà respiratoria.

## **Cuore**

L'irradiazione cardiaca nei trattamenti per il cancro alla mammella può portare a conseguenze a lungo termine, anche se le moderne tecnologie hanno contribuito a ridurre il rischio di questi effetti collaterali. Uno dei principali effetti dannosi dovuti all'irradiazione cardiaca è il danno alle coronarie. Questo può portare allo sviluppo della malattia coronarica (CAD), con sintomi che possono emergere tra 5 e 10 anni dopo il trattamento. Per ridurre il rischio di CAD, è consigliato mantenere la dose media del cuore al di sotto di 5 Gy, la V20 Gy inferiore al 10% e la dose alla regione coronarica al di sotto di 20 Gy. Questi limiti possono variare in base alla situazione del paziente e alla tecnica di radioterapia utilizzata.

È importante notare che il monitoraggio a lungo termine e la gestione dei pazienti che hanno subito irradiazione cardiaca sono essenziali per identificare tempestivamente i sintomi e prevenire complicazioni più gravi. La radioterapia moderna cerca sempre di minimizzare l'irradiazione dei tessuti sani circostanti, incluso il cuore, per ridurre al minimo gli effetti collaterali.

## 1.6 Pianificazione

La pianificazione del trattamento radioterapico per il cancro al seno è un procedimento intricato e altamente personalizzato. Questo processo comprende diverse fasi cruciali:

- **Fase di ottimizzazione:** questa fase è caratteristica dell'uso di una pianificazione inversa, in cui il profilo dell'intensità del fascio di radiazioni viene determinato automaticamente dopo aver definito gli obiettivi clinici per ciascun volume identificato. L'obiettivo principale è massimizzare l'efficacia del trattamento della neoplasia e minimizzare l'irradiazione dei tessuti sani circostanti in accordo con i vincoli di dose stabiliti dal medico.
- **Fase di calcolo:** durante questa fase, il sistema di pianificazione del trattamento (TPS) calcola la distribuzione della dose basandosi sul piano di trattamento ottimizzato. Questa distribuzione è sovrapposta alle scansioni TC di simulazione, su cui sono stati contornati i siti bersaglio, gli OAR, e altre strutture anatomiche.

Questa procedura complessa e attentamente pianificata è fondamentale per garantire un trattamento radioterapico mirato e sicuro per il cancro al seno, assicurando al contempo l'efficacia nel controllo della malattia.

## 1.7 Erogazione

Una volta completata la pianificazione del piano di cura, la paziente inizia il periodo di trattamento. Questo coinvolge sedute quotidiane di radioterapia, dal lunedì al venerdì, per diverse settimane. Ogni singola seduta di radioterapia è breve, generalmente durano solo pochi minuti.

Durante i trattamenti giornalieri è fondamentale che la paziente sia posizionata nella stessa posizione e con la stessa precisione utilizzata durante la fase di simulazione. A tale scopo, vengono impiegati gli stessi sistemi di immobilizzazione che sono stati scelti in precedenza.



*Fig.6: Posizionamento paziente*

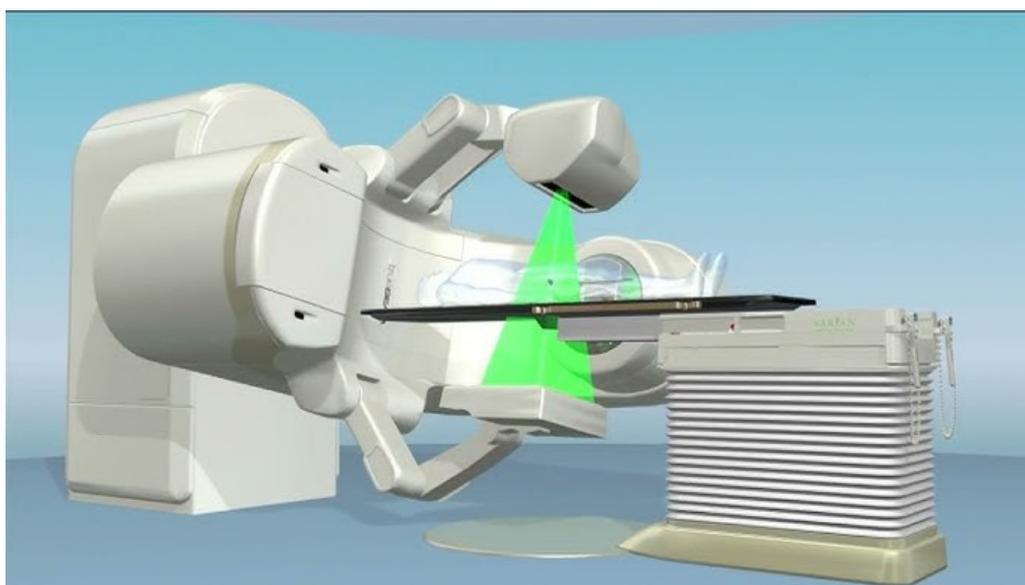
Un passo cruciale è l'utilizzo dell'IGRT (Image-Guided Radiation Therapy), che consente di verificare il posizionamento accurato della paziente prima di ogni trattamento. Questa verifica avviene attraverso acquisizioni di immagini direttamente in bunker, queste possono essere bidimensionali (KV/KV o MV/KV) o tridimensionali (CBCT - Cone Beam CT). Queste immagini vengono quindi sovrapposte alle scansioni TC ottenute durante la

simulazione. Se l'allineamento tra le immagini di verifica e le scansioni di simulazione non è adeguato, vengono apportati immediati aggiustamenti. Ciò può comportare lievi spostamenti della posizione della paziente o regolazioni del fascio di radiazioni. L'obiettivo principale è assicurare che il trattamento colpisca con precisione la zona bersaglio, corrispondente alla neoplasia, riducendo al minimo il coinvolgimento dei tessuti sani circostanti.

Questa attenzione ai dettagli e la verifica costante del posizionamento durante ciascuna seduta di radioterapia sono essenziali per garantire un trattamento efficace e sicuro per il paziente.

### 1.7.1 IGRT

La radioterapia guidata dalle immagini (IGRT) rappresenta un notevole passo avanti nella precisione e nell'efficacia della radioterapia. Essa sfrutta sofisticati macchinari dotati di sistemi di acquisizione di immagini radiologiche, come gli acceleratori dotati di Cone-Beam CT. Questi sistemi permettono di ottenere immagini ad alta risoluzione prima di ogni seduta di trattamento direttamente in bunker, consentendo una valutazione precisa della posizione del tumore e degli organi circostanti.



*Fig.7: Radioterapia guidata dalle immagini*

Questo approccio offre diversi vantaggi significativi:

- **Precisione:** capacità di individuare piccole variazioni nella posizione del target consente una radioterapia estremamente precisa, riducendo al minimo il coinvolgimento degli organi sani circostanti.
- **Correzione degli errori:** possibilità di correggere eventuali errori di set-up e organ-motion dovute a movimenti corporei involontari. Fondamentale per garantire che il trattamento colpisca esattamente la zona d'interesse.
- **Riduzione degli effetti collaterali:** l'IGRT riduce il rischio di colpire gli organi sani circostanti, permettendo una minore incidenza degli effetti collaterali associati alla radioterapia tradizionale.
- **Dosi radianti elevate:** la possibilità di fornire dosi più elevate in modo sicuro migliora l'efficacia terapeutica, aumentando le probabilità di controllo della malattia.

Il processo inizia con il posizionamento del paziente sul lettino di terapia secondo le coordinate definite durante la Tc di simulazione. Successivamente, tramite la CBCT viene acquisita un'immagine 3D che viene sovrapposta con

l'immagine TC ottenuta durante la simulazione iniziale. Eventuali discrepanze vengono registrate, individuate e corrette automaticamente prima dell'esecuzione del trattamento vero e proprio. L'IGRT rappresenta un progresso importante nella personalizzazione dei trattamenti radioterapici, migliorando l'efficacia e la sicurezza della radioterapia per i pazienti.

## 1.7.2 Coregistrazione delle immagini

Per attuare questo controllo possono essere utilizzate immagini 2D o 3D. Entrambe vengono realizzate subito prima di attuare il trattamento tramite il tubo radiogeno posto perpendicolarmente alla testata dell'acceleratore.

Le **2D** possono essere immagini: Kv-Kv, Mv-Mv, Mv-Kv. Per quanto riguarda la mammella solitamente si utilizzano i Mv-Kv per il semplice fatto che è immediato, vengono acquisiti contemporaneamente i radiogrammi AP (antero-posteriore) con l'acceleratore e LL (latero-laterale) col tubo radiogeno. Il match 2D permette di confrontare le immagini acquisite nel bunker con le DRR (radiografie digitali ricostruite), delle ricostruzioni digitali 2D della Tc di centraggio. Tramite questo match è possibile effettuare una verifica sul profilo dei reperi ossei. Attraverso delle funzioni a crociera possiamo far scivolare un'immagine sull'altra fin quando non vi sarà una perfetta sovrapposizione. Tramite immagini 2D è possibile solamente correggere l'errore di set-up del paziente.

Le immagini **3D** vengono effettuate tramite la CBCT, queste ci danno informazioni anche sulla posizione, sulla forma e sul riempimento degli organi interni. La Cone-Beam CT è paragonabile alla Tc come ricostruzione volumetrica ma la sua acquisizione avviene in modo diverso, il fascio di raggi x presenta una forma conica che irradia tutta la zona in esame con un'emissione discontinua ad angoli prefissati che consente una riduzione della dose al paziente. Il tubo radiogeno e il flat panel bidimensionale effettuano una rotazione di 360° intorno all'asse longitudinale del paziente, senza che avvenga spostamento del lettino porta-paziente. Tramite il match tra le immagini 3D e la Tc di centraggio è possibile correggere e studiare l'errore di set-up e di organ-motion poiché permette la visualizzazione sia dei reperi ossei che dei tessuti molli.

*Tabella 1: Vantaggi e svantaggi match 2D e 3D*

	<b>2D</b>	<b>3D</b>
<b>VANTAGGI</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• facile da usare</li> <li>• veloce da eseguire</li> <li>• maggior soddisfazione del paziente</li> <li>• necessita poca dose</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ricostruzioni 3d</li> <li>• visibilità dei tessuti molli</li> <li>• permette la verifica giornaliera della posizione degli organi interni</li> </ul>
<b>SVANTAGGI</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• immagini 2D</li> <li>• non visibili i tessuti molli</li> <li>• impossibile verificare la posizione giornaliera degli organi interni</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• necessita di più tempo</li> <li>• minor compliance del paziente</li> <li>• si somministra più dose</li> </ul>

## 2 MATERIALI E METODI

In questa sezione, si procederà a fornire una descrizione delle modalità di esecuzione dello studio. Verranno presentate i software e le apparecchiature utilizzate nel corso dell'indagine. L'oggetto di studio consiste nei trattamenti dei tumori della mammella sinistra, condotti su tre diversi pazienti, ciascuna delle quali presenta mammelle di diverso volume. L'obiettivo del presente lavoro di ricerca è la valutazione della robustezza dosimetrica di piani di trattamento VMAT ottimizzati mediante l'utilizzo di un virtual bolus di 10 mm. L'incertezza nel posizionamento della paziente è stata simulata per ogni frazione applicando dall'isocentro di radiazione degli spostamenti rigidi casuali sui tre assi (x, y, z); i valori di tali spostamenti sono stati generati tramite lo strumento di MS Excel "Generazione di un numero casuale" (vedi fig.8) impostando una media uguale a zero e una deviazione standard della distribuzione dei numeri generati pari rispettivamente a 5 e a 10 millimetri.

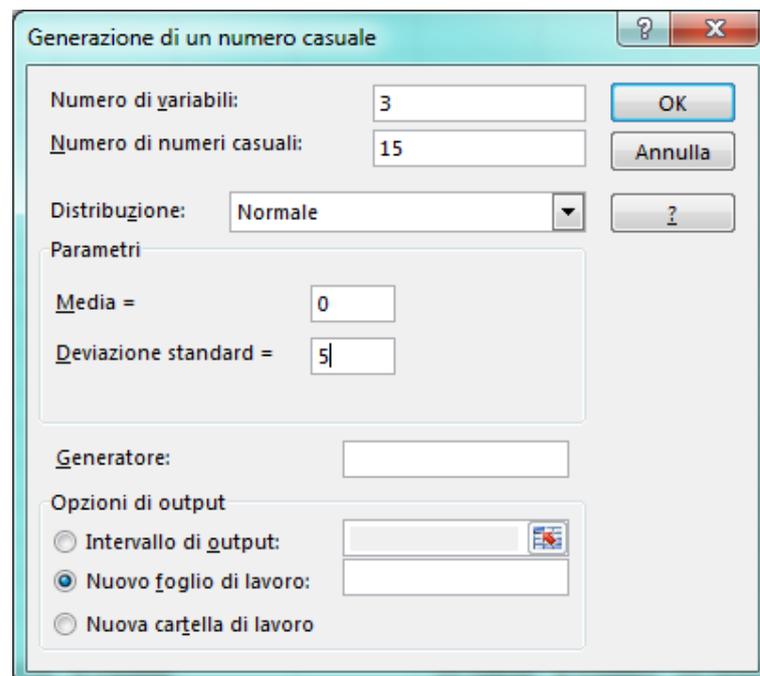


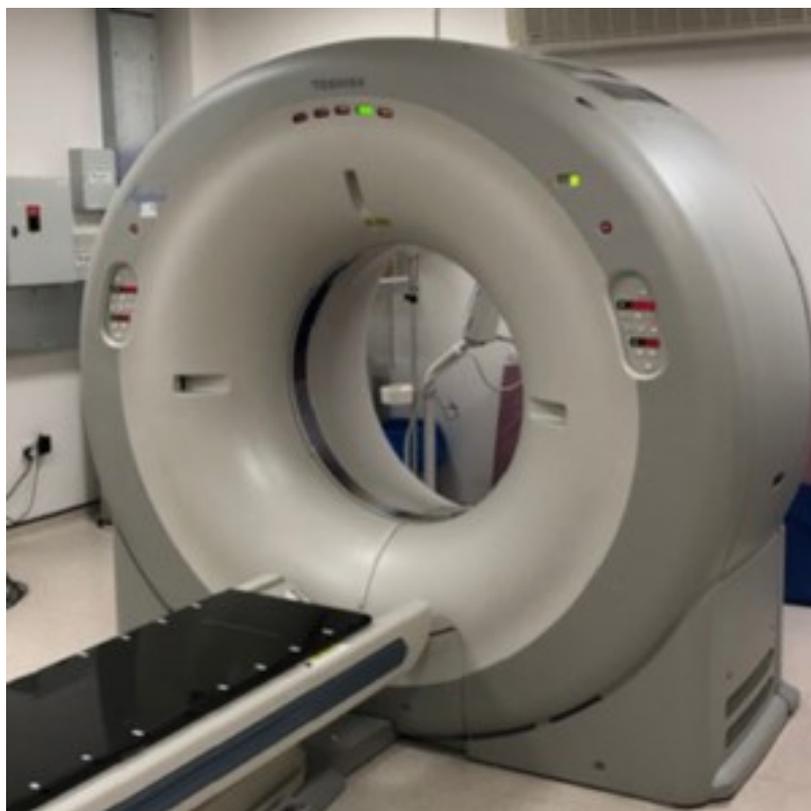
Fig.8: MS Excel "Generazione di un numero casuale"

## **2.1 Strumentazione**

In questo capitolo verranno descritte alcune delle apparecchiature e dei software utilizzati per lo svolgimento di questo studio.

### **2.1.1 Tc di centraggio**

I piani di trattamento analizzati in questa ricerca sono stati pianificati sull'analisi di immagini TC ottenute attraverso l'utilizzo del tomografo computerizzato Aquilion Large Bore, sviluppato da Toshiba Medical Systems, appositamente progettato per l'applicazione nella radioterapia. Questo scanner TC, diversamente dai tradizionali strumenti diagnostici, dispone di un campo di scansione (S FOV) di 70 cm e un gantry di 90 cm, per consentire l'acquisizione dell'intero profilo del paziente, compresi i dispositivi di immobilizzazione e il lettino.



*Fig.9: Tc Aquilion Large Bore, Toshiba*

Caratteristica distintiva di questo scanner è il suo lettino rigido in fibra di carbonio, che è indicizzato e presenta scanalature per l'alloggiamento dei dispositivi di immobilizzazione. La macchina è dotata di due coppie di laser, una delle quali è integrata nell'apparecchiatura TC stessa e viene utilizzata per identificare l'isocentro della macchina, mentre l'altra coppia è costituita da laser mobili posizionati sulle pareti della sala.

Questo strumento consente di effettuare acquisizioni a dinamica volumetrica e ad elevata risoluzione isotropica. Il rivelatore integrato è in grado di fornire immagini con uno spessore delle fette di soli 0,5 mm e una risoluzione spaziale di 350 micron.

## 2.1.2 Linac Truebeam Varian

Presso la SOD (Struttura Operativa Dipartimentale) di Radioterapia dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria delle Marche di Ancona, i trattamenti radioterapici del carcinoma mammario vengono effettuati utilizzando un acceleratore lineare Linac del modello Truebeam, prodotto da Varian Medical Systems. Questo dispositivo offre una serie di caratteristiche avanzate. Il Linac Truebeam è in grado di erogare fasci di elettroni con energie di 6 MeV, 9 MeV e 12 MeV e fasci di fotoni di 4MV, 6 MV, e 10 MV e 6FFF e 10FFF. Questa varietà di energie consente di adattare il trattamento alle specifiche esigenze del paziente.

All'interno dell'acceleratore, è presente un sistema di collimazione multi-lamellare (MLC) composto da 120 lamelle, organizzate in due banchi da 60. Ogni lamella è mobile grazie a un motore elettrico dedicato, questo permette di modellare in modo molto preciso il campo di radiazione per adattarlo al volume del target. Questo garantisce una risoluzione elevata e la possibilità di definire campi di radiazione di dimensioni variabili.

Il campo di radiazione può essere sagomato con dimensioni comprese tra  $0.5 \times 0.5 \text{ cm}^2$  e  $40 \times 40 \text{ cm}^2$  all'isocentro, mantenendo una distanza di 100 cm dalla sorgente (SAD, Source-Axis Distance).

Inoltre, il Linac Truebeam è dotato di un lettino di trattamento denominato Exact che offre quattro gradi di libertà di movimento, consentendo spostamenti longitudinali, orizzontali, verticali e di rotazione a pavimento. Grazie all'applicazione dell'IGRT, è possibile correggere automaticamente il posizionamento del paziente utilizzando i dati ottenuti dalle immagini acquisite tramite Tc di simulazione, garantendo un posizionamento estremamente preciso durante il trattamento.

Tutte queste caratteristiche avanzate contribuiscono a personalizzare e ottimizzare i trattamenti radioterapici, migliorando l'efficacia terapeutica e riducendo al minimo l'irradiazione dei tessuti sani circostanti.

## 2.1.3 TPS Eclipse

Eclipse è stato introdotto a metà del 2001, con un comunicato stampa che annunciava un nuovo sistema di pianificazione del trattamento basato su Windows ad alte prestazioni per la radioterapia antitumorale.

Eclipse è uno strumento di pianificazione velocissimo che può sostituire i più costosi sistemi di pianificazione basati su UNIX. Mette gli strumenti di pianificazione del trattamento più avanzati sui desktop degli utenti in un ambiente PC/Windows. Eclipse incorpora strumenti all'avanguardia di pianificazione del trattamento, grafica, simulazione e visualizzazione della dose. È caratterizzato da una funzionalità di calcolo rapido che riduce drasticamente i tempi di elaborazione. All'interno dell'ambiente di pianificazione Eclipse, i medici possono combinare e confrontare i piani per arrivare a una strategia ottimale per aiutare e trattare ogni singolo paziente.

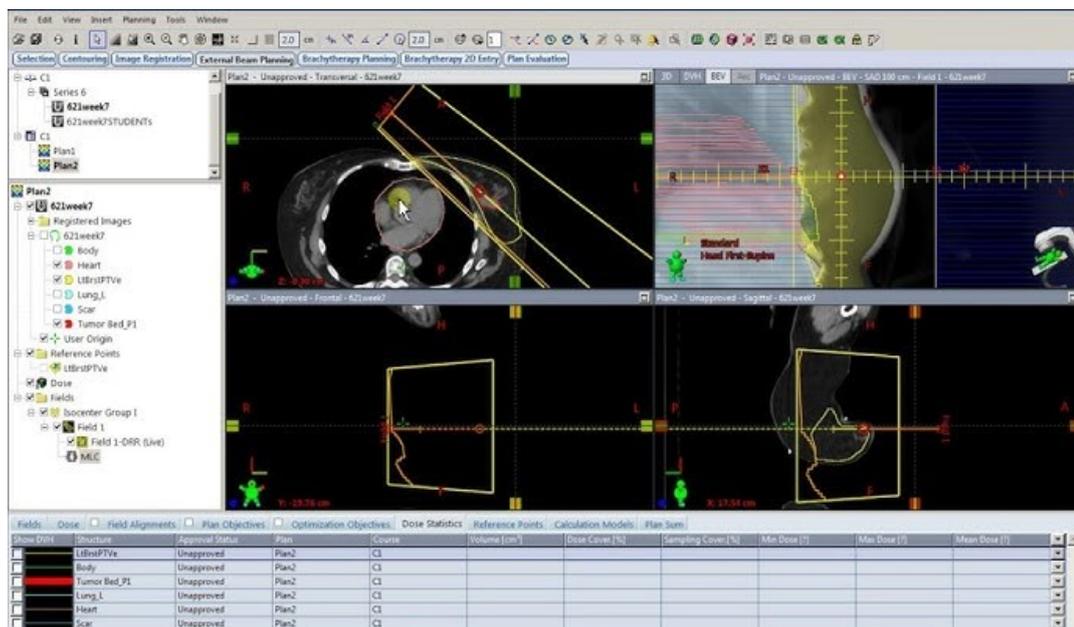


Fig.10: TPS Eclipse

## 2.1.4 Virtual Bolus

Il virtual bolus (VB) è uno spessore virtuale che viene contornato sulla TC di simulazione a cui è assegnata una densità simile a quella della mammella (tipicamente tessuto adiposo). Il VB è costruito estendendo il target lateralmente e anteriormente al paziente in una regione originariamente occupata dall'aria. Questo accorgimento è necessario, nella fase di ottimizzazione tramite TPS Eclipse, per assicurare una maggiore robustezza della dosimetria verso cambiamenti anatomici del volume target, rispetto alla pianificazione su Tc senza VB. Questo metodo risulta necessario per i trattamenti della mammella, essendo questo un organo soggetto a deformazioni e rigonfiamenti durante l'arco della terapia. La presenza del VB inoltre permette una migliore gestione del movimento respiratorio (per i trattamenti a respiro libero) e di eventuali errori di posizionamento del paziente. La dosimetria definitiva del piano di trattamento viene prodotta ricalcolando il piano ottimizzato con VB su TC originale (ovvero senza VB). Lo spessore del VB adottato dalla SOD di Fisica Sanitaria per i trattamenti della mammella è dell'ordine di 10 mm nelle due direzioni di espansione del PTV.

Lo scopo del presente lavoro è di quantificare la robustezza dosimetrica di piani di trattamento ottimizzati con VB su tre pazienti differenziati per volume del target.



*Fig.11: Virtual Bolus*

## 2.2 Pazienti

Per lo svolgimento di questo studio sono stati analizzati tre casi di donne affette da carcinoma della mammella sinistra sottoposte al trattamento radioterapico conservativo presso l'Azienda Ospedaliero Universitaria delle Marche. Per la realizzazione di questa analisi abbiamo deciso di prendere in considerazione mammelle di differente volume: piccola (CTV= 351 cm<sup>3</sup>), media (CTV= 803 cm<sup>3</sup>) e grande (CTV= 1148 cm<sup>3</sup>).

Tutte e tre le pazienti sono state sottoposte alla terapia ad arco volumetrico modulato (VMAT) in BH (breath hold) con l'utilizzo di un Virtual Bolus dello spessore di 1 cm. L'analisi è stata effettuata in un periodo temporale compreso tra giugno 2023 e ottobre 2023. Le pazienti prima di essere state trattate con la radioterapia adiuvante sono state sottoposte ad intervento chirurgico. Il trattamento radioterapico prevede una dose di prescrizione di 4005 cGy suddivisa in 15 frazioni giornaliere di 267 cGy ciascuna.

I casi clinici sottoposti al trattamento presentavano, secondo la scala TNM, forme neoplastiche di diversa stadiazione, i casi più aggressivi sono stati sottoposti a un trattamento di cura più invasivo con chemioterapia prima della radioterapia.

*Tabella 2: Pazienti*

<b>Pazienti</b>	<b>CTV mammella</b>
<b>n° 1</b>	<b>351 cm<sup>3</sup></b>
<b>n° 2</b>	<b>803 cm<sup>3</sup></b>
<b>n° 3</b>	<b>1148 cm<sup>3</sup></b>

## 2.3 Pianificazione e accettabilità del piano di cura

L'Azienda Ospedaliero Universitaria delle Marche utilizza per la generazione dei piani di cura VMAT il sistema di pianificazione del trattamento (TPS) Eclipse.

I principali passaggi della fase di ottimizzazione del trattamento radioterapico sono:

- **Individuazione dello 0 TC:** iniziamo individuando il punto di riferimento fondamentale, noto come "0 TC," dove sono posizionati dei marcatori radio-opachi sulla paziente durante la simulazione iniziale.
- **Configurazione degli archi:** vengono impostati tre archi di trattamento, due in senso orario e uno in senso antiorario. Questi archi utilizzano fotoni da 6 MV e il dose-rate massimo è stabilito a 600 UM/min.
- **Definizione degli obiettivi di pianificazione:** vengono definiti gli obiettivi relativi alla quantità di dose da somministrare al volume target e ai limiti di dose tollerati dagli organi a rischio. I vincoli di dose rimangono invariati tra tutti i piani.
- **Valutazione della distribuzione di dose:** la fase di ottimizzazione si conclude con un'analisi approfondita della distribuzione di dose all'interno dei tessuti.

Nella fase di ottimizzazione del piano VB è stato utilizzato un virtual bolus di densità equivalente al grasso di 10 mm nelle aree in cui il PTV si estendeva alla pelle, ma la dose finale è stata calcolata senza di esso.

Sono di seguito riportati i limiti di dose per i diversi OAR adottati dalla SOD di radioterapia per il frazionamento 4005 cGy/15 fz.

*Tabella 3: Limiti di dose OAR per carcinoma mammario*

<b>OAR</b>	<b>Protocolli di ottimizzazione</b>
<b>Cuore</b>	<b>Dmean <math>\leq</math> 4 Gy</b>
<b>A_LAD</b>	<b>Dmean <math>\leq</math> 20 Gy</b>
<b>Polmone omolaterale</b>	<b>V16 <math>\leq</math> 20%</b> <b>V8 <math>\leq</math> 40%</b> <b>V4 <math>\leq</math> 55%</b>
<b>Polmone controlaterale</b>	<b>MLD <math>\leq</math> 6 Gy</b>
<b>Mammella controlaterale</b>	<b>Dmean <math>\leq</math> 3 Gy</b>

La S.O.D. di Radioterapia dell'A.O.U. delle Marche ha definito alcuni criteri generali di accettabilità dei piani di trattamento ipofrazionati della mammella. La copertura del PTV con una dose di 4005 cGy in 15 frazioni è:

- Accettabile se almeno il 95% del volume del target è coperto dal 95% della dose totale di prescrizione (V95%  $\geq$  95%).
- Accettabile se non più del 2% del volume bersaglio riceve più del 107% della dose di prescrizione (V107%  $\leq$  2%).
- Ottimale se almeno il 98% del volume del target è coperto dal 95% della dose totale di prescrizione (V95%  $\geq$  98%).
- Ottimale se non più di 2 cc del volume bersaglio ricevono più del 107% della dose di prescrizione (V107%  $\leq$  2cc).

Questi criteri sono utilizzati come standard per valutare l'adeguatezza dei piani di trattamento ipofrazionati della mammella, garantendo al contempo la massima efficacia nella copertura del target e la minimizzazione dell'eccesso di dose nei tessuti circostanti.

## **2.4 Movimento inter-fraction**

Il seno delle pazienti affette da carcinoma mammario è soggetto a continui spostamenti dovuti alla morfologia, all'atto respiratorio, ad errori di set-up e al rigonfiamento della stessa durante il corso delle sedute di trattamento radioterapico.

Per riprodurre questi movimenti abbiamo simulato degli spostamenti casuali con distribuzione normale e deviazione standard rispettivamente di 5 e di 10mm nelle tre diverse direzioni (x,y,z) per ognuna delle tre pazienti. Abbiamo studiato movimenti di differente grandezza per capire fino a che punto il virtual bolus di 1 cm, aggiunto al PTV della mammella in esame, sia in grado di compensare questi spostamenti.

Abbiamo applicato spostamenti nelle tre direzioni per ciascuna delle tre pazienti a partire dai piani di cura basati sulla CT di centraggio ottenuti con e senza l'utilizzo del virtual bolus. Per ogni paziente sono stati ricalcolati 60 distribuzioni di dose spostando l'isocentro come indicato nelle tabelle da 4 a 9 di seguito riportate.

Le 60 distribuzioni di dose sono rappresentative di:

- 15 sono state calcolate applicando spostamenti con deviazione standard di 5 mm ottimizzati senza virtual bolus;
- 15 sono state calcolate applicando spostamenti con deviazione standard di 5 mm al piano ottimizzato con virtual bolus;
- 15 sono state calcolate applicando spostamenti con deviazione standard di 10 mm al piano ottimizzato senza virtual bolus;

- 15 sono state calcolate applicando spostamenti con deviazione standard di 10 mm al piano ottimizzato con virtual bolus.

Le singole frazioni in cui sono stati simulati gli spostamenti sono state sommate in modo da avere la simulazione di un trattamento nelle sua interessa.

In questo modo per ogni paziente avremo 6 piani da confrontare:

- Il piano di cura previsionale ottimizzato con il virtual bolus per le 15 sedute
- Il piano di cura previsionale ottimizzato senza il virtual bolus per le 15 sedute
- Il piano di cura ottimizzato con il virtual bolus in cui sono stati simulati spostamenti casuali con 5mm di deviazione standard per le 15 sedute
- Il piano di cura ottimizzato senza il virtual bolus in cui sono stati simulati spostamenti casuali con 5mm di deviazione standard per le 15 sedute
- Il piano di cura ottimizzato con il virtual bolus in cui sono stati simulati spostamenti casuali con 10mm di deviazione standard per le 15 sedute
- Il piano di cura ottimizzato senza il virtual bolus in cui sono stati simulati spostamenti casuali con 10mm di deviazione standard per le 15 sedute

L'obiettivo principale di questo studio è valutare se l'aggiunta del virtual bolus possa garantire un'adeguata copertura del target durante il trattamento radioterapico, considerando i possibili spostamenti che la mammella potrebbe subire durante i 15 frazionamenti del trattamento.

In questo modo, ho cercato di determinare se l'uso del virtual bolus potesse rendere il piano di cura più robusto e garantire una copertura adeguata del target durante il trattamento del carcinoma della mammella sinistra per queste pazienti.

**Paziente n° 1, CTV = 351 cm<sup>3</sup>**

*Tabella 4: Spostamenti paziente 1, sigma = 10 mm*

	X	Y	Z
1	-0,26	-0,63	0,37
2	-1,29	0,96	-0,78
3	-0,79	0,08	0,87
4	-0,42	-1,58	-0,33
5	-0,48	-0,17	1,53
6	-0,67	-1,08	0,01
7	-0,78	-0,20	-2,55
8	-0,01	-0,54	0,21
9	0,44	-1,48	0,97
10	-0,55	-0,49	0,33
11	-0,44	-0,30	1,43
12	-0,77	-1,44	-0,66
13	-1,63	-0,12	1,88
14	-0,07	0,34	-1,19
15	-0,45	0,17	-0,76

*Tabella 5: Spostamenti paziente 1, sigma = 5 mm*

	X	Y	Z
1	-0,44	0,14	-0,71
2	0,19	-0,42	0,87
3	1,32	0,11	0,44
4	-0,21	-0,69	-0,15
5	0,15	-0,36	0,65
6	0,15	0,05	0,92
7	0,01	-0,26	-0,04
8	-0,05	0,08	0,00
9	-0,60	-0,53	-0,29
10	-0,02	0,06	0,18
11	0,33	-0,02	0,48
12	0,59	-1,40	-0,85
13	0,52	-0,16	0,45
14	0,21	-0,16	0,34
15	0,16	0,85	-0,39

**Paziente n° 2, CTV = 803 cm<sup>3</sup>**

*Tabella 6: Spostamenti paziente 2, sigma = 10 mm*

	X	Y	Z
1	-0,33	1,20	0,91
2	-2,68	0,64	-0,19
3	1,37	0,30	-1,54
4	-0,22	0,75	0,09
5	1,51	-0,02	0,42
6	1,12	1,14	-1,20
7	0,55	-0,74	-0,08
8	0,55	0,13	0,03
9	-0,85	1,12	1,01
10	1,23	0,10	0,28
11	0,40	-0,42	0,21
12	-0,83	-1,47	-0,23
13	0,66	0,35	1,50
14	0,33	0,72	-0,76
15	-1,02	-0,79	0,43

*Tabella 7: Spostamenti paziente 2, sigma = 5 mm*

	X	Y	Z
1	-0,84	0,00	-0,75
2	-0,57	-0,54	-0,04
3	-0,20	0,80	-0,63
4	-0,22	-0,54	-0,47
5	-0,71	-0,63	0,05
6	-0,97	0,39	-0,48
7	0,30	-0,84	0,19
8	-0,36	0,92	0,14
9	0,31	0,72	-0,54
10	0,32	0,06	0,33
11	-0,61	-1,04	-0,41
12	0,10	-0,86	0,40
13	0,02	-0,21	0,02
14	0,39	0,00	0,15
15	-0,49	0,07	-0,47

**Paziente n° 3, CTV = 1148 cm<sup>3</sup>**

*Tabella 8: Spostamenti paziente 3, sigma = 10 mm*

	X	Y	Z
1	1,52	0,41	2,52
2	-0,57	0,26	-0,29
3	-0,30	-1,07	0,79
4	-1,66	-0,52	-1,79
5	-1,94	1,61	0,20
6	0,96	-0,94	0,57
7	-0,69	-1,26	1,80
8	-0,79	-2,35	-0,38
9	0,14	0,13	-0,44
10	-0,28	-0,19	-2,43
11	0,64	-2,12	0,07
12	-0,97	0,17	-0,18
13	-1,03	-1,81	0,68
14	-0,07	-0,47	-0,25
15	1,04	-0,84	-0,87

*Tabella 9: Spostamenti paziente 3, sigma = 5 mm*

	X	Y	Z
1	-1,41	0,06	0,03
2	-0,10	-0,34	0,33
3	0,02	0,38	0,06
4	-0,04	0,10	-0,44
5	0,06	-0,05	0,38
6	-0,11	0,52	-0,13
7	0,14	0,19	0,11
8	0,32	0,84	0,24
9	-0,23	-0,45	-0,37
10	-0,10	0,28	0,68
11	0,60	0,36	0,79
12	0,63	0,41	-0,42
13	-0,02	-0,23	-0,18
14	0,22	-0,71	-0,30
15	-0,33	0,25	0,03

## 2.5 Creazioni dei piani somma

Ho iniziato selezionando piani di trattamento VMAT pianificati tramite la Tc di centraggio di tre pazienti aventi mammelle di diversi volumi. Successivamente, ho applicato spostamenti di 5 e 10 millimetri nelle direzioni x, y e z per ognuno dei 15 frazionamenti che compongono il trattamento radioterapico. Gli stessi spostamenti sono stati eseguiti sia nei frazionamenti ottimizzati con l'uso del virtual bolus che in quelli ottimizzati senza di esso, per ciascuna delle tre pazienti.

Dopodiché, ho utilizzato il sistema di pianificazione del trattamento Eclipse (TPS) per condurre il calcolo dei dosaggi radioterapici per ciascuno dei frazionamenti, tenendo conto degli spostamenti precedentemente applicati. Dopo aver completato il calcolo per tutti i frazionamenti, ho sfruttato le funzionalità del sistema Eclipse per creare quattro Plan Sum (piani somma) per ogni paziente:

- **Plan sum VB (5mm)**, rappresenta la somma dei 15 frazionamenti ottimizzati col VB dove sono stati applicati spostamenti di 5 mm;
- **Plan sum NO VB (5mm)**, rappresenta la somma dei 15 frazionamenti ottimizzati senza VB dove sono stati applicati spostamenti di 10 mm;
- **Plan sum VB (10mm)**, rappresenta la somma dei 15 frazionamenti ottimizzati col VB dove sono stati applicati spostamenti di 5 mm;
- **Plan sum NO VB (10mm)**, rappresenta la somma dei 15 frazionamenti ottimizzati senza VB dove sono stati applicati spostamenti di 10 mm;

Questi piani somma rappresentano l'accumulo dei dosaggi radioterapici su tutto il corso del trattamento per ciascuna delle pazienti, considerando gli spostamenti applicati e consentendo una valutazione più accurata del dosaggio complessivo.



### 3 RISULTATI

Per la lettura e la raccolta dei dati dello studio condotto, ho adottato un approccio basato sull'utilizzo degli istogrammi dose-volume (DVH) relativi ai differenti Piani Somma creati precedentemente per ciascuna delle tre pazienti. Questo metodo mi ha consentito di effettuare un'analisi approfondita della variazione della distribuzione della dose di radiazioni all'interno dei tessuti bersaglio e delle strutture circostanti, conseguente all'applicazione degli spostamenti. Attraverso l'impiego dei DVH, ho potuto valutare in maniera dettagliata l'effettiva efficacia del virtual bolus, analizzando le informazioni riguardanti la copertura del CTV e del PTV.

Mi ha permesso inoltre di studiare la distribuzione della dose all'interno del volume degli organi a rischio, tra cui il cuore, l'arteria discendente, i polmoni omolaterali e controlaterali e la mammella controlaterale.

Gli istogrammi DVH hanno quindi fornito dati preziosi per valutare la copertura del bersaglio, la protezione degli organi sani, e per valutare la robustezza e la conformità del piano di trattamento rispetto agli obiettivi di dose prestabiliti.

Di seguito sono riportati i diversi DVH relativi ai piani somma precedentemente descritti.

**Legenda:**

- **Cuore** 
- **A\_LAD** 
- **Polmone omolaterale** 
- **Polmone controlaterale** 
- **Mammella controlaterale** 
- **CTV** 
- **PTV** 



**Fig.12: DVH Plan Sum VB 5mm, Paziente 1**



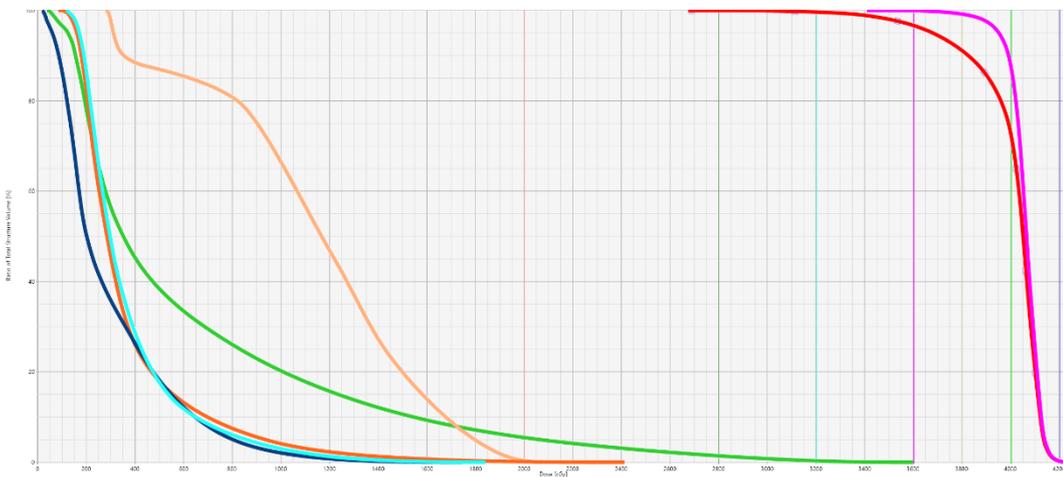
**Fig.13: DVH Plan Sum NO VB 5mm, Paziente 1**



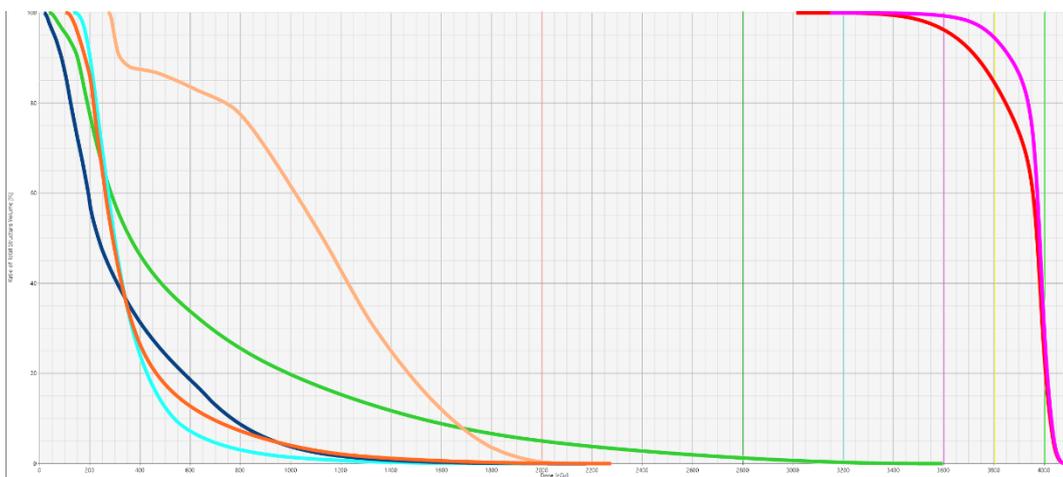
**Fig.14: DVH Plan Sum VB 10mm, Paziente 1**



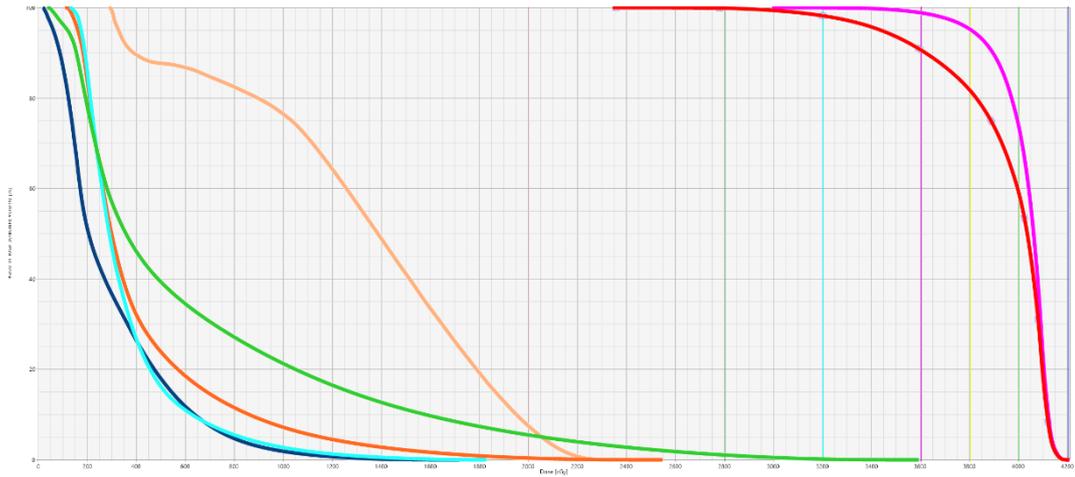
**Fig.15: DVH Plan Sum NO VB 10mm, Paziente 1**



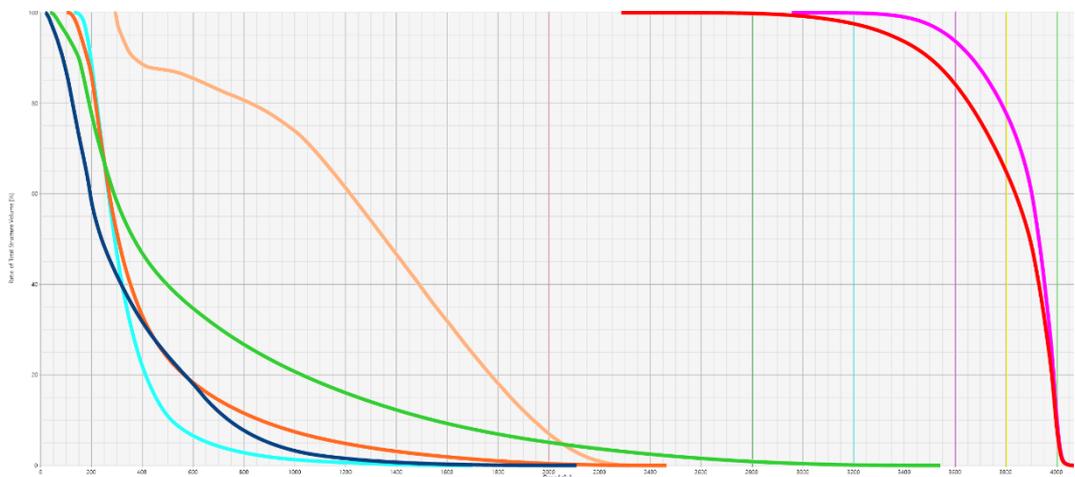
**Fig.16: DVH Plan Sum VB 5mm, Paziente 2**



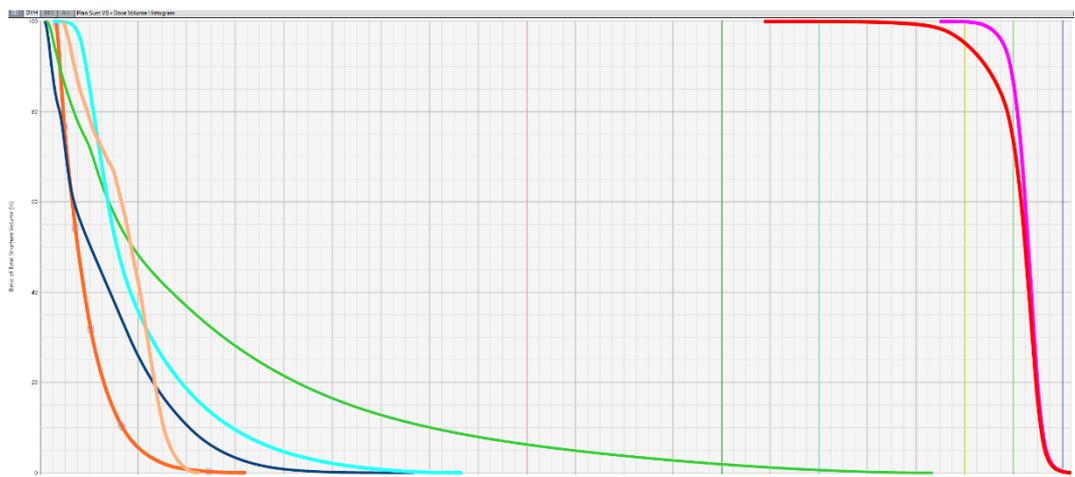
**Fig.17: DVH Plan Sum NO VB 5mm, Paziente 2**



**Fig.18: DVH Plan Sum VB 10mm, Paziente 2**



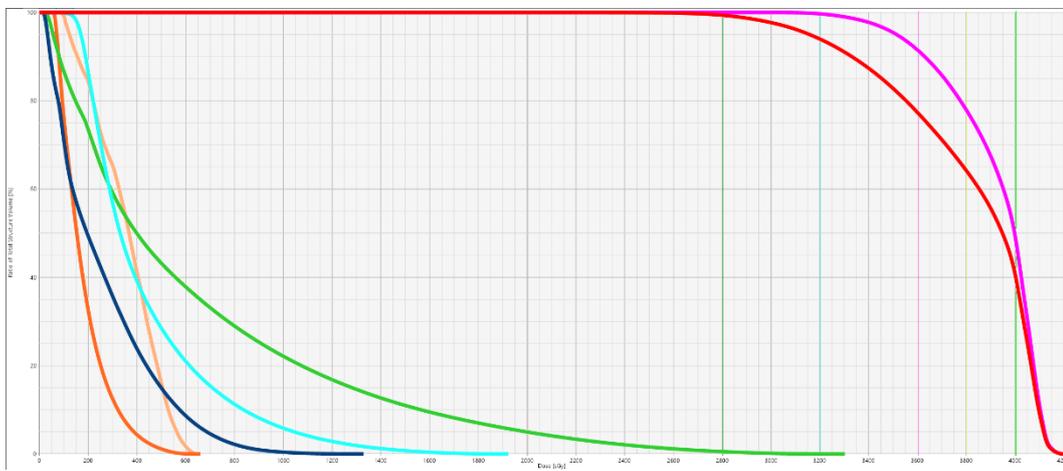
**Fig.19: DVH Plan Sum NO VB 10mm, Paziente 2**



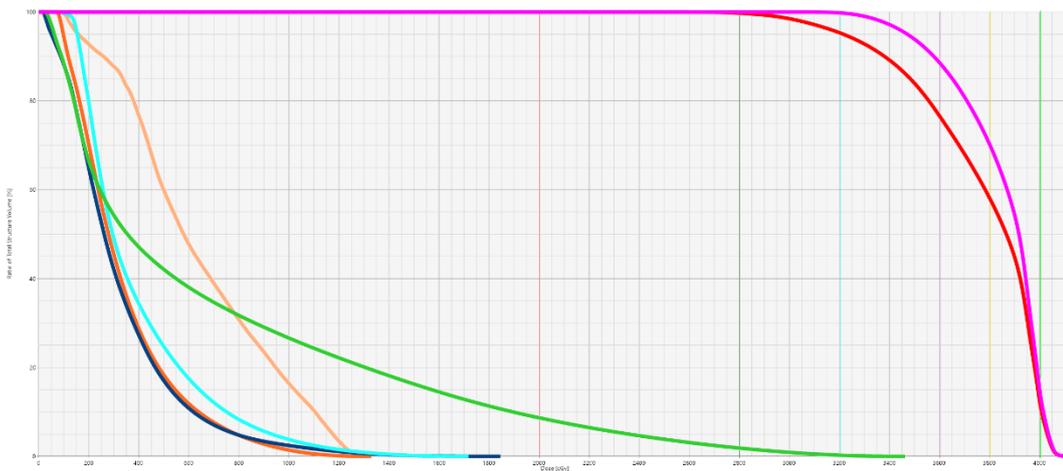
**Fig.20: DVH Plan Sum VB 5mm, Paziente 3**



**Fig.21: DVH Plan Sum NO VB 5mm, Paziente 3**



**Fig.22: DVH Plan Sum VB 10mm, Paziente 3**



**Fig.23: DVH Plan Sum NO VB 10mm, Paziente 3**

In questa tabella vengono rappresentate i dati dosimetrici ricavati dalle distribuzioni di dose e dai DVH, inclusi gli effetti degli spostamenti di 5 mm e 10 mm, precedentemente descritti, applicati ai piani delle tre pazienti.

Questi dati riflettono la distribuzione della dose sui tessuti sani (OAR) e sul bersaglio terapeutico, considerando sia i piani ottimizzati con l'uso del virtual bolus (VB) che quelli ottimizzati senza di esso (NO VB).

*Tabella 10: Risultati dei diversi piani della paziente n° 1, CTV = 351 cm<sup>3</sup>*

	prev. VB	prev. NOVB	VB 5mm	NO VB 5mm	VB 10mm	NO VB 10mm
<b>Cuore (Dmean)</b>	3,5	3,5	3,2	3,1	3,9	3,9
<b>LAD (Dmean)</b>	13	12,9	10,9	10,4	13,6	13,4
<b>V16</b>	15,1	14,5	13,7	12,8	16,1	12,8
<b>Polm.Omolat. V8</b>	26,4	25,7	25	24,1	28,4	24,1
<b>V4</b>	37,8	37,7	37	36	41,5	36
<b>Polmone contr. (Dmean)</b>	2,6	2,5	3,6	2,4	2,6	2,5
<b>Mammella contr. (Dmean)</b>	3,7	3,4	3,6	3,3	3,8	3,6
<b>CTV 95%</b>	96,2	92,2	95,5	90	84,3	56
<b>PTV 95%</b>	96,7	94	86,3	80	73,6	51
<b>PTV 107%</b>	0,02	0	0	0	0	0
<b>PTV 2cc (Gy)</b>	42,3	41,5	42,1	41,3	41,5	40,7
<b>PTV (Dmean)</b>	40,4	39,9	39,9	39,3	38,8	37,3

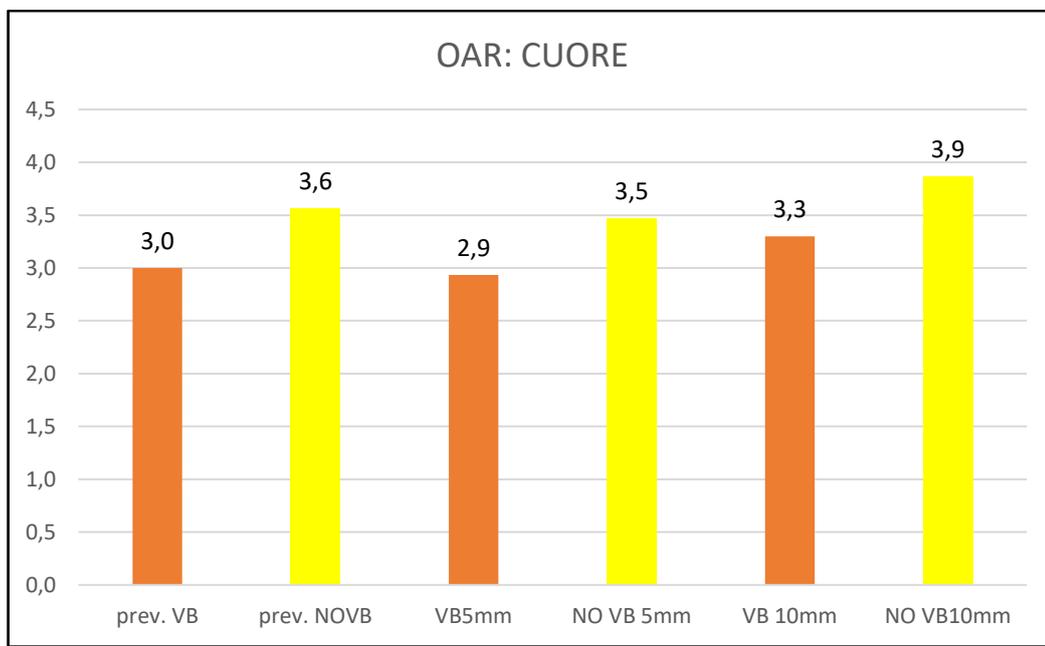
*Tabella 11: Risultati dei diversi piani della paziente n° 2, CTV = 803 cm<sup>3</sup>*

	prev. VB	prev. NOVB	VB 5mm	NO VB 5mm	VB 10mm	NO VB 10mm
<b>Cuore</b> (Dmean)	3,7	3,7	3,8	3,8	4,2	4,3
<b>LAD</b> (Dmean)	10,2	10,1	11,9	11,4	13,2	12,9
<b>V16</b>	7,9	7,4	10	9,6	9,7	9,2
<b>Polm.Omolat. V8</b>	24,3	23,6	26,8	26,4	27	25,6
<b>V4</b>	43,1	43,8	46,1	47	46	46,7
<b>Polmone contr.</b> (Dmean)	3	3,5	3	3,5	3	3,5
<b>Mammella contr.</b> (Dmean)	3,6	3,3	3,7	3,5	3,6	3,4
<b>CTV 95%</b>	99,9	99	99,2	92,5	95,2	77,6
<b>PTV 95%</b>	97,1	97,4	90,7	82,6	81,8	64,7
<b>PTV 107%</b>	0,06	0	0	0	0	0
<b>PTV 2cc (Gy)</b>	42,6	41,7	42	40,7	41,8	40,4
<b>PTV (Dmean)</b>	40,5	39,9	40	39,2	39,4	38

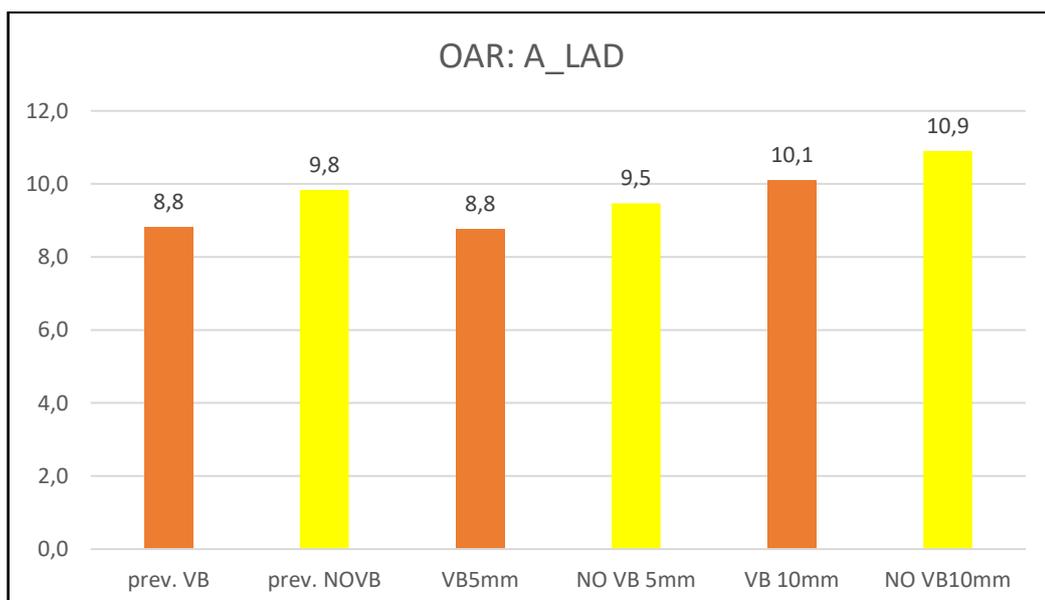
Tabella 12: Risultati dei diversi piani della paziente n° 3, CTV = 1148 cm<sup>3</sup>

	prev. VB	prev. NOVB	VB 5mm	NO VB 5mm	VB 10mm	NO VB 10mm
<b>Cuore (Dmean)</b>	1,8	3,5	1,8	3,5	1,8	3,4
<b>LAD (Dmean)</b>	3,2	6,5	3,5	6,6	3,5	6,4
<b>V16</b>	8,9	15	10	15,3	9,5	14,4
<b>Polm.Omolat. V8</b>	26,8	29,7	28	30	28,9	31,7
<b>V4</b>	47,3	43	48,2	43,3	50	47,1
<b>Polmone contr. (Dmean)</b>	2,7	3,3	2,8	3,3	2,6	3,2
<b>Mammella contr. (Dmean)</b>	4,1	3,7	4,1	3,7	4,3	3,9
<b>CTV 95%</b>	99,8	99,1	99,9	97,7	77,5	69,7
<b>PTV 95%</b>	97	97,2	95	94,2	64	57,7
<b>PTV 107%</b>	0,03	0	0	0	0	0
<b>PTV 2cc (Gy)</b>	42,6	42	42,1	41,5	41,8	40,8
<b>PTV (Dmean)</b>	40,5	40	40,2	39,8	38,2	37,7

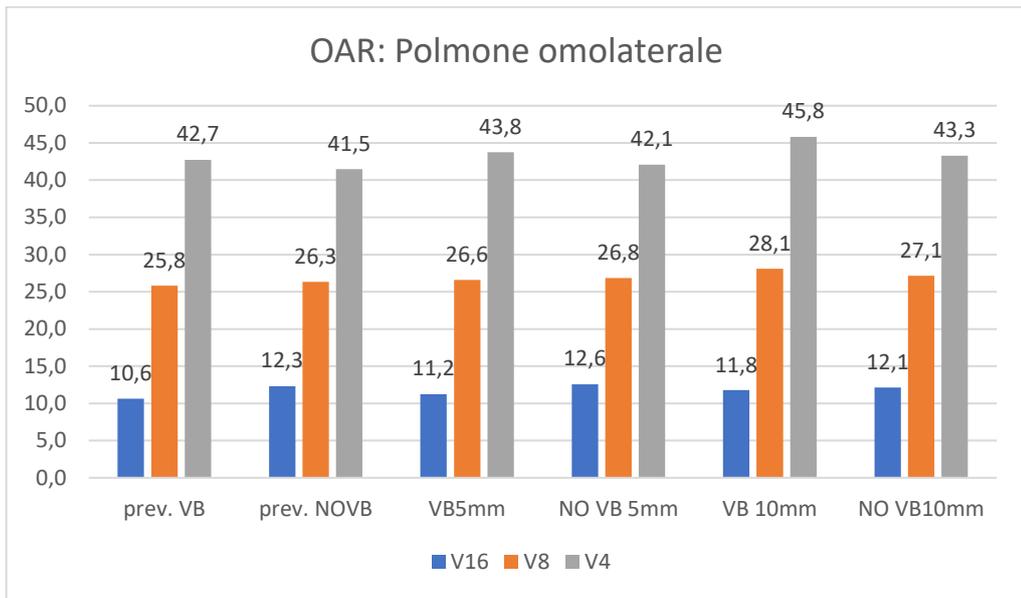
Nelle rappresentazioni grafiche seguenti, è possibile osservare i valori medi relativi a tre pazienti distinti. Ciascun grafico è dedicato a un vincolo di dose specifico, che riguarda gli organi a rischio (OAR) e il target.



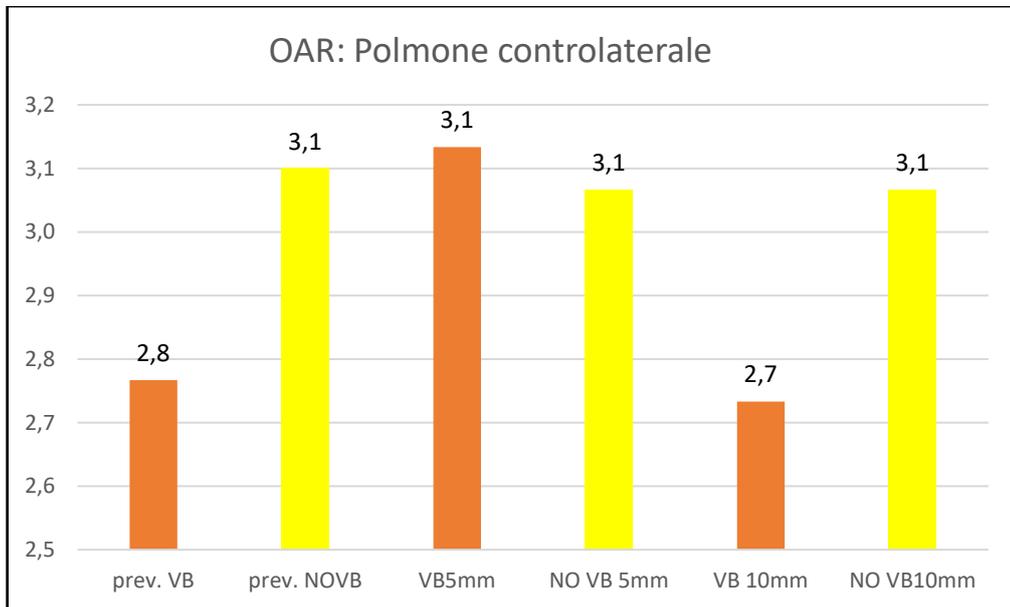
*Fig.24: Dmean del cuore delle pazienti*



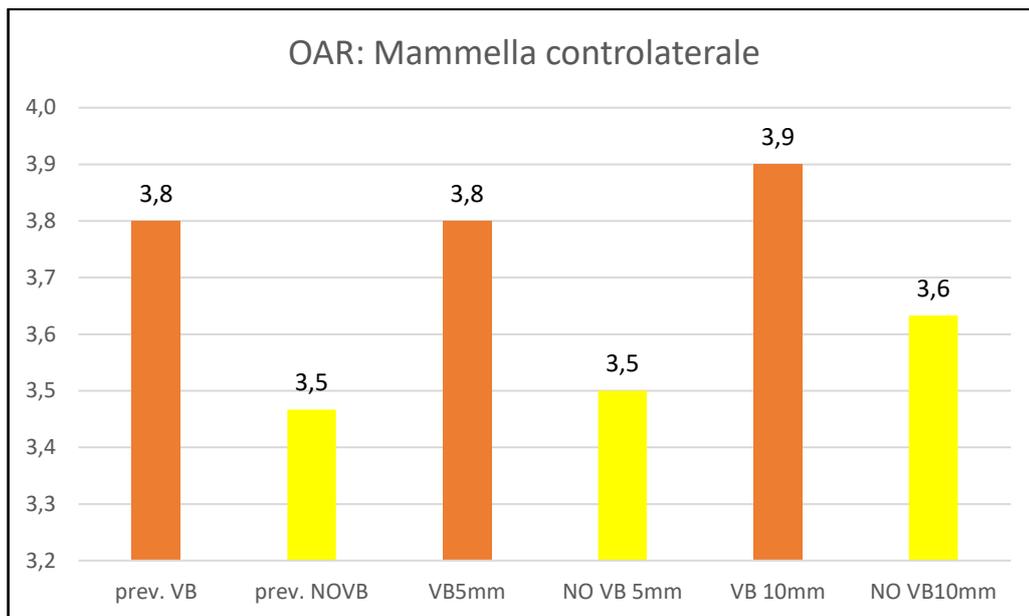
*Fig.25: Dmean dell'arteria delle pazienti*



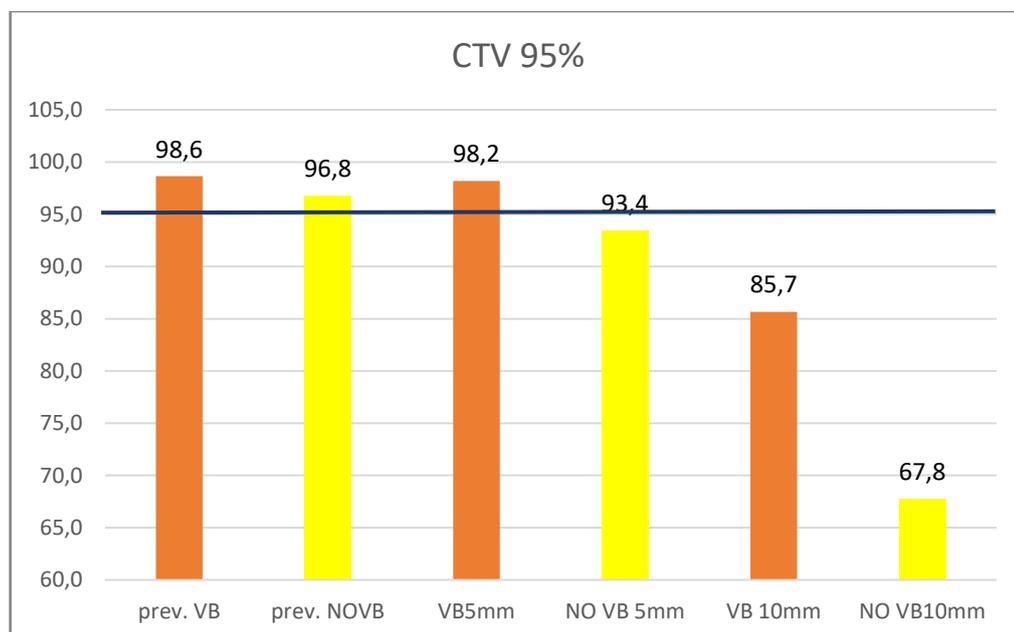
*Fig.26: V16, V8, V4 del polmone omolaterale delle pazienti*



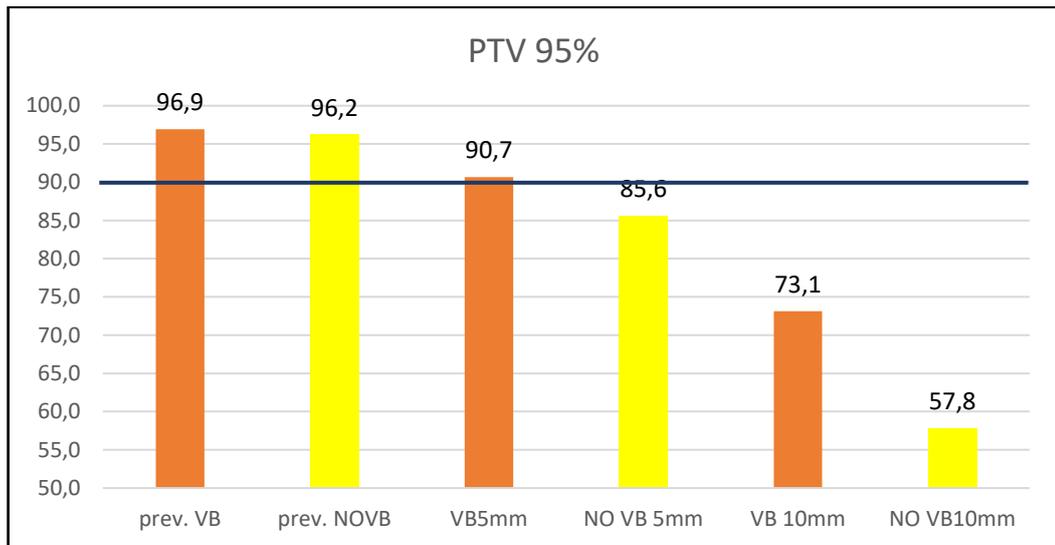
*Fig.27: Dmean del polmone controlaterale delle pazienti*



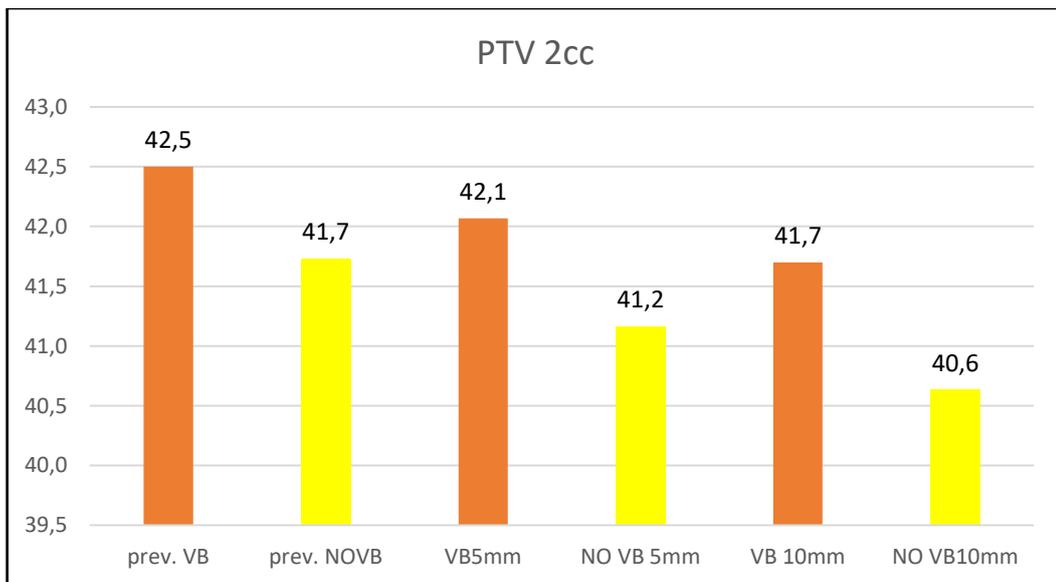
**Fig.28: Dmean della mammella controlaterale delle pazienti**



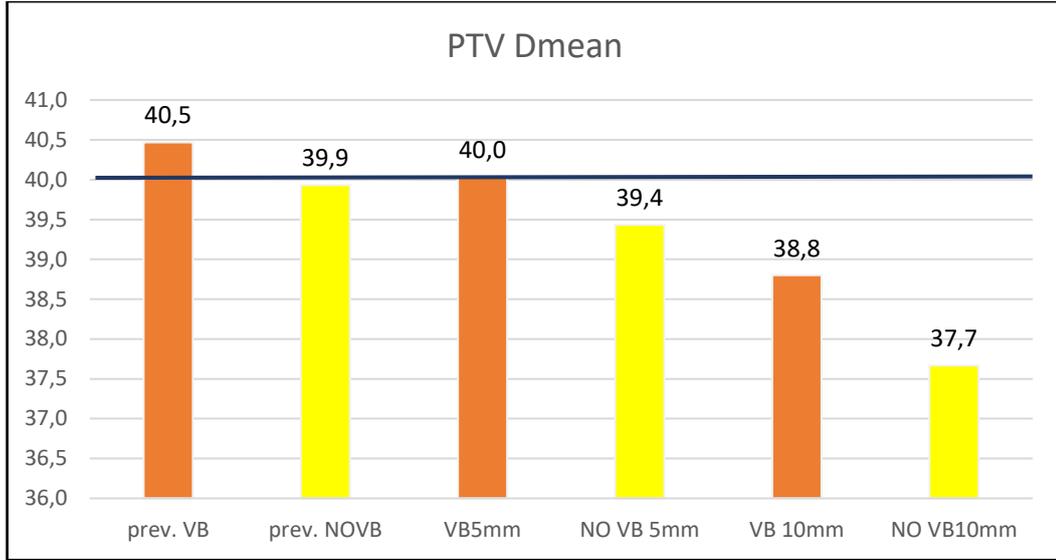
**Fig.29: volume del CTV coperto almeno dal 95% della dose totale**



*Fig.30: volume del PTV coperto almeno dal 95% della dose totale*



*Fig.31: dose assorbita da non più di 2 cm³ di volume del PTV*



*Fig.32: Dmean del PTV delle pazienti*

## 4 DISCUSSIONI E CONCLUSIONI

In questo lavoro di tesi abbiamo studiato l'effetto dell'impiego della tecnica del virtual bolus nella fase di ottimizzazione dei piani di cura VMAT su tre diverse pazienti affette da carcinoma della mammella sinistra.

Lo scopo del presente lavoro è valutare la robustezza dosimetrica di piani di trattamento ottimizzati con VB su pazienti differenziate per volume del target in relazione all'incertezza di posizionamento; non sono presi quindi in considerazione né l'eventuale rigonfiamento della mammella quale effetto acuto legato al procedere del trattamento radiante né l'effetto della respirazione.

Nell'ambito dell'analisi dei piani previsionali, nella fase di inverse planning sono stati utilizzati le stesse funzioni di costo sia nei piani con virtual bolus (VB) che in quelli senza virtual bolus (NO VB).

I risultati iniziali dell'ottimizzazione dei piani hanno evidenziato che la dosimetria relativa agli organi a rischio nei piani con e senza il virtual bolus è sostanzialmente confrontabile. Gli OAR sono risparmiati adeguatamente in entrambi i casi, i constraint sono rispettati sempre. Tuttavia, è emerso che i piani con il virtual bolus presentano dosi medie leggermente superiori rispetto ai piani senza il virtual bolus. Questo effetto è dovuto alla rimozione del volume di tessuto virtuale per i piani ottimizzati con VB quando vengono ricalcolati nella CT originale.

Applicando gli spostamenti, la dose massima, sia nei piani con il virtual bolus che in quelli senza, è rimasta sostanzialmente invariata: si osserva una variazione di circa l'1% nei piani con spostamenti di 5 mm e del 2% nei piani con spostamenti di 10 mm.

Ciò suggerisce che la robustezza dei piani, in termini di dose massima, non è stata significativamente influenzata dall'uso del virtual bolus.

Per quanto riguarda la copertura del CTV, è emerso che nei piani ottimizzati col virtual bolus, la copertura rimane buona (98,2%) anche dopo l'applicazione di spostamenti di 5 mm. Nei piani ottimizzati senza il virtual bolus, la copertura si riduce leggermente (93,4%).

Quando sono stati applicati spostamenti di 10 mm, sia nei piani con il virtual bolus che in quelli senza, la copertura del CTV si è notevolmente ridotta. Tuttavia, i piani con il virtual bolus hanno mantenuto una copertura del CTV superiore (85,7%) rispetto ai piani ottimizzati senza il virtual bolus (67,8%). L'analisi della dose media (Dmean) del PTV nei piani di trattamento mostra risultati simili. Per quanto riguarda gli spostamenti di 5 mm, i piani con il virtual bolus mantengono una dose media pari a 40 Gy (99,8% della dose di prescrizione), mentre nei piani ottimizzati senza VB si osserva una leggera riduzione a 39,4 Gy (98% della dose di prescrizione). Nel caso degli spostamenti di 10 mm, i piani con VB presentano una dose media del PTV di 38,8 Gy (97% della dose di prescrizione), mentre i piani senza VB registrano una dose media di 37,7 Gy (94% della dose di prescrizione). Questi risultati indicano che l'uso del VB contribuisce a mantenere una dose media del PTV più elevata in entrambi gli scenari di spostamenti, confermando la maggiore robustezza dei piani ottimizzati con VB. In merito alla simulazione in cui sono stati applicati spostamenti casuali con deviazione standard di 10mm è da evidenziare il fatto che è una situazione non frequente nella pratica clinica; spostamenti di 5mm sono più coerenti con la situazione reale.

In sintesi, l'uso del virtual bolus nell'ottimizzazione dei piani di trattamento VMAT ha conferito una maggiore robustezza ai piani, in particolare in presenza di spostamenti di 5 mm, garantendo una copertura accettabile del target. In scenari con spostamenti di 10 mm, il VB ha comunque garantito una maggiore copertura del CTV rispetto ai piani ottimizzati senza il virtual bolus.

## BIBLIOGRAFIA

U. Veronesi, “Rationale and Indications for Limited Surgery in Breast Cancer: Current Data”, World Journal of Surgical Oncology, vol. 11, pp. 493-498, 1987.

“La radioterapia per il cancro alla mammella”, <http://www.aimac.it/libretti-tumore/cancro-mammella-seno/radioterapia-cancro-mammella>

“Evaluation of robustness in hybrid intensity-modulated radiation therapy plans generated by commercial software for automated breast planning.”

Author: Norifumi Mizuno, Ryouhei Yamauchi, Jiro Kawamori, Tomoko Itazawa, Munefumi Shimbo, Keiichiro Nishimura, Takafumi Yamano, Shogo Hatanaka, Masatsugu Hariu & Takeo Takahashi. 2022

“Robustness Analysis for External Beam Radiation Therapy Treatment Plans: Describing Uncertainty Scenarios and Reporting Their Dosimetric Consequences.”

Author: Adam D Yock, Radhe Mohan, Stella Flampouri, Walter Bosch, Paige A Taylor, David Gladstone, Siyong Kim, Jason Sohn, Robert Wallace, Ying Xiao, Jeff Buchsbaum. 2021

“What is plan quality in radiotherapy? The importance of evaluating dose metrics, complexity, and robustness of treatment plans.” 2020

Author: Victor Hernandez, Christian Rønn Hanse, Lamberto Widesott, Anna Bäck, Richard Canters, Marco Fusella, Julia Götstedt, Diego Jurado-Bruggeman, Nobutaka Mukumoto, Laura Patricia Kaplan, Irena Koniarová, Tomasz Piotrowski, Lorenzo Placidi, Ana Vaniqui, Nuria Jornet.

“Optimal selection of optimization bolus thickness in planning of VMAT breast radiotherapy treatments.” 2018

Author: Maija Rossi, Eeva Boman, Mika Kapanen.

“Dosimetric effects of anatomical deformations and positioning errors in VMAT breast radiotherapy.” 2017

Author: Maija Rossi, Eeva Boman, Tanja Skyttä, Mikko Haltamo, Marko Laaksomaa, Mika Kapanen.

“Robustness of three external beam treatment techniques against inter-fractional positional variations of the metal port in breast tissue expanders.”

2018

Author: Keren Mayorov, Patricia Lacasse, Elsayed Ali.

“TRATTAMENTI RADIOTERAPICI AD INTENSITA' MODULATA”,  
2010

Presentata da: Alessandra Guido

Coordinatore Dottorato: Chiar.mo Prof. Sandro Grilli

Relatore: Chiar.ma Prof.ssa Enza Barbieri

“Tumore Del seno.” 2021.

<https://www.airc.it/cancro/informazioni-tumori/guida-ai-tumori/tumore-del-seno>

Autore: Lucia Del Mastro

“EVOLUZIONE NEL TRATTAMENTO DEL CARCINOMA DELLA MAMMELLA HER2+: INNOVATIVA FORMULAZIONE SOTTOCUTANEA DELL'ANTICORPO MONOCLONALE TRASTUZUMAB.” 2015 Autore: Silvia Caffarelli Relatore: Chiar.ma Prof.ssa A. Copani Correlatore: Preg.ma Dott.ssa G. Fassari

“VMAT: precisione in radioterapia contro i tumori” 2016

Autore: Mauro Palazzi

“3D treatment planning system-Varian Eclipse for proton therapy planning.”

2018

Author: Narayan Sahoo, Falk Poenisch, Xiaodong Zhang, Yupeng Li, MingFu Lii, Heng Li, Archana S Gautam, Richard Wu, Michael Gillin, Xiaorong R Zhu.

“About Eclipse.” 2022

<https://tpswiki.com/eclipse:about-eclipse/>

“ECLIPSE TREATMENT PLANNING SYSTEM FEATURE SHEET.”

2017

Varian Medical System

“TECNICHE DI IRRADIAZIONE DEL LETTO OPERATORIO IN PAZIENTI CON TUMORE ALLA MAMMELLA” 2021

Relatore: Dott.ssa Giulia Fattorello

Correlatore: Dott.ssa Maria Giovanna Cesaro

Laureando: Elisa Gaiardo

Planning strategies in volumetric modulated arc therapy for breast Giorgia Nicolini, Antonella Fogliata, Alessandro Clivio, Eugenio Vanetti, and Luca Cozzi Med. Phys. 38 (7), July 2011

Mi è doveroso dedicare questo spazio del mio elaborato alle persone che hanno contribuito, con il loro instancabile supporto, alla realizzazione dello stesso.

In primis, un ringraziamento speciale al mio relatore “Dott. Marco Valenti”, per la sua pazienza, per le conoscenze trasmesse e per avermi guidato, con suggerimenti pratici e nelle ricerche durante tutto il percorso di stesura dell’elaborato.

Ringrazio il dott. Marco Parisotto per avermi aiutato coi suoi preziosi consigli e per avermi suggerito le giuste modifiche da apportare alla mia tesi anche non essendo il mio correlatore.

Ringrazio infinitamente la mia famiglia per avermi permesso di portare a termine gli studi universitari. Mi ha sempre sostenuto, appoggiando ogni mia decisione, fin dalla scelta del mio percorso di studi.

Un riconoscimento speciale va alla mia ragazza che mi ha sostenuto ininterrottamente per tutto il periodo di elaborazione tesi. Con lei ho trascorso i mesi più pieni della mia vita.

Un grazie di cuore ai miei colleghi di corso, con cui ho condiviso l’intero percorso universitario. È grazie a voi che ho superato i momenti più difficili e ho trascorsi anni positivi. Senza il vostro supporto non ce l’avrei mai fatta.

Infine, vorrei dedicare questo traguardo a me stesso, ai miei sacrifici e alla mia tenacia che mi hanno permesso di arrivare fin qui.

