



UNIVERSITA' POLITECNICA DELLE MARCHE
Facoltà di Medicina e Chirurgia

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

Tesi di Laurea:

Valutazione delle incertezze di setup nella
radioterapia craniospinale

Assessment of setup uncertainties in craniospinal
radiotherapy

Candidato:
Giorgia Campetelli

Relatrice:
Prof.ssa Francesca Cucciarelli

Correlatore:
Prof. Luca Reversi

Anno Accademico 2024-2025

INDICE

Abstract	1
CAPITOLO 1-PARTE GENERALE	3
1.1 Introduzione	3
1.2 Irradiazione cranio-spinale e patologie trattate	5
1.3 La Tomoterapia	9
CAPITOLO 2 – PARTE SPERIMENTALE	11
2.1 Obiettivi dello studio	11
2.2 Materiali e metodi	11
2.3 Prima visita radioterapica	12
2.4 Sistemi di immobilizzazione e TC di centraggio	14
2.5 Contornazione dei volumi di trattamento e prescrizione della dose	24
2.6 Contornazione degli organi a rischio (OAR)	28
2.7 Pianificazione del trattamento	32
2.8 Verifica del set-up e delivery del trattamento	34
2.9 Raccolta ed elaborazione dei dati	40
2.10 Risultati	42
2.11 Discussione	47
2.12 Conclusioni	55
Bibliografia e sitografia	57

Abstract

Introduzione:

L'irradiazione craniospinale (CSI) rappresenta una tecnica radioterapica complessa utilizzata principalmente nel trattamento di tumori del sistema nervoso centrale con tendenza alla disseminazione lungo le vie liquorali. L'accuratezza del posizionamento del paziente è fondamentale per garantire una corretta erogazione della dose al volume bersaglio e limitare l'irradiazione dei tessuti sani. Le incertezze di set-up, dovute a differenze tra la posizione pianificata e quella effettiva del paziente durante il trattamento, possono essere compensate attraverso l'utilizzo di sistemi di immobilizzazione e tecniche di radioterapia guidata dalle immagini (IGRT).

Materiali e metodi:

Lo studio ha analizzato le incertezze di set-up in cinque pazienti pediatrici sottoposti a irradiazione craniospinale mediante Tomotherapy presso la S.O.D. di Radioterapia dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria delle Marche. Per ciascuna frazione di trattamento sono stati registrati gli shift di posizionamento lungo i tre assi spaziali: laterale (X), longitudinale (Y) e verticale (Z). A partire da questi dati sono state calcolate la media e la deviazione standard degli spostamenti per ogni paziente. Successivamente sono stati determinati l'errore sistematico (Σ) e l'errore casuale (σ) della popolazione e, applicando la formula di Van Herk, sono stati stimati i margini necessari per l'espansione dal Clinical Target Volume (CTV) al Planning Target Volume (PTV).

Risultati:

I risultati hanno evidenziato errori sistematici pari a 0,40 mm nella direzione laterale, 0,98 mm nella direzione longitudinale e 0,51 mm nella direzione verticale. Gli errori casuali sono risultati pari a 1,58 mm (X), 1,72 mm (Y) e 1,38 mm (Z). L'applicazione

della formula di Van Herk ha portato alla stima di margini CTV-PTV pari a 2,12 mm nella direzione laterale, 3,65 mm nella direzione longitudinale e 2,24 mm nella direzione verticale. La maggiore variabilità osservata lungo l'asse cranio-caudale riflette la complessità del trattamento craniospinale, caratterizzato da volumi longitudinalmente estesi.

Discussione:

Nel complesso, i risultati indicano che l'utilizzo della Tomotherapy associata a imaging giornaliero consente di mantenere le incertezze di posizionamento entro valori contenuti, garantendo una buona riproducibilità del set-up. I margini calcolati risultano inferiori rispetto ai margini clinicamente utilizzati nella pratica radioterapica.

Conclusioni:

I risultati dello studio indicano che l'utilizzo della Tomotherapy associata a imaging giornaliero consente di mantenere le incertezze di set-up entro valori contenuti, garantendo una buona riproducibilità del posizionamento nei trattamenti craniospinali pediatrici. I margini CTV-PTV stimati, essendo inferiori rispetto a quelli comunemente adottati nella pratica clinica, suggeriscono la possibilità di utilizzare espansioni più ridotte mantenendo un'adeguata copertura del volume bersaglio. Tuttavia, una limitazione dello studio è rappresentata dal numero ridotto di pazienti analizzati; ulteriori studi su campioni più ampi potranno confermare e rafforzare i risultati ottenuti.

CAPITOLO 1 - PARTE GENERALE

1.1 Introduzione

L'irradiazione craniospinale (CSI) è una tecnica radioterapica complessa che prevede il trattamento dell'intero asse cerebro-spinale, ovvero encefalo e canale vertebrale. L'obiettivo della CSI è quello di trattare tutti gli spazi in cui la disseminazione del liquido cerebro-spinale (liquor) può provocare depositi tumorali. Per tale motivo è necessario includere l'intero spazio sub-aracnoideo, dal vertice fino alla fine del sacco durale, comprendendo lateralmente le radici dei nervi spinali.

Essa rappresenta una sfida tecnica di alta complessità, per l'estensione e la forma irregolare del volume bersaglio da trattare e per la presenza di numerosi organi critici. La CSI viene utilizzata principalmente per tumori cerebrali pediatrici ad alto rischio di diffusione liquorale (come, ad esempio, il medulloblastoma) e metastasi leptomeningee.

Storicamente venivano utilizzate tecniche 3D conformazionali, che comportavano problemi di giunzione dei campi con rischio di sovradosaggio e sottodosaggio e un complesso set-up di trattamento. Tecniche ad intensità modulata (IMRT), ad intensità modulata volumetrica (VMAT), Tomoterapia e Protoni consentono erogazioni più omogenee e conformate al target, con minor dose agli organi a rischio (OARs) rispetto alla 3D-CRT. La Tomoterapia, utilizzata nel nostro studio, è una tecnica rotazionale, con erogazione ad arco continua e modulata, la scansione è di tipo elicoidale con spostamento del lettino, permette di irradiare volumi estesi fino a 160 cm, senza il problema della giunzione dei campi e consente di ottenere un'alta conformità e omogeneità della dose target.¹

Le incertezze di set-up in radioterapia descrivono le differenze geometriche tra la posizione del paziente prevista in fase di pianificazione e quella effettiva durante il trattamento. Tali incertezze vengono compensate mediante l'introduzione di margini di espansione. Esse si distinguono in errori sistematici ed errori casuali e possono essere ridotte tramite l'impiego di sistemi di immobilizzazione e di tecniche di radioterapia guidata dalle immagini (IGRT).

L'allineamento del paziente in radioterapia è una procedura di elevata precisione, indispensabile per assicurare che l'erogazione della dose avvenga in modo accurato sul volume tumorale, preservando al contempo i tessuti sani circostanti.

In questo studio sono state valutate le incertezze di set-up in cinque pazienti pediatrici sottoposti a irradiazione cranio-spinale mediante Tomotherapy. A tal fine sono stati analizzati gli shift giornalieri registrati per ciascuna seduta di trattamento, dai quali sono stati calcolati l'errore sistematico e l'errore casuale di posizionamento. Successivamente, applicando la formula di Van Herk, è stato determinato il margine da applicare al Clinical Target Volume (CTV) per ottenere il Planning Target Volume (PTV), al fine di garantire un'adeguata copertura del volume bersaglio durante il trattamento.

1.2 Irradiazione cranio-spinale e patologie trattate

L'irradiazione cranio-spinale (CSI) è una tecnica di radioterapia utilizzata nel trattamento di specifiche neoplasie del sistema nervoso centrale caratterizzate da una spiccata tendenza alla disseminazione lungo le vie liquorali.² Tale metodica prevede l'irradiazione dell'intero asse neuro-assiale, comprendente l'encefalo e il midollo spinale, con l'obiettivo di eradicare eventuali cellule tumorali microscopiche diffuse nel liquido cerebrospinale.

Il trattamento viene pianificato mediante sistemi di immobilizzazione dedicati e imaging di simulazione accurato. La radioterapia è generalmente somministrata in frazioni giornaliere, per una durata complessiva di diverse settimane. Nella maggior parte dei protocolli terapeutici, la CSI è integrata in un approccio multimodale e complesso che comprende la resezione chirurgica del tumore primitivo e la chemioterapia. È spesso previsto un boost di dose localizzato sulla sede del tumore primario o su eventuali residui di malattia.³

La CSI trova indicazione principalmente nei tumori primitivi del sistema nervoso centrale ad alto rischio di diffusione leptomeningea. Tra questi, il medulloblastoma rappresenta l'indicazione più frequente e storicamente consolidata. Altre indicazioni includono alcuni tumori embrionali, specifici sottotipi di ependimoma e, in casi selezionati, la carcinosi leptomeningea. Sebbene l'utilizzo sia più comune in ambito pediatrico, l'irradiazione cranio-spinale può essere indicata anche nella popolazione adulta in base alle caratteristiche biologiche e cliniche della neoplasia.⁴

Nel presente studio verrà condotta un'analisi su pazienti affetti da medulloblastoma, ependimoma e germinoma, ovvero tre tipologie di tumori che vengono trattate, oltre che con la chirurgia e la chemioterapia, proprio con l'irradiazione cranio-spinale.⁵

Il medulloblastoma rappresenta il più frequente tumore embrionale maligno del sistema nervoso centrale. Esso insorge prevalentemente nella fossa cranica posteriore, con localizzazione tipica a livello del quarto ventricolo ed è caratterizzato istologicamente dalla presenza di cellule piccole, rotonde e scarsamente differenziate. Il medulloblastoma costituisce circa il 15–20% di tutte le neoplasie cerebrali pediatriche. L'età mediana alla diagnosi è approssimativamente di 7 anni; tuttavia, tale neoplasia può manifestarsi lungo tutto l'arco della vita, sebbene con incidenza significativamente inferiore nella popolazione adulta. ⁶

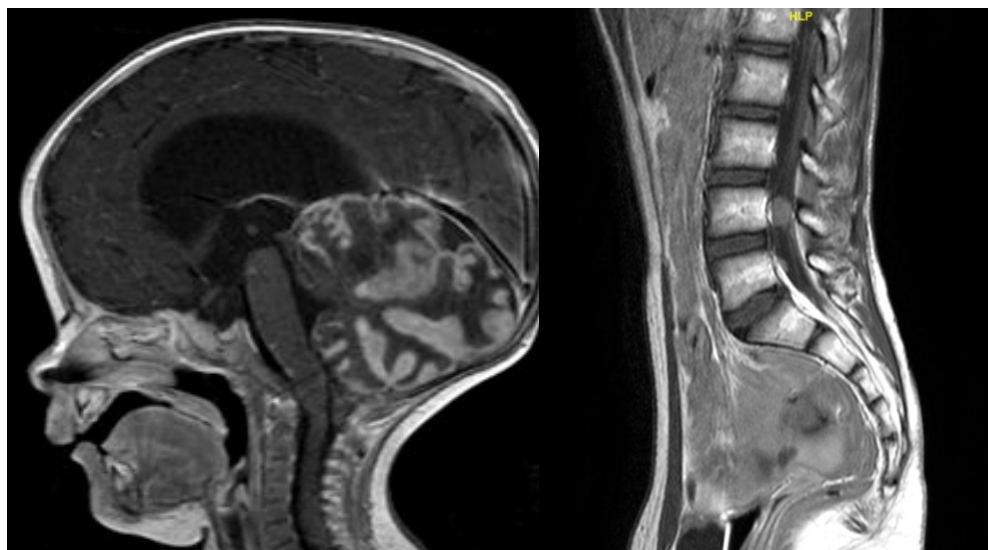


Figura 1: Immagine di RM encefalo e rachide in pz affetto da medulloblastoma

La presentazione clinica è comunemente caratterizzata da cefalea, nausea, vomito e disturbi della coordinazione, attribuibili all'effetto massa esercitato dalla neoplasia e alla conseguente alterazione del flusso del liquido cerebrospinale. La resezione chirurgica rappresenta il trattamento di prima linea nella gestione iniziale del medulloblastoma. Oltre a permettere la definizione diagnostica istopatologica, l'intervento ha un ruolo fondamentale nella decompressione delle strutture della fossa cranica posteriore, in particolare del tronco encefalico, contribuendo nella

maggioranza dei casi alla risoluzione dell'idrocefalo ostruttivo frequentemente presente alla diagnosi.⁷ La radioterapia costituisce un elemento imprescindibile nella gestione terapeutica dei pazienti pediatrici di età superiore ai 3–5 anni affetti da medulloblastoma. In particolare, la radioterapia cranio-spinale post-operatoria (CSI) rappresenta il pilastro del trattamento ad intento curativo e continua a configurarsi come la tecnica radioterapica di riferimento, nonostante i significativi avanzamenti ottenuti in ambito neurochirurgico e nelle terapie sistemiche. L'adozione di un approccio multidisciplinare integrato ha consentito un significativo miglioramento della prognosi, con tassi di sopravvivenza a lungo termine superiori all'80% nei pazienti a rischio standard e fino al 70% nei pazienti ad alto rischio. La chemioterapia costituisce un'importante componente del trattamento multimodale del medulloblastoma, in associazione alla resezione chirurgica e alla radioterapia. Nei pazienti di età molto precoce, nei quali l'impiego della radioterapia è generalmente evitato a causa del rischio di severe sequele neurocognitive, la chemioterapia assume il ruolo di principale trattamento adiuvante non chirurgico. La chemioterapia può essere impiegata secondo differenti modalità temporali, includendo la somministrazione pre-radioterapica, concomitante alla radioterapia o come terapia di consolidamento post-radioterapica.⁸

L'ependimoma costituisce il terzo tumore primitivo del sistema nervoso centrale più comune in età pediatrica, rappresentando approssimativamente il 10% delle neoplasie cerebrali e oltre il 20% dei tumori del midollo spinale nei bambini.⁹ La diagnosi di ependimoma si concentra prevalentemente nei primi anni di vita, con un picco di incidenza tra 0 e 4 anni, e presenta una lieve prevalenza nel sesso maschile. L'incidenza complessiva stimata è pari a 0,26 casi per 100.000 bambini nella fascia di età compresa tra 0 e 14 anni.¹⁰ Sebbene gli ependimomi abbiano la potenzialità di disseminarsi lungo l'asse del sistema nervoso centrale, la disseminazione leptomeningea rappresenta un evento relativamente infrequente, essendo

documentata in meno del 15% dei casi, sulla base di evidenze radiologiche o citologiche del liquido cerebrospinale ¹¹. Il trattamento dell'ependimoma si fonda principalmente sulla resezione chirurgica e sulla radioterapia, che costituiscono attualmente le principali strategie terapeutiche. La chemioterapia viene generalmente utilizzata, in associazione alla radioterapia, in caso di residuo macroscopico non radicalizzabile. Numerosi studi hanno storicamente dimostrato come l'estensione della resezione chirurgica rappresenti uno dei più importanti fattori prognostici, con risultati clinici significativamente migliori nei pazienti sottoposti a resezione totale macroscopica rispetto a quelli con resezione parziale o incompleta. ¹²

Il germinoma è una neoplasia maligna del sistema nervoso centrale appartenente al gruppo dei tumori a cellule germinali, derivante da cellule germinali primordiali ectopiche. ¹³ Tali tumori si localizzano tipicamente lungo le strutture della linea mediana, con maggiore frequenza nella regione pineale e nella regione sovrasellare.

Il germinoma è caratterizzato da una elevata radiosensibilità e chemiosensibilità, che si traducono in una prognosi generalmente più favorevole rispetto ad altre neoplasie cerebrali maligne.¹⁴ Colpisce prevalentemente pazienti in età pediatrica e adolescenziale e può manifestarsi clinicamente con idrocefalo, disturbi visivi e alterazioni endocrine, in relazione alla sede di insorgenza.

Il trattamento si basa sulla combinazione di chemioterapia e radioterapia, con strategie terapeutiche mirate alla riduzione delle dosi e dei volumi irradiati al fine di limitare la tossicità a lungo termine. In presenza di disseminazione leptomeningeale, può essere indicata l'irradiazione cranio-spinale.¹⁵

1.3 La Tomoterapia

La tomoterapia è una modalità di erogazione della radioterapia conformazionale ad intensità modulata (IMRT) che offre diversi vantaggi, particolarmente per bersagli estesi e complessi come l'asse cranio-spinale. Essa consente l'erogazione della dose di radiazioni secondo una geometria elicoidale, permettendo un'elevata conformità della distribuzione della dose al volume bersaglio e una significativa riduzione dell'esposizione dei tessuti sani circostanti.¹⁶



Figura 2: Posizionamento in Tomotherapy presso la SOD di Radioterapia dell'Azienda Ospedaliero Universitaria delle Marche

La tomoterapia utilizza un acceleratore lineare montato su un gantry rotante ed un fascio a ventaglio di 6MV che eroga radiazione in modo elicoidale ruotando continuamente di 360° attorno al paziente e contemporaneamente il lettino trasla longitudinalmente.¹⁷ L'intensità del fascio è modulata tramite un collimatore multilamellare binario, che consente un controllo dinamico e preciso della dose.

Prima di ogni seduta viene eseguita una TC a megavoltaggio (Megavoltage Computed Tomography), una tecnica di imaging con cui si acquisiscono immagini TC volumetriche del paziente direttamente sul lettino di trattamento, immediatamente prima dell'erogazione del trattamento, utilizzata per verificare e correggere eventuali variazioni di posizionamento del paziente e di anatomia interna. Infatti, uno degli elementi distintivi della tomoterapia è l'integrazione sistematica della radioterapia guidata dalle immagini (IGRT). L'acquisizione quotidiana delle immagini MVCT consente il confronto diretto con la TC di pianificazione e l'applicazione di correzioni traslazionali e rotazionali, garantendo una maggiore accuratezza nel trattamento di tumori soggetti a variazioni di posizione o volume. Questa caratteristica permette di ridurre i margini di sicurezza tra CTV (Clinical Target Volume) e PTV (Planning Target Volume).

I principali vantaggi della tomoterapia includono l'elevata conformità della dose, la riduzione della dose agli organi a rischio (come ad esempio tronco encefalico, midollo, vie ottiche, coclee, tiroide, vescica, ovaie e testicoli), una maggior uniformità su volumi complessi o irregolari ed infine la possibilità di trattare volumi molto estesi senza giunzioni di campo.

La CSI rappresenta una delle tecniche più complesse, in quanto riguarda volumi estesi e irregolari, situazioni in cui l'omogeneità di trattamento è cruciale per evitare sotto-dosaggi e sovra-dosaggi, che impattano sull'esito clinico e sulla tossicità. Le tecniche convenzionali moderne (3DCRT, IMRT e VMAT) richiedono campi multipli e giunzioni, con possibili aree di dose non uniformate. La tomoterapia elicoidale semplifica la pianificazione, elimina le giunzioni di campo e offre una dose omogenea, riducendo i rischi di tossicità.

CAPITOLO 2 – PARTE SPERIMENTALE

2.1 Obiettivi dello studio

Il presente lavoro di tesi ha avuto come obiettivo principale l'analisi delle incertezze di set-up nei trattamenti cranio-spinali eseguiti mediante Tomotherapy presso la Struttura Operativa Dipartimentale di Radioterapia dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria delle Marche di Ancona. In particolare, lo studio si è concentrato sulla valutazione delle variazioni di posizionamento del paziente durante le diverse sedute di trattamento, al fine di quantificare le possibili variazioni tra la posizione pianificata e quella effettivamente assunta dal paziente al momento dell'erogazione della dose.

Un ulteriore obiettivo dello studio è stato quello di analizzare tali incertezze per stimare e proporre margini adeguati da applicare al Clinical Target Volume (CTV), con lo scopo di definire un Planning Target Volume (PTV) in grado di compensare le imprecisioni di posizionamento e garantire una corretta copertura dosimetrica del volume bersaglio, mantenendo al contempo un'adeguata protezione dei tessuti sani circostanti.

2.2 Materiali e metodi

I dati raccolti in questo studio sono relativi a 5 pazienti pediatriche che sono stati sottoposti ad irradiazione cranio-spinale presso la S.O.D. di Radioterapia dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria delle Marche di Ancona dall'anno 2019 all'anno 2025. La seguente tabella descrive le caratteristiche dei pazienti:

Paziente	Età	Patologia
1	13 anni	Medulloblastoma recidivo
2	9 anni	Medulloblastoma
3	9 anni	Germinoma
4	6 anni	Ependimoma recidivo
5	5 anni	Medulloblastoma

Tabella 1: caratteristiche dei pazienti

2.3 Prima visita radioterapica

Tutti i casi vengono discussi collegialmente nell'ambito di un gruppo multidisciplinare, comprendente l'oncoematologo pediatra, il neurochirurgo, il neuroradiologo, il radioterapista oncologo e il neuropsichiatra infantile, al fine di definire il miglior percorso diagnostico-terapeutico.

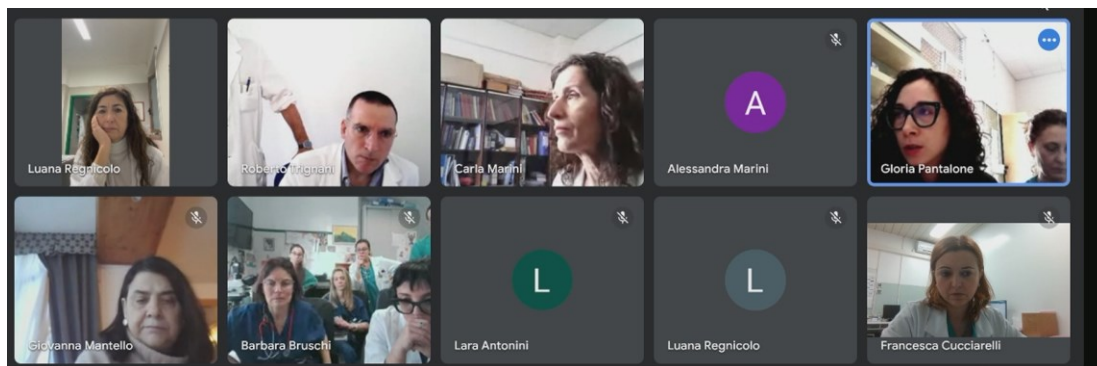


Figura 3: Riunione multidisciplinare

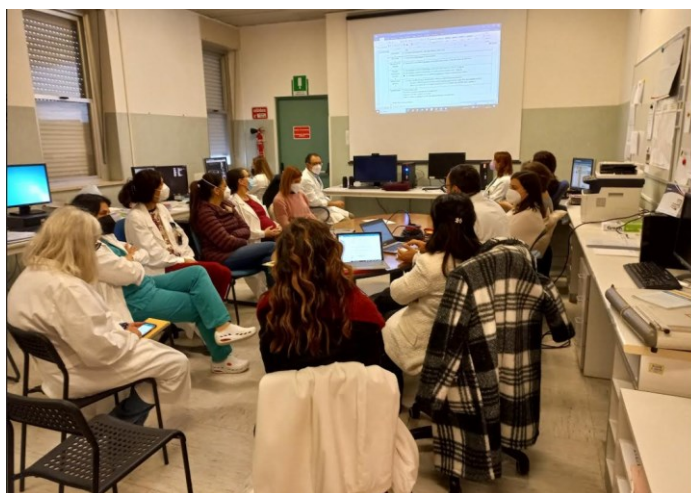


Figura 4: Riunione multidisciplinare

La prima fase del percorso radioterapico prevede l'esecuzione della prima visita radioterapica, che rappresenta un momento fondamentale di valutazione clinica e informazione del paziente e dei familiari. Durante tale visita si effettua un colloquio approfondito con i genitori del paziente, finalizzato alla raccolta dell'anamnesi e alla condivisione delle informazioni relative al trattamento. In questa sede, il Medico Radioterapista Oncologo prende visione della documentazione clinica disponibile, comprendente referti diagnostici, esami strumentali e precedenti trattamenti effettuati, valutandone l'appropriatezza ai fini dell'indicazione radioterapica.

Il medico illustra in modo dettagliato le indicazioni al trattamento radioterapico, gli obiettivi terapeutici e i potenziali benefici attesi, nonché le diverse fasi del percorso radioterapico, dalla pianificazione al trattamento vero e proprio. Vengono inoltre spiegati i possibili effetti collaterali acuti e tardivi e vengono forniti consigli pratici volti a favorire una migliore tollerabilità del trattamento.

Nel corso della visita viene infine eseguita la valutazione clinica del paziente. Al termine della prima visita viene fatta firmare ai genitori del paziente l'informativa al trattamento mentre il consenso informato definitivo viene acquisito il giorno di inizio della radioterapia.

2.4 Sistemi di immobilizzazione e TC di centraggio

Nel paziente pediatrico, nella stessa giornata della prima visita radioterapica viene acquisita la TC di centraggio, fondamentale per la successiva fase di pianificazione del trattamento. In base all'età del paziente e al grado di collaborazione, l'esame viene effettuato con il bambino in stato di veglia oppure in sedazione. Nei casi in cui si renda necessaria la sedazione, deve essere presente anche l'anestesista pediatrico e l'infermiere dell'anestesia pediatrica, al fine di consentire l'esecuzione dell'esame.

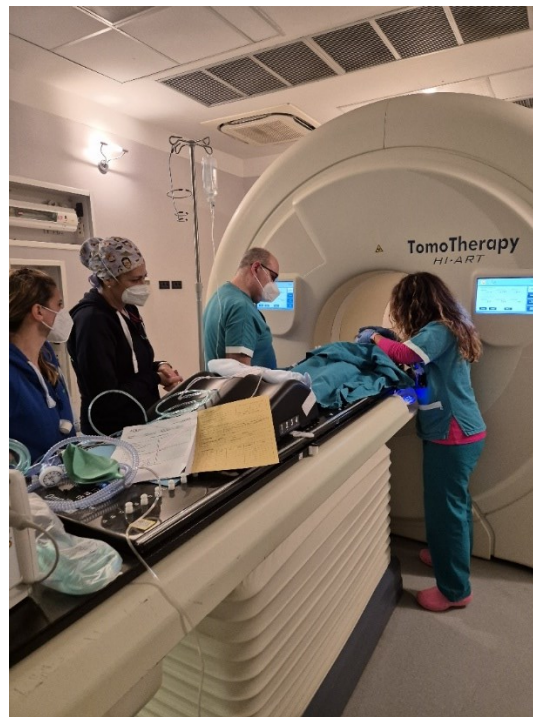


Figura 5: Collaborazione e coordinazione tra le varie figure professionali

Al fine di garantire un corretto e riproducibile posizionamento del paziente in ciascuna seduta di trattamento, viene definito uno specifico set-up mediante l'utilizzo di appositi sistemi di immobilizzazione.

Nel contesto della radioterapia, il termine *set-up* indica l'insieme delle modalità di posizionamento del paziente e delle procedure adottate per garantire la corretta e

riproducibile collocazione dello stesso in ciascuna seduta di trattamento. Il set-up comprende la definizione della posizione del paziente, l'utilizzo di sistemi di immobilizzazione dedicati, l'individuazione di riferimenti anatomici e cutanei e le modalità di allineamento con il sistema di riferimento dell'apparecchiatura radioterapica. L'obiettivo del set-up è assicurare un'elevata accuratezza nell'erogazione della dose al volume bersaglio, minimizzando al contempo l'esposizione dei tessuti sani circostanti.

La tomografia computerizzata in uso presso la S.O.D. di Radioterapia dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria delle Marche è il modello Aquilion Large Bore della Toshiba Medical System a 16 strati.



Figura 6: TC di centraggio modello Toshiba

Il protocollo di acquisizione dedicato alla *Cranio-Spinal Irradiation* (CSI) prevede l'esecuzione di una scansione preliminare (*scout*) in proiezione antero-posteriore (AP) e latero-laterale (LL) dell'intero tratto cranio-spinale, effettuata in un'unica acquisizione. I parametri di scansione includono una tensione al tubo di 120 kilovolt (kV) e una corrente di 100 milliampere (mA).

La *display field of view* (D-FOV) è impostata a 40 cm, con una matrice di ricostruzione pari a 512×512 . L'acquisizione avviene con un tempo di rotazione di 0,75 secondi.

I parametri di acquisizione includono una tensione di 120 kV ed una corrente del tubo radiogeno di 40 mA. Le immagini vengono ricostruite con uno spessore di fetta di 3 mm e un intervallo di ricostruzione di 3 mm, utilizzando un algoritmo di ricostruzione standard.

Questa tipologia di tomografo computerizzato è caratterizzata da un gantry con diametro di 90 cm, configurazione necessaria per includere l'intero profilo della paziente nella posizione di trattamento, comprensivo dei sistemi di immobilizzazione personalizzati. L'apparecchiatura è inoltre dotata di un lettino rigido in fibra di carbonio, indicizzato e provvisto di appositi alloggiamenti per il fissaggio dei dispositivi di immobilizzazione. Tale configurazione consente di garantire un'elevata riproducibilità del posizionamento durante il trattamento in bunker, dove sono presenti un lettino rigido indicizzato e sistemi di immobilizzazione equivalenti.



Figura 7: Tavola indicizzata Omniboard

I pazienti inclusi nello studio sono stati posizionati in decubito supino su una tavola di carbonio indicizzata, chiamata Omniboard dotata di appositi punti di aggancio.

Per l'immobilizzazione del distretto encefalico è stata utilizzata una maschera termoplastica, integrata con un'apposita base pediatrica. La maschera, all'inizio rigida, viene immersa in un'apposita vasca, contenente acqua alla temperatura di 68°-70° C (154.4° - 158° F) per circa 2-4 minuti, in questo modo si ammorbidisce e viene modellata a prendere la forma del viso del paziente.

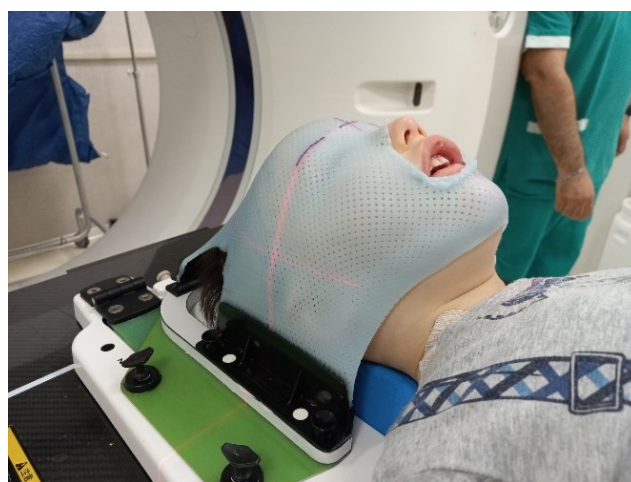


Figura 8: Maschera termoplastica

La maschera viene fissata all'Omniboard tramite appositi punti di aggancio al fine di garantire un'elevata stabilità e riproducibilità della posizione della testa e delle spalle durante le procedure di imaging e di trattamento. In un caso è stato alloggiato sopra il supporto per la testa un accuform, un cuscino di immobilizzazione monouso personalizzato contenente perle con resina che si indurisce con l'acqua formando uno stampo personalizzato e confortevole, migliorando la stabilità del paziente e garantendo un posizionamento riproducibile e accurato durante tutte le sessioni di trattamento. L'accuform è stato, inoltre, utilizzato in altri due casi per immobilizzare le gambe e i piedi dei piccoli pazienti in maniera estremamente precisa e confortevole.

In un caso è stata utilizzata la maschera Radius DSPS™ (Double Shell Positioning System) costituita da un supporto in carbonio al quale vengono agganciati due fogli di materiale termoplastico, uno per l'immobilizzazione dell'area facciale e uno per l'immobilizzazione dell'area occipitale. Il supporto in carbonio ha uno spessore di 0,2 cm, ultraleggero, a struttura aperta in modo da consentire al TSRM di avere massima accessibilità in ogni punto durante il modellamento della maschera occipitale. Per ottenere massima stabilità e rigidità, il supporto è prodotto con speciali fibre di carbonio che conferiscono proprietà dosimetriche ideali.

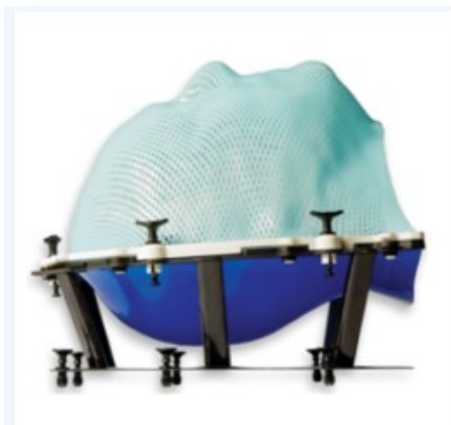


Figura 9: Maschera Radius DSPS™ (Double Shell Positioning System)

Per l'immobilizzazione del resto del corpo, in un caso è stato utilizzato il sistema Vac-Lok, un dispositivo di immobilizzazione personalizzato che utilizza una tecnologia a vuoto per formare un calco personalizzato del profilo corporeo del paziente. L'aria viene estratta tramite una pompa, facendo aderire il cuscino al paziente, creando uno stampo che si mantiene per l'intero ciclo di trattamento. Tale sistema contribuisce a ridurre i movimenti involontari e a garantire un'elevata accuratezza nel riposizionamento inter-frazione.



Figura 10: Sistema Vac-lock

Il vac-lock è stato utilizzato in un altro caso per immobilizzare le gambe e i piedi di uno dei piccoli pazienti.

La sala TC e l'apparecchiatura tomografica sono dotate di due coppie di sistemi laser: una coppia di laser integrati nella TC, che identificano l'isocentro della macchina, e una coppia di laser esterni mobili, fissati alle pareti della sala e presenti anche all'interno del bunker di trattamento. Tali sistemi laser vengono utilizzati per il centraggio del paziente.

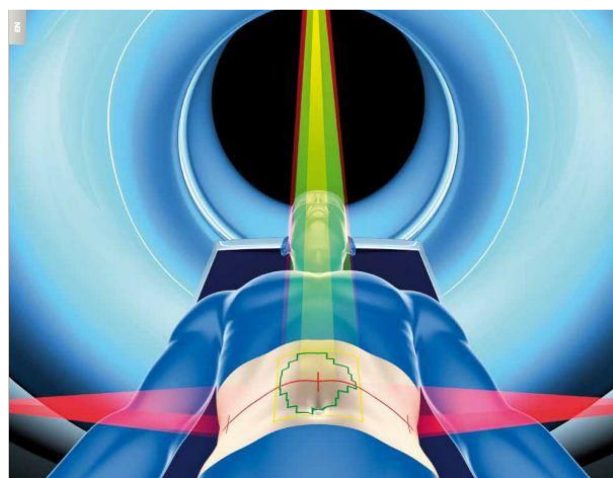
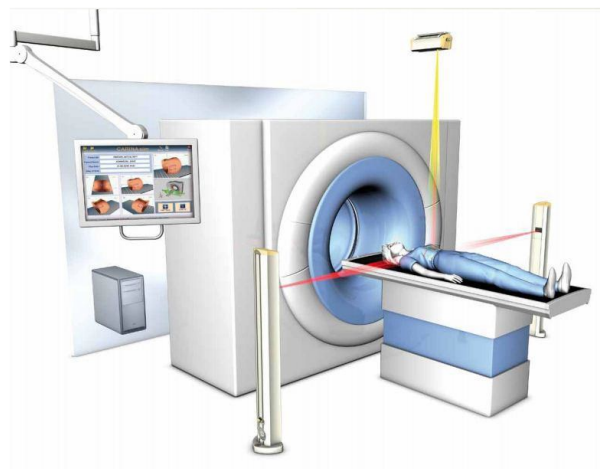


Figura 11: Laser mobili in TC di centraggio

Durante la TC di centraggio vengono individuati tre punti di riferimento sulla maschera di immobilizzazione, tre punti di riferimento a livello toracico e ulteriori tre punti a livello pelvico al fine di garantire un corretto e riproducibile set-up dell'intero canale midollare. Lo zero di riferimento della TC (0 TC) è quello toracico, in cui viene collocato un reperi metallico; ulteriori due reperi metallici vengono collocati in corrispondenza del piano frontale mediano, con il supporto dei sistemi laser a parete.

Per ciascun paziente viene compilato un foglio di simulazione, nel quale sono dettagliatamente documentati tutti i sistemi di immobilizzazione utilizzati. A tale documentazione vengono allegati immagini fotografiche del set-up, al fine di

garantire la massima riproducibilità del posizionamento tra la TC di centraggio e il trattamento in bunker, nonché durante l'intera durata del percorso terapeutico.

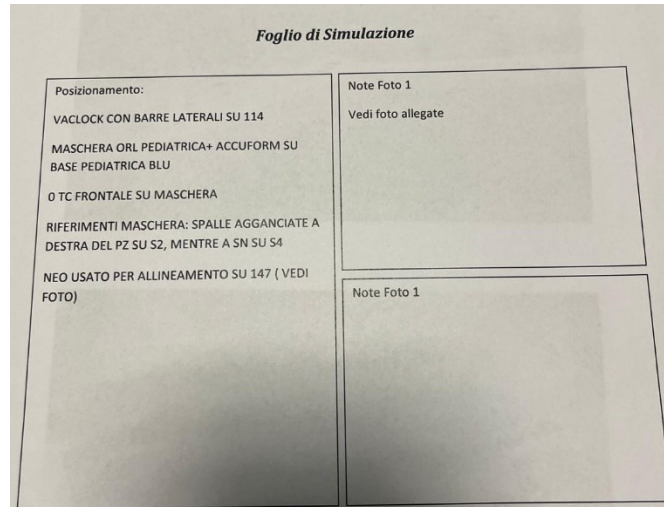


Figura 12: Esempio di un foglio di simulazione

I pazienti inclusi nel presente studio sono stati immobilizzati secondo le modalità descritte di seguito. I dati relativi alle procedure di immobilizzazione sono stati ricavati dai fogli di simulazione conservati nella cartella clinica di ciascun paziente:

Paziente 1
Tavola indicizzata Omniboard
Braccia lungo il corpo
Sistema Vaclock per immobilizzazione di tutto il corpo con barre laterali
Maschera con base specifica pediatrica
Accuform modellato su base pediatrica
0 TC frontale sulla maschera
Reperi di allineamento su torace e addome

Tabella 2: Posizionamento pz.1

Paziente 2
Tavola indicizzata Omniboard
Braccia lungo il corpo
Maschera con base specifica pediatrica
Kneefix per le ginocchia e spessore sotto le gambe a battuta sul kneefix
0 TC su maschera
Reperi di allineamento su torace e addome

Tabella 3: Posizionamento pz.2

Paziente 3
Tavola indicizzata Omniboard
Braccia lungo il corpo
Maschera con base specifica pediatrica
Sistema Vaclock utilizzato per immobilizzare caviglie e piedi
0 TC su maschera
Reperi di allineamento su torace e addome

Tabella 4: Posizionamento pz.3

Paziente 4
Tavola indicizzata Omniboard
Braccia lungo il corpo
Maschera con base specifica pediatrica
Accuform utilizzato per immobilizzare caviglie e piedi, a battuta sul kneefix
0 TC sul torace
Reperi di allineamento su maschera e addome

Tabella 5: Posizionamento pz. 4

Paziente 5
Tavola indicizzata Omniboard
Braccia lungo il corpo
Maschera con base specifica pediatrica
Accuform utilizzato per immobilizzare caviglie e piedi, a battuta sul kneefix
0 TC sul torace
Reperi di allineamento su maschera e addome

Tabella 6: Posizionamento pz.5

2.5 Contornazione dei volumi di trattamento e prescrizione della dose

Per la realizzazione del piano di trattamento, il Medico Radioterapista Oncologo delinea, sulle immagini TC, i volumi bersaglio e individua gli organi a rischio adiacenti. Tale fase è definita *contouring* e rappresenta un passaggio fondamentale per garantire la precisione e la sicurezza del trattamento radioterapico.

Secondo gli standard definiti dall'International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU), in particolare nei rapporti 50, 62, 83 e 91¹⁸, i volumi radioterapici sono definiti al fine di garantire la massima precisione nell'erogazione della dose. Il GTV (Gross Tumor Volume) corrisponde alla massa neoplastica visibile, definita in base alla dimensione e alla localizzazione del tumore. Il CTV (Clinical Target Volume) rappresenta il volume tissutale che comprende il GTV e le eventuali estensioni subcliniche della malattia. Il PTV (Planning Target Volume) è il volume che tiene conto delle possibili variazioni geometriche e dei movimenti del paziente, aggiungendo al CTV un margine di sicurezza per assicurare una copertura adeguata del target durante il trattamento.

Negli ultimi casi trattati, per il contouring degli organi a rischio (OAR) ci si è avvalsi, qualora possibile, di un sistema di intelligenza artificiale denominato *Limbus*, in grado di delineare automaticamente gli OAR per tutti i distretti corporei, ovvero encefalo, collo, torace, addome e pelvi. Non essendo presente ancora un pacchetto dedicato all'irradiazione cranio-spinale, è stato preso di base il pacchetto encefalo e poi sono stati aggiunti manualmente tutti gli organi a rischio dei vari distretti. Non sempre il sistema, a causa dell'elevato numero di immagini e di organi a rischio, è riuscito a delinearli tutti. Tuttavia, nei casi in cui è stato possibile, il sistema di autocontouring ha aiutato a ridurre le tempistiche della contornazione. Le strutture generate da *Limbus* sono state comunque sempre riviste e corrette dal Medico Radioterapista Oncologo.

Il processo di contornazione inizia con l'importazione nel Treatment Planning System (TPS) della TC di centraggio, completa delle strutture contornate da *Limbus*. Successivamente viene importata la risonanza magnetica pre-operatoria e post-operatoria, che vengono entrambe co-registrate con la TC di centraggio.

Si passa quindi alla delineazione del CTV encefalo, ovvero il CTV *brain*, che include l'encefalo in toto, le meningi, la lamina cribrosa e la base cranica, con le emergenze dei nervi cranici.

Successivamente viene definito il CTV midollo o CTV *spine*, comprendente il canale midollare con le radici spinali, includendo la cauda equina ed estendendosi da C1 a S3.

Infine, si applica un'espansione per ottenere i PTV: 3 mm per il PTV brain e 6 mm per il PTV spine; i due PTV poi si uniscono ottenendo un PTV unico, rappresentante il PTV craniospinale (PTV CSI).

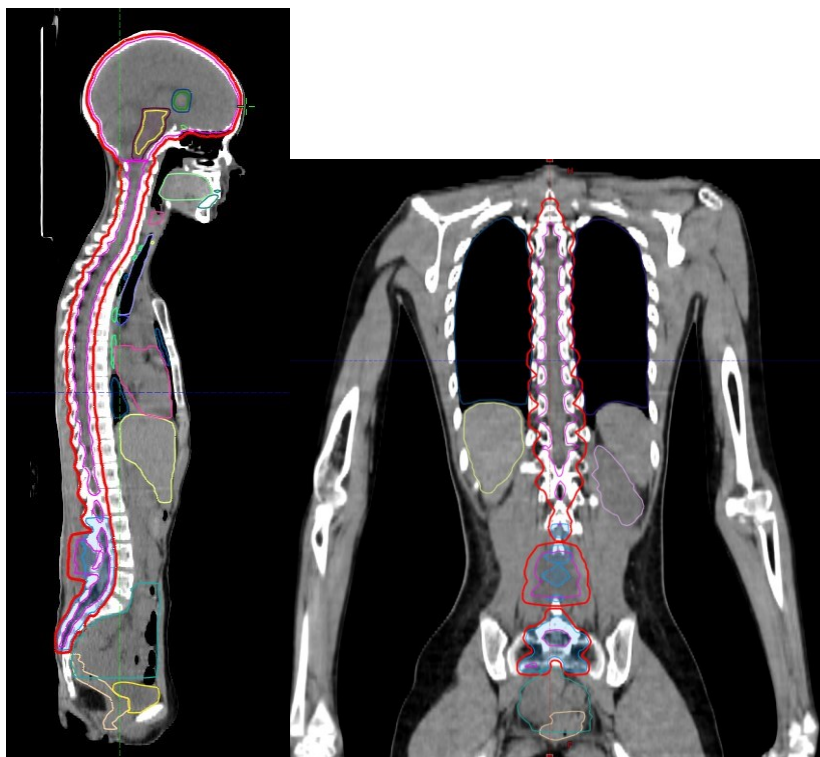


Figura 13: Contornazione dei volumi di trattamento: CTV CSI (in magenta), PTV CSI (in rosso) e organi a rischio

Nella seconda fase, di delineazione del boost, la RM pre-operatoria viene utilizzata per delineare il GTV pre-operatorio, cioè l'estensione iniziale di malattia, prima dell'intervento chirurgico. La RM post-operatoria, invece, viene utilizzata per delineare con estrema precisione la cavità chirurgica o letto operatorio, che rappresenta il GTV post-operatorio. In alcuni casi è necessario richiedere un'ulteriore RM più a ridosso dell'inizio della Radioterapia, perché la cavità chirurgica si può modificare nel tempo. Il GTV della cavità chirurgica deve comprendere tutti gli iniziali punti di contatto della malattia. Dal GTV viene data un'espansione di 0,5 – 1 cm per ottenere il CTV cavità chirurgica e al CTV viene attribuito un ulteriore margine di 3 mm per ottenere il PTV boost. Nei casi di medulloblastoma recidivato ed ependimoma recidivato, il boost è stato effettuato sulle sedi di recidiva.

Infine, viene effettuata la prescrizione della dose con cui il Medico Radioterapista Oncologo stabilisce quanta radiazione deve essere somministrata, a quale volume e con quali modalità.

La prescrizione della dose deve riportare i seguenti fattori:

- La dose totale prescritta, espressa in Gray (Gy), che rappresenta la quantità complessiva di radiazione da erogare al volume bersaglio nell'intero ciclo terapeutico.
- La dose per frazione, ovvero la quantità di dose somministrata in ciascuna seduta di trattamento.
- Il numero complessivo di frazioni, che definisce la suddivisione temporale della dose totale, determinando la durata globale del trattamento.
- Il volume bersaglio di riferimento, generalmente identificato con il Planning Target Volume (PTV).

- I vincoli di dose per gli organi a rischio (OAR), ovvero i limiti dosimetrici stabiliti per le strutture sane circostanti, al fine di minimizzare la probabilità di tossicità acuta e tardiva.

Per i pazienti del nostro studio sono state stabilite le seguenti prescrizioni di dose (espressa in cGy) riportate nella seguente tabella:

PZ.	PATOLOGIA	TRATTAMENTO	DOSE/FR	N. FR	DOSE TOTALE
1	Medulloblastoma recidivato	Asse craniospinale	180 cGy	20	3600 cGy
2	Medulloblastoma	Asse craniospinale	180 cGy	13	2340 cGy
3	Germinoma	Asse craniospinale	160 cGy	15	2400 cGy
4	Ependimoma recidivato	Asse craniospinale	180 cGy	20	3600 cGy
5	Medulloblastoma	Asse craniospinale	180 cGy	13	2340 cGy

Tabella 7: Prescrizione di dose

Di seguito viene riportato il boost relativo ad ogni paziente e la dose totale del trattamento:

PZ.	BOOST	DOSE/FR.	N. FR2	DOSE BOOST	TOT. DOSE TOT. TRATTAMENTO
1	Cauda L3-S3 Lesioni enc.	180 cGy 400 cGy	10 4	1800 cGy 1600 cGy	5400 cGy
2	Letto chirurgico	170 cGy	18	3060 cGy	5400 cGy
3	Lesioni enc., epifisi e sovrasellare	160 cGy	10	1600 cGy	4000 cGy
4	Midollo	180 cGy	2	360 cGy	3960 cGy
5	Letto chirurgico	180 cGy	17	3060 cGy	5400 cGy

Tabella 8: Prescrizione boost e dose totale

2.6 Contornazione degli organi a rischio (OAR)

Uno degli aspetti più critici e complessi nella pianificazione dell'irradiazione craniospinale (CSI) è rappresentato dalla contornazione accurata degli organi a rischio (OAR) e dal rispetto dei limiti di dose. Questi ultimi sono stati identificati dal Pediatric Normal Tissue Effects in the Clinic (PENTEC), un progetto multidisciplinare internazionale che mira a riassumere i rischi di tossicità sui tessuti sani sulla base dei dati dose-volume pubblicati in studi condotti su bambini e adolescenti trattati con radioterapia.¹⁹

Organ	CF Constraint	
	GTVtb within posterior fossa	GTVtb includes the cervical spinal cord
SpinalCord^C1C2	Mandatory: V50.4 Gy < 50% D2% < 53.93 Gy	Mandatory: V54 Gy < 50% D2% < 57.78 Gy
	Optimal: D2% < 52.92 Gy	Optimal: D2% < 56.7 Gy
OpticChiasm	Mandatory: V50.4 Gy < 50% D2% < 54 Gy	

Organ	Optimal Dose
Bone_Mandible	V15 Gy < 50%
Brainstem	V54 Gy < 70%
Cochlea_L/R	D2% < 35 Gy at least for one
Kidney_L/R	D2% < 20 Gy Dmean < 10 Gy V18 Gy < 32%
Lens_L/R	D2% < 10Gy, not limiting
Liver	D2% < 21 Gy V6 Gy < 50% V21Gy < 20%
Lungs	V7 Gy < 50% V18 Gy < 25% V27 Gy < 22%
OpticNrv_L/R	D2% < 45 Gy
Parotid_L/R	V26 Gy < 50%
Testis_L/R	D2% < 0.5 Gy
Bone_Iliac_L/R	ALARA
Breast_L/R	ALARA
GlnD_Thyroid	ALARA
Heart	ALARA
Hippocampus	ALARA

Figura 14: Constraints di dose agli organi a rischio

Gli organi a rischio (OAR, *Organs At Risk*) sono strutture anatomiche sane localizzate in prossimità o all'interno dei volumi bersaglio da irradiare, che ricevono inevitabilmente una certa dose di radiazioni ionizzanti durante il trattamento.

La loro rilevanza clinica è strettamente correlata alla specifica radiosensibilità tissutale e alla relazione dose–effetto, elementi che possono influenzare in modo significativo sia la pianificazione radioterapica sia la definizione della dose prescritta.

Un'accurata identificazione e delimitazione degli OAR costituisce pertanto un passaggio imprescindibile del processo di pianificazione, in quanto consente di ottimizzare la distribuzione della dose, minimizzare il rischio di tossicità e garantire il miglior equilibrio possibile tra efficacia terapeutica e sicurezza del trattamento.

Nel paziente in età pediatrica, la contornazione accurata degli organi a rischio assume un'importanza determinante nell'ambito della pianificazione radioterapica. La corretta identificazione e delimitazione di tali strutture è fondamentale al fine di:

- ridurre l'incidenza e la severità della tossicità acuta e delle complicanze tardive;
- contenere l'impatto della radioterapia sui processi di sviluppo neurocognitivo, endocrino e somatico;
- prevenire danni irreversibili a carico di organi critici;
- garantire un equilibrio ottimale tra efficacia oncologica e qualità di vita a lungo termine.

L'irradiazione craniospinale (CSI) prevede il trattamento dell'intero encefalo e dell'asse spinale fino al sacco durale terminale, configurandosi come una procedura ad ampia estensione anatomica che coinvolge inevitabilmente numerosi tessuti sani. Tale caratteristica rende la tecnica intrinsecamente complessa, poiché richiede un'elevata accuratezza nella definizione sia dei volumi bersaglio sia degli organi a rischio.

Nel contesto pediatrico, questa esigenza risulta ulteriormente accentuata dalla maggiore radiosensibilità dei tessuti in accrescimento e dalla vulnerabilità dei sistemi ancora in fase di maturazione. Pertanto, la precisione nella contornazione degli OAR non rappresenta un semplice requisito tecnico, ma costituisce un elemento essenziale per una pianificazione terapeutica accurata.

La radiosensibilità rappresenta la capacità di un tessuto di manifestare un danno biologico in seguito all'esposizione a radiazioni ionizzanti. Tale caratteristica varia significativamente tra i diversi organi e dipende da fattori quali il tasso di proliferazione cellulare, il grado di differenziazione, la capacità di riparazione del DNA e lo stato funzionale del tessuto.

In ambito radioterapico, e in particolare nella pianificazione dell'irradiazione craniospinale pediatrica, è possibile distinguere gli organi a rischio (OAR) in base al loro grado di radiosensibilità:

- Organi altamente radiosensibili, come occhio (in particolare il cristallino) e gonadi (ovaio e testicolo), nei quali anche dosi relativamente basse possono determinare danni clinicamente rilevanti, talvolta irreversibili, quali cataratta o compromissione della fertilità.
- Organi mediamente radiosensibili, tra cui intestino tenue, cuore e polmoni, che possono sviluppare tossicità acuta o tardiva in relazione alla dose totale, al volume irradiato e al frazionamento.
- Organi relativamente poco radiosensibili, quali ossa, muscoli e grossi vasi, che generalmente tollerano dosi più elevate prima di manifestare effetti clinicamente significativi, pur non essendo esenti da possibili complicanze a lungo termine, soprattutto in età pediatrica.

Secondo il Pediatric Normal Tissue Effects in the Clinic (PENTEC), gli organi a rischio vengono classificati in base al distretto anatomico e al sistema funzionale di appartenenza, al fine di analizzarne in maniera sistematica le relazioni dose–effetto e le possibili tossicità radio-indotte.

Gli OAR nell'irradiazione craniospinale sono i seguenti:

- Distretto testa-collo: tronco encefalico, chiasma, nervi ottici (destro e sinistro), retina (destra e sinistra), cristallino (destro e sinistro), coclea (destra e sinistra), lobo temporale (destro e sinistro), ipotalamo, ippocampo (destro e sinistro), mandibola, parotide (destra e sinistra) e laringe, tiroide, esofago cervicale.
- Torace: esofago toracico, polmone (destro e sinistro), cuore, bronchi e grossi vasi, mammelle (in caso di sesso femminile con ghiandola in fase di sviluppo).

- Addome: fegato, stomaco, duodeno, cavità peritoneale, rene (destro e sinistro), vescica, retto, femore (destro e sinistro), testicoli (se maschio) o ovaie (se femmina).

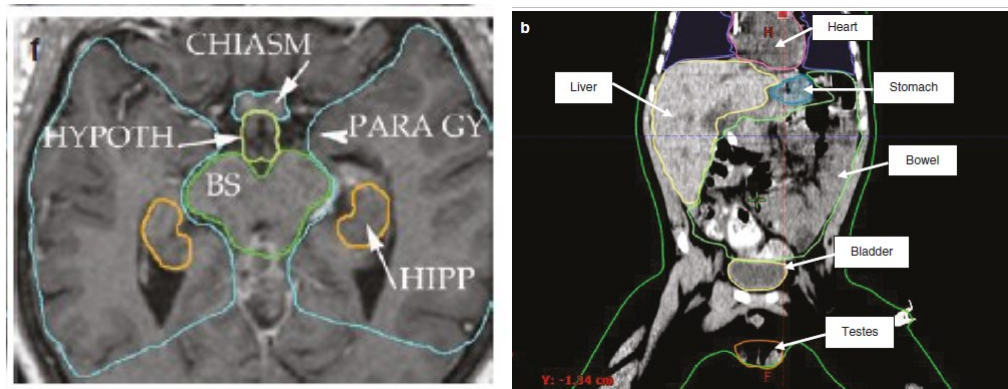


Figura 15: Esempio di contornazione degli organi a rischio-tessuti sani

2.7 Pianificazione del trattamento

Questa fase di Treatment Planning riguarda l'elaborazione dosimetrica del piano di trattamento e rappresenta un processo complesso, gestito e supervisionato principalmente dal fisico sanitario che si avvale del sistema TPS (Treatment Planning System). Essa si conclude con la definizione e la realizzazione della distribuzione di dose più appropriata e ottimale in relazione alle specifiche caratteristiche cliniche e agli obiettivi terapeutici del singolo trattamento.

Sulle immagini TC acquisite, il fisico sanitario procede innanzitutto alla verifica e alla conferma della corretta posizione dell'isocentro, elemento fondamentale per garantire l'accuratezza geometrica del trattamento. Successivamente, definisce la geometria di irradiazione più appropriata in relazione alle caratteristiche del volume bersaglio e degli organi a rischio.

In questa fase vengono stabiliti diversi parametri dosimetrici e geometrici: l'energia di ciascun fascio, gli angoli di incidenza, l'orientamento del collimatore e del lettino di trattamento, la tecnica di irradiazione da adottare, con la relativa disposizione spaziale dei campi.

Il fisico medico, sulla base della prescrizione definita dal radioterapista, determina il contributo dosimetrico di ciascun fascio di radiazione al fine di garantire che la distribuzione di dose risulti quanto più possibile omogenea all'interno del volume tumorale.

A tal fine viene effettuato il calcolo della distribuzione di dose sui volumi anatomici delineati, ricercando un adeguato compromesso tra uniformità della dose all'interno del volume bersaglio, conformità della distribuzione al target e risparmio dosimetrico degli organi a rischio (OAR).

Una volta ottenuta una distribuzione ritenuta clinicamente soddisfacente, si procede alla valutazione dell'istogramma dose-volume (DVH), strumento quantitativo che consente di analizzare il grado di copertura del volume bersaglio e le dosi massime, medie e volumetriche agli organi a rischio.

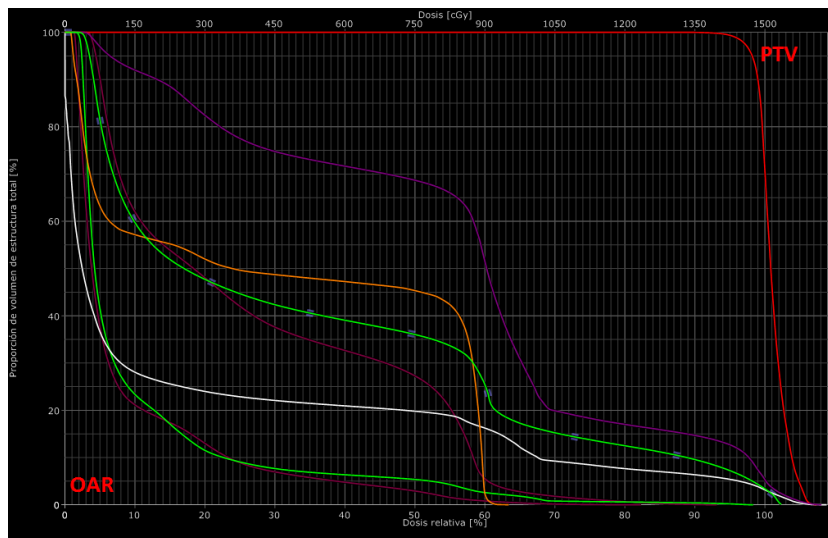


Figura 16: Esempio di DVH

L'accettazione definitiva del piano di trattamento avviene quando i parametri dosimetrici soddisfano la prescrizione del medico radioterapista. Nei trattamenti conformazionali standard, un criterio comunemente adottato prevede che almeno il 95% del volume bersaglio riceva almeno il 95% della dose prescritta ($D_{95\%} \geq 95\%$).

Al termine del processo di calcolo dosimetrico, il Treatment Planning System (TPS) determina per ciascun fascio il numero di Unità Monitor (UM) necessarie per l'erogazione della dose pianificata.

Le Unità Monitor rappresentano il parametro tecnico utilizzato dall'acceleratore lineare per quantificare l'emissione della radiazione e corrispondono alla quantità di radiazione necessaria a erogare una dose unitaria.

2.8 Verifica del set-up e delivery del trattamento

La verifica del set-up e la delivery del trattamento fanno parte dell'ultima fase del percorso radioterapico che consiste nella verifica del posizionamento del paziente e nell'erogazione vera e propria della dose radiante.

La verifica del set-up ha lo scopo di:

- Riprodurre quotidianamente la posizione del paziente definita in fase di simulazione.
- Ridurre gli errori sistematici e casuali.
- Consentire l'applicazione di eventuali correzioni prima dell'erogazione della dose.

Come prima cosa, il TSRM posiziona il paziente sul lettino, verificando che il posizionamento sia esattamente quello stabilito durante la fase di simulazione. Particolare attenzione viene posta alla corretta applicazione dei sistemi di immobilizzazione, al fine di garantire la massima riproducibilità del set-up.

Per assicurare l'accuratezza del posizionamento ed evitare possibili errori, il TSRM fa riferimento alle informazioni riportate nella scheda di simulazione, compilata durante l'acquisizione della TC di centraggio, nella quale sono annotate le indicazioni relative al posizionamento del paziente e ai dispositivi di immobilizzazione impiegati.

Per effettuare la centratura sul lettino radioterapico è necessario far coincidere i tatuaggi cutanei di allineamento con i laser fissati alle pareti. Successivamente vengono applicati gli spostamenti del lettino, necessari per individuare con precisione l'isocentro dosimetrico.

Una volta completate le correzioni di posizionamento, il TSRM si posiziona alla consolle di comando per procedere con l'acquisizione dell'IGRT giornaliera, indispensabile per verificare ulteriormente l'accuratezza del set-up prima dell'inizio dell'erogazione della dose.

La MVCT è la metodica di imaging tomografico volumetrico, disponibile in Tomotherapy, che impiega radiazioni ad alta energia.

Tale metodica consente l'acquisizione di immagini tridimensionali del paziente e permette di utilizzare l'IGRT (Image Guided Radiotherapy) per verificare il corretto posizionamento del paziente.

Fino al 2024, nella SOD di Radioterapia dell'Azienda Ospedaliero Universitaria delle Marche, per la verifica del set-up nell'irradiazione craniospinale, il protocollo prevedeva un doppio controllo, ovvero l'acquisizione di 2 MVCT: una prima acquisizione a livello encefalico e una seconda a livello sacrale. Dopo la prima

acquisizione a livello encefalico, venivano annotati gli shift ottenuti, veniva quindi effettuata la seconda acquisizione sul sacro e venivano riportati gli spostamenti ottenuti sull'encefalo. Una volta verificata la correttezza, gli shift venivano applicati con spostamento del lettino di trattamento. In caso di minime incongruenze tra le due verifiche, si procedeva agli aggiustamenti necessari, mentre, in caso di differenze più significative, si procedeva con il riposizionamento del paziente e la riacquisizione delle immagini.

Dal 2025, invece, viene effettuata un'unica MVCT estesa all'intero volume craniospinale includendo in un'unica acquisizione tutto l'asse encefalo-midollare. L'adozione della MVCT estesa ha evidenziato una maggiore affidabilità nella correzione degli shift e una potenziale riduzione delle incertezze geometriche, aspetto particolarmente rilevante nei trattamenti craniospinali, caratterizzati da volumi longitudinalmente molto estesi.

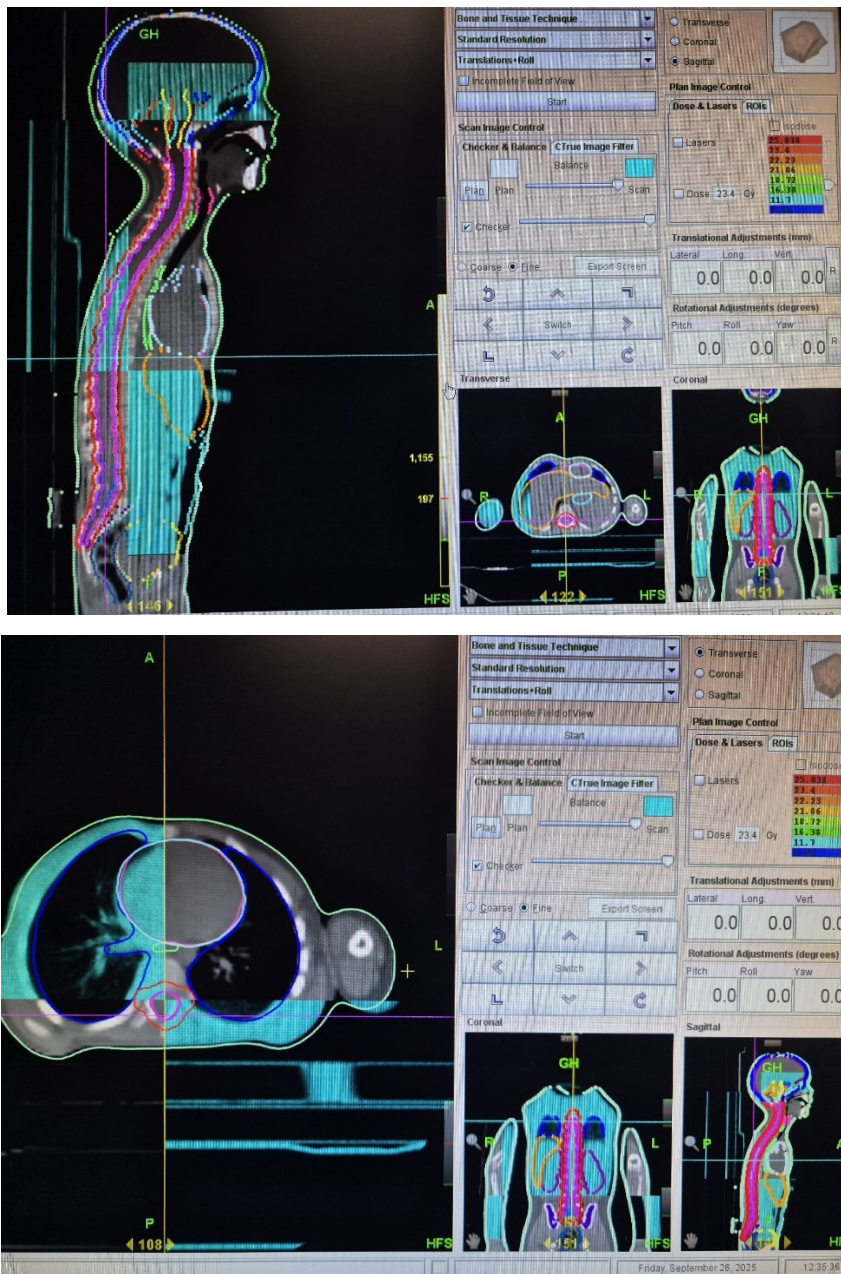


Figura 17: Esempio di MVCT estesa

Il boost rappresenta la somministrazione di una dose aggiuntiva ad un volume più limitato, quello a maggior rischio di recidiva. In questi casi è stato applicato al letto tumorale nella fossa cranica posteriore nei medulloblastomi classici e nelle sedi di ripresa di malattia nel medulloblastoma recidivo e nell'ependimoma recidivo.

Il boost, nella maggior parte dei casi, è stato erogato dall'acceleratore lineare True Beam stereo.



Figura 18: True Beam stereo

In questi casi, per verificare con precisione la posizione del paziente rispetto alla TC di centraggio, viene acquisita una CBCT (Cone Beam Computed Tomography), ovvero una tomografia computerizzata il cui sistema è integrato nel gantry del Linac (acceleratore lineare). È una tecnica di imaging volumetrico che utilizza un fascio di raggi X a forma conica che permette di acquisire un intero volume anatomico in un'unica rotazione del gantry intorno al paziente, generando immagini tridimensionali adatte alla verifica del set-up prima della radioterapia.



Figura 19: Esempio di CBCT

Viene quindi eseguita una co-registrazione tra la CBCT acquisita sul lettino di trattamento e la TC di centraggio utilizzata per la pianificazione. Questo processo, definito matching, ha lo scopo di verificare l'esatto posizionamento del paziente rispetto al volume target pianificato.

Le immagini acquisite (MVCT o CBCT, a seconda della tecnologia utilizzata) vengono sovrapposte alla TC di simulazione tramite il software del sistema di trattamento. Viene prima effettuato un match automatico, poi il TSRM ed il Medico Radioterapista verificano che le correzioni siano adeguate ed eventualmente procedono con ulteriori correzioni manuali.

Gli shift, ovvero gli spostamenti necessari del lettino di trattamento lungo i tre assi cartesiani, sono i seguenti:

- asse X: spostamento laterale (destra–sinistra);
- asse Y: spostamento longitudinale (cranio–caudale);
- asse Z: spostamento verticale (anteriore-posteriore).

Una volta determinati, tali shift vengono applicati al lettino della tomoterapia o dell'acceleratore lineare, consentendo di riallineare con precisione il paziente e il volume bersaglio con il centro di trattamento definito nel piano dosimetrico. Questo passaggio è fondamentale per garantire un'elevata accuratezza nell'erogazione della dose e per ridurre al minimo l'irradiazione dei tessuti sani circostanti.

A seguito di questa fase si passa all'erogazione della dose ovvero la delivery di trattamento. In questa fase, viene erogata la dose prescritta al volume target, seguendo la pianificazione dosimetrica precedentemente definita e garantendo la protezione degli organi a rischio circostanti.

2.9 Raccolta ed elaborazione dei dati

Nell'ambito del presente studio sono state raccolte e registrate, prima di ogni frazione di trattamento radioterapico, le traslazioni di set-up relative al distretto craniospinale nei cinque pazienti inclusi nell'analisi. Tali spostamenti sono stati valutati al fine di quantificare le eventuali variazioni di posizionamento del paziente rispetto alla posizione di riferimento definita in fase di pianificazione del trattamento.

Le traslazioni sono state misurate nelle tre direzioni spaziali ortogonali: laterale (asse X), longitudinale o cranio-caudale (asse Y) e verticale o antero-posteriore (asse Z), secondo il sistema di coordinate utilizzato dalla Tomotherapy. La registrazione di questi parametri ha consentito di analizzare la riproducibilità del posizionamento del paziente tra le diverse frazioni di trattamento e di valutare l'entità delle correzioni di set-up necessarie prima dell'erogazione della dose.

Successivamente, per ogni paziente sono state determinate la media e la deviazione standard degli shift del lettino, analizzate separatamente per ciascuna direzione di spostamento.

La media aritmetica rappresenta una misura di tendenza centrale e corrisponde al valore medio di un insieme di osservazioni; essa si ottiene sommando tutti i valori osservati e dividendo il risultato per il numero totale delle osservazioni.²⁰

La deviazione standard, invece, è una misura di dispersione che descrive quanto i dati si distribuiscono attorno alla media, fornendo quindi un'indicazione della variabilità delle osservazioni.²¹

Nel contesto della radioterapia, l'analisi della media degli shift consente di individuare eventuali errori sistematici di posizionamento, ovvero deviazioni costanti nella stessa direzione che si ripetono nelle diverse frazioni di trattamento. La deviazione standard, invece, fornisce una misura della variabilità degli spostamenti tra le frazioni, associata agli errori casuali di posizionamento del paziente. L'utilizzo congiunto di queste due grandezze statistiche permette quindi di valutare sia la presenza di eventuali errori sistematici sia la riproducibilità del setup del paziente durante il trattamento radioterapico.

Gli shift registrati per ciascun paziente sono stati quindi analizzati al fine di determinare gli errori sistematici e casuali della popolazione in esame. In particolare, l'errore sistematico (Σ) è stato calcolato come la deviazione standard delle medie degli shift dei singoli pazienti, per ciascun asse di spostamento. L'errore casuale (σ) è stato calcolato come la radice quadrata media delle deviazioni standard (ds) di tutti i pazienti²² con la seguente formula:

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum \sigma_i^2}{N}}$$

I valori di Σ e σ così ottenuti sono stati quindi utilizzati per la determinazione del margine tra Clinical Target Volume (CTV) e Planning Target Volume (PTV). A tal fine è stata applicata la formula proposta da Van Herk, ampiamente utilizzata in

radioterapia per stimare il margine necessario a garantire un'adeguata copertura dosimetrica del volume bersaglio nella popolazione trattata.

Il margine M è stato calcolato per ciascuna direzione spaziale — latero-laterale (X), cranio-caudale (Y) e antero-posteriore (Z) — secondo la seguente relazione:

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

dove Σ rappresenta l'errore sistematico e σ l'errore casuale della popolazione analizzata.

2.10 Risultati

Di seguito sono riportati, per ciascun paziente, gli shift del lettino lungo i tre assi spaziali, registrati quotidianamente prima di ogni trattamento.

Il paziente 1, 13 anni al momento del trattamento, affetto da medulloblastoma.

Data trattamento	Shift X lat mm	Shift Y long mm	Shift Z vert mm
10/07/2019	-0,4	1,9	-2,1
11/07/2019	4,8	-1	-1,6
12/07/2019	2,2	4,2	0,9
15/07/2019	1,5	0,8	-1
17/07/2019	1,1	2,2	-1,3
18/07/2019	4,6	-1,2	-0,1
19/07/2019	2,9	1,1	0,1
22/07/2019	1,2	2,9	-0,8
23/07/2019	-0,1	0	1
24/07/2019	-3,5	1,9	-1,7
25/07/2019	3,8	4	0
26/07/2019	2,7	0	0,5
29/07/2019	3,1	4	-1,4
30/07/2019	4,5	1,9	1,5

31/07/2019	1	2,8	-0,8
01/08/2019	0,8	-1,9	-2,1
02/08/2019	0	0,1	1,4
05/08/2019	-1,6	1,9	0,9
06/08/2019	0,1	0,6	1,1
07/08/2019	3,6	0,6	1,1

Tabella 9: Shift paziente 1

Il paziente 2, 9 anni al momento del trattamento, affetto da medulloblastoma.

Data trattamento	Shift X lat mm	Shift Y long mm	Shift Z vert mm
20/07/2023	0,2	-0,1	2,9
21/07/2023	1,8	1,1	-0,2
24/07/2023	2,5	-1,8	0,1
25/07/2023	2,9	-0,1	0,8
26/07/2023	0	0,3	0,5
27/07/2023	1	-2	-0,1
28/07/2023	2,1	0,7	0,9
10/08/2023	0,2	-0,1	0,7
11/08/2023	2,2	-2	0,5
14/08/2023	0,2	0,3	1,2
16/08/2023	1,5	0	1,6
17/08/2023	1,4	-0,9	1,6

Tabella 10: Shift paziente 2

Il paziente 3, 9 anni al momento del trattamento, affetto da germinoma.

Data trattamento	Shift X lat mm	Shift Y long mm	Shift Z vert mm
11/07/2023	1,6	0	1
12/07/2023	1,7	-0,3	-0,3
13/07/2023	-1,5	0,8	3,5
14/07/2023	1,1	-2,5	-0,8
17/07/2023	-1,6	-1,3	3,4
28/07/2023	3	-1,7	-2
31/07/2023	0,7	-1,2	-0,7

Tabella 11: Shift paziente 3

Il paziente 4, 6 anni al momento del trattamento, affetto da ependimoma recidivato.

Data trattamento	Shift X lat mm	Shift Y long mm	Shift Z vert mm
07/05/2024	1	0,4	-0,1
08/05/2024	4,4	0,7	-0,1
09/05/2024	0,5	2,2	-0,1
10/05/2024	2,8	-1	-1,1
13/05/2024	0,8	3,8	0
14/05/2024	0,4	0	0,9
15/05/2024	1	1	-0,1
16/05/2024	0,4	0,3	-0,1
17/05/2024	1,2	0,6	0,9
20/05/2024	0,4	1,3	1,9
21/05/2024	0,9	-2,2	-0,1
22/05/2024	0,5	-3,8	0
23/05/2024	0,7	3,3	0,9
24/05/2024	0,8	0,9	0
27/05/2024	1	4	1,9
28/05/2024	3	5,6	-0,1
29/05/2024	2,8	2,1	2,6
30/05/2024	2,7	4,2	-1,2
31/05/2024	2,5	3	0,9
03/06/2024	1,8	6,4	-0,2

Tabella 12: Shift paziente 4

Il paziente 5, 5 anni al momento del trattamento, affetto da medulloblastoma.

Data trattamento	Shift X lat mm	Shift Y long mm	Shift Z vert mm
05/03/2025	0,6	-0,4	3,8
06/03/2025	4	0,8	1,1
07/03/2025	2	-0,3	1,2
10/03/2025	0	-1,3	3,8
11/03/2025	0,1	-1	0
13/03/2025	1,7	-0,4	1,2
14/03/2025	2	-0,9	4,2
17/03/2025	0,3	1,3	-0,4
18/03/2025	0	1	0
19/03/2025	5,9	2,3	0
20/03/2025	2,8	5,7	0,7
21/03/2025	3,9	2,8	-0,1

Tabella 13: Shift paziente 5

Dopo la raccolta dei dati di set-up, per ciascun paziente sono state determinate le medie degli spostamenti e le corrispondenti deviazioni standard lungo le tre direzioni spaziali. A partire da tali valori sono stati quindi stimati l'errore sistematico (Σ) e l'errore casuale (σ), parametri fondamentali per la valutazione delle incertezze di posizionamento. Sulla base di questi risultati sono stati calcolati i margini necessari per l'espansione dal Clinical Target Volume (CTV) al Planning Target Volume (PTV), applicando la formula proposta da Van Herk ($M = 2,5\Sigma + 0,7\sigma$), che consente di garantire un'adeguata copertura del volume bersaglio durante il trattamento.

PAZIENTE	SHIFT	SHIFT	SHIFT LONG	SHIFT LONG	SHIFT VERT	SHIFT VERT
	LATERALE X	LATERALE X	Y	Y	Z	Z
	MEDIA	DEV STD	MEDIA	DEV STD	MEDIA	DEV STD
1P	1,615	2,137	1,34	1,701	-0,22	1,199
2P	1,333	0,963	-0,383	1,008	0,875	0,830
3P	0,714	1,576	-0,886	1,035	0,586	1,987
4P	1,480	1,118	1,640	2,456	0,340	0,939
5P	1,942	1,825	0,800	1,940	1,291	1,613
Σ	0,405		0,979		0,508	
σ		1,585		1,719		1,383
Van Herk (mm)	2,122		3,652		2,238	

Tabella 14: Calcolo delle medie, delle deviazioni standard, degli errori sistematici e casuali e del margine di Van Herk

Come riportato nella precedente tabella, le medie degli shift rappresentano lo scostamento medio del posizionamento del paziente rispetto alla posizione di riferimento durante il trattamento. Valori positivi o negativi indicano la direzione dello spostamento rispetto all'isocentro pianificato. Le deviazioni standard, invece,

descrivono la variabilità degli spostamenti tra le diverse frazioni di trattamento per ciascun paziente.

L'errore sistematico (Σ) rappresenta la variabilità tra le medie di set-up dei diversi pazienti ed esprime quindi uno scostamento riproducibile che tende a mantenersi costante nel corso del trattamento. Nel presente studio i valori ottenuti risultano pari a 0,40 mm nella direzione laterale, 0,98 mm nella direzione longitudinale e 0,508 mm nella direzione verticale. Il valore più elevato nella direzione longitudinale indica una maggiore variabilità sistematica lungo l'asse cranio-caudale.

L'errore casuale (σ) descrive invece la variabilità frazione per frazione attorno alla media di ciascun paziente ed è legato a piccole variazioni nel posizionamento giornaliero. I valori ottenuti sono 1,58 mm nella direzione laterale, 1,72 mm nella direzione longitudinale e 1,383 mm nella direzione verticale, indicando una variabilità relativamente contenuta grazie all'utilizzo dell'imaging giornaliero.

Utilizzando questi parametri sono stati quindi calcolati i margini di espansione dal CTV al PTV mediante la formula proposta da Van Herk. Questa formula consente di determinare il margine necessario affinché il 95% dei pazienti riceva almeno il 95% della dose prescritta al CTV, tenendo conto delle incertezze di posizionamento.

I margini risultanti sono pari a:

- 2,122 mm nella direzione laterale
- 3,652 mm nella direzione longitudinale
- 2,238 mm nella direzione verticale

2.11 Discussione

Il margine maggiore osservato nella direzione longitudinale riflette la maggiore variabilità degli spostamenti lungo l'asse cranio-caudale, fenomeno frequentemente osservato nei trattamenti cranio-spinali a causa della lunghezza del volume trattato e delle possibili variazioni nel posizionamento del paziente.

Nel complesso, i valori ottenuti indicano incertezze di set-up contenute, compatibili con l'utilizzo della Tomotherapy con imaging giornaliero, che permette di ridurre significativamente gli errori di posizionamento e quindi di applicare margini relativamente ridotti mantenendo un'adeguata copertura del volume bersaglio.

Il grafico seguente mostra l'andamento delle medie degli shift di set-up per ciascun paziente nelle tre direzioni spaziali considerate: laterale (X), longitudinale (Y) e verticale (Z). Ogni linea rappresenta quindi lo spostamento medio osservato per i cinque pazienti analizzati:

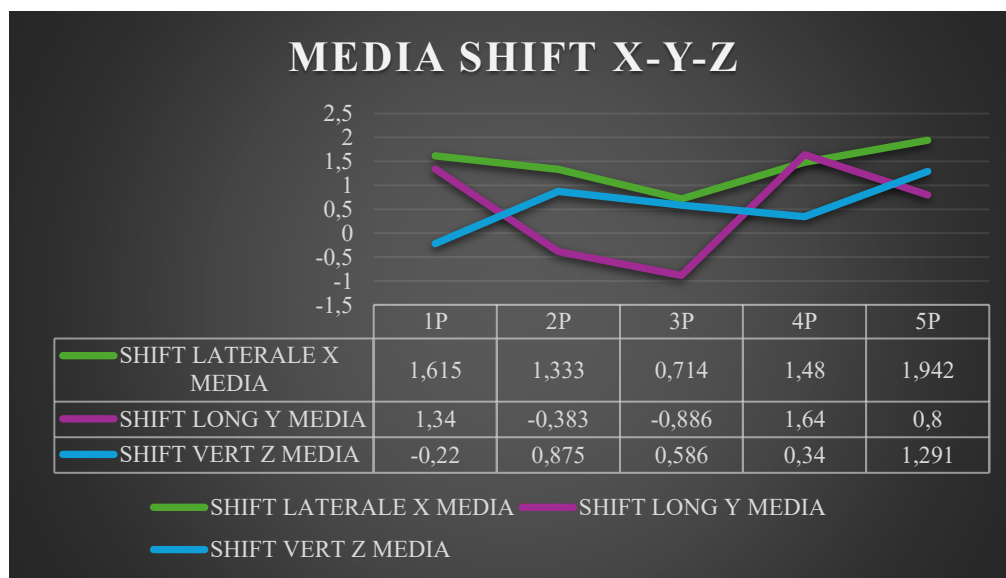


Figura 20: Grafico dell'andamento delle medie degli shift lungo gli assi x-y-z

La linea verde, relativa alla direzione laterale (X), mostra valori sempre positivi per tutti i pazienti, compresi tra circa 0,7 mm e 1,9 mm. Questo potrebbe indicare la presenza di uno shift sistematico nel processo di misura. Tuttavia, considerando la limitata numerosità del campione, tale deviazione potrebbe anche essere attribuibile a fluttuazioni statistiche e quindi non rappresentare un effetto reale ma un possibile errore statistico. Inoltre, i valori non presentano inversioni di segno, suggerendo una certa uniformità nel posizionamento laterale dei pazienti durante il trattamento.

La linea viola, corrispondente alla direzione longitudinale (Y), presenta invece una variabilità maggiore rispetto alle altre direzioni. In particolare, si osservano sia valori positivi sia negativi: i pazienti 2 e 3 mostrano infatti shift medi negativi, mentre gli altri pazienti presentano valori positivi. Questa alternanza indica che lungo l'asse cranio-caudale gli spostamenti non sono sistematicamente orientati nella stessa direzione e risultano più variabili tra i pazienti.

La linea azzurra, che rappresenta la direzione verticale (Z), mostra valori generalmente positivi per la maggior parte dei pazienti, con l'eccezione del paziente 1, che presenta un lieve shift medio negativo. Nel complesso, gli spostamenti verticali risultano moderati e distribuiti in un intervallo compreso approssimativamente tra -0,2 mm e 1,3 mm.

Confrontando le tre linee del grafico emerge quindi che:

- la direzione laterale (X) mostra un comportamento sempre positivo;
- la direzione longitudinale (Y) presenta la maggiore variabilità tra i pazienti;
- la direzione verticale (Z) evidenzia valori intermedi e una variabilità più contenuta rispetto alla direzione longitudinale.

Questa maggiore variabilità lungo la direzione longitudinale è coerente con quanto osservato anche nell'analisi degli errori sistematici e casuali, che evidenzia proprio in questa direzione il margine CTV-PTV più elevato secondo la formula di Van Herk.

Il seguente grafico rappresenta le deviazioni standard degli shift di set-up registrati per ciascun paziente nelle tre direzioni spaziali considerate:

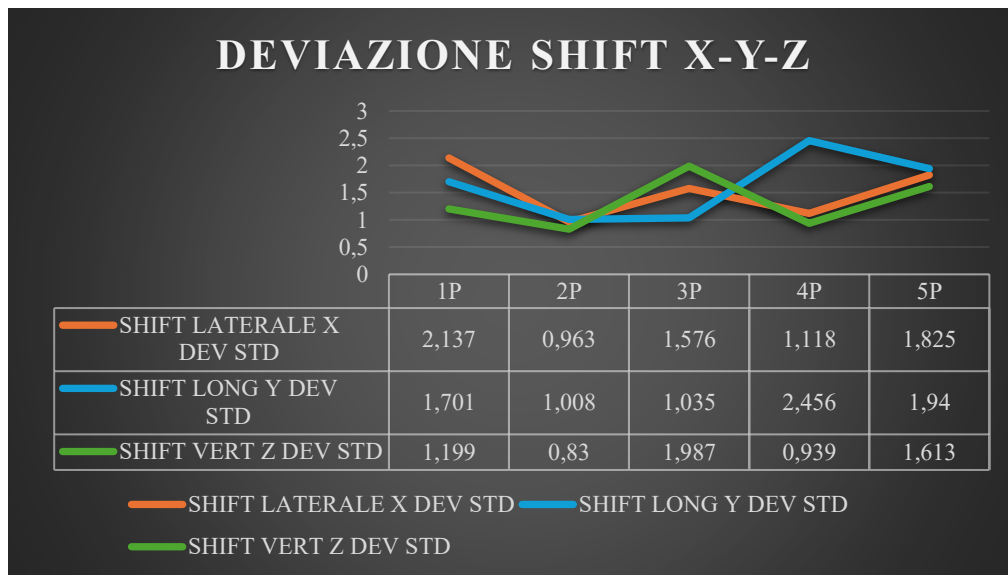


Figura 21: Grafico dell'andamento delle deviazioni standard degli shift lungo gli assi x-y-z

La linea arancione, relativa alla direzione laterale (X), mostra valori di deviazione standard compresi tra circa 0,96 mm e 2,14 mm. Il valore più elevato si osserva per il paziente 1 (2,137 mm), indicando una maggiore variabilità degli spostamenti laterali nel corso delle frazioni di trattamento. Per gli altri pazienti i valori risultano più contenuti, suggerendo una maggiore stabilità del posizionamento lungo questa direzione.

La linea azzurra, che rappresenta la direzione longitudinale (Y), evidenzia una variabilità generalmente moderata per i primi tre pazienti, con valori intorno a 1 mm,

mentre per il paziente 4 si osserva il valore più elevato (2,456 mm). Questo indica che, per questo paziente, gli spostamenti lungo l'asse cranio-caudale sono risultati più variabili rispetto agli altri.

La linea verde, corrispondente alla direzione verticale (Z), mostra un andamento intermedio tra le altre due direzioni. I valori variano da 0,83 mm a 1,987 mm, con il valore più alto osservato per il paziente 3. Nel complesso, la variabilità verticale appare relativamente contenuta rispetto alla direzione longitudinale.

Confrontando le tre linee del grafico emerge che:

- la direzione laterale (X) presenta una variabilità relativamente elevata soprattutto per il paziente 1;
- la direzione longitudinale (Y) mostra il valore massimo di variabilità nel paziente 4;
- la direzione verticale (Z) presenta valori mediamente più uniformi tra i diversi pazienti.

Dall'analisi congiunta dei due grafici emerge che gli shift medi di set-up nelle tre direzioni spaziali risultano generalmente contenuti, indicando un buon livello di accuratezza nel posizionamento dei pazienti durante il trattamento. In particolare, la direzione laterale (X) mostra valori medi sempre positivi e relativamente stabili tra i diversi pazienti, suggerendo una buona riproducibilità del posizionamento lungo questo asse.

La direzione longitudinale (Y) evidenzia invece una maggiore variabilità sia nei valori medi sia nelle deviazioni standard. In alcuni pazienti gli shift medi assumono valori negativi, mentre in altri risultano positivi, indicando che gli spostamenti lungo l'asse cranio-caudale non presentano una direzione predominante ma variano maggiormente tra i diversi pazienti.

Per quanto riguarda la direzione verticale (Z), gli shift medi risultano generalmente moderati e le deviazioni standard mostrano una variabilità intermedia rispetto alle altre direzioni.

Il seguente grafico mostra lo shift laterale sull'asse X (in mm) registrato durante le sedute di trattamento per i 5 pazienti (P1–P5) sottoposti a irradiazione craniospinale:

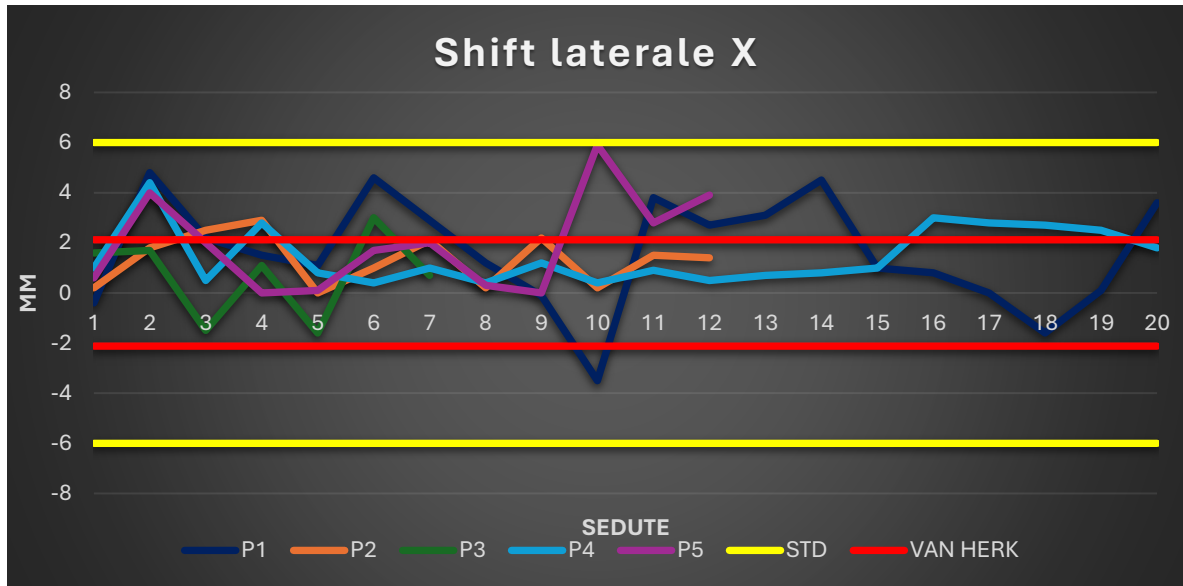


Figura 22: Grafico dell'andamento degli shift lungo l'asse laterale X

Nell'asse X abbiamo il numero progressivo delle sedute di trattamento, nell'asse Y troviamo l'entità dello spostamento laterale rispetto alla posizione di riferimento pianificata. Le linee colorate rappresentano gli shift misurati per ciascun paziente ad ogni seduta. Le linee gialle rappresentano il margine standard clinicamente utilizzato, pari a circa ± 6 mm, comunemente adottato nella pratica clinica per garantire la copertura del target nell'irradiazione craniospinale pediatrica. Le linee rosse (Van Herk): rappresentano il margine calcolato con la formula di Van Herk nello studio, pari a $\pm 2,122$ mm.

Il margine standard (± 6 mm) indicato dalle linee gialle risulta ampiamente conservativo rispetto agli spostamenti effettivamente osservati: quasi tutti i punti

rimangono ben all'interno di questo margine e solo un valore (P5 alla seduta 10) si avvicina al limite superiore.

Questo suggerisce che il margine standard utilizzato nella pratica clinica garantisce un'elevata sicurezza, ma potrebbe risultare più ampio del necessario rispetto agli errori di posizionamento osservati.

Le linee rosse rappresentano il margine calcolato con la formula di Van Herk, che tiene conto degli errori sistematici e casuali del trattamento.

Nel grafico si osserva che: la maggior parte degli shift rientra anche nel margine di Van Herk ($\pm 2,122$ mm), alcuni valori, tuttavia, superano questo limite.

Questo indica che il margine calcolato nello studio descrive meglio la reale distribuzione degli errori, ma è più restrittivo rispetto al margine standard.

Il grafico seguente rappresenta lo shift lungo l'asse longitudinale Y (direzione cranio-caudale):

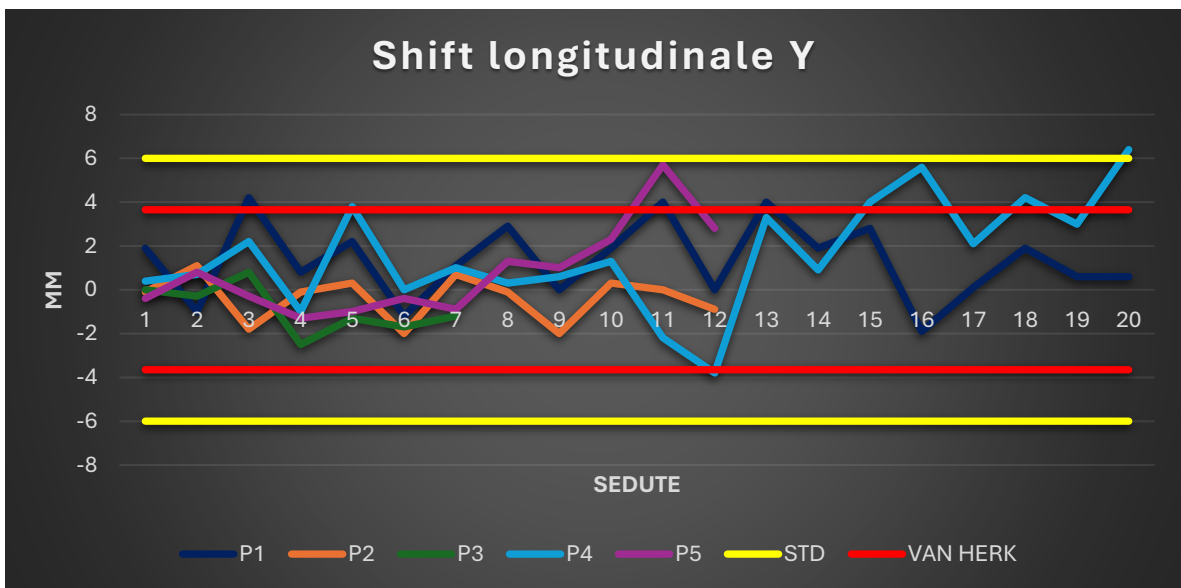


Figura 23: Grafico dell'andamento degli shift lungo l'asse longitudinale Y

L'analisi del grafico mostra che gli spostamenti longitudinali presentano una variabilità moderata, con valori generalmente compresi tra circa -4 mm e +6 mm.

Nel complesso, gli spostamenti risultano distribuiti attorno allo zero, indicando una buona riproducibilità del posizionamento dei pazienti durante le diverse sedute di trattamento.

Il margine standard di ± 6 mm, indicato dalle linee gialle, risulta ampiamente sufficiente a comprendere quasi tutti gli spostamenti osservati.

- La maggior parte dei dati si colloca ben all'interno di questo intervallo.
- Alcuni valori, in particolare quelli osservati per il paziente 4 nelle sedute più avanzate, si avvicinano al limite superiore, ma rimangono comunque generalmente contenuti entro il margine standard.

Questo suggerisce che il margine clinico tradizionalmente utilizzato è piuttosto conservativo, garantendo un elevato livello di sicurezza nella copertura del volume bersaglio.

Dall'analisi delle linee rosse (margine di Van Herk), si osserva che la maggior parte degli shift rientra anche all'interno del margine di Van Herk. Tuttavia, alcuni valori lo superano, in particolare: lo shift negativo del paziente 4 alla seduta 12; alcuni picchi positivi dei pazienti 4 e 5 nelle sedute centrali e finali.

Questo indica che il margine di Van Herk calcolato nello studio risulta meno conservativo rispetto al margine standard utilizzato clinicamente anche nella direzione longitudinale.

Questo grafico rappresenta lo shift lungo l'asse verticale Z (direzione antero-posteriore):

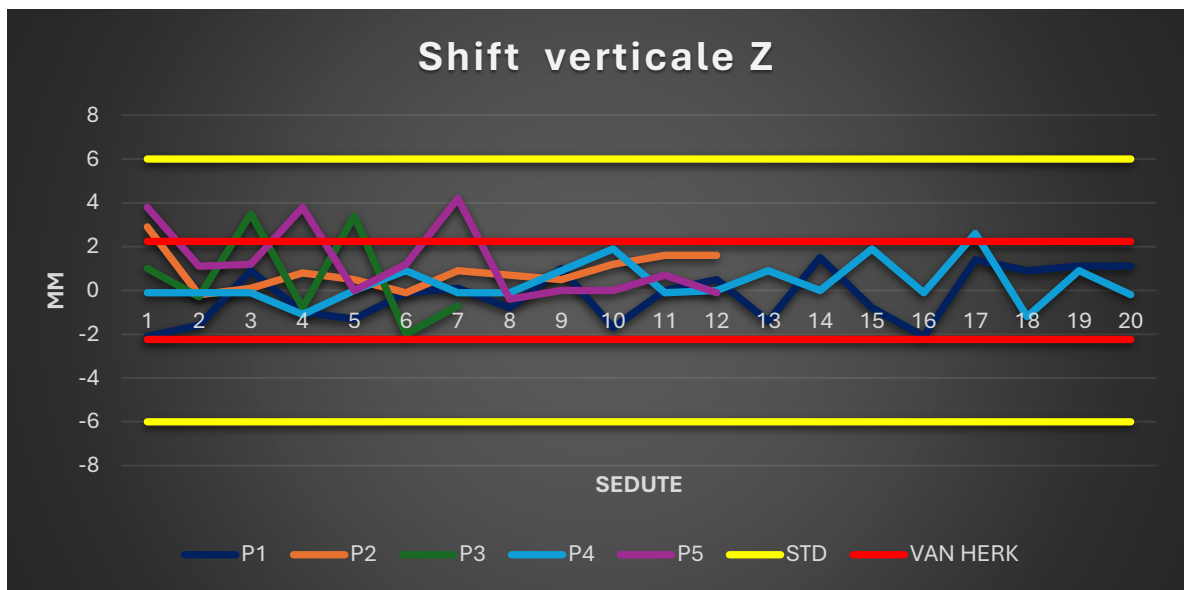


Figura 24: Grafico dell'andamento degli shift lungo l'asse verticale Z

Dall'analisi del grafico emerge che gli spostamenti lungo l'asse verticale Z presentano una variabilità relativamente contenuta, con valori generalmente compresi tra circa -2 mm e +4 mm con alcune oscillazioni negative durante le sedute centrali.

Nel complesso, gli spostamenti risultano distribuiti attorno allo zero, indicando una buona stabilità del posizionamento lungo l'asse verticale.

Il margine standard di ± 6 mm risulta notevolmente più ampio rispetto agli spostamenti effettivamente osservati infatti nessuno degli shift si avvicina in modo significativo al limite del margine standard.

Questo evidenzia che il margine clinico tradizionalmente utilizzato è fortemente conservativo rispetto agli errori misurati lungo l'asse verticale.

Inoltre, dal grafico si osserva che la maggior parte degli shift rientra all'interno del margine di Van Herk nonostante alcuni valori superino leggermente il limite superiore del margine.

Questo suggerisce che il margine calcolato nello studio descrive in modo più accurato la reale variabilità del setup, risultando tuttavia più restrittivo rispetto al margine standard adottato clinicamente.

2.12 Conclusioni

Il presente studio ha permesso di analizzare le incertezze di set-up nei trattamenti di irradiazione craniospinale eseguiti mediante Tomotherapy in una popolazione pediatrica. L'analisi degli shift registrati durante le diverse frazioni di trattamento ha evidenziato un buon livello di riproducibilità del posizionamento del paziente, con errori sistematici e casuali complessivamente contenuti.

Attraverso l'applicazione della formula di Van Herk è stato possibile stimare i margini necessari per l'espansione dal Clinical Target Volume (CTV) al Planning Target Volume (PTV), risultati pari a circa 2,1 mm nella direzione laterale, 3,6 mm nella direzione longitudinale e 2,2 mm nella direzione verticale. Il margine maggiore osservato lungo l'asse cranio-caudale è coerente con la maggiore variabilità degli spostamenti in questa direzione, verosimilmente legata alla notevole estensione longitudinale del volume trattato nei trattamenti craniospinali.

I risultati ottenuti confermano l'importanza dell'utilizzo di tecniche di radioterapia guidata dalle immagini (IGRT) e di sistemi di immobilizzazione dedicati, che consentono di ridurre le incertezze di posizionamento e di migliorare l'accuratezza dell'erogazione della dose. In particolare, la Tomotherapy, grazie alla possibilità di acquisire immagini volumetriche quotidiane e di trattare volumi estesi senza giunzioni di campo, rappresenta una metodica particolarmente adatta per l'irradiazione craniospinale.

Una limitazione del presente studio è rappresentata dalla ridotta dimensione del campione analizzato, costituito da cinque pazienti pediatrici. Tale numero limitato non consente di trarre conclusioni definitive dal punto di vista statistico. Tuttavia, i dati ottenuti rappresentano un primo contributo alla valutazione delle incertezze di set-up nei trattamenti cranio-spinali eseguiti presso la S.O.D. di Radioterapia dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria delle Marche. Lo studio verrà ulteriormente sviluppato e ampliato includendo un numero maggiore di pazienti, al fine di ottenere una base statistica più ampia e migliorare la definizione dei margini di sicurezza da applicare nella pratica clinica.

Bibliografia e sitografia

1 Andrada Turcas, Sarah M. Kelly, Enrco Clementel, Dana Cernea, Tomotherapy for cranio-spinal irradiation (2023) 96-103

2 Perez CA, Brady LW, Halperin EC, Wazer DE. *Perez & Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology*. 7th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2018.

3 Children's Oncology Group (COG) protocols

4 Halperin EC, Wazer DE, Perez CA, Brady LW. *Pediatric Radiation Oncology*. 6th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2016.

5 Ostrom QT, Gittleman H, Liao P, Rouse C, Chen Y, Dowling J, Wolinsky Y, Kruchko C, Barnholtz-Sloan J (2014) CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2007–2011. *Neuro-Oncology* 16:iv1–iv63

6 D.N. Louis, A. Perry, P. Wesseling, D.J. Brat, I.A. Cree, D. Figarella-Branger, C. Hawkins, H.K. Ng, S.M. Pfister, G. Reifenberger, R. Soffiatti, A. von Deimling, D. W. Ellison, The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary, *Neuro Oncol.* (2021)

7 J. Riva-Cambrin, A.S. Detsky, M. Lamberti-Pasculli, M.A. Sargent, D. Armstrong, R. Moineddin, D.D. Cochrane, J.M. Drake, Predicting postresection hydrocephalus in pediatric patients with posterior fossa tumors, *J. Neurosurg. Pedia* 3 (2009) 378–385.

8 S.Bailey, S. Jacobs, M. Kourti, M. Massimino, N. Andre, L. Padovani, K. Aquilina, U. Thomale, A. Joshi, T. Pietsch, S. Avula, G. Morana, S. Rutkowski, B. Pizer, SC

Clifford, Medulloblastoma therapy: consensus treatment recommendation from SIOP-Europe and the European Reference Network (2025)

9 Vitanza NA, Partap S (2015) Pediatric ependymoma. *J Child Neurol* 1(13):1354–1366

10 Cage T et al (2013) A systematic review of treatment outcomes in pediatric patients with intracranial ependymoma. *J Neurosurg Pediatr* 11:673–681

11 Allen JC et al (1998) Clinical manifestations of childhood ependymoma: a multitude of syndromes. *Pediatr Neurosurg* 28(1):49–55

12 Pollack IF, Gerszten PC (1995) Intracranial ependymomas of childhood: long-term outcome and prognostic factors. *Neurosurgery* 37(4):655–666

13 Louis DN, Perry A, Wesseling P, et al. *The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System*. *Acta Neuropathol*. 2021;141(2):153–169.

14 Echevarría ME, Fangusaro J, Goldman S. *Pediatric central nervous system germ cell tumors: a review*. *Oncologist*. 2008;13(6):690–699.

15 Calaminus G, Frappaz D, Kortmann RD, et al. *Outcome of patients with intracranial germinomas*. *J Clin Oncol*. 2013;31(13):1612–1619.

16 Andrada Turcas, Sarah M. Kelly, Enrcio Clementel, Dana Cernea, Tomotherapy for cranio-spinal irradiation (2023) 96-103

17 Mackie TR. History of tomotherapy. *Phys Med Biol* 2006;51:13.

18 Journal of the ICRU, Vol 10 N.1 (2010), Report 83, Oxford University Press

19 Louis S. Constine MD, Lawrence B. Marks MD , Michael T. Milano MD, Cécile M. Ronckers, Andrew Jackson , Melissa M. Hudson MD , Karen J. Marcus MD , David C. Hodgson MD , Chia-Ho Hua, RebeccaM. Howell PhD, Brian Marples PhD, Ellen Yorke PhD, Arthur Olch PhD, Soren M. Bentzen PhD. *A User's Guide and Summary of Pediatric Normal Tissue Effects in the Clinic (PENTEC): Radiation Dose-Volume Response for Adverse Effects After Childhood Cancer Therapy and Future Directions.*

20 Zar JH. *Biostatistical Analysis*. 5th ed. Pearson Education; 2010.

21 Montgomery DC. *Introduction to Statistical Quality Control*. 7th ed. Wiley; 2012.

22 Van Herk M. *Errors and margins in radiotherapy*, seminars in Radiation Oncology. 2004;14(1):52–64.