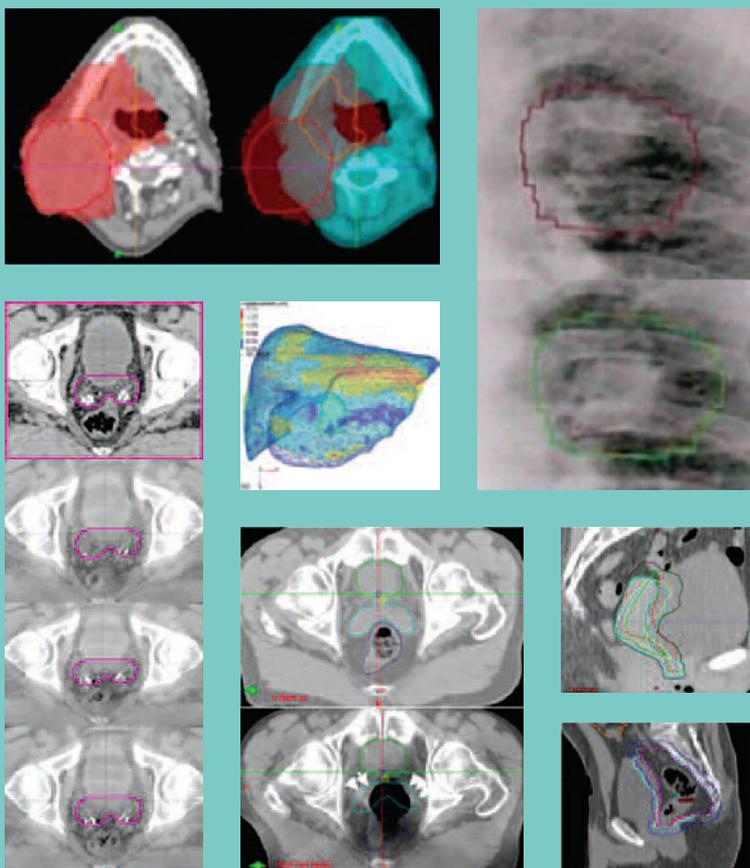


# IGRT ED ERRORE RESIDUO: QUALE MARGINE?

Gruppo AIRO inter-regionale Emilia Romagna - Marche (ERM)

A cura di: **Giovanna Mantello**  
*Coordinatore AIRO ERM 2016 - 2019*



©2019 **MEDIZIONI** S.r.l. - Cod. 04/19  
Via Monte delle Gioie,13 - 00199 Roma - [medizioni@medizioni.it](mailto:medizioni@medizioni.it)  
Tutti i diritti sono riservati. Nessuna parte può essere riprodotta in alcun modo  
(comprese fotocopie), senza il permesso scritto dell'editore.  
Stampa: CSC Grafica Srl - Via A. Meucci, 28 - 00012 Guidonia (Roma)  
Finito di stampare nel mese di aprile 2019



Associazione Italiana  
Radioterapia e Oncologia clinica

# **IGRT ED ERRORE RESIDUO: QUALE MARGINE?**

Gruppo AIRO inter-regionale Emilia Romagna - Marche (ERM)

A cura di:

**Giovanna Mantello**

*Coordinatore AIRO ERM 2016 - 2019*

Edizione 2018

## REDATTORI DEI CAPITOLI

Giovanna Mantello	(Ancona)	Prostata
Lisa Vicenzi	(Ancona)	Utero
Francesca Cucciarelli, Lisa Vicenzi	(Ancona)	Retto
Elisa D'Angelo	(Modena)	Addome superiore
Francesca Cucciarelli	(Ancona)	Mammella
Bruno Meduri	(Modena)	
Patrizia Ciammella	(Reggio Emilia)	Polmone
Francesca Maurizi	(Pesaro)	
Enrico Raggi	(Cotignola)	Testa-collo
Giorgia Timon	(Reggio Emilia)	
Damiano Balestrini	(Bologna Bellaria)	Encefalo
Enrico Raggi	(Cotignola)	
Andrea Mucieri	(Ancona)	RM IN BUNKER

### PARTECIPANTI

**Pierluigi Lo Sardo (Parma)**, ha partecipato attivamente alle riunioni di consenso e ha contribuito alla revisione della letteratura (tecnologia disponibile).

**Francesco Fiorica (Ferrara)**, ha partecipato attivamente alle riunioni di consenso e ha contribuito alla revisione della letteratura (utero e retto).

**Annalisa Venturini (Rimini)** ha partecipato attivamente alle riunioni di consenso e ha contribuito alla revisione della letteratura (prostata).

**Francesco Fenu (Ancona)** ha contribuito alla revisione della letteratura (prostata).

### REVISORI

**Gian Piero Frezza (Bologna Bellaria)**

**Cinzia Iotti (Reggio Emilia)**

**Frank Lohr (Modena)**

## PRESENTAZIONE

Le moderne tecniche di imaging on board consentono di erogare la dose con grande precisione. Insieme all'impiego di tecniche che consentono di conformare, in maniera estremamente accurata, la dose al volume bersaglio queste metodiche hanno determinato, negli ultimi anni, una significativa riduzione di alcuni effetti collaterali dei trattamenti radioterapici e consentono, oggi, di somministrare, in maniera sicura, dosi biologicamente elevate anche a bersagli di forma complessa e in prossimità di organi critici.

L'impiego efficace di tali tecniche, tuttavia, richiede un'approfondita analisi dei loro limiti intrinseci e una accurata riflessione sul workflow ottimale in relazione agli obiettivi del trattamento, al distretto anatomico, ai sistemi di immobilizzazione o di controllo del movimento d'organo, alle tecniche di irradiazione impiegate.

Il lavoro dei colleghi del gruppo AIRO Emilia Romagna-Marche ha il grande merito, a nostro avviso, di aver trattato, in maniera sistematica, questi argomenti per ciascun distretto anatomico, attraverso un'ampia revisione delle esperienze riportate in letteratura e di essere riuscito a fare una sintesi della grande mole di dati disponibile, fornendo alcune indicazioni pratiche di grande utilità nella pratica clinica quotidiana. Cogliamo, quindi, questa occasione per complimentarci con i colleghi per il lavoro svolto, che siamo certi possa rappresentare un'utile lettura e un punto di riferimento per tutti coloro che devono affrontare questi argomenti.

*Gian Piero Frezza, Cinzia Iotti, Frank Lohr*



## INTRODUZIONE

L'imaging in Bunker caratterizza la moderna radioterapia ed è garanzia di accuratezza della somministrazione della dose sul bersaglio neoplastico con risparmio dei tessuti sani.

I componenti del Gruppo inter-regionale AIRO Emilia Romagna Marche (ERM), nel corso del 2017, in accordo con le Autorità AIRO, hanno effettuato una review sistematica della letteratura su "IGRT ED ERRORE RESIDUO" con l'obiettivo di evidenziare, per distretto, per protocollo IGRT impiegato e per imaging disponibile, l'entità dell'errore residuo e il margine CTV-PTV necessario per compensare l'incertezza residua di set-up e di organ motion, nonostante la disponibilità di imaging in bunker.

Il gruppo ha organizzato giornate di lavoro ad Ancona e a Bologna (8 giugno 2017, 21 settembre, 12 ottobre e 27 ottobre 2017) e ha presentato i dati parziali al Congresso Nazionale AIRO 2017.

A conclusione del lavoro svolto nel 2017 ha programmato una giornata di studio ad Ancona (7 febbraio 2018) dal titolo "RIFLESSIONI SU IGRT ED ERRORE RESIDUO", con l'obiettivo di presentare la review e di condividere e ottimizzare, grazie ai suggerimenti emersi dalla discussione, la parte riguardante le indicazioni di margine.

Il documento è stato sottoposto a revisione e validazione da parte di tre Esperti, che hanno aggiunto consistenza al lavoro svolto.

Ringrazio i colleghi del CD ERM per aver creduto nella validità della mia proposta, dedicando tempo all'approfondimento dell'argomento scelto.

Ringrazio Cinzia Iotti, Gian Piero Frezza e Frank Lohr per aver regalato al gruppo la loro competente supervisione.

*Giovanna Mantello*

## SOMMARIO

<b>Prostata</b>	<b>11</b>
Introduzione	11
CTV prostata	12
1. La scelta del protocollo IG e tipo di imaging	12
1.1 Allineamento giornaliero su reperi cutanei - no IGRT	13
1.2 IGRT con US	13
1.3 IGRT con tomotherapy	14
1.4 Kilovoltage Cone Beam CT	14
2. Utilizzo di fiducials intraprostatici	15
3. Utilizzo di calcificazioni intraprostatiche	20
4. Utilizzo di immobilizzazione interna - balloon endorettale	20
5. Utilizzo di spacers	21
6. Preparazione del paziente	21
7. Variabilità inter-osservatore nella coregistrazione dell'imaging e tra sistemi IGRT	21
CTV prostata + vescichette seminali	22
CTV linfonodi pelvici	24
CTV loggia prostatica post-prostatectomia	26
Margini specifici del paziente e adaptive radiotherapy	26
Conclusioni e indicazioni di margine	27
Bibliografia	29
<b>Utero</b>	<b>41</b>
Introduzione	41
Incertezze di set-up	41
Incertezze di organ motion	44
a) Riduzione del volume uterino	44
b) Motilità della cervice	45
c) Motilità del corpo uterino	47
d) Motilità degli organi a rischio: vescica e retto	48
e) Motilità dei linfonodi	50
Gestione dell'errore residuo	50
Conclusioni e indicazioni di margine	52
Bibliografia	53

<b>Retto</b>	<b>57</b>
Introduzione	57
1. Studio Organ Motion	57
1.1 Organ Motion intrafrazione e interfrazione	59
1.1 1 OM CTV retto	60
1.1 2 OM CTV mesoretto	61
1.1 3 OM CTV linfonodi pelvici	62
2. Riduzione - compensazione incertezze di set-up e Organ Motion	62
2.1 Preparazione del paziente e adeguata immobilizzazione	62
2.2 Definizione margine standard CTV-PTV	63
2.3 Adaptive radiotherapy (ART)	63
Conclusioni e indicazioni di margine	65
Bibliografia	66
<b>Addome</b>	<b>69</b>
Introduzione	69
1. Incertezze (set-up e Organ Motion)	69
Valutazione dell'errore di set-up	70
• Rilevazione con tecnica 2D	70
• Rilevazione con Tecnica 3D	70
• Confronto rilevazione tecnica 2D vs 3D	70
• Importanza della frequenza delle verifiche di set-up	71
• Ruolo dell'errore rotazionale	71
Valutazione dell'Organ Motion	71
Pancreas	72
Fegato	72
2. Protocolli di compensazione/correzione e analisi delle criticità associate	74
• Elaborazione ITV personalizzato	74
• Compressione addominale	75
• Tecniche di Gating	75
• Tumor Tracking	76
Criticità: surrogati della posizione del tumore	76
Quali soluzioni?	77
• Fiducials	77
• Diaframma come surrogato della posizione del tumore	78
Criticità: il fegato come organo deformabile	78
Criticità: OM esofago e giunzione esofago-gastrica	78
3. Appropriatazza di impiego delle tecniche IGRT	
e indicazioni di margine CTV-PTV	79
Imaging in bunker per controllo del movimento intrafrazione	79

Immagini ecografiche	79
Immagini volumetriche 3D	79
Conclusioni e indicazioni di margine	80
Bibliografia	82

## **Mammella** **87**

---

Introduzione	87
Errori di set-up	87
Organ Motion	82
Protocolli di compensazione	90
Compensazione degli errori di set-up	91
Margini CTV-PTV	92
Conclusioni e indicazioni di margine	98
Bibliografia	100

## **Polmone** **105**

---

Introduzione	105
Imaging di pianificazione - definizione del target (GTV-CTV)	106
• Movimento del tumore inter-frazione	108
• Movimento del paziente intrafrazione	109
• Movimento tumorale intrafrazione	109
Metodi passivi di gestione/compensazione del movimento	112
• ITV calcolato con 4DCT	112
• ITV calcolato su TC di planning con respiro forzato	113
• Mid-Ventilation	116
Metodi attivi di gestione del movimento	119
Compressione addominale	120
Breath-hold (respiro forzato)	120
• Gating	122
• Tracking	124
Strategie decisionali per la gestione del movimento	128
Protocolli clinici	129
Definizione del PTV	131
Rapporto costi/beneficio della IGRT nelle neoplasie polmonari	133
Conclusioni e indicazioni di margine	134
Bibliografia	137

<b>Patologia cervico-cefalica</b>	<b>145</b>
Introduzione	145
Imaging di pianificazione	145
Incertezza e variabilità del contornamento	146
Sistema di immobilizzazione	147
Organ Motion e modifiche del paziente in corso di RT	148
Accuratezza del sistema di IGRT	150
Costi (economici e dosimetrici)	152
Conclusioni e indicazioni di margine	153
Bibliografia	154
<b>Encefalo</b>	<b>157</b>
Introduzione	157
Imaging di pianificazione	157
Incertezza e variabilità del contornamento	158
Sistema di immobilizzazione	158
Organ Motion e modifiche del paziente in corso di RT	158
Accuratezza del sistema di IGRT	159
Conclusioni e indicazioni di margine	162
Bibliografia	162
<b>RM in bunker</b>	<b>165</b>
Introduzione	165
Offline IGRT-RM	166
Online IGRT-RM	166
Real time IGRT-RM	167
Limiti IGRT-RM	170
Conclusioni e indicazioni di margine	170
Bibliografia	172
<b>Margini opposti in letteratura sulla base dell'errore residuo atteso, per i rispettivi distretti, con i rispettivi protocolli IGRT utilizzati</b>	<b>175</b>



# PROSTATA

*Giovanna Mantello*

## Introduzione

Il beneficio ottenuto con i protocolli di “dose escalation” nel trattamento della neoplasia prostatica e la contemporanea implementazione di sofisticate tecniche IMRT e di “Image Guidance” (IG) hanno portato a un crescente interesse nella definizione di un margine CTV-PTV adeguato per compensare l’organ motion (OM) inter e intrafraction e per garantire la copertura del target e il risparmio degli organi a rischio (OAR).

L’OM della prostata è causato, principalmente, dal riempimento variabile del retto e della vescica, con conseguente scarsa correlazione tra la posizione dei limiti prostatici e quella dei limiti ossei. Il retto disteso determina errori sistematici maggiori; tuttavia la variabilità interfrazione della posizione della prostata può essere ampia anche con un retto iniziale vuoto.

La variabilità di posizione del CTV prostatico comporta la definizione di un margine CTV-PTV, più o meno esteso, sempre diverso da zero, condizionato dall’errore che può residuare dopo applicazione della tecnica IGRT disponibile.

Questa review prende in considerazione i principali fattori che possono condizionare la scelta del margine:

- la scelta del protocollo IG;
- il tipo di imaging;
- l’uso di marker intraprostatici;
- l’uso di immobilizzazione interna (balloon);
- i protocolli di preparazione del paziente;
- la frequenza delle sessioni IGRT;
- la tecnica di delivery (box 3DCRT vs IMRT statica vs TOMOTHERAPY, vs VMAT);
- il timing dell’imaging: prima o durante RT;
- l’esperienza dell’operatore nella co-registrazione dell’imaging.

L’analisi della letteratura viene presentata, separatamente, per le diverse tipologie di target:

- CTV sola prostata;
- CTV prostata e vescichette seminali;
- CTV linfonodale pelvico;
- CTV loggia prostatica dopo prostatectomia.

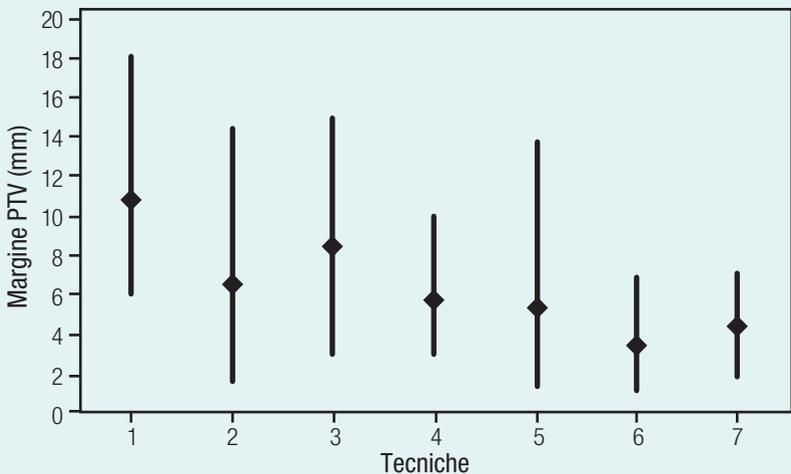
## CTV prostata

### 1) La scelta del protocollo IG e tipo di imaging

Slav Yartsev et al. (1) hanno effettuato una review sistematica della letteratura, dal 1992, sul trattamento della prostata non operata trattata con ERT+/- IGRT e hanno identificato 155 pubblicazioni, catalogate in 7 gruppi in base alla tecnica IGRT impiegata; hanno quindi riportato, per ognuna delle categorie, i valori medi (mm) e il range massimo/minimo di margine proposto (Fig. 1).

**FIGURA 1.** Valori medi (mm) e range (massimo/minimo) del margine proposto in letteratura, per ognuna delle categorie prese in considerazione (da: Yartsev S 2016; mod.).

	Protocollo IG impiegato	Margine proposto valori medi (mm)	Margine range massimo/minimo (mm)
1	No IG - Reperi cutanei	10,5	6-18
2	IGRT non meglio specificata (2D/3D)	6,5	1,8-14,5
3	Match su reperi ossei	8,5	3-15
4	Match su tessuti molli	5,8	3-10
5	Markers fiduciali	5,5	1,8-14
7	Protocolli adaptive	4,5	2-7



## PROSTATA

1.1) *Allineamento giornaliero su reperi cutanei - no IGRT.* Complessivamente, se si usano solo tatuaggi cutanei, la letteratura suggerirebbe margini generosi (almeno 10 mm) (2-5).

Nella tabella I si riportano i margini, calcolati con la formula di van Herk, utili per compensare la totalità di errori random e sistematici qualora non sia previsto un protocollo di IG giornaliero.

1.2) *IGRT con US:* diversi autori evidenziano uno spostamento sistematico antero-posteriore (AP) fino 6,1 mm dovuto alla compressione applicata alla parete pelvica e suggeriscono margini da 7,5 a 10 mm (16-22). Una maggiore accura-

**TABELLA I.** Margini, calcolati con la formula di van Herk, utili per compensare la totalità di errori random e sistematici qualora non sia previsto un protocollo di IG giornaliero.

	Errori sistematici			Errori random			Margini (mm)		
	RL	SI	AP	RL	SI	AP	RL	SI	AP
Duffton A., <i>Br J Radiol</i> 2012;85 (1020):e1273-e1281 (7)	2,2	2,7	3,9	3,2	3,7	5,7	8	10	14
Nederveen et al. <i>Radiother Oncol</i> 2003;68:81-88 (8)	2,4	3,7	4,4	2,1	2,7	3,4	7,5	11,1	13,4
Dehnad et al. <i>Radiother Oncol</i> 2003;67:295-302 (9)	3,3	3,5	4,8	2,1	2,2	3,2	9,7	10,3	14,0
Schallenkamp et al. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 2005;63:800-811 (10)	2,0	1,9	2,5	1,6	2,0	3,5	5	5	7,3
van der Heide et al. <i>Radiother Oncol</i> 2007;82:38-45 (11)	2,2	2,9	4,8	2,0	2,3	3,5	7,7	8,9	14,5
McNair et al. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 2008;71:41-50(12)	1,8	2,4	3,6	2,1	2,2	2,8	6	7,5	11
Rimmer et al. <i>Clin Oncol</i> 2008;20:22-30 (13)	2,4	3,0	2,5	2,5	2,9	3,7	10	11,7	11,3
Baker A et al. <i>J Radiother Pract</i> 2011;10:239(14)	2,3	2,3	3,3	1,8	2,0	2,5	7	7	10
Button MR <i>Clin Oncol</i> 2010;22:698-706 (15)							5,3-9,2	7,0-14,6	8,7-11,0
Range	1,8-3,3	1,9-3,5	2,5-4,8	1,6-2,5	2,0-2,9	2,5-3,7	5,0-10,0	5,0-14,6	7,3-14,5

tezza di riposizionamento del bersaglio prostatico, soprattutto se presenti fiduciali intraprostatici, può essere ottenuta limitando la pressione sulla pelvi (23). L'imaging US, se disponibile, può essere molto utile nella individuazione del bersaglio prostatico, sia in fase di planning che di delivery, nei pazienti con protesi d'anca bilaterale (24).

*1.3) IGRT con tomotherapy:* Zhou et al. (25) hanno calcolato un margine anisotropico pari a 7,4, 6,6 e 5,4 mm nelle 3 direzioni latero-laterale (LR), cranio-caudale (SI) e AP per compensare l'incertezza interfraction in pazienti trattati con tomotherapy. L'acquisizione di MVCT pre e post-trattamento ha consentito di calcolare un errore residuo (di sola traslazione) pari a 2,2, 2,1 e 2,1 mm nelle direzioni LR, SI e AP; 4 mm LR e 5 mm SI e AP se inclusa anche la rotazione (26). Di rilievo risulta essere l'impiego di MVCT nella definizione e nel controllo quotidiano del bersaglio prostatico nei pazienti con protesi d'anca bilaterale, meglio se coadiuvato dall'inserimento di fiduciali intraprostatici (27,31).

*1.4) Kilovoltage Cone Beam CT:* studi su fantoccio hanno dimostrato un'elevata accuratezza della CBCT con errori residui <1 mm. La registrazione manuale tra CT e CBCT (senza fiducials) ha fatto registrare una variabilità interosservatore > 2 mm. I fiducials riducono la variabilità interosservatore a <1 mm. Protocolli dietetici che mirano a ridurre la produzione di gas rettale possono sia migliorare la qualità dell'immagine che ridurre il movimento prostatico.

In caso di impianto di fiducials, l'imaging 2D o 3D può essere impiegato indifferentemente; in questi casi, però, l'imaging 3D offre il vantaggio di valutare anche la geometria degli OAR (ad es. il corretto riempimento della vescica).

La letteratura suggerirebbe un margine da 5 a 8 mm sulla ghiandola prostatica (5 mm posteriormente) con l'uso di CBCT giornaliera.

Strategie più elaborate, come l'uso di registrazione deformabile o di pianificazione on-line, possono consentire margini di 3-4 mm ma con un costo aggiuntivo in termini di tempo e complessità non trascurabile (32-43).

Nell'esperienza di Hirose et al. (32) sia margini di 8 mm (5 mm posteriormente e superiormente) che margini di 5 mm isotropici sono stati sufficienti per la copertura dosimetrica del bersaglio, anche effettuando il match sulle strutture ossee. Nel lavoro di Lerma et al. (33) l'uso di CBCT e planning online ha consentito una riduzione del margine a 3 mm.

Kim et al. (34) hanno studiato l'impatto della frequenza dell'imaging sulla scelta del margine: 4 mm con CBCT quotidiano e >8 mm con CBCT solo nei primi 5 giorni di trattamento (35).

Nell'esperienza di Rijkhorst è stato proposto un margine di 7 mm se applicata una correzione online della sola traslazione del CTV; 4 mm sono stati sufficienti se prevista anche la correzione degli errori di rotazione (41).

È stata adottata anche una compensazione della rotazione della prostata adat-

tando angolazione gantry/collimatore e configurazione dell'MLC. Lettini robotici con 6 gradi di libertà possono consentire la correzione anche della rotazione della prostata, anche se non fino ai 15° a volte necessari (in tal caso, la compensazione viene completata mediante traslazioni). Recentemente sono in fase di studio strategie di replanning quotidiano, che consentono la correzione di traslazione, tilt e deformazione del target prostatico. Non ci sono, al momento, dati significativi sul miglioramento dell'outcome con IGRT; studi retrospettivi hanno però evidenziato una diminuzione della tossicità.

Anche se l'IGRT favorisce la scelta di margini più stretti, non deve però portare a trascurare la copertura dell'estensione extracapsulare di malattia, con una diminuzione del controllo biochimico (44).

Margini differenti devono essere proposti in base alla tecnologia IG disponibile. Nel lavoro di Pawlowski JM (45) sono stati suggeriti margini di 8 mm (6 mm posteriormente) per una correzione del set-up senza IGRT (su tatuaggi cutanei o su reperi ossei), mentre di 4 mm (3 mm posteriori) con IGRT. In un'indagine su 70 Centri giapponesi in grado di eseguire IGRT, dove 33 (47,1%) hanno eseguito prevalentemente un match sulle strutture ossee, 28 (40,0%) un match sulla prostata (tessuti molli) e 9 (12,9%) un match su fiducial markers, è emerso che il match sui markers o sulla prostata consente l'uso di un margine più piccolo rispetto al match sulle strutture osso (46).

Mayyas et al. (47) hanno confrontato i risultati, in termini di errore residuo, dell'impiego dei soli riferimenti cutanei *versus* US, CBCT, immagini planari kV e transponder elettromagnetici in 27 pazienti e hanno evidenziato che l'uso di IG può ridurre i margini fino a 5 mm rispetto a 10-11 mm necessari se si fa riferimento ai soli reperi cutanei. I margini, per compensare sia gli errori residui di set-up inter frazione che intra-fraction, sono dell'ordine di 6,6, 6,8 e 3,9 mm nelle direzioni AP, SI e LR.

**Sebbene esista una variabilità di tecniche IGRT e di margini raccomandati per il PTV, la letteratura sosterrebbe l'uso della IG online, utilizzando match su fiducials o sui tessuti molli, mediante TC o ultrasuoni. Con tale IG, i margini più comunemente proposti sono stati di 6-8 mm (3-5 mm posteriormente).**

La riduzione del margine CTV - PTV deve essere gestita con cautela, considerando l'errore residuo atteso in base alla metodica IGRT utilizzata. Margini troppo stretti hanno fatto registrare una aumentata percentuale di recidive biochimiche, soprattutto in pazienti con consistente distensione del retto (48).

## 2) Utilizzo di fiducials intraprostatici

L'inserimento di fiducials (FM) d'oro (di solito tre) all'interno della ghiandola prostatica facilita la visualizzazione della posizione del target (anche sull'imaging portale kV convenzionale) e consente margine CTV-PTV minore (49-51). I FM

rappresentano un buon surrogato di posizione della prostata. I cambiamenti nel volume rettale e vescicale, la deformazione della prostata e delle vescichette seminali (SV) non vengono però rappresentati dai FM.

Una combinazione di match su fiducials e tessuti molli è attualmente l'approccio più efficace e ampiamente disponibile nella pratica quotidiana.

La migrazione dei markers risulterebbe minima. Cambiamenti fisiologici, come il riempimento del retto e della vescica, possono causare deformazioni o distorsione della ghiandola prostatica e risultare in una apparente migrazione dei FM. Altri fattori, come i tempi intercorsi tra CT di pianificazione e l'impianto o come l'uso di ormonoterapia, possono determinare una millimetrica riduzione delle distanze tra i markers (52).

I risultati di alcuni degli studi sulla stabilità dei markers intraprostatici durante tutto il corso di radioterapia sono sintetizzati nella tabella II.

Tenendo conto delle incertezze di misurazione per errore di ricostruzione delle immagini TC, imprecisioni dell'operatore dovute alle dimensioni dei reperi e agli artefatti che questi producono sulle immagini, si può affermare che le variazioni delle distanze tra i markers (e quindi la loro migrazione) sia stata minima e non significativa. In generale si è osservata una tendenza alla riduzione delle distanze tra i markers, sia nel periodo compreso tra la TC di simulazione e la prima seduta di trattamento (per riduzione dell'edema legato all'impianto), sia nel corso del trattamento stesso, conseguentemente a una riduzione globale del volume prostatico, dovuta all'ormonoterapia e allo stesso trattamento radiante.

Alcuni pazienti hanno presentato, tra la TC e le prime sedute di trattamento, un iniziale aumento delle distanze tra le coppie di markers seguito, nelle sedute successive, da una loro riduzione. Questo fenomeno è stato attribuito a un possibile aumento di volume iniziale della prostata, dovuto a edemi conseguenti al trauma

**TABELLA II.** Stabilità dei markers intraprostatici durante tutto il corso di radioterapia.

Autori	Migrazione media +/-DS (mm)	Migrazione massima (mm)
Poggi MM (2003) (53)	1,2+/-0,2	6,6
Pouliot (2003) (54)	1,3+/-1,3	/
Schallenkamp JM (2005) (55)	0,8+/- 0,1	/
Kupelian AK (2005) (54)	1,01+/-1,03	10,2
Delouya G (2010) (57)	1,2+/- 0,6	/
Tiberi DA (2012) (58)	0,8+/-0,3	/
Udrescu C (2013) (59)	1,55	3,7
Mantello G (2015) (60,61)	1,20±0,67 mm	8,96

dell'impianto dei markers o all'inizio della radioterapia. Minori variazioni sono state registrate nei casi in cui il tempo intercorso tra l'impianto e la TC di centraggio è stato superiore a 10 giorni e in quei pazienti che avevano iniziato la radioterapia dopo meno di 22 giorni dalla TC di simulazione. In generale possiamo affermare che, nel corso del trattamento, è plausibile che i markers rimangano ragionevolmente stabili nella posizione dell'impianto e che pertanto costituiscano un valido surrogato della posizione della prostata per il trattamento IGRT (60,61). La letteratura suggerisce che, anche nei casi in cui venga applicata una correzione on line della posizione della prostata sulla base del match sui fiducials, deve essere sempre considerato un errore residuo di almeno 3 mm.

Nell'esperienza di Greer et al. l'uso di correzione online con fiducial riduce i margini da 11-14 mm necessari in caso di match sulle strutture ossee, a 4-7 mm (62). Skarsgard e al. (63) evidenziano che, utilizzando le immagini portali giornaliere con fiducials, i margini CTV-PTV potrebbero essere ridotti a 3,6, 3,7 e 3,7 mm rispettivamente, a fronte di margini di 5,7 cm e 7,9 e 7,7 mm lungo gli assi LR, e SI e AP necessari in caso di match sulle strutture ossee.

Margini di 2,69, 3,22 e 3,37 mm per gli assi LR, SI e AP sono stati proposti da Siow et al. (64) nei casi in cui è prevista anche la correzione dell'incertezza intrafraction. Nell'esperienza di Graf et al. (65) il margine dai 7,0, 9,5 e 9,5 mm nelle direzioni LR, SI e AP necessario se utilizzato il match sulle strutture ossee, è ridotto a 6,7, 8,2 e 8,7 mm, con correzione mediante EPID + fiducials settimanale e fino a 4,9, 5,1 e 4,8 mm con correzione giornaliera. Lo stesso gruppo ha riferito che con l'uso di kV riduce ulteriormente i margini calcolati nelle direzioni LR, SI e AP da 2,3, 3,7 e 3,0 mm a 1,8, 1,8 e 2,1 mm se viene applicato un secondo riposizionamento intrafraction (66).

Seo et al. (67) hanno evidenziato che un margine di 4,97 mm intorno al CTV ne garantisce una copertura adeguata se il match viene effettuato su fiducials mediante KV ortogonali obliqui.

Engels et al. (68,69) non hanno evidenziato differente tossicità rettale, confrontando 213 pazienti affetti da carcinoma della prostata trattati con arch therapy (senza fiducials) e con un margine di 6 mm in direzione LR e 10 mm in direzione SI e AP, con 25 pazienti trattati con markers fiduciali e margini LR di 3 mm e SI e AP di 5 mm.

IG giornaliera 2D o 3D con markers fiduciali intraprostatici consente l'uso di margini fino a 3 mm se si prevede un tracking continuo durante il trattamento. Il tracking dei markers fiduciali, combinato con la correzione della posizione del paziente su sei gradi di libertà (Sistema ExacTrac/Novalis Body™ (ET/NB) e un couch robotico, consentono margini di 2,9 e 2,8 mm in direzione SI e AP (70).

### Movimento intrafraction

Il movimento intrafraction della prostata è dovuto, principalmente, allo stato di riempimento rettale ed è massimo a livello delle SV; analogamente al movimento

interfraction, è sia di tipo traslazionale che rotazionale. Il movimento maggiore traslazionale è nella direzione A-P. Il movimento rotazionale maggiore è sull'asse LR. La compensazione del movimento intrafraction rappresenta una grossa sfida; esso è stato studiato mediante imaging prima e dopo RT (39,70-73), EPID cine (74), tracking con transponders elettromagnetici (2,75-82) ed è stata impegnata anche la fluoroscopia.

I margini proposti per compensare l'intrafraction variano in base alle diverse tecniche di localizzazione: 1,4, 2,6 e 2,3 mm (LR, SI e AP, rispettivamente) se sono disponibili transponder elettromagnetici; 2,1, 9,4 e 10,5 mm se viene impiegato un imaging 3D con match su reperi ossei e 2,8, 3,7 e 3,2 mm se viene impiegato un imaging volumetrico con match su fiducials intraprostatici (2).

Kupelian et al. (75) usando il tracking con il sistema Calypso, ha evidenziato che il movimento intrafraction è paziente-dipendente, ma cambia anche nello stesso paziente tra le frazioni di trattamento, ha caratteristiche anisotropiche e la sua correzione con tracking on line porta a margini di 1,3, 2,3 e 2,8 mm (77).

Con l'acquisizione di CBCT pre- e post-RT sono stati invece stimati margini di 6 mm (70). Un margine di 5 mm e 3 mm all'interfaccia prostata-retto viene raccomandato se il tracking con trasponders è utilizzato per il trattamento con VMAT (80).

Più lunga è la durata del trattamento più pronunciato è l'effetto sul movimento intrafraction: un margine di 3 mm può compensare il 95% del movimento della prostata intrafraction fino a 6 minuti di tempo di trattamento se vengono usati balloon endorettale e/o marker fiduciali intraprostatici (2).

Lovelock (83) afferma che è necessario aumentare il margine di 2 mm per ogni 5 minuti trascorsi a partire dall'acquisizione dell'imaging.

Il gruppo di Heidelberg ha studiato con CBCT il movimento intrafraction e ha evidenziato che lo spostamento medio della prostata, durante una sessione IMRT, di ~13 min. è <3 mm. Questo movimento deve essere preso in considerazione nella scelta dei margini anche nelle coorti di pazienti sottoposti a IGRT online quotidiano. Sistemi di immobilizzazione accurati possono ridurre gli errori di set-up intrafraction e possono ridurre il movimento complessivo della prostata (84).

I cambiamenti continui nel riempimento della vescica e dell'intestino possono essere causa di una significativa componente di movimento intrafraction (85). Misurazioni effettuate con il Sistema Calypso™, hanno evidenziato che la prostata può, in alcuni casi, muoversi fino a >3-5 mm già nei primi 5-10 minuti di trattamento, con una significativa variazione tra i pazienti, ma solo una piccola percentuale di pazienti presenta movimenti estremi (>5 mm nel 15% di 1.157 frazioni in 35 pazienti osservati (86,87)). I dati basati sulla risonanza magnetica suggeriscono che l'OM intrafraction è minore rispetto al movimento interfraction, con uno spostamento previsto della prostata di <3 mm in 20 minuti, in caso di pazienti con retto vuoto (88,89). Durante una singola frazione IMRT step-and-shoot di circa 15 minuti, il movimento

complessivo della prostata è relativamente piccolo (3 mm). L'estensione del movimento prostatico è correlata ai tempi di delivery. Ulteriore riduzione dei tempi a ~3 minuti con IMAT / VMAT può ridurre il movimento intrafraction (90-93).

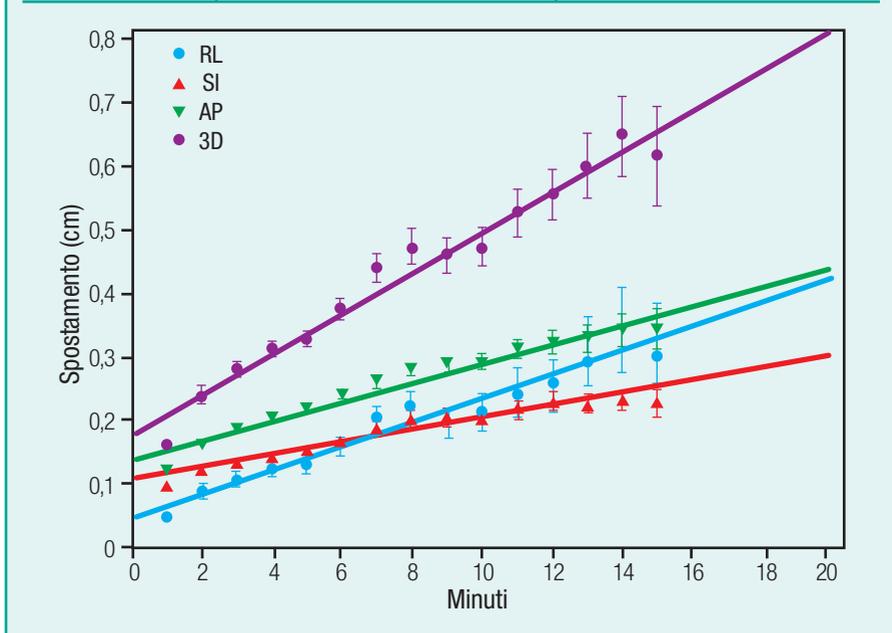
Shelton calcola che la durata media della sessione di VMAT è 4,6 minuti vs 8,4 minuti necessaria per IMRT; essa è associata a una riduzione del movimento del 30%-40%. Nella figura 2 viene correlato il tempo di trattamento con lo spostamento intrafraction (93).

Per il trattamento ipofrazionato (36,25/SIB 47,5 Gy in cinque frazioni) usando RapidArc (Varian) Tree et al. (94) propongono un margine isotropico di 5 mm (3 mm posteriormente), se corretto intrafraction, altrimenti un margine isotropico di 8 mm (5 mm posteriormente).

La letteratura suggerisce un margine di 3-4 mm se è prevista la correzione dell'OM

**FIGURA 2.** Correlazione tempo di trattamento - spostamento intrafraction (da: Shelton J 2011; mod.).

	Spostamento (cm) in 1 minuto	Spostamento (cm) in 10 minuti
RL	0,05	0,21
SI	0,09	0,20
AP	0,12	0,29
3D	0,16	0,47



intrafraction con tracking real-time, altrimenti di 5-8 mm. Il reale vantaggio di una riduzione del margine di 1-2 mm deve essere stimato, considerando anche la procedura invasiva di posizionamento dei markers necessaria per il tracking real time. ACR *Radiation Oncology Prostate Cancer Export Panel* conclude che i margini CTV-PTV per la sola prostata appropriati per la pratica clinica, dovrebbero essere maggiori o uguali a 5 mm, in alternativa maggiori o uguali a 3 mm, ma solo in presenza di metodologie in grado di monitorare e correggere il movimento intrafraction della ghiandola prostatica (95).

### 3) Utilizzo di calcificazioni intraprostatiche

Le calcificazioni intraprostatiche (PC) sono piccoli corpi ovoidali o rotondi impregnati di calcio fosfato e carbonato di calcio e sono state individuate in quasi il 90% dei pazienti dopo prostatectomia (96). Dai dati di letteratura emerge che nel 35% dei pazienti sottoposti a radioterapia della prostata sono visibili calcificazioni alla TC e CBCT. Zeng et al. (97) hanno studiato e confermato la stabilità delle calcificazioni da utilizzare come surrogato di posizione della prostata durante IGRT e raccomandano l'uso di PC centrali intraprostatiche; nella loro esperienza la presenza di PC ha aumentato il successo della registrazione di immagini CT / CBCT. Dato il potenziale per ridurre i rischi e i disagi a pazienti con FM impiantati chirurgicamente e potenziali risparmi sui costi, considerando le PC come FM naturali, è stato avviato uno studio di confronto FM vs PC.

Le PC possono essere rilevate casualmente, se visibili sulle immagini radiografiche e possono presentare un'alternativa naturale ai marcatori impiantati chirurgicamente (98-100).

È stato esaminato l'uso di tracking sulle PC (Sistema a raggi X ExacTrac®: BrainLab Inc., Feldkirchen, Germania) i margini PTV richiesti sono risultati 1,4, 9,7 e 6,1 mm nelle direzioni LR, SI e AP. Sebbene la possibilità di usare fiducials "naturali" sia allettante, non tutti i pazienti hanno tali calcificazioni e i margini proposti sono più ampi (6-10 mm) rispetto ad altre strategie IG (101).

### 4) Utilizzo di immobilizzazione interna - balloon endorettale

Il balloon riempito di aria o acqua prima di ogni seduta e alla TC di planning è il dispositivo di immobilizzazione interno più diffuso per ridurre il movimento della prostata; viene utilizzato sia come strumento di localizzazione che come strumento di immobilizzazione. Il suo impiego, con correzione online degli errori interfraction, consente un margine PTV di 3-5 mm, definito per compensare i movimenti residui intrafraction (102,103). Esso, purtroppo, provoca una deformazione della prostata e spinge la parte anteriore del retto; inoltre può essere poco confortevole diminuendo la compliance del trattamento. Da considerare anche il tempo impiegato per il match e il trattamento. La letteratura (104,105), infatti, raccomanda margini

## PROSTATA

di 3-5 mm per trattamenti di durata inferiore a 6 minuti e 4-8 mm per trattamenti oltre i 6 minuti. Margini di 2-4 mm possono essere proposti per una tecnica box, mentre di 4-6 mm per tecniche IMRT (106). Rispetto ad altre forme di IG, il balloon non sembrerebbe pertanto portare un vantaggio importante in termini di riduzione del margine, soprattutto se previsto un trattamento IMRT.

### 5) Utilizzo di spacers

L'inserimento di materiali esterni tra retto e prostata risulta "safe" e diminuisce l'esposizione del retto in caso di IMRT /ipofrazionamenti e sterotassi. Esiste un potenziale rischio legato all'impianto (107).

### 6) Preparazione del paziente

Si sottolinea l'importanza di un'adeguata informazione del paziente riguardo allo stato di riempimento degli organi, fattore che condiziona maggiormente il movimento interfraction della prostata. Sono necessarie istruzioni dettagliate e chiare riguardo allo stato di riempimento della vescica e allo stato di riempimento del retto. Mentre non è chiaro se lo stato di riempimento della vescica possa influenzare, in modo determinante, la posizione della prostata, è ben documentato come lo stato di riempimento del retto sia il maggior determinante dell'OM interfraction con implicazioni dosimetriche e cliniche. Provvedimenti dietetici atti a ridurre la presenza di gas nell'intestino e l'uso di lassativi a base di magnesio possono ridurre l'errore di set-up tra le frazioni, ma non influenzano l'organ motion. Le istruzioni al paziente non dovrebbero creare eccessivo disagio. La vescica dovrebbe essere "confortevolmente" piena e il retto vuoto. Il regime alimentare dovrebbe essere mirato alla riduzione di produzione di gas intestinale (108-113).

### 7) Variabilità inter-osservatore nella coregistrazione dell'imaging e tra sistemi IGRT

Il corretto allineamento delle immagini dipende dall'esperienza dell'operatore e dal protocollo di matching. In un lavoro di Deegan et al. (114) la variabilità inter-osservatore del match CBCT e CT di pianificazione tra 3 radioterapisti si attesta su 2 mm se sono impiegati fiducials e 3 mm con match su tessuti molli. Zahra et al. (115) hanno riportato una buona riproducibilità interosservatore per la coregistrazione CBCT/CT. I dati prodotti dai match di tre Sistemi IGRT: Tomoterapia Hi-ART (Accuray Inc., Sunnyvale, CA), Synergy (Elekta, Crawley, UK) e Trilogy (Varian, Palo Alto, CA) (116) sono stati confrontati con gli shift ottenuti dalla coregistrazione delle stesse immagini mediante 3 diversi software indipendenti MIMvista (MIM Software Inc. Cleveland, OH), FocalSim (CMS Inc., St Louis, MO) e VelocityAI (Velocity Medical Solutions, Atlanta) e sono state trovate differenze pari a  $1,16 \pm 1,0$ ;  $2,16 \pm 1,7$  e  $2,06 \pm 1,8$  mm in LR, SI e AP.

## CTV prostata + vescichette seminali

Mentre il movimento della prostata è prevalentemente “traslazione” e in minor parte “rotazione e deformazione”, le SV tra una frazione e l’altra e durante il trattamento ruotano e si deformano, e lo fanno indipendentemente dalla prostata (117-126).

Ne consegue che la registrazione delle immagini sulla prostata (profilo prostatico o fiducials intraprostatici), non garantisce la compensazione dello spostamento delle VS; d’altra parte, dopo la registrazione sull’osso per correggere il set-up, è necessario l’uso di un margine differenziato per prostata e VS. In generale le vescicole seminali sono più inclini a movimenti inter- e intrafrazione e richiedono margini maggiori. Nella tabella III sono riportati alcuni lavori presenti in letteratura, dove gli autori hanno misurato il movimento residuo delle VS con registrazione delle immagini su prostata o su reperi ossei. Quando il riferimento sono i fiducials intraprostatici o il centroide della prostata, i risultati in termini di margine sono confrontabili.

Il movimento e la deformazione delle VS è indipendente da quello della prostata ed è più importante all’aumentare della distanza dalla base prostatica. Con una correzione di OM effettuata su fiducials intraprostatici, un margine uniforme per prostata e VS di 5 mm garantisce la copertura geometrica del 95% del CTV della sola base nel 90% dei pazienti. Margini più ampi devono essere presi in considerazione nei casi dove viene indicata l’irradiazione dell’intera VS. Per ottenere il 99% di copertura nel 99% dei casi sono richiesti 7 mm per la base e 10 mm per l’intera VS (127).

Nella maggior parte dei lavori presenti in letteratura, un margine di 8 mm risulta insufficiente per le vescicole seminali anche nel caso di tracking continuo su markers fiduciali intraprostatici e correzione della rotazione (128,129). Gill e collaboratori (130) hanno studiato il movimento intrafraction delle VS rispetto a quello della prostata. Il range medio di OM aumenta con l’aumentare del tempo di trattamento ed è maggiore per le VS per la direzione SI; non è significativamente diverso in direzione AP e LR, come riportato di seguito nella tabella IV.

La definizione di un margine adattato al paziente, sulla base delle prime 5 CBCT, può risultare accurato in termini di inclusione del movimento interfraction delle VS nel PTV adattato, per tutto il corso del trattamento e in termini di riduzione del volume del PTV stesso (PTV adattato vs PTV standard di 1 cm) (131).

TABELLA III. OM vescichette seminali e margini proposti.

Autori	Pazienti	Riferimento per match	Immagini per paziente	Entità shifts LR/AP/SI* (mm)	Metodo calcolo margine	Margini proposti
A Herne et al. (119)	9	Fiducial markers intraprostatici	8-11	Na	Geometrica	5 mm copre VS in 56,2% delle frazioni, 10 mm copre il 95,5%, 15 mm copre l'intera VS
van der Wielen et al. (120)	21	Fiducial markers intraprostatici	4	Deformazione + movimenti 3,0 (1,7 in LR)	Formula di Van Herk	9-10 mm
Mutanga et al. (121)	21	Fiducial markers intraprostatici	4	Deformazione + movimenti 3,0 (1,7 in LR)	Dose (registrazione deformabile)	> 8 mm: 8 mm margini insufficienti (IMRT)
Liang et al. (122)	24	Prostata (tessuti molli)	16	Overlap di VS Sistematici 1,1/2,9/2,2. Random 1,2/2,4/1,9	Dose (registrazione deformabile)	≥4,5 mm (IMRT)
O'Daniel et al. (123)	10	Prostata (centroide)	24	N/A	Minima dose in ogni frazione	≥5 mm: 5 mm minimo di 92% di dose alle VS usando IMRT
Meijer et al. (124)	30	Fiducial markers intraprostatici	8	N/A	Dose (registrazione deformabile)	8 mm (coprono meno di 2 cm di VS usando IMRT)
Mak et al. 2012 (117)	24	Prostata (centroide)	32	Sistematici 1,9/2,9/3,6. Random 1,4/2,7/2,1	Geometrica, Formula di Van Herk	15 mm base VS (metodo geometrico) 25 mm intera VS 10 mm (formula di Van Herk)
Frank et al. (118)	15	Sinfisi Pubica	24	Centro del volume Sistematici 1,9/7,3/4,5. Random 0,4/1,2/0,6	Geometrica	≥10 mm (10 mm coprono OM AP in 86% dei trattamenti)
Smitsmans et al. (125)	13	Fiducial markers intraprostatici	23	Registrazione centro VS (sup/inf) Systematic 1,6/2,8/- Random 2,0/3,1/-	Formula di Van Herk	4,6 mm LR 7,6 mm AP

**TABELLA IV.** Movimento intrafraction di prostata e vescichette seminali (SV) in funzione del tempo (da: Gill S 2014; mod.).

Piano	Direzione e durata	Prostata		SV		Valore di P (media)	Valore di P (DS)
		Media	DS	Media	DS		
Sagittale	AP 3 min.	3,6	1	4	1,4	0,413	0,221
	AP 5 min.	4,2	1,3	4,5	1,7	0,831	0,326
	AP 10 min.	5,3	2,1	6,5	4,1	0,831	0,049
	AP 15 min.	5,3	1,9	7,0	3,6	0,054	0,06
	SI 3 min.	3,3	0,7	4,7	2,8	0,01	<0,001
	SI 5 min.	4,4	1,8	5,8	3,4	0,042	0,083
	SI 10 min.	5,1	1,5	6,5	3,9	0,067	0,009
	SI 15 min.	5,3	1,6	7,2	4,0	0,019	0,009
Coronale	Lt SV LR 3 min.	3,0	1,7	2,7	1,3	0,625	0,469
	Lt SV LR 5 min.	3,0	1,4	2,8	1,4	0,695	0,92
	Lt SV LR 10 min.	3,1	1,7	3,4	1,6	0,322	0,846
	Rt SV LR 3 min.	3,0	1,7	3,4	1,9	0,557	0,694
	Rt SV LR 5 min.	3,0	1,4	3,3	1,7	0,322	0,645
	Rt SV LR 10 min.	3,1	1,7	3,4	1,8	0,322	0,864

## CTV linfonodi pelvici

Il CTV linfonodale pelvico è definito come un'espansione di 7-10 mm attorno alle aree vascolari pelviche. I margini del CTV-PTV si attestano tra 7 e 10 mm. A partire dall'analisi di 24 studi pubblicati tra il 2005 e il 2014, il margine utilizzato varia da 5 a 15 mm (132). In base all'esperienza di Hinton l'inclusione nel target dei linfonodi pelvici elettivi richiede un margine di 9 mm in AP e 7 mm nella direzione LR per compensare il loro disallineamento rispetto alla prostata (133).

È tuttavia possibile una scelta più razionale dei margini. Nell'ipotesi di un match sulle strutture ossee, il PTV corrisponde a CTV + ITV (che tenga conto dei movimenti inter e intra-fraction dei vasi intrapelvici) + un margine supplementare per le incertezze del sistema IGRT (132). Non esistono dati, a nostra conoscenza, concernenti la quantificazione di un ITV linfonodale in caso di irradiazione prostatica. I dati si basano sullo studio di linfonodi patologici su RM settimanale in caso di cancro della cervice uterina e suggeriscono un margine da 4 mm a 9 mm per coprire il 95% dello spostamento intrafractione (134).

In un altro studio un margine di 7 mm porta, nel 54% dei pazienti, una copertura insufficiente (135). La correzione della sola traslazione (senza la rotazione) su re-

**TABELLA V.** Margini proposti in letteratura per l'irradiazione dei linfonodi pelvici.

		Prostata mm	SV mm	N pelvici mm
Adamczyk M. 2014 <i>Phys Med</i> (130)	Osso	7	8-9	5 (10 SI)
Wang Z. 2012 <i>IJMPCCERO</i> (132)	Prostata	5	5	13
Ferjani S. 2013 <i>Int.J Radiat Onc Biol Phys</i> (131)	Prostata	8 (6 post)	8 (6 post)	5

peri ossei mediante CBCT è dell'ordine di 5-7 mm; un margine addizionale di 5 mm è necessario per compensare la rotazione (136).

Nella tabella V sono riportati i margini proposti in letteratura rispettivamente per prostata, SV e linfonodi.

Eminowicz et al. confermano l'adeguata copertura della prostata, con risparmio del retto se il match viene realizzato su fiducials piuttosto che su osso (137). Adamczyk et al. propongono margini di 0,7 cm per la prostata, 0,8 cm per le vescicole seminali e 1,0 cm (verticalmente)/0,5 cm per i linfonodi (138). Ferjani et al. sostengono che un margine di 8 mm (6 mm posteriormente) per la prostata e 5 mm per i linfonodi, con match sui tessuti molli della prostata, può raggiungere una dose adeguata di copertura per entrambi i target; il match con l'osso pelvico si tradurrebbe, invece, in un sottodosaggio alla prostata in un terzo delle frazioni (139).

Zhendong Wang raccomanda 5 mm intorno alla prostata e alle vescicole seminali e margini maggiori o uguali a 13 mm intorno ai linfonodi (spazi vascolari adiacenti) (140). Il riempimento vescicale sembrerebbe incidere sulla variazione di posizione dei linfonodi (141).

Il gruppo di Manchester (142) quantifica l'OM dei linfonodi pelvici, delle vescicole seminali e della prostata e definisce i margini indicativi da usare in trattamenti IG rispettivamente basati su anatomia ossea o prostata, con correzione su 3 o 6 gradi di libertà (Tab. VI).

**TABELLA VI.** Margini indicativi da usare per prostata, SV e linfonodi, in trattamenti IG basati rispettivamente su match su anatomia ossea o prostata, con correzione su 3 o 6 gradi di libertà (da: Kershaw L 2018; mod.).

	Match su osso 3 DOF (mm)			Match su osso 6 DOF (mm)			Match su prostata 3 DOF (mm)			Match su prostata 6 DOF (mm)		
	LR	SI	AP	LR	SI	AP	LR	SI	AP	LR	SI	AP
Prostata	2	6	8	2	6	8	0	0	0	0	0	0
SV	4	9	10	3	9	10	3	5	4	2	5	4
Linfonodi	3	4	6	3	4	3	3	5	9	3	6	6

## CTV loggia prostatica post-prostatectomia

La definizione del CTV della loggia prostatica dopo prostatectomia, in un setting adiuvante o dopo recidiva biochimica, è ben definito. Diversamente, difficile da definire e non uniforme è il margine CTV-PTV, per la complessità di registrazione del volume virtuale della loggia prostatica.

In pratica molteplici modalità di IG possono essere adottate dopo prostatectomia radicale: registrazione sulle clips chirurgiche (mediante KV o CBCT) o su i tessuti molli della parete rettale anteriore e del trigono vescicale o, più semplicemente, sulle strutture ossee pelviche.

In letteratura i margini variano da 3 a 10 mm come riportato nella tabella VII.

In caso di registrazione ossea, essi variano da 5 a 15 mm.

**TABELLA VII.** Margini CTV-PTV per il trattamento della loggia prostatica in base ai diversi protocolli IG utilizzati.

Autore	N° Pazienti	Protocollo Ig	Ap (mm)	Si (mm)	Lr (mm)
EORTC (135)		2D portale	5	5	5
Huang et al. (136)	15	kV-CBCT	3-5	3-5	3-5
Klayton et al. (137)	20	Calypso 4D	5	5	5
Liu et al. (138)	10	CT on rail	5/3 post	5	5
Ost et al. (139)	15	CBCT (osso)	7	7	7
Alongi et al. (140)	172	MVCT	8	10	8
De Meerleer et al. (141)	135	2D portale	7	7	7
Nath et al. (142)	50	2DkV/kV+CBCT su clips chirurgiche	8-10/5 post	8-10	8-10
Stanic et al. (143)	10	CBCT (osso)	7/5 post	7	7
Smeenk et al. (144)	20		9	9	9
Deville et al. (145)	67	2D portale+US	10/6 post	10	10
GETUG 16 (146)	743	2D portale	5-10	5-10	5-10
Khalifa et al. (147)		CT	6-8	6-8	6-8

## Margini specifici del paziente e adaptive radiotherapy

Un'anatomia del paziente non favorevole relativa al riempimento di retto o vescica, al momento della pianificazione richiede margini CTV-PTV più ampi. Un'analisi dello spostamento della prostata con TC acquisita prima, durante e dopo radioterapia ha portato a definire margini più estesi per pazienti con una combinazione di volume rettale >60 cm<sup>3</sup> e volume vescicale >40 cm<sup>3</sup> (156).

Analogamente l'habitus corporeo con un maggiore indice di massa corporea (BMI) può portare a maggiori incertezze sul set-up, richiedendo margini PTV più ampi o IG più frequenti.

È stato dimostrato un vantaggio nell'imaging quotidiano per i pazienti obesi e sovrappeso (BMI>25), diversamente dai pazienti con il BMI normale che potrebbero essere trattati con IG limitata alle prime frazioni di trattamento per la costruzione di un margine adattato (157).

Il margine basato sulla popolazione e calcolato con la formula di van Herk (6), tenendo conto di errori sistematici e random, sia di set-up che di OM, potrebbe risultare non adeguato su tutti i pazienti con possibili sovra- e sottodosaggi di alcuni di essi.

Schulze et al. (158) hanno studiato l'effetto del replanning quotidiano on-line in termini di risparmio degli OAR, constatando una riduzione della dose dell'11% e del 14%, rispettivamente su retto e vescica.

La strategia adaptive offline basata sulle prime cinque frazioni ha portato a riduzione assoluta del PTV, pur compensando, ove necessario e soprattutto sulle VS, spostamenti dei limiti del target di entità superiore al margine standard di 1 cm (131,159). In uno studio dosimetrico su varie strategie adaptive Battista et al. (160) hanno evidenziato che il re-planning con margini personalizzati, calcolati su immagini acquisite durante i primi 6 giorni di RT prodotto il miglior risparmio di OAR senza compromettere la copertura del target.

L'adaptive online, con variazione dell'apertura delle lamelle, consente una riduzione dei margini PTV a 5 mm se vengono effettuate correzioni limitate all'interfraction (161).

La definizione di un margine adattato al paziente, sulla base dell'imaging acquisito durante le prime frazioni e o sulla base di BMI e volume rettale e vescicale, possono risultare più pratici e, d'altra parte, consentire una riduzione della frequenza dell'imaging e/o dei margini PTV in casi di situazioni anatomiche meno a rischio.

## Conclusioni e indicazioni di margine

L'approccio alla scelta del margine CTV- PTV appropriato nei pazienti con cancro prostatico è ancora lontano dall'essere uniforme nelle diverse istituzioni. Anche se è evidente il vantaggio di una IG sia pre-radioterapia che in trattamento e dell'inserzione di fiducials intraprostatici, è necessario considerare anche il prezzo da pagare in termini di invasività della procedura di posizionamento dei marker, di extratempo in bunker, di extra-dose e di extra-lavoro.

L'analisi dei dati specifici del paziente potrebbe portare a una scelta personalizzata di trattamento.

In generale, per il CTV prostatico la letteratura supporta, dopo correzione del set-up con imaging 2D o 3D:

- i margini PTV di 10 mm, se si effettua il set-up su reperi cutanei o su reperi ossei;
- margini di 5-8 mm quando si dispone di imaging 3D (CBCT - MVCT) e si effettua co-registrazione sui tessuti molli o su fiducials impiantati;
- margini PTV di 3 mm quando si utilizzano tecniche altamente sofisticate di delivery rapido, tracking, ripianificazione on line, con protocolli che incorporano correzioni sia per rotazione che per traslazioni del target prostatico.

Il margine per le SV non deve essere inferiore a 1 cm, anche quando la coregistrazione viene effettuata sulla prostata (tessuti molli o fiducials). Quando realizzabile, il PTV adattato offline sulle prime 5 CBCT garantisce una compensazione ottimale dell'organ motion delle VS, con il miglior risparmio dei tessuti sani.

Il margine per i linfonodi è ampio, da 5 a 13 mm. Anche in questo ambito può essere vantaggioso il controllo offline della corretta copertura delle aree linfonodali sulle prime 5 CBCT.

La definizione del margine CTV-PTV della loggia prostatica è difficile e non uniforme per la complessità di registrazione del volume virtuale della loggia prostatica e si attesta tra 5 e 10 mm (Tab. VIII).

**TABELLA VIII.** Margini proposti in letteratura sulla base dell'errore residuo atteso con i rispettivi protocolli IGRT utilizzati.

Sede CTV	Protocollo IGRT	Frequenza	Margine (mm)
Prostata	2D/reperi ossei-cutanei	Giornaliera	10
	3D/fiducials-tessuti molli	Giornaliera	5-8
	3D/delivery rapido, tracking, re planning online, correzione intrafraction rotazione 6 DOF	Giornaliera	3
	3D adaptive online	Giornaliera	Adattato
Vescichette seminali	2D/3D anche se match su prostata	Prime 5 fr: 3D giornaliero >5 fr: giornaliero 3D o almeno 2D giornaliero, 3D 2/sett.	>10
	3D adaptive offline (replanning dopo 5gg)	Prime 5 fr: 3D giornaliero >5 fr: 3D giornaliero o almeno 2D giornaliero, 3D 2/sett.	Adattato
	3D adaptive online	Giornaliera	Adattato
Linfonodi pelvici	2D/3D osso o prostata	Prime 5 fr: 3D giornaliero >5 fr: giornaliero 3D o almeno 2D giornaliero, 3D 2/sett.	5-13
	3D adaptive offline (replanning dopo 5 gg)	Prime 5 fr: 3D giornaliero >5 fr: 3D giornaliero o almeno 2D giornaliero, 3D 2/sett.	Adattato
	3D adaptive online	Giornaliera	Adattato

Sede CTV	Protocollo IGRT	Frequenza	Margine (mm)
Loggia prostatica	2D/reperi ossei-cutanei	Giornaliera	10
	3D tessuti molli, reperi chirurgici	Giornaliera	5
	3D adaptive online	Giornaliera	Adattato

## BIBLIOGRAFIA

1. Yartsev S, Bauman G. Target margins in radiotherapy of prostate cancer. *Br J Radiol* 2016;89:20160312.
2. Tanyi JA, He T, Summers PA et al. Assessment of planning target volume margins for intensity-modulated radiotherapy of the prostate gland: role of daily inter- and intrafraction motion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78:1579-1585.
3. P'erez-Romasanta LA, Lozano-Mart'ın E, Velasco-Jim'enez J et al. CTV to PTV margins for prostate irradiation. Three-dimensional quantitative assessment of interfraction uncertainties using portal imaging and serial CT scans. *Clin Transl Oncol* 2009;11:615-621.
4. Rothe Arnesen M, Eilertsen K, Malinen E. Optimal treatment margins for radiotherapy of prostate cancer based on interfraction imaging. *Acta Oncol* 2008;47:1373-1381.
5. Khalifa J, Commandeur F, Bachaud JM, de Crevoisier R. Choice of optimal margins in prostate conformal radiotherapy. *Cancer Radiother* 2013;17:461-469.
6. van Herk M, Remeijer P, Rasch C, Lebesque JV. The probability of correct target dosage: Dose-population histograms for deriving treatment margins in radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:1121-1135.
7. A Duffton, Clinical commissioning of online seed matching protocol for prostate radiotherapy. *Br J Radiol* 2012;85(1020): e1273-e1281.
8. Nederveen AJ, Dehnad H, van derHeide UA, van Moorselaar RJA, Hofman P, Lagendijk JJW. Comparison of megavoltage position verification for prostate irradiation based on bony anatomy and implanted fiducials. *Radiother Oncol* 2003;68:81-88.
9. Dehnad H, Nederveen AJ, van derHeide UA, van Moorselaar RJA, Hofman P, Lagendijk JJW. Clinical feasibility study for the use of implanted gold seeds in the prostate as reliable positioning markers during megavoltage irradiation. *Radiother Oncol* 2003;67:295-302.
10. Schallenkamp JM, Herman MG, Kruse JJ, Pisansky TM. Prostate position relative to pelvic bony anatomy based on intraprostatic gold markers and electronic portal imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:800-811.
11. van derHeide UA, Kotte ANTJ, Dehnad H, Hofman P, Lagendijk JJW, van Vulpen M. Analysis of fiducial marker-based position verification in the external beam radiotherapy of patients with prostate cancer. *Radiother Oncol* 2007;82:38-45.
12. McNair HA, Hansen VN, Parker CC et al. A comparison of the use of bony anatomy and internal mar-

- kers for offline verification and an evaluation of the potential benefit of online and offline verification protocols for prostate radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:41-50.
13. Rimmer YL, Burnet NG, Routsis DS et al. Practical issues in the implementation of image-guided radiotherapy for the treatment of prostate cancer within a UK department. *Clin Oncol* 2008;20:22-30.
  14. Baker A, Fenwick J, Mayles W, Syndikus I, Wong H. A comparison of imaging schedules for prostate radiotherapy including online tracking techniques. *J Radiother Pract* 2011;10:239.
  15. Button MR, Staffurth JN. Clinical application of image-guided radiotherapy in bladder and prostate cancer. *Clin Oncol* 2010;22:698-706.
  16. Lattanzi J, McNeeley S, Pinover W et al. A comparison of daily CT localization to a daily ultrasound-based system in prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43:719-725.
  17. Lattanzi J, McNeeley S, Donnelly S et al. Ultrasound-based stereotactic guidance in prostate cancer-quantification of organ motion and set-up errors in external beam radiation therapy. *Comput Aided Surg* 2000;5:289-295.
  18. Little DJ, Dong L, Levy LB, Chandra A, Kuban DA. Use of portal images and BAT ultrasonography to measure set-up error and organ motion for prostate IMRT: implications for treatment margins. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:1218-1224.
  19. Trichter F, Ennisint RD. Prostate localization using transabdominal ultrasound imaging. *J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:1225-1233.
  20. Artignan X, Smitsmans MH, Lebesque JV, Jaffray DA, van Herk M, Bartelink H. Online ultrasound image guidance for radiotherapy of prostate cancer: impact of image acquisition on prostate displacement. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:595-601.
  21. Poli ME, Parker W, Patrocinio H, Souhami L et al. An assessment of PTV margin definitions for patients undergoing conformal 3D external beam radiation therapy for prostate cancer based on an analysis of 10,327 pretreatment daily ultrasound localizations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:1430-1437.
  22. Gayou O, Miften M. Comparison of megavoltage cone-beam computed tomography prostate localization with online ultrasound and fiducial markers methods. *Med Phys* 2008;35:531-538.
  23. Boda-Heggemann J, Marc Ko F et al.. Accuracy Of Ultrasound-Based (Bat) Prostate-Repositioning: Athreedimensional On-Line Fiducial-Based Assessment With Cone-Beam Computed Tomography. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2008;70(4):1247-1255.
  24. Boda-Heggemann J, Haneder S, Ehmann M et al. Stereotactic ultrasound for target volume definition in a patient with prostate cancer and bilateral total hip replacement. *Pract Radiat Oncol* 2015;5(3):197-202.
  25. Zhou J, Uhl B, Dewit K, Young M et al. Analysis of daily set-up variation with tomotherapy megavoltage computed tomography. *Med Dosim* 2010;35:31-37.
  26. Thomas SJ, Ashburner M, Tudor GS et al. Intrafraction motion of the prostate during treatment with helical tomotherapy. *Radiother Oncol* 2013;109:482-486.
  27. Along Fi et al. Megavoltage CT images of helical tomotherapy unit for radiation treatment simulation: impact on feasibility of treatment planning in a prostate cancer patient with bilateral femoral prostheses *Tumori Journal* 2011;97(2):221-224.
  28. Yu, L, Li H, Mueller J et al. Metal artifact reduction from reformatted projections for hip prostheses in mul-

- tislice helical computed tomography: techniques and initial clinical results. *Invest Radiol* 2009;44:691-696.
29. Moti Raj Paudel et al; Clinical Evaluation of Normalized Metal Artifact Reduction in kVCT Using MVCT Prior Images (MVCT-NMAR) for Radiation Therapy Treatment Planning. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2014;89(3):682.
30. Keall PJ et al. Radiotherapy Dose Calculations In The Presence Of Hip Prostheses. *Medical Dosimetry* 2003;28(2):107-112.
31. Song WY et al. Prostate contouring uncertainty in megavoltage computed tomography images acquired with a helical tomotherapy unit during image-guided radiation therapy. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2006; 65(2):595-607.
32. Hirose Y, Nakamura M, Tomita T et al. Evaluation of different set-up error corrections on dose volume metrics in prostate IMRT using CBCT images. *J Radiat Res* 2014;55:966-975.
33. Lerma FA, Liu B,Wang Z et al. Role of image-guided patient repositioning and online planning in localized prostate cancer IMRT. *Radiother Oncol* 2009;93:18-24.
34. Kim J, Hammoud R, Pradhan D et al. Prostate localization on daily cone-beam computed tomography images: accuracy assessment of similarità metrics. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77:1257-1265.
35. Perks J, Turnbull H, Liu T, Purdy J, Valicenti R. Vector analysis of prostate patient set-up with image-guided radiation therapy via kV cone beam computed tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79:915-919.
36. Juan-Senabre XJ, Lopez-Tarjuelo J, Conde-Moreno A et al. Uncertainties and CTV to PTV margins quantitative assessment using cone-beam CT technique in clinical application for prostate, and head and neck irradiation tumours. *Clin Transl Oncol* 2011;13:819-825.
37. Paluska P, Hanus J, Sefrova J et al. Utilization of conebeam CT for offline evaluation of target volume coverage during prostate imageguided radiotherapy based on bony anatomy alignment. *Rep Pract Oncol Radiother* 2012;17:134-140.
38. Kliton J, Agoston P, Major T, Polgar C. Patient positioning using in-room kV CT for image-guided radiotherapy (IGRT) of prostate cancer. *Magy Onkol* 2012;56:193-198.
39. Bernchou U, Agergaard SN, Brink C. Radiopaque marker motion during pretreatment CBCT as a predictor of intrafractionalprostate movement. *Acta Oncol* 2013;52:1168-1174.
40. Wen N, Kumarasiri A, Nurushev T et al. An assessment of PTV margin based on actual accumulated dose for prostate cancer radiotherapy. *Phys Med Biol* 2013;58:7733-7744.
41. Rijkhorst EJ, Lakeman A, Nijkamp J et al. Strategies for online organ motion correction for intensity-modulated radiotherapy of prostate cancer: prostate, rectum, and bladder dose effects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75:1254-1260.
42. Thörnqvist S, Hysing LB, Zolnay AG et al. Treatment simulations with a statistical deformable motion model to evaluatemargins for multiple targets in radiotherapy for high-risk prostate cancer. *Radiother Oncol* 2013;109:344-349.
43. Godley A, Ahunbay E, Peng C, Li XA. Accumulating daily-varied dose distributions of prostate radiation therapy with soft-tissue-based kV CT guidance. *J Appl Clin Med Phys* 2012;13:3859.
44. Boda-Heggeman J, Lohr F, Wenz F, Fichtel F, Flentje. *Strahlentherapie und Onkologie* 2011;187(5):284-291.
45. Pawlowski JM, Yang ES, Malcolm AW, Coffey CW, Ding GX. Reduction of dosedelivered to organs at

risk in prostatecancer patients via image-guided radiationtherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:924-934.

46. Nakamura K, Akimoto T, Mizowaki T et al. Patterns of practice in intensity-modulatedradiation therapy and image-guided radiationtherapy for prostate cancer in Japan. *Jpn J Clin Oncol* 2012;42:53-57.

47. Mayyas E, Chetty IJ, Chetvertkov M et al. Evaluation ofmultiple image-based modalities for ima-geguidedradiation therapy (IGRT) of prostatecarcinoma: a prospective study. *MedPhys* 2013;40: 041707.

48. Engels B, Soete G, Gevaert T et al. Impact of planning target volume margins and rectal distention on biochemical failure in image-guided radiotherapy of prostate cancer. *Radiotherapy Oncology* 2014;111(1): 106-109.

49. Deegan T, Owen R, Holt T et al. Assessment of conebeam CT registration for prostate radiation therapy: fiducial marker and soft tissuemethods. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2015;59:91-8.

50. Duffton A, McNee S, Muirhead R, Alhasso A. Clinical commissioning of online seed matching protocol for prostate radiotherapy. *Br J Radiol* 2012;85:e1273-1281.

51. Deegan T, Owen R, Holt T et al. Interobserver variability of radiation therapists aligning to fiducial markers for prostate radiation therapy. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2013;57:519-523.

52. O'Neill AGM, Jain S, Hounsell AR, O'Sullivan JM. Fiducial marker guided prostate radiotherapy: a review. *Br J Radiol* 2016;89:20160296.

53. Poggi MM, Gant DA, Sewchand W, Warlick WB. Marker seed migration in prostate localization. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2003;56(5):1248-1251.

54. Pouliot J, Aubin M, Langen KM et al. (Non)-migration of radiopaque markers used for on-line localiza-tion of the prostate with an electronical portal image device. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2003;56(3):862-866.

55. Schallenkamp JM, Herman MG, Kruse JJ, Pisansky TM. Prostate position relative to bony anatomy based on intraprostatic gold markers and electronic portal imaging. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2005;63(3): 800-811.

56. Kupelian AK, Willoughby TR, Meeks SL. Intraprostatic fiducials for localization of the prostate gland: monitoring intermarker distances during radiation therapy to test for marker stability. *Int J Radiation On-cology Biol Phys* 2005;62(5):1291-1296.

57. Delouya G, Carrier JF, Béliveau-Nadeau D, Donath D, Taussky D. Migration of intraprostatic fiducial markers and its influence on the matching quality in external beam radiation therapy for prostate cancer. *Radiotherapy and Oncology* 2010;96:43-47.

58. Tiberi DA, Carrier JF, Beauchemin MC et al. Impact of Concurrent Androgen Deprivation on Fiducial Marker Migration in External-beam Radiation Therapy for Prostate Cancer. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2012;84(1):Eee12.

59. Udrescu C, De Bari B, Rouvière O et al. Does hormone therapy modify the position of the gold markers in the prostate during irradiation? A daily evaluation with kV-images. *Cancer/Radiothérapie* 2013;17:215-220.

60. Mantello G, Vagnoni B, Fenu Fantini et al. Assessment of migration of intraprostatic fiducial markers during Radiotherapy. *Radiotherapy Oncology* 2015;115:s1s819.

61. Mantello G, Fenu F et al. Intraprostatic Fiducial Markers' Stability During Radiation Treatment. *SIURO Anticancer Research* 2015;35:3615-3740.
62. Greer PB, Dahl K, Ebert MA, Wratten C, White M, Denham JW. Comparison of prostate set-up accuracy and margins with off-line bony anatomy corrections and online implanted fiducial-based corrections. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2008;52:511-516.
63. Skarsgard D, Cadman P, El-Gayed A et al. Planning target volume margins for prostate radiotherapy using daily electronic portal imaging and implanted fiducial markers. *Radiat Oncol* 2010;5:52.
64. Siow TR, Ngoi CL, Tan WK. Inter-fraction prostate motion during intensitymodulated radiotherapy for prostate cancer. *Singapore Med J* 2011;52:405-409.
65. Graf R, Wust P, Budach V, Boehmer D. Potentials of on-line repositioning based on implanted fiducial markers and electronicportal imaging in prostate cancer radiotherapy. *Radiat Oncol* 2009;4:13.
66. Graf R, Boehmer D, Budach V, Wust P. Residual translational and rotational errors after kV X-ray image-guided correction of prostate location using implanted fiducials. *Strahlenther Onkol* 2010;186:544-550.
67. Seo YE, Kim TH, Lee KS et al. Interfraction prostate movement in bone alignment after rectal enema for radiotherapy. *Korean J Urol* 2014;55:23-28.
68. Engels B, Soete G, Verellen D, Storme G. Conformal arc radiotherapy for prostate cancer: increased biochemical failure in patients with distended rectum on the planning computed tomogram despite image guidance by implanted markers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:388-391.
69. Badakhshi H, Wust P, Budach V, Graf R. Image-guided radiotherapy with implanted markers and kilovoltage imaging and 6-dimensional position corrections for intrafractional motion of the prostate. *Anticancer Res* 2013;33:4117-4121.
70. Polat B, Guenther I, Wilbert J et al. Intrafractional uncertainties in image-guided intensity-modulated radiotherapy (IMRT) of prostate cancer. *Strahlenther Onkol* 2008;184:668-673.
71. Drabik DM, MacKenzie MA, Fallone GB. Quantifying appropriate PTV set-up margins: analysis of patient set-up fidelity and intrafraction motion using post-treatment megavoltage computed tomography scans. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:1222-1228.
72. Kron T, Thomas J, Fox C et al. Intra-fraction prostate displacement in radiotherapy estimated from pre- and post-treatment imaging of patients with implanted fiducial markers. *Radiother Oncol* 2010;95:191-197.
73. Iwama K, Yamazaki H, Nishimura T et al. Analysis of intrafractional organ motion for patients with prostate cancer using soft tissue matching image-guided intensitymodulated radiation therapy by helical tomotherapy. *Anticancer Res* 2013;33:5675-9.
74. Mansson Haska T, Honore H, Muren LP, Høyer M, Poulsen PR. Intrafraction changes of prostate position and geometrical errors studied by continuous electronic portal imaging. *Acta Oncol* 2008;47:1351-1357.
75. Kupelian P, Willoughby T, Mahadevan A et al. Multiinstitutional clinical experience with the calypso system in localization and continuous, real-time monitoring of the prostategland during external radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:1088-1098.
76. Li JS, Jin L, Pollack A, Horwitz EM et al. Gains from real-time tracking of prostate motion during external beam radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75:1613-1620.

77. Su Z, Zhang L, Murphy M, Williamson J. Analysis of prostate patient set-up and tracking data: potential intervention strategies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:880-887.
78. Rassiah-Szegedi P, Wang B, Szegedi M et al. Individualized margins for prostate patients using a wireless localization and tracking system. *J Appl Clin Med Phys* 2011;12:3516.
79. Zhang P, Mah D, Happersett L, Cox B, Hunt M, Mageras G. Determination of action thresholds for electromagnetic tracking system-guided hypofractionated prostate radiotherapy using volumetric modulated arc therapy. *Med Phys* 2011;38:4001-8. 6
80. White P, Yee CK, Shan LC, Chung LW, ManNH, Cheung YS. A comparison of twosystems of patient immobilization forprostate radiotherapy. *Radiat Oncol* 2014;9:29.
81. Willoughby TR, Kupelian PA, Pouliot J et al. Target localization and real-time tracking using the calypso 4D localization system in patients with localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:528-340.
82. Li HS, Chetty IJ, Enke CA, Foster RD et al. Dosimetric consequences of intrafraction prostatemotion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71: 801-812.
83. Lovelock DM. Continuous Monitoring and Intrafraction Target Position Correction During Treatment Improves Target Coverage for Patients Undergoing SBRT Prostate Therapy. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2015;91(3):588e594.
84. Boda-Heggemann J, Köhler FM, Wertz H et al. Wenz Intrafraction motion of the prostate during an IMRT session: a fiducial-based 3D measurement with Cone-beam CT. *Radiation Oncology* 2008;3:37.
85. Padhani AR, Gapinski CJ, Macvicar DA et al. Dynamic contrast enhanced MRI of prostate cancer: correlation with morphology and tumour stage, histological grade and PSA. *Clin Radiol* 2000;55:99-109.
86. Langen KM, Willoughby TR, Meeks SL et al. Observations on Real-Time Prostate Gland Motion Using Electromagnetic Tracking. *Int J RadiatOncol Biol Phys* 2008;71(4):1084-1090.
87. Kupelian PA, Langen KM, Willoughby TR, Zeidan OA, Meeks SL. Image-guided radiotherapy for localized prostate cancer: treating a moving target. *Semin Radiat Oncol* 2008;18:58-6630.
88. Ghilezan M, Yan D, Liang J, Jaffray D, Wong J, Martinez A. Online image-guided intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: How much improvement can we expect? A theoretical assessment of clinical benefits and potential dose escalation by improving precision and accuracy of radiationdelivery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:1602-1610.
89. Ghilezan MJ, Jaffray DA, Siewerdsen JH et al. Prostate gland motion assessed with cine-magnetic resonance imaging (cine-MRI). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:406-417.
90. Otto K. Volumetric modulated arc therapy: IMRT in a single gantry arc. *Med Phys* 2008;35:310-317.
91. Stieler F, Lohr F, Wolff D et al.Imat vs Step-and-shoot Imrt vs. 3D-Rt for integral treatment of pelvis and inguinal lymph nodes in anal cancer. *Strahlenther Onkol* 2008;184:77.
92. Wolff D, Stieler F, Lohr F et al. Vergleich der Intensitätsmodulierten Arc Therapie (IMAT) mit der seriellen Tomotherapie und Step-and-Shoot"IMRT für die Bestrahlung des Prostatakarzinoms hinsichtlich Effizienz und Planqualität. *Strahlenther Onkol* 2008;184:56.
93. Jay Shelton et al. Observations on prostate intrafraction motion and the effect of reduced treatment time using volumetric modulated arc therapy. *Practical Radiation Oncology* 2011;1:243-250.
94. Tree A, Jones C, Sohaib A, Khoo V, van As N. Prostate stereotactic body radiotherapy with simultane-

ous integrated boost: which is the best planning method? *Radiat Oncol* 2013;8:228.

95. Zaorsky NG, Showalter TN, Ezzell GA, Nguyen PL et al. Expert Panel on *Radiation Oncology-Prostate, Appropriateness Criteria® External Beam Radiation Therapy Treatment Planning for Clinically Localized Prostate Cancer, Part II* of II. *Advances in Radiation Oncology* 2016;2(1):62-68.

96. Suh JH, Gardner JM, Kee KH, Shen S, Ayala AG, Ro JY. Calcifications in prostate and ejaculatory system: a study on 298 consecutive whole mount sections of prostate from radical prostatectomy or cystoprostatectomy specimens. *Ann Diagn Pathol* 2008;12:165-70.

97. Zeng GG, McGowan TS, Larsen TM et al. Calcifications are potential surrogates for prostate localization in image-guided radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:963-966.

98. Hanna SA, Neves-Junior WF, Marta GN, Haddad CM, da Silva JL. Role of intra- or periprostatic calcifications in image-guided radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:1208-1216.

99. Kim J, Hammoud R, Pradhan D et al. Prostate localization on daily cone-beam computed tomography images: accuracy assessment of similarity metrics. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 77:1257-1265.

100. O'Neill AGM, Jain S, Hounsell AR, O'Sullivan JM. Fiducial marker guided prostate radiotherapy: a review. *Br J Radiol* 2016;89:20160296.

101. Ikeda I, Mizowaki T, Sawada Y et al. Assessment of interfractional prostate motion in patients immobilized in the prone position using a thermoplastic shell. *J Radiat Res* 2014;55:168-174.

102. Smeenk RJ, Louwe RJ, Langen KM et al. An endorectal balloon reduces intrafraction prostate motion during radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:661-669.

103. Jones BL, Gan G, Diot Q, Kavanagh B, Timmerman RD, Miften M. Dosimetric and deformation effects of image-guided interventions during stereotactic body radiation therapy of the prostate using an endorectal balloon. *Med Phys* 2012;39:308013-18.

104. Both S, Wang KK, Plastaras JP, Deville C et al. Real-time study of prostate intrafraction motion during external beam radiotherapy with daily endorectal balloon. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:1302-1309.

105. Wang KK, Vapiwala N, Deville C et al. A study to quantify the effectiveness of daily endorectal balloon for prostate intrafraction motion management. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:1055-1063.

106. Steiner E, Georg D, Goldner G, Stock M. Prostate and patient intrafraction motion: impact on treatment time-dependent planning margins for patients with endorectal balloon. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;86:755-761.

107. Padmanabha R, Pinkawa M, Song DJ. Hydrogel spacers in prostate radiotherapy: a promising approach to decrease rectal toxicity. *Future Oncology* 2017;13(29):3.

108. Yahya S, Zarkar A, Southgate E, Nightingale P, Webster G. Which bowel preparation is best? Comparison of a high-fibre diet leaflet, daily microenema and no preparation in prostate cancer patients treated with radical radiotherapy to assess the effect on planned target volume shift due to rectal distension. *Br J Radiol* 2013;86:20130457.

109. Nichol AM, Warde PR, Lockwood GA et al. A cinematic magnetic resonance imaging study of milk of magnesia laxative and an antiflatulent diet to reduce intrafraction prostate motion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77:1072-1078.

110. Hosni A, Rosewall T, Craig T et al. The effect of bowel preparation regime on interfraction rectal filling variation during image guided radiotherapy for prostate cancer. *Radiat Oncol* 2017;12:50.
111. Smitsmans MHP, Pos FJ, De Bois J et al. The influence of a dietary protocol on cone beam CT-guided radiotherapy for prostate cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:1279-1286.
112. Ki Y, Kim W, Nam J et al. Probiotics for rectal volume variation during radiation therapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;87:646-650.
113. McGuffin M, Devji N, Kehoe L, Carty et al. To prep or not to prep - that is the question: a randomized trial on the use of antiflatulent medication as part of bowel preparation for patients having image guided external beam radiation therapy to the prostate. *Pract Radiat Oncol* 2018;8(2):116-122.
114. Deegan T, Owen R, Holt T et al. Assessment of conebeam CT registration for prostate radiation therapy: fiducial marker and soft tissue methods. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2015;59:91-98.
115. Zahra N, Monnet C, Bartha E et al. Interobserver variability study for daily cone beam computed tomography registration of prostate volumetric modulated arc therapy. *Cancer Radiother* 2015;19:303-307.
116. Cui Y, Galvin JM, Straube WL et al. Multi-system verification of registrations for image-guided radiotherapy in clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:305-312.
117. Daisy Mak et al. Seminal vesicle interfraction displacement and margins in image guided radiotherapy for prostate cancer. *Radiation Oncology* 2012;7:139.
118. Frank SJ, Dong L, Kudchadker RJ et al. Quantification of prostate and seminal vesicle interfraction variation during IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:813-820.
119. Aherne N, Herden J, Wood M et al. Daily Fiducial Based Tracking of Seminal Vesicle Motion in Image Guided Dose Escalated IMRT: Are We Kidding Ourselves Regarding Seminal Vesicle Coverage? *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2009;75:S297.
120. van der Wielen GJ, Mutanga TF, Incrocci L et al. Deformation of prostate and seminal vesicles relative to intraprostatic fiducial markers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:1604-1611. e1603.
121. Mutanga TF, de Boer HC, van der Wielen GJ, Hoogeman MS, Incrocci L, Heijmen BJ. Margin evaluation in the presence of deformation, rotation, and translation in prostate and entire seminal vesicle irradiation with daily marker-based set-up corrections. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:1160-1167.
122. Liang J, Wu Q, Yan D. The role of seminal vesicle motion in target margin assessment for online image-guided radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:935-943.
123. O'Daniel JC, Dong L, Zhang L et al. Dosimetric comparison of four target alignment methods for prostate cancer radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:883-891.
124. Meijer GJ, de Klerk J, Bzdusek K et al. What CTV-to-PTV margins should be applied for prostate irradiation? Four-dimensional quantitative assessment using model-based deformable image registration techniques. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:1416-1425.
125. Smitsmans MH, de Bois J, Sonke JJ et al. Residual seminal vesicle displacement in marker-based image-guided radiotherapy for prostate cancer and the impact on margin design. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80:590-596.
126. Mantello G, Valenti M, Lucchetti N. Different mobility of seminal vesicle and prostate anticancer research 2017;37:2051-2058.

127. Matthew H. Stenmark et al. Dosimetric implications of residual seminal vesicle motion in fiducial-guided intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer. *Medical Dosimetry* 2012;37:240-244.
128. Mutanga TF, de Boer HC, van der Wielen G et al. Margin evaluation in the presence of deformation, rotation, and translation in prostate and entire seminal vesicle irradiation with daily marker-based set-up corrections. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:1160-1167.
129. de Boer J, van Herk M, Pos FJ, Sonke JJ. Hybrid registration of prostate and seminal vesicles for image guided radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;86:177-182.
130. Gill et al. Seminal vesicle intrafraction motion analysed with cinematic magnetic resonance imaging. *Radiation Oncology* 2014;9:174.
131. Vicenzi L, Mantello G, Cucciarelli F et al. CBCT Adaptive Protocol To Manage The Interfraction Displacement Of Seminal Vesicles. *Radiother Oncol* 2012;103.
132. Ramiandrisoa F, Duverg e F, Castelli J. D etermination des marges du volume cible anatomo clinique au volume cible pr evisionnel pour la radioth erapie du cancer prostatique Clinical to planning target volume margins in prostate cancer radiotherapy. *Cancer Radioth erapie* 2016;20:629-639.
133. Hinton BK, Fiveash JB, Wu X, Dobelbower MC, Kim RY, Jacob R. Optimal planning target volume margins for elective pelvic lymphatic radiotherapy in high-risk prostate cancer patients. *ISRN Oncol* 2013;2013:941269.
134. Schippers MGA, Bol GH, de Leeuw AAC et al. Position shifts and volume changes of pelvic and para-aortic nodes during IMRT for patients with cervical cancer. *Radiother Oncol* 2014;111:442-5.
135. Laursen LV, Elstr m UV, Vestergaard A et al. Residual rotational set-up errors after daily cone-beam CT image guided radiotherapy of locally advanced cervical cancer. *Radiother Oncol* 2012;105:220-5.
136. Ahmad R, Hoogeman MS, Quint S, Mens JW, Osorio EMV, Heijmen BJM. Residual set-up errors caused by rotation and non-rigid motion in prone-treated cervical cancer patients after online CBCT image-guidance. *Radiother Oncol* 2012;103:322-6.
137. Eminowicz G, Dean C, Shoffren O, MacDougall N, Wells P, Muirhead R. Intensity-modulated radiotherapy (IMRT) to prostate and pelvic nodes-is pelvic lymph node coverage adequate with fiducial-based image-guided radiotherapy?. *Br J Radiol* 2014;87:20130696.
138. Adamczyk M et al. Dosimetric consequences of prostate-based couch shifts on the precision of dose delivery during simultaneous IMRT irradiation of the prostate, seminal vesicles and pelvic lymph nodes. *Physica Medica* 2014;30:228-233.
139. Ferjani S et al. Alignment Focus of Daily Image Guidance for Concurrent Treatment of Prostate and Pelvic Lymph Nodes. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2013;87(2):383e389.
140. Wang Z et al. Planning Margins to CTV for Image-Guided Whole Pelvis Prostate Cancer Intensity-Modulated Radiotherapy International Journal of Medical Physic. *Clinical Engineering and Radiation Oncology* 2012;1:23-31.
141. Kishan AU et al. Pelvic nodal dosing with registration to the prostate: implications for high-risk prostate cancer patients receiving stereotactic body radiation therapy. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2015;91(4):832-839.
142. Kershaw L et al. Image Guided Radiation Therapy Strategies for Pelvic Lymph Node Irradiation in High-Risk Prostate Cancer: Motion and Margins. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2018;100(1):68-77.

143. Poortmans P, Bossi A, Vandeputte K et al. Guidelines for target volume definition in post-operative radiotherapy for prostate cancer, on behalf of the EORTC Radiation Oncology Group. *Radiother Oncol* 2007;84:121-7.
144. Huang K, Palma DA, Scott D et al. Inter- and intrafraction uncertainty in prostate bed image-guided radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84:402-7.
145. Klayton T, Price R, Buyyounouski MK et al. Prostate bed motion during intensity-modulated radiotherapy treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84:130-136.
146. Liu F, Ahunbay E, Lawton C, Li XA. Assessment and management of inter-fractional variations in daily diagnostic-quality-CT guided prostate-bed irradiation after prostatectomy. *Med Phys* 2014;41:31710.
147. Ost P, Meerleer GD, Gerssem WD, Impens A, Neve WD. Analysis of prostate bed motion using daily cone-beam computed tomography during postprostatectomy radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79:188-94.
148. Alongi F, Fiorino C, Cozzarini C et al. IMRT significantly reduces acute toxicity of whole-pelvis irradiation in patients treated with post-operative adjuvant or salvage radiotherapy after radical prostatectomy. *Radiother Oncol* 2009;93:207-212.
149. DeMeerleer G, Fonteyne V, Meersschout Set al. Salvage intensity-modulated radiotherapy for rising PSA after radical prostatectomy. *Radiother Oncol* 2008;89:205-213.
150. Nath SK, Sandhu AP, Rose BS et al. Toxicity analysis of postoperative image-guided intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78:435-441.
151. Stanic S, Mathai M, Cui J, Purdy JA, Valicenti RK. Relationship between pelvic organ-at-risk dose and clinical target volume in post prostatectomy patients receiving intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:1897-902.
152. Smeenk RJ, van Lin ENJT, van Kollenburg P et al. Endorectal balloon reduces anal and rectal doses in post-prostatectomy intensity-modulated radiotherapy. *Radiother Oncol* 2011;101:465-70.
153. Deville C, Vapiwala N, Hwang W-T et al. Comparative toxicity and dosimetric profile of whole-pelvis versus prostate bed-only intensity-modulated radiation therapy after prostatectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:1389-96.
154. Carrie C, Hasbini A, de Laroche G, Richaud P, Guérif S, Latorzefflet et al. Salvage radiotherapy with or without short-term hormone therapy for rising prostate-specific antigen concentration after radical prostatectomy (GETUG-AFU 16): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:747-756.
155. Khalifa J, Commandeur F, Bachaud J-M, de Crevoisier R. Radiothérapie conformationale prostatique: quelles marges? *Cancer Radiother* 2013;17:461-469.
156. Zelefsky MJ, Crean D, Mageras GS et al. Quantification and predictors of prostate position in 50 patients evaluated with multiple CT scans during conformal radiotherapy. *Radiother Oncol* 1999;50:225-234.
157. Piotrowski T, Kaczmarek J, Jodda A, Ryczkowski A, Bajon T, Rodrigues G, Yartsev S. Image guidance procedures in radiotherapy for prostate cancer and the influence of BMI. *J Radiother Pract* 2014;13:410-417.
158. Schulze D, Liang J, Yan D, Zhang T. Comparison of various online IGRT strategies: The benefits of online treatment plan re-optimization. *Radiother Oncol* 2009;90:367-376.
159. Adamson J, Wu Q. Prostate intrafraction motion assessed by simultaneous kV fluoroscopy at MV

## PROSTATA

delivery II: adaptive strategies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78:1323-1330.

160. Battista JJ, Johnson C, Turnbull D et al. Dosimetric and radiobiological consequences of computed-tomography-guided adaptive strategies for intensity modulated radiation therapy of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;87:874-880.

161. Deuschmann H, Kametrise G, Steininger P et al. First clinical release of an online, adaptive, aperture-based image-guided radiotherapy strategy in intensitymodulated radiotherapy to correct for inter- and intrafractional rotations of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:1624-1632.



# UTERO

Lisa Vicenzi

## Introduzione

Le incertezze correlate al set-up e all'organ motion sono, anche nel caso delle neoplasie ginecologiche, i due maggiori fattori che contribuiscono all'accuratezza del trattamento radiante esterno (1). La loro compensazione porta alla necessità di aggiungere importanti margini dal Clinical Target Volume (CTV) al Planning Target Volume (PTV), con una netta riduzione dei benefici dell'Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT). A tal proposito la tabella I riporta i risultati di una meta-analisi che mostra quanto i benefici dell'IMRT non siano così elevati rispetto alla Three Dimensional Radiation Therapy (3DCRT), come ci si potrebbe aspettare (2,3).

**TABELLA I.** Confronto dei benefici dosimetrici IMRT e 3DCRT per una dose di prescrizione di 45 Gy sulla pelvi.

	25 Gy	30 Gy	35 Gy	40 Gy	45 Gy
Retto	NS	-26,4%	-27%	-37,3%	-39,5%
Intestino	NS	NS	NS	-17,8%	-17,3%
Vescica	NS	NS	NS	NS	NS
Midollo	NS	NS	NS	NS	NS

NS: non significativo

Abbiamo pertanto analizzato singolarmente questi due fattori e le incertezze geometriche ad essi associati, cercando di individuare eventuali soluzioni al fine di ridurre al minimo, o se possibile azzerare, i margini ad essi correlati.

## Inceteezze di set-up

Per quanto riguarda il SET-UP, molti autori hanno dimostrato che l'Image-Guided Radiation Therapy (IGRT) può contribuire a quantificare le incertezze geometriche correlate al set-up quotidiano del paziente (4).

Kim et al. (4) hanno analizzato i diversi spostamenti dei pazienti su tutta la popolazione presente nel loro studio in base al BMI (Body Mass Index), al tipo di tumore e al tipo di imaging.

Gli errori di set-up medi (pazienti sottoposti a Cone-Beam Computerized Tomography o kilovoltage X-rays) sono riportati in tabella II.

TABELLA II. Errori di set-up sul totale dei pazienti.

Direzione	Media	Errori di set-up		Margini CTV-PTV
		Sistematici ( $\Sigma$ )	Random ( $\sigma$ )	Van Herk ( $2,5*\Sigma+0,7*\sigma$ )
<b>52 pazienti</b>				
Antero-posteriore	-0,1	1,1	3,9	5,5
Medio-laterale	0,5	2,3	5	9,1
Supero-inferiore	0,7	2,3	3,5	8,3
CTV: clinical target volume; PTV: planning target volume				

Su 52 pazienti analizzati l'errore sistematico in antero-posteriore (AP), mediale-laterale (ML) e supero-inferiore (SI) era di 1,1 mm, 2,3 mm, 2,3 mm, rispettivamente, mentre l'errore random era di 3,9 mm in AP, 5,0 mm in ML, 3,5 mm in SI. Mediante l'utilizzo della formula di Van Herk, i margini dal CTV al PTV per le incertezze del set-up erano risultati essere di 5,5, 9,1 e 8,3 mm in AP, ML e SI, rispettivamente.

Gli errori di set-up in funzione del BMI sono invece riportati in tabella III.

TABELLA III. Errori di set-up in base al body mass index (BMI).

Direzione	Media	Errori di set-up		Margini CTV-PTV	Valore P
		Sistematici ( $\Sigma$ )	Random ( $\sigma$ )	Van Herk ( $2,5*\Sigma+0,7*\sigma$ )	
<b>BMI &lt;30 (24 pz)</b>					
Antero-posteriore	-0,1	1,1	3,6	5,3	0,842
Medio-laterale	0,1	1,7	4,5	7,3	0,020
Supero-inferiore	0,4	1,6	3,1	6,2	0,131
<b>BMI ≥30 (28 pz)</b>					
Antero-posteriore	-0,1	1,1	4,2	5,7	
Medio-laterale	0,9	2,6	5,3	10,3	
Supero-inferiore	1	2,8	3,8	9,7	
CTV: clinical target volume; PTV: planning target volume; Pz: pazienti					

I pazienti obesi (BMI  $\geq 30$ ) si spostavano maggiormente in direzione ML (0,9). Tale dato era probabilmente dovuto alla più alta probabilità di movimento della cute e conseguentemente dei marker cutanei, rispetto all'anatomia interna. I pazienti con un BMI alto, pertanto, presentano una maggiore incertezza e, conseguentemente, potrebbero beneficiare maggiormente di un controllo quotidiano dell'imaging.

TABELLA IV. Errori di set-up in base alla sede del tumore primitivo.

Direzione	Media	Errori di set-up		Margini CTV-PTV Van Herk ( $2,5*\Sigma+0,7*\sigma$ )	Valore P
		Sistematici ( $\Sigma$ )	Random ( $\sigma$ )		
<b>Endometrio (25 pz)</b>					
Antero-posteriore	0,1	1,1	3,4	5	0,392
Medio-laterale	0,3	2,4	4,8	9,3	0,280
Supero-inferiore	0,4	2,7	3,3	9	0,810
<b>Cervice (17 pz)</b>					
Antero-posteriore	-0,1	1	4,2	5,6	
Medio-laterale	1,1	1,9	5	8,2	
Supero-inferiore	1,1	2,2	3,5	7,9	
<b>Vulva (10 pz)</b>					
Antero-posteriore	-0,2	1,4	4,5	6,6	
Medio-laterale	0,1	2,6	5,3	10,2	
Supero-inferiore	0,9	1,6	3,9	6,7	

CTV: clinical target volume; PTV: planning target volume; Pz: pazienti

TABELLA V. kV versus CBCT.

Direzione	Media	Errori di set-up		Margini CTV-PTV Van Herk ( $2,5*\Sigma+0,7*\sigma$ )	Valore P
		Sistematici ( $\Sigma$ )	Random ( $\sigma$ )		
<b>kV (30 pz)</b>					
Antero-posteriore	-0,1	1	4	5,4	0,73
Medio-laterale	0,7	2,4	5	9,5	0,10
Supero-inferiore	0,6	2,5	3,8	8,9	0,84
<b>CBCT (22 pz)</b>					
Antero-posteriore	0,1	1,2	3,6	5,6	
Medio-laterale	0,4	2,1	4,8	8,6	
Supero-inferiore	0,9	2,2	3	7,4	

CTV: clinical target volume; PTV: planning target volume; Pz: pazienti

I diversi spostamenti set-up-correlati sono stati analizzati anche in base al tipo di tumore e al tipo di imaging (Tabb. IV,V), senza però riscontrare differenze statisticamente significative.

Alcuni autori (1,5) hanno analizzato anche gli errori di set-up correlati alla rotazione. Zhang et al. (1), in un lavoro del 2016, hanno confermato che, in pazienti affetti da tumore della cervice uterina sottoposti a radioterapia, l'adeguata co-

pertura del target è maggiormente influenzata da movimenti di rotazione in senso longitudinale. Tali errori di set-up, però, sono minimi ed un'espansione di 6 mm sembra sia sufficiente a ridurre le incertezze geometriche. Laursen et al., invece, hanno riscontrato un errore maggiore in trattamenti che contemplavano anche l'irradiazione dei linfonodi lomboaortici (5).

## Incertezze di organ motion

I fattori che influenzano gli spostamenti dell'utero nel corso del trattamento radiante sono diversi:

- 1) la riduzione del volume del tumore in risposta al trattamento radiante;
- 2) la motilità della cervice;
- 3) la motilità dell'utero;
- 4) la motilità degli organi a rischio (OAR).

### a) Riduzione del volume uterino

Il trattamento radio-chemioterapico (RT-CT) nel carcinoma della cervice uterina può portare a significative modifiche delle dimensioni dell'utero nel corso dell'intero ciclo di radioterapia (EBRT). Tali modifiche, quando avvengono in modo significativo, possono comportare un'alterazione del volume del target ed una conseguente irradiazione accidentale degli organi critici come l'intestino.

In letteratura diversi studi si sono occupati della regressione tumorale in corso di radio-chemioterapia: già nel 2004 Lee et al., hanno documentato una regressione rapida della cervice durante la radio-chemioterapia, basandosi sull'esame obiettivo e sulla valutazione, mediante raggi X, di reperi metallici inseriti in applicatori uterini (marker cervicali). Essi osservarono una riduzione del 50% del diametro del tumore dopo una media di 21 giorni e dopo una dose di circa 30,8 Gy (6). Nel 2006 Van de Bunt et al. (7) hanno confermato la rapida regressione del tumore della cervice, effettuando una risonanza magnetica all'esordio e dopo 30 Gy, riportando una riduzione media del tumore cervicale del 46%.

Beadle et al. nel 2009 (8) hanno invece analizzato la rilevanza della regressione della cervice e la sua motilità durante il trattamento di radio-chemioterapia in 16 pazienti affetti da neoplasia cervicale, sottoponendoli a una TC prima della RT, una settimanalmente durante il trattamento e una alla fine della radio-chemioterapia. Le dimensioni e la localizzazione della cervice si modificavano significativamente durante il corso del trattamento radiante. Ne dedussero, pertanto, che le modifiche dell'anatomia andavano tenute in considerazione durante la pianificazione del trat-

tamento radiante, in particolar modo in caso di trattamenti altamente conformati. Questo studio è una delle analisi più dettagliate relative alla regressione della cervice e la sua mobilità in pazienti sottoposti a trattamento chemio-radiante per neoplasia della cervice uterina. In questo lavoro è stata riscontrata una riduzione media del volume del 62,3 % dopo 45 Gy e nei 13 pazienti che ebbero una riduzione del volume maggiore del 50%, il tempo medio di questa riduzione è stata di 20 giorni.

## b) Motilità della cervice

La diversa localizzazione dell'utero può dipendere non solo dalla risposta del tumore nel corso del trattamento radio-chemioterapico, ma anche dalla variazione della cervice stessa.

Una review del 2014 (1) riguardante l'organ motion nel trattamento della cervice uterina ha riportato 11 studi dei 39 selezionati che avessero registrato dati relativi alla motilità cervicale interfrazione misurando la cervice stessa, oppure attraverso l'ausilio di fiducial marker o surrogati cervicali (6,8,9-17). I risultati di tali studi sono riportati in tabella VI (18).

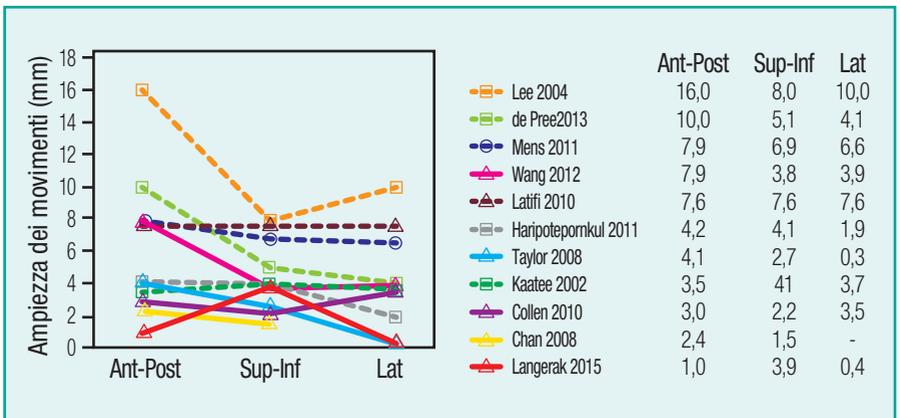
**TABELLA VI. Motilità interfrazione.**

Target: Motilità cervice	Riferimenti	N. pz	Modalità imaging	Frequenza imaging	Metodo di Misurazione	Statistica utilizzata	Spostamento medio (mm)			Spostamento massimo (mm)		
							AP	SI	ML	AP	SI	ML
	Beadle et al (8)	16	TC	Settimanale	Centro di massa	Media	21	16	8	25	33	14
					Circonferenza	Media	Ant: 17 Post: 18	Sup: 23 Inf: 16	Sin: 9 Dx: 8	Ant: 29 Post: 63	Sup: 35 Inf: 30	Sin: 18 Dx: 18
	Kaate et al. (9)	10	EPID & SEMI	Quotidiana	Spostamento semi	Media delle medie	1,7	3,0	-1,3	NR	NR	NR
						Spostamento sistematico	3,5	4,1	3,7	-	-	-
						Spostamento random	3,9	3,7	2,2	-	-	-
	Haripotepomkul et al. (10)	10	Kv & semi	Quotidiana	Spostamento semi	Media (SD)	4,2 (3,5)	4,1 (3,2)	1,9 (1,9)	18	18	14
	Collen et al. (11)	10	MVCT	Quotidiana	Spostamento bordi	Media	Ant: 0,4 Post: -3	Sup: 2,2 Inf: 0,5	Sin: -3,5 Dx: 0,2	-	-	-
	Chan et al. (12)	20	RMN	Settimanale	Cervice	Media complessiva	2,4	1,5	-	-	-	-
						Intervallo medio	11,2	11,3	-	-	-	-

Target: Motilità cervice	Riferimenti	N. pz	Modalità imaging	Frequenza immaging	Metodo di Misurazione	Statistica utilizzata	Spostamento medio (mm)			Spostamento massimo (mm)		
							AP	SI	ML	AP	SI	ML
	Taylor et al. (13)	33	RMN	Due giorni	Cervice postero inferiore	Mediana Media	3 4,1	3 2,7	0 0,3	19 -	12 -	3 -
	Wang et al. (14)	8	4DTC	Settimana 1,3,5	Cervice postero inferiore	Media	7,9	3,8	3,9	-	-	-
	Lattti et al. (15)	15	MVCT e semi	Quotidiana	Spostamento semi	Media	7,6 (tutte le direzioni)			0,7-25 mm		
	Mens et al. (16)	12	kV,CBCT e semi	kV quotidiana e CBCT bisettimanale	Spostamento semi	Spostamento sistematico Spostamento random	7,9 6,2	6,9 4,9	7,6 2,2	- -	- -	- -
	De Pree et al. (17)	9	kV e semi	Quotidiana	Spostamento semi	Media Spostamento sistematico Spostamento random	-1,2 10,0 6,8	2,6 5,1 4,9	-1,5 4,1 2,8	- - -	- - -	- - -
	Lee et al. (20)	17	Immagini portali	Settimanale	Movimento anello	Media	16	8	10	23	36	23

Pz: Pazienti; AP: antero-posteriore; SI: supero-inferiore; ML: medio-laterale; Ant: anteriore; Post: posteriore; Sup: Superiore; Inf: inferiore; Sin: sinistra; Dx: destra; EPID: immagini portali; kV: kilovoltaggio; CBCT: come beam computed tomography; RMN: risonanza magnetica; MVCT: megavoltage computed tomography; TC: tomografia computerizzata; 4DTC: tomografia computerizzata 4 D

FIGURA 1. Movimenti interfrazione della cervice riportati in letteratura (da: Jardon R; mod.).



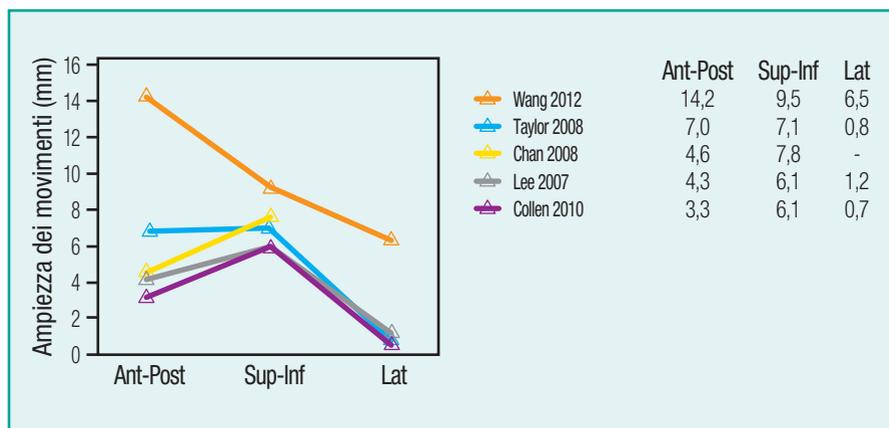
Esaminando globalmente gli studi riportati in letteratura (Fig. 1) (6,9,10,12,15-19), si può dedurre che il movimento interfrazione medio variava da 2,4 a 16 mm in AP, 1,5 a 8 mm in SI e da 0,3 a 10 mm in ML, con una predominanza

pertanto della motilità cervicale in AP e SI, rispetto alla ML. Prendendo in esame, invece, solo i lavori che hanno utilizzato i fiducial marker (6,9,10,16,17), essi riportano spostamenti inferiori rispetto alle altre metodiche (18). Purtroppo, però, tutti questi studi sono troppo eterogenei tra loro e non possono pertanto essere comparati adeguatamente (18,2).

### c) Motilità del corpo uterino

L'utero si muove maggiormente rispetto alla cervice e indipendentemente da essa: il punto più critico è rappresentato dal fondo (122). I risultati dei 5 studi menzionati da Jardon (111,122,133,144,20) sono riportati in figura 2.

**FIGURA 2.** Movimenti interfrazione dell'utero riportati in letteratura (da: Jardon R; mod.).



Gli spostamenti medi riportati variavano da 3,3 a 14,2 mm in AP, da 6,1 a 9,5 mm in SI e da 0,7 a 6,5 mm in ML (2).

In un ulteriore studio Huh (21) ha registrato, su 66 pazienti, rotazioni dell'angolo uterino uguali o superiori a 30° nel 18% dei pazienti e l'11% dei pazienti che alla pianificazione presentava un utero antiverso, nel corso del trattamento aveva presentato un utero retroverso.

Per quanto riguarda lo spostamento intrafrazione di utero e cervice, esso varia in media da 0,1-3 mm, mentre spostamenti superiori a 5 mm sono stati riscontrati in meno del 3% delle volte (Tab. VII) (10,14,22-25).

TABELLA VII. Movimento intrafrazione.

Riferimenti	N. pz	Modalità Imaging	Punto di interesse misurato	Statistica utilizzata	Spostamento medio (mm)			Spostamento massimo (mm)		
					Antero-posteriore	Supero-inferiore	Sinistra-destra	Antero-posteriore	Supero-inferiore	Sinistra-destra
Haripotepomkul et al. (10)	10	kV prima e dopo RT	Movimento semi	Media	2,9	2,6	1,6	15	15	13
Chan et al. (12)	20	RMN cinematica oltre 30 min.	Fondo uterino	Media complessiva	-1,1	-3,1				
				Intervallo medio	12	18,8				
			Canale uterino	Media complessiva	0,3	-1,8				
				Intervallo medio	11,3	12,8				
Cervice	Media complessiva	-0,1	-0,5							
	Intervallo medio	10,6	11,2							
Wang et al. (14)	8	4DTC	Cervice	Media	1,7	1,6	1,4			
			Corpo uterino	Media	2	2	1,8			
Kerkhof et al. (22)	22	RMN; 4 scansioni nell'arco di 16 min.	CTV	Mediana			0,1 (in 4 minuti); 0,2 (in 9 minuti); 0,6 (in 16 minuti)			
Mayr et al. (23)	12	RMN/3 sec oltre 2 min.	Tumore	Media	0,9	6,2				
			Utero	Media	1,2	9				
Yamamoto et al. (24)	10	Raggi-X ortogonali e marker	Cervice	Spostamento del 95%CI	1,4-3,4	2,4-4,2	1,9-2,5			
Raj et al. (25)	10	RMN/6 sec per 20 min.	Cervice	Media complessiva	Ant: 1,4 Post: 5,1	Sup: 3,9 Inf: 2,9				

Pz: Pazienti; kV: kilovoltaggio; RMN: risonanza magnetica; 4DTC: tomografia computerizzata 4 D; CI: intervallo di confidenza

## d) Motilità degli organi a rischio: vescica e retto

### Impatto delle variazioni della vescica sull'interfraction Organ Motion (OM)

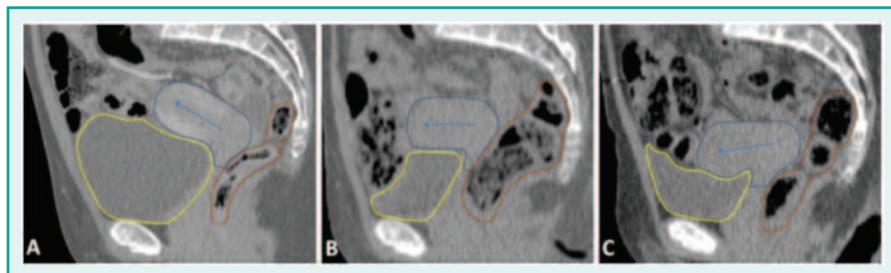
I volumi della vescica modificano la posizione dell'apice superiore dell'utero principalmente in SI e AP e l'effetto è paziente correlato. Chan et al. hanno riscontrato che la riduzione di 10 cm<sup>3</sup> del volume della vescica durante la radioterapia portava a uno spostamento caudale di 18 mm del fondo e di 8 mm del canale endocervicale, mentre la cervice si spostava anteriormente di 3 mm (12), dimostrando pertanto che il riempimento della vescica ha un minore impatto sullo spostamento della cervice uterina rispetto all'utero. Ahmad et al. hanno invece

registrato, per un riempimento variabile della vescica, una variazione dell'apice dell'utero fino a 40 mm in SI e di 65 mm in AP (26). Uno studio retrospettivo (27) ha confermato che la minore variabilità (<50 ml) del volume interfrazione della vescica porta a uno spostamento minore dell'utero e ha suggerito margini maggiori (12 mm) per volumi vescicali >115 ml e margini minori (7 mm) per pazienti con vesciche più piccole (<115 ml).

Recentemente Eminowitz et al. (28) hanno analizzato retrospettivamente le Cone-Beam Computerized Tomography (CBCT), effettuate bisettimanalmente, in 10 pazienti sottoposti a RT-CT per carcinoma della cervice uterina. Essi hanno confermato la correlazione della copertura ottimale del volume dell'utero in funzione del riempimento della vescica, in particolare per quanto riguarda la porzione medio-anteriore dell'utero, riscontrando una maggiore variazione nei pazienti con vesciche molto grandi (>300 cc) al momento della pianificazione: in questi casi un replanning utilizzando immagini (CBCT) con una vescica intorno ai 300 cc migliorava la copertura dosimetrica. Questi risultati sono in netta contraddizione con la storica convinzione che una vescica piena in corso di pianificazione stabilizzi la posizione dell'utero e sia riproducibile durante il trattamento. Gli autori, pertanto, raccomandano un volume di vescica uguale ma non oltre i 300 cc al momento della pianificazione e un range di variabilità durante il trattamento che vari tra i 50 cc al di sotto e i 150 cc al di sopra del volume di pianificazione (cioè tra i 250 e i 450 cc). Tale strategia dovrebbe ridurre le variazioni della posizione del target correlato al riempimento vescicale, senza avere necessità di un adaptive radiotherapy. Essi notano, inoltre, che tumori di grosse dimensioni (CTV > 210 cc) mantenevano una buona copertura dosimetrica determinata dalla limitata mobilità del tumore.

Chan et al. (12) hanno anche registrato una progressiva riduzione del riempimento vescicale nel tempo, probabilmente correlato a una mancata cooperazione del paziente, ma anche probabile conseguenza della tossicità vescicale (cistite) (Fig. 3).

**FIGURA 3.** Variabilità del riempimento vescicale e rettale e spostamento dell'utero in diverse immagini TC acquisite pre-trattamento. Ricostruzione sagittale: utero in blu, vescica in giallo e retto in marrone. La freccia indica l'asse uterino (da: Chan P 2008; mod.).



*Impatto delle variazioni del retto sull'interfraction OM*

Il retto, invece, influenza maggiormente lo spostamento della cervice e della porzione superiore della vagina, soprattutto in SI e AP (29,30).

La regressione tumorale e l'organ motion possono, pertanto, influenzare la dose ricevuta indipendentemente dalla tecnica di erogazione: in ogni caso l'impatto di tali cambiamenti sarà maggiore in trattamenti altamente conformati come l'IMRT, a maggior ragione quando tale tecnica viene utilizzata come boost sequenziale in sostituzione alla brachiterapia dopo i 45 Gy pianificati, nei casi in cui non sia possibile effettuare tale tecnica. In questo caso pertanto, la dose agli organi critici sarà maggiore con un maggiore potenziale d'impatto di tali variazioni. I diversi autori, pertanto, suggeriscono di adottare tale opzione con cautela, effettuando un monitoraggio quotidiano con l'imaging (6).

Altri autori hanno studiato anche l'utilizzo di un IMRT boost integrato e non sequenziale, che comporterebbe, però, un rischio ancora maggiore di tossicità agli OAR a causa dell'utilizzo di un alto frazionamento giornaliero, proprio nel periodo di maggiori modifiche della regressione del tumore; pertanto risulta necessario un accurato e attento utilizzo di tale tecnica.

## e) Motilità dei linfonodi

Classicamente il CTV linfonodale, identificato seguendo i grossi vasi della pelvi e linfonodi aumentati di volume (31), viene considerato come adeso alle strutture ossee. Solo pochi studi hanno stimato lo spostamento dei linfonodi in tumori della cervice uterina (32,33). Bondar et al. hanno registrato uno spostamento delle strutture linfonodali-grossi vasi da 7,6 a 23,8 mm, riscontrando una significativa correlazione con il riempimento della vescica (33).

## Gestione dell'errore residuo

Possono essere attuate diverse strategie al fine di ridurre le incertezze residue durante il trattamento:

- 1) sistemi d'immobilizzazione che coinvolgono gli arti inferiori sino alle estremità (es: combifix) favoriscono una buona ripetibilità del posizionamento durante il trattamento radiante;
- 2) protocolli IGRT con maggiore frequenza di imaging settimanale, contribuiscono alla riduzione degli errori di set-up (34); è noto che il controllo quotidiano dell'imaging può portare a un aumento del tempo di trattamento del paziente e a una sua, anche se minima, sovraesposizione alle radiazioni;

- 3) l'ottimizzazione della localizzazione dei markers cutanei, l'aggiornamento del personale tecnico e medico sul miglior uso dell'imaging in bunker, la sorveglianza della perdita di peso del paziente in corso di trattamento e il livello di collaborazione del paziente stesso (4) sono altri fattori che possono incidere sull'errore residuo;
- 4) la corretta definizione del CTV in base a note linee guida (35-37);
- 5) la definizione di un adeguato margine CTV-PTV.

- Le attuali linee guida per il trattamento della cervice uterina raccomandano un margine antero-posteriore standard di 1,5-2 cm dal CTV al PTV, in caso di controllo quotidiano dei tessuti molli con imaging 3D (36).

Khan et al. (38) hanno tentato di individuare i margini ottimali studiando le CBCT quotidiane in 50 pazienti. Hanno contornato il CTV su ogni CBCT, coregstrandole con la TAC e simulando differenti margini. Il margine isotropico che garantiva il 95% di probabilità della copertura del CTV era di 13 mm. Lo stesso risultato poteva essere ottenuto utilizzando margini anisotropici di 20 mm in AP e 10 mm in SI e in ML. Il valore medio per i margini ottimali per una copertura del 95% del CTV era  $4,3 \pm 2,7$  mm (range 1-16).

I margini raccomandati dalle linee guida sembrano pertanto essere un buon compromesso tra la copertura ottimale nella maggior parte dei pazienti e un'irradiazione accettabile degli organi a rischio (2).

- Per quanto concerne il PTV linfonodale, i margini raccomandati da Lim erano di 7 mm (36) e sembrano essere confermati in letteratura (4,32,38). Bondar et al., invece, hanno suggerito che un margine uniforme di 13 mm era necessario al fine di coprire il 95% della regione linfonodale in almeno il 90% dei pazienti (33).

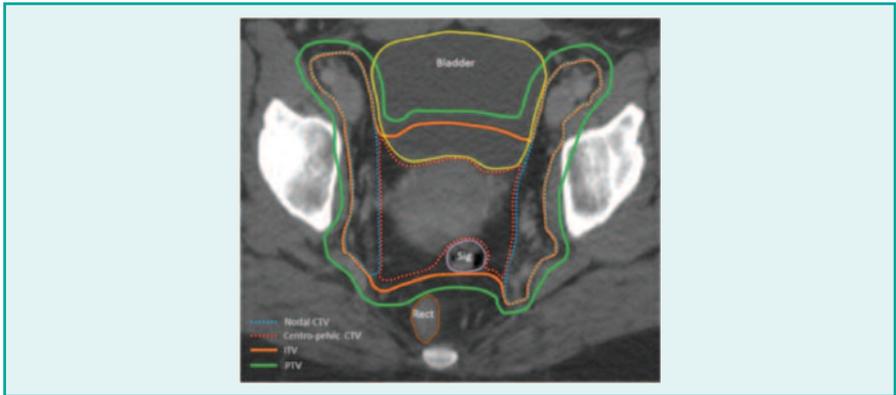
In letteratura sono state proposte diverse strategie utili alla riduzione dei margini CTV-PTV, come di seguito indicato.

- a. *Riduzione del volume del CTV*: tradizionalmente l'utero viene interamente incluso nel CTV e la parte del fondo dell'utero è quella che contribuisce maggiormente all'aumento dei margini dal CTV al PTV e a un conseguente aumento dell'irradiazione dell'intestino. Le conseguenze però di un sottodossaggio del fondo dell'utero non sono evidenti, dal momento che tale regione non è una sede frequente di recidiva (39). Si potrebbe, pertanto, pensare di ridurre il volume escludendo tale sede come descritto nello studio dosimetrico di Lim et al., dove veniva presa in considerazione l'ipotesi di utilizzare un PTV con i margini limitati a 2 cm attorno al GTV (40).

b. *Adaptive radiotherapy*

- Replanning basato sulla variazione di posizione del target registrata con imaging acquisito durante i primi 5 giorni di trattamento (41).

**FIGURA 4.** Creazione di un ITV basato sulle diverse posizioni dell'utero riscontrate nei diversi esami (RM, TC di pianificazione, TC-PET) (da: Sun R 2016; mod.).



- ITV creato dalla coregistrazione dell'imaging disponibile prima dell'inizio del trattamento (TC di simulazione, RM, PET TC), come suggerito nello studio EMBRACE II (Fig. 4) (2); in generale, utile coregistrare imaging a vescica piena con quella a vescica vuota (8).
- Margin-of the day e plan of the day: questo metodo molto più sofisticato, ma molto complesso, comporterebbe l'utilizzo di una libreria contenente diversi piani IMRT da utilizzare in base alle diverse condizioni anatomiche quotidiane del paziente (42-49).

## Conclusioni e indicazioni di margine

Dai dati emersi in letteratura si evince che sia difficile annullare completamente l'errore correlato al set-up del paziente e all'organ motion del target e degli OAR. È fondamentale, pertanto, adottare la strategia più adeguata alla propria dotazione tecnologica e di personale dedicato.

Le seguenti indicazioni possono guidare nella scelta:

- utero: margine standard CTV-PTV 10 mm (15-20 mm antero/posteriore);
- linfonodi: margine CTV-PTV 7-13 mm;
- se risorse disponibili: margine adattato in base a TC acquisita nei primi 5 giorni di trattamento (re planning);
- molto utile e a costo minimo: ITV creato dalla coregistrazione dell'imaging disponibile prima dell'inizio del trattamento (TC di simulazione, RM, PET TC), ovvero imaging acquisito a vescica piena e a vescica vuota e verifica della sua adeguatezza con imaging 3D acquisite durante i primi giorni di trattamento (Tab. VIII).

**TABELLA VIII.** Margini proposti in letteratura sulla base dell'errore residuo atteso con i rispettivi protocolli IGRT utilizzati.

Sede CTV	Protocollo IGRT	Frequenza	Margine (mm)
Utero	2D/ 3D	Prime 5 fr: 3D Giornaliero >5 fr: giornaliero 3D o almeno 2D giornaliero, 3D 2/sett.	10 (15-20 AP)
	3D adaptive offline (replanning dopo 5 gg)	Prime 5 fr: 3D Giornaliero >5 fr: 3D giornaliero o almeno 2D giornaliero, 3D 2/sett.	Adattato
	3D /ITV su imaging disponibile pre-RT	Prime 5 fr: 3D Giornaliero >5 fr: 3D giornaliero o almeno 2D giornaliero, 3D 2/sett.	Adattato
	3D adaptive online	Giornaliera	Adattato
Sede linfonodi elettivi	2D/3D	Prime 5 fr: 3D Giornaliero >5 fr: 3D giornaliero o almeno 2D giornaliero, 3D 2/sett.	5-10

## Bibliografia

- Zhang X, Shan GP, Liu JP, Wang BB. Margin evaluation of translational and rotational set-up errors in intensity modulated radiotherapy for cervical cancer. *Springerplus* 2016;5:153.
- Sun R, Mazon R, Chargari C, Barillot I. CTV to PTV in cervical cancer: from static margin to adaptive radiotherapy. *Cancer/Radiothérapie* 2016;20:622-628.
- Yang B, Zhu L, Cheng H, Li Q, Zhang Y, Zhao Y. Dosimetric comparison of intensity-modulated radiotherapy and three-dimensional conformal radiotherapy in patients with gynecologic malignancies: a systematic review and meta-analysis. *Radiat Oncol* 2012;7:197,
- Kim H, Beriwal S, Huq MS, Kannan N, Shukla G, Houser C. Evaluation of set-up uncertainties with daily Kilovoltage image guidance in external beam radiation therapy for gynaecological cancers. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2012 Mar;24(2):e39-45.
- Laursen LV, Elstrøm UV, Muren LP, Petersen JB, Lindegaard J C, Grau C, Tanderup K. Residual rotational set-up errors after daily cone-beam CT image guided radiotherapy of locally advanced cervical cancer. *Radiotherapy and Oncology* 2012;105:220-225.
- Lee CM, Shrieve DC, Gaffney DK. Rapid involution and mobility of carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:625-630.
- Van de Bunt L, van der Heide UA, Ketelaars M et al. Conventional, conformal, and intensity-modulated radiation therapy treatment planning of external beam radiotherapy for cervical cancer: the impact of tumor regression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:189-196.
- Beadle BM, Jhingran A, Salehpour M, Sam M, Iyer RB, Eifel PJ. Cervix regression and motion during

the course of external beam chemoradiation for cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73(1):235-241.

9. Kaatee RSJP, Olofsen MJJ, Verstraate MJB, Quint S, Heijmen BJM. Detection of organ movement in cervix cancer patients using a fluoroscopic electronic portal imaging device and radiopaque markers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54(2):576e583.

10. Haripotepornkul NH, Nath SK, Scanderbeg D, Saenz C, Yashar CM. Evaluation of intra- and inter-fraction movement of the cervix during intensity modulated radiation therapy. *Radiother Oncol* 2011;98(3):347e351.

11. Collen C, Engels B, Duchateau M et al. Volumetric imaging by megavoltage computed tomography for assessment of inter- nal organ motion during radiotherapy for cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77(5):1590e1595.

12. Chan P, Dinniwell R, Haider MA et al. Inter- and intrafractional tumor and organ movement in patients with cervical cancer undergoing radiotherapy: a cinematic-MRI point-of-interest study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70(5):1507e1515.

13. Taylor A, Powell MEB. An assessment of interfractional uter- ine and cervical motion: implications for radiotherapy target volume definition in gynaecological cancer. *Radiother Oncol* 2008;88(2):250e257.

14. Wang Q, Lang J, Song Y, et al. Evaluation of intra- and inter- fraction movement of the cervix and the uterine body during intensity modulated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84(S):S446.

15. Latifi K, Forster KM, Harris EE. Assessment of organ motion in intact cervix cancer patients treated with intensity modulated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78(S):S719.

16. Mens JM. Tumor tracking in cervical cancer patients based on implanted polymeric markers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81(S):S460.

17. De Pree I, Hoogeman M, Quint S. Evaluation of submucosal marker placement by repeat KV stereoscopic imaging for cervical cancer treatment. *Radiat Oncol* 2013;2007(44):S168.

18. Jardon R, Pembroke CA, Hanna CL et al. A systematic review of organ motion and imageguided strategies in external beam radiotherapy for cervical cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2014;26(4):185-196.

19. Langerak T, Mens JW, Quint S et al. Cervix motion in 50 cervical cancer patients assessed by daily cone-beam computed tomographic imaging of a new type of marker. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;93:532-9.

20. Lee JE, Han Y, Huh SJ et al. Interfractional variation of uterine position during radical RT: weekly CT evaluation. *Gynecol Oncol* 2007;104(1):145e151.

21. Huh SJ, Park W, Han Y. Interfractional variation in position of the uterus during radical radiotherapy for cervical cancer. *Radiother Oncol* 2004;71(1):73e79.

22. Kerkhof EM, van der Put RW, Raaymakers BW, van der Heide UA, Jürgenliemk-Schulz IM, Lagendijk JJW. Intra- fraction motion in patients with cervical cancer: the benefit of soft tissue registration using MRI. *Radiother Oncol* 2009;93(1):115e121.

23. Mayr NA, Koch RM, Wang JZ, et al. Intra-fractional organ motion of the uterus and tumor in cervical cancer patients implications for radiation therapy planning and delivery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66(3):S164.

24. Yamamoto R, Yonesaka A, Nishioka S, et al. High dose three-dimensional conformal boost (3DCB) using an orthogonal diagnostic X-ray set-up for patients with gynecological malignancy: a new application of real-time tumor-tracking system. *Radiother Oncol* 2004;73(2):219e222.
25. Raj KA, Guo P, Jones E, Marks L, Raidy T, Oldham M. Intra-fraction organ motion of the normal cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:S220.
26. Ahmad R, Hoogeman MS, Bondar M et al. Increasing treatment accuracy for cervical cancer patients using correlations between bladder-filling change and cervix and uterus displacements: proof of principle. *Radiother Oncol* 2011;98(3):340e346.
27. Van de Bunt L, Jüngenliemk-Schulz IM, de Kort GAP, Roesink JM, Tersteeg RJHA, van der Heide UA. Motion and deformation of the target volumes during IMRT for cervical cancer: what margins do we need? *Radiother Oncol* 2008;88(2):233e240.
28. Eminowicz G, Rompokos V, Stacey C, Hall L, McCormack M. Understanding the impact of pelvic organ motion on dose delivered to target volumes during IMRT for cervical cancer. *Radiother Oncol* 2017;122(1):116-121.
29. Tyagi N, Lewis JH, Yashar CM et al. Daily online cone beam computed tomography to assess inter-fractional motion in patients with intact cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80(1):273e280.
30. Van der Heide U, Jüngenliemk-Schulz IM, van de Bunt L, Raaymakers B. MRI-guided radiotherapy of cervical cancer; how to deal with internal organ motion and regression. *Radiother Oncol* 2007;84(Suppl. 1):S56eS60.
31. Taylor A, Rockall AG, Reznick RH, Powell MEB. Mapping pelvic lymph nodes: guidelines for delineation in intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:1604-12.
32. Schippers MGA, Bol GH, de Leeuw AAC, van der Heide UA, Raaymakers BW, Verkooijen HM, et al. Position shifts and volume changes of pelvic and para-aortic nodes during IMRT for patients with cervical cancer. *Radiother Oncol* 2014;111:442-5.
33. Bondar L, Velema L, Mens JW, Zwijnenburg E, Heijmen B, Hoogeman M. Repeat CT-scan assessment of lymph node motion in locally advanced cervical cancer patients. *Strahlenther Onkol* 2014;190:1104-10.
34. Siddiqui F, Shi C, Papanikolaou N, Fuss M. Image-guidance protocol comparison: supine and prone set-up accuracy for pelvic radiation therapy. *Acta Oncol* 2008;47:1344e1350
35. Taylor A, Rockall AG, Powell ME. An Atlas of the pelvic lymph node regions to aid radiotherapy target volume definition. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2007;19(7):542-550.
36. Lim et al. Consensus guidelines for delineation of clinical target volume for intensity-modulated pelvic radiotherapy for the definitive treatment of cervix cancer. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2011;79(2): 348-355.
37. Small et al. Consensus guidelines for delineation of clinical target volume for intensity-modulated pelvic radiotherapy in postoperative treatment of endometrial and cervical cancer. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2008;71(2):428-434.
38. Khan A, Jensen LG, Sun S et al. Optimized planning target volume for intact cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:1500-1505.
39. Chung YL, Horng C-F, Lee PI, Chen FL. Patterns of failure after use of (18)F-FDG PET/CT in integration

of extended-field chemo-IMRT and 3D-brachytherapy plans for advanced cervical cancers with extensive lymph node metastases. *BMC Cancer* 2016;16:179.

40. Lim K, Stewart J, Kelly V et al. Dosimetrically triggered adaptive intensity modulated radiation therapy for cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;90:147-154.

41. Kerkhof EM, Raaymakers BW, van der Heide UA et al. Online MRI guidance for healthy tissue sparing in patients with cervical cancer: an IMRT planning study. *Radiother Oncol* 2008;88:241-249.

42. Ahmad R, Bondar L, Voet P et al. A margin-of-the-day online adaptive intensity-modulated radiotherapy strategy for cervical cancer provides superior treatment accuracy compared to clinically recommended margins: a dosimetric evaluation. *Acta Oncol* 2013;52:1430-1436.

43. Bondar ML, Hoogeman MS, Mens JW et al. Individualized nonadaptive and online adaptive intensity-modulated radiotherapy treatment strategies for cervical cancer patients based on pre-treatment acquired variable bladder filling computed tomography scans. *Int J Radiat Oncol* 2012;83:1617-1623.

44. Heijkoop S, Langerak T, Quint S. Clinical implementation of an online adaptive plan-of-the-day protocol for nonrigid motion management in locally advanced cervical cancer IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;90:673-679.

45. Seppenwoolde Y, Stock M, Buschmann M, Georg D, Bauer-Novotny KY, Pötter R, Georg P. Impact of organ shape variations on margin concepts for cervix cancer ART. *Radiother Oncol* 2016;120 (3):526-531.

46. van de Schoot AJAJ, de Boer P, Visser J, Stalpers LJA, Rasch CRN, Bel A. Dosimetric advantages of a clinical daily adaptive plan selection strategy compared with a non-adaptive strategy in cervical cancer radiation therapy. *Acta Oncol* 2017;56(5):667-674.

47. Buschmann M, Majercakova K, Sturdza A et al. Image guided adaptive external beam radiation therapy for cervix cancer: evaluation of a clinically implemented plan-of-the-day technique. *Z Med Phys* 2017;11: pii: S0939-3889(17)30055-7.

48. Nováková E, Heijkoop ST, Quint S, Zolnay AG, Mens JWM, Godart J, Heijmen BJM, Hoogeman MS. What is the optimal number of library plans in ART for locally advanced cervical cancer? *Radiother Oncol* 2017; 125(3):470-477.

49. Rigaud B, Simon A, Gobeli M et al. CBCT-guided evolutive library for cervical adaptive IMRT. *Med Phys* 2018;45(4):1379-1390.

# RETTO

*Francesca Cucciarelli, Lisa Vicenzi*

## Introduzione

La radioterapia del carcinoma del retto nel tempo si è evoluta dal tradizionale approccio 2D, basato su campi ortogonali fissi e su reperi ossei, ai trattamenti 3D conformazionali, fino alle tecniche ad intensità modulata (IMRT), statiche o dinamiche. Sia il retto che il mesoretto sono strutture mobili e in assenza di un'accurata delineazione del volume bersaglio, di un'adeguata immobilizzazione e di margini appropriati, i benefici associati alla IMRT si riducono al minimo o possono addirittura diventare deleteri. L'Image-guided radiotherapy (IGRT) ha il compito di ridurre le incertezze geometriche attraverso l'utilizzo dell'imaging prima e durante il trattamento radiante, al fine sia di correggere gli errori legati al posizionamento del paziente, sia di adattare il piano di trattamento nel rispetto dell'organ motion (OM) che si verifica durante la radioterapia. Ciò migliora il controllo locale minimizzando il geographical miss, oltre a diminuire la dose agli organi a rischio, permettendo una riduzione dei margini e consentendo un'eventuale dose escalation.

La radioterapia pre-operatoria ha, come obiettivo primario, quello di ottenere un down-staging, soprattutto quando il margine circonfferenziale è critico, incrementando le resezioni con margini negativi (R0) e il controllo locale di malattia. I trial clinici attualmente in studio continuano a esplorare intensificazione di chemioterapia e radioterapia, tuttavia l'intensificazione dei trattamenti, sia dal punto di vista della radioterapia, che della terapia sistemica, comporta necessariamente un aumento della tossicità gastro-intestinale acuta, con possibili ripercussioni anche sugli effetti tardivi (1).

## 1. Studio Organ Motion

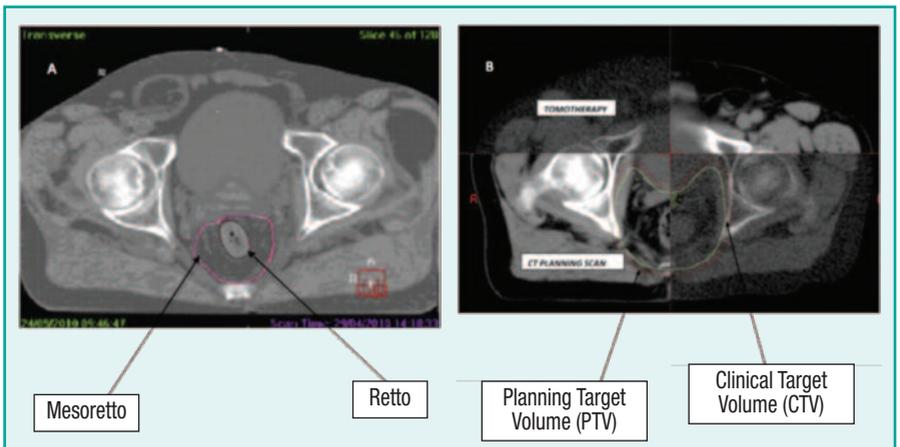
La motilità del retto è stata studiata nei pazienti con carcinoma prostatico. Paddhani et al. (2) hanno utilizzato la cine-MRI in un gruppo di 55 pazienti con biopsia positiva o sospetta per carcinoma prostatico, per valutare il movimento rettale nel corso di un intervallo di tempo simile a quello di una frazione di radioterapia, al fine di valutare la relazione tra distensione rettale e movimento. Gli autori hanno riscontrato un'ampia variabilità tra i pazienti; il movimento rettale era maggiore nei retti distesi, ma non è stata osservata nessuna relazione tra l'entità della distensione e l'entità del movimento. Le soluzioni impiegate nel carcinoma pro-

**TABELLA I.** Tecniche di imaging utilizzate nei diversi studi sul movimento del retto.

Tipo di imaging	Bibliografia
EPID	Robertson 2009 (9)
TC	Nuytens 2002 (6) Ippolito 2008 (7); Brierley 2011 (5); Nijkamp 2012 (12)
CBCT	Lee 2006 (4); Nijkamp 2009 (3) Chong 2011 (11) Yamashita 2015 (13)
MVCT	Tournel 2008 (8)
Cine RM	Kleijnen 2016 (14)
Clips	Vorwerk 2009 (10)

statico possono non essere applicabili nei casi di neoplasia rettale. Il rischio di geographic miss in questi pazienti è alto e si può attestare sul 20% (3). Pochi lavori, molto eterogenei tra loro, hanno analizzato il movimento rettale in caso di pazienti affetti da tumore del retto (4-14). Nella tabella I sono elencati gli autori e l'imaging utilizzato.

I dispositivi di imaging portale (EPID) possono ridurre al minimo gli errori di setup utilizzando i reperi ossei per verificare i bordi dei campi di trattamento, tuttavia non possono individuare i cambiamenti nell'anatomia dei tessuti molli. La CBCT e la MVCT forniscono maggiori dettagli relativi all'anatomia interna rispetto all'EPID, permettendo la valutazione della forma, del volume e del movimento degli organi bersaglio (Figg. 1A, 1B). In questo caso, però, non va sottovalutato il costo di un'irradiazione supplementare. Il prodotto dose-lunghezza, tra la dose al tes-

**FIGURA 1.** A: contornamento di retto e mesoretto su una CBCT; B: sovrapposizione di TC e MVCT (da: Gwynne S 2012; mod.).

suto e la lunghezza di scansione per una TC di pianificazione è stimata intorno ai 450 mGy/cm e di 300 mGy/cm per una CBCT (1).

L'impianto di fiducial marker, spesso impiegati nello studio delle neoplasie prostatiche, non sono stati utilizzati con la stessa frequenza nei tumori del retto a causa delle problematiche relative alla tollerabilità, facilità di inserimento, migrazione e pertinenza della posizione del marker rispetto al volume target (1). Vorwerk et al. (10) hanno impiantato da 2 a 3 markers d'oro nella regione tumorale mediante rettoscopia in 9 pazienti affetti da carcinoma del retto, senza riscontrare particolari difficoltà nell'impiantare i marker in corrispondenza del bordo caudale del tessuto mesoretale. Gli autori, tuttavia, non hanno riscontrato un grande vantaggio: anche se i markers erano utili nell'identificare il bordo inferiore del planning target volume (PTV), al fine di risparmiare i tessuti sani, la co-registrazione dei markers con l'EPID non portava alcun miglioramento nel posizionamento del paziente rispetto alla co-registrazione con i soli reperi ossei.

### 1.1. Organ Motion intrafrazione e interfrazione

I movimenti intrafrazione sono descritti in 4 lavori (3,8,14,15): due studi hanno utilizzato la CBCT (3,15), uno l'MVCT (8) e uno la risonanza magnetica (RM) (14). I dettagli sono riassunti nella tabella II.

Gli studi, invece, riguardanti il movimento interfrazione sono sette: di questi, 4 hanno utilizzato la TC di pianificazione (5- 7, 12), mentre 3 hanno utilizzato le CBCT (4, 11, 13). Sono stati analizzati il GTV (4), il retto (4, 5, 11-13), il meso-

**TABELLA II.** Movimenti intrafrazione.

Autore	N° pazienti	Stadio	Trattamento	Metodologia	Regione studiata
Tournel 2008 (8)	10	T3-T4	Chemio-LCRT preoperatoria	Tomoterapia: immagini MVCT 2 volte a settimana prima e dopo trattamento Posizione prona	Mesoretto
Nijkamp 2009 (3)	27	I-IV	SCRT	CBCT quotidiana prima e dopo trattamento Posizione prona	Ano e mesoretto
Nijkamp 2009 (15)	28	-	SCRT	CBCT giornaliera prima e dopo trattamento Posizione supina	Ano e mesoretto
Kleijnen 2016 (14)	16	T2-T3	SCRT	RM-cine a inizio, metà e fine trattamento	GTV e CTV

LCRT = radioterapia long course; SCRT = radioterapia short course

TABELLA III. Movimenti interfrazione.

Autore	N° pazienti	Stadio	Trattamento	Metodologia	Regione studiata	Spostamenti maggiori
Brierley 2011 (5)	17	II-III	LCRT-CT	TC preplan, e alla 1,3 e 5 settimana	Retto, mesoretto, GTV Vescica	Retto-mesoretto → AP GTV → SI
Chong 2011 (11)	16	T3, T4, T2 retto basso	LCRT-CT (3DCRT)	CBCT i primi tre giorni e settimanalmente	Parete rettale Vescica	In anteriore e laterale del retto e superiore e medio
Nikijamp 2012 (12)	63	I-IV	LCRT e SCRT	TC nelle prime 5 sedute nel LCRT e TC quotidiana nel SCRT	Retto, mesoretto-sfintere, linfonodi presacrali	Mesoretto superiore in direzione anteriore
Nuyttens 2002 (6)	10	-	LCRT	TC settimanale	CTV (incluso retto, tessuto perirettale, linfonodi regionali)	Direzione anteriore del retto superiore
Lee 2006* (4)	9	-	LCRT (IMRT)	CBCT quotidiana	Retto	In AP del retto medio
Ippolito 2008 (7)	20	Loc avanz	LCRT CT	TC settimanale	Mesoretto	Direzione anteriore del mesoretto superiore
Yamashita 2015 (13)	32	T2-T4	LCRT (IMRT)	CBCT settimanale	Retto Vescica	Direzione cranio-caudale

\*Pubblicato come abstract. LCRT = radioterapia long course; SCRT = radioterapia short course

retto (5,7,12) e il CTV (6). I risultati sono riportati nella tabella III con i relativi maggiori spostamenti riscontrati.

Gli studi presenti in letteratura sono pochi e con un numero esiguo di pazienti. Ogni lavoro, inoltre, ha analizzato parametri diversi utilizzando, come già accennato in precedenza, metodiche diverse di imaging; sono pertanto difficili da confrontare al fine di raggiungere una consensus uniforme.

### 1.1.1. OM CTV Retto

Per quanto riguarda il retto, il movimento inter- e intra-frazione avviene principalmente nelle direzioni latero-laterale (LL) e antero-posteriore (AP) e differisce, in maniera significativa, in base alla localizzazione (superiore, medio, inferiore). Tutti gli studi evidenziano un movimento maggiore nella porzione superiore del retto, segue il retto medio e infine il retto inferiore (4-6, 11). Chong et al. hanno ottenuto, per il retto superiore, errori sistematici e random rispettivamente di 0,47 e 0,74 cm anteriormente, di 0,28 e 0,69 cm a sinistra, di 0,46 e 0,42 cm posteriormente e di 0,1 e 0,25 cm a destra; per il retto medio di 0,47 e 0,70 cm anteriormente, di 0,3 e 0,51 cm in direzione laterale sinistra, di 0,49 e 0,36 cm

posteriormente e di 0,30 e 0,41 a destra; per il retto inferiore di 0,45 e 0,42 anteriormente, di 0,28 e 0,3 cm a sinistra, di 0,51 e 0,47 cm posteriormente, di 0,32 e 0,3 cm a destra. Il retto superiore, medio e inferiore, era definito da una distanza media di 0-5 cm, 5,1 - 10 cm e > 10 cm al di sotto del bordo inferiore di L5, rispettivamente. Quindi lo spostamento maggiore è stato ottenuto complessivamente nella porzione superiore del retto in tutte le direzioni, superando anteriormente i 7 mm; il movimento principale, inoltre, era nelle tre parti del retto in direzione anteriore. Anche Nuyttiens et al. (6) riportano uno spostamento maggiore nel retto superiore e nella porzione anteriore del CTV: infatti, in corrispondenza dell'ano hanno riscontrato valori di deviazione standard di 3-4 mm, a 5,5 cm dall'ano valori di 4-6 mm e a 9 cm dall'ano valori fino a 10 mm. Lee et al. (4) riportano, invece, un movimento maggiore nel retto medio. I massimi spostamenti del retto nella direzione laterale sono stati di 2,54 cm per il retto superiore, 2,6 cm per il retto medio e di 1,98 cm per il retto inferiore; nella direzione antero-posteriore di 2,44 cm, 3,77 cm e 2,53 cm per il retto superiore, medio e inferiore rispettivamente. La deformazione media era di 0,71 cm in direzione laterale e di 0,94 cm in direzione antero-posteriore.

### 1.1.2 OM CTV Mesoretto

Anche nel caso del mesoretto, i principali spostamenti inter- e intra-frazione sono stati riscontrati nella direzione anteriore, in particolare per la porzione superiore del mesoretto, probabilmente maggiormente influenzato dal riempimento rettale e vescicale e dal movimento dell'utero nella donna (3,7). Nijkamp et al. (12) hanno, infatti, evidenziato come la variazione di forma e lo spostamento del mesoretto sia maggiore nelle donne rispetto agli uomini. La lunghezza media in senso cranio-caudale della contornazione del mesoretto era di 9,2 cm negli uomini e di 8,6 cm nelle donne. Nella porzione inferiore del mesoretto gli errori sistematici e random erano sostanzialmente simili tra donne e uomini, attestandosi intorno a 1-4 mm; nella porzione superiore e anteriore del mesoretto, invece, sono stati riscontrati errori random e sistematici nelle pazienti di sesso femminile fino a 7 mm, mentre nei pazienti di sesso maschile di 4 e 5 mm rispettivamente. Queste differenze sono legate alla diversa anatomia: nella porzione craniale il bordo anteriore del mesoretto nella donna è rappresentato dall'utero, mentre nell'uomo dalla parete vescicale (vescica piena) o dal piccolo intestino (vescica vuota). La posizione dell'utero e la sua deformazione si modificano di diversi centimetri giorno dopo giorno, come dimostrato dagli studi sul carcinoma della cervice uterina, basati sulla RM.

Nella definizione del mesoretto vanno anche considerate le difficoltà e la variabilità nella contornazione. Nijkamp et al. (12) hanno superato queste problematiche, definendo un'area che comprendeva l'ano e il grasso mesoretta-

partendo dalla linea dentata e arrivando fino all'ultima scansione della TC in cui erano ancora visibili i bordi laterali della fascia mesoretale. Gli autori hanno anche valutato la variabilità intra-osservazionale, facendo contornare il mesoretto da uno stesso osservatore all'inizio e dopo un periodo di tempo di almeno 1 mese. La variazione tra le due contornazioni aveva valori massimi di 3 e 2 mm per la deviazione standard per maschi e femmine, rispettivamente. Le principali differenze sono state riscontrate nella metà superiore del mesoretto, ai bordi di transizione tra anteriore e laterale.

### 1.1.3 OM CTV Linfonodi pelvici

Nessuno studio ha finora affrontato la problematica dei linfonodi pelvici nello specifico. Il match con le strutture ossee è probabilmente sufficiente per la copertura di tali strutture, poiché non si ritiene che si muovano indipendentemente dalla parete laterale pelvica. I principali vasi pelvici hanno una posizione relativamente stabile rispetto alle strutture ossee del bacino, da cui si discostano in media di 2-3 mm (16,17). Tuttavia non è chiaro come il match sui tessuti molli, quali il retto e il mesoretto, possa influire sulla copertura dei linfonodi.

## 2. Riduzione - compensazione incertezze di set-up e organ motion

### 2.1 Preparazione del paziente ed adeguata immobilizzazione

Come già anticipato la distensione rettale è una causa significativa di movimento inter-frazione. I metodi per limitarla sono stati studiati in pazienti sottoposti a radioterapia per carcinoma della prostata e la soluzione più semplice risulta essere quella di pianificare e trattare con retto vuoto, mediante l'utilizzo di lassativi o clisteri rettali (1). Molti Centri suggeriscono anche un protocollo di preparazione della vescica: il volume vescicale ha un'influenza minore sulla forma del mesoretto (3,5), ma il suo riempimento comporta un risparmio maggiore dell'intestino all'interno del campo di trattamento (18). Nonostante si segua un protocollo di riempimento vescicale, si può riscontrare comunque un'importante variazione nel volume della vescica (3) e alcuni studi hanno dimostrato che il beneficio del riempimento vescicale può essere perso durante le 5 settimane di trattamento, a causa dell'insorgenza degli effetti collaterali (6,18).

Anche l'utilizzo di diverse tecniche di immobilizzazione, come ad esempio il belly board e la posizione prona o supina, possono influenzare il movimento inter e intra-frazione (1). La posizione prona è stata a lungo considerata uno standard, tuttavia questo tipo di posizionamento risente di variazioni maggiori nel set-up e del disagio del paziente, soprattutto in quello portatore di stomia. L'utilizzo del belly board, esercitando una compressione mirata, può allontanare maggior-

mente l'intestino tenue dal volume di trattamento, tuttavia presenta importanti problematiche di riproducibilità e frequentemente richiede margini maggiori, vanificando, pertanto, i benefici legati all'allontanamento delle anse. La posizione supina può essere una valida alternativa, specialmente nei trattamenti IMRT. Altre variabili sono rappresentate dal BMI e dal sesso del paziente. L'indice di massa corporea è associato a variazioni sistematiche del set-up in entrambe le direzioni superiori e posteriori.

## 2.2 Definizione margine standard CTV-PTV

I margini CTV-PTV descritti in letteratura sono molto variabili.

Nella tabella IV sono riportati i margini suggeriti dai vari autori.

Alcuni autori hanno consigliato dei margini anisotropici. Ad esempio Tournel et al. hanno mostrato una riduzione del PTV di 392 cm<sup>3</sup>, corrispondente a una diminuzione media del 21,5%, quando i margini sono basati sui dati ottenuti dal centro durante le verifiche del trattamento (19).

Il Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) suggerisce un margine anisotropico di 0,7-1 cm dal CTV al PTV (20).

**TABELLA IV.** Margini suggeriti in letteratura in mm.

Autori			Ant	Post	Destra	Sinistra	Craniale	Caudale	
Tournel 2008 (8)	LCRT	CTV-PTV	11	7	8	8	10	12	
Brierley 2011 (16)	LCRT	CTV-PTV	8	9	8	8	-	-	
Chong 2011 (11)	LCRT	GTV-PTV	retto alto	17,6	15,1	10,8	12,5	-	-
			retto medio	17,3	15,6	11,1	11,8	-	-
			retto basso	14,9	16,6	10,9	9,9	-	-
			range	14,9-17,6	15,1-16,6	10,8-11,1	9,9-12,5	-	-
Nijkamp 2012 (12)	LCRT	CTV-PTV	mesoretto sup	24	7	7	7	10	10
			mesoretto inf	15	7	7	7	10	10
			sfintere	10	14	10	10	10	10
	SCRT	CTV-PTV	mesoretto sup	32	7	7	7	10	10
			mesoretto inf	18	7	10	10	10	10
			sfintere	10	11	10	10	10	10
			range	15-32	11-14	7-10	7-10	10	10

LCRT= radioterapia long course; SCRT=radioterapia short course

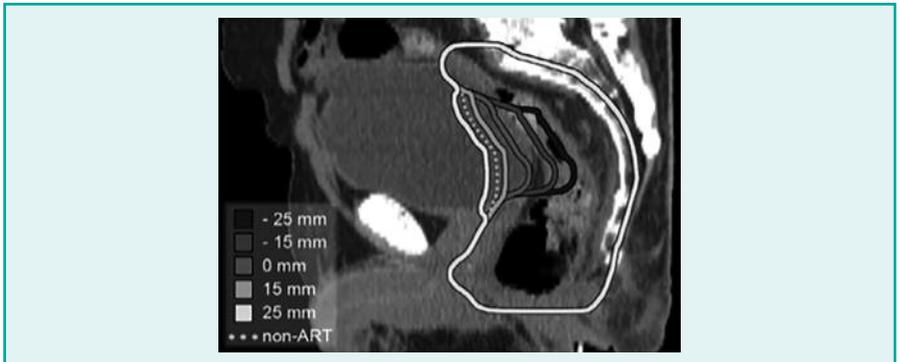
## 2.3 Adaptive Radiotherapy (ART)

Esistono diversi metodi di ART: uno di questi è effettuare diverse TAC di pianificazione per ogni paziente e individuare un volume che comprenda tutti i diversi posizionamenti del target (6). Un altro metodo, proposto da Robertson et al. (9), consiste

nell'utilizzare alcune CBCT a inizio trattamento al fine di individuare un PTV complessivo che porti ad un piano di trattamento personalizzato. Altri autori hanno proposto una strategia di adaptive radiotherapy utilizzando diversi piani di trattamento, come già affrontato nel trattamento del carcinoma della cervice uterina (21). Nel caso dei tumori ginecologici, infatti, diversi piani di trattamento venivano preparati a priori utilizzando diverse TC con diverso riempimento vescicale. L'acquisizione quotidiana delle CBCT era utilizzata per individuare il piano più adeguato, in base al riempimento della vescica durante quella frazione di trattamento.

Nel caso del tumore del retto, che non si modifica in modo importante come avviene per la cervice, Nijkamp et al. (12) hanno proposto l'utilizzo di una ART basata sulle prime 4 frazioni di trattamento, in pazienti sottoposti a 25 frazioni con 2 Gy per frazione. Questo ha portato a una riduzione significativa del planning target volume (PTV) e a una contemporanea riduzione della dose agli organi a rischio (OAR). Tale metodica, però, non poteva essere applicata nel caso di un trattamento short course. Lutkenhaus et al. (22,23) hanno individuato una differente strategia di ART da applicare nei trattamenti short course, creando tre diversi piani per paziente, variando il margine del PTV nella parte supero-ventrale e selezionando il PTV più piccolo, in grado di coprire l'intero mesoretto in ogni CBCT giornaliera. Anche in questo lavoro è stato evidenziato un vantaggio dosimetrico in termini di copertura del mesoretto e di risparmio, seppur limitato, della vescica e dell'intestino (Fig. 2).

**FIGURA 2.** Immagine (22) Diversi PTV per ART.



L'unico studio di ART caratterizzato da un'implementazione clinica è stato il lavoro di Passoni et al. (24,25), dove il trattamento veniva erogato in due fasi. Una fase iniziale di ipofrazionamento in 12 frazioni seguita da un boost che veniva definito da un GTV residuo e un margine aggiuntivo di 5 mm nelle 6 frazioni finali. Il GTV adapted veniva definito alla nona seduta, mediante una nuova RM e una nuova TC. L'organo a rischio più importante, nel trattamento radiante del carci-

noma del retto, è il piccolo intestino e anche questo fattore può richiedere la necessità di un adaptive plan al fine di limitarne l'inclusione nel volume di trattamento (26).

Un altro aspetto importante da valutare per l'ART è legato allo shrinkage del tumore. Brierley et al. (4) hanno mostrato una riduzione del GTV in corso di radioterapia, come mostrato in altri lavori riguardanti la cervice e il retto (27-29).

Va puntualizzato, però, che la necessità di includere nel volume di trattamento oltre alla malattia macroscopica, anche il mesoretto, lo spazio presacrale e i linfonodi iliaci, limitano la possibilità di ridurre il volume di trattamento, anche in caso di movimento del piccolo intestino o di GTV shrinkage (1).

## Conclusioni e indicazioni di margine

Particolare attenzione deve essere posta alla corretta irradiazione del mesoretto e della fascia mesoretale, soprattutto nei casi localmente avanzati con alto rischio di margine circonfrenziale positivo. La posizione di quest'ultima risulterebbe essere molto variabile soprattutto nella sua parte antero-superiore.

Gli studi presenti in letteratura hanno descritto il possibile vantaggio dell'utilizzo di un ITV definito sulla base delle prime 5 CBCT, ma ne hanno anche sottolineato i limiti in termini di impegno di tempo del personale medico (Tab. V).

Si può suggerire un margine di 1 cm (1,5 cm anteriormente) e la verifica della sua adeguatezza con imaging 3D acquisite durante i primi giorni di trattamento.

**TABELLA V.** Margini proposti in letteratura sulla base dell'errore residuo atteso con i rispettivi protocolli IGRT utilizzati.

Sede CTV	Protocollo IGRT	Frequenza	Margine (mm)
T retto + mesoretto	2D/3D	Prime 5 fr: 3D giornaliero >5 fr: 3D giornaliero o almeno 2D giornaliero, 3D 2/sett.	10 (15 AP)
	3D adaptive offline (replanning dopo 5 gg)	Prime 5 fr: 3D giornaliero >5 fr: 3D giornaliero o almeno 2D giornaliero, 3D 2/sett.	Adattato
	3D adaptive online	Giornaliera	Adattato
Sede linfonodi elettivi	2D/3D	Prime 5 fr: 3D giornaliero >5 fr: 3D giornaliero o almeno 2D giornaliero, 3D 2/sett.	5-10

## Bibliografia

1. Gwynne S, Webster R, Adams R, Mukherjee S, Coles B, Staffurth. Image-guided radiotherapy for rectal cancer-A systematic review. *Clin Oncol* 2012;24(1):52-63.
2. Padhani AR, Khoo VS, Suckling J, et al. Evaluating the effect of rectal distension and rectal movement on prostate gland position using cine MRI. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:525-533.
3. Nijkamp J, de Jong R, Sonke JJ, Remeijer P, van Vliet C, Marijnen C. Target volume shape variation during hypo-fractionated preoperative irradiation of rectal cancer patients. *Radiother Oncol* 2009;92:202e209.
4. Lee P, Xing T, Pawlicki T, Tran P, Koong A, Goodman K. Image guided radiation therapy for rectal cancer using cone beam CT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:S276 (abstract 2119).
5. Bryerley JD, Dawson LA, Sampson E et al. Rectal motion in patients receiving preoperative radiotherapy for carcinoma of the rectum. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80(1):97-102.
6. Nuytens JJ, Robertson JM, Yan D, Martinez A. The variability of the clinical target volume for rectal cancer due to internal organ motion during adjuvant treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:497e503.
7. Ippolito E, Mertens I, Haustermans K, Gambacorta MA, Pasini D, Valentini V. IGRT in rectal cancer. *Acta Oncol* 2008;47:1317e1324.
8. Tournel K, De Ridder M, Engels B et al. Assessment of intra- fractional movement and internal motion in radiotherapy of rectal cancer using megavoltage computed tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:934e939.
9. Robertson JM, Campbell JP, Yan D. Generic planning target margin for rectal cancer treatment set-up variation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:1470-1475.
10. Vorwerk H, Liersch T, Rothe H, et al. Gold markers for tumor localization and target volume delineation in radiotherapy for rectal cancer. *Strahlenther Onkol* 2009;185:127e133.
11. Chong I, Hawkins M, Hansen V et al. Quantification of organ motion during chemoradiotherapy of rectal cancer using cone-beam computed tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81(4):e431-8.
12. Nijkamp J, Swellengrebel M, Hollmann B et al. Repeat CT assessed CT variation and PTV margins for short- and long-course pre-operative RT of rectal cancer. *Radiother Oncol* 2012;102(3):399-405.
13. Yamashita H, Takenaka R, Sakumi A, Haga A, Otomo K, Nakagawa K. Analysis of motion of the rectum during preoperative intensity modulated radiation therapy for rectal cancer using cone-beam computed tomography. *Radiat Oncol* 2015;10:2.
14. Kleijnen JP, van Asselen B, Burbach JP et al. Evolution of motion uncertainty in rectal cancer: implications for adaptive radiotherapy. *Phys Med Biol* 2016;61(1):1-11.
15. Nijkamp J, de Jong R, Sonke JJ, van Vliet C, Marijnen C. Target volume shape variation during irradiation of rectal cancer patients in supine position: comparison with prone position. *Radiother Oncol* 2009;93:285-292.
16. Kim TH, Chie EK, Kim DY et al. Comparison of the belly board device method and the distended bladder method for reducing irradiated small bowel volumes in preoperative radiotherapy of rectal cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:769-775.
17. Brierley JD, D'Souza N, Cummings BJ et al. Outcome and toxicity of postoperative short course ad-

juvant adiation and chemotherapy following resection of adenocarcinoma of the rectum. *Acta Oncol* 2004;43:567-570.

18. Taylor A, Rockall AG, Reznek RH, Powell ME. Mapping pelvic lymph nodes: guidelines for delineation in intensity- modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:1604-1612.

19. Tournel K, De Ridder M, Engels B et al. Assessment of intrafraction movement and internal motion in radiotherapy of rectal cancer using megavoltage computed tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71: 934-939.

20. Myerson RJ, Garofalo MC, El Naqa I et al. Elective clinical target volumes for conformal therapy in anorectal cancer: a radiation therapy oncology group consensus panel contouring atlas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:824e83.

21. Heijkoop ST, Langerak TR, Quint S et al. Clinical implementation of an online adaptive plan-of-the-day protocol for nonrigid motion management in locally advanced cervical cancer IMRT. *Int J Radiat Oncol* 2014;90:673-9.

22. Lutkenhaus LJ, de Jong R, Geijssen ED, Visser J, van Wieringen N, Bel A. Potential dosimetric benefit of an adaptive plan selection strategy for short-course radiotherapy in rectal cancer patients. *Radiother Oncol* 2016 ;119(3):525-530.

23. de Jong R, Lutkenhaus L, van Wieringen N, Visser J. Plan selection strategy for rectum cancer patients: An interobserver study to assess clinical feasibility. *Radiother Oncol* 2016;120(2):207-211.

24. Passoni P, Fiorino C, Slim N. Feasibility of an adaptive strategy in preoperative radiochemotherapy for rectal cancer with image-guided tomotherapy: boosting the dose to the shrinking tumor. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;87(1):67-72.

25. Maggiulli E, Fiorino C, Passoni P et al. Characterisation of rectal motion during neo-adjuvant radiochemotherapy for rectal cancer with image-guided tomotherapy: Implications for adaptive dose escalation strategies. *Acta Oncol* 2012;51(3):318-324.

26. Kavanagh BD, Pan CC, Dawson LA et al. Radiation dose volume effects in the stomach and small bowel. *Int J Radiat Oncol BiolPhys* 2010;76:S101eS107.

27. Van de Bunt L, van der Heide UA, Ketelaars M et al. Conventional, conformal, and intensity-modulated radiation therapy treatment planning of external beam radiotherapy for cervical cancer: the impact of tumor regression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:189-196.

28. Beadle BM, Jhingran A, Salehpour M, Sam M, Iyer RB, Eifel PJ. Cervix regression and motion during the course of external beam chemoradiation for cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73(1):235-241.

29. Roels S, Slagmolen P, Nuyts J et al. Biological image-guided radiotherapy in rectal cancer: challenges and pitfalls. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75:782-790.



# ADDOME

*Elisa D'Angelo*

## Introduzione

La radioterapia nel distretto dell'addome superiore si è confrontata sempre con due problemi fondamentali: 1. la prossimità del tumore con molti organi di importanza vitale come il midollo, il duodeno, lo stomaco, i reni e il piccolo intestino; 2. il movimento del tumore e degli organi a rischio e la deformazione d'organo sopra citati che possono essere anche di entità molto ampia.

L'avvento della IMRT ha permesso di risolvere in parte queste problematiche, garantendo una migliore distribuzione della dose anche a target irregolari e un risparmio maggiore degli OAR. La correttezza dell'erogazione di questi trattamenti è poi ulteriormente stata migliorata dall'implementazione delle tecniche di IGRT. Gli avanzamenti tecnologici nella pianificazione ed erogazione della dose di radioterapia hanno poi stimolato l'adozione di trattamenti di alta precisione in questo set di pazienti (es: SBRT). Ricordiamo che le fonti di incertezza possono essere schematicamente riassunte in incertezze inter-frazione (legati a errori di set-up ed organ motion) e intra-frazione (legate all'organ motion). Allo stato attuale, tuttavia, permane una incertezza residua nonostante queste importanti innovazioni e dunque il cosiddetto "errore residuo" non risulta pari a zero, ne consegue che un margine CTV-PTV sempre e comunque vada applicato. Si deve aggiungere che una fase preliminare, nella definizione dei margini, è costituita dalla accurata delineazione del target e in particolare per quanto riguarda le neoplasie primitive o secondarie epatiche e il pancreas risulta importante l'ausilio dell'imaging adeguato (ad esempio la corretta fase di CE per la diagnosi di HCC, la PET, MR, etc.). E ancora risulta necessario acquisire una adeguata expertise nella delineazione delle strutture osservate e in questo le linee guida del RTOG e un recente lavoro del DEGRO possono essere di aiuto per il HCC (1-3).

La maggior parte della letteratura presente e illustrata in questo capitolo è dedicata allo studio dei tumori primitivi o secondari epatici, ma verrà fatto breve cenno ai tumori del pancreas e ai tumori dell'esofago.

### 1. Incertezze (set-up e organ motion)

Per quanto riguarda l'analisi sulle incertezze di set-up si è passati da controllo del set-up con immagini 2D (es: kV/MV o kV/kV) a sistemi 3D, ovvero di MV cone-beam CT e di kV cone-beam CT. In particolare per quanto riguarda i distretti con

maggior rappresentazione di tessuti molli, le immagini 2D possono essere meno accurate nella misura dell'errore di set-up.

### Valutazione dell'errore di set-up

Tra i lavori che hanno valutato con tecniche l'incertezza di set-up ricordiamo:

- **RILEVAZIONE CON TECNICA 2D:** Herfarth K.K. del 2000 che analizzano 24 pazienti con lesioni secondarie epatiche, con set-up consistente in cuscino vacuum e sistema di immobilizzazione stereotassico associato a compressore addominale. La misurazione dell'accuratezza del set-up veniva considerata su diverse slice contenenti almeno due markers di riferimento (es: processo spinoso delle vertebre, marker cutanei impiantati sottopelle, clips intraepatici). Gli autori hanno eseguito un confronto tra la CT di set-up e quella di controllo pre-trattamento, e se l'errore misurato superava i 5 mm nelle varie direzioni il paziente veniva riposizionato: con tale sistema veniva misurato un errore residuo di posizionamento mediano di 1,8 mm (range 0,3-5 mm) in LL; un errore residuo mediano di 2,0 mm (range 0,8-3,8 mm) in AP; mentre per la direzione CC l'errore misurato era sempre inferiore allo spessore delle slice TC (5 mm) (4).
- **RILEVAZIONE CON TECNICA 3D:** Wulf et al. hanno analizzato la riproducibilità del set-up di diverse lesioni metastatiche fisse e non (ossa, tessuti molli fissi come muscolo, o mobili come fegato, etc.) usando uno stereobody frame e un cuscino vacuum e adottando un controllo del respiro attraverso compressione addominale per le lesioni epatiche: facendo riferimento a reperi ossei e al profilo del body, confrontando dunque la CT di simulazione e quella pretrattamento hanno trovato che l'errore di set-up mediano era nelle direzioni CC di 3,5 mm, AP di 2,3 e di 2,2 mm in LL per il profilo del body e rispettivamente per i reperi ossei di 2,2 mm e 3,9 mm (5).
- **CONFRONTO RILEVAZIONE TECNICA 2D VS 3D:** in questo lavoro gli autori hanno confrontato, per trattamenti SBRT di varie sedi corporee, la misurazione dell'errore con tecniche 2D vs 3D: i risultati ottenuti su lesioni epatiche ci dicono che usando i reperi cutanei di superficie e presenti sul sistema di immobilizzazione personalizzato (standard alpha cradle) con l'acquisizione di immagini ortogonali 2D kV, la media assoluta dell'errore di set-up nelle direzioni AP, CC, LL era di 0,43, 0,50, 0,48 cm. Gli stessi autori hanno poi condotto un'analisi per confrontare tale misurazione rispetto a quella ottenibile con CBCT e si osservava un ulteriore incremento di errore di set-up medio assoluto di 0,35, 0,32, 0,31 cm. Gli autori concludono che l'errore di set-up misurato con tecniche 3D, in particolare per il trattamento dell'addome superiore, si giova di tecniche 3D, come anche riportato in numerosi altri lavori; inoltre sulla base di questa e altre analisi,

si conferma che tale errore rimane confinato entro i 5 mm con i diversi sistemi di immobilizzazione (6).

- **IMPORTANZA DELLA FREQUENZA DELLE VERIFICHE DI SET-UP:** a riguardo il lavoro condotto da Rudat et al. su pazienti sottoposti a trattamenti su diversi distretti e in relazione all'addome si trattava di pazienti immobilizzati con sistema di fissaggio di ginocchia e piedi e un poggiatesta: attraverso l'individuazione di reperi ossei su immagini ortogonali a MV. L'errore di set-up e il set-up margin sono stati calcolati retrospettivamente, considerando tre scenari ovvero quello di nessuna verifica online, quello di una verifica a settimana, e quello di verifica giornaliera: lo SM si riduce effettivamente con la verifica giornaliera, tuttavia anche con tale frequenza, in pazienti trattati su addome, circa il 27% presentava un errore residuo superiore a 5 mm. Dunque gli autori concludono che per esigenze di trattamenti di alta precisione la verifica on line giornaliera debba rappresentare lo standard (7).
- **RUOLO DELL'ERRORE ROTAZIONALE:** finora abbiamo parlato di errori di set-up nelle tre direzioni x,y,z ma esiste anche un errore rotazionale che più difficilmente è misurabile e correggibile in assenza di lettino adeguato. Cao et al. hanno valutato di quale entità e quale impatto abbia questa fonte di errore, in 20 pazienti candidati a SBRT su fegato, immobilizzati con SBF e compressore addominale, hanno confrontato retrospettivamente la CBCT con la CT di simulazione individuando l'errore di set-up random e sistematico e calcolando quello rotazionale nelle sue tre componenti: nel 56% dei pazienti vi era un errore rotazionale  $>1^\circ$ , ma solo nel 14,7%  $>2^\circ$  e infine appena nell'1,3% superiore a  $3^\circ$ , valore quest'ultimo che può impattare significativamente sulla copertura del target. Gli autori, dunque, sottolineano che nella maggioranza dei casi le correzioni traslazionali (X,Y,Z) sono in grado di compensare l'errore rotazionale che più frequentemente si presenta (8).

In letteratura vi sono numerosi altri lavori e la misura dell'errore di set-up si attesta sui valori sopra riportati, quindi compresi tra circa 2 e 5 mm nel trattamento di lesioni dell'addome superiore con sistemi di immobilizzazione adeguati a trattamenti di alta precisione (SBRT). Naturalmente la tecnica di rilevazione (2D, 3D) di tale errore può aggiungere una maggiore precisione della misura, come evidenziato appunto nel lavoro di Wangh.

### Valutazione dell'organ motion

L'entità dell'organ motion e del tumor motion nell'addome superiore sono particolarmente influenzati dal ciclo respiratorio, che presenta una sua regolarità, e dal riempimento e movimento degli organi addominali stessi che, mancando invece di regolarità, possono portare ad ampie deformazioni d'organo. La letteratura presente ha analizzato maggiormente quelle che sono le movimenta-

zioni legate alla respirazione e tra le tecniche maggiormente usate vi sono:

- CT 4D (9-10);
- ecografia (11);
- cine-risonanza magnetica: particolarmente usata proprio in questo distretto, ha il vantaggio di potere essere usata anche in assenza di sistemi di management del respiro e inoltre non usando radiazioni ionizzanti ha permesso di elaborare un'ampia modellistica (12).
- Imaging di medicina nucleare, con 4D PET/CT, ovvero a una 4CT viene aggiunto uno scan PET e si correla il segnale PET con le fasi del ciclo respiratorio, metodo utile per correggere artefatti da respirazione (13);
- fluoroscopia a raggi X, che però è strettamente dipendente dal contrasto per la visualizzazione dell'organo o della presenza di fiducials intratumorali (14).

Analizzando la letteratura recente di questo distretto riportiamo alcuni lavori esemplificativi, come di seguito indicato.

## Pancreas

Diversi studi hanno preso in considerazione il pancreas. I risultati sono illustrati in tabella I. Tra questi, il lavoro di Feng che, tramite cine MRI, conclude che c'è poca correlazione tra la parete addominale esterna e il diaframma con il tumore e, pertanto, concludono che tale metodo nel tumore in questione va usato con cautela. Altri lavori che usavano 4DCT (Tai, Goldstein, Hallman), hanno evidenziato una maggiore ampiezza di movimenti in direzione CC. Anche in questo caso le escursioni tumorali misurate in 4DCT erano simili tra i diversi lavori, mentre l'ampiezza di motion misurata con cine MRI risultava maggiore in maniera significativa di circa quattro volte in direzione CC e due nelle altre direzioni.

**TABELLA I.**

Bibliografia	Tecnica	CC (mm)	AP (mm)	LL (mm)
Feng M. (12)	Cine MRI	20±10	8±3 (A) 6±2 (P)	Na
Goldstein SD (15)	4DCT	5,5±2,3	3±1,7	3±1,8
Hallman JI (16)	4DCT	5±1	Na	Na
Tai A (17)	3D&4DCT	5,9±2,8	Na	Na

## Fegato

L'ampiezza dell'organ motion è stata misurata con MRI, 4DCT/CBCT, RTRT con fiducials impiantati. I risultati illustrati in tabella II, sono tra di loro simili e in generale l'ampiezza del movimento in direzione CC è da due a tre volte più ampia delle altre due direzioni. Inoltre la misurazione in MRI risulta maggiore che con

TABELLA II.

Bibliografia	Tecnica	CC (mm)	AP (mm)	LL (mm)
Shimizu S.(19)	High speed MRI	21	8	9
Park JC (20)	4DCT (fiducials)	17,9±5,1	5,1±3,1	3,0±2,0
	CBCT (fiducials)	16,5±5,7	5,3±3,1	2,8±1,6
Hallman JL 16)	4DCT	9,7±5,0	Na	Na
Nishioka T. (21)	RTRT (fiducials)	1,55±6,02	7,23±2,96	4,19±2,46

le altre due tecniche, in particolare modo per la direzione latero-laterale. Come emerge da una review condotta sull'argomento, il liver breathing motion presenta una variazione anche ampia, sostanzialmente compresa in letteratura tra i 5-35 mm, maggiormente in direzione CC seguita da quella AP.

#### Liver motion: baseline shift

Il fegato è stato descritto, da alcuni autori, come l'organo addominale maggiormente interessato dal movimento (22). In aggiunta alle variazioni della respirazione bisogna tenere conto del cosiddetto baseline shift, ovvero dello spostamento della posizione del tumore a livello epatico rispetto ai corpi vertebrali, intrafrazione, ma anche tra una frazione e l'altra (mov. interfrazione), di un'ampiezza simile, ma non necessariamente correlata a quella del movimento respiratorio; in particolare tale baseline shift può essere presente nonostante le tecniche di managing del movimento d'organo (23). A questo proposito Case et al. in selezionati pazienti trattati con SBRT di lesioni epatiche, di cui 14 in free breathing, con compressione addominale e 15 senza, hanno misurato il displacement del fegato rispetto ai corpi vertebrali analizzando le CBCT pre- e post-seduta di RT e hanno trovato: la media dell'ampiezza del liver breathing motion era in LL, CC e AP di 1,4 mm (range, 0,1-5,7), 9,0 mm (range, 0,1-18,8), e 5,1 mm (range, 0,2-12,1) per i pazienti in free breathing e 2,2 mm (range, 0-7,0), 6,7 mm (range, 0,4-14,0), e 3,3 mm (range, 0,1-10,5) per quelli trattati con compressore addominale, rispettivamente. Inoltre gli autori sottolineano come l'entità dell'errore intrafrazione misurato risultasse di entità trascurabile, laddove invece quello interfrazione è di ampiezza tale da giustificare l'uso di IGRT con tecniche che permettano la visualizzazione dei tessuti molli (24).

Tuttavia gli stessi autori, in un lavoro successivo, sottolineano che lo studio dell'organ motion con tecnica adeguata, es. 4DCT in BH, è un surrogato abbastanza fedele del movimento d'organo intrafrazione e, nel caso di poche sedute e particolarmente con trattamenti di breve durata (<25 minuti), anche di quello interfrazione. Un limite di questo e altri lavori che hanno esplorato similmente il

movimento epatico, sta nella valutazione del displacement non durante la erogazione, ma prima e dopo, introducendo appunto una fonte di incertezza (25).

### Registrazione non rigida delle immagini

Quanto finora esposto, e in particolare la maggior parte dei dati di letteratura, si basano su studi che prevedono una registrazione rigida delle immagini acquisite. Segnaliamo il lavoro di Brock et al. che riporta, in tal senso, che la co-registrazione rigida delle immagini CT con quelle kV CBCT di verifica permette di localizzare il tumore nel 66% dei pazienti entro 0,3 cm facendo riferimento a fiducials, ma che nel restante 33% dei pazienti il centro di massa è spostato di una misura maggiore in almeno un delle sei frazioni di SBRT analizzate per paziente (errore geometrico sistemico residuo) e dunque in quel caso potrebbero giovare di una co-registrazione IGRT non rigida (26).

## 2. Protocolli di compensazione/correzione e analisi delle criticità associate

Numerose strategie sono state messe in atto per controllare l'OM: si passa da approcci passivi, come l'espansione del volume ad alta dose a comprendere eventuali movimenti del target, ad approcci attivi come ad esempio la compressione addominale con strumenti volti a limitare le escursioni, il gating, o sistemi di tracking dinamico per seguire il target o l'organo a rischio.

ELABORAZIONE ITV PERSONALIZZATO. Il metodo più semplice, e storicamente più comune per compensare il movimento d'organo, è quello di ampliare i margini per coprire appunto il range del movimento; tuttavia bisogna ricordare che i movimenti del target legati alla respirazione in particolare sono anisotropici e dunque anche i margini da applicare devono esserlo e vanno dunque accuratamente misurati. Le limitazioni che conseguono a tale scelta sono chiare in termini di limiti di tolleranza degli OAR, conseguentemente di dose prescrivibile e quindi di probabilità di controllo tumorale; inoltre questa scelta non esclude che vi possano essere cambiamenti significativi e transitori della respirazione o del volume degli organi del distretto che si ripercuotono sulla copertura del target. Si possono usare diverse tecniche di imaging, come fluoroscopia, CT e MR.

Per quanto riguarda la CT, l'uso in BH ha il vantaggio di ridurre gli artefatti legati alla respirazione, ma può risultare meno confortevole per il paziente e di difficile managing; l'uso di 4DCT permette una maggiore riproducibilità nel paziente, ma è gravata da effetto blur e artefatti da respirazione; comunque in letteratura sono molte le esperienze riportate (27). Inoltre l'uso di 4DCT per

elaborare un ITV adeguato può non essere del tutto affidabile; come hanno fatto notare alcuni autori in un lavoro su lesioni pancreatiche, il rischio di geometrical missing era maggiore del 10% in 16 dei 20 pazienti trattati (28); e ancora un altro studio ha fatto notare che la 4DCT può sovrastimare il tumor motion nel 39% delle frazioni in 7 di 10 pazienti e lo sottostima nel 53% delle frazioni in 8 su 10 pazienti (29). Per quel che riguarda la cine-MR si presta bene allo studio delle lesioni addominali in relazione alla sua capacità di definizione dei tessuti molli; tuttavia non è rappresentativa della reale posizione del tumore in relazione al fatto che si tratta di immagini 2D, seppur con alta risoluzione temporale (12,19). Pertanto nei trattamenti di alta precisione su addome superiore risulta consigliabile associare una tecnica di IGRT intrafrazione che verifichi realmente le condizioni di OM previste.

**COMPRESSIONE ADDOMINALE.** L'uso di device che determinano compressione addominale in fase di imaging e di erogazione di trattamento è largamente usato per minimizzare le escursioni tumorali indotte dalla respirazione. Heinzerling ha osservato una significativa differenza nel controllo sia supero-inferiore che nel movimento globale dei tumori epatici con l'applicazione di alta o media compressione confrontata con nessuna compressione, e valori medi rispettivamente di 7,2 mm, 8,3 mm e 13,6 mm. Ancora, Wunderink ha condotto uno studio con differenti livelli di compressione addominale su tumori epatici con una riduzione mediana del 62 per cento delle escursioni che si traducevano a meno di 5 mm in tutte le direzioni (31). Il lavoro di Hu, volto a misurare l'entità del liver motion sotto compressione addominale in pazienti trattati per tumori intraepatici, in cui tramite l'uso di 4D CT si valutava il displacement del profilo epatico in relazione alla respirazione con e senza compressione addominale: in direzione LR, CC, antero-posteriore (AP), e di 3-dimensional vector erano di  $2,9 \pm 1,2$  mm,  $5,3 \pm 2,2$  mm,  $2,3 \pm 1,1$  mm e  $6,7 \pm 2,1$  mm, rispettivamente. Gli autori segnalano di avere trovato una stretta correlazione con il sesso maschile e il BMI e la magnitudine del movimento epatico indotto dalla respirazione (32). Tuttavia lavori più recenti sono meno entusiasmanti: i, tra questi quello di Eccles, che ha utilizzato la cine-MRI per valutare l'efficacia della compressione addominale nel ridurre il movimento del tumore epatico e ha osservato una riduzione media solo di 2,3 e 0,6 mm, rispettivamente, nella direzione cranio-caudale e antero-posteriore; nel 28% si osservava un incremento nel movimento con il device, ponendo dunque un serio caveat (33). Infatti pazienti con dolore possono mal sopportare l'uso di tale device e il controllo del OM ne risulta comunque inficiato.

**TECNICHE DI GATING.** ovvero di erogazione del trattamento in una determinata fase del respiro (gated) e dunque bisogna ci sia concordanza tra la fase gated e

il surrogato che devono essere attentamente verificati. Da qui i numerosi lavori che hanno valutato la concordanza tra surrogati esterni e interni (es. fiducials), per migliorare l'accuratezza del gating. Briere et al. (34) hanno mostrato recentemente, in un'analisi offline di EPI acquisite in cine-mode, che il contributo esterno del gating nell'interfrazione all'errore random era di 2,0 mm in CC; il contributo all'errore sistematico era di 0,9 mm all'errore random e di 1,0 mm all'errore intrafrazione. Kitamura ha riportato, su 20 pazienti con lesioni epatiche, un liver motion medio di 4 mm (LL), 5 mm (AP) e 9 mm (CC), ma che poteva salire anche a 12 mm (LR and AP) e 19 mm (SI) (36).

- Il Breath hold è una metodica di gating che prevede l'acquisizione TC e il trattamento durante l'interruzione del respiro in una determinata fase del ciclo respiratorio. A riguardo bisogna considerare che la fase di fine espirazione è quella maggiormente riproducibile, ma non tutti i pazienti ne tollerano la ripetizione. Nakamura nel suo lavoro, ad esempio, ha calcolato che era necessario un internal margin di 5 mm per compensare le variazioni del GTV (pancreas) con una tecnica di breath hold video-coached assistita in fine espirazione (36). Nel lavoro di Yang su lesioni epatiche e pancreatiche trattate in VMAT, invece, l'aggiunta di un margine ITV calcolato sulla base dello spostamento dei fiducials a partire dalla CT in free breathing e poi in BH, pari a 3 mm, è risultato essere sufficiente.
- L'applicazione più semplice di BH è la deep inspiration breath hold (DIBH) che, nel lavoro del MSKCC, ha mostrato una riproducibilità entro un margine di  $2,2 \pm 2,0$  mm (38); un margine addizionale che tenga conto dell'errore di setup e del movimento inter ed intrafrazione è tuttavia prudenziale. L'aggiunta del sistema ABC può ridurre ulteriormente questi margini, ma in alcuni lavori si è notato che laddove si riduce l'errore intrafrazione a  $<3$  mm, nel caso di valutazioni interfrazione un errore  $>3$  mm si trovava in più del 46% dei pazienti, enfatizzando l'importanza di accoppiare alla tecnica un sistema di image guided e fino a 4 mm in un altro lavoro (39,40).

TUMOR TRACKING. in parte si procede come per il gating, ma nel tracking bisogna che vi sia concordanza tra i surrogati, la lesione e durante l'intero ciclo respiratorio. Ad oggi il sistema che fa uso in maniera più completa di questa tecnica è la Cyberknife, che permette di seguire dinamicamente dei surrogati interni (marker radiopachi impiantati) (41-43).

### Criticità: surrogati della posizione del tumore

Bisogna notare che nella maggior parte dei casi in cui si tratti in particolare le lesioni epatiche, non è possibile visualizzare la posizione del tumore a livello dell'organo. In questo senso ci può venire in aiuto la visualizzazione del lipio-

dol nei pazienti sottoposti a chemioembolizzazione; in alternativa l'uso del mdc e.v. può migliorare la visualizzazione in CBCT, ma risulta un compromesso non accettabile nel caso di trattamenti plurifrazionati o quantomeno non fortemente ipofrazionati. Inoltre nel lavoro della Eccles, su pazienti trattati con SBRT su lesioni epatiche, con uso di mdc ev e durante il trattamento con modalità di "stop and go exhale BH CBCT", si è evidenziato che un miglioramento nella visualizzazione era stato possibile solo in una parte dei pazienti e inoltre si notava che lesioni piccole in free-breathing possono non acquisire mdc. Gli autori concludono ponendo l'accento sulla necessità di migliorare il timing dell'infusione del mdc rispetto alla acquisizione delle immagini, anche in relazione alla vascolarizzazione delle lesioni e infine alla necessità di ridurre gli artefatti (44).

### **Quali soluzioni?**

Tra i lavori che hanno esplorato come si muove la lesione epatica rispetto agli organi circostanti, e in particolare la riproducibilità dello stesso in confronto a surrogati appunto interni ed esterni. A seguire alcuni lavori in merito.

- **FIDUCIALS:** l'uso di marker impiantati risulta essere una tecnica efficiente, ma gravata dalle eventuali complicanze della manovra invasiva; inoltre i markers possono "migrare" nel tempo che intercorre tra la TC e d il trattamento o anche durante il trattamento per effetto del cambiamento del target.

Il lavoro condotto da Wunderink su pazienti trattati per lesioni epatiche, in free breathing con compressore addominale, nei quali veniva calcolata la posizione pre- e post-trattamento di fiducials peritumorali a confronto con il posizionamento in base ad altri reperi (margine vertebrale, diaframma): la presenza dei fiducials, se ben impiantati in stretta prossimità della lesione, garantiva un minore errore residuo rispetto al confronto (margine ai fiducials calcolato di 2 mm) (45).

Il lavoro francese di Bedos L. (46) riguarda pazienti trattati con truebeam per lesioni epatiche primitive; i pazienti venivano immobilizzati con cuscino personalizzato, marker almeno tre impiantati nel tumore o in prossimità, controllo del set-up e associazione di gating respiratorio tramite sistemi di superficie RPM varian, esecuzione di CT4D, e dunque delineazione del target con aggiunta di 5 mm di ITV: nel 99%, 95% e 90% dei casi le deviazioni dei fiducial marker erano di  $\leq 4,5$  mm, 2,8 mm e 2,2 mm, rispettivamente. Dunque gli autori confermano che i 5 mm di margine calcolati erano adeguati.

In relazione all'impianto dei fiducials il lavoro di Vimoji, ci illustra quale potrebbe essere il modo migliore per impiantarli al fine di minimizzare appunto le problematiche correlate: andrebbero impiantati una settimana prima della CT di simulazione per favorire una reazione fibrotica che ne limiti gli spostamenti; il centro del tumore dovrebbe essere in prossimità del centroide dei fiducials; a due cm

di distanza l'uno dall'altro, con un'angolazione di 15°, non sullo stesso piano e non più lontani dalla lesione di 5 cm (47).

#### DIAFRAMMA COME SURROGATO DELLA POSIZIONE DEL TUMORE

- Il lavoro condotto alla Duke University, in cine MRI della concordanza tra posizione del diaframma e lesione intraepatica: gli autori affermano che la concordanza risulta elevata quanto più vicine si trovano al diaframma; tuttavia gli stessi autori osservano che l'impiego di questa tecnica si basa su un'analisi del movimento estrapolata da immagini 2D e non 3D volumetriche e inoltre si associano problematiche di "rumore" intrinseche alla tecnica (48).

#### Criticità: il fegato come organo deformabile

Il fegato risulta essere un organo in parte deformabile per la stretta vicinanza con organi come l'intestino, la colecisti, lo stomaco che contribuiscono a modifiche di forma non prevedibili e difficilmente misurabili, che impattano dunque sulla copertura del target e sulla dose agli OAR.

Un lavoro interessante condotto da VonSiebenthal, in pazienti trattati con tecnica gating, metteva appunto in evidenza come attraverso le immagini di MR 4D ricostruite venivano poi analizzate con registrazione non rigida allo scopo di valutare le modifiche di organo: gli autori concludono che il gating risultava efficace nella compensazione del movimento respiratorio, ma non altrettanto nella deformazione dell'organo, durante la singola frazione soprattutto se si protraeva per alcuni minuti (49).

#### Criticità: OM esofago e giunzione esofago-gastrica

Brevemente accenniamo alle problematiche relative all'esofago. La premessa alla valutazione dell'OM di tale organo riguarda la sede e l'estensione: innanzitutto la classica distinzione in tre tratti anatomici si rispecchia anche in una eguale distinzione in termini di OM e, infatti, l'esofago cervicale si trova confinato in uno spazio più ristretto; dunque l'entità dei suoi movimenti è più limitata rispetto a quella dell'esofago intramediastinico. L'entità di tale movimentazione è correlate sia al peristaltismo intrinseco dell'organo, al battito cardiaco che può essere anche fino a 5,8 mm in LL come misurato da Palmer (50) e naturalmente, in misura importante, al movimento respiratorio, che induce una movimentazione maggiore in senso CC, ma anche APPA.

In tal senso si è osservato che man mano che ci si avvicina alla giunzione GE, aumenta il displacement misurato (51,52). Autori come Zhao, che hanno valutato specificatamente il motion delle lesioni della giunzione GE tramite 4DCT, hanno descritto valori di 1,6 cm in direzione caudale, di 1 cm in direzione craniale di 0,6 in direzione posteriore e 1,1 anteriore, infine 1 cm verso sinistra e 0,8 cm a

destra (53). La valutazione in cine-MRI condotta da alcuni ha messo in evidenza che la migliore definizione del target permetterebbe di evitare un posizionamento di reperi fiduciali (54).

Per quanto riguarda il set-up margin, un lavoro del 2011 ha confrontato il margine necessario attraverso la rilevazione tramite CBCT versus EPID (MV/MV) ed erano rispettivamente di 7 vs 9 mm (CC), 5 vs 7 (LL) e 5 vs 5 mm (CC) (55).

Tali valori non si discostano da quelli ottenuti tramite rilevazioni in kV/kV (56).

L'aggiunta di tecniche di management del respiro, di fatto il maggiore responsabile dei movimenti dell'organo, permette secondo i dati presenti in letteratura di ridurre, di circa un terzo, i margini previsti al PTV. Si ricorda il lavoro di Gong, in cui i pazienti venivano trattati con VMAT in DIBH con ausilio di ABC, e gli autori hanno osservato che rispetto al respiro libero i margini da applicare si riducevano del 32% (57).

### 3. Appropriatezza di impiego delle tecniche IGRT e indicazioni di margine CTV-PTV

#### Imaging in bunker per controllo del movimento intrafrazione

IMMAGINI 2D: le immagini portali 2d MV permettono, attraverso l'identificazione dei corpi vertebrali, di valutare gli spostamenti AP e LL, ma non quelli CC in relazione all'ampio spostamento del fegato rispetto alle vertebre nel interfraction. Permette, durante l'erogazione, di acquisire delle immagini in cine-modalità che possono essere valutate retrospettivamente per la ricostruzione dei movimenti d'organo. Analoghe considerazioni si possono fare per le immagini ortogonali in kV.

#### Immagini ecografiche

Sono un'alternativa 2D alle immagini ottenute con radiazioni ionizzanti, risultano essere poco diffuse. Fuss et al, tra i primi a usare questa tecnica, hanno riportato un suo uso possibile nel 96% dei pazienti analizzati, un miglioramento superiore a 10 mm nel 49% degli allineamenti giornalieri e del 25% di più di 15 mm (58). Il movimento indotto dalla respirazione, che può effettivamente causare effetto di blurring, può essere gestito con tecniche adatte, come eseguito nel lavoro di Bloemen van-Gurp, attraverso ABC (59). In fase ancora di studio è l'uso della ecografia 4D per il real-time tracking delle lesioni epatiche, attualmente in un lavoro su fantoccio e volontari sani (simulazione di DIBH). I risultati appaiono buoni (60).

#### Immagini volumetriche 3D

Si tratta di tecnologia oggi diffusa comunemente, permette di valutare e combinare le immagini sia dei tessuti molli che dei reperi ossei. Presenta lo svantaggio di avere un tempo di acquisizione non brevissimo, per cui possono essere pre-

senti artefatti legati al breathing e gastric motion e si può associare alle diverse tecniche di management del movimento d'organo. Quando durante l'erogazione del fascio vengono anche eseguite anche delle immagini fluoroscopiche a kV usando il sistema di CBCT è possibile in quel caso avere un real tumor monitoring e tracking.

## Conclusioni e indicazioni di margine

Prima ancora della definizione di un adeguato margine CTV-PTV in relazione a quanto finora descritto, un ruolo fondamentale lo ha l'accuratezza della delimitazione del target e quindi l'utilizzo dell'imaging diagnostico più appropriato. In particolare nei trattamenti di alta precisione, una gestione fine di set-up margin e organ motion non può prescindere da una precisa delimitazione del GTV/CTV. La gestione del motion management al momento della centratura, come descritto, permette di ottenere quello che viene identificato come internal target volume (ITV), che si riferisce dunque ai movimenti (in particolare legati alla respirazione in questo distretto) del CTV durante il trattamento. L'ICRU report 62 raccomanda anche di aggiungere un margine agli OAR (PRV, planning organ at risk volume) per tenere in conto le modifiche della posizione dell'OAR. Dunque i margini aggiunti al ITV per creare il PTV devono tenere conto dell'errore random e sistematico e del set-up error. Attualmente non vi sono indicazioni univoche sui margini da applicare perchè negli studi presenti in letteratura le tecniche di immobilizzazione del paziente, di motion management e di trattamento associate a sistemi di verifica in bunker sono tra di loro diverse e conseguentemente l'entità dell'errore misurato e di quello residuo.

Da ciò ne deriva che non esiste sostanzialmente "il margine adeguato", bensì un margine in funzione di quanto misurato dal singolo centro in funzione delle tecniche usate: di fatto un "internal margin personalizzato".

Si può però dire che, in base alla letteratura presente, il set-up margin applicabile dovrebbe essere di 5 mm (per quanto riguarda il trattamento di lesioni primitive o secondarie epatiche); inoltre che se l'ampiezza dell'organ motion misurata risulta essere di ampiezza superiore a 5 mm, bisogna provvedere con tecniche di controllo del movimento d'organo/respiro, laddove sia inferiore di 5 mm non risulta strettamente necessario (AAPM 76).

Nella tabella III sono riassunti i margini al PTV sulla base dei principali studi descritti in letteratura e facendo riferimento a valutazione IG giornaliera e associando metodiche di gestione dell'O, in assenza della quale tali margini salgono a 10-20 mm.

TABELLA III.

Fegato	Margine (mm) suggerito per PTV
4DCT	CC 10
	LL 5-10
	AP 5-10
Gating, BH	CC 7
	LL 5-7
	AP 5-7
RTRT	CC 3-4
	LL 3
	AP 3

Per quanto riguarda l'esofago un recente lavoro, sulla base dei dati letteratura ha calcolato, come da indicazione ICRU62 i margini per il PTV sotto riportati (Tab. IV) (61).

TABELLA IV.

Esofago		Tratto superiore	Tratto medio	Tratto inferiore
IG giornaliera	CC mm	9	11	17
	LL mm	7	10	11
	AP mm	7	10	11
EPI giornalieri	CC mm	11	12	18
	LL mm	9	11	11
	AP mm	7	10	11

Rimane da ricordare che la frequenza dell'imaging in bunker ha un suo chiaro impatto (daily vs other) permettendo di cogliere, con più correttezza, l'errore sistematico e di set-up e rendendo minore l'ampiezza del margine da applicare; nell'ambito della irradiazione di lesioni epatiche primitive e secondarie è dimostrato che questo abbia un impatto sulla dose agli OAR e dunque ha permesso di andare nella direzione di trattamenti fortemente ipofrazionati. Numerose sono le esperienze osservative che supportano l'ipotesi in tal senso, ma sono ancora in corso trial randomizzati di SBRT sostanzialmente solo su lesioni epatiche vs surgery che possano verificare se tale indirizzo terapeutico abbia un reale impatto sull'outcome del paziente. Sulla base di quanto precedentemente premesso, la "conditio sine qua non" nei trattamenti di alta precisione su addome superiore deve essere almeno quella di un imaging in bunker quotidiano (Tab. V) (62).

**TABELLA V.** Margini proposti in letteratura sulla base dell'errore residuo atteso con i rispettivi protocolli IGRT utilizzati.

Sede CTV	Protocollo IGRT	Frequenza	Margine (mm)
Fegato	4D-CT ITV free breathing	Giornaliera	ITV+5-10 (LL e AP), 10 CC
	4D-CT ITV gating, BH	Giornaliera	ITV+5-7 (LL e AP), 7 CC
	Tracking	Giornaliera	3 (LL e AP), 3-4 CC
	3D adaptive online	Giornaliera	Adattato
Esofago (tratto sup)	2D	Giornaliera	10
	3D	Giornaliera	7 (LL e AP), 10 CC
	3D adaptive online	Giornaliera	Adattato
Esofago (tratto medio)	2D	Giornaliera	10
	3D	Giornaliera	10
	3D adaptive online	Giornaliera	Adattato
Esofago (tratto inf)	2D	Giornaliera	10 (LL e AP), 15-20 CC
	3D	Giornaliera	10 (LL e AP), 15-20 CC
	4D-CT ITV free breathing	Giornaliera	ITV+ 5-10 (LL e AP), 10 CC

## Bibliografia

1. Upper abdominal normal organ contouring guidelines and atlas: a Radiation Therapy Oncology Group consensus. *Pract Radiat Oncol* 2014;4(2):82-89.
2. Hong TS et al. Interobserver variability in target definition for hepatocellular carcinoma with and without portal vein thrombus: radiation therapy oncology group consensus guidelines. *IJROBP* 2014;89(4):804-813.
3. Gkika E et al. Interobserver variability in target volume delineation of hepatocellular carcinoma An analysis of the working group "Stereotactic Radiotherapy" of the German Society for Radiation Oncology (DEGRO) *Strahlenther Onkol* 2017;193(10):823-830.
4. Herfarth KK et al. extracranial stereotactic radiation therapy: set-up accuracy of patients treated for liver metastases. *IJROBP* 2000;4622:329-335.
5. Wulf J et al. Stereotactic radiotherapy of extracranial targets: CT-simulation and accuracy of treatment in the stereotactic body frame. *Radiotherapy and Oncology* 2000;57:225-236.

6. Wangh Z., et al. Refinement of treatment set-up and target localization accuracy using three-dimensional cone-beam computed tomography for stereotactic body radiation. *IJROBP* 2009;732:571-577.
7. Rudat V. et al. Impact of the frequency of online verifications on the patient set-up accuracy and set-up margins. *Radiation Oncology* 2011;6:101.
8. Cao M. et al. Evaluation of Rotational Errors in Treatment Set-up of Stereotactic Body Radiation Therapy of Liver Cancer. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2012;84:3 e435ee440.
9. Ross CS, Hussey DH, Pennington EC et al. Analysis of movement of intrathoracic neoplasms using ultrafast computerized tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 990;18:671-7.
10. Mori S, Hara R, Yanagi T et al. Four-dimensional measurement of intrafractional respiratory motion of pancreatic tumors using a 256 multi-slice CT scanner. *Radiother Oncol* 2009;92:231-7.
11. Gerscovich EO, Cronan M, McGahan JP et al. Ultrasonographic evaluation of diaphragmatic motion. *J Ultrasound Med* 2001;20:597-604.
12. Feng M, Balter JM, Normolle D et al. Characterization of pancreatic tumor motion using cine MRI: surrogates for tumor position should be used with caution. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:884-891.
13. Harauz G, Bronskill MJ. Comparison of the liver's respiratory motion in the supine and upright positions: concise communication. *J Nucl Med* 1979;20:733-735.
14. Mageras GS, Yorke E, Rosenzweig K et al. Fluoroscopic evaluation of diaphragmatic motion reduction with a respiratory gated radiotherapy system. *J Appl Clin Med Phys* 2001;2:191-200.
15. Goldstein SD, Ford EC, Duhon M, et al. Use of respiratory-correlated four-dimensional computed tomography to determine acceptable treatment margins for locally advanced pancreatic adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:597-602.
16. Hallman JL, Mori S, Sharp GC, et al. A four-dimensional computed tomography analysis of multiorgan abdominal motion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:435-441.
17. Tai A, Liang Z, Erickson B, et al. Management of respiration-induced motion with 4-dimensional computed tomography (4DCT) for pancreas irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;86:908-913.
18. Langen KM, Jones DT: Organ motion and its management. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:265-278.
19. Shimizu S, Shirato H, Xo B, et al. Three-dimensional movement of a liver tumor detected by high-speed magnetic resonance imaging. *Radiother Oncol* 1999;50:367-70.
20. Park JC, Park SH, Kim JH, et al. Liver motion during cone beam computed tomography guided stereotactic body radiation therapy. *Med Phys* 2012;39:6431-6442.
21. Nishioka T, Nishioka S, Kawahara M, et al. Synchronous monitoring of external/internal respiratory motion: validity of respiration-gated radiotherapy for liver tumors. *Jpn J Radiol* 2009;27:285-289.
22. Suramo I, Paivansalo M, Myllyla V. Cranio-caudal movements of the liver, pancreas and kidneys in respiration. *Acta Radiol Diagn* 1984;25:129-131.
23. Brock K. et al *Semin Radiat Oncol*. 2010 April
24. Case B. et al. Inter and intra-fraction variability in liver position in non-breath-hold stereotactic body radiotherapy. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2009;75(1):302-308.
25. Case R. et al. Interfraction and intra-fraction changes in amplitude of breathing motion in stereotactic liver radiotherapy. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2010;77(3):918-925.

26. Brock K. et al. Improving image-guided target localization through deformable registration. *Acta Oncologica* 2008; 47; 1279-1285
27. Xi M, Liu M-Z, Deng X-W et al. Defining internal target volume (ITV) for hepatocellular carcinoma using four-dimensional CT. *Radiother Oncol* 2007;84:272-278.
28. Minn AY et al. Pancreatic tumor motion on a single planning 4D-CT does not correlate with intrafraction tumor motion during treatment. *Am J Clin Oncol* 2009;32(4):364-368.
29. Ge L et al. Planning 4-dimensional computed tomography (4DCT) cannot adequately represent daily intrafractional motion of abdominal tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85(4):999-1005.
30. Heinzerling J Four-Dimensional Computed Tomography scan analysis of tumor and organ motion at varying levels of abdominal compression during stereotactic treatment of lung and liver. *IJROBP* 2008;70(5):1571-1578.
31. Wunderink . Reduction of respiratory liver tumor motion by abdominal compression in stereotactic body frame, analyzed by tracking fiducial markers implanted in liver. *IJROBP* 2008;71(3): 907-915.
32. Hu Y, Zhou YK, Chen YX, Zeng ZC. *Radiat Oncol*. Magnitude and influencing factors of respiration-induced liver motion during abdominal compression in patients with intrahepatic tumors. 2017;12(1):9.
33. Eccles CL: Comparison of liver tumor motion with and without abdominal compression using cinematic resonance imaging. *IJROBP* 2011;79(2):602-608.
34. Briere TM, Beddar S, Balter P et al: Respiratory gating with EPID-based verification: The MDACC experience. *Phys Med Biol* 2009;54:3379-3391.
35. Kitamura K, Shirato H, Seppenwoolde Y et al: Tumor location, cirrhosis, and surgical history contribute to tumor movement in the liver, as measured during stereotactic irradiation using a real-time tumor-tracking radiotherapy system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:221-228.
36. Nakamura M. Positional reproducibility of pancreatic tumors under end-exhalation breath-hold conditions using a visual feedback technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79(5):1565-1571.
37. Yang W, Fraass BA, Reznik R et al. Adequacy of inhale/exhale breathhold CT based ITV margins and image guided registration for free-breathing pancreas and liver SBRT. *Radiat Oncol* 2014;9:11.
38. Brock KK. Imaging and image-guided radiation therapy in liver cancer. *Semin radiat oncol* 2011;21:247-255.
39. Eccles C: Reproducibility of liver position using active breathing coordinator for liver cancer radiotherapy. *IJROBP* 2006;64:751-759.
40. Dawson LA. The reproducibility of organ position using active breathing control (ABC) during liver radiotherapy. *IJROBP* 2001;51:1410-1421.
41. Goyal K, Einstein D, Yao M et al. Cyberknife stereotactic body radiation therapy for nonresectable tumors of the liver: preliminary results. *HPB Surg* 2010;2010.
42. Lieskovsky YC, Koong A, Fisher G et al. Phase I Dose Escalation Study of CyberKnife Stereotactic Radiosurgery for Liver Malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:S283
43. Gurka MK, Collins SP, Slack R et al. Stereotactic body radiation therapy with concurrent full-dose gemcitabine for locally advanced pancreatic cancer: a pilot trial demonstrating safety. *Radiat Oncol* 2013;8:44
44. Eccles C et al. Intra-venous contrast-enhanced cone-beam computed tomography (IVCBCT) of intrahepatic tumors and vessels. *Advances in radiation oncology* 2016 (1):43-55.

45. Wunderink W1, Méndez Romero A, Seppenwoolde Y, de Boer H, Levendag P, Heijmen B. Potentials and limitations of guiding liver stereotactic body radiation therapy set-up on liver-implanted fiducial markers. *J Radiation Oncology Biol Phys* 2010;77(5):1573-1583.
46. Bedos L. Evaluation of reproducibility of tumor repositioning during multiple breathing cycles for liver stereotactic body radiotherapy treatment. *Rep Pract Oncol Radiother* 2016;
47. Vimoj J et al. *World Journal of gastroenterology* 2014;28(6):2.
48. Yang J et al. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2014;90(4):952e958.
49. von Siebenthal M et al. *Medical Physics* 2007;34:3620.
50. Palmer J, Yang J, Pan T, Court LE. Motion of the esophagus due to cardiac motion. *PLoS ONE* 2014;9:e89126.
51. Jin P, Hulshof MCCM, de Jong R, van Hooft JE, Bel A, Alderliesten T. Quantification of respiration-induced esophageal tumor motion using fiducial markers and four-dimensional computed tomography. *Radiother Oncol* 2016;118:492-7.
52. Patel AA, Wolfgang JA, Niemierko A, Hong TS, Yock T, Choi NC. Implications of respiratory motion as measured by four-dimensional computed tomography for radiation treatment planning of esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol* 2009;74:290-6.
53. Zhao K, Liao Z, Bucci MK, Komaki R, Cox JD, Yu ZH et al. Evaluation of respiratory-induced target motion for esophageal tumors at the gastroesophageal junction. *Radiother Oncol* 2007;84:283-9.
54. Lever FM, Lips IM, Crijns SPM, Reerink O, van Lier ALHMW, Moerland MA, et al. Quantification of esophageal tumor motion on cine-magnetic resonance imaging. *Int J Radiat Oncol* 2014;88:419-24.
55. Hawkins MA, Aitken A, Hansen VN, McNair HA, Tait DM. Set-up errors in radiotherapy for oesophageal cancers - is electronic portal imaging or conebeam more accurate? *Radiother Oncol* 2011;98:249-54.
56. Fukada J, Hanada T, Kawaguchi O et al. Detection of esophageal fiducial marker displacement during radiation therapy with a 2-dimensional on-board imager: analysis of internal margin for esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85:991-8.
57. Gong G, Wang R, Guo Yet al. Reduced lung dose during radiotherapy for thoracic esophageal carcinoma: VMAT combined with active breathing control for moderate DIBH. *Radiat Oncol* 2013;8:1
58. Fuss M, Salter BJ, Cavanaugh SX et al: Daily ultrasound-based image guided targeting for radiotherapy of upper abdominal malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:1245-1256.
59. Active Breathing Control in Combination With Ultrasound Imaging: A Feasibility Study of Image Guidance in Stereotactic Body Radiation Therapy of Liver Lesions. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2013;85:4:1096e1102.
60. Sihono DS et al. *Strahlenther Onkol* 2017;193(3):213-220.
61. Lesueur P, Servagi-Vernat S. Détermination des marges du volume cible anatomoclinique au volume cible prévisionnel pour la radiothérapie conformationnelle des cancers de l'oesophage. *Cancer Radiother* 2016.
62. Bujold A, Craig T, Jaffray D, Dawson LA. Image-Guided Radiotherapy: Has It Influenced Patient Outcomes? *Semin Radiat Oncol* 22:50-61.



# MAMMELLA

Francesca Cucciarelli, Bruno Meduri

## Introduzione

Numerosi sono i fattori che introducono incertezze nel trattamento radiante delle pazienti affette da neoplasia mammaria. Le più importanti cause sono la variabilità del posizionamento della paziente, il movimento indotto dagli atti respiratori e le modifiche della conformazione della mammella. Per aumentare la probabilità di un'adeguata copertura dosimetrica del target, un margine è aggiunto al target per creare il planning target volume (PTV) (1). Tale margine può essere ridotto utilizzando tecniche di RT con controllo delle immagini per limitare gli errori di set-up e il movimento d'organo.

## Errori di set-up

Molteplici sono i lavori che hanno analizzato l'entità degli errori di set-up in pazienti trattate per neoplasie mammarie. I dati riportati sono abbastanza omogenei (Tab. I), con minime variazioni legate prevalentemente ai diversi set-up e sistemi di immobilizzazione utilizzati (piano inclinato, paziente completamente supino con braccia sopra la testa, etc.) (2-6).

Topolnjak et al. (7) hanno calcolato gli errori di set-up random ( $\sigma$ ) e sistematici

TABELLA I. Errori sistematici e random con CBCT.

	LR (mm)		SI (mm)		AP (mm)	
	$\Sigma$	$\sigma$	$\Sigma$	$\Sigma$	$\Sigma$	$\Sigma$
Veldeman et al. (2) (clips matching)	1,5	7,3	1,4	2,3	2,8	3,2
Kirby et al. (11) (bony matching)	1,8	2,7	1,9	3,1	1,8	2,6
Kirby et al. (11) (clips matching)	1,3	2,8	1,5	3,2	1,8	2,4
Topolnjak et al. (4) (bony matching)	2,4	2,8	2,3	4,1	1,5	3,6
Topolnjak et al. (4) (soft tissue matching)	2,2	3,3	1,8	3,8	0,7	3,7
Topolnjak et al. (7) (bony matching)	3,1	2,2	3,8	2,8	2,5	2,6
Kim et al. (5) (clips matching)	4,3	2,2	2,5	1,6	3,1	1,7
White et al. (6) (bony matching)	2,7	2,4	2,4	2,9	1,7	2,2
Lutz et al. (8) (bony matching)	3,4	3	3,5	2,8	2,2	2,7
Lutz et al. (8) (soft tissue matching)	3,8	3	3	3,1	2,2	2,9

( $\Sigma$ ) in 20 pazienti affette da neoplasia mammaria tramite l'EPID (utilizzando, come reperi di riferimento, la parete toracica) e la CBCT (utilizzando, come reperi di riferimento, la parete toracica e lo sterno), utilizzando il sistema di coordinate a due dimensioni dell'EPID (U e V: asse V: asse cranio-caudale; U: perpendicolare a V e all'asse centrale del fascio). Gli autori sottolineano che è necessario tenere in considerazione, per le incertezze di set-up, di valori di  $\Sigma U=2,2$  mm,  $\sigma U=2,9$  mm,  $\Sigma V=3,3$  mm,  $\sigma V=2,9$  mm se l'EPID è utilizzato per le verifiche off-line del set-up, mentre valori di  $\Sigma U=1,6$  mm,  $\sigma U=3,1$  mm,  $\Sigma V=1,6$  mm,  $\sigma V=3,4$  mm in caso di utilizzo di CBCT.

Nell'ultimo decennio tecniche di gated RT sono diventate di uso comune. La tecnica deep inspiration breath hold (DIBH) è solitamente preferita per trattamenti di pazienti affette da neoplasia mammaria, poiché, garantendo una maggior distanza tra il cuore e la parete toracica, permette una buona copertura del target con riduzione della dose al cuore. Alcuni lavori in letteratura hanno analizzato l'accuratezza di tali tecniche e l'errore residuo in pazienti con neoplasia mammaria sinistra (sx).

Uno studio danese ha valutato l'accuratezza e l'errore residuo per trattamenti RT in DIBH con marker cutaneo (sistema RPM) e controllo giornaliero del set-up, utilizzando come riferimento la parete toracica (8). Per ciò che riguarda gli errori di set-up inter-frazione hanno osservato una media  $M=-0,1$  mm, con un errore random e sistematico di  $\sigma=1,7$  mm and  $\Sigma=1,4$  mm. Gli errori di set-up inter-field (la differenza tra errore di set-up tra il primo e secondo campo di trattamento) sono stati:  $M=0,0$  ( $\sigma=1,3$  mm and  $\Sigma=1,1$  mm) e la deviazione standard media del movimento intrafrazione è stata di 0,5 mm. L'errore di set-up assoluto massimo registrato è stato di 16,3 mm, eccedendo di 5 mm in solo il 2,2% dei campi di trattamento. Tali errori erano sovrapponibili agli errori osservati nella stessa istituzione in pazienti trattate a respiro libero (FB). Gli autori pertanto concludono che, comparato al trattamento con FB, il principale beneficio della tecnica DIBH è stato la separazione del cuore dal target più che una maggiore accuratezza nell'irradiazione del target. Affermano, inoltre, che nonostante l'uso del DIBH, occasionalmente sono stati osservati errori rilevanti nella posizione della parete toracica, evidenziando il limite dell'utilizzo di marker esterni come surrogato dei movimenti respiratori.

Un metodo adottato da alcuni centri per ridurre la dose al cuore e al polmone è il posizionamento prono della paziente con adeguato sistema di immobilizzazione (9). I valori degli errori di set-up riportati in letteratura per pazienti trattate in posizione prona sono superiori agli errori riportati in pazienti trattate in posizione supina, soprattutto per gli errori random lungo l'asse AP ( $\Sigma=0,27$  cm e  $\sigma=0,90$  cm lungo asse AP, 0,17 cm e 0,38 cm lungo l'asse SI) (10).

## Organ motion

Gli atti respiratori possono causare movimenti anatomici all'interno del campo di trattamento RT. Tali movimenti possono comportare una riduzione della copertura dosimetrica del target e/o un aumento della dose somministrata agli organi a rischio (OAR), determinando così un possibile aumento del rischio di recidiva o di effetti collaterali a livello cardiaco e/o polmonare.

In letteratura sono riportati numerosi lavori che utilizzano tecniche di TC in 4 dimensioni (4D-CT) per analizzare e quantificare gli effetti della meccanica respiratoria sul target e sugli OAR.

Qi et al. hanno analizzato, retrospettivamente, i data set di 18 pazienti affette da neoplasia mammaria in stadio iniziale simulate con 4D-CT. I massimi spostamenti della posizione del centroide erano compresi nel range di 0,3-5,5 mm per il GTV, 0,8-7,7 mm per il cuore, 2,9-8,8 mm per il polmone omolaterale, 1,1-3,9 mm per la mammella omolaterale, 0,4-3,9 mm per i linfonodi della catena mammaria interna (IMNs), 1,4-3,4 mm per i linfonodi ascellari (AXN) e 0,6-2,9 mm per il plesso brachiale (BRP). Il polmone omolaterale ha presentato i maggiori spostamenti lungo l'asse craniocaudale (CC). Il cuore ha mostrato i maggiori spostamenti lungo l'asse medio-laterale (ML) e l'asse CC. I movimenti dei IMNs lungo gli assi AP e ML erano simili a quelli del polmone omolaterale. Gli autori, inoltre, hanno analizzato l'impatto dosimetrico del movimento d'organo. La variazione della copertura del PTV nel FB variava dall'1% al 5% in 17/18 pazienti. Sono state osservate, al contrario, variazioni fino al 28% della V45 dei IMNs. Variazioni di dose di circa l'1-2% sono state osservate a carico del cuore e del polmone omolaterale. Minime variazioni hanno riguardato il BRP e i AXN. Gli autori, pertanto, concludono che nel FB l'impatto dosimetrico del movimento respiratorio sulla copertura del PTV (utilizzando una tecnica tangenziale) è clinicamente non significativo, ad eccezione dei linfonodi della catena mammaria interna. Una significativa degradazione della qualità dosimetrica potrebbe verificarsi in pazienti con ampie escursioni dell'atto respiratorio; l'utilizzo, pertanto, di tecniche di controllo del respiro dovrebbe essere individualizzato e limitato a casi particolari (12). I dati relativi all'organ motion della mammella delle pazienti trattate in posizione prona sembrano essere migliori rispetto alle pazienti trattate in posizione supina (mean respiratory motion of the breast: 1,3 mm) (10,13). In questi lavori l'entità dell'organ motion era misurata calcolando gli spostamenti della superficie mammaria e di un marker cutaneo rispetto ai bordi del campo di trattamento.

Alcuni autori hanno analizzato l'entità dei movimenti cardiaci a respiro libero e il loro impatto dosimetrico allo scopo di determinare dei parametri per identificare, già in fase di simulazione, pazienti che possano beneficiare di trattamenti con tecniche di controllo del respiro (14). In particolare, utilizzando immagini 4DCT,

questi autori hanno analizzato le variazioni della DLAD (distanza dell'arteria coronarica discendente sx da una linea di riferimento disegnata su ogni slice TC) e della MHD (la distanza tra il punto più anteriore del cuore e una linea di riferimento disegnata su ogni slice TC). Durante un ciclo di FB, sono state osservate variazioni della DLAD e della MHD fino a 9 e 11 mm rispettivamente, comportando un aumento fino al 38% e 39% della dose media e V25 al cuore. Confermando dati precedenti, anche in questo studio la MHD e la DLAD si sono rivelate ottimi surrogati della dose media al cuore. Gli autori concludono il lavoro sostenendo che un trattamento con gating respiratorio potrebbe ridurre la dose al cuore in pazienti selezionati; in particolare suggeriscono di utilizzare tecniche di controllo del respiro in pazienti che presentano elevate variazioni della MHD e della DLAD in fase di simulazione 4DCT, pur non definendo un range preciso da utilizzare.

Numerosi altri lavori hanno valutato gli spostamenti del cuore influenzati dagli atti respiratori. Pochi studi, però, hanno analizzato il movimento residuo dipendente dalle contrazioni intrinseche del cuore, indipendente dagli atti respiratori. Wang et al. (15) hanno misurato gli spostamenti dell'arteria coronarica discendente di sx (LAD) e del cuore *in toto* in pazienti trattate con campi tangenziali con tecnica DIBH. Gli spostamenti medi del cuore lungo l'asse supero-inferiore (SI) sono stati di 6,4 mm (range, 3,0-10,9) e lungo l'asse destra-sinistra (LR) di 2,5 mm (range, 0-4,6). Spostamenti >5 mm lungo l'asse SI sono stati registrati in 16 su 20 pazienti, mentre lungo l'asse LR erano inferiori (nessuno >5 mm). Lo spostamento medio della LAD dovuto alla sola attività contrattile senza l'influenza degli atti respiratori è stato di 2,3 mm (range, 0,7-3,8) lungo l'asse anteroposteriore, 2,6 mm (range, 1,0-6,8) lungo l'asse latero-laterale e 2,3 mm (range 0,6-6,5) lungo l'asse anteroposteriore. Uno spostamento >5 mm di almeno il 30% del volume della LAD si è verificato in 2 pazienti (10%, e di almeno il 10% del volume della LAD in 10 pazienti (50%). Considerando che gli spostamenti della LAD durante un trattamento in DIBH variano ampiamente tra i vari pazienti e anche tra varie frazioni nello stesso paziente, gli autori raccomandano di mantenere un margine >5 mm tra la LAD e il campo di trattamento tangenziale anche in pazienti trattate con DIBH, se ciò garantisce una adeguata copertura del target.

Per quanto riguarda la parete toracica, il movimento residuo in pazienti trattate con DIBH risulta essere insignificante (8).

## Protocolli di compensazione

### Compensazione dell'organ motion: Gating a FB e DIBH

La tossicità cardiaca è una delle principali preoccupazioni per il trattamento radiante della mammella sx. Nonostante il miglioramento delle tecniche radioter-

piche sembra aver ridotto il rischio di cardiotoxicità (16), ogni sforzo dovrebbe essere fatto per minimizzare l'esposizione al cuore con dosi >30Gy (17). Come visto in precedenza, dati riguardanti l'utilizzo del DIBH in pazienti con neoplasia mammaria confermano una buona riproducibilità (18) e vantaggi dosimetrici quali la riduzione della dose al cuore e al polmone (19-21) rispetto ai trattamenti in FB. Sung et al. (19) hanno mostrato una significativa riduzione del volume di cuore irradiato e della V25 utilizzando il DIBH. Verhoeven et al. (22) hanno confrontato piani di trattamento con pazienti in posizione supina FB, supina con DIBH e prona FB. Mentre la copertura del target era simile in tutte le modalità, le dosi al cuore, all'arteria LAD e mammella controlaterale erano ridotte nelle pazienti simulate in posizione supina con DIBH. Un trial prospettico ha mostrato che il DIBH mediante ABC può ridurre la dose media al cuore del 20% e la dose al polmone (23). Numerosi altri gruppi hanno riportato dati analoghi con l'utilizzo di DIBH (24,25), anche per trattamenti comprendenti l'irradiazione del stazioni linfonodali (26), in pazienti trattate in posizione prona (27); tali vantaggi sono ulteriormente incrementati con l'utilizzo combinato IMRT/VMAT e DIBH (28,29). Un possibile svantaggio è una potenziale maggior dose alla mammella controlaterale (30); comunque il rischio stimato di secondi tumori è simile per i trattamenti con DIBH e FB (31).

Se da un lato i benefici dosimetrici di un trattamento con DIBH sono evidenti, l'impatto sull'outcome clinico deve ancora essere confermato. Un report di imaging funzionale (SPECT) non ha evidenziato alcuna differenza della perfusione cardiaca a 6 mesi in pazienti trattate con RT convenzionale e pazienti trattate con DIBH (32). Tale report è però criticabile in quanto, nonostante l'utilizzo di tecniche di DIBH, la dose di radiazioni ricevuta dal cuore è significativa. Un lavoro più recente (33), simile al precedente, è giunto a conclusioni opposte; in particolare, al termine del trattamento radiante, le pazienti trattate con DIBH presentano valori di perfusione e funzionalità cardiaca del tutto sovrapponibili ai valori pre-trattamento. Ad oggi pertanto non esistono prove cliniche, ma solo dosimetriche, del beneficio del DIBH in pazienti trattate per neoplasia mammaria.

Le tecniche di gating in FB si sono dimostrate meno efficienti nel ridurre la dose agli OAR (34), per tale motivo sono meno diffuse per il trattamento delle neoplasie mammarie.

### Compensazione degli errori di set-up

Per la verifica del set-up, l'electronic portal image devices (EPID) è stato tradizionalmente usato per verificare l'anatomia ossea (sterno e coste) come surrogato del target mammario. Attualmente l'EPID sta venendo gradualmente rimpiazzato da sistemi di cone-beam CT (CBCT). I principali vantaggi di questi sistemi, rispetto all'EPID, sono la possibilità di ottenere una ricostruzione 3D

dell'anatomia interna del paziente e l'utilizzo di immagini in kV (vs MV) che offrono una maggiore risoluzione di contrasto.

Tali vantaggi teorici sono stati confermati da dati sperimentali di confronto degli errori di set-up misurati con CBCT ed EPID in pazienti affette da neoplasie mammarie.

Topolnjak et al. (7), utilizzando come reperi di riferimento la parete toracica e lo sterno, hanno quantificato le differenze degli errori di set-up misurati con EPID e CBCT, concludendo che l'utilizzo dell'EPID sottostima gli errori di set-up di circa il 20%-50% rispetto alla CBCT. Evidenziano allo stesso tempo che per tecniche di irradiazione robuste contro le incertezze geometriche (campi tangenziali), l'utilizzo dell'EPID è sicuro per la verifica del set-up.

Ad analoghe conclusioni sono giunti anche Fatunase et al. (35) analizzando pazienti trattate con partial breast irradiation. Gli autori hanno utilizzato la CBCT per valutare l'errore residuo dopo una correzione del set-up mediante immagini 2D kV/MV, valutando anche l'impatto dosimetrico di tale errore. La media della somma vettoriale dell'errore residuo nelle tre dimensioni è stata di  $6 \pm 2$  mm. Hanno osservato, inoltre, una riduzione della dose media al CTV e al PTV di 0,4% e 1% rispettivamente. Gli autori concludono, pertanto, affermando che considerata l'entità dell'errore residuo e il suo impatto dosimetrico, l'utilizzo di immagini ortogonali per la verifica del set-up risulta essere accurata e riproducibile e che la CBCT debba essere riservata a pazienti con elevato volume mammario. Quest'ultimo dato, confermato anche da altri autori che hanno evidenziato una correlazione tra volume mammario, BMI ed errori di set-up, sottostimati con EPID e meglio evidenziati dalla CBCT, giustifica l'uso della CBCT per le pazienti con BMI elevato (36).

## Margini CTV-PTV

Sul margine adeguato da attribuire al CTV per ottenere il PTV non c'è ancora un consenso. Le raccomandazioni ESTRO del 2015 mettono, infatti, in evidenza l'impossibilità di stilare una linea guida, a causa delle diverse apparecchiature, tecniche utilizzate, misure di controllo e differenti margini di errore nei vari centri di Radioterapia (37).

Molteplici fattori condizionano l'entità dei margini: i sistemi utilizzati per il controllo delle immagini, la frequenza dei controlli, la tecnica utilizzata, il controllo o meno del respiro, le dosi, i sistemi di immobilizzazione, l'anatomia della paziente, l'esperienza del singolo centro, l'utilizzo di protocolli di correzione degli errori.

Dai dati di letteratura, comunque, emerge che i margini standard per un trattamento 3D-CRT sono classicamente compresi tra 5 e 10 mm in tutte le direzioni,

mentre con le nuove tecniche d'irradiazione sono generalmente compresi tra 5 e 7 mm. I margini suggeriti da vari autori per l'IMRT, specie se VMAT, sono di 7 mm dal CTV al PTV in tutte le direzioni (38-40).

Nello studio prospettico di Jacob et al. (41) sono state analizzate 241 immagini portali, acquisite ogni giorno, in 10 pazienti sottoposte a radioterapia adiuvante sull'intera mammella. I parametri di interesse calcolati sono stati la central lung distance (CLD) e l'inferior central margin (ICM). Gli errori random e sistematici ottenuti dagli autori sono stati di 2,6 mm e 3,7 mm per la CLD e di 4,3 e 6,9 mm per la ICM rispettivamente. Gli autori, pertanto, concludono che un margine CTV-PTV di 5 mm in tutte le direzioni può essere considerato adeguato, tranne che lungo l'asse cranio-caudale dove consigliano un margine di 7 mm.

Van Mourik et al. (42) hanno analizzato la distribuzione di dose per 3 diversi piani di trattamento (con campi tangenti standard, con tecnica IMRT semplice, con tecnica IMRT complessa), gli errori di set-up e gli errori legati alla deformazione della mammella in 19 pazienti, mediante l'acquisizione di una CBCT giornaliera. Gli errori di set-up sono stati ottenuti effettuando una co-registrazione rigida tra TC e CBCT sulle coste e su parte dello sterno. I dati sono stati calcolati su 5 CBCT, una per ogni settimana di trattamento, e denominati "patient errors". Gli errori legati alla mammella, invece, sono stati individuati effettuando una co-registrazione deformabile tra la TC e ciascuna CBCT, andando a rilevare lo spostamento residuo dal centro di massa (COM) dopo l'allineamento della paziente seguendo i reperi ossei e i cambiamenti di forma della mammella. Sono stati osservati errori sistematici di 1-2 mm e random di 2-3 mm (deviazione standard) per entrambe le tipologie di errore, legate alla paziente e legate alla mammella. Jain et al. (43) hanno valutato il movimento inter-frazione in 10 pazienti sottoposte a trattamento IMRT sulla mammella e il conseguente impatto sulla distribuzione di dose. La profondità della mammella sull'asse centrale è stata misurata con verifiche EPID giornaliere, mentre le variazioni nel posizionamento e nel PTV della mammella sono state calcolate sulle CBCT giornaliere, acquisite immediatamente dopo l'esecuzione del trattamento per un massimo di 9 giorni consecutivi. In ciascuna CBCT è stato contornato il PTV al fine di valutare ogni giorno le variazioni nel profilo della mammella. Gli autori hanno ottenuto errori sistematici di 5,7 mm lungo l'asse laterale, di 2,8 mm in direzione cranio-caudale e di 2,3 mm longitudinalmente; gli errori random invece sono stati di 3,9 mm, 3,5 mm e 3,2 mm rispettivamente. Una rotazione  $>2^\circ$  in ogni asse è stata riscontrata in 53 su 106 (50%) occasioni.

In caso di breath hold o gating, invece, la maggior parte degli autori suggerisce, come adeguato, un margine di soli 5 mm in tutte le direzioni (44,45).

Nello studio di Chi et al. (40) che confronta tre piani di trattamento con tecnica IMRT field-in-field in FB e in due modalità di inspirazione profonda moderata,

gli autori attribuiscono un margine di 7 mm in tutte le direzioni al CTV per ottenere il PTV, per compensare gli errori di set-up e organ motion. Tuttavia il PTV è limitato a 5 mm sotto la superficie cutanea e alla superficie anteriore delle coste, escludendo la gabbia toracica ed il polmone. I movimenti della ghiandola mammaria riscontrati nello studio durante una respirazione tranquilla nelle direzioni latero-laterale, cranio-caudale e antero-posteriore sono di 1,07, 1,40 e 1,86 mm rispettivamente, mentre diventano 2,0, 5,5 e 4,8 mm rispettivamente, con una respirazione profonda. Con l'applicazione della tecnica di active breathing control i movimenti della mammella nelle tre direzioni sono rispettivamente di 0,25-0,50, 0,00-0,25 e 0,00-0,25 mm rispettivamente. Considerando questo dato, gli autori suggeriscono che il margine CTV-PTV, inizialmente di 7 mm, può essere ridotto a 5 mm.

Diversi studi sono stati condotti per valutare la fattibilità del trattamento in posizione prona, vantaggioso per le mammelle molto voluminose e pendule e nelle mammelle sinistre per il risparmio del cuore. Un recente studio randomizzato condotto da Kirby et al. ha testato la posizione prona in 25 pazienti sottoposte a WBRT dopo chirurgia conservativa per una carcinoma mammario in stadio iniziale, in termini di fattibilità, errori di set-up e movimento respiratorio. Le pazienti sono state sottoposte ad una TC 4 D sia in posizione supina che prona e sono state quindi randomizzate a ricevere un trattamento in una posizione per le prime 7 sedute, effettuando poi uno switch nell'altra posizione per le ultime frazioni, dall'ottava alla quindicesima (dose totale somministrata 40 Gy in 15 frazioni). La verifica del trattamento è stata effettuata eseguendo CBCT per le frazioni 1,4,7,8,11 e 14 co-registrate con la TC di centratura utilizzando come parametro la parete toracica e le clips. Sono stati, pertanto, calcolati gli errori di set-up, gli errori random, il massimo spostamento della parete toracica e delle clips con la respirazione sulle singole TC 4D e infine il margine CTV-PTV. Gli errori sistematici e random ottenuti sono stati di 1,3-1,9 mm e 2,6-3,2 mm rispettivamente per la posizione supina e di 3,1-4,3 mm e di 3,8-5,4 mm rispettivamente per la posizione prona. La posizione prona è risultata vantaggiosa per il movimento respiratorio, riducendo il movimento della parete toracica e delle clips. Gli spostamenti riportati sono stati infatti:  $0,5 \pm 0,2$  mm per il trattamento in posizione prona e  $2,7 \pm 0,5$  mm per il trattamento in posizione supina. Il margine CTV-PTV calcolato era maggiore per la posizione prona (12-16 mm) rispetto alla posizione supina (10 mm), mentre il confort della paziente ed il tempo totale di trattamento risultava sostanzialmente sovrapponibile (3).

Nell'irradiazione di target più estesi, come ad esempio la mammella o la parete toracica e i linfonodi di drenaggio devono essere effettuate ulteriori valutazioni. Lo studio di Feng et al. (46) ha analizzato la riproducibilità del trattamento radiante in 21 pazienti trattate con tecnica IMRT sulla parete toracica ed i linfonodi

regionali, compresi i linfonodi mammari interni. In queste pazienti il margine pianificato CTV-PTV era di 7 mm. L'adeguatezza del margine è stata valutata utilizzando immagini kV giornaliere. È stato, quindi, effettuato il calcolo dell'errore residuo dopo kV giornalieri con l'utilizzo di CBCT settimanali.

Gli autori hanno riscontrato che, in assenza di IGRT giornaliera (solo posizionamento su reperi cutanei), l'espansione adeguata del CTV per ottenere il PTV doveva essere di 7 mm in AP, di 9 mm in LL e di 9 mm in CC. Con IGRT giornaliera, effettuata con immagini kV, l'errore residuo calcolato con le CBCT settimanali era di 6 mm in AP, 4 mm in LL e 8 mm in CC, quindi non sempre il margine stabilito a priori di 7 mm risultava sufficiente. La rotazione rimaneva infatti non corretta in circa 1/3 delle pazienti; in target molto estesi questo si può tradurre in inaccurately traslazionali non trascurabili. Inoltre gli shifts maggiori si sono riscontrati nelle pazienti obese, mostrando quindi una stretta correlazione tra alto BMI e difficoltà di riposizionamento.

Negli ultimi anni tutti gli studi hanno dimostrato che i reperi ossei, in questo caso rappresentati dalla parete toracica, sono surrogati poco efficaci del tumor bed e dell'intera ghiandola mammaria. Hasan et al. (47) hanno mostrato, in 27 pazienti trattate con APBI, come la mammella si muova indipendentemente dall'anatomia ossea e come il tumor bed si muova indipendentemente dalla mammella *in toto*. Per tale motivo, a causa della mancata visualizzazione della cavità escissionale per gli errori di set-up e movimento intrafrazione, generalmente veniva attribuito un margine di 10 mm al tumor bed per ottenere il PTV boost con conseguente aumento del tessuto mammario irradiato con alte dosi e di tossicità potenziale a carico della mammella controlaterale, del cuore e del polmone omolaterale. La Association of Breast Surgery (BASO) ha raccomandato il posizionamento delle clips sulle pareti del letto operatorio su tutte le pazienti (48). Le clips sono utilizzate correntemente come fiducials markers, per l'accurata localizzazione del tumor bed. Inoltre le clips possono rappresentare un surrogato migliore per il tumor bed rispetto ai reperi ossei utilizzando l'IGRT.

L'utilizzo delle clips come surrogato del tumor bed è stato analizzato dal Weed et al. in 28 pazienti, in cui ciascuna paziente è stata sottoposta a 2 TC acquisite in due momenti diversi, co-registrate sui reperi ossei. In ciascuna TC lo spostamento del tumor bed è stato comparato con lo spostamento delle clips. Lo spostamento medio è stato di 3 mm, maggiore del previsto, ma questo dato è stato attribuito, in questo caso, allo spessore delle slices e al ridotto numero delle clips (49). Anche Hasan et al. (47) hanno dimostrato come le clips siano un surrogato migliore delle strutture ossee e della superficie mammaria in uno studio in cui 20 pazienti sono state sottoposte a 2 TC in posizione di trattamento, in fase iniziale e dopo 27 giorni. È stato determinato il centro di massa (COM) per la lumpectomy cavity in ciascuna delle due TC, mentre la localizzazione del tumor

bed è stata ottenuta registrando le immagini con l'anatomia ossea, le clips e la superficie mammaria. Lo studio ha dimostrato che la localizzazione del tumor bed utilizzando le clips è più accurata.

Lo stesso risultato è stato ottenuto da Topolnjak et al. Venti pazienti sono state sottoposte a radioterapia WB in 28 frazioni, acquisendo CBCT giornaliera. Lo studio ha dimostrato che le clips sono un buon surrogato della cavità escissionale con un piccolo errore residuo di 0,7-1,3 mm (50). Alcuni studi hanno, invece, valutato l'utilizzo di markers d'oro (piccoli semi d'oro posizionati sulle pareti della cavità escissionale).

Nell'IMPORT-HIGH trial (51) 42 pazienti sono state sottoposte a verifica del trattamento e correzione online giornaliera degli spostamenti con immagini portali 2D, KV o CBCT. Utilizzando la strategia di correzione online giornaliera, rispetto all'utilizzo del protocollo no-action level (e-NAL), il margine del PTV boost poteva essere ridotto con sicurezza di 5 mm. Leonard et al. hanno ottenuto sostanzialmente gli stessi risultati in 20 pazienti con gold fiducials markers (52).

Tuttavia la maggior parte degli studi di fattibilità con i fiducial markers sono basati su un piccolo numero di pazienti; inoltre i markers d'oro sono molto costosi, considerando anche che il trattamento della mammella costituisce grossa parte dei trattamenti nei centri di Radioterapia. Pertanto, in alternativa, possono essere utilizzate le clips in titanio e poiché non sono visualizzabili nelle immagini portali 2D, devono essere utilizzate immagini di verifica più accurate: kV, CBCT. MVCT. Per quanto riguarda in particolare la partial breast irradiation (PBI), oltre al boost sul letto operatorio, specie se concomitante (SIB), gli studi clinici e dosimetrici dimostrano un vantaggio nell'utilizzo dell'IGRT per la riduzione del margine CTV-PTV. In questo tipo di trattamento è innanzitutto fondamentale definire accuratamente le pareti della cavità chirurgica o tumor bed (TB). Nella definizione del TB sono utili: la presenza del sieroma, la presenza delle clips e la valutazione della diversa densità del tessuto mammario e delle aree di distorsione post-chirurgia. Nei casi in cui sia presente il sieroma, può essere utilizzata la metodica ecografica per delineare adeguatamente il tumor bed, seguendo l'interfaccia tra liquido e tessuto mammario. Le clips dovrebbero essere inserite prima della traslocazione del tessuto nelle moderne tecniche di chirurgia oncoplastica; inoltre, la maggior parte degli studi ne suggerisce 6 (4 radiali, 1 sulla parete toracica e 1 superficiale). Alcuni chirurghi preferiscono, però, non posizionare la clip superficiale per problemi di cosmesi e di mobilità/palpabilità.

Se si utilizzano immagini di co-registrazione RM-TC il volume del TB è più ampio, perché viene meglio individuato il sieroma, le eventuali aree di ematoma e di raccolte ematiche (53,54).

Per quanto riguarda i margini GTV-CTV, molti autori suggeriscono un margine isotropico di 15 mm in tutte le direzioni, altri invece denotano come siano fon-

damentali i margini di escissione chirurgici e la localizzazione del GTV sul pezzo operatorio e suggeriscono un margine anisotropico nelle varie direzioni, che tenga conto pertanto della distanza del tumore da ciascun margine. Anche per quanto riguarda il margine CTV-PTV i dati non sono univoci. Per la PBI esistono molte fonti di potenziale incertezza geometrica ed includono cambiamenti del tessuto mammario stesso. Le variazioni del CTV sono principalmente di due tipi: 1) shift dell'intera ghiandola mammaria rispetto all'anatomia ossea, in cui la cavità escissionale si muove con la mammella; 2) modifica della cavità escissionale indipendentemente dalle strutture ossee e dal restante tessuto mammario (anisotropic shrinkage) causato, per esempio, dalla risoluzione del sieroma. L'IGRT in questa tipologia di pazienti consente la riduzione del margine CTV-PTV nella maggior parte dei casi.

L'utilizzo della CBCT giornaliera ha dimostrato, in molti studi, di ridurre il margine CTV-PTV di un fattore 2 e pertanto può rendere eligibili per la PBI più pazienti. Ad esempio, nello studio di White et al. (6) il margine CTV-PTV diminuisce da 8,8 a 3,6 mm. Tuttavia la CBCT giornaliera comporta, per le pazienti, un'esposizione a basse dosi non trascurabile; il rischio non è chiaro, ma sembrerebbe non giustificabile in pazienti a basso rischio di recidiva locale e sistemica. L'utilizzo, invece, della verifica con kV giornaliera, in questa tipologia di pazienti dall'esperienza di molti centri, sembra ridurre drasticamente i margini CTV-PTV da circa 1 cm a 5 mm, utilizzando la formula di vanHerk. Lo studio di Meszáros et al. (55) definisce come GTV-cavità escissionale le aree di distorsione parenchimale con le clips chirurgiche, come CTV un'espansione di 20 mm al GTV - d, dove d rappresenta il margine chirurgico libero in mm, mentre se i margini liberi sono superiori a 15 mm, il CTV viene definito aggiungendo al GTV un margine uniforme di 5 mm. Il margine CTV-PTV è di 5 mm per compensare l'errore di set-up e il movimento respiratorio. Nello studio viene poi definito un PTV\_EVAL a 5 mm dalla cute ed escludendo il polmone. Applicando la formula di van Herk il margine adeguato ottenuto dagli autori doveva essere in laterale, longitudinale e verticale di 9, 10 e 14 mm rispettivamente; con l'IGRT giornaliera (kV), invece, si otteneva una riduzione del margine in laterale, longitudinale e verticale di 5,5 e 6 mm. Con l'acquisizione di immagini kV giornaliere il PTV\_EVAL (treated volume) da un range compreso tra 175 e 330 cm<sup>3</sup>, si riduceva ad un valore medio di 154,3 cm<sup>3</sup>, con una conseguente diminuzione degli effetti collaterali. Analogamente l'esperienza del Denver Hospital con IGRT giornaliera ha riportato un'inaccuratezza nel posizionamento in laterale, longitudinale e verticale di 2, 3 e 4 mm rispettivamente; Bergom et al. hanno ottenuto risultati simili con shifts giornalieri di 0,6, -4,6 e 1,7 in laterale, longitudinale e verticale (52,56).

Un altro punto fondamentale è se e quando ripianificare. Anche nel trattamento

del tumore della mammella può essere utile l'adaptive radiotherapy. Le motivazioni per valutare un adattamento del piano di cura sono generalmente: variazioni nel sieroma, ematoma, importante edema mammario, problemi di riposizionamento o nelle pazienti in trattamento con tecnica breath hold.

Nello studio di Zegers et al. è stata effettuata una Adaptive Radiotherapy in 17/23 piani di cura: in 7/17 piani per riduzione della copertura del CTV1 (WB) o del CTV2 (boost); in 9/17 piani per sovradosaggio (107%); in 1/17 per aumento della dose al polmone che eccedeva rispetto ai constraints istituzionali (57).

Non tutti i cambiamenti osservati con l'IGRT si traducono poi in variazioni significative nel DVH: le differenze dosimetriche più significative si osservano per il SIB e anche in caso di irradiazione di volumi estesi, parete toracica con ricostruzione e linfonodi regionali. In questi casi va posta particolare attenzione alla copertura del target e va quindi valutata un'eventuale ripianificazione.

## Conclusioni e indicazioni di margine

Per il trattamento della mammella la 3D CRT rappresenta ancora lo standard. Il margine CTV-PTV è classicamente di 1 cm. Si consigliano, generalmente, verifiche con imaging 2D (MV/kV) per i primi 4 giorni, poi a seguire controlli settimanali, con controlli più frequenti, però, per mammelle voluminose. Molto utile controllare giornalmente la proiezione del campo luminoso su cute.

Nel caso però di irradiazione di volumi estesi, quali mammella o parete toracica, specie se ricostruita, e linfonodi loco-regionali, specialmente se inclusi i linfonodi mammari interni, nel caso di anatomia sfavorevole (particolare conformazione toracica, *pectus excavatum*, torace a botte), inadeguata copertura del target, mancato rispetto dei constraints di dose agli OAR, PBI, deve essere considerato un trattamento IMRT. In questo caso l'IGRT è fondamentale per controllare l'adeguata esecuzione del trattamento.

In caso di whole breast irradiation i margini CTV-PTV suggeriti con IGRT giornaliera sono di 5-7 mm in tutte le direzioni, comprendendo così sia gli errori di setup che di organ motion; con tecnica breath hold, soprattutto se effettuata con sistema ABC, il margine CTV-PTV può essere ridotto a 5 mm, considerando quasi completamente annullato l'errore di organ motion.

In caso di SIB o PBI un margine adeguato con clips sembrerebbe 5 mm, previa adeguata definizione del tumor bed e del CTV. Infatti alcuni autori suggeriscono un margine GTV-CTV isotropico di 15 mm, altri invece suggeriscono di valutare il margine effettivo del GTV sul pezzo operatorio.

In caso di irradiazione di target estesi, come ad esempio la parete toracica e i linfonodi di drenaggio, è importante tenere conto delle problematiche di ro-

tazione, non sempre corrette con i kV, in particolare nelle pazienti obese, con alto BMI.

Come controllare queste pazienti è ancora una questione aperta. Dall'analisi della letteratura sembrerebbe adeguato un imaging giornaliero 2D (MV o kV) nelle mammelle semplici, nel breath hold e nella PBI, mentre si potrebbero consigliare MVCT giornaliere/kV giornalieri con 1-2 CBCT settimanali in caso di irradiazione di volumi estesi e anatomia particolarmente sfavorevole, pazienti obese, difficoltà di riposizionamento; è inoltre da considerare la ripianificazione in caso di riduzione significativa del sieroma/ematoma, importante edema mammario, linfedema, pazienti con irradiazione estesa (parete toracica con ricostruzione e drenaggi linfonodali), problematiche di riposizionamento, nelle pazienti trattate con tecnica breath hold, se non riproducibile, per diversa compliance della paziente (Tab. II).

**TABELLA II.** Margini proposti in letteratura sulla base dell'errore residuo atteso con i rispettivi protocolli IGRT utilizzati.

Sede CTV	Protocollo IGRT	Frequenza	Margine (mm)
Whole Breast	3DCRT/free breathing 2D	Prime 4fr: 2D giornaliero → correzione errore sistematico >4fr: 2D settimanale Controllo proiezione campo luminoso su cute, giornaliero	10
	IMRT/free breathing 2D (3D casi selezionati)	2D giornaliero/ MVCT giornaliero/ in casi particolari 2D giornaliero, CBCT 2/sett.	5-7
	Breath hold 2D	Giornaliera	5
PBI o SIB letto chirurgico	2D (3D casi selezionati)	2D giornaliero/ MVCT giornaliero/ in casi particolari 2D giornaliero, CBCT 2/sett.	5
Parete o Whole Breast +linfonodi elettivi	2D (3D casi selezionati)	2D giornaliero/ MVCT giornaliero/ in casi particolari 2D giornaliero, CBCT 2/sett.	7-10

## Bibliografia

1. Van Herk M, Remeijer P, Rasch C et al. The probability of correct target dosage: dose-population histograms for deriving treatment margins in radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:1121-1135.
2. Veldeman L, De Gerssem W, Speleers B et al. Alternated prone and supine whole-breast irradiation using IMRT: Set-up precision, respiratory movement and treatment time. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:2055-2064.
3. Kirby AM, Evans PM, Helyer SJ et al. A randomised trial of Supine versus Prone breast radiotherapy (SuPr study): Comparing set-up errors and respiratory motion. *Radiother Oncol* 2011;100:221-226.
4. Topolnjak R, van Vliet-Vroegindeweij C, Sonke JJ et al. Breast-Conserving Therapy: Radiotherapy Margins for Breast Tumor Bed Boost. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:941-948.
5. Kim LH, Wong J, Yan D. On-Line Localization of the Lumpectomy Cavity Using Surgical Clips. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:1305-1309.
6. White EA, Cho J, Vallis KA et al. Cone Beam Computed Tomography Guidance for Set-up of Patients Receiving Accelerated Partial Breast Irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:547-554.
7. Topolnjak R, Sonke JJ, Nijkamp J et al. Breast patient set-up error assessment: Comparison of electronic portal image devices and cone-beam computed tomography matching results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78:1235-1243.
8. Lutz CM, Poulsen PR, Fledelius W et al. Set-up error and motion during deep inspiration breath-hold breast radiotherapy measured with continuous portal imaging. *Acta Oncol* 2016(Madr)55:193-200.
9. Formenti SC, Gidea-Addeo D, Goldberg JD et al. Phase I-II trial of prone accelerated intensity modulated radiation therapy to the breast to optimally spare normal tissue. *J Clin Oncol* 2007;25:2236-2242.
10. Mitchell J, Formenti SC, DeWyngaert J. Interfraction and Intrafraction Set-up Variability for Prone Breast Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:1571-1577.
11. Kirby AM, Evans PM, Helyer SJ et al. A randomised trial of supine versus prone breast radiotherapy (SuPr study): Comparing set-up errors and respiratory motion. *Radiother Oncol* 2011;100:221-226.
12. Qi XS, White J, Rabinovitch R et al. Respiratory organ motion and dosimetric impact on breast and nodal irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78:609-617.
13. Morrow N V, Stepaniak C, White J et al. Intra- and Interfraction Variations for Prone Breast Irradiation: An Indication for Image-Guided Radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:910-917.
14. Qi XS, Hu A, Wang K et al. Respiration induced heart motion and indications of gated delivery for left-sided breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:1605-1611.
15. Wang X, Pan T, Pinnix C et al. Cardiac motion during deep-inspiration breath-hold: Implications for breast cancer radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:708-714.
16. Darby SC, Ewertz M, McGale P et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2013;368:987-998.
17. Lohr F, Heggemann F, Papavassiliu T et al. Is cardiotoxicity still an issue after breast-conserving surgery and could it be reduced by multifield IMRT?. *Strahlenther Onkol* 2009;185:222-230.
18. Jensen C, Urribarri J, Cail D et al. Cine EPID evaluation of two non-commercial techniques for DIBH. *Med Phys* 2014;41:21730.

19. Sung K, Lee KC, Lee SH et al. Cardiac dose reduction with breathing adapted radiotherapy using self respiration monitoring system for left-sided breast cancer. *Radiat Oncol* 2014;J32:84-94.
20. Lee HY, Chang JS, Lee IJ et al. The deep inspiration breath hold technique using Abches reduces cardiac dose in patients undergoing left-sided breast irradiation. *Radiat Oncol* 2013;31:239-246.
21. Bruzzaniti V, Abate A, Pinnarò P et al. Dosimetric and clinical advantages of deep inspiration breath-hold (DIBH) during radiotherapy of breast cancer. *J Exp Clin cancer Res* 2013;CR 32:88.
22. Verhoeven K, Sweldens C, Petillion S et al. Breathing adapted radiation therapy in comparison with prone position to reduce the doses to the heart, left anterior descending coronary artery, and contralateral breast in whole breast radiation therapy. *Pract Radiat Oncol* 2017;4:123-129.
23. Eldredge-Hindy H, Lockamy V, Crawford A, et al: Active Breathing Coordinator reduces radiation dose to the heart and preserves local control in patients with left breast cancer: Report of a prospective trial. *Pract Radiat Oncol* 2015; 5:4-10.
24. Nissen HD, Appelt AL. Improved heart, lung and target dose with deep inspiration breath hold in a large clinical series of breast cancer patients. *Radiother Oncol* 2013;106:28-32.
25. Shim J-G, Kim J-K, Park W et al. Dose-Volume Analysis of Lung and Heart according to Respiration in Breast Cancer Patients Treated with Breast Conserving Surgery. *J Breast Cancer* 2012;15:105.
26. Hjelstuen MHB, Mjaaland I, Vikström J et al: Radiation during deep inspiration allows loco-regional treatment of left breast and axillary-, supraclavicular- and internal mammary lymph nodes without compromising target coverage or dose restrictions to organs at risk. *Acta Oncol (Madr)* 2012;51:333-344.
27. Mulliez T, Veldeman L, Speleers B et al. Heart dose reduction by prone deep inspiration breath hold in left-sided breast irradiation. *Radiother Oncol* 2015;114:79-84.
28. Osman SO, Hol S, Poortmans PM et al. Volumetric modulated arc therapy and breath-hold in image-guided locoregional left-sided breast irradiation. *Radiother Oncol* 2014;112:17-22.
29. Essers M, Osman SO, Hol S et al Accelerated partial breast irradiation (APBI): are breath-hold and volumetric radiation therapy techniques useful? *Acta Oncol* 2014;53:788-794.
30. Zurl B, Stranzl H, Winkler P et al. Quantification of contralateral breast dose and risk estimate of radiation-induced contralateral breast cancer among young women using tangential fields and different modes of breathing. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85:500-505.
31. Johansen S, Vikström J, Hjelstuen MHB et al. Dose evaluation and risk estimation for secondary cancer in contralateral breast and a study of correlation between thorax shape and dose to organs at risk following tangentially breast irradiation during deep inspiration breath-hold and free breathing. *Acta Oncol (Madr)* 2011;50:563-568.
32. Zellars R, Bravo PE, Tryggestad E et al. SPECT analysis of cardiac perfusion changes after whole-breast/chest wall radiation therapy with or without active breathing coordinator: results of a randomized phase 3 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;88:778-785.
33. Zagar TM, Kaidar-Person O, Tang X et al. Utility of Deep Inspiration Breath Hold for Left-Sided Breast Radiation Therapy in Preventing Early Cardiac Perfusion Defects: A Prospective Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;97:903-909.
34. Giraud P, Djadi-Prat J, Morelle M et al. Contribution of Respiratory Gating Techniques for Optimization of Breast Cancer Radiotherapy. *Cancer Invest* 2012;30:323-330.

35. Fatunase T, Wang Z, Yoo S et al. Assessment of the Residual Error in Soft Tissue Set-up in Patients Undergoing Partial Breast Irradiation: Results of a Prospective Study Using Cone-Beam Computed Tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:1025-1034.
36. Batumalai V, Phan P, Choong C et al. Comparison of set-up accuracy of three different image assessment methods for tangential breast radiotherapy. *J Med Radiat Sci* 2016;63:224-231.
37. Cabanne A, Schick U, Pradier O et al. Establishing margins from CTV to PTV in breast cancer treatment. *Cancer Radiother* 2016;20:640-644.
38. Zhao H, He M, Cheng G et al. A comparative dosimetric study of left sided breast cancer after breast-conserving surgery treated with VMAT and IMRT. *Radiat Oncol* 2015;10.
39. Popescu CC, Olivotto IA, Beckham WA et al. Volumetric modulated arc therapy improves dosimetry and reduces treatment time compared to conventional intensity-modulated radiotherapy for locoregional radiotherapy of Left-sided breast cancer and internal mammary nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:287-295.
40. Chi F, Wu S, Zhou J et al. Dosimetric comparison of moderate deep inspiration breath-hold and free-breathing intensity-modulated radiotherapy for left-sided breast cancer. *Cancer/Radiotherapie* 2015;19:180-186.
41. Jacob J, Heymann S, Borget I et al. Dosimetric Effects of the Interfraction Variations during Whole Breast Radiotherapy: A Prospective Study. *Front Oncol* 2015;5.
42. Van Mourik A, Van Kranen S, Den Hollander S et al. Effects of set-up errors and shape changes on breast radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79:1557-1564.
43. Jain P, Marchant T, Green M et al. Inter-fraction motion and dosimetric consequences during breast intensity-modulated radiotherapy (IMRT). *Radiother Oncol* 2009;90:93-98.
44. Yang JF, Lee MS, Lin CS et al. Long-term breast cancer patient outcomes after adjuvant radiotherapy using intensity-modulated radiotherapy or conventional tangential radiotherapy. *Med (United States)* 2016;95.
45. Jacob S, Pathak A, Franck D et al. Early detection and prediction of cardiotoxicity after radiation therapy for breast cancer: The BACCARAT prospective cohort study. *Radiat Oncol* 2016;11.
46. Feng CH, Gerry E, Chmura SJ et al. An image-guided study of set-up reproducibility of postmastectomy breast cancer patients treated with inverse-planned intensity modulated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;91:58-64.
47. Hasan Y, Kim L, Martinez A et al. Image guidance in external beam accelerated partial breast irradiation: comparison of surrogates for the lumpectomy cavity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:619-625.
48. Surgery A of B. Surgical guidelines for the management of breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2009;35(Suppl. 1):1-22.
49. Weed DW, Yan D, Martinez AA, et al: The validity of surgical clips as a radiographic surrogate for the lumpectomy cavity in image-guided accelerated partial breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:484-492.
50. Topolnjak R, De Ruiter P, Remeijer P et al. Image-guided radiotherapy for breast cancer patients: Surgical clips as surrogate for breast excision cavity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;81.
51. Coles CE, Harris EJ, Donovan EM et al. Evaluation of implanted gold seeds for breast radiotherapy

planning and on treatment verification: a feasibility study on behalf of the IMPORT trialists. *Radiother Oncol* 2011;100:276-281.

52. Leonard CE, Tallhamer M, Johnson T et al. Clinical experience with image-guided radiotherapy in an accelerated partial breast intensity-modulated radiotherapy protocol. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:528-534.

53. Kirby AM, Coles CE, Yarnold JR. Target volume definition for external beam partial breast radiotherapy: Clinical, pathological and technical studies informing current approaches. *Radiother Oncol* 2010;94:255-263.

54. Kirby AM, Yarnold JR, Evans PM et al. Tumor bed delineation for partial breast and breast boost radiotherapy planned in the prone position: what does MRI add to X-ray CT localization of titanium clips placed in the excision cavity wall? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:1276-1282.

55. Mészáros N, Major T, Stelczer G et al. Implementation of image-guided intensity-modulated accelerated partial breast irradiation. *Strahlentherapie und Onkol* 2017;93:70-79.

56. Bergom C, Prior P, Kainz K et al. A phase I/II study piloting accelerated partial breast irradiation using CT-guided intensity modulated radiation therapy in the prone position. *Radiother Oncol* 2013;108:215-219.

57. Zegers CML, Baeza JA, van Elmpt W et al. Three-dimensional dose evaluation in breast cancer patients to define decision criteria for adaptive radiotherapy. *Acta Oncol (Madr)* 2017;56:1487-1494.



# POLMONE

Patrizia Ciammella, Francesca Maurizi

## Introduzione

Le cause di incertezza geometrica nel corso di un trattamento radioterapico possono essere molteplici e si dividono essenzialmente in errori sistematici ed errori random. Un errore sistematico è un errore che non è determinato dal caso, ma è generato da un'inaccuratezza del sistema. Gli errori sistematici sono coerenti e costanti durante tutto il trattamento radiante. Tra gli errori sistematici più comuni, per quanto riguarda la radioterapia nel tumore del polmone, ci sono certamente le incertezze nella delineazione del GTV (inter-observer variability), incertezze nella delineazione del CTV o una mancata individuazione dell'internal target volume (volume che tiene conto delle variazioni del target a causa dei movimenti respiratori). Un errore random, invece, può accadere durante qualsiasi giorno di trattamento a causa di una differenza imprevista e imprevedibile tra la posizione del target pianificata e quella della seduta di trattamento. Esempi di errori random sono: scorretto posizionamento del paziente, rilassamento o cambiamento di posizione del paziente sul lettino di trattamento, perdita di peso e, in maggior misura, trattandosi di patologia toracica, le incertezze legate al movimento respiratorio o cardiaco (Tab. I). Queste fonti di errore andrebbero quantificate per ogni paziente e per ogni trattamento, in modo da calcolare dei margini personalizzati attraverso la formula di Van Herk o simili:  $M = 2,5 \Sigma + 1,64 (\sigma_{tot} - \sigma_p)$ .

**TABELLA I.** Rappresentazione degli errori sistematici ed errori random in funzione dei diversi parametri.

Parametro	$\Sigma$ sistematica (mm)	$\sigma$ random (mm)
Delineazione	+	-
Movimento dell'organo	+	+
Respirazione	+	+
Set-up	+	+
Somma di quadratura		
Margine totale		

L'Image-Guided Radiotherapy (IGRT) consente di gestire le principali fonti di incertezza attraverso:

- l'impiego di un imaging moderno per la più accurata e precisa definizione del volume bersaglio e degli organi a rischio;

- l'impiego di un imaging moderno per l'accurata e precisa pianificazione del trattamento;
- l'impiego di un imaging moderno per l'accurata e precisa erogazione del trattamento radiante.

## Imaging di pianificazione - definizione del target (GTV-CTV)

Nella radioterapia delle lesioni polmonari la delimitazione del target (GTV) rappresenta uno dei primi punti di incertezza, poiché piccole variazioni nella scala dei grigi delle immagini TC di pianificazione possono portare a variazioni importanti in termini di forma e dimensioni del target identificato. A tal riguardo l'EORTC consiglia di utilizzare una finestra che abbia un'ampiezza (W) di 1.600 e un livello (L) pari a -600 per l'identificazione delle lesioni parenchimali polmonari, mentre una finestra con ampiezza di 400 e un livello di 20 per le lesioni mediastiniche (1). Negli ultimi anni è aumentato l'utilizzo della TC-PET nell'ambito dei tumori polmonari in molti scenari, quali ad esempio:

- valutazione di lesioni polmonari non tipizzate (specificità 97% e sensibilità 78%-2);
- stadiazione linfonodale mediastinica (specificità 90% e sensibilità 85%-3);
- rilevazione di metastasi a distanza (la PET può identificare metastasi a distanza nel 12% dei pazienti inizialmente stadati in stadio I con TC-4);
- predizione di risposta dopo radio o chemio-radioterapia (5) attraverso il SUV;
- definizione del target radioterapico.

L'uso della PET nella delimitazione del target è oggi molto diffuso e sappiamo, da dati di letteratura, che può portare ad un incremento del CTV, laddove identificati adenopatie mediastiniche patologiche, o ad una sua riduzione, nella diagnosi differenziale a esempio tra neoplasia e atelettasia (6). La PET riduce anche la variabilità interobserver (7) e può portare ad un aumento della copertura del target dal 75% all'89% (8).

Ci sono tre modalità di utilizzo della PET nella delimitazione del target radioterapico.

- Co-registrazione delle immagini TC di planning e TC-PET. Questa è la modalità più utilizzata in pratica clinica, anche se ci sono delle problematiche di incertezze legate alla registrazione delle immagini e alla risoluzione spaziale, che non sono ancora risolte.
- La TC-PET può essere utilizzata direttamente come esame di planning, se le acquisizioni TC hanno un'accettabile qualità.
- Utilizzare la TC-PET visualizzata su un computer adiacente a quello di planning per ricavare visualmente informazioni riguardo al target radioterapico.

Nel primo e nel secondo caso è possibile anche effettuare una delimitazione automatica del GTV utilizzando programmi di segmentazione automatica basati o

sul valore threshold (una percentuale della captazione massima espressa con il SUVmax-9) o sul valore assoluto del SUV (10), anche se non è stato ancora stabilito il metodo più affidabile e molte problematiche legate alla segmentazione necessitano di essere valutate.

Ulteriori incertezze sono legate all'individuazione del corretto margine da aggiungere al GTV per identificare il CTV (fatta eccezione per i trattamenti stereotassici). Mentre abitualmente si ritiene che 5 mm in aggiunta al GTV siano sufficienti per creare il CTV di neoplasie polmonari, uno studio di Giraud et al. ha suggerito che il margine da aggiungere al GTV dovrebbe essere di 6 mm per gli adenocarcinomi e di 8 mm per i carcinomi squamocellulari (11).

### Definizione dell'ITV e del PTV

L'ITV rappresenta un volume che dovrebbe tener conto delle modifiche in termini di forma, volume e posizione del tumore nel corso del trattamento radioterapico dovuto principalmente al movimento delle strutture interne. È necessario analizzare quali sono le potenziali fonti di errori (esclusi gli errori di delineazione del target) che possono intervenire durante un trattamento radioterapico per tumori polmonari. In questo specifico scenario le incertezze vanno al di là della divisione sommaria tra errori random ed errori sistematici e possono essere suddivisi in:

- **Movimenti del paziente inter-frazione (interfraction patient motion)** più comunemente definiti "errori di set-up". Poiché l'immobilizzazione del distretto toracico può essere imprecisa, il paziente potrebbe essere posizionato in maniera diversa sul lettino di trattamento rispetto alla posizione acquisita in CT (errore sistematico) o tra una seduta e l'altra (errore random). Per minimizzare gli errori di set-up dovrebbe essere eseguito un controllo del posizionamento giornaliero che può essere ottenuto attraverso sistemi di imaging: due immagini ortogonali EPID o Portal Vision (MV o KV), o CBCT (Figg. 1a,1b).

FIGURA 1A. CBCT.

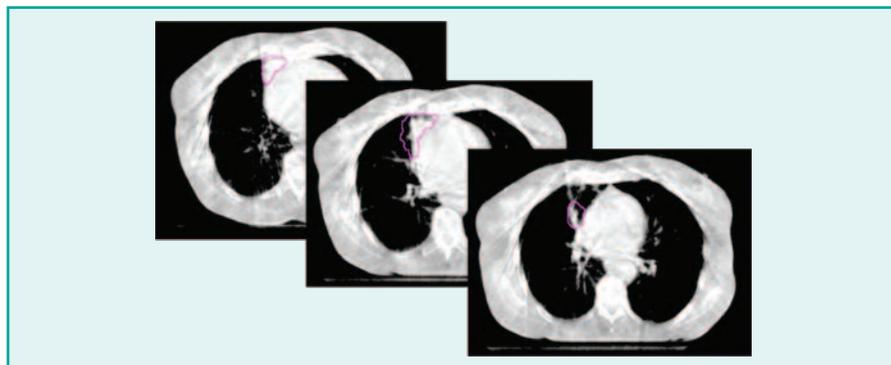
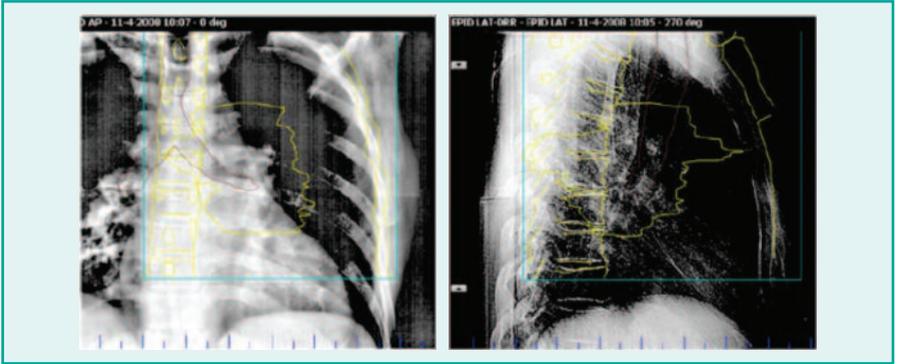


FIGURA 1B. Immagini ortogonali kV.



Il confronto con il posizionamento della CT di planning viene eseguito automaticamente o manualmente, prevalentemente su reperi ossei ben visibili anche su immagini di scarsa qualità. Tutte le correzioni apportabili dipendono dalla qualità delle immagini di controllo acquisite. Il controllo del set-up del paziente può essere seguito on-line, quindi prima della seduta con correzioni pre-trattamento, oppure off-line, quindi dopo il trattamento, con la definizione di action level che possono variare da centro a centro. I margini del PTV variano ovviamente in funzione del tipo di controllo che si esegue e saranno più piccoli per i programmi di controlli on-line giornalieri (3-5 mm sembrano sufficienti) e più grandi per i controlli off-line (5-10 mm).

- Movimento del tumore inter-frazione (Interfraction Tumor Motion)** che tiene conto della migrazione del tumore e/o di suoi cambiamenti volumetrici. La migrazione del tumore o le sue modifiche nel corso di un trattamento radioterapico a frazionamento convenzionale (4-6 settimane di terapia) è un fenomeno noto da tempo e può imputarsi a diversi fattori, alcuni legati al paziente (calo ponderale), altri al tessuto polmonare sano (infiammazione, ri-espansione) o al tumore stesso (riduzione volumetrica). Per quanto riguarda la migrazione del tumore, Sonke et al. (12) hanno dimostrato una migrazione media del volume tumorale tra le frazioni di 1,6 mm (direzione latero-laterale), 3,9 mm (in cranio-caudale) e 2,8 mm (antero-posteriore). I risultati di Britton et al. non sono dissimili da questi, con una migrazione media di 3 mm in direzione destra-sinistra, 5,4 mm cranio-caudalmente e 2,8 mm in antero-posteriore (13). Per quanto riguarda le variazioni del volume tumorale, Erridge et al. hanno evidenziato una riduzione del 20% del volume tumorale in circa il 40% dei pazienti durante il trattamento radioterapico standard (14); Britton et al. hanno confermato una riduzione del 40% in volume tumorale nel 50% dei pazienti; Bosmans et al. hanno riportato una riduzione del 30% nel 13% dei pazienti ed un aumento

del volume tumorale maggiore al 30% nel 17% dei pazienti (15). Ci sono molti dati in letteratura relativamente anche all'aumento del volume tumorale in corso di radioterapia, ma l'incidenza di questo evento risulta meno rilevante rispetto alla diminuzione volumetrica del tumore. Occorre inoltre considerare fra le variazioni interfrazione il cambiamento della profondità e della frequenza dell'atto respiratorio rispetto alla TC di pianificazione che può introdurre errori sistematici. Sonke et al. hanno ad esempio evidenziato variazioni sistematiche medie in condizioni basali di 1,6, 3,9 e 2,8 mm e variazioni random pari a 1,2, 2,4 e 2,2 mm rispettivamente in direzione sinistra-destra, cranio-caudale e anteroposteriore (16). Una variazione basale di questo tipo è difficile da visualizzare e monitorare se non attraverso un imaging giornaliero. L'utilizzo della CBCT giornaliera può inoltre consentire, identificando variazioni volumetriche o di posizione del tumore, di eseguire quella che viene definita Adaptive Radiotherapy (Adaptive RT), attraverso una modifica del CTV o del piano di cura. Britton et al. hanno dimostrato, in 10 pazienti in corso di radioterapia toracica, che il replanning per riduzione volumetrica della lesione, per cambiamenti di posizione del tumore o per errori di set-up, ha un grosso impatto dosimetrico non solo sul tumore ma anche sugli organi sani (17). Molto entusiasmo è stato rivolto all'Adaptive RT nell'ottica di una riduzione dei volumi di trattamento e di risparmio degli organi a rischio (soprattutto il polmone sano), ma è necessario sottolineare che, anche nel caso di riduzione dimensionale di una massa bulky, cellule tumorali possono residuare nelle aree circostanti e potrebbero essere "sottodosate" se si riduce il CTV. Quindi particolare cautela deve essere usata in questo scenario.

- **Movimento del paziente intrafrazione (intrafraction patient moving):** mentre il paziente è sul lettino di trattamento, possono intervenire alcune variazioni della posizione del paziente stesso e la probabilità che ciò avvenga è direttamente proporzionale alla durata del trattamento (più è lunga la seduta, più è frequente questa eventualità). Purdie et al. hanno dimostrato che se una seduta di trattamento dura più di 30 minuti è necessario ricontrollare il set-up con imaging online, poiché dopo 34 minuti si hanno modifiche della posizione che vanno da 2,2 mm (spostamento accettabile se si utilizza un action level di 3 mm) a più di 11 mm (18). Hoogeman et al. hanno dimostrato che la deviazione standard dello spostamento durante la frazione aumenta linearmente con il tempo ed aumenta di 0,8, 1,2, 2,2 mm in un periodo di tempo di 15 minuti (19). Questa è una problematica di cui bisogna tener particolarmente conto per trattamenti altamente conformati, con margini stretti, e con dosi per frazione elevate (trattamenti stereotassici).
- **Movimento tumorale intra-frazione (respiration-induced tumor motion):** il tumore polmonare subisce l'influenza dei movimenti respiratori e cardiaci e

quindi subisce un movimento, più o meno prevedibile, durante la seduta di radioterapia. Le caratteristiche dei movimenti delle strutture toraciche sono state, nel corso degli anni, studiate e analizzate, sia relativamente al movimento respiratorio ciclico nel breve tempo (su una scala di secondi o minuti) sia variazioni più a lungo termine (scale di giorni e settimane). In una precedente revisione (20) gli autori hanno raccolto i dati di “organ motion” della regione toraco-addominale ottenuti da una serie di studi e questi dati sono mostrati nella tabella II.

**TABELLA II.** *Movimenti respiratori delle strutture toraciche.*

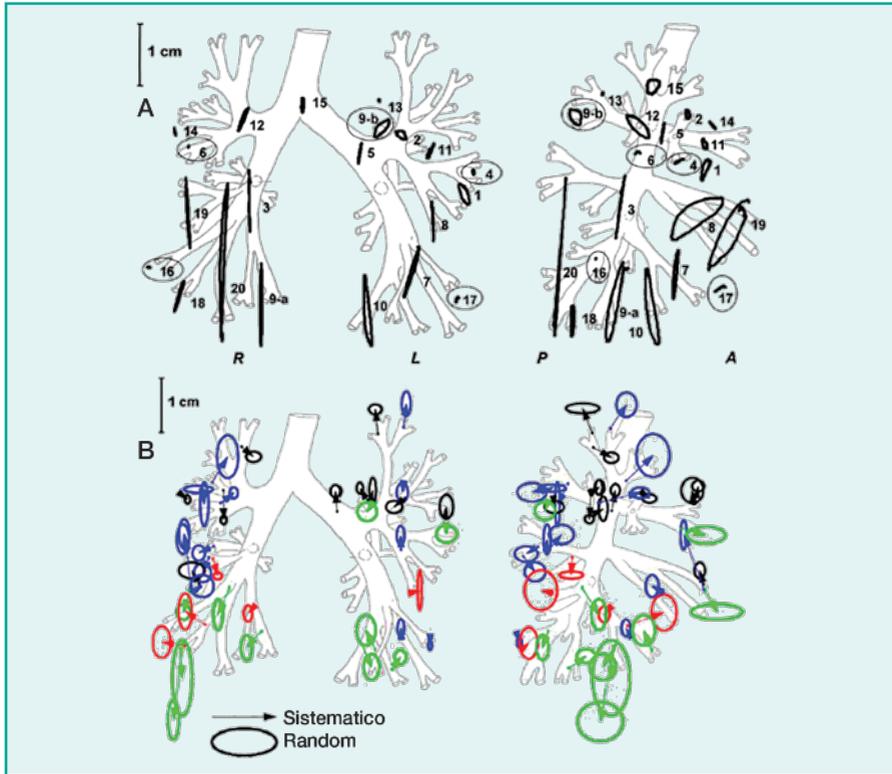
Strutture	Escursioni medie (mm) (range)						N. studi	N. pazienti
	Respiro libero (Deep breathing)			Respirazione profonda				
	SI	AP	ML	SI	AP	ML		
Polmoni	10,3 (1-31,9)	6,4 (0-24,4)	(1-10)	9,3 (0,1-70)	7,8 (0,5-18,8)	4,2 (1,1-17,6)	7	62
Diaframma	14,9 (2,6-38,2)						10	112
Fegato	12,3 (4,9-30,4)	(max 5,2)	(max 4,6)	38 (25-57)			6	59
Parete toracica	7,3 (2-15)	2,3 (0-8)	(5-7)	16 (0,7-37,3)			6	88
Cuore	18,1 (12-25)	2,4					2	20

Nel corso del ciclo respiratorio si evidenziano movimenti in tutte e tre le direzioni ortogonali, movimenti che possono raggiungere anche diversi centimetri, soprattutto nella direzione cranio-caudale.

Per i tumori del polmone, le caratteristiche e la grandezza dei movimenti possono dipendere dalla posizione del tumore, dalla sua dimensione, dalla funzionalità del parenchima polmonare residuo, e dalla fissità del tumore ad alcune strutture quali i corpi vertebrali, il mediastino o la parete toracica. Il fenomeno della isteresi è ben documentato nello studio, spesso citato, di Seppenwoolde (21) ed è mostrato nella figura 2. In questa figura sono rappresentati i movimenti respiratori che possono essere potenzialmente di larga entità, anche di qualche centimetro, in tutte e tre le direzioni ortogonali, soprattutto in direzione cranio-caudale. La figura 2 rappresenta graficamente anche le differenze in posizione tra ispirazione ed espirazione e i percorsi di movimento nelle traiettorie disegnate.

Negli ultimi anni sono stati condotti diversi studi che hanno valutato nel dettaglio le variazioni ciclo-per-ciclo della respirazione e come queste siano cruciali per l'implementazione di tecniche di gestione real-time del movimento respiratorio. Ad esempio Worm et al. (22) hanno valutato una serie di pazienti sottoposti a trattamento radioterapico stereotassico per tumori epatici analizzandone anche

**FIGURA 2.** (a) Proiezioni ortogonali delle traiettorie di 21 tumori sull'asse coronale (a sinistra) o sagittale (a destra). I tumori sono dislocati di una certa posizione, formando una traiettoria nel corso del ciclo respiratorio. (b) Rappresentazione grafica delle variazioni sistematiche e random proiettate sugli assi coronali e sagittali dell'albero bronchiale.



i movimenti respiratori e dimostrando una variabilità ciclo-per-ciclo con una deviazione standard di circa il 20% dell'estensione media del movimento all'interno dell'intero ciclo respiratorio. Inoltre variazioni geometriche relative alla respirazione possono avvenire anche in tempi più lunghi. Questo, ad esempio, è stato quantificato su 56 pazienti con tumori polmonari nello studio di Sonke et al. (12) come evidenziato nella figura 1B, dimostrando che il movimento respiratorio varia di giorno in giorno in riferimento alle strutture circostanti, con una grandezza media delle variazioni di 3,9 mm.

Alla luce di tutte le variazioni geometriche sopra citate, influenzate dal movimento respiratorio, per la radioterapia toracica si rende necessario l'utilizzo di sistemi di imaging che tengano conto del movimento delle strutture sane toraciche e delle lesioni neoplastiche nelle varie fasi con acquisizione delle immagini nelle

diverse fasi con elevati gradi di risoluzione temporale e spaziale. Ci sono essenzialmente due metodi di gestione/compensazione del movimento respiratorio:

- metodo passivo: prevede l'incorporazione dei movimenti respiratori misurati nel corso della pianificazione nei margini del volume di trattamento (concetto di ITV, Mid-ventilation concept, Jet-ventilation-1);
- metodo attivo: gestione del movimento respiratorio sia nella pianificazione che nell'erogazione del trattamento (compressione addominale, gating, breath hold, tracking-1).

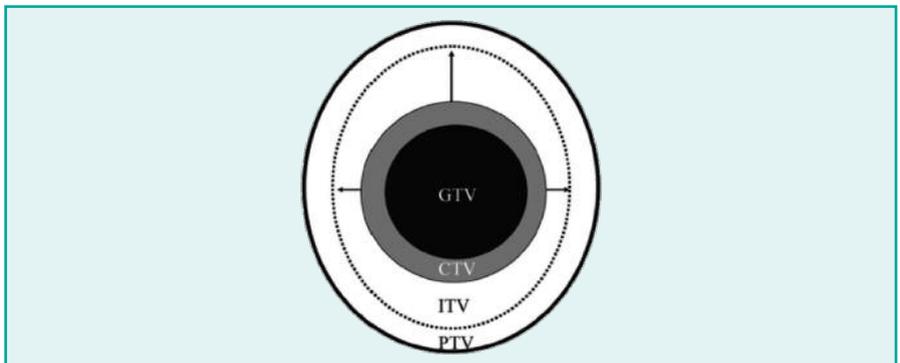
## Metodi passivi di gestione/compensazione del movimento

Concetto di ITV: per pazienti con movimenti respiratori  $< 5$  mm possono essere usati i classici margini per il PTV. Se invece il movimento respiratorio è superiore a 1 cm devono essere presi in considerazione margini personalizzati (23). Nel caso in cui non fosse individuabile un ITV personalizzato dovrebbe essere aggiunto un margine di 1 cm in direzione cranio-caudale e 0,5 cm nelle altre direzioni dello spazio.

Se invece si dispone di un sistema di monitoraggio/compensazione del respiro, i margini varieranno in base al sistema utilizzato:

- **ITV calcolato con CT 4D (4DCT):** identificazione dell'IGTV (Internal Gross Tumor Volume) con vari metodi (descritti successivamente). Nei tumori polmonari primitivi candidati a trattamenti standard (non stereotassici) un ulteriore margine di 5-8 mm deve essere aggiunto per creare il CITV (Clinical Internal Target Volume) che tenga conto dell'estensione microscopica del tumore. Recentemente Jenelle et al. (24) hanno valutato in 44 pazienti sottoposti a radioterapia per tumore polmonare, immobilizzati con il Wing Board, il margine

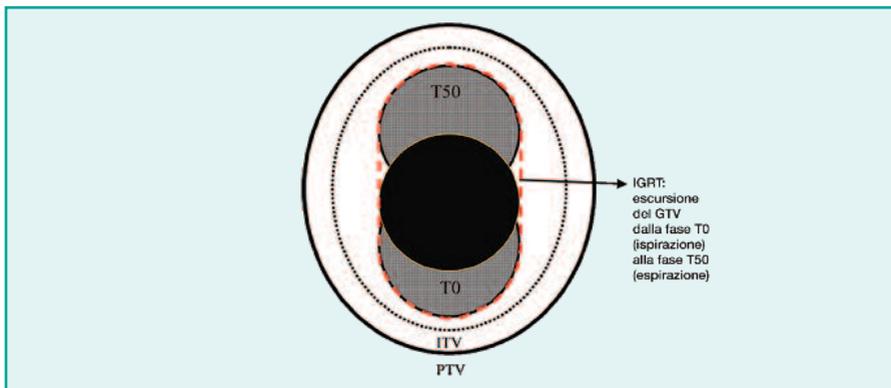
**FIGURA 3.** Calcolo dell'ITV mediante 4DCT.



necessario per il PTV dopo identificazione dell'ITV su 4DCT (eseguendo controlli giornalieri con CBCT). Gli autori hanno evidenziato che margini compresi tra 3 e 5 mm (A/P 4.5 MM, S/I 4.3 MM e L/R 3.4 MM) sono sufficienti (Fig. 3).

- **ITV calcolato su TC di planning con respiro forzato:** se non si dispone della 4DCT, l'ITV può essere ottenuto anche su immagini CT spirale ottenuta con controllo del respiro (all'espiazione massima e all'inspirazione massima). In questa procedura le immagini vengono acquisite tramite l'uso di un protocollo di acquisizione CT temporalmente estesa. In questo protocollo ai pazienti viene richiesto di respirare normalmente e le immagini CT vengono acquisite all'inizio della simulazione. Successivamente le immagini vengono ottenute utilizzando un protocollo di simulazione veloce CT alla fine ispirazione (100% del volume respiratorio) e alla fine espiazione (0% del volume respiratorio). GTV e CTV separati devono essere identificati dal medico sui due set di immagini CT (fine espiazione e fine inspirazione). L'ITV viene quindi generato combinando i volumi ottenuti dai due set di immagini. Se si utilizza questo metodo dovrebbe essere aggiunto un ulteriore margine di 3 mm per tener conto delle incertezze random del movimento e di quelle legate alla registrazione delle immagini (Fig. 4).

**FIGURA 4.** Calcolo dell'ITV su TC di planning.

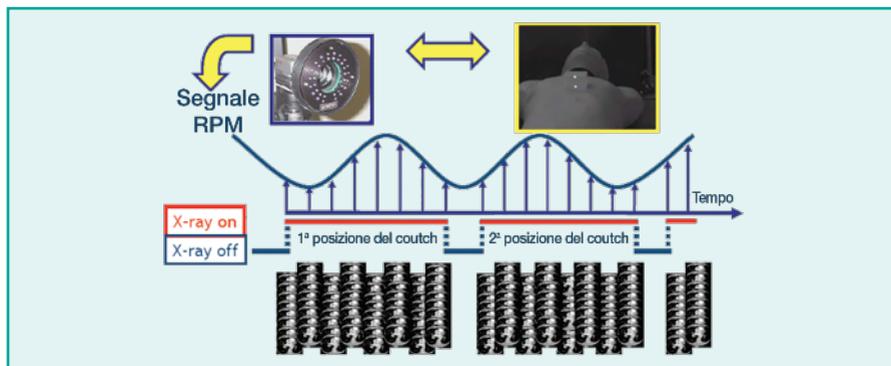


Solitamente l'imaging utile alla pianificazione di un trattamento radioterapico toracico è costituito da una scansione CT eventualmente combinata con una tomografia a emissione di positroni (PET) o anche con una scansione MR. In una scansione CT standard della regione toracica il movimento delle strutture, in scala temporale paragonabile a quella di acquisizione dell'immagine CT, può introdurre degli artefatti nell'immagine CT del paziente e le escursioni della malattia dovute al respiro possono non essere visibili e quantificabili. Con l'obiettivo di minimizzare gli artefatti derivanti dal moto, la scansione 4DCT sta ora diventando

l'imaging standard per la pianificazione del trattamento radioterapico del tumore del polmone, anche perché la 4DCT è in grado di quantificare il movimento della lesione e di consentire l'identificazione di margini individualizzati. Dati di letteratura hanno dimostrato che la 4DCT è il metodo più affidabile per quantificare i movimenti respiratori rispetto alla fluoroscopia (25) o all'uso di più scansioni CT standard (26). Dati di letteratura hanno inoltre mostrato che la personalizzazione dell'ITV aumenta la localizzazione del tumore e potenzialmente diminuisce l'esposizione dei tessuti sani alle radiazioni (27). La scansione 4DCT mostra il movimento respiratorio di tutte le strutture toraciche all'interno della scansione nel corso dei cicli respiratori che avvengono durante il periodo di scansione. A seconda delle specifiche dello Scanner e le impostazioni di scansione, la qualità dell'immagine risultante da tale scansione può variare, ma generalmente le immagini contengono meno artefatti da movimento rispetto a una scansione standard. La qualità e la rappresentatività di una scansione 4DCT dipendono altamente dalla regolarità del respiro del paziente. Più irregolare è il respiro, e più artefatti saranno presenti nella scansione 4DCT (28) e meno rappresentativa per il movimento respiratorio del paziente sarà la scansione. Tuttavia recentemente è stato dimostrato, in uno studio su fantoccio, che anche per un movimento respiratorio altamente irregolare, la 4DCT conduce ad una buona rappresentazione della forma e della traiettoria del movimento rispetto all'imaging convenzionale (29). Tuttavia la scansione 4DCT sarà sempre solo un'immagine del movimento che si svolge in alcuni cicli respiratori in un giorno particolare - cioè una fotografia istantanea del "ciclo respiratorio".

Oggi sono in commercio diversi hardware e software per eseguire la 4DCT, ma il meccanismo alla base prevede l'acquisizione di una scansione TC durante tutto il ciclo respiratorio in modo da creare una traiettoria del ciclo respiratorio all'interno del quale ogni fase respiratoria viene acquisita e salvata indipendentemente. Spesso l'acquisizione delle diverse fasi si basa sul movimento antero-posteriore della gabbia toracica del paziente durante la TC, attraverso l'utilizzo di marker ad infrarossi posizionati sulla regione sternale del paziente. Questi marker ad infrarossi vengono utilizzati come surrogati esterni del movimento interno. La scansione CT viene generalmente acquisita con 10 diverse acquisizioni (un'acquisizione per ogni fase respiratoria) che vengono espresse in termini percentuali (0%, 10%, 20%) rispetto al punto di massima inspirazione o espirazione, laddove la fase 0% è generalmente quella più vicina al punto di massima inalazione e la fase 50% quella più vicina alla massima espirazione (Fig. 4). L'acquisizione di queste scansioni, in correlazione a un preciso punto nel corso del ciclo respiratorio, porta alla creazione di una traiettoria di movimento, le cui caratteristiche fondamentali sono l'ampiezza e la lunghezza. La figura 5 rappresenta graficamente un esempio di processo di acquisizione delle immagini 4DCT.

**FIGURA 5.** Rappresentazione di uno dei sistemi 4DCT disponibili (Varian).



Come precedentemente detto, sarebbe auspicabile un ciclo respiratorio regolare e molti dati di letteratura hanno dimostrato che la formazione del paziente (coaching), attraverso stimoli uditivi o visuali, può aumentare la regolarità del ciclo respiratorio, rendendo più regolari sia l'ampiezza che la lunghezza della traiettoria acquisita (30), anche se si rende necessario poi l'utilizzo del coaching anche durante l'erogazione del trattamento. È stato dimostrato che, con il coaching durante l'acquisizione della 4DCT, si ha un incremento medio del PTV di circa il 10%, ma soprattutto uno spostamento del centro di massa delle lesione rispetto alla 4DCT acquisita senza coaching con una variazione media di circa 3 mm (26). Le immagini acquisite con la 4DCT possono essere utilizzate in modi diversi per identificare l'ITV:

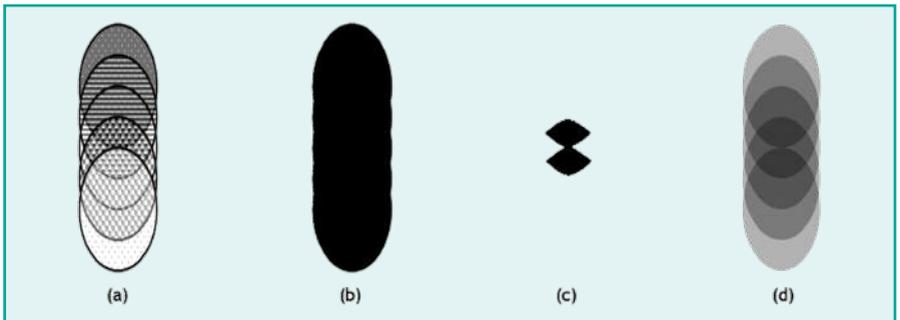
- 1) la prima strada, utilizzata per anni, è di identificare la lesione separatamente su ogni singola fase respiratoria della scansione TC e creare un volume di involuppo finale che racchiuda tutti i target delineati. Questa tecnica tiene certamente conto di tutte le posizioni acquisite dal target nel corso del ciclo respiratorio, ma è suscettibile di una certa variabilità inter e intra-osservatore nella delineazione del target;
- 2) il secondo metodo passa attraverso l'identificazione automatizzata di alcuni parametri, quali il Maximum Intensity Projection (MIP), l'Average Intensity Projection (Ave-IP) e il Minimum Intensity Projection (MinIP), in cui per ogni pixel è assegnato il valore più alto (nel MIP), il valore medio (nell'Ave-IP) o il più basso (nel MinIP) valore di densità dell'immagine di ogni fase del ciclo respiratorio. Per tumori solidi che si muovono in un tessuto a bassa densità come il polmone il MIP è un ottimo parametro rappresentativo della posizione del volume occupato dal tumore in ogni singola fase respiratoria. Il MIP porta certamente all'identificazione dell'intera traiettoria seguita dal tumore nel corso del ciclo respiratorio, ma non tiene conto del tempo di oc-

cupazione di ogni singola posizione da parte del tumore. L'impatto clinico di questo limite non è noto.

Utilizzando questi due approcci l'ITV identificato è quindi considerato il target totale, garantendo un'irradiazione corretta del tumore per tutto il ciclo respiratorio. All'ITV ulteriori margini vengono successivamente aggiunti per ottenere il PTV. Quando, successivamente, vengono acquisite le immagini nella sala di trattamento, è possibile eseguire un matching tra l'ITV identificato sulla 4DCT di pianificazione e il target visibile sulla CBCT (31,32).

La figura 6 rappresenta graficamente la differenza tra queste tecniche (differenti fasi del ciclo respiratorio, MIP, Min-IP, Ave-IP).

**FIGURA 6.** Rappresentazione grafica della diversa ricostruzione di immagini: (a) differenti ovali rappresentano differenti fasi del ciclo respiratorio; (b) MIP: il pixel con più alta densità viene selezionato per il set di immagine; (c) Min-IP: selezionato il pixel con più bassa densità per ogni set di immagine; (d) Ave-IP per il quale viene selezionato il pixel con densità media per ogni fase respiratoria.

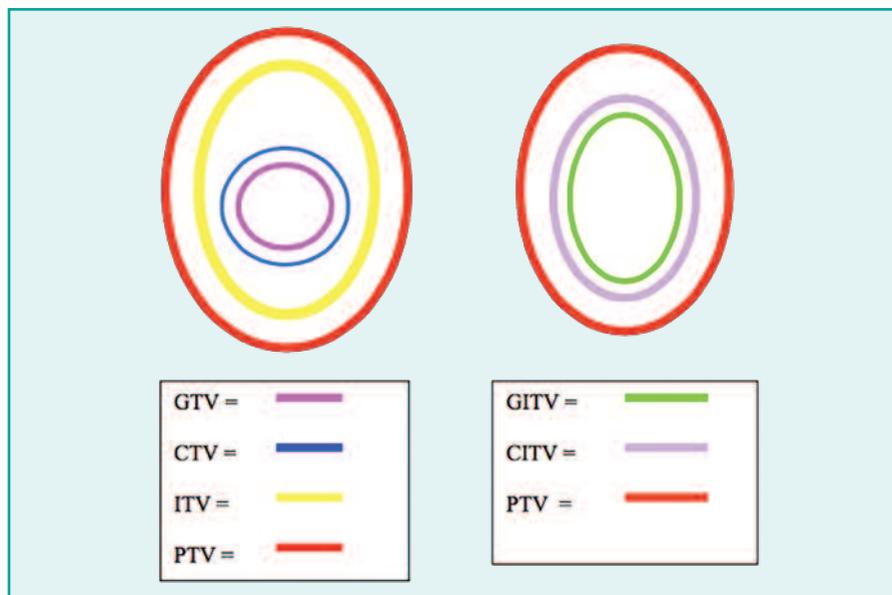


- 3) Il terzo metodo è la **Mid-ventilation**, che rappresenta un determinato percentile delle escursioni massime respiratorie. Questo metodo tiene conto, a differenza del MIP, del tempo in cui il tumore occupa ogni singola posizione del ciclo respiratorio. Nell'approccio "Mid-ventilation" viene analizzata la traiettoria del volume bersaglio sulle immagini 4DCT e la fase in cui il target si trova più vicino alla sua posizione media viene definita fase "Mid-ventilation" (33). Questa fase viene poi utilizzata per la delineazione del target volume e per la pianificazione del trattamento. L'estensione del movimento del target durante la respirazione può essere misurata dalla traiettoria e può essere utilizzata nella definizione del margine applicato al target. In questo approccio è spesso anche sostenuto che il margine da aggiungere per tener conto del movimento della respirazione deve essere calcolato per aggiunta quadratica della variazione della respirazione (34). Questo è in contrasto con l'approccio ITV, dove il margine di respirazione è aggiunto linearmente.

Quale sia il metodo più accurato per la definizione dell'ITV dalle scansioni 4DCT non è noto, nonostante ci siano molti dati pubblicati in letteratura. In ogni caso l'utilizzo della 4DCT per la definizione del target e la valutazione del movimento respiratorio, indipendentemente dal metodo che si utilizza, porta all'identificazione di nuovi volumi di interesse radioterapico:

- GITV (Gross Internal Target Volume) che rappresenta il GTV in tutte le fasi del ciclo respiratorio;
- CITV (Clinical Internal Target Volume) che comprende il CTV in tutte le fasi respiratorie, come mostrato nella figura 7.

**FIGURA 7.** L'immagine a sinistra rappresenta i volumi di interesse radioterapico identificati secondo le indicazioni ICRU 50/62 che sono comunemente usati. L'immagine a destra rappresenta i volumi che andrebbero identificati e usati con l'utilizzo della 4DCT di pianificazione.



Se all'ITV vada poi aggiunto un ulteriore margine di 5 mm a comprendere l'invasione microscopica di malattia per creare il CITV, dipende dal tipo di lesione (primaria/secondaria), dal tipo istologico e dal tipo di trattamento (trattamento radioterapico standard/stereotassico). Al CITV identificato va aggiunto un margine a creare il PTV che tenga conto degli errori di set-up e dell'errore residuo, sia sistematico che random; tale margine è variabile e sono variabili a seconda delle tecniche di imaging che si utilizzano in sala di trattamento. Dal CITV identificato, aggiungendo un numero variabile di mm, si ottiene il PTV atto a compensare eventuali errori di set-up e residui sia sistematici che random. I margini

relativi al set-up possono essere calcolati usando l'equazione di Van Herk e possono variare sulla base del tipo e della frequenza di imaging di controllo del set-up in corso di trattamento (35).

Sebbene la 4DCT fornisca informazioni significative al processo di pianificazione della radioterapia sulla dinamica respiratoria volumetrica, la natura istantanea dell'immagine ottenuta rende ragione del fatto che la 4DCT non possa fornire informazioni sulle variazioni geometriche inter-ciclo o variazioni a più lungo termine (su una scala maggiore rispetto ai secondi). Anche perché è noto che i movimenti della lesione tumorale possono variare da giorno a giorno, da settimana a settimana. La valutazione del movimento respiratorio con la 4DCT di pianificazione è relativa a un periodo di tempo limitato e può essere non rappresentativo di ciò che avviene nel corso di tutte le sedute di radioterapia. Se il movimento medio e l'isteresi identificata con la 4DCT di pianificazione sono più o meno simili alla media dei movimenti che occorrono in corso di terapia, possono verificarsi solo errori random il cui impatto clinico non è noto. Al contrario se durante l'acquisizione della 4DCT di pianificazione il movimento tumorale è molto più grande o molto più piccolo di quello che avviene poi durante il trattamento, con conseguente utilizzo di margini o troppo piccoli o troppo grandi, si crea un errore sistematico che può avere grande impatto clinico sul controllo di malattia o sul rischio di tossicità. Inoltre, poiché il ciclo respiratorio può subire delle modifiche anche importanti rispetto all'imaging di planning (4DCT), al momento dell'erogazione del trattamento, si rende necessario un controllo della riproducibilità della misura del movimento respiratorio. Michalski et al. riportano una riproducibilità del movimento respiratorio dell'87% e suggeriscono di riesaminare il movimento tumorale intrafrazione qualche tempo dopo la 4DCT per evidenziare la piccola proporzione di tumori che, nel corso del trattamento radiante, ha un movimento diverso (36); Bosmans et al. hanno evidenziato una piccola proporzione di cambiamenti nel movimento tumorale durante il trattamento e in solo il 4% dei pazienti questi cambiamenti sono risultati in un aumento dell'internal margin (15). Sonke et al. hanno riportato una variabilità media della forma della traiettoria del tumore che non eccede 1 mm (12). Questi lavori suggeriscono che per la maggior parte dei pazienti è sufficiente ripetere una sola volta la 4DCT dopo quella di pianificazione per valutare la variabilità intra-frazione. Per identificare i pochi pazienti che hanno un errore sistematico può essere eseguito un imaging prima o durante il trattamento radiante. Higgins et al. (37) hanno valutato l'impatto della frequenza dell'Image-Guidance sull'accuratezza del set-up e, quindi, dei margini, dimostrando che una CBCT giornaliera riduce l'errore di set-up in modo significativo e può consentire una riduzione dei margini, con conseguente risparmio dei tessuti sani in pazienti con neoplasia polmonari sottoposti a frazionamento convenzionale. L'uso di CBCT nelle prime 5 sedute di trattamento è risultato subottimale non riuscendo

a correggere l'errore random ed il rischio di errore sistematico nel corso del ciclo di radioterapia. I margini per la correzione degli errori di set-up che gli stessi autori hanno derivato dalla loro analisi sono di 3-4 mm nel caso di IGRT quotidiana e di 5-9 mm in tutti gli altri casi.

La valutazione del movimento respiratorio durante il trattamento e dell'affidabilità/riproducibilità dell'Internal Target individuato alla 4DCT di pianificazione può avvenire, in sala di trattamento, attraverso diversi protocolli di controllo.

- **Fluoroscopia:** può essere utilizzata per la valutazione del movimento respiratorio intra-frazione, anche se non sempre i tumori sono visibili sulle immagini kV. Markers fiduciali possono essere impiantati nel tumore per via percutanea o broncoscopica in modo che sia più attendibile la valutazione del movimento in corso di terapia. L'utilizzo dei marker fiduciali non è molto diffuso a causa del rischio di pneumotorace (38), della difficoltà tecnica di impianto e del possibile rischio di migrazione degli stessi, soprattutto per quelli impiantati per via broncoscopica (39). Il limite della fluoroscopia è quello di fornire immagini bidimensionali.
- **CBCT:** poiché la CBCT viene acquisita nell'arco di diversi cicli respiratori, può dare una fotografia della posizione media del tumore durante l'intero ciclo respiratorio. L'immagine ottenuta con la CBCT ha un'alta densità nella posizione media del tumore, tuttavia ci sono diversi livelli di densità attorno al tumore rappresentativi delle posizioni periferiche occupate dal tumore nelle fasi respiratorie più estreme lungo la traiettoria del ciclo respiratorio (40). Questo è un metodo rapido per valutare che il movimento della lesione tumorale durante radioterapia non differisca molto da quello evidenziato alla 4DCT di pianificazione. La CBCT ottenuta va confrontata con la 4DCT mediata.
- **4D-CBCT:** consente la visualizzazione on-line del movimento tumorale intra-frazione (41). Sonke et al. hanno trovato che, nei tumori polmonari in stadio I, dopo correzione, la variabilità sistematica intrafrazione del movimento è di 1,4, 1,5 e 1,3 mm con errori random di 2,9, 3,1 e 2,0 mm rispettivamente in LL, CC e AP (14). Queste misure confermano che la maggior parte dei pazienti subiscono minime variazioni del movimento tumorale intrafrazione, nonostante la 4D-CBCT offra una notevole opportunità per identificare i pazienti in cui le modifiche possono essere responsabili di geographical miss.

## Metodi attivi di gestione del movimento

La misura degli effetti dei movimenti respiratori è fondamentale per il treatment planning, ma potrebbe non essere sufficiente per il treatment delivery. Esistono alcuni metodi "attivi" di controllo del movimento che potrebbero essere utili in questo setting.

### Compressione addominale

È atta a ridurre i movimenti respiratori sia durante la TC di pianificazione che durante l'esecuzione del trattamento radiante (42,43). La compressione addominale può essere eseguita solo in pazienti fit, che possano sopportare la compressione per un tempo ragionevole. L'impiego di tale metodica trova notevoli limiti nei pazienti con scarsa funzionalità respiratoria e nei pazienti obesi. Per anni è stata utilizzata questa tecnica, anche se recentemente uno studio ha dimostrato che la compressione addominale riduce il movimento respiratorio ma aumenta le variazioni nel movimento tumorale intrafrazione (44). Nonostante la compressione addominale possa portare a una riduzione del volume da irradiare, potrebbe contemporaneamente determinare una riduzione del volume polmonare totale, con un aumento della dose media polmonare e della V20 nel piano di trattamento radioterapico. In ogni caso molti studi hanno dimostrato una riduzione del movimento respiratorio soprattutto in direzione cranio-caudale specialmente per tumori localizzati nei lobi polmonari inferiori.

### Breath-hold (respiro forzato)

Il breath-hold (BH) è una tecnica ben conosciuta e inizialmente utilizzata in diagnostica allo scopo di ottenere delle immagini CT prive di artefatti da movimento respiratorio. Le immagini CT ottenute con questa tecnica hanno una qualità migliore rispetto a quelle ottenute con la 4DCT (29,45). Quando impiegata nella pianificazione del trattamento radioterapico il punto cruciale è la ripetibilità e la riproducibilità del breath-hold che deve mimare la situazione di trattamento con la necessità poi di ottenere immagini con il breath-hold anche nella sala di trattamento (46). Molti pazienti affetti da tumore polmonare, a causa delle comorbidità respiratorie spesso presenti, non sono in grado di eseguire questa metodica e la riproducibilità nei pazienti che riescono a tollerarla è soggetta ad una serie di errori (47). Questo approccio comprende essenzialmente due tecniche: active breathing control (48) e deep inspiration breath-hold (DIBH; 49). La DIBH prevede che il paziente mantenga lo stesso livello d'inspirazione forzata durante le fasi di simulazione e di trattamento. L'obiettivo è quello di garantire che l'erogazione delle radiazioni avvenga solo in concomitanza di una specifica manovra e fase respiratoria. Un esempio di sistema DIBH è rappresentato dal Sistema Active Breathing Coordinator, il quale arresta automaticamente la respirazione al momento opportuno, rendendo la sospensione del respiro più riproducibile. Con entrambe le tecniche l'erogazione del fascio di radiazioni è attiva solo quando il respiro è trattenuto, quando l'escursione respiratoria si riduce a volumi fissi <5 mm (piuttosto che 10-15 mm). Sono tecniche adatte a pazienti complianti, in grado di trattenere

il respiro per almeno 15 secondi. Con queste tecniche il margine aggiunto al CTV per creare il PTV può essere di 5 mm per tener conto delle incertezze e variabilità del respiro.

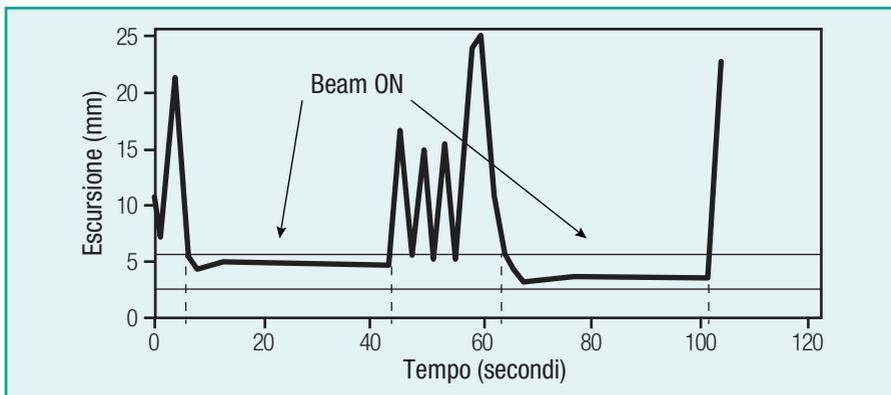
Molti studi hanno mostrato una significativa riduzione del movimento respiratorio in tutte le direzioni quando si utilizza una tecnica di breath-hold, con un aumento della riproducibilità della posizione del tumore: 93% con BH vs 74% a respiro libero (50).

Indipendentemente dai sistemi utilizzati per monitorare il respiro (sistemi di tracking ottici, CBCT, spirometri), le tecniche di breath hold hanno dimostrato un'aumentata riproducibilità con il feedback visuale (50,51), con una riduzione statisticamente significativa dello spostamento 3D complessivo di circa 1 mm (da  $3,2 \pm 1,1$  mm a  $2,2 \pm 0,8$  mm; 51) e un aumento della riproducibilità da  $74,5 \pm 17,1\%$  a  $93 \pm 4,4\%$  (50). Questi valori di riproducibilità della posizione media del tumore sono estremamente consistenti tra i vari studi e si aggirano su valori pari a 0,5-1,3 mm, 1,0-1,5 mm, 1,3-1,2 mm per le direzioni rispettivamente LL, AP e CC (51-53). Una maggiore riproducibilità sia intra che inter-frazione è stata evidenziata utilizzando la fase di fine espirazione piuttosto che quella di fine inspirazione (47).

Purtroppo, anche questa tecnica è caratterizzata da alcuni limiti:

- non tutti i pazienti tollerano il breath-hold (55);
- deve essere volta molta attenzione all'identificazione della fase che si sceglie per aumentare il più possibile la riproducibilità intra e inter-frazione della tecnica: Kimura et al. (47) hanno mostrato una maggiore riproducibilità nella fase di espirazione piuttosto che in quella di fine inspirazione, anche se la fase di

**FIGURA 8.** *Respiro controllato con erogazione delle radiazioni solo durante il breath-hold. La linea orizzontale rappresenta il limite entro cui il fascio di radiazioni deve essere attivo. Le linee verticali i punti nel tempo a cui i fasci di radiazioni passano da on ad off.*



fine inspirazione appare più vantaggiosa dal punto di vista dosimetrico con un miglioramento del DVH polmonare (56).

Tenuto conto di questi limiti, la riproducibilità appare comunque molto alta con degli spostamenti medi del tumore rispetto al pianificato pari a 0,5-1,3 mm, 1,0-1,5 mm e 1,3-2 mm nelle direzioni LL, AP e CC rispettivamente. Alcuni autori consigliano comunque di utilizzare un margine aggiuntivo di 5 mm all'ITV per tener conto della variabilità residua (57).

Nel corso del trattamento il fascio di radiazioni sarà attivato solo quando il segnale di escursione del respiro sarà all'interno dei limiti predefiniti a priori (Fig. 8).

### Gating

Il gating respiratorio è una tecnica che consente di sincronizzare l'acquisizione delle immagini TC per la pianificazione del trattamento radioterapico e il trattamento con una determinata fase del ciclo respiratorio al fine di ridurre, o eliminare, gli artefatti creati da tali movimenti fisiologici e di ridurre eventualmente i margini necessari per tener conto delle escursioni della malattia dovute al movimento respiratorio. Questo approccio può essere proposto ai pazienti che non sono in grado di trattenere il respiro, in quanto viene chiesto ai pazienti di respirare normalmente durante l'erogazione del trattamento.

Sia il gating che il tumor tracking necessitano di marker interni o surrogati esterni per monitorare e tracciare il movimento respiratorio. Come ci si può attendere i marker interni mostrano una superiorità in termini di riproducibilità del movimento del tumore rispetto ai surrogati esterni (20).

Quando il movimento respiratorio è irregolare la correlazione tra target e i surrogati esterni può cambiare durante l'erogazione del trattamento ed è quindi necessario un monitoraggio durante la seduta di trattamento.

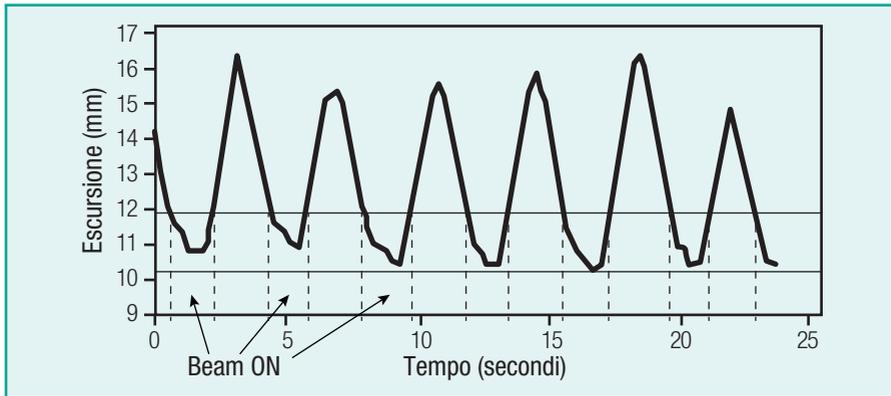
Ci sono molti sistemi in commercio, ma tutti sono accumulati dal fatto che l'erogazione del trattamento è sincronizzata al movimento respiratorio monitorato attraverso dei fiducial posizionati sul torace o l'addome dei pazienti.

Il fascio di radiazioni può essere attivato in una fase respiratoria precisa. Generalmente viene scelta la fase di fine espirazione perché è la fase respiratoria più lunga. Questo approccio sembra portare a un maggior guadagno del tessuto polmonare sano in pazienti con volumi tumorali  $<100 \text{ cm}^3$  (di solito  $<5 \text{ cm}$  di diametro) e con movimento respiratorio  $>1 \text{ cm}$  (tumori localizzati ai lobi inferiori che si muovono maggiormente rispetto a quelli localizzati ai lobi superiori).

L'affidabilità di questo sistema dipende dalla regolarità del respiro del paziente. Un margine di 5 mm è comunque consigliato per creare il PTV per tener conto delle incertezze di localizzazione quotidiana del tumore (58).

Per eseguire il gating respiratorio è necessaria l'acquisizione di una 4DCT a respiro libero. Il monitoraggio della respirazione nel corso della 4DCT e del tratta-

**FIGURA 9.** Gating a respiro libero con erogazione delle radiazioni solo in determinate fasi. La linea orizzontale rappresenta il limite entro cui il fascio di radiazioni deve essere attivo. Le linee verticali i punti nel tempo a cui i fasci di radiazioni passano da on a off.



mento più spesso utilizza dei surrogati del movimento respiratorio effettivo e quindi del movimento del volume bersaglio, come ad esempio marker ottici cutanei o sensori di pressione. È necessario identificare la cosiddetta “fase di gating”, durante la quale erogare il trattamento radiante (Fig. 9).

Per il gating respiratorio l’image guidance è di fondamentale importanza, come dimostrato da Korreman et al. (59). È necessario un dispositivo di sorveglianza della respirazione che emetta segnali di trigger e ci sono molti sistemi commerciali disponibili sul mercato per questo.

Questo è dovuto alla importante variabilità dei movimenti respiratori e all’impossibilità di prevederne le escursioni. La corrispondenza tra il movimento respiratorio misurato con dei markers esterni surrogati e il movimento respiratorio del target potrebbe cambiare notevolmente, perciò quando vengono utilizzati dei surrogati esterni per il monitoraggio del movimento, la corrispondenza tra il movimento del marker surrogato e del target deve essere precedentemente stabilita e verificata regolarmente, non solo tra una frazione e l’altra ma anche all’interno della stessa frazione di radioterapia. Se questo non può essere fatto, si rischiano geographical miss, con importanti sottodosaggi del target (59). L’image guidance appropriata per questi scopi include la 4D-CBCT, la fluoroscopia respiratoria o radiografie ripetute ed elaborate da software atti a stabilire una quantificazione della posizione del target nelle immagini. Per eseguire un piano di cura per il gating respiratorio, può essere selezionata la fase di planning della 4DCT più appropriata per il gating; i parametri per la scelta della fase di gating dovranno includere la stabilità, il tempo trascorso nella fase scelta o la vicinanza agli organi a rischio. Per l’alta stabilità e la grande frazione di tempo trascorso nella finestra

del gating, la fase di fine espirazione potrebbe essere la fase migliore da scegliere. Dall'altra parte considerazioni dosimetriche relative agli organi a rischio possono, in alcuni casi, obbligare la scelta alla fase di inspirazione (54).

Il sistema del breath-hold è, per molti aspetti, più semplice del gating respiratorio, anche se usa gli stessi principi di accensione e spegnimento del fascio sulla base della posizione del target. Il rilevamento continuo del movimento respiratorio, così come la potenziale perdita di correlazione consistente con il movimento monitorato dei surrogati, non sono problemi anche se la posizione del target deve essere verificata anche durante il breath-hold (47,60). Per aumentare la stabilità delle procedure di breath-hold, l'Active Breathing Coordinator (Elekta AB) usa una combinazione di sistemi di valvole che interrompe il flusso d'aria e una guida visuale per il paziente (61). Come per il respiro libero, anche con il breath-hold la fase più stabile è senza dubbio l'espirazione piuttosto che l'inspirazione, ma la scelta di utilizzare l'una o l'altra dovrà tenere conto anche delle problematiche dosimetriche di vicinanza del target agli organi a rischio.

Per entrambe le tecniche di controllo del respiro, sia a respiro libero che con il breath-hold, è stato dimostrato che la riproducibilità e la stabilità della fase possono essere migliorate utilizzando delle tecniche di formazione del paziente, sia attraverso guide audio che guide visuali (62,63).

Guckenberger e colleghi hanno mostrato che nonostante il gating sia efficace nel ridurre la mobilità del tumore all'interno della finestra di trattamento (margini di 3 mm per comprendere il movimento residuo tumorale per il gating alla fase di fine espirazione e un 37,5% di finestra di gating) il potenziale nel ridurre i margini ha una rilevanza clinica molto limitata nei trattamenti stereotassici polmonari (64). Per la maggior parte dei pazienti (con movimenti respiratori di ampiezza <15 mm), piccoli margini sono sufficienti per compensare i movimenti del tumore indotto dai movimenti respiratori. L'irradiazione a respiro libero in questi pazienti è preferibile considerando anche l'incremento della complessità dei piani di cura eseguiti con gating e del tempo totale di trattamento.

### Tracking

L'ultima soluzione per la gestione del movimento respiratorio durante il trattamento radioterapico è il tracking respiratorio, che ha l'obiettivo di seguire il target nel corso del suo movimento tenendo il fascio di irradiazione sempre attivo. La tecnica del Tumor Tracking consiste nel sincronizzare l'apertura del fascio di radiazioni ottenuta mediante un multileaf dinamico con il movimento del tumore indotto dalla respirazione.

Come per il gating, anche per il tracking è necessario avere dei markers interni o surrogati esterni per monitorare e tracciare il movimento respiratorio. Come ci si può attendere, i markers interni mostrano una superiorità in termini di ripro-

ducibilità del movimento del tumore rispetto ai surrogati esterni (65). Quando il movimento respiratorio è irregolare la correlazione tra target e surrogati esterni può cambiare durante l'erogazione del trattamento ed è, quindi, necessario un monitoraggio durante la seduta di trattamento. Ci sono diversi sistemi per il tracking respiratorio sul mercato.

Sin dal suo sviluppo nel 2002, il sistema Synchrony per Cyberknife® è stato ampiamente utilizzato in clinica e molti lavori sono stati pubblicati (66-68). Il braccio robotico Cyberknife è programmato per spostarsi in sincronia con il ciclo respiratorio, in una traiettoria che segue il moto 3D del bersaglio. Il movimento del target non è monitorato direttamente ma, prima che il trattamento venga avviato, una sequenza di immagini radiografiche ortogonali viene registrata e il movimento del target è ricavato in tutte e tre dimensioni. Allo stesso tempo viene stabilito un modello di correlazione matematica tra il moto del target e il moto di una serie di marcatori ottici esterni sulla superficie del paziente. Durante il fascio il moto dei marcatori ottici esterni viene monitorato e il modello di correlazione viene utilizzato per dirigere dinamicamente il fascio sul target. Sono acquisite immagini radiografiche intermittenti durante tutta l'irradiazione, per fornire la verifica della posizione del target ed aggiornare il modello di correlazione.

Il nuovo sistema di tracking Vero® è in uso clinico in poche strutture (solo due esperienze sono state riportate in letteratura (69,70)). La macchina è molto diversa dal CyberKnife (presenta una testata di trattamento montata su un ring), ma i principi del monitoraggio e del tracking sono molto simili a quelli del CyberKnife descritto sopra. I markers ottici esterni vengono posti sulla superficie del paziente e le sequenze di imaging fluoroscopico ortogonale sono inizialmente utilizzate per stabilire un modello matematico di correlazione tra il movimento dei marcatori esterni e il target. Durante l'erogazione del fascio viene monitorato il movimento dei marcatori esterni e il modello di correlazione viene utilizzato per dirigere il raggio dinamicamente. Durante la somministrazione del fascio le immagini radiografiche ortogonali vengono acquisite regolarmente e utilizzate dopo la seduta per valutare la necessità di un replanning.

Un collimatore dinamico multi-lamellare (MLC), montato su un classico acceleratore e in grado di eseguire tracking, è stato recentemente utilizzato su paziente (sebbene non su lesioni polmonari ma su neoplasia prostatica). Un sistema simile ma per le lesioni polmonari è ancora in corso di sviluppo (71-73). Nel tracking con MLC il MLC è programmato per muoversi in accordo al movimento del target, durante la respirazione dando diverse forme al fascio di irradiazione.

Per quanto riguarda questa tecnica di tracking non esistono protocolli specifici di image guidance e i problemi di sviluppo sono principalmente relativi al posizionamento dei collimatori.

Tecniche di image guidance disponibili nella sala di trattamento possono essere

utilizzati nel processo di monitoraggio del movimento in vari modi. Il linac standard non ha potenzialità radiografiche di imaging ortogonale, come il CyberKnife e le macchine Vero, ma alcune sale di trattamento possono avere installate ulteriori apparecchiature radiografiche di imaging, come il sistema a raggi X BrainLab ExacTrac (BrainLab). Il monitoraggio del respiro, ad esempio, con un sistema di rilevamento ottico può in aggiunta essere disponibile nella sala di trattamento. Diverse alternative di monitoraggio, diretto o indiretto, e di verifica della posizione del target sono in corso di studio per l'implementazione del tracking con MLC (74-80,20,54,59). La pianificazione del trattamento per il tracking respiratorio può essere eseguita per tutte le fasi della 4DCT, per un piano di cure ottimizzato in 4D (81), oppure su singola fase, per un piano di cura statico, che può essere somministrato in accordo al movimento respiratorio.

Indipendentemente dalle soluzioni commerciali e tecniche, l'approccio durante il trattamento è quello di utilizzare surrogati esterni per consentire il monitoraggio, mentre si verifica a tempi regolari, tramite l'acquisizione di immagini fluoroscopiche, la validità del modello di correlazione per aggiornare il modello di correlazione se necessario. Il respiro irregolare e gli spostamenti rispetto al basale possono rendere la relazione tra marcatori interni ed esterni instabile, riducendo così la precisione del tracking. Per movimenti respiratori di ampiezza fino a 2 cm, l'errore residuo intrafrazione, dopo la correzione del modello di correlazione ogni 1-6 min., è inferiore a 2,5 mm e tende ad aumentare con l'ampiezza di movimento (19).

Molti studi, inoltre, hanno identificato delle latenze del sistema di trattamento, che possono coinvolgere uno o più degli step del trattamento, dall'acquisizione al processamento delle immagini, alla comunicazione tra i sistemi, fino al sistema di controllo. Queste latenze possono essere fonte ulteriore di errore residuo nel processo di tracking (82). È stato dimostrato, infatti, che riducendo il tempo di risposta si aumenta l'accuratezza del sistema (83). Con la compensazione del ritardo di sistema, l'errore di residuo è sempre ridotto (82-84). Il guadagno maggiore nella precisione del trattamento viene osservato quando si corregge il ritardo di sistema per sistemi con latenze di 200 ms o maggiori e per sistemi con velocità di imaging di 10 Hz o meno (82).

Il rumore del segnale usato per determinare la posizione del tumore è un'ulteriore fonte di incertezza, che può deteriorare le prestazioni del modello di correlazione e provocare una peggiore precisione del targeting. Per i diversi sistemi di monitoraggio disponibili sul mercato sono stati descritti diversi metodi per ridurre il livello di rumore e si sono dimostrati tutti utili nel migliorare la qualità della previsione del movimento del target (85).

Altra fonte di errore residuo può essere la deformazione del target nel corso del trattamento radiante. Infatti il piano di cure viene creato su una rappresentazione statica dell'anatomia, che può però cambiare nel corso del trattamento. Gli effetti

dosimetrici di tale deformazione anatomica sono stati analizzati in due studi (86,87). Il primo studio, basato su soli tre pazienti, non ha dimostrato un'importanza clinica rilevante della deformazione anatomica, mentre il secondo studio conclude che gli effetti dosimetrici della deformazione non devono essere ignorati. Lu e colleghi (87), infatti, concludono che per lesioni polmonari solitarie l'effetto di un'eventuale deformazione anatomica può e deve essere compensata con un margine addizionale di 3 mm. Hanno anche rilevato che l'effetto della deformazione è dovuto principalmente alla perdita geometrica risultante dalla modifica della forma del target dal beam's eye view ed, in misura minore, dalle modifiche del profilo corporeo. Inoltre, quando si parla di tracking, è necessario valutare la stabilità dei markers interni, quando utilizzati per il monitoring della posizione del target. Alcuni studi hanno dimostrato che i markers fiduciali sono stabili all'interno della lesione per almeno 2-4 settimane dall'inizio della radioterapia (88,89); pertanto la migrazione dei fiducials non rappresenta un problema per i trattamenti stereotassici, ma bisogna tenerne conto per trattamenti più lunghi. Alcuni studi hanno mostrato la fattibilità di tecniche di tracking "markerless", cioè che non prevedono l'utilizzo di fiducials, utilizzando immagini EPID acquisite in corso di trattamento per seguire direttamente il target, attraverso l'identificazione diretta della malattia (90) o altri surrogati anatomici interni, come la carena (91,92) o il diaframma (93,94). L'uso di EPID per la localizzazione del target ha delle limitazioni dovute al fatto che non tutti i tumori sono chiaramente visibili nelle immagini portal. Richter et al. hanno concluso che il tracking markerless è fattibile in solo il 45% dei casi (90).

Il diaframma potrebbe essere un buon surrogato interno per descrivere il movimento di una lesione, almeno per qualche paziente (93). Gli inconvenienti dell'utilizzo del diaframma per la previsione della posizione tumorale includono:

- 1) movimento ampio e rapido del diaframma rispetto ad altre strutture, rendendolo più suscettibile agli artefatti di imaging;
- 2) il fatto che il movimento del diaframma può anche essere influenzato da movimenti non legati all'attività respiratoria (92);
- 3) il fatto che il movimento del diaframma può essere monitorato solo in direzione cranio-caudale. Nello studio di Rit e colleghi l'algoritmo per l'estrazione automatica della posizione della cupola diaframma fallisce nel 28% dei pazienti (94). Per quanto riguarda l'utilizzo della carena come surrogato anatomico per tracciare il movimento del tumore, un'analisi preliminare del VU University Medical Center di Amsterdam ha mostrato una buona correlazione tra la posizione cranio-caudale della carena e il volume polmonare totale (91). In un'analisi successiva è stata studiata la correlazione tra la posizione della carena e quella del diaframma (95). Nonostante la carena sembri più affidabile del diaframma per monitorare il movimento del target, usando la carena in un modello di previsione della posizione

del tumore, ci sono ancora molti errori predittivi, probabilmente a causa della differenza dei cambiamenti basali tra la carena e la posizione tumorale.

Un problema che accomuna tutte le tecniche di controllo del respiro, dal breath hold, al gating, al tracking, sono i possibili shifts intrafrazione rispetto al baseline. Zhao e colleghi hanno analizzato i dati di movimento real-time sia attraverso marker esterni sia attraverso la visualizzazione diretta del tumore in 51 pazienti trattati con SRT attraverso Cyberknife: hanno evidenziato un aumento dello shift rispetto al baseline direttamente proporzionale alla durata del trattamento, con spostamenti fino a 6 mm quando la durata del trattamento eccede i 30 minuti (96).

### Strategie decisionali per la gestione del movimento

È ancora dibattuta la migliore strategia di controllo del respiro e per quali pazienti. Non esistono linee guida o raccomandazioni relative all'utilizzo di tecniche per il monitoraggio e la gestione dei movimenti respiratori e la comunità scientifica radioterapica è piuttosto divisa tra le varie possibilità tecnologiche offerte.

È stato dimostrato che il movimento mediano di un tumore del polmone si aggira attorno ai 5 mm e solo il 20% circa dei pazienti con neoplasia polmonare ha movimenti respiratori della portata maggiore di 1 cm (33,97,98). Per movimenti respiratori di entità <13 mm, il gating respiratorio o il tracking possono ridurre i margini del campo di trattamento di circa 2 mm, rispetto a un approccio di ventilazione media (midventilation) (98). Gli effetti della gestione del movimento respiratorio sui margini dei volumi di trattamento sono abbastanza ridotti generalmente per i tumori polmonari, poiché c'è anche una componente di natura casuale nelle incertezze della posizione di un target polmonare e soprattutto a causa della penombra diffusa al tessuto polmonare a bassa densità.

Un'analisi di cost-efficacy per la scelta della tecnica di gestione del movimento respiratorio basata sull'analisi della portata del movimento respiratorio implica che pochi pazienti sarebbero candidati al gating respiratorio o al tracking. Tuttavia un ulteriore parametro da considerare nel processo decisionale è la vicinanza del target agli organi a rischio. La dose agli organi a rischio è molto variabile da caso a caso e non ci sono parametri di semplice standardizzazione che possono predeterminare l'eleggibilità di un determinato paziente a tecniche di controllo del respiro. Il calcolo della dose agli organi sani è facilmente eseguibile su un piano di cura con gating respiratorio o con tecniche di respirazione forzata (per i quali il calcolo può essere eseguito anche su una sola fase di respirazione). Per tecniche di tracking, il calcolo della dose dovrebbe essere realmente eseguito su tutte le fasi del respiro e sommati, ma i sistemi di pianificazione non hanno in pieno quella capacità. La vicinanza al target di organi a rischio può essere un parametro da considerare per utilizzare il gating respiratorio o il tracking, ma ogni caso necessita di una valutazione individuale.

La regolarità del ciclo respiratorio correla con la fattibilità di un gating/tracking e deve necessariamente rappresentare un parametro da considerare nella valutazione dell'eleggibilità di un trattamento con gestione del movimento respiratorio. Il successo delle tecniche di gating e di tracking respiratorio dipende dalla capacità del paziente di mantenere un ciclo respiratorio regolare e riproducibile. Più è irregolare e irriproducibile il respiro di un paziente, più è probabile che il gating o il tracking respiratorio sia impraticabile, a causa, per esempio, della mancata corrispondenza tra il movimento del target e i markers radiopachi esterni usati per guidare i fasci di radiazioni.

Anche per questo non esiste un parametro facilmente quantificabile per valutare l'adeguatezza della regolarità della respirazione. L'educazione e la formazione con tecniche di respirazione può aumentare la regolarità del respiro in molti pazienti (99,100).

Tecniche di gestione del movimento che non implicano interferenze legate alla somministrazione del fascio includono una scansione 4D per la pianificazione del trattamento e la correlazione respiratoria nella sala di trattamento per la localizzazione e la verifica della posizione di trattamento. La pianificazione del trattamento deve essere sempre eseguita, nel caso di tumori polmonari, su imaging che tenga conto del movimento respiratorio (4DCT) che è in grado di fornire informazioni sull'estensione del movimento respiratorio e la vicinanza del target ad organi a rischio, di cui si deve tener conto per scegliere le tecniche di gestione del movimento. Inoltre la 4DCT è meno soggetta ad artefatti di immagine e consente, quindi, una delimitazione più precisa del target. L'imaging nella sala di trattamento dovrebbe prevedere anche, come impostazione predefinita, l'inclusione di informazioni respiratorie per il set-up pre-trattamento, poiché è stato dimostrato che questo può portare a un potenziale aumento dell'accuratezza, consentendo quindi anche una riduzione dei margini dei campi di trattamento (54,97,101).

Poiché le tecniche di gating e tracking aumentano notevolmente la complessità e il tempo totale dei trattamenti, bisognerebbe identificare i pazienti che beneficiano davvero di tali approcci. Engelsman e colleghi (102) hanno analizzato i dati di 40 pazienti trattati con radiocirurgia con tracking real time e hanno evidenziato che solo per movimenti tumorali >10 mm (dell'ordine di 20-30 mm), il controllo del movimento respiratorio con breath hold, gating o tracking, durante la seduta di radioterapia, può consentire una riduzione sostanziale dei margini di circa 7 e 12 mm. Non sono stati evidenziati vantaggi dosimetrici per pazienti con movimenti respiratori fino a 10 mm.

### Protocolli clinici

Un buon esempio di uso clinico di routine di tecniche di image guidance e gestione del movimento respiratorio per i tumori polmonari trattati con radio-

terapia a intento curativo può essere evinto dalle raccomandazioni ufficiali danesi del 2014 realizzate dal gruppo oncologico danese sulle neoplasie polmonari (103). Queste raccomandazioni consigliano l'esecuzione della 4DCT nella pianificazione del trattamento radioterapico per la valutazione del movimento respiratorio. Sulla 4DCT può essere usato sia l'approccio di ventilazione media (Mid-ventilation) sia dell'ITV (o simili) per definire i margini atti a comprendere i movimenti respiratori. Inoltre confermano che la 4DCT può aumentare la correttezza nella delineazione del target, sia per quanto riguarda la forma che le dimensioni, riducendo gli artefatti da movimento. Per l'erogazione del trattamento è consigliato un imaging giornaliero per valutare l'adeguatezza del margine CTV-PTV. Non vengono date raccomandazioni specifiche per la scelta dell'imaging da utilizzare (2D, 3D o 4D) nè vengono definiti livelli di azione, ma è implicito che il margine CTV-PTV deve essere adeguato ad ogni singola tecnica scelta, situazione e protocollo clinico. In letteratura sono presenti linee guida e raccomandazioni per il calcolo dei margini (104-110).

Nelle linee guida danesi non ci sono raccomandazioni relative al gating respiratorio, al breath-hold o al tracking respiratorio. Nessuna di queste tecniche è utilizzata di routine nella pratica clinica, nonostante possa essere applicata a molte situazioni cliniche, soprattutto nei casi in cui la dose di prescrizione al target non sia erogabile senza una riduzione dei margini o è richiesto un maggior risparmio degli OARs.

L'utilizzo clinico della 4D-CBCT per l'imaging giornaliero di set-up è stato riportato soprattutto per trattamenti stereotassici di tumori polmonari in stadio I presso il Cancer Institute Olandese da Sonke et al. (111). I pazienti in questo studio sono stati sottoposti a 4DCT di planning usando il l'approccio Mid-ventilation. I margini individuali per il PTV sono stati calcolati sulla base dell'entità individuale dei movimenti respiratori. Ad ogni seduta di trattamento la 4D-CBCT è stata utilizzata per confrontare e fare il matching della posizione del target identificato sulla scansione 4DCT di planning e della posizione media del target nella sala di trattamento, ad ogni seduta. Non è stata utilizzata alcuna tecnica di gestione di movimento nel corso dell'erogazione del trattamento, tranne che per l'individuazione personalizzata dei margini basata sulla 4DCT di planning. Questo studio ha evidenziato una riduzione significativa dei margini rispetto a ciò che sarebbe stato necessario usare senza 4DCT. In un articolo successivo di Peulen et al. (112) hanno riportato, con questo protocollo di stereotassi polmonare, un tasso di controllo locale del 98% ed una sopravvivenza complessiva del 67% a 2 anni.

L'uso clinico del tracking per i tumori polmonari è stato riportato utilizzando sia i sistemi CyberKnife (113,114) che i sistemi Vero (69,70). Il sistema di tracking

con Cyberknife è in uso clinico dal 2005 e risultati clinici sono stati già ampiamente riportati in letteratura per quanto riguarda il trattamento dei tumori polmonari. In questi studi è stato utilizzato un imaging di planning 3D e i campi di trattamento rigidamente traslati in accordo al movimento monitorato, ottenendo un controllo locale a 2 anni del 96% e una sopravvivenza globale a 2 anni del 62%. Invece l'uso clinico del sistema Vero è più recente e i risultati clinici non sono ancora disponibili.

## Definizione del PTV

Il PTV nel trattamento radioterapico dei tumori del polmone deve tenere conto sia degli errori giornalieri di set-up sia degli errori dovuti al movimento respiratorio (organ motion).

I margini necessari per controllare gli errori di set-up variano a seconda del sistema di immobilizzazione che si utilizza e delle tecniche/frequenza di imaging di controllo che si effettuano, quindi variano da centro a centro e dovrebbero essere calcolati in modo individuale e personalizzato. Quando i pazienti vengono immobilizzati, ad esempio con cuscino personalizzato e Wing-board, un'espansione di 7 mm in tutte le direzioni può comprendere il 95% delle incertezze giornaliere di set-up, se non viene eseguito un controllo giornaliero del set-up. Se il set-up viene controllato giornalmente con ad esempio immagini kV, i margini per il PTV possono essere ridotti a 5 mm. L'uso giornaliero, invece, della CBCT può portare ad una riduzione delle incertezze legate al set-up al di sotto dei 3 mm.

Con un imaging giornaliero quasi si annullano gli errori di set-up sistematici e random interfrazione rispetto al baseline (shift del tumore rispetto all'anatomia ossea) se il match viene eseguito sulla malattia e non sui reperi ossei (necessità di imaging moderno, NO EPID). Se il match viene eseguito sui reperi ossei persistono entrambi gli errori interfrazione (16). Un esempio di errore residuo interfrazione (movimento del tumore rispetto all'anatomia ossea) è riportato nella tabella che segue (Tab. III).

**TABELLA III.** *Variazione interfrazione del baseline (movimento del tumore rispetto all'anatomia ossea) in termini di media (GM) errore sistematico ( $\Sigma$ ) ed errore random ( $\sigma$ ).*

	Sinistra-destra (mm)	Craniocaudale (mm)	Anteroposteriore (mm)
GM	0,3	0,1	-2,2
$\Sigma$	1,8	2,9	3,0
$\sigma$	1,1	1,5	2,0

**TABELLA IV.** Variazione intrafrazione di tumore, anatomia ossea, baseline in termini di media (GM) errore sistematico ( $\Sigma$ ) ed errore random ( $\sigma$ ).

	Sinistra-destra (mm)	Craniocaudale (mm)	Anteroposteriore (mm)
Tumore			
GM	0,0	1,0	-0,9
$\Sigma$	1,2	1,2	1,8
$\sigma$	1,3	1,5	1,8
Osso			
GM	0,0	0,4	-0,3
$\Sigma$	1,0	0,8	1,1
$\sigma$	1,3	1,0	1,1
Basale			
GM	0,0	0,6	-0,6
$\Sigma$	0,6	1,0	1,4
$\sigma$	0,7	1,1	1,5

Con l'imaging giornaliero, assodata la gestione dei movimenti respiratori, persistono errori residui di allineamento, la cui entità varia a seconda che si esegua un match sui reperi ossei (maggiori) o sul tumore (minori) (Tab. IV).

Riassumendo (Tab. V), nei casi di ITV-based treatment planning per NSCLC localmente avanzato, margini tipici per la creazione del PTV sono dell'ordine di 5-10 mm nel caso IGRT durante il trattamento (110).

In assenza di metodi di compensazione del movimento o di IGRT quotidiana, i margini dovrebbero essere maggiori (10-20 mm) per ridurre il missing del target. Nel caso di SBRT, in cui è raccomandato l'uso di metodi di gestione del movimento e IGRT quotidiana, i margini possono variare fra i 3 e i 10 mm. Nel caso di gating (se movimenti respiratori <1 cm) e breath old i margini possono essere ridotti a 5 mm; nel caso di tumor tracking a 3 mm (110) (Tab. V).

**TABELLA V.** Margini PTV.

Metodo	Margini PTV LL	Margini PTV AP	Margini PTV CC
4D-CT (trattamento basato sull'ITV) e IGRT giornaliero	5-10 mm	5-10 mm	5-10 mm
Gating	5 mm	5 mm	5 mm
Breath hold	5 mm	5 mm	5 mm
Tracking	3 mm	3 mm	3 mm

## Rapporto costi/beneficio della IGRT nelle neoplasie polmonari

È ampiamente dimostrato che la IGRT aumenta l'accuratezza dei trattamenti radioterapici sia in termini di coverage del target tumorale sia in termini di risparmio degli organi sani circostanti. Per valutare l'impatto complessivo della IGRT sulla salute dei pazienti a fronte di un aumento dei costi, intesi come costi economici e dosimetrici, è necessario suddividere quindi la effectiveness in termini di riduzione della tossicità e aumento del controllo tumorale.

Una recente review di Arabloo J et al. ha suddiviso i risultati di una dettagliata analisi di letteratura in: safety, effectiveness e aspetti economici della IGRT (115). La safety è stata analizzata valutando la tossicità dei trattamenti IGRT rispetto ai trattamenti convenzionali e in generale è risultato che la IGRT non è associata a un aumento della tossicità, anzi uno studio (116) ha dimostrato una riduzione degli effetti collaterali dei trattamenti radioterapici se eseguiti con IGRT. Uno dei potenziali effetti negativi della IGRT è l'aumento della dose integrale al paziente (117), che verrà successivamente analizzata.

Sempre in questa review la valutazione dell'effectiveness è stata invece eseguita attraverso la valutazione della qualità del trattamento radioterapico. Che la IGRT migliori la qualità dosimetrica del trattamento è stato già dimostrato nel tumore della prostata (118). Inoltre ci sono diversi lavori che indicano come la IGRT sia intrinsecamente dotata di un efficace processo di controllo di qualità che riduce la diversità (incertezze sistematiche e random), soprattutto per quanto riguarda il posizionamento del paziente rispetto al pianificato. In uno studio Jaffray et al. hanno valutato prospetticamente per 5 anni la IGRT e hanno dimostrato un alto livello di confidenza del controllo del trattamento radiante rispetto alle tecniche radioterapiche convenzionali. Per quanto riguarda più propriamente l'efficacia dell'IGRT, uno studio ha dimostrato con la IGRT un aumento del tasso di risposte patologiche in pazienti affetti da neoplasia polmonare sottoposti a trattamento radioterapico neoadiuvante (119), ma mancano dati certi su altri endpoint, probabilmente più utili nella valutazione del rapporto costo/beneficio, come ad esempio dati di sopravvivenza.

Nel 2016 è stato pubblicato uno studio cinese che ha valutato l'efficacia della IGRT attraverso una population-based propensity score-matched analysis, utilizzando dati da registro nel periodo 2007-2010 su pazienti sottoposti a radioterapia per neoplasia polmonare localizzata. Nel periodo di interesse analizzato (entro i 2 anni dalla RT) è stato dimostrato un aumento medio sia dei costi (2014 USD) che di sopravvivenza (anni) con la IGRT rispetto alla RT convenzionale (\$ 60.774 vs 60.554, 1,43 vs 1,37 anni). Il rapporto incrementale costo-efficacia (ICER -incremental cost-effectiveness ratio), inteso come rapporto tra il costo (\$) e la sopravvivenza (anni) è risultato pari a 3.667 per la IGRT rispetto alle tec-

niche non IGRT. Per l'intero periodo analizzato la percentuale di sopravvivenza è risultata più alta per la IGRT anche se non ha raggiunto la significatività statistica (HR di morte=0,903,  $p=0,63$ ). Una sotto-analisi ha, però, evidenziato un guadagno maggiore con l'aumento del periodo di osservazione (da 2 a 4 anni dopo la RT).

Per quanto riguarda il lato economico, certamente l'uso giornaliero della IGRT porta a un aumento significativo dei costi rispetto all'imaging 2 D o ai controlli settimanali. Uno studio condotto da Perrier et al. (120) indica che il costo aggiuntivo medio per paziente se controlli giornalieri o settimanali è di 679 e 187 euro, rispettivamente ( $p<0,0001$ ). Inoltre si assiste a un aumento del tempo medio della seduta dai 18,3 minuti, se controllo tramite portal vision, a 21 minuti, se CBCT giornaliera. L'aumento della frequenza dei controlli da settimanali a giornalieri ha portato a un aumento medio della durata della seduta di 7,3 minuti (+53%) per la CBCT rispetto a 1,7 minuti (+10%) per il portal vision.

Il costo dosimetrico dell'IGRT varia, ovviamente, in base alla tecnica di IGRT utilizzata, alla frequenza, ai protocolli di acquisizione delle immagini, nonché al volume della scansione acquisita. I classici controlli del set-up, tramite immagini planari ortogonali-portal vision (EPID-PV) e KV, espongono il paziente a una sovradosa rispettivamente di circa 2 cGy e 0,02 cGy per acquisizione. Una scansione volumetrica, con ad esempio KV Cone-beam o Tomotherapy MV, in media aumenta la dose integrale a circa 1-10 cGy per acquisizione (dato variabile). Le tecniche di gating o di tracking (Calypso) che utilizzano dispositivi ottici surrogati non comportano un aumento della dose integrale in quanto non vengono utilizzate acquisizioni di immagini. Il tracking, invece, mediante tecniche di radioscopia, possono comportare un aumento della dose integrale di 1-10 cGy.

## Conclusioni e indicazioni di margine

Il movimento interno del target e degli organi sani circostanti impatta in modo importante la radioterapia (RT) delle lesioni toraciche e addominali.

I movimenti delle lesioni polmonari correlate alla respirazione rappresentano una delle maggiori fonti di incertezza nella radioterapia dei tumori polmonari. Conseguentemente, per una ottimale gestione della malattia in questi pazienti, i movimenti respiratori del target e degli OARs devono essere analizzati, monitorati e tenuti in considerazione.

Per pazienti con movimenti respiratori  $<5$  mm possono essere usati i classici margini per il PTV. Se invece il movimento respiratorio è superiore ad 1 cm devono essere presi in considerazione margini personalizzati o tecniche di gestione del movimento. Nel caso in cui non fosse individuabile un ITV personalizzato,

dovrebbe essere aggiunto un margine di 1 cm in direzione cranio-caudale e 0,5 cm nelle altre direzioni dello spazio.

Con l'obiettivo di minimizzare gli artefatti derivanti dal movimento, una scansione CT 4D (4DCT) è l'imaging raccomandato per la pianificazione del trattamento radioterapico delle neoplasie polmonari, perché in grado di quantificare il movimento della lesione e di consentire l'identificazione di margini individualizzati (ITV).

Quale sia il metodo più accurato per la definizione dell'ITV dalle scansioni 4DCT non è noto (identificare la lesione separatamente su ogni singola fase respiratoria della scansione CT e creare un volume di involucro finale vs MIP, Min-IP, Ave-IP vs Mid-ventilation), nonostante ci siano molti dati pubblicati in letteratura. Se all'ITV debba essere aggiunto un ulteriore margine di 5 mm a comprendere l'invasione microscopica di malattia dipende dal tipo di lesione (primitiva/secondaria), dal tipo istologico e dal tipo di trattamento (trattamento radioterapico standard/stereotassico).

In ogni caso l'utilizzo della 4DCT per la definizione del target e la valutazione del movimento respiratorio, indipendentemente dal metodo che si utilizza, porta all'identificazione di nuovi volumi di interesse radioterapico: GITV (Gross Internal Target Volume) e CITV (Clinical Internal Target Volume, che comprende il CTV in tutte le fasi respiratorie).

La valutazione del movimento respiratorio con la 4DCT di pianificazione è relativa a un periodo di tempo limitato e può essere non rappresentativa di ciò che avviene nel corso di tutte le sedute di radioterapia. Molti studi suggeriscono che per la maggior parte dei pazienti è sufficiente ripetere una sola volta la 4DCT dopo quella di pianificazione per valutare la variabilità intra-frazione. Per identificare i pazienti che hanno un errore sistematico, può essere eseguito un imaging prima del trattamento radiante. La valutazione del movimento respiratorio durante il trattamento e dell'affidabilità/riproducibilità dell'Internal Target individuato alla 4DCT di pianificazione può avvenire, in sala di trattamento, attraverso diversi protocolli di controllo (IGRT per esempio con fluoroscopia, CBCT, 4D-CBCT).

La misura degli effetti dei movimenti respiratori è fondamentale per il treatment planning, ma potrebbe non essere sufficiente per il treatment delivery. Esistono alcuni metodi "attivi" di controllo del movimento che potrebbero essere utili in questo setting. Fra questi: la compressione addominale (può portare ad una riduzione del volume da irradiare ma potrebbe contemporaneamente portare ad una riduzione del volume polmonare totale con un aumento della Dmean polmonare e della V20), il breath-hold (utilizzato in fase di pianificazione e di trattamento, consente un significativo aumento della riproducibilità della posizione del tumore, ma è frequentemente mal tollerato dai pazienti con neoplasia polmonare), il gating (più complesso del prece-

dente, attraverso la sincronizzazione dell'acquisizione delle immagini CT per il planning ed del delivery con una determinata fase del ciclo respiratorio, può determinare un risparmio di tessuto polmonare sano in pazienti con volumi tumorali  $<100 \text{ cm}^3$  e con movimento respiratorio  $>1 \text{ cm}$ , ma l'affidabilità di questo sistema dipende dalla regolarità del respiro del paziente), il tumor tracking (necessita, come il gating, di markers interni o surrogati esterni per sincronizzare l'apertura di un multileaf dinamico, e quindi l'erogazione del fascio di radiazioni, con il movimento del tumore indotto dalla respirazione; per movimenti respiratori fino a  $2 \text{ cm}$ , l'errore residuo di intrafrazione è  $<2,5 \text{ mm}$  ma la precisione è ridotta nel caso di respiro irregolare e dalle latenze del sistema di trattamento).

È ancora dibattuto quale sia la migliore strategia di controllo del respiro e per quali pazienti. Il movimento mediano di un tumore polmonare si aggira attorno ai  $5 \text{ mm}$  e solo il 20% circa dei pazienti ha movimenti respiratori  $>1 \text{ cm}$ . Per movimenti respiratori di entità inferiore ai  $13 \text{ mm}$ , il gating respiratorio o il tracking può ridurre i margini del campo di trattamento di circa  $2 \text{ mm}$ , rispetto ad un approccio di ventilazione media (Mid-ventilation). La vicinanza del target agli OARs e la regolarità del respiro possono essere parametri da considerare per la scelta di utilizzo del gating respiratorio o del tracking. L'educazione e la formazione del paziente a tecniche di respirazione (coaching) può aumentare la regolarità del respiro in molti casi.

È ampiamente dimostrato che la IGRT aumenta l'accuratezza dei trattamenti radioterapici sia in termini di coverage del target tumorale sia in termini di risparmio degli organi sani circostanti.

Nei casi di ITV-based treatment planning per NSCLC localmente avanzato, margini tipici per la creazione del PTV sono dell'ordine di  $5\text{-}10 \text{ mm}$ , nel caso IGRT durante il trattamento, tenendo conto dell'accuratezza del sistema di immobilizzazione.

**TABELLA VI.** Margini proposti in letteratura sulla base dell'errore residuo atteso con i rispettivi protocolli IGRT utilizzati.

Sede CTV	Protocollo IGRT	Frequenza	Margine (mm)
Polmone	4DCT ITV free breathing	Giornaliera	ITV+5-10
	4DCT ITV Gating	Giornaliera	ITV+5
	Breath hold	Giornaliera	5
	Tracking	Giornaliera	3

Nel caso di SBRT, in cui sono raccomandati l'uso di metodi di gestione del movimento e IGRT quotidiana, i margini possono variare fra i 3 e i 10 mm. Nel caso di gating (se movimenti respiratori <1 cm) e breath hold i margini possono essere ridotti a 5 mm; nel caso di tumor tracking a 3 mm (Tab. VI).

## Bibliografia

1. De Ruyscher D. EORTC recommendations for planning and delivery of high-dose, high precision radiotherapy for lung cancer. *Radiat Oncol* 2017;124:1-10.
2. Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG et al. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: A meta-analysis. *JAMA* 2001;285:914-924.
3. Gould MK, Kuschner WG, Rydzak CE et al. Test performance of positron emission tomography and computed tomography for mediastinal staging in patients with non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003;139:879-892.
4. Hellwig D, Ukena D, Paulsen F et al. Meta-analysis of the efficacy of positron emission tomography with F-18-fluorodeoxyglucose in lung tumours. Basis for discussion of the German Consensus Conference on PET in Oncology 2000. *Pneumologie* 2001;55:367-377.
5. MacManus MP, Hicks RJ, Matthews JP et al. Positron emission tomography is superior to CT scanning for response-assessment after radical radiotherapy/chemoradiotherapy in patient with non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:1285-1292.
6. Greco C, Rosenzweig K, Cascini GL et al. Current status of PET/CT for tumour volume definition in radiotherapy treatment planning for non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer* 2007;57:125-134.
7. Steenbakkers RJHM, Duppen JC, Fitton I et al. Reduction of observer variation using matched CT-PET for lung cancer delineation: A three-dimensional analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:435-448.
8. Vanuytsel LJ, Vansteenkiste JF, Stroobants SG et al. The impact of 18F-Fluoro-2-deoxy-D-glycose positron emission tomography (FDG-PET) lymph node staging on the radiation treatment volumes in patients with non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 2000;55:317-324.
9. Bradley J, Thorstad WL, Mutic S, et al. Impact of FDG-PET on radiation therapy volume delineation in non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:78-86.
10. Paulino AC, Johnstone PA. FDG-PET in radiotherapy treatment planning: Pandora's box? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:4-5.
11. Giraud P, Antoine M, Larrouy A et al. Evaluation of microscopic tumour extension in non-small-cell lung cancer for three-dimensional conformal radiotherapy planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:1015-1024.
12. Sonke J-J, Lebesque J, van Herk M. Variability of four-dimensional computed tomography patient models. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:590-598.
13. Britton KR, Starkschall G, Tucker SL et al. Assessment of gross tumour volume regression and motion changes during radiotherapy for non-small cell lung cancer as measured by four-dimensional computed

tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:1036-1046.

14. Erridge SC, Seppenwoolde Y, Muller SH et al. Portal imaging to assess set-up errors, tumour motion and tumour shrinkage during conformal radiotherapy of non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 2003;66:75-85.

15. Bosmans G, van Baardwijk A, Dekker A et al. Intra-patients variability of tumour volume and tumour motion during conventionally fractionated radiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer: a prospective clinical study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:748-753.

16. Sonke J-J, Rossi M, Wolthaus J, van Herk M et al. Frameless stereotactic body radiotherapy for lung cancer using four-dimensional cone beam CT guidance. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:567-574.

17. Britton K.R, Starkschall G, Liu H, et al. Consequences of anatomic changes and respiratory motion on radiation dose distributions in conformal radiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73(1):94-102.

18. Purdie TG, Bissonnette J-P, Franks K et al. Cone-beam computed tomography for on-line image guidance of lung stereotactic radiotherapy: localization, verification, and intrafraction tumour position. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68(1):243-252.

19. Hoogeman M, Prévost JB, Nuytens J, Pöll J, Levendag P, Heijmen B. Clinical accuracy of the respiratory tumor tracking system of the cyberknife: assessment by analysis of log files. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74(1):297-303.

20. Korreman SS. Motion in radiotherapy: photon therapy. *Phys Med Biol* 2012; 57:R161-91.

21. Seppenwoolde Y, Shirato H, Kitamura K et al. Precise and real-time measurement of 3D tumor motion in lung due to breathing and heartbeat, measured during radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:822-834.

22. Worm ES, Høyer M, Fledelius W, Hansen AT, Poulsen PR. Variations in magnitude and directionality of respiratory target motion throughout full treatment courses of stereotactic body radiotherapy for tumors in the liver. *Acta Oncol* 2013;52:1437-144.

23. Chang J., Image-Guided Radiation Therapy for Non-small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2008;3:177-186.

24. Jenelle R et al. Evaluation of PTV margin in the treatment of lung cancer simulated with 4D CT and validate with Daily Cone Beam CT Guidance. *IJROBP* 2013;87:2S.

25. Van der Geld YG, Senan S, van Sornsens de Koste JR et al. Evaluating mobility for radiotherapy planning of lung tumours: A comparison of virtual fluoroscopy and 4DCT. *Lung Cancer* 2006;53:31-37

26. Underberg RWM, Lagerwaard FJ, Cuijpers JP et al. Four-dimensional CT scans for treatment planning in stereotactic radiotherapy for stage 1 lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:1283-1290.

27. Rietzel E, Liu AK, Doppke KP et al. Design of 4D treatment planning target volumes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:287-295.

28. Clements N, Kron T, Franich R et al. The effect of irregular breathing patterns on internal target volumes in four-dimensional CT and conebeam CT images in the context of stereotactic lung radiotherapy. *Med Phys* 2013;40.

29. Aznar MC, Persson GF, Kofoed IM, Nygaard DE, Korreman SS. Irregular breathing during 4DCT scanning of lung cancer patients: is the midventilation approach robust? *Phys Med* 2014;30:69-75.

30. Jiang SB. Technical aspects of image-guided respiration-gated radiation therapy. *Med Dosim* 2006;31:141-151.
31. Yin FF, Wang Z, Yoo S et al. Integration of cone-beam CT in stereotactic body radiation therapy. *Technol Cancer Res Treat* 2008;7:133-139.
32. Knap MM, Hoffmann L, Nordsmark M, Vestergaard A. Daily cone-beam computed tomography used to determine tumour shrinkage and localisation in lung cancer patients. *Acta Oncol* 2010;49:1077-1084.
33. Wolthaus JW, Schneider C, Sonke JJ et al. Mid-ventilation CT scan construction from four dimensional respiration-correlated CT scans for radiotherapy planning of lung cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:1560-1571.
34. Wolthaus JW, Sonke JJ, van Herk M et al. Comparison of different strategies to use four-dimensional computed tomography in treatment planning for lung cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:1229-1238.
35. Van Herk M. The probability of correct target dosage: dose-population histograms for deriving treatment margins in radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:1121-1135) et al e/o McKenzie et al. (McKenzie A, Coffey M, Greener T., et al. Geometrical Uncertainties in Radiotherapy, London: British Institute of Radiology Working Party 2003; 47(4):1121-35.
36. Michalski D, Sontag M, Li F et al. Four-dimensional computed tomography-based interfractional reproducibility study of lung tumour intrafractional motion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:714-724.
37. Higgins JA, Bezjak A, Hope A et al. Effect of Image-Guidance Frequency on Geometric Accuracy and set-up margins in radiotherapy for locally advanced lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;
38. Kothary N, Heit JJ, Louie JD et al. Safety and efficacy of percutaneous fiducial marker Implantation for Image-guided radiation therapy. *J Vasc Interven Radiol* 2009;20:235-239.
39. Nelson C, Starkschall G, Balter P et al. Assessment of lung tumour motion and set-up uncertainties using implanted fiducials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:915-923.
40. Poulson PR, Cho B, Keall PJ. A method to estimate mean position, motion magnitude, motion correlation and trajectory of a tumour from cone-beam CT projections for image-guided radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72(2):1587-1596.
41. Hoisak JDP, Sixel KE, Tirona R et al. Correlation of lung tumour motion with external surrogate indicators of respiration. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60(4):1298-1306.
42. Heinzerling JH, Anderson JF, Papiez L et al. Four-dimensional computed tomography scan analysis of tumour and organ motion at varying levels of abdominal compression during stereotactic treatment of lung and liver. *Int Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70(5):1571-1578.
43. Negoro Y, Nagata Y, Aoki T et al. The effectiveness of an immobilization device in conformal radiotherapy for lung tumour: Reduction of respiratory tumour movement and evaluation of the daily set-up accuracy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:889-898.
44. Bissonnette J-P, Franks FN, Purdie TG et al. Quantifying interfraction and intrafraction tumour motion in lung stereotactic body radiotherapy using respiration-correlated cone beam computed tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75:688-695.
45. Persson GF, Nygaard DE, Munck Af et al. Artifacts in conventional computed tomography (CT) and free breathing four-dimensional CT induce uncertainty in gross tumor volume determination. *Int J Radiat*

*Oncol Biol Phys* 2011;80: 1573-1580.

46. Weiss E, Robertson SP, Mukhopadhyay N, Hugo GD. Tumor, lymph node, and lymph node-to-tumor displacements over a radiotherapy series: analysis of interfraction and intrafraction variations using active breathing control (ABC) in lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:e639-45.

47. Kimura T, Hirokawa Y, Murakami Y et al. Reproducibility of organ position using voluntary breath-hold method with spirometer for extracranial stereotactic radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60(4):1307-1313.

48. Gagel B, Demirel C, Kientopf A et al. Active breathing control (ABC): determination and reduction of breathing-induced organ motion in the chest. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:742-749.

49. Rosenzweig KE, Hanley J, Mah D et al. The deep inspiration breathhold technique in the treatment of inoperable non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:81- 87.

50. Stock M, Kontrisoava K, Dieckmann K, Bogner J, Poetter R, Georg D. Development and application of a real-time monitoring and feedback system for deep inspiration breath hold based on external marker tracking. *Med Phys* 2006 ;33(8):2868-2877.

51. Garibaldi C, Catalano G, Baroni G et al. Deep inspiration breath-hold technique guided by an opto-electronic system for extracranial stereotactic treatments. *J Appl Clin Med Phys* 2013;14(4):4087.

52. Peng Y, Vedam S, Chang JY et al. Implementation of feedback-guided voluntary breath-hold gating for cone beam CT-based stereotactic body radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80(3):909-917.

53. Yoshitake T, Shioyama Y, Nakamura K et al. A clinical evaluation of visual feedback-guided breath-hold reproducibility of tumor location. *Phys Med Biol* 2009;54(23):7171-7182.

54. Giraud P, Morvan E, Claude L, Mornex F et al. Respiratory gating techniques for optimization of lung cancer radiotherapy. *J Thorac Oncol* 2011;6:2058-2068.

55. Burnett SSC, Sixel KE, Cheung PCF, Hoisak JDP. A study of tumor motion management in the conformal radiotherapy of lung cancer. *Radiother Oncol* 2008;86:77-85.

56. Vedam SS, Keall PJ, Kini VR, Mohan R. Determining parameters for respiration-gated radiotherapy. *Med Phys*. 2001;28:2139-2146.

57. Nakamura M, Shibuya K, Shiinoki T et al. Positional reproducibility of pancreatic tumors under end-exhalation breath-hold conditions using a visual feedback technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79:1565-1571.

58. Starkschall G, Nelson C, Morice R, Stevens C, Chang JY. Use of portal imaging and implanted fiducial to assess respiratory motion in gated radiotherapy, 9th international workshop on electronic portal imaging 2006;146 -147.

59. Korreman SS, Juhler-Nøttrup T, Boyer AL. Respiratory gated beam delivery cannot facilitate margin reduction, unless combined with respiratory correlated image guidance. *Radiother Oncol* 2008;86:61-68.

60. Josipovic M, Aznar MC, Persson GF. Deep inspiration breath hold radiotherapy of lung cancer: the good, the bad and the ugly case. *Acta Oncol* 2014;53:1446-1448.

61. Cheung PC, Sixel KE, Tirona R, Ung YC. Reproducibility of lung tumor position and reduction of lung mass within the planning target volume using active breathing control (ABC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:1437-1442.

62. George R, Chung TD, Vedam SS et al. Audio-visual biofeedback for respiratorygated radiotherapy:

impact of audio instruction and audio-visual biofeedback on respiratory-gated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:924-33.

63. Damkjær SM, Aznar MC, Pedersen AN, Vogelius IR, Bangsgaard JP, Josipovic M. Reduced lung dose and improved inspiration level reproducibility in visually guided DIBH compared to audio coached EIG radiotherapy for breast cancer patients. *Acta Oncol* 2013;52:1458-1463.

64. Guckenberger M, Krieger T, Richter A et al. Potential of image-guidance, gating and real-time tracking to improve accuracy in pulmonary stereotactic body radiotherapy. *Radiother Oncol* 2009;91(3):288-295.

65. Korreman S, Mostafavi H, Le QT, Boyer A. Comparison of respiratory surrogates for gated lung radiotherapy without internal fiducials. *Acta Oncol* 2006;45:935-942.

66. Nioutsikou E, Seppenwoolde Y, Symonds-Taylor JR, Heijmen B, Evans P, Webb S. Dosimetric investigation of lung tumor motion compensation with a robotic respiratory tracking system: an experimental study. *Med Phys* 2008;35: 1232-1240.

67. Brown WT, Wu X, Fayad F et al. Application of robotic stereotactic radiotherapy to peripheral stage I non-small cell lung cancer with curative intent. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2009;21:623-631.

68. Pepin EW, Wu H, Zhang Y, Lord B. Correlation and prediction uncertainties in the cyberknife synchrony respiratory tracking system. *Med Phys* 2011;38:4036-4044.

69. Depuydt T, Poels K, Verellen D et al. Treating patients with real-time tumor tracking using the Vero gimbaled linac system: implementation and first review. *Radiother Oncol* 2014;112:343-351.

70. Solberg TD, Medin PM, Ramirez E, Ding C, Foster RD, Yordy J. Commissioning and initial stereotactic ablative radiotherapy experience with Vero. *J Appl Clin Med Phys* 2014;15:4685.

71. Falk M, Pommer T, Keall P, Korreman S, et al. Motion management during IMAT treatment of mobile lung tumors—a comparison of MLC tracking and gated delivery. *Med Phys* 2014;41:101707.

72. Falk M, Munck af Rosensch'old P, Keall P et al. Real-time dynamic MLC tracking for inversely optimized arc radiotherapy. *Radiother Oncol* 2010;94:218-23.

73. Pommer T, Falk M, Poulsen PR, Keall PJ, O'Brien RT, Munck af Rosensch'old P. The impact of leaf width and plan complexity on DMLC tracking of prostate intensity modulated arc therapy. *Med Phys* 2013;40:111717.

74. Yin FF, Wang Z, Yoo S et al. Integration of cone-beam CT in stereotactic body radiation therapy. *Technol Cancer Res Treat* 2008;7:133-9.

75. Knap MM, Hoffmann L, Nordmark M, Vestergaard A. Daily cone-beam computed tomography used to determine tumour shrinkage and localisation in lung cancer patients. *Acta Oncol* 2010;49:1077-1084.

76. Wolthaus JW, Schneider C, Sonke JJ et al. Midventilation CT scan construction from four dimensional respiration-correlated CT scans for radiotherapy planning of lung cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:1560-1571.

77. Wolthaus JW, Sonke JJ, van Herk M et al. Comparison of different strategies to use four-dimensional computed tomography in treatment planning for lung cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:1229-1238.

78. Sweeney RA, Seubert B, Stark S et al. Accuracy and inter-observer variability of 3D versus 4D cone-beam CT based image-guidance in SBRT for lung tumors. *Radiat Oncol* 2012;7:81.

79. Pommer T, Falk M, Poulsen PR et al. The impact of leaf width and plan complexity on DMLC tracking

of prostate intensity modulated arc therapy. *Med Phys* 2013;40:1117-17.

80. Korreman S, Mostafavi H, Le QT, Boyer A. Comparison of respiratory surrogates for gated lung radiotherapy without internal fiducials. *Acta Oncol* 2006;45:935-942.

81. Suh Y, Sawant A, Venkat R, Keall PJ. Fourdimensional IMRT treatment planning using a DMLC motion-tracking algorithm. *Phys Med Biol* 2009;54:3821-3835.

82. Sharp GC, Jiang SB, Shimizu S, Shirato H. Tracking errors in a prototype real-time tumour tracking system. *Phys Med Biol* 2004;49(23):5347-5356.

83. Keall PJ, Cattell H, Pokhrel D et al. Geometric accuracy of a real-time target tracking system with dynamic multileaf collimator tracking system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65(5):1579-1584.

84. Depuydt T, Verellen D, Haas O et al. Geometric accuracy of a novel gimbal-based radiation therapy tumor tracking system. *Radiother Oncol* 2011;98(3):365-372.

85. Ernst F, Schlaefer A, Schweikard A. Smoothing of respiratory motion traces for motion-compensated radiotherapy. *Med Phys* 2010;37(1):282-294.

86. Casamassima F, Cavedon C, Francescon P, Stancanello J, Avanzo M, Cora S, Scalchi P. Use of motion tracking in stereotactic body radiotherapy: Evaluation of uncertainty in off-target dose distribution and optimization strategies. *Acta Oncol* 2006;45(7):943-947.

87. Lu XQ, Shanmugham LN, Mahadevan A et al. Organ deformation and dose coverage in robotic respiratory-tracking radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71(1):281-289.

88. Kupelian PA, Forbes A, Willoughby TR et al. Implantation and stability of metallic fiducials within pulmonary lesions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69(3):777-785.

89. Imura M, Yamazaki K, Shirato H et al. Insertion and fixation of fiducial markers for set-up and tracking of lung tumors in radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63(5):1442-1447.

90. Richter A, Wilbert J, Baier K, Flentje M, Guckenberger M. Feasibility study for markerless tracking of lung tumors in stereotactic body radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78(2):618-627.

91. van der Weide L, van Sörnsen de Koste JR, Lagerwaard FJ et al. Analysis of carina position as surrogate marker for delivering phase-gated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71(4):1111-1117.

92. Spoelstra FO, van Sörnsen de Koste JR, Cuijpers JP, Lagerwaard FJ, Slotman BJ, Senan S. Analysis of reproducibility of respiration-triggered gated radiotherapy for lung tumors. *Radiother Oncol* 2008;87(1):59-64.

93. Cerviño LI, Jiang Y, Sandhu A, Jiang SB. Tumor motion prediction with the diaphragm as a surrogate: a feasibility study. *Phys Med Biol* 2010;55(9):N221-9.

94. Rit S, van Herk M, Zijp L, Sonke JJ. Quantification of the variability of diaphragm motion and implications for treatment margin construction. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(3):e399-407.

95. Spoelstra FO, van Sörnsen de Koste JR, Vincent A, Cuijpers JP, Slotman BJ, Senan S. An evaluation of two internal surrogates for determining the three-dimensional position of peripheral lung tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74(2):623-629.

96. Zhao B, Yang Y, Li T, Li X, Heron DE, Huq MS. Statistical analysis of target motion in gated lung stereotactic body radiation therapy. *Phys Med Biol* 2011;56(5):1385-1395.

97. Korreman S, Persson G, Nygaard D, Brink C, Juhler-Nottrup T. Respiration-correlated image guidance is the most important radiotherapy motion management strategy for most lung cancer patients. *Int J Radiat*

*Oncol Biol Phys* 2012; 83:1338-43.

98. Keall PJ, Mageras GS, Balter JM et al. The management of respiratory motion in Radiation Oncology report of AAPM Task Group 76. *Med Phys* 2006;33:3874-900.

99. Haasbeek CJ, Spoelstra FO, Lagerwaard FJ et al. Impact of audio-coaching on the position of lung tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:1118-1123.

100. Goossens S, Senny F, Lee JA, Janssens G, Geets X. Assessment of tumor motion reproducibility with audio-visual coaching through successive 4D CT sessions. *J Appl Clin Med Phys* 2014;15:4332.

101. Grills IS, Hugo G, Kestin LL, et al. Image-guided radiotherapy via daily online cone-beam CT substantially reduces margin requirements for stereotactic lung radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:1045-1056.

102. Engelsman M, Sharp GC, Bortfeld T, Onimaru R, Shirato H. How much margin reduction is possible through gating or breath hold? *Phys Med Biol* 2005;50(3):477-490.

103. [www.dolg.dk/str°alerekommandationer.php](http://www.dolg.dk/str°alerekommandationer.php) in Danish

104. van Herk M, Remeijer P, Rasch C, Lebesque JV. The probability of correct target dosage: dose-population histograms for deriving treatment margins in radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:1121-1135.

105. Steenbakkers RJ, Duppen JC, Fitton I et al. Reduction of observer variation using matched CT-PET for lung cancer delineation: a three-dimensional analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:435-448.

106. Persson GF, Nygaard DE, Hollensen C et al. Interobserver delineation variation in lung tumour stereotactic body radiotherapy. *Br J Radiol* 2012;85:e654-60.

107. Nielsen TB, Hansen VN, Westberg J, Hansen O, Brink C. A dual centre study of set-up accuracy for thoracic patients based on conebeam CT data. *Radiother Oncol* 2012;102:281-286.

108. Josipovic M, Persson GF, Logadottir A, Smulders B, Westmann G, Bangsgaard JP. Translational and rotational intra- and interfractional errors in patient and target position during a short course of frameless stereotactic body radiotherapy. *Acta Oncol* 2012;51:610-617.

109. Gottlieb KL, Hansen CR, Hansen O, Westberg J, Brink C. Investigation of respiration induced intra- and inter-fractional tumour motion using a standard Cone Beam CT. *Acta Oncol* 2010;49:1192-1198.

110. Brandner ED, Chetty IJ, Giaddui TG, Xiao Y, Huq MS. Motion management strategies and technical issues associated with stereotactic body radiotherapy of thoracic and upper abdominal tumors: a review from NRG oncology. *Med Phys* 2017;44(6):2595-2612.

111. Sonke JJ, Rossi M, Wolthaus J, van Herk M, Damen E, Belderbos J. Frameless stereotactic body radiotherapy for lung cancer using four-dimensional cone beam CT guidance. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:567-574.

112. Peulen H, Belderbos J, Rossi M, Sonke JJ. Mid-ventilation based PTV margins in Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT): a clinical evaluation. *Radiother Oncol* 2014;110:511-516.

113. van der Voort van Zyp NC, Prevost JB, Hoogeman MS et al. Stereotactic radiotherapy with real-time tumor tracking for non-small cell lung cancer: clinical outcome. *Radiother Oncol* 2009;91:296-300.

114. Ahn SH, Han MS, Yoon JH, et al. Treatment of stage I nonsmall cell lung cancer with CyberKnife, image-guided robotic stereotactic radiosurgery. *Oncol Rep* 2009;21:693-696.

115. Arabloo J, Hamouzadeh P, Mousavinezhad SM, Mobinizadeh M, Olyaeemanesh A, Pooyandjoo M.

- Health technology assessment of image-guided radiotherapy (IGRT): A systematic review of current evidence. *Med J Islam Repub Iran* 2016; ;30:318.
116. Zamora L, Leopardi D et al. Horizon scanning report: image-guided intensity modulated radiotherapy. Australian Safety and efficacy register 2009;
117. Bujold A, Craig T, Jaffray D et al. Image-guided radiotherapy: has it influenced patient outcomes? *Semin Radiat Oncol* 2012;22(1):50-61.
118. Ploquin N, Dunscombe P. A cost-outcome analysis of image-guided patient repositioning in the radiation treatment of cancer of the prostate. *Radiotherapy and Oncology* 2009;93(1):25-31.
119. Shumway D, Corbin K, Salgia R et al. Pathologic response rates following definitive dose image-guided chemoradiotherapy and resection for locally advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2011;74:446-450.
120. Perrier L, Morelle M, Pommier P et al. Cost of prostate image-guided radiation therapy: results of a randomized trial. *Radiotherapy and Oncology* 2013;106(1):50-58.

# PATOLOGIA CERVICO-CEFALICA

*Enrico Raggi, Giorgia Timon*

## Introduzione

Nei tumori del distretto cervico-facciale trattati con radioterapia, l'utilizzo della IMRT permette di ottenere piani di trattamento più conformati con una più ripida caduta del gradiente di dose, che si traduce nella possibilità di dare una dose tumoricida più elevata, pur non eccedendo la dose soglia degli organi a rischio che possono trovarsi in stretta vicinanza del volume bersaglio.

Poiché il trattamento per le neoplasie del distretto ORL spesso ha una durata di 6-7 settimane, la riproducibilità inter-frazione del trattamento ha un ruolo chiave, sia per garantire che il volume bersaglio non sia sottodosato rispetto alla dose prescritta, sia per evitare che le dosi agli organi a rischio eccedano la soglia di tolleranza.

Lo sviluppo tecnologico e la necessità di più accurati sistemi di verifica hanno portato alcune società scientifiche e gruppi di radioterapisti a condurre survey e pubblicare linee guida e position papers riguardanti, appunto, l'utilizzo di IGRT (1,2).

Anche se il trattamento radiante nei tumori del distretto cervico-facciale prevede dei dispositivi di immobilizzazione, le incertezze inter- e intra-frazione non possono essere azzerate esclusivamente mediante questi sistemi. Nonostante l'utilizzo di sistemi di IGRT, pertanto, non è verosimile utilizzare un margine CTV-PTV nullo. Vi sono, infatti, incertezze ed errori residui dovuti a diversi aspetti della pianificazione e dell'erogazione del trattamento radiante.

## Imaging di pianificazione

Per quanto la TC nel planning radioterapico sia ormai largamente utilizzata, questo non sempre consente una perfetta identificazione del target e degli OARs. L'impiego di tecnologie diagnostiche non all'avanguardia e in molti casi il mancato utilizzo del mezzo di contrasto endovenoso nelle TC di pianificazione possono infatti rendere la visualizzazione della malattia non agevole.

In alcuni distretti anatomici, inoltre, la TC non è considerata il gold standard diagnostico: nell'encefalo, nel collo e nella pelvi, per esempio, la RM rappresenta la tecnica di imaging di scelta.

Sta poi prendendo sempre più piede l'impiego della PET-TC nel planning radioterapico: come sappiamo, la definizione della TC utilizzata alla PET non è

ottimale e spesso la co-registrazione dei due esami risulta imprecisa.

Se quindi da un lato i diversi esami diagnostici che utilizziamo in fase di contornamento ci consentono di identificare più correttamente il nostro target, d'altra parte ogni registrazione, rigida o deformabile, che noi effettuiamo tra l'esame diagnostico e la TC di pianificazione introduce un possibile errore dovuto, appunto, a una fusione delle immagini non ottimale (per differenza del posizionamento del paziente, diverse condizioni di deplezione o riempimento degli organi interni, possibile movimento intra-acquisizione...).

Daisne et al., partendo dalla premessa che la coregistrazione di immagini anatomiche (TC e RM) e funzionali (PET) è uno strumento promettente nel contornamento dei volumi bersaglio, hanno valutato accuratezza, riproducibilità e coerenza di una procedura di coregistrazione in un "fantoccio" dedicato e in un gruppo di pazienti affetti da tumori primitivi del distretto testa-collo.

I dati riportati in termini di accuratezza sono nel range di 0,8-6,2 mm e 1,2-4,6 mm rispettivamente per "fantoccio" e pazienti. L'accuratezza è apparsa essere significativamente correlata con la risoluzione spaziale delle metodiche di imaging, almeno per il fantoccio. Le variazioni inter- e intra-osservatore sono state molto piccole. Gli autori hanno concluso che, a patto che posizionamento e immobilizzazione siano adeguati, un'accurata coregistrazione di TC, RM e PET è fattibile nel distretto testa collo e che la coregistrazione è altamente riproducibile fra gli osservatori (3).

## Incertezza e variabilità del contornamento

Diversi studi sono stati condotti, in passato, per indagare la variabilità nel contornamento del target e degli OARs tra specialisti. Non soltanto è stata più volte riscontrata una significativa variabilità inter-operatore, ma anche intra-operatore: in quanto azione umana, la delineazione dei volumi risente infatti, inevitabilmente, del momento e del contesto in cui l'operatore si trova ad agire.

Con l'impiego di tecniche di irradiazione conformazionali e IMRT, ridurre la variabilità nel contornamento e nella definizione del volume bersaglio diviene sempre più importante.

Nel lavoro di Brouwer et al. la variabilità inter-osservatore fra cinque medici radioterapisti è stata valutata sulla TC di 12 pazienti con tumori del distretto testa-collo per quanto riguarda il contornamento di midollo spinale, ghiandole parotidi e sottomandibolari, cartilagine tiroidea e glottide. Le maggiori divergenze si ritrovavano nel contornamento della glottide, mentre c'è stato maggior accordo per gli altri OARs; le maggiori variazioni si sono verificate in senso cranio-caudale e mediale. Gli autori hanno concluso che, al fine di

standardizzare i trattamenti, è utile un miglioramento della riproducibilità del trattamento e che le seguenti misure possono essere adottate per ridurre le variazioni inter-osservatore: sviluppare linee guida, incontri di discussione collegiale sul contornamento di casi clinici e impiego di imaging multimodale (4).

L'organo critico più importante nel distretto è il midollo spinale. Si consiglia di contornare il vero midollo (non il canale midollare) e, a scopo cautelativo, creare un PRV espandendo di 5 mm.

## Sistema di immobilizzazione

Il trattamento radiante di alcuni distretti corporei prevede generalmente l'impiego di sistemi di immobilizzazione, che possono essere più o meno rigidi, dai frame invasivi talora utilizzati nei trattamenti stereotassici intracranici alle maschere termoplastiche semi-rigide tipiche della radioterapia del testa-collo. Anche l'adozione di questo genere di sistemi non garantisce una assoluta immobilità del paziente, nonostante ne limiti fortemente i movimenti.

Per altre regioni corporee, come la mammella, il torace o l'addome o altri tipi di trattamento, spesso non sono previsti sistemi di contenzione del paziente, che risulta quindi libero di effettuare movimenti anche significativi.

In entrambi i casi, e in maniera più significativa in assenza di presidi di immobilizzazione, vi può essere un errore di posizionamento intra-frazione.

L'assenza di controllo del movimento in sede di TC di centratura, inoltre, può dare luogo a errori sistematici (ad esempio in caso di spostamento del paziente tra il momento della TC e l'esecuzione dei tatuaggi o della simulazione virtuale). Gilbeau et al. hanno paragonato l'accuratezza del set-up con tre diverse maschere termoplastiche utilizzate per l'immobilizzazione di pazienti con tumori dell'encefalo o del testa collo.

Sono stati valutati 30 pazienti e tre tipi di maschera: 1) maschera di immobilizzazione per la testa con 3 punti di fissaggio, 2) maschera per testa e spalle con 4 punti di fissaggio, 3) maschera per testa e spalle con 5 punti di fissaggio. Sono state analizzate immagini portali ortogonali con cadenza settimanale: ne sono state ottenute 915, il 98% delle quali sono state analizzate. Nel 90% dei casi le deviazioni 3D totali sono state entro 4,5 mm per le regioni della testa e del collo, mentre per le spalle il 90% delle deviazioni 2D totali è stato entro 5,5 mm. Gli autori hanno concluso che le maschere termoplastiche permettono un'accurata immobilizzazione del paziente e che, a livello delle spalle, le variazioni del set-up sono ridotte quando vengono utilizzate maschere a 4 o 5 punti di fissaggio (5).

## Organ motion e modifiche del paziente in corso di RT

Il problema del movimento d'organo è più evidente in alcune sedi corporee: se infatti può essere considerato nullo nella regione intracranica o trascurabile per il distretto testa-collo, in sede toracica e addominale il controllo dell'organ motion può rappresentare un limite e una possibile fonte di errore in corso di trattamento. Negli ultimi anni sono stati implementati alcuni sistemi di controllo dell'organ motion. Alcuni prevedono l'impianto di clips o trasponder, che vengono rilevati da appositi sistemi, altri utilizzano detettori di superficie.

In uno studio di Castadot et al. è stato valutato, ad esempio, l'uso di algoritmi di registrazione deformabile al fine di valutarne una validazione in ambito clinico in Pazienti trattati con radioterapia "adaptive" per tumori del testa-collo (6).

Un lavoro di Suzuki et al. ha analizzato l'organ motion inter- e intra-frazione di 10 pazienti con neoplasia ORL trattati con IMRT, tecnica che richiede un tempo di beam-on abbastanza lungo: i valori di errore sistematico e random intra-frazione riscontrati erano nell'ordine di 1 mm per un trattamento della durata di 15 minuti. Gli autori concludono che, nonostante la deviazione standard del movimento d'organo sia inferiore ad 1 mm, l'espansione CTV-PTV dovrebbe comunque tenere conto di questo valore (7). In realtà altri studi segnalano come la VMAT abbia il vantaggio di ridurre il tempo di irradiazione rispetto alla IMRT a campi fissi (8). Kim et al. suggeriscono, inoltre, che con l'aumento della durata del trattamento aumenti anche l'incertezza del posizionamento: la durata complessiva del ciclo di radioterapia appare quindi essere un'ulteriore variabile da considerare nella riproducibilità del trattamento (9,10).

Talvolta, in particolare in caso di trattamenti del distretto testa-collo o gastroenterico, o a causa di una terapia sistemica concomitante, il paziente può andare incontro a una perdita di peso anche significativa. Questa modificazione corporea può avere un impatto sui volumi di trattamento, che non sono quindi più rappresentativi della nuova situazione anatomica. Talora queste alterazioni corporee risultino in una potenziale modificazione dosimetrica, con diminuzione della dose al target o incremento della dose agli OARs: in questi casi si rende opportuna una ri-pianificazione del trattamento. Una strategia consigliata e già molto diffusa (anche in ragione del fatto che non comporta un impiego eccessivo di risorse) è quella di effettuare almeno 1 replanning durante il corso di un trattamento normofrazionato, pianificandolo non prima di 3 settimane dall'inizio della terapia. Cinquanta pazienti trattati con tomoterapia per carcinoma del rinofaringe sono stati valutati per quanto riguardava le variazioni delle ghiandole parotidi e l'eventuale indicazione a ri-

pianificare il trattamento in considerazione di queste variazioni. Alla fine del trattamento la dose alle parotidi risultava aumentata in media dell'11,38%; il volume iniziale della parotide, la dose media iniziale alla parotide e la perdita di peso possono essere indicatori utilizzabili nella decisione di ripianificazione del trattamento radiante (11).

Se da un lato l'“organ motion” nel distretto testa-collo è considerato trascurabile, è altresì vero che una progressiva modificazione dei tessuti del paziente in corso di trattamento radiante è possibile, in particolare durante la seconda metà del trattamento, come riportato da Barker et al. già nel 2004, in uno studio pilota condotto su 14 pazienti: il GTV appariva diminuire di circa l'1,8% al giorno, fino al 69,5% all'ultimo giorno di trattamento; questa diminuzione di volume era inoltre asimmetrica, determinando una conseguente variazione nella posizione del GTV stesso. Gli stessi autori riportano poi una significativa diminuzione del volume delle ghiandole parotidi e concludono suggerendo l'utilità di una radioterapia “adaptive” (12).

Inoltre Bradley et al. hanno analizzato, mediante RM dinamica, il rapporto fra deglutizione e margine nella radioterapia per i tumori testa-collo. Analizzati 22 pazienti, gli autori hanno concluso che il tumore si muove anche quando il paziente non deglutisce. Gli autori suggeriscono, inoltre, di utilizzare margini non uniformi per ottenere il PTV e che il PTV può essere individualizzato a seconda delle caratteristiche della deglutizione del singolo paziente (13).

Aggiungere un margine da CTV a PTV e agli organi a rischio (PRV) permette di compensare le incertezze del set-up: un lavoro di Graff et al. ha suggerito che, mentre un'IGRT con MVCBCT assicurava un'ottima copertura del target, si osservavano significative modificazioni degli OARs. L'impatto dosimetrico delle modificazioni anatomiche in corso di trattamento sembrava avere un ruolo minore rispetto al riposizionamento dovuto all'IGRT. Ma se da una parte l'IGRT assicurava buoni risultati in termini di copertura del target, appariva, però, frequente un malposizionamento degli OARs seriali, con conseguente significativo incremento della dose. Un margine di 4 mm intorno a questi organi al momento della pianificazione sembrava utile per minimizzare il rischio di conseguenze (14).

Nei pazienti sottoposti a radioterapia per tumori della testa e del collo difficilmente la TC-simulazione eseguita per pianificare il trattamento riesce a rappresentare l'anatomia del paziente per l'intero corso del trattamento radiante. Questo in funzione per esempio del calo ponderale secondario al trattamento o della riduzione del volume di malattia in risposta al trattamento stesso. Anche le ghiandole parotidi possono diminuire progressivamente di volume nel corso della terapia radiante. A questo proposito, Hansen et al. hanno riportato come i volumi si modifichino in corso di radioterapia in uno studio che

paragonava la TC pre-trattamento ad una TC eseguita a metà trattamento (15). Una revisione condotta da Castadot et al. ha esaminato le conseguenze dosimetriche delle modificazioni volumetriche dei pazienti durante il trattamento radiante del testa-collo, evidenziando la possibilità sia di un sottodosaggio del PTV che di una maggiore dose alle ghiandole parotidi. Gli autori sottolineano che, nonostante il concetto di “adaptive radiotherapy” sia interessante, un replanning effettuato durante tutti i trattamenti testa-collo è anche estremamente impegnativo in termini di tempo; pertanto dovrebbe essere valutato con attenzione. I diversi reparti dovrebbero, pertanto, prendere in considerazione di elaborare dei protocolli specifici che prevedano in quali situazioni effettuare la ripianificazione (16).

## Accuratezza del sistema di IGRT

La qualità delle immagini dei diversi sistemi di IGRT può essere estremamente variabile. Un approccio che si basi essenzialmente sui reperi ossei è generalmente meno accurato rispetto a una MVCT o KVCB, che consentono di visualizzare anche gli organi interni: questi permettono di ridurre l'incertezza della distribuzione della dose, sebbene non possano controllare l'organ motion (ad esempio possono evidenziare lo stato di riempimento della vescica in sede di inizio della seduta di trattamento ma non la deplezione del retto in corso di irradiazione).

Zeidan e coautori hanno valutato protocolli di image-guidance nel trattamento dei tumori della testa e del collo. Questi protocolli sono efficaci nel ridurre gli errori sistematici del set-up. Gli errori random non vengono invece ridotti nelle frazioni in cui il set-up non viene verificato con image-guidance, quindi se le verifiche con image-guidance vengono eseguite a giorni alterni circa l'11% dei trattamenti risente di errori del set-up 3D di almeno 5 mm. Se la soglia di errore viene diminuita a 3 mm, il numero dei trattamenti che risente di errori del set-up 3D sale a circa il 29% (17).

Qualora il contornamento del target sia avvenuto con l'ausilio della RM, inoltre, l'accuratezza diagnostica in corso di planning non è mantenuta in corso di trattamento, a meno che non si utilizzino nuovi acceleratori dotati di imaging RM, ad oggi ancora poco diffusi.

Dzierma et al. hanno valutato gli errori del set-up e i margini in un confronto retrospettivo con 3 differenti sistemi di imaging con immagini planari e cone-beam CT in pazienti trattati per neoplasia del distretto testa-collo e della prostata.

Per i pazienti affetti da neoplasia del testa-collo, gli spostamenti osservati sono

stati 4,0 mm (AP) e 3,8 mm (SI, LR) e la differenza nelle correzioni del set-up per entrambe le tecniche (planare vs cone-beam CT) non è stata significativa (18). In un confronto fra KVCBCT e MVCBCT, Qi et al. evidenziano che gli errori del set-up random e i margini CTV-PTV sono influenzati dalla qualità delle immagini di verifica del posizionamento; gli autori suggeriscono, inoltre, che margini CTV-PTV maggiori sono associati a MVCBCT rispetto a quelli associati a KVCBCT (19).

Hong et al. hanno valutato l'impatto della correzione degli errori di set-up utilizzando un sistema di localizzazione ottico su 20 pazienti, trattati con tecnica 3D conformazionale o IMRT: è stato da loro riscontrato che il valore medio di errore di set-up in ogni singola dimensione era di 3,33 mm. Se, però, si analizzavano tutti i 6 gradi di libertà, la variazione media complessiva rispetto all'isocentro pianificato arrivava a 6,97 mm, con una deviazione standard di 3,63 mm. Gli autori sottolineano che questa importante variazione in realtà si riflette, tridimensionalmente, in un errore di set-up di soli 2-4 mm per direzione: questo significa che se si utilizzano immagini portali settimanali nella verifica del posizionamento del paziente, queste possono sottostimare l'effettiva entità dell'errore. È stato inoltre calcolato che senza le opportune correzioni questo errore può comportare un sottodosaggio del PTV fino al 20-30% rispetto alla dose pianificata nei piani IMRT. Viene, pertanto, raccomandato l'utilizzo di IGRT quotidiana quando si effettua questo tipo di trattamenti (20).

Uno studio è stato condotto su 29 pazienti sottoposti a trattamento radiante del distretto cervicocefalico allo scopo di confrontare la capacità di individuare errori di set-up della 3D cone beam CT (3D-CBCT) e della tecnica 2D con immagini portali ortogonali a Kilovoltaggio (2D-kV): riguardo alla rilevazione di errori di set-up traslazionali non si sono evidenziate differenze significative tra le due metodiche, mentre la 3D-CBCT è apparsa più attendibile nell'individuare errori rotazionali, con potenziali implicazioni dosimetriche non trascurabili per alcuni organi a rischio come la mandibola, il midollo spinale e il tronco encefalico (21).

A proposito della frequenza con cui effettuare verifiche del posizionamento mediante IGRT, Djordjevic et al., analizzando dati di kV-imaging nel controllo del set-up di 80 pazienti trattati con radioterapia per tumori del distretto testa-collo, segnalano che quando la verifica delle incertezze del set-up è "meno-che-giornaliera", l'accuratezza del set-up è più dipendente dalla frequenza delle verifiche durante il corso dell'intero trattamento piuttosto che dal numero delle sedute in cui viene verificato il set-up a inizio trattamento; questo probabilmente dipende anche dal calo ponderale e dal cambiamento dell'anatomia che spesso si verifica in questo subset di pazienti (22).

Nella tabella I sono riportati alcuni valori di spostamento tratti dalla letteratura.

TABELLA I.

Autore	N° pazienti	Sistema imaging	Shift AP (mm)	Shift ML (mm)	Shift CC (mm)	Shift medio (mm)	CTV-PTV (mm)
Dzierma	53	KV planare VS CBCT	4,0	3,8	3,8		4,0
Juan-Senabre	26	3D-CT	3,2	5,3	3,5		
Srivastava	10	2D-KV/MV vs 3D-CBCT				3-5	5,0
Zhang	14	CT	2,5	3,2	4,2		2-6
Chen	367	KVCBCT/MVFBCT					3,0
Baron	10	CT				5,0	5,0
Saha	100	MVCT	2,0	1,8	1,7		5,0
Cacicedo	23	EPID	0,7	1,1	0,8		3-4,5
Qi	117	KVCBCT/MVCBCT/MVFBCT	3,0	2,0	2,3		6,1-8,9
Hong	20	Ottico	5,1	4,4	3,4	3,3	
Ciardo	29	3D-CBCT vs 2D-KV	1,0	0,3	1,1		<5

## Costi (economici e dosimetrici)

Il possibile vantaggio dell'utilizzo dell'IGRT è oggetto di grande interesse all'interno della comunità scientifica. È infatti fondamentale appurare se l'aumento dei costi dovuto alle nuove tecniche (per tecnologie, tempo di trattamento, impegno del personale, gestione ed archiviazione del maggior volume di dati) sia effettivamente controbilanciato da un guadagno per il paziente, in termini di tossicità e outcome (e di conseguenza potenzialmente ridotta necessità di terapie di supporto o ulteriori trattamenti).

Baumann et al. hanno affrontato, appunto, la questione, con non poche difficoltà. Gli autori sottolineano, infatti, come sia spesso complesso confrontare i costi di un trattamento con i benefici in termini di risparmio economico che il trattamento stesso produce: poiché gli interventi di gestione della tossicità e i trattamenti necessari in caso di ricaduta di malattia, ad esempio, sono talvolta erogati in centri differenti rispetto a quello in cui è stata eseguita la radioterapia, i costi relativi a questi interventi sanitari spesso non possono essere presi in esame nella definizione del rapporto costo/beneficio. Per ottenere dati concreti sui costi sarebbero, quindi, necessari studi longitudinali che documentino, in

maniera prospettica, tutti i costi sostenuti prima, durante e dopo uno specifico trattamento, e ciò richiederebbe inoltre numerosi pazienti. Risulta, inoltre, estremamente complesso quantificare il “risparmio” in termini strettamente economici che una nuova terapia comporta con la sua efficacia: in taluni casi si può decidere di attribuire arbitrariamente una cifra per ogni anno di vita guadagnato, aggiustato per qualità di vita (quality adjusted life years, QUALYs). Bisogna però sottolineare che nel campo della radioterapia oncologica il ritardo con cui alcuni effetti collaterali tardivi si manifestano può rendere ancora più difficile la stima di un eventuale vantaggio in qualità di vita. In assenza di validi trials randomizzati che confrontino l’impiego di IGRT e l’assenza della stessa, la questione rimane, dunque, aperta (23).

Uno studio statunitense in corso già da alcuni anni si propone di valutare, appunto, il rapporto costo-beneficio dell’utilizzo dell’IGRT mediante raccolta in diversi istituti di dati riguardanti i costi e l’efficacia dei trattamenti, in forma di questionari sulla sopravvivenza e qualità di vita compilati dai pazienti e dal personale sanitario e di misure di efficacia specifici per patologia (24).

Sebbene non vi siano sufficienti dati in letteratura riguardo all’impatto dosimetrico dell’IGRT in termini di dose aggiuntiva al paziente, alcuni lavori riportano un risparmio di dose agli OARs, che potrebbe essere tale da compensare il lieve incremento di dose imaging-correlato (25,26).

Infine, se da un lato è vero che l’impiego di IGRT quotidiana aumenta necessariamente la dose di radiazioni assorbita dal paziente, è altresì vero che il replanning in corso di trattamento, abbastanza diffuso nei trattamenti del testa-collo e consentito, appunto, dall’utilizzo di un imaging quotidiano che individui i cambiamenti del tumore/paziente, può portare ad una diminuzione della dose integrale al corpo intero, come suggerito da Schwartz et al. (26).

## Conclusioni e indicazioni di margine

I margini CTV-PTV consigliati tengono conto prevalentemente dell’errore residuo di set-up; questo è condizionato dall’accuratezza del sistema di immobilizzazione utilizzato e dalla frequenza delle verifiche in bunker:

- se maschera termoplastica e verifiche settimanali: 5 mm;
- se maschera termoplastica e trattamento IGRT quotidiano: 3 mm.

Se da un lato l’ “organ motion” nel distretto testa-collo è considerato trascurabile, è altresì vero che una progressiva modificazione dei tessuti del paziente in corso di trattamento radiante è possibile, in particolare durante la seconda metà del trattamento. Nonostante il concetto di “adaptive radiotherapy” sia interessante, un replanning effettuato durante tutti i trattamenti testa-collo è anche

estremamente impegnativo in termini di tempo, pertanto dovrebbe essere valutato con attenzione. I diversi centri dovrebbero, pertanto, prendere in considerazione di elaborare dei protocolli specifici che prevedano in quali situazioni effettuare la ripianificazione considerando:

- dose al midollo ed altri OAR seriali;
- dose al target;
- dose alle parotidi.

Aggiungere un margine (PRV) agli organi a rischio seriali di 4 mm permette di compensare le incertezze del set-up (Tab. II).

**TABELLA II.** Margini proposti in letteratura sulla base dell'errore residuo atteso con i rispettivi protocolli IGRT utilizzati.

Sede CTV	Protocollo IGRT	Frequenza	Margine (mm)
Distretto ORL	2D	Prime 4fr: 2D giornaliero → correzione errore sistematico >4fr: 2D settimanale	5
	2D/ 3D	2D/ 3D giornaliero	3
	3D adaptive offline (In casi selezionati dopo 15-20 frazioni)	2D/3D giornaliero	Replanning adattato + 3 mm

## Bibliografia

1. Tiong A, Lao L, MacKean J et al. Faculty of *Radiation Oncology* Position Paper on the use of Image-Guided Radiation Therapy. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2016;60(6):772-780.
2. Nabavizadeh N, Elliott DA, Chen Y et al. Image Guided Radiation Therapy (IGRT) Practice Patterns and IGRT's Impact on Workflow and Treatment Planning: Results From a National Survey of American Society for *Radiation Oncology* Members. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;94(4):850-857.
3. Daisne J-F et al. Evaluation of a multimodality image (CT, MRI and PET) coregistration procedure on a phantom and head and neck cancer patients: accuracy, reproducibility and consistency. *Radiother Oncol* 2003;69:237-245.
4. Brouwer CL et al. 3D variation in delineation of head and neck organs at risk. *Radiation Oncology* 2012;7:15.
5. Gilbeau L et al. Comparison of set-up accuracy of three different thermoplastic masks for the treatment of brain and head and neck tumors. *Radiother Oncol* 2001;58:155-162.
6. Catadot P et al. Comparison of 12 deformable registration strategies in adaptive radiation therapy for the treatment of head and neck tumors. *Radiother Oncol* 2008;89:1-12.

7. Suzuki M, Nishimura Y, Nakamatsu K et al. Analysis of interfractional set-up errors and intrafractional organ motions during IMRT for head and neck tumors to define an appropriate planning target volume (PTV)- and planning organs at risk volume (PRV)-margins. *Radiother Oncol* 2006;78:283-290.
8. Teoh et al. Volumetric modulated arc therapy: a review of current literature and clinical use in practice. *Br J Radiol* 2011;84:967-996.
9. Kim et al. An immobilization system for claustrophobic patients in head-and-neck intensity modulated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:1531-1539.
10. Kim et al. Evaluation of intrafraction patient movement for CNS and head and neck IMRT. *Med Phys* 2004;31:500-506.
11. Wei-Rong Yao et al. Replanning criteria and timing definition for parotid protection-based adaptive radiation therapy in nasopharyngeal carcinoma. *Biomed Research International* 2015; Article ID 476383.
12. Barker JL Jr, Garden AS, Ang KK et al. Quantification of volumetric and geometric changes occurring during fractionated radiotherapy for head-and-neck cancer using an integrated CT/linear accelerator system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59(4):960-970.
13. Bradley JA et al. Dynamic MRI analysis of tumor and organ motion during rest and deglutition and margin assessment for radiotherapy of head-and-neck cancer.
14. Graff P, Hu W, Yom SS, Pouliot J. Does IGRT ensure target dose coverage of head and neck IMRT patients? *Radiother Oncol* 2012;104(1):83-90.
15. Hansen et al. Repeat CT imaging and replanning during the course of IMRT for head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:355-362.
16. Castadot P, Lee JA, Geets X, Gregoire V. Adaptive Radiotherapy of Head and Neck Cancer. *Semin Radiat Oncol* 2010; 20:84-93.
17. Zeidan OA et al. Evaluation of image-guidance protocols in the treatment of head and neck cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:670-677.
18. Dzierma et al. Set-up errors and planning margins in planar and CBCT image-guided radiotherapy using three different imaging systems: a clinical study for prostate and head-and-neck cancer. *Phys Med* 2015;31(8):1055-1059.
19. Qi et al. Assessment of interfraction patient set-up for head-and-neck cancer intensity modulated radiation therapy using multiple computed tomography-based image guidance. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;86(3):432-439.
20. Hong TS, Tomé WA, Chappell RJ et al. The impact of daily set-up variations on head-and-neck intensity-modulated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61(3):779-788.
21. Ciardo D, Alterio D, Jereczek-Fossa BA et al. Set-up errors in head and neck cancer patients treated with intensity modulated radiation therapy: Quantitative comparison between three-dimensional cone-beam CT and two-dimensional kilovoltage images. *Phys Med* 2015;31(8):1015-1021.
22. Djordjevic et al. Assessment of residual set-up errors for anatomical sub-structures in image-guided head-and-neck cancer radiotherapy. *Acta Oncol* 2014;53(5):646-653.
23. Baumann M, Hölscher T, Zips D. The future of IGRT - cost benefit analysis. *Acta Oncol* 2008;47(7):1188-92.

24. Mills MD, Spanos WJ, Esterhay RJ. Considerations of cost-effectiveness for new *Radiation Oncology* technologies. *J Am Coll Radiol* 2006;3(4):278-288.
25. Schwarz M, Giske K, Stoll A et al. IGRT versus non-IGRT for postoperative head-and-neck IMRT patients: dosimetric consequences arising from a PTV margin reduction. *Radiat Oncol* 2012;7:133.
26. Schwartz DL, Garden AS, Shah SJ et al. Adaptive radiotherapy for head and neck cancer--dosimetric results from a prospective clinical trial. *Radiother Oncol* 2013;106(1):80-84.

# ENCEFALO

*Damiano Balestrini, Enrico Raggi*

## Introduzione

A livello intracranico la radioterapia trova indicazione per il trattamento di lesioni neoplastiche primitive (benigne e maligne) e secondarie. Tali patologie pongono il radioterapista di fronte alla sfidante necessità di erogare alte dosi alla malattia, evitando danni alle adiacenti strutture nervose. Con la tecnica IMRT è possibile massimizzare la dose al target, minimizzando la dose agli organi a rischio adiacenti creando un ripido gradiente di dose ai margini del PTV. La tecnica “image guided” consente, invece, di ridurre il set-up margin e quindi di ridurre il volume di trattamento. Conseguentemente con l’abbinamento dell’IMRT con l’IGRT è possibile ottenere un trattamento meno tossico e più efficace a livello delle sensibili e “nobili” strutture contenute nel distretto intracranico. A livello intracranico si possono effettuare trattamenti normofrazionati (generalmente per neoplasie primitive) o trattamenti stereotassici su lesioni secondarie o primitive. Quando il trattamento viene effettuato a dosi ablative in forte ipofrazionamento la riduzione dei margini, anche solo di alcuni millimetri, comporta il risparmio di tessuto nervoso sano, che altrimenti verrebbe irrimediabilmente danneggiato, assumendo pertanto un ruolo determinante sull’esito della terapia. Recentemente si stanno diffondendo, inoltre, tecniche di trattamento con risparmio dell’ippocampo, al fine di ridurre i possibili effetti collaterali di irradiazione di volumi ampi, come nel caso della radioterapia panencefalica o per gliomi diffusi: tale tecnica richiede una accuratezza tale da rendere l’IGRT mandatoria. Un altro campo in cui la guida delle immagini risulta utile è nei casi di ritrattamento (per esempio dei gliomi), dove la maggior precisione garantita dalla IGRT può ridurre la probabilità di una radio-necrosi (1).

## Imaging di pianificazione

A causa del migliore contrasto e della miglior risoluzione la contornazione delle lesioni intracraniche viene preferenzialmente effettuata sulle immagini di risonanza magnetica registrate con la TC di centratura. Come aiuto alla definizione del target in alcuni casi possono essere utilizzate anche altre modalità di imaging funzionale quali la PET e la DTI, che però sono gravate da una bassa risoluzione spaziale. È necessario tenere presente che la registrazione delle immagini introduce un margine di incertezza, la cui dimensione dipende dalla qualità e dalla modalità di acquisizione delle immagini nonché dalla tipologia di registrazione impiegata (rigida o deformabile) (2).

## Incertezza e variabilità del contornamento

La variabilità del contornamento incide maggiormente nella delineazione delle neoplasie primitive maligne, mentre è meno problematica per i secondarismi e le lesioni benigne. Nei gliomi, ad esempio, l'espansione utilizzata da GTV a CTV, necessaria per coprire la malattia infiltrante microscopica, contiene una imprecisione intrinseca di entità tale da rendere spesso trascurabile la maggior accuratezza ottenibile con l'IGRT. Quest'ultima diventa invece uno strumento molto utile quando si debbano erogare alte dosi in prossimità degli organi nobili (in particolar modo le vie ottiche) (1).

## Sistema di immobilizzazione

L'accuratezza del trattamento è fortemente dipendente dal sistema di immobilizzazione utilizzato. Per la radioterapia frazionata si utilizzano generalmente le maschere termoplastiche. I diversi tipi di maschere in commercio, associate al loro sistema di fissaggio, possono garantire un livello di accuratezza differente. Per i trattamenti stereotassici, specie in seduta unica (radiochirurgia), possono essere impiegati sistemi di immobilizzazione invasivi, che consentono una precisione submillimetrica e che restano pertanto una delle opzioni più efficaci (3). Tuttavia sono sempre di più i centri di radioterapia che effettuano una radioterapia encefalica fortemente ipofrazionata utilizzando acceleratori convenzionali provvisti di dispositivi adeguati per una radioterapia di alta precisione e sistemi di immobilizzazione non invasivi frame-less. Esistono comunque anche frame stereotassici non invasivi che garantiscono una elevata accuratezza (4). In letteratura troviamo indicazioni sulle incertezze di set-up rilevate per target intracranici sia per trattamenti stereotassici (5,6), sia per trattamenti normofrazionati (7-10) utilizzando diversi sistemi di immobilizzazione e di verifica. C'è una sostanziale concordanza di risultati, con indicazione all'uso di margini che variano da 1 a 5 mm. Tuttavia ogni centro dovrebbe verificare l'accuratezza complessiva del proprio sistema di immobilizzazione.

## Organ motion e modifiche del paziente in corso di RT

Nel calcolo del margine CTV-PTV a livello intracranico si tiene conto sostanzialmente del set-up margin, considerando generalmente l'internal margin nullo.

Una importante limitazione tecnica in questo distretto è costituita dal fatto che nella maggior parte dei casi non è possibile individuare il target sulle immagini di controllo acquisite al LINAC; pertanto il match di verifica viene effettuato sulla scatola cranica, ipotizzando che la malattia contragga con essa rapporti rigidi. Fintanto che non saranno disponibili macchine con imaging RM onboard non sarà possibile una valutazione durante il trattamento delle modificazioni della malattia o dell'edema circostante. Quindi eventuali replanning in corso di trattamento, programmati *ab initio* o sulla scorta di valutazioni cliniche, dovranno essere effettuati previa ripetizione della RM.

## Accuratezza del sistema di IGRT

I sistemi di immobilizzazione per trattamenti intracranici consentono una buona riproducibilità. Tuttavia per alcuni trattamenti (11) si rende necessaria una precisione molto elevata; ciò avviene per terapie normofrazionate nel caso in cui si debba erogare una dose elevata in prossimità di organi a rischio maggiormente sensibili (tronco, vie ottiche) e in tutti i trattamenti stereotassici. In questi casi la maschera termoplastica, se abbinata ad un controllo quotidiano seguito da una correzione online dell'errore di set-up, consente di utilizzare in sicurezza gli stessi margini di un frame stereotassico non invasivo (3 mm) (12,13), anche tenendo conto degli spostamenti intra-frazione (13,14). Nell'articolo di Rosenfelder (12) viene fatto un confronto teorico tra i margini necessari in caso di correzione quotidiana e quelli calcolati in caso di revisione offline, con correzione dopo le prime 3 sedute e in caso di ulteriore controllo settimanale. Il lavoro conclude che utilizzando una maschera termoplastica in abbinamento ad una correzione quotidiana online è possibile ottenere la precisione di un immobilizzatore stereotassico non invasivo Gill-Thomas-Cosman (GTC), consentendo di utilizzare un margine di 3 mm. L'utilizzo di questo frame specificamente creato per stereotassi consente di utilizzare margini molto stretti anche senza un controllo quotidiano del posizionamento. Al contrario, l'uso di una semplice maschera termoplastica può richiedere 1-2 mm in più di margine se non si effettua una correzione giornaliera del set-up (12).

La tabella I riporta i valori di margine CTV-PTV calcolati nel lavoro di Rosenfelder mediante controllo 3D per maschere termoplastiche e frame stereotassici non invasivi in funzione del metodo di controllo dell'errore adottato (12).

Nella tabella II troviamo il confronto dei dati di diversi lavori dove è stato calcolato il margine da CTV a PTV in base agli spostamenti rilevati mediante sistemi 3D

**TABELLA I.** Valori di margine CTV-PTV per maschere termoplastiche e frame stereotassici non invasivi in funzione del metodo di controllo dell'errore adottato (da: Rosenfelder NA 2013; mod.).

Immobilizzazione	Correzione errore	PTV margin LL	PTV margin AP	PTV margin CC
Frame	No correction	1,5	2,1	1,4
	Offline	1,5	2,3	1,4
	Offline+weekly	1,5	2,3	1,4
	Daily online	0,8	1,0	1,0
Mask	No correction	1,4	4,6	4,1
	Offline	1,4	3,4	3,1
	Offline+weekly	1,4	3,1	3,0
	Daily online	1,1	1,4	1,3

**TABELLA II.** Calcolo del margine da CTV a PTV in base agli spostamenti rilevati mediante sistemi 3D (incertezza interfrazione).

Serie	Image tool	Immobilizz.	Formula	PTV margin LL	PTV margin AP	PTV margin CC
Infusino et al. (5)	BrainLABExacTrac X-Ray 6D	BrainLAB head Mask	Stroom	2,6	3,4	3,9
			Van Herk	0,5	1,5	2,3
Oh et al. (8)	BrainLABExacTrac X-Ray 6D	DUON Mask	Van Herk	3,73	3,45	3,24
Zhou et al. (9)	MVCT	Type-S head extension board +Mask	Stroom	4,8	1,5	5,0
Kataria et al. (10)	CBCT	Mask	Stroom	3,6	3,1	3,4
			Van Herk	4,2	3,5	4,0
Oh et al. (7)	BrainLABExacTrac X-Ray 6D	DUON Mask	Stroom	1,7	3,5	2,3
			Van Herk	1,0	1,3	0,2
Rosenfelder (11)	BrainLABExacTrac X-Ray 6D	GTC frame	Van Herk	1,6	2,1	1,6
		Mask		2,5	4,7	3,5
Rosenfelder (12)	BrainLABExacTrac X-Ray 6D	GTC frame	Van Herk	1,5	2,1	1,4
		Mask	Van Herk	1,4	4,6	4,1

(incertezza interfrazione). Tali margini, quindi, sono utilizzabili nel caso non si effettuasse una IGRT con correzione giornaliera.

Nella tabella III troviamo i valori di margine da CTV a PTV calcolati da Rosenfelder in caso di utilizzo di IGRT con correzione quotidiana. Per il calcolo di questi valori è stato tenuto conto dell'errore residuo rilevato con nuova verifica dopo la correzione del set-up.

**TABELLA III.** Valori di margine da CTV a PTV calcolati da Rosenfelder in caso di utilizzo di IGRT con correzione quotidiana. Per il calcolo di questi valori è stato tenuto conto dell'errore residuo rilevato con nuova verifica dopo la correzione del setup

Serie	Image tool	Immobilizz.	Formula	PTV margin LL	PTV margin AP	PTV margin CC
Rosenfelder (12)	BrainLABExacTrac X-Ray 6D	GTC frame	Van Herk	0,4	0,3	0,3
		Mask	Van Herk	0,4	0,8	0,4

**TABELLA IV.** I valori calcolati tenendo conto dello scostamento intrafrazione, utilizzando una nuova verifica al termine del trattamento.

Serie	Image tool	Immobilizz.	Formula	PTV margin LL	PTV margin AP	PTV margin CC
Rosenfelder (12)	BrainLABExacTrac X-Ray 6D	GTC frame	Van Herk	1,1	1,4	1,3
		Mask	Van Herk	0,8	1	1

Nella tabella IV, invece, vediamo i valori calcolati dallo stesso autore, questa volta tenendo conto dello scostamento intrafrazione, utilizzando quindi una nuova verifica al termine del trattamento.

Sia Rosenfelder (12) che Beltran (14), in un lavoro effettuato su pazienti pediatrici, indicano un margine residuo dovuto al movimento intrafrazione vicino a 2 mm. Va considerato, inoltre, che il movimento intrafrazione all'interno delle maschere termoplastiche aumenta con l'aumentare del tempo in cui il paziente indossa il dispositivo (15).

Nei trattamenti stereotassici frameless effettuati su piccoli volumi la tecnica IGRT andrebbe, se possibile, eseguita tenendo conto non solo degli scostamenti ma anche delle rotazioni del paziente. Il trattamento necessita di una così alta precisione che anche piccole rotazioni possono essere influenti (16,17), in particolar modo se si trattano più lesioni con un unico isocentro (18).

Nel momento in cui si ragiona di valori di espansione millimetrici, non possiamo non tenere conto della accuratezza di sistema intrinseca delle macchine di terapia. L'accuratezza di sistema è l'incertezza dell'intero processo del trattamento radiante, e può essere stimata tramite una valutazione dell'accuratezza complessiva delle fasi di pianificazione, set-up e trattamento (3,16).

Ridurre ulteriormente i margini al di sotto dei 3 mm può essere rischioso, tenuto conto di possibili errori di delineazione, del TPS, dell'imprecisione del Linac, del sistema di controllo e del sistema di riposizionamento automatico del lettino. In ogni caso ogni centro che intenda ridurre i margini avvicinandosi alla soglia di accuratezza di sistema dovrebbe calcolare l'incertezza della propria apparec-

chiatura, tenendo conto delle proprie incertezze, effettuando le misurazioni dei propri scostamenti e ottenendo quindi il margine CTV-PTV idoneo alla propria attrezzatura (19,20).

## Conclusioni e indicazioni di margine

I margini CTV-PTV consigliati sono condizionati dall'accuratezza del sistema di immobilizzazione utilizzato, dall'imaging impiegato e dalla frequenza delle verifiche in bunker (Tab. V).

**TABELLA V.** Margini proposti in letteratura sulla base dell'errore residuo atteso con i rispettivi protocolli IGRT utilizzati.

Sede CTV	Protocollo IGRT	Frequenza	Margine (mm)
Encefalo	2D	Prime 4fr: 2D giornaliero → correzione errore sistematico >4fr: 2D settimanale	5
	2D/ 3D	2D/ 3D giornaliero	3

## Bibliografia

1. NP Nguyen et al. Potential Applications of Imaging and Image-Guided Radiotherapy for Brain Metastases and Glioblastoma to Improve Patient Quality of Life. *Front Oncol* 2013;3.
2. Brock KK, Mutic S, McNutt TR. Use of image registration and fusion algorithms and techniques in radiotherapy: Report of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 132. *Med Phys* 2017; 44(7):e43-e76.
3. Lutz W, Winston KR, Maleki N. A system for stereotactic radiosurgery with a linear accelerator. *Int J Radiat Oncol* 1998;14(2):373-381.
4. Laing RW, Thompson V, Warrington AP. Feasibility of patient immobilization for conventional cranial irradiation with a relocatable stereotactic frame. *Br J Radiol* 1993; 66(791): 1020-1024
5. Infusino E et al. Estimation of patient set-up uncertainty using BrainLAB Extrac X-Ray 6D system in image-guided radiotherapy. *J Appl Clin Med Phys* 2015;16(2):5102.
6. Hong LX, Chen CC, Garg M. Clinical Experiences With Onboard Imager KV Images for Linear Accelerator-Based Stereotactic Radiosurgery and Radiotherapy Set-up. *Int J Radiat Oncol* 2009;73(2):556-561.
7. Oh SA, Yea JM, Kang MK, Park JW. Analysis of the Set-up Uncertainty and Margin of the Daily ExacTrac 6D Image Guide System for Patients with Brain Tumors. *PLOS ONE* 2016;11(3):e0151709.

8. Oh YK, Baek JG, Kim OB. Assessment of set-up uncertainties for various tumor sites when using daily CBCT for more than 2200 VMAT treatments. *J Appl Clin Med Phys* 2014;15(2):4418.
9. Zhou et al. Analysis of daily set-up variation with tomotherapy megavoltage computed tomography. *Med Dosim Off J Am Assoc Med Dosim* 2010;35(1):31-37.
10. Kataria T, Abhishek A, Chadha P, Nandigam J. Set-up uncertainties: online correction with X-ray volume imaging. *J Cancer Res Ther* 2011;7(1):40-46.
11. Rosenfelder NA et al. Achieving the Relocation Accuracy of Stereotactic Frame-based Cranial Radiotherapy in a Three-point Thermoplastic Shell. *Clin Oncol* 2013;25(1): 66-73.
12. Rosenfelder NA et al. Comparison of set-up accuracy and intrafraction motion using stereotactic frame versus 3-point thermoplastic mask-based immobilization for fractionated cranial image guided radiation therapy. *Pract Radiat Oncol* 2013;3(3):171-179.
13. Lightstone AW et al. Cone Beam CT (CBCT) Evaluation of Inter- and Intra-Fraction Motion for Patients Undergoing Brain Radiotherapy Immobilized using a Commercial Thermoplastic Mask on a Robotic Couch. *Technol Cancer Res Treat* 2012;11(3)203-209.
14. Beltran C, Krasin MJ, Merchant TE. Inter- and intrafractional positional uncertainties in pediatric radiotherapy patients with brain and head and neck tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79(4).1266-1274.
15. Murphy MJ et al. Patterns of patient movement during frameless image-guided radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55(5):1400-1408.
16. Dhabaan A et al. Six degrees of freedom CBCT-based positioning for intracranial targets treated with frameless stereotactic radiosurgery. *J Appl Clin Med Phys* 2012;13(6):3916.
17. Gevaert T et al. Clinical Evaluation of a Robotic 6-Degree of Freedom Treatment Couch for Frameless Radiosurgery. *Int J Radiat Oncol* 2012;83(1):467-474.
18. Stanhope C et al. Physics considerations for single-isocenter, volumetric modulated arc radiosurgery for treatment of multiple intracranial targets. *Pract Radiat Oncol* 2016;6(3):207-213.
19. Yeung D, Palta J, Fontanesi J. Systematic analysis of errors in target localization and treatment delivery in stereotactic radiosurgery (SRS). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;28(2):493-498.
20. Parker BC et al. PTV margin determination in conformal SRT of intracranial lesions. *J Appl Clin Med Phys* 2002; 3(3):176-189.



# RM IN BUNKER

Andrea Maucieri (Ancona)

## Introduzione

L'implementazione recente di nuovi sistemi di imaging integrati al sistema di trattamento mira a una migliore visualizzazione del target e, nell'ambito dell'erogazione del trattamento, a una conseguente riduzione dei margini GTV-PTV e della dose agli OAR. È stato, così, possibile implementare una adaptive radiotherapy, che tiene conto delle variazioni di posizione degli organi di interesse, attraverso modalità differenti:

- modalità offline tra le sedute di trattamento;
- modalità online immediatamente prima dell'erogazione del trattamento;
- modalità real time durante l'erogazione del trattamento.

Nella figura 1 si riportano alcuni esempi di unità di trattamento RM guidate.

**FIGURA 1.** Alcuni esempi di unità di trattamento RM-guidate. (A) ViewRay MRIdian, Washington, USA (B) MR-linac 1.5T sviluppato da Elekta AB, Amsterdam, Netherlands (C) prototipo MR-linac Edmonton, Canada (D) prototipo MR-linac sviluppato dal programma australiano MR-linac, Liverpool, Australia (da: Menten MJ 2017; mod.).



## Offline IGRT-RM

Si fa riferimento all'uso di protocolli IGRT in cui la RM non è integrata al macchinario di trattamento, ma si utilizza uno scanner diagnostico e/o un simulatore RM ("out of room"). Alcuni lavori (1,2) hanno valutato la fattibilità di questi protocolli, soprattutto nell'ambito delle neoplasie pelviche e il limite più rilevante è rappresentato dal prolungato tempo totale di trattamento per ogni seduta (circa un'ora) dovuto all'espletarsi di diverse fasi: posizionamento del paziente, acquisizione imaging RM, trasferimento immagini al TPS, riposizionamento del paziente, acquisizione CBCT, erogazione trattamento IMRT. Oltre a ciò è necessaria un'attenta selezione dei pazienti in grado di tollerare dei tempi più o meno lunghi di immobilizzazione sul lettino di trattamento: i pazienti sintomatici sono soggetti a maggiori incertezze di set-up tra l'acquisizione della RM "out of room" e la fase radioterapica. Inoltre questo gap temporale tra imaging e trattamento rende ragione di una maggiore variabilità del movimento d'organo intrafrazione. Ad oggi questi limiti rendono poco praticabile l'uso routinario di queste procedure.

## Online IGRT-RM

Si fa riferimento a protocolli IGRT in cui la RM è integrata al sistema di trattamento e ciò consente una maggiore versatilità del suo utilizzo. Alcuni sistemi prevedono l'acquisizione di una scansione RM pre-trattamento, a cui seguono gli opportuni spostamenti del lettino del paziente con conseguente riduzione dei movimenti interfrazione in assenza di una addizionale ottimizzazione dell'iniziale piano di trattamento (3,4). Altri sistemi, come gli acceleratori lineari RM guidati che non consentono lo spostamento del lettino, utilizzano il cosiddetto approccio "virtual couch shift o dose shift" in cui si applica la traslazione e rotazione della distribuzione di dose pre-trattamento per compensare la variabilità del set-up e del movimento d'organo intrafrazione (in assenza di una nuova contornazione) (5).

Recentemente un lavoro nordamericano ha mostrato la fattibilità clinica di un approccio di riottimizzazione online del piano di trattamento in pazienti con neoplasie addominali trattati in modalità gating (6); a sostegno di ciò Krishnan et al. (7) hanno evidenziato come, in assenza di una riottimizzazione online IGRT-RM dipendente, sarebbero state erogate dosi subablativo a causa della inadeguata visualizzazione degli OAR.

Grazie a quest'ultimo approccio Vestergaard et al. (8) hanno ottenuto una riduzione del margine GTV-PTV e un conseguente risparmio delle anse intestinali nel

trattamento della neoplasia vescicale; risultato analogo è stato raggiunto da Kerkhof et al. (9), che sono stati in grado di ridurre il volume assoluto delle anse intestinali che hanno ricevuto più di 45 Gy di circa 100 cm<sup>3</sup> nel trattamento della neoplasia della cervice uterina.

Nelle modalità di trattamento di tipo “gating” gli artefatti legati al movimento d’organo sono ridotti grazie alla velocità di acquisizione delle immagini RM. La maggior parte dei lavori scientifici fa riferimento all’uso della TC 4D grazie alla presenza di surrogati esterni (10), impianto di marker radiopachi (11) e transponder elettromagnetici (12). Hoisak et al. (13) hanno dimostrato come la RM garantisca un’adeguata visualizzazione del target pur in assenza di un device impiantato o surrogati esterni potenzialmente non affidabili: il recente lavoro di Fischer-Valuck et al. (14) conferma questo risultato e dimostra affidabilità e sicurezza della riduzione del margine GTV-PTV da 5 ai 2 mm per i trattamenti stereotassici ablativi.

Anche nei trattamenti erogati in modalità “tracking” la superiore definizione dei tessuti molli legata all’imaging RM consente una migliore identificazione del target e della deformazione -rotazione dei tessuti molli (15). Sebbene questo approccio non sia stato ancora implementato nella pratica clinica alcuni studi di simulazione svolti su casi di patologia polmonare suggeriscono la fattibilità di una riduzione della dose media al polmone, cute e grossi vasi con mantenimento della dose prescritta al GTV pari al 98% (16). Gli sviluppi riportati in questo ambito, se messi a confronto con l’approccio standard dell’ITV (internal target volume), evidenziano una possibile ulteriore riduzione dei margini GTV-PTV nei trattamenti delle neoplasie polmonari e pancreatiche fino al 40% e 17% rispettivamente (17,18).

## Real time IGRT-RM

Si fa riferimento ai protocolli ad oggi più innovativi nell’ambito della adaptive radiotherapy guidata dalle immagini. La presenza della RM integrata al macchinario consente l’acquisizione di immagini RM in tempo reale durante l’erogazione del fascio. Grazie a questo sistema diventano realtà la ripianificazione e l’ottimizzazione del piano di cura intrafrazione e “inter-beam” sulla base della variazione dell’anatomia degli organi durante l’erogazione del trattamento (19).

Nel contesto di trattamenti stereotassici a singola frazione (25Gy) Kontaxis et al. (19) hanno mostrato che la ripianificazione IMRT “interbeam” con margine PTV=0 potrebbe risultare un approccio in grado di fornire una migliore copertura del target a dosi più alte e un miglior risparmio degli OAR rispetto a trattamenti stereotassici erogati a posizione respiratoria media con margine GTV-PTV di 3 mm; in

particolare la regione ad alta dose (entro 2 cm attorno al target) si può ridurre di circa il 27,8% con la ripianificazione real time. Per gli autori un PTV=0 è fattibile grazie a un imaging RM che acquisisce dati in tempo reale (cine-RM) e che informa continuamente circa le variazioni volumetriche anatomiche del target e degli OAR durante l'erogazione del trattamento. In questo contesto il GTV rappresenta il target del gating e ciò rende ipotizzabile una riduzione dell'espansione del PTV con eliminazione delle incertezze legate al movimento dei surrogati esterni (14).

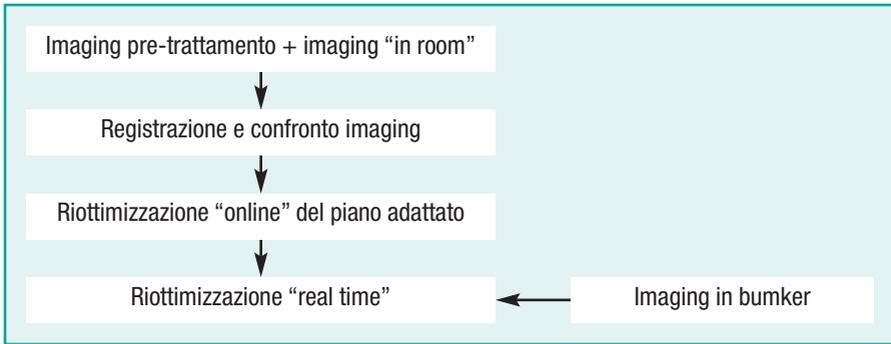
Il crescente interesse verso questa metodica ha contribuito al disegno di studi comparativi tra la TC 4D e la cine-RM nell'ambito della gestione del movimento d'organo nel trattamento radiante.

L'obiettivo del lavoro di Cusumano et al. (20) è stato quello di valutare l'accuratezza della TC 4D pre- trattamento (simulazione) nella cattura del movimento respiratorio osservato in pazienti con neoplasie toraciche e addominali durante il trattamento. Il monitoraggio del movimento nel corso del trattamento è stato reso possibile grazie all'acquisizione di immagini cine-RM. I risultati di questa analisi sono stati confrontati con quelli ottenuti con la "cine-RM30s" (arco temporale di acquisizione pari a 30 secondi) pretrattamento (simulazione) nella stima dei medesimi parametri (variabilità del movimento intra- e interfrazione). La variabilità intrafrazione è risultata essere positivamente correlata a entrambe le tecniche (TC 4D e cine-RM30s), la variabilità interfrazione è apparsa minima e poco significativa. I margini ITV-PTV hanno mostrato un range compreso tra 0 e 8 mm e tra 0 e 5 mm in direzione craniocaudale e anteroposteriore, rispettivamente, in assenza di correlazione della variabilità osservata alla TC 4D e cine-RM30s. In generale le lesioni target con ridotto movimento intrafrazione sono state caratterizzate da una ridotta variabilità nell'arco dell'intero trattamento.

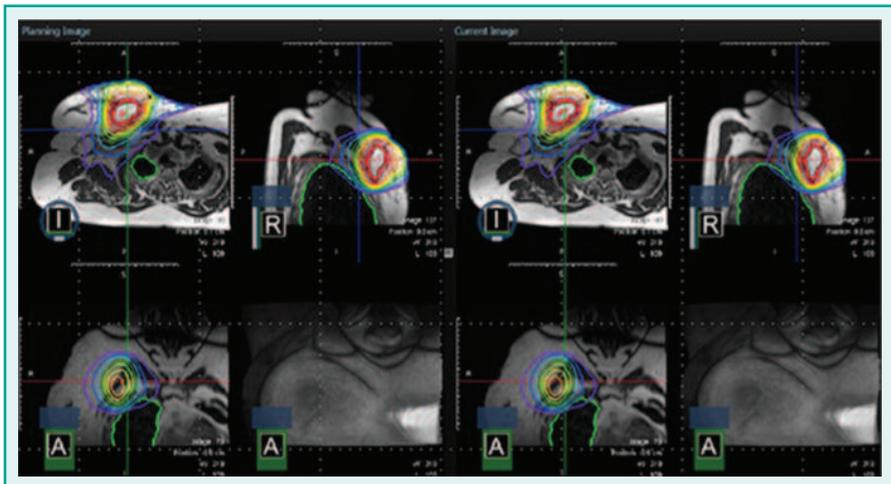
Fernandes et al. (21) hanno posto a confronto TC 4D e cine-RM acquisite in fase di simulazione in 16 pazienti affetti da lesioni epatiche. La cine-RM ha mostrato un movimento delle lesioni intraepatiche più consistente rispetto alla TC 4D in direzione craniocaudale nel 50% dei pazienti con una mediana di 3 mm (range 1,5-7 mm), in direzione anteroposteriore nel 44% dei casi con una mediana di 2,5 mm (range 1-5, 5 mm), in direzione laterolaterale nel 63% dei casi con una mediana di 1,1 mm (range 0,2-4, 5 mm). Sulla base di questi risultati gli autori hanno evidenziato la necessità di creare margini più ampi rispetto all'ITV definito dalla TC 4D nel 90% dei casi (margini aggiuntivi di 3 mm, 2 mm e 1 mm in direzione CC, AP e LL rispettivamente) e, di conseguenza, l'importanza di un attento monitoraggio del movimento del target mediante RM. Questi valori sono in linea con quelli riportati da Eccles et al. (22), che hanno fatto ricorso alla compressione addominale per la limitazione del movimento d'organo.

Akino et al. (23) hanno sviluppato un nuovo metodo di calcolo del movimento 3D delle lesioni intraepatiche, che ha previsto la creazione di un “ITV potenziale” utilizzando la cine-RM attraverso un confronto con ITV delle immagini TC 4D. In questo caso la metodica cine-RM ha fatto registrare una maggiore variabilità intrafrazione del target nella direzione cranio-caudale rispetto a quella stimata con le immagini TC 4D (range 7,4-23,4 mm). Per gli autori la creazione di un “ITV potenziale” guidato da RM potrà garantire una migliore gestione del movimento respiratorio e una più accurata pianificazione del trattamento (Figg. 2-4).

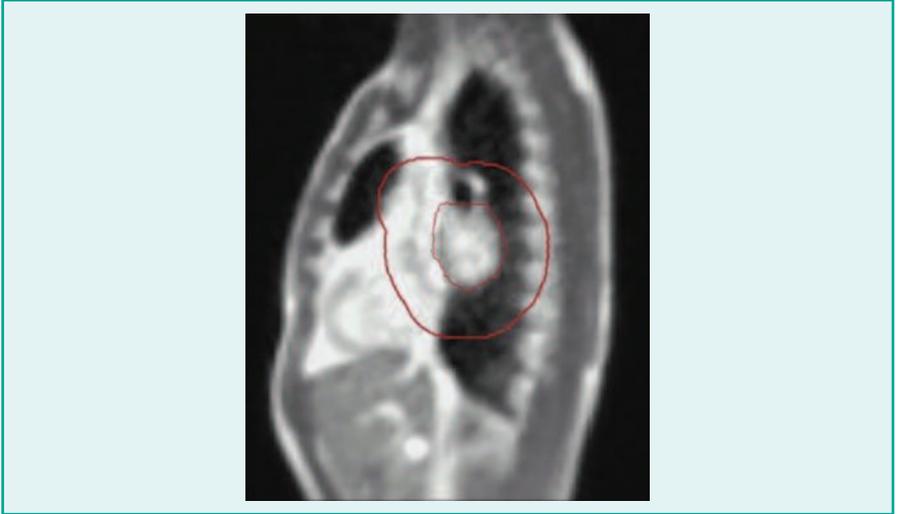
**FIGURA 2.** Fasi del processo della “adaptive radiotherapy” (da: Hunt A 2018; mod.).



**FIGURA 3.** Un esempio di piano di trattamento IMRT giornaliero autocontornato e riottimizzato (partial breast irradiation) confrontato con il piano di trattamento originale (a sinistra il piano di trattamento originale, a destra il trattamento giornaliero) (da: Mutic S 2014; mod.).



**FIGURA 4.** Esempio di immagine acquisita in modalità cine-RM per il trattamento stereotassico polmonare. L'immagine cine RM sagittale consente l'automatica localizzazione del GTV (contorno interno) rispetto al PTV (contorno esterno) (da: Menten MJ 2017; mod.).



## Limiti IGRT-RM

Oltre alle potenzialità della RM nell'ambito della adaptive radiotherapy sono presenti alcuni limiti legati al suo uso. Tra questi si fa riferimento ai tempi prolungati richiesti per l'implementazione, il training e l'erogazione del trattamento. Alcuni sistemi IGRT-RM guidati offrono potenziali prestazioni elevate (elevato campo magnetico ed elevata risoluzione delle immagini), ma al tempo stesso sono responsabili di distorsioni geometriche non trascurabili, incertezze di distribuzione di dose ed eccessivo riscaldamento del paziente (24).

## Conclusioni e indicazioni di margine

L'avvento della IGRT-RM sarà in grado di garantire la precisione dei trattamenti radioterapici, con conseguente aumento potenziale della finestra terapeutica. Trial clinici ben disegnati rappresentano il metodo ottimale per valutare i benefici di questa tecnologia. Studi comparativi, in cui si confrontano trattamenti TC e RM guidati e nei quali si utilizzano dosi e frazionamenti standard per le lesioni target, possono non essere abbastanza robusti per dimostrare il vero

potenziale della metodica RM guidata in termini di minore tossicità, migliori controllo locale di malattia e sopravvivenza causa-specifica. Tuttavia, recenti studi hanno mostrato un vantaggio in termini di copertura di dose al PTV (incremento della D95 e della D100) (25) e risparmio degli OAR (in particolare duodeno, stomaco, anse intestinali) (26) nell'ambito del trattamento stereotassico della patologia pancreaticata grazie a una riottimizzazione RM guidata del piano di cura. Anche nel trattamento stereotassico RMN guidato delle lesioni polmonari la radioterapia adattativa ha garantito una maggiore copertura e omogeneità nella distribuzione di dose al target, con notevole riduzione della dose agli OAR (midollo spinale, parete toracica, esofago) (27). Nonostante il numero dei pazienti coinvolto in questi studi sia limitato, i risultati dosimetrici sono ad oggi promettenti e ciò potrebbe costituire una base per puntare ad una maggiore dose escalation con ridotta tossicità associata.

I recenti lavori scientifici mostrano come l'interesse per questa tecnologia converga verso:

- i trattamenti ultraipofrazionati (singola frazione radicale) in distretti con importante movimento d'organo (28);
- le reirradiazioni (29);
- l'utilizzo delle sequenze funzionali RM per l'adattamento del piano di cura sulla base delle modificazioni biologiche della malattia neoplastica (30).

L'analisi della recente letteratura non consente, ad oggi, di stilare protocolli IGRT-RM validi per le diverse categorie di pazienti per l'eterogeneità e complessità delle tecnologie coinvolte, nonché per la ridotta casistica dei diversi studi. L'ottimizzazione dei margini del target e delle finestre di gating è ad oggi ancora oggetto di dibattito. La RM garantisce, tuttavia, un migliore contrasto dei tessuti molli e una definizione più accurata del target, costituendo un vantaggio per la contornazione. Il monitoraggio real time del movimento d'organo consente, grazie alla cine-RM on line e in assenza di surrogati interni utili nel caso della TC4D, la definizione di un "ITV potenziale", che potrebbe essere confrontato con un "ITV standard" e adattato nel corso del trattamento prima dell'erogazione di ciascuna frazione. Grazie a queste caratteristiche la RM è potenzialmente in grado di garantire non solo una adaptive radiotherapy offline interfrazione (offline IGRT-RM), ma soprattutto una riottimizzazione e ripianificazione online intrafrazione del piano di cura originario. L'applicabilità di questa metodica è a oggi limitata a pochi centri e trova impiego soprattutto per l'erogazione di trattamenti in particolari distretti anatomici (polmone e addome superiore prevalentemente). Solo una implementazione della metodica su scala più ampia e una maggiore expertise del personale dedicato consentiranno alla RMN di diventare una realtà consolidata e routinaria con linee guida e protocolli condivisi (Tab. V).

**TABELLA V.** Margini proposti in letteratura sulla base dell'errore residuo atteso con le rispettive modalità IGRT-RM utilizzate.

	Protocollo IGRT	Frequenza	Margine (mm)
OFFLINE IGRT-RM	Posizionamento del paziente, acquisizione imaging RM, trasferimento immagini al TPS, riposizionamento del paziente, acquisizione CBCT, erogazione trattamento IMRT	Giornaliera	Adattato
ONLINE IGRT-RM	Cine-RM modalità "gating" online pre-RT	Giornaliera	Adattato
	Cine-RM modalità "tracking" (ad oggi solo studi di simulazione)	Giornaliera	Adattato
REAL TIME IGRT-RM	Fase di simulazione: TC4D + Cine-RM; Cine-RM real time	Giornaliera	Adattato

## Bibliografia

1. Jaffray DA, Carlone MC, Milosevic MF et al. A facility for magnetic resonance-guided radiation therapy. *Semin Radiat Oncol* 2014;24(3):193e195.
2. Bostel T, Pfaffenberger A, Delorme S et al. Prospective feasibility analysis of a novel offline approach for MR-guided radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 2018;194(5):425e434.
3. Ghilezan M, Yan D, Liang J, Jaffray D, Wong J, Martinez A. Online image-guided intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: how much improvement can we expect? A theoretical assessment of clinical benefits and potential dose escalation by improving precision and accuracy of radiation delivery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60(5):1602e1610.
4. Letourneau D, Martinez AA, Lockman D et al. Assessment of residual error for online conebeam CT-guided treatment of prostate cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62(4):1239e1246.
5. Raaymakers BW, Lagendijk JJ, Overweg J et al. Integrating a 1.5 T MRI scanner with a 6 MV accelerator: proof of concept. *Phys Med Biol* 2009;54(12):N229eN237.
6. Acharya S, Fischer-Valuck BW, Kashani R et al. Online magnetic resonance image guided adaptive radiation therapy: first clinical applications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;94(2):394e403.
7. Krishnan S, Chadha AS, Suh Y et al. Focal radiation therapy dose escalation improves overall survival in locally advanced pancreatic cancer patients receiving induction chemotherapy and consolidative chemoradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;94(4):755e765.
8. Vestergaard A, Hafeez S, Muren LP et al. The potential of MRI-guided online adaptive re-optimisation in radiotherapy of urinary bladder cancer. *Radiother Oncol* 2016;118(1):154e159.
9. Kerkhof EM, Raaymakers BW, van der Heide UA, van de Bunt L, Jurgenliemk-Schulz IM, Lagendijk JJ.

Online MRI guidance for healthy tissue sparing in patients with cervical cancer: an IMRT planning study. *Radiother Oncol* 2008;88(2):241e249.

10. Cole AJ, Hanna GG, Jain S, O'Sullivan JM. Motion management for radical radiotherapy in non-small cell lung cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2014;26(2):67e80.

11. Shimizu S, Nishioka K, Suzuki R et al. Early results of urethral dose reduction and small safety margin in intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for localized prostate cancer using a real-time tumortracking radiotherapy (RTRT) system. *Radiat Oncol* 2014;9:118.

12. Kupelian P, Willoughby T, Mahadevan A et al. Multi-institutional clinical experience with the Calypso System in localization and continuous, real-time monitoring of the prostate gland during external radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67(4):1088e1098.

13. Hoisak JD, Sixel KE, Tirona R, Cheung PC, Pignol JP. Correlation of lung tumor motion with external surrogate indicators of respiration. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60(4):1298e1306.

14. Fischer-Valuck BW, Henke L, Green O et al. Two-and-a-half-year clinical experience with the world's first magnetic resonance image guided radiation therapy system. *Adv Radiat Oncol* 2017;2(3): 485e493.

15. Fast MF, Kamerling CP, Ziegenhein P et al. Assessment of MLC tracking performance during hypofractionated prostate radiotherapy using real-time dose reconstruction. *Phys Med Biol* 2016;61(4):1546e1562.

16. Menten MJ, Fast MF, Nill S, Kamerling CP, McDonald F, Oelfke U. Lung stereotactic body radiotherapy with an MR linac quantifying the impact of the magnetic field and real-time tumor tracking. *Radiother Oncol* 2016;119(3):461e466.

17. Ehrbar S, Johl A, Tartas A et al. ITV, mid-ventilation, gating or couch tracking: a comparison of respiratory motion-management techniques based on 4D dose calculations. *Radiother Oncol* 2017;124(1):80e88.

18. Karava K, Ehrbar S, Riesterer O et al. Potential dosimetric benefits of adaptive tumor tracking over the internal target volume concept for stereotactic body radiation therapy of pancreatic cancer. *Radiat Oncol* 2017;12(1):175.

19. Kontaxis C, Bol GH, Stemkens B et al. Towards fast online intrafraction replanning for free-breathing stereotactic body radiation therapy with the MR-linac. *Phys Med Biol* 2017;62(18):7233e7248.

20. Cusumano D, Dhont J, Boldrini L et al. Predicting tumour motion during the whole radiotherapy treatment: a systematic approach for thoracic and abdominal lesions based on real time MR. *Radiat Oncol* 2018;129(18):456-462.

21. Fernandes AT, Apisarnthanarax S, Yin L et al. Comparative Assessment of Liver Tumor Motion Using CineMagnetic Resonance Imaging Versus 4-Dimensional Computed Tomograph. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2015;91(5):1034e1040.

22. Eccles CL, Patel R, Simeonov AK et al. Comparison of liver tumor motion with and without abdominal compression using cine-magnetic resonance imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79:602-608.

23. Akino Y, Jin Oh R. Evaluation of potential internal target volume of liver tumors using cine-MRI. *Med Phys* 2014;41(11).

24. Weygand J et al. Spatial precision in magnetic resonance imaging-guided radiation therapy: the role of geometric distortion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;95:1304-1316.

25. Olberg S et al. Optimization of treatment planning workflow and tumor coverage during daily adaptive magnetic resonance image guided radiation therapy (mr-igrt) of pancreatic cancer. *Radiation Oncology* (London, England) 2018;13:51.
26. Luterstein E et al. Stereotactic mri-guided adaptive radiation therapy (smart) for locally advanced pancreatic cancer: a promising approach. *Cureus* 2018;10:e2324.
27. Padgett KR et al. Feasibility of Adaptive MR-guided Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) of Lung Tumors. *Cureus* 10(4): e2423.
28. Pathmanathan AU, van As NJ, Kerkmeijer LGW et al. Magnetic resonance imaging-guided adaptive radiation therapy: a “game changer” for prostate treatment? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;100(2):361e373.
29. Levin-Epstein R, Cao M, Lee P, Steinberg ML, Lamb J, Raldow AC. Magnetic resonance-guided inter-fraction monitoring opens doors to delivering safer reirradiation: an illustrative case report and discussion. *Cureus* 2018;10(4): e2479.
30. Dinapoli N et al. Magnetic resonance, vendorindependent, intensity histogram analysis predicting pathologic complete response after radiochemotherapy of rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018; 102(4):765-774.

# Margini proposti in letteratura sulla base dell'errore residuo atteso, per distretto trattato, con i rispettivi protocolli IGRT utilizzati

## PROSTATA

Sede CTV	Protocollo IGRT	Frequenza	Margine (mm)
Prostata	2D/reperi ossei-cutanei	Giornaliera	10
	3D/fiducials-tessuti molli	Giornaliera	5-8
	3D/delivery rapido, tracking, re planning online, correzione intrafraction rotazione 6 DOF	Giornaliera	3
	3D adaptive online	Giornaliera	Adattato
Vescichette seminali	2D/3D anche se match su prostata	Prime 5 fr: 3D giornaliero >5 fr: giornaliero 3D o almeno 2D giornaliero, 3D 2/sett.	>10
	3D adaptive offline (replanning dopo 5 gg)	Prime 5 fr: 3D giornaliero >5 fr: 3D giornaliero o almeno 2D giornaliero, 3D 2/sett.	Adattato
	3D adaptive online	Giornaliera	Adattato
Linfonodi pelvici	2D/3D osso o prostata	Prime 5 fr: 3D giornaliero >5 fr: giornaliero 3D o almeno 2D giornaliero, 3D 2/sett.	5-13
	3D adaptive offline (replanning dopo 5 gg)	Prime 5 fr: 3D giornaliero >5 fr: 3D giornaliero o almeno 2D giornaliero, 3D 2/sett.	Adattato
	3D adaptive online	Giornaliera	Adattato
Loggia prostatica	2D/reperi ossei-cutanei	Giornaliera	10
	3D tessuti molli, reperi chirurgici	Giornaliera	5
	3D adaptive online	Giornaliera	Adattato

## UTERO

Sede CTV	Protocollo IGRT	Frequenza	Margine (mm)
Utero	2D/ 3D	Prime 5 fr: 3D Giornaliero >5 fr: giornaliero 3D o almeno 2D giornaliero, 3D 2/sett.	10 (15-20 AP)
	3D adaptive offline (replanning dopo 5 gg)	Prime 5 fr: 3D Giornaliero >5 fr: 3D giornaliero o almeno 2D giornaliero, 3D 2/sett.	Adattato
	3D /ITV su imaging disponibile pre-RT	Prime 5 fr: 3D Giornaliero >5 fr: 3D giornaliero o almeno 2D giornaliero, 3D 2 /sett.	Adattato
	3D adaptive online	Giornaliera	Adattato
Sede linfonodi elettivi	2D/3D	Prime 5 fr: 3D Giornaliero >5 fr: 3D giornaliero o almeno 2D giornaliero, 3D 2/sett.	5-10

## RETTO

Sede CTV	Protocollo IGRT	Frequenza	Margine (mm)
T retto mesoretto	2D/ 3D	Prime 5 fr: 3D giornaliero >5 fr: 3D giornaliero o almeno 2D giornaliero, 3D 2/sett.	10 (15 AP)
	3D adaptive offline (replanning dopo 5 gg)	Prime 5 fr: 3D giornaliero >5 fr: 3D giornaliero o almeno 2D giornaliero, 3D 2/sett.	Adattato
	3D /ITV su imaging disponibile pre-RT	Prime 5 fr: 3D Giornaliero >5 fr: 3D giornaliero o almeno 2D giornaliero, 3D 2 /sett.	Adattato
	3D adaptive online	Giornaliera	Adattato
Sede linfonodi elettivi	2D/3D	Prime 5 fr: 3D giornaliero >5 fr: 3D giornaliero o almeno 2D giornaliero, 3D 2/sett.	5-10

MARGINI PROPOSTI IN LETTERATURA SULLA BASE DELL'ERRORE RESIDUO ATTESO, PER DISTRETTO TRATTATO, CON I RISPETTIVI PROTOCOLLI IGRT UTILIZZATI

**ADDOME**

Sede CTV	Protocollo IGRT	Frequenza	Margine (mm)
Fegato	4D-CT ITV free breathing	Giornaliera	ITV+5-10 (LL e AP), 10 CC
	4D-CT ITV gating, BH	Giornaliera	ITV+5-7 (LL e AP), 7 CC
	Tracking	Giornaliera	3 (LL e AP), 3-4 CC
	3D adaptive online	Giornaliera	Adattato
Esofago (tratto sup)	2D	Giornaliera	10
	3D	Giornaliera	7 (LL e AP), 10 CC
	3D adaptive online	Giornaliera	Adattato
Esofago (tratto medio)	2D	Giornaliera	10
	3D	Giornaliera	10
	3D adaptive online	Giornaliera	Adattato
Esofago (tratto inf)	2D	Giornaliera	10 (LL e AP), 15-20 CC
	3D	Giornaliera	10 (LL e AP), 15-20 CC
	4D-CT ITV free breathing	Giornaliera	ITV+ 5-10 (LL e AP), 10 CC

## MAMMELLA

Sede CTV	Protocollo IGRT	Frequenza	Margine (mm)
Whole Breast	3DCRT/free breathing 2D	Prime 4fr: 2D giornaliero →correzione errore sistematico >4fr: 2D settimanale Controllo proiezione campo luminoso su cute, giornaliero	10
	IMRT/free breathing 2D (3D casi selezionati)	2D giornaliero/ MVCT giornaliero/ in casi particolari 2D giornaliero, CBCT 2/sett.	5-7
	Breath hold 2D	Giornaliera	5
PBI o SIB letto chirurgico	2D (3D casi selezionati)	2D giornaliero/ MVCT giornaliero/ in casi particolari 2D giornaliero, CBCT 2/sett.	5
Parete o Whole Breast +linfonodi elettivi	2D (3D casi selezionati)	2D giornaliero/ MVCT giornaliero/ in casi particolari 2D giornaliero, CBCT 2/sett.	7-10

## POLMONE

Sede CTV	Protocollo IGRT	Frequenza	Margine (mm)
Polmone	4DCT ITV free breathing	Giornaliera	ITV+5-10
	4DCT ITV Gating	Giornaliera	ITV+5
	Breath hold	Giornaliera	5
	Tracking	Giornaliera	3

MARGINI PROPOSTI IN LETTERATURA SULLA BASE DELL'ERRORE RESIDUO ATTESO, PER DISTRETTO TRATTATO, CON I RISPETTIVI PROTOCOLLI IGRT UTILIZZATI

### PATOLOGIA CERVICO-CEFALICA

Sede CTV	Protocollo IGRT	Frequenza	Margine (mm)
Distretto ORL	2D	Prime 4fr: 2D giornaliero → correzione errore sistematico >4fr: 2D settimanale	5
	2D/ 3D	2D/ 3D giornaliero	3
	3D adaptive offline (In casi selezionati dopo 15-20 frazioni)	2D/3D giornaliero	Replanning adattato + 3 mm

### ENCEFALO

Sede CTV	Protocollo IGRT	Frequenza	Margine (mm)
Encefalo	2D	Prime 4fr: 2D giornaliero → correzione errore sistematico >4fr: 2D settimanale	5
	2D/ 3D	2D/ 3D giornaliero	3



**VIEWRAY**



**MRIDIAN<sup>®</sup> Linac**  
BY VIEWRAY



**VISIBLY BETTER**

Distributed in Italy by:

**RAD IUS**  
TECHNOLOGY FOR LIFE  
[www.radiustech.it](http://www.radiustech.it)

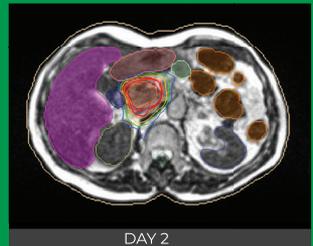
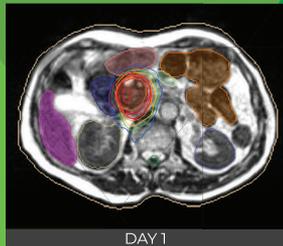
## SMARTVISION

MRIDIAN MRI VS. CONE-BEAM CT-BASED IMAGING ON A CONVENTIONAL RADIOTHERAPY SYSTEM



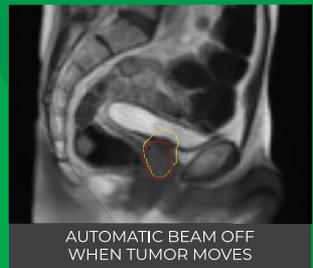
## SMARTADAPT

DAILY ANATOMICAL SHAPE AND POSITIONING CHANGES CAPTURED WITH MRIDIAN



## SMARTTARGET

REAL-TIME IMAGE GUIDANCE WITH AUTOMATED BEAM CONTROL DURING DOSE DELIVERY



## SMARTSITE

COMPACT DESIGN FITS INTO MOST STANDARD LINEAR ACCELERATOR VAULTS



ISBN 978-98-943949-1-7



9 788894 394917

Con il contributo incondizionato di

