

ALMA MATER STUDIORUM · UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

Scuola di Scienze
Corso di Laurea Magistrale in Fisica

Sviluppo di un metodo di radioterapia
adattativa tramite immagini portali e
Cone-Beam CT

Relatore:
Prof. Nico Lanconelli

Presentata da:
Letizia Bonomi

Correlatrici:
Prof. Giovanna Benecchi
Prof. Caterina Ghetti

Sessione II
Anno Accademico 2014/2015

Abstract

Il presente lavoro, svolto presso il servizio di Fisica Sanitaria dell'Azienda Ospedaliera Universitaria di Parma, consiste nello sviluppo di un metodo innovativo di radioterapia adattativa.

Con radioterapia adattativa si intendono strategie di controllo che tendono ad ottimizzare e adattare/riadattare il piano di trattamento radioterapico e la sua erogazione sulla base di variazioni anatomiche, geometriche, biologiche, dosimetriche, che possono verificarsi durante il trattamento stesso.

Il metodo è stato applicato a pazienti affetti da varie patologie, trattati con tecnica VMAT, (*Volumetric Modulated Arc Therapy*), altamente conformata al target.

Il metodo sviluppato si compone di due fasi: nella prima fase, che non comporta un apporto di radiazione ulteriore per il paziente, vengono eseguite due tipologie di analisi su immagini portali, acquisite durante le sedute del trattamento teleradioterapico, in particolare di ricostruzione della dose all'isocentro e di analisi gamma 2D. Se l'esito di queste rientra nei criteri di tolleranza stabiliti per ambedue le analisi, la seduta di trattamento può considerarsi buona, e la procedura di controllo sarà ripetuta di nuovo a distanza di tempo. Se almeno una delle due analisi fallisce, invece, si passa alla fase successiva, che necessita dell'immediata acquisizione volumetrica della *Cone-Beam CT* (CBCT) del paziente ed un'operazione di contouring, da parte del medico, delle strutture d'interesse (PTV, CTV, OAR). Segue quindi un procedimento di taratura in densità elettronica della CBCT, per avere un calcolo di dose corretto. Il piano di trattamento iniziale, approvato dal medico radioterapista, viene quindi calcolato dal *Treatment Planning System* sulla CBCT, e viene eseguita l'analisi

gamma 3D sulle matrici di dose calcolate a partire dalla CT e la CBCT del paziente, dove la prima di queste viene presa come distribuzione di dose di riferimento. Tramite registrazione e trasformazione delle strutture sulle matrici di dose, è possibile fornire una valutazione quantitativa dell'analisi gamma 3D su PTV, CTV e organi a rischio di interesse clinico. Se l'analisi va a buon fine, non è necessario intervenire sul piano di trattamento del paziente; al contrario, se anche questa analisi fallisce su una o più strutture, è necessario il parere del medico radioterapista, che potrebbe prendere in considerazione una ripianificazione del piano di trattamento, o una modifica della pratica clinica del paziente.

Le analisi gamma 2D e 3D sono state svolte avvalendosi di un software toolkit chiamato GADD-23 (*Gamma Analysis on 2D and 3D Dose Distributions*) implementato e sviluppato appositamente in ambiente Matlab per questo lavoro di tesi; in particolare, la realizzazione di GADD-23 è stata resa possibile grazie all'interazione con due software di tipo open-source, Elastix e CERR, specifici per l'elaborazione e la registrazione di immagini mediche.

L'analisi di ricostruzione della dose all'isocentro, invece, è stata eseguita tramite software DISO dell'INFN per la dosimetria in vivo, sviluppato dall'Università Cattolica del Sacro Cuore, in collaborazione con alcuni ospedali italiani, tra cui l'Azienda Ospedaliera Universitaria di Parma.

I risultati ottenuti mostrano come il metodo sviluppato sia in grado di mettere in luce cambiamenti anatomici che alcuni pazienti hanno subito, di tipo sistematico, in cui è possibile prendere in considerazione una ripianificazione del trattamento per correggerli, o di tipo casuale, sui quali può essere utile condurre l'attenzione del medico radioterapista, sebbene non sia necessario un replanning.

Indice

| | | |
|----------|--|-----------|
| 1 | Radioterapia | 8 |
| 1.1 | Cenni sulla fisica delle radiazioni | 9 |
| 1.1.1 | Il concetto di dose | 10 |
| 1.1.2 | Teoria della cavità di Bragg-Gray | 17 |
| 1.2 | Acceleratore lineare | 19 |
| 1.2.1 | Lo stativo | 19 |
| 1.2.2 | Il Gantry | 21 |
| 1.2.3 | Modulatore | 26 |
| 1.2.4 | Lettino | 26 |
| 1.2.5 | Radioprotezione di un LINAC | 26 |
| 1.3 | Iter radioterapico | 27 |
| 1.3.1 | Acquisizione della CT del paziente. | 28 |
| 1.3.2 | Segmentazione del target e degli OAR | 29 |
| 1.3.3 | Creazione e ottimizzazione di un piano di trattamento tramite TPS | 30 |
| 1.4 | Il passato e il presente: tecniche di trattamento teleradioterapico | 32 |
| 1.4.1 | Radioterapia nel XX secolo | 32 |
| 1.4.2 | Attuali tecniche di pianificazione | 33 |
| 1.5 | Il futuro: la radioterapia adattativa | 38 |
| 1.5.1 | Tecniche IVD | 40 |
| 1.5.2 | Sistemi IGRT | 41 |
| 2 | Materiali e metodi | 43 |
| 2.1 | Apparecchiatura, dispositivi e materiali utilizzati | 43 |

| | | |
|----------|--|-----------|
| 2.1.1 | LINAC | 43 |
| 2.1.2 | CT | 46 |
| 2.1.3 | TPS e fantocci | 46 |
| 2.2 | Immagini e dati sperimentali | 46 |
| 2.2.1 | Immagini portali | 47 |
| 2.2.2 | Immagini CT e CBCT | 48 |
| 2.2.3 | Piani di trattamento | 49 |
| 2.2.4 | Matrici di dose | 49 |
| 2.2.5 | Strutture | 50 |
| 2.3 | Metodologie basilari impiegate | 50 |
| 2.3.1 | Analisi gamma | 50 |
| 2.3.2 | Registrazione delle immagini | 52 |
| 2.4 | Software di supporto utilizzati | 53 |
| 2.4.1 | Il software Elastix | 54 |
| 2.4.2 | Il software CERR | 57 |
| 2.4.3 | Altri software utilizzati | 58 |
| 3 | Sviluppo di un metodo di radioterapia adattativa | 59 |
| 3.1 | Prima fase: analisi di immagini portali | 61 |
| 3.1.1 | Ricostruzione della dose all'isocentro | 61 |
| 3.1.2 | Analisi gamma 2D su immagini portali | 68 |
| 3.2 | Seconda fase: analisi tramite <i>Cone-Beam CT</i> | 73 |
| 3.2.1 | Contouring della CBCT | 74 |
| 3.2.2 | Taratura della CBCT | 74 |
| 3.2.3 | Pianificazione su CBCT | 77 |
| 3.2.4 | Importazione delle matrici di dose in GADD-23 | 77 |
| 3.2.5 | Estrazione delle strutture di interesse della CBCT | 77 |
| 3.2.6 | Registrazione delle immagini | 79 |
| 3.2.7 | Analisi gamma 3D sulle matrici di dose CT e CBCT | 80 |
| 4 | Risultati | 83 |
| 4.1 | Risultati relativi all'analisi di immagini portali | 83 |

| | | |
|----------|--|------------|
| 4.1.1 | Verifica della stabilità e della riproducibilità del segnale dell'EPID | 83 |
| 4.1.2 | Fase 1 di analisi sui pazienti | 86 |
| 4.2 | Risultati relativi all'analisi tramite <i>Cone-Beam CT</i> | 108 |
| 4.2.1 | Validazione del metodo su fantoccio Rando | 108 |
| 4.2.2 | Giustificazione della taratura della CBCT | 112 |
| 4.2.3 | Stabilità della taratura della CBCT | 113 |
| 4.2.4 | Verifica degli spessori radiologici su Rando | 114 |
| 4.2.5 | Validazione della registrazione delle immagini | 115 |
| 4.2.6 | Fase 2 di analisi sui pazienti | 117 |
| 5 | Conclusioni | 145 |

Abbreviazioni

AAA - Analytical Anisotropic Algorithm
ARS - Acute Radiation Syndrome
ART - Adaptive Radiation Therapy
BCA - Beam Central Axis
BEV - Beam's Eye View
CBCT - Cone-Beam Computed Tomography
CT - Computed Tomography
CP - Control Point
DF - Dark Field
DVH - Dose-Volume Histogram
EPID - Electronic Portal Imaging Device
FF - Flood Field
HU - Hounsfield Unit
IAEA - International Atomic Energy Agency
IAS - Image Acquisition System
ICRP - International Commission on Radiological Protection
IDU - Image Detection Unit
IGRT - Image Guided Radiation Therapy
ITK - Insight Segmentation and Registration Toolkit
IMRT - Intensity Modulated Radiation Therapy
IVD - *In-vivo* dosimetry
LINAC - Linear Accelerator
MU - Monitor Unit
MLC - Multi-Leaf Collimator

OAR - Organ at Risk
OBI - On Board Imager
PACS - Picture Archiving and Communication Systems
PB - Projection-Backprojection
PDD - Percentage Depth Dose
PRO - Progressive Resolution Optimizer
PZ - Paziente
RA - RapidArc
ROI - Region Of Interest
RT - Radiation Therapy
SA - Simulated Annealing
SAD - Source-Axis Distance
SID - Source Image Distance
SOSD - Sum Of Squared Differences
SSD - Source-skin distance
TFT - Thin Film Transistor
TPS - Treatment Planning System
VMAT - Volumetric Modulated Arc Therapy
VOI - Volume of Interest
WHO - World Health Organization

Capitolo 1

Radioterapia

Si stima che ogni anno, in Italia, vengano diagnosticati circa 366.000 nuovi casi di tumore, circa 196.000 (54%) fra gli uomini e circa 169.000 (46%) fra le donne. Escludendo i tumori della pelle, per i quali è prevista una classificazione a parte a causa della difficoltà di distinguere appieno le forme più o meno aggressive, il tumore in assoluto più frequente è quello del colon retto (14%), seguito dal tumore della mammella (13%), della prostata (11% solo nel sesso maschile) e del polmone (11%). Questo tipo di malattia si colloca al secondo posto fra le cause di morte, dopo le cause cardiocircolatorie [1].

In circa il 70% delle patologie neoplastiche, il protocollo di trattamento prevede l'impiego della radioterapia in associazione alla chirurgia e/o chemioterapia, mentre in altri casi la radioterapia viene utilizzata come trattamento esclusivo con finalità curativa o come trattamento sintomatico. L'utilizzo delle radiazioni ionizzanti per distruggere le cellule cancerose rappresenta un'efficace modalità curativa per vari tipi di neoplasie maligne localizzate.

Secondo stime recenti, solamente il 45% dei pazienti con patologia tumorale è curabile (sopravvivenza superiore a cinque anni senza sintomi). Di questi, circa il 40% è stato trattato con la radioterapia: l'utilizzo di radiazioni ionizzanti, infatti, risulta essere molto efficace nel controllo locoregionale dei tumori, limitando la diffusione delle cellule tumorali senza indurre serie complicazioni nei tessuti sani circostanti [1]. Al fine di raggiungere tale obiettivo, la radioterapia ha subito un processo di innovazione e di sviluppo tecnologico rapido e

profondo, soprattutto nell'ultimo decennio.

1.1 Cenni sulla fisica delle radiazioni

La dose assorbita all'interno di un mezzo materiale è la grandezza fisica che consente di determinare l'energia assorbita a seguito di una sua esposizione a radiazioni ionizzanti. Conoscere accuratamente il valore della dose assorbita è particolarmente importante nel caso in cui il mezzo esposto sia costituito da organismi viventi: l'esposizione a radiazioni ionizzanti produce effetti biologici correlati alla quantità di energia che le radiazioni hanno ceduto loro. La misura della dose assorbita è quindi di primaria importanza per poter stimare l'entità di questi effetti.

Nelle applicazioni mediche delle radiazioni ionizzanti quali la radioterapia oncologica e la radiodiagnostica medica, la determinazione della dose assorbita richiede il massimo impegno nella scelta e nell'uso della strumentazione di misura unitamente all'analisi dei dati sperimentali. In questi settori la dosimetria è particolarmente impegnativa poiché l'accuratezza di misura per essa richiesta è ancora più elevata di quella necessaria nella dosimetria per la radioprotezione della popolazione o dei lavoratori. La radiodiagnostica medica è basata sulla capacità delle radiazioni ionizzanti di generare, mediante opportuni apparati sperimentali e metodi di analisi dei dati, delle immagini dell'organo o della regione biologica da esaminare.

La dosimetria in radiodiagnostica è necessaria per l'ottimizzazione della qualità dell'immagine rispetto alla quantità di radiazione impiegata. Per garantire la protezione del paziente da effetti biologici indesiderati è infatti necessario impiegare la minima dose di radiazione compatibilmente con l'ottenimento di una significativa immagine radiologica dell'organo in esame. Nella radioterapia oncologica la dosimetria ha un'esigenza di ancor maggiore accuratezza rispetto a quella richiesta nella dosimetria in radioprotezione e in radiodiagnostica. In radioterapia, infatti, un'incertezza più elevata del 5% nella misura della dose assorbita può pregiudicare l'efficacia del trattamento. Non sempre è facile mantenere i valori di incertezza al di sotto di questa percentuale, causa la

complessità dei fenomeni e dei metodi sperimentali coinvolti. Si parla di una deviazione sostanziale dalla prescrizione se questa è compresa tra il 5% e il 25%, e di deviazione grave se questa supera il 25% della prescrizione.

Le sorgenti di radiazione per la radioterapia sono oggi costituite prevalentemente da acceleratori di particelle tramite i quali vengono prodotti fasci di elettroni, di fotoni, di protoni, o ioni con energie che possono variare fra alcuni e qualche centinaio di MeV. Questi fasci di radiazione vengono convogliati nella regione del corpo umano dove è localizzato il tumore. L'obiettivo del trattamento è quello di distruggere la massa tumorale minimizzando, tramite un processo di ottimizzazione, la deposizione di energia trasportata dalla radiazione nelle regioni sane.

A seconda del tipo di trattamento (localizzazione e natura del tumore da trattare) si usano fasci di radiazione di tipo ed energia diversi. Nella maggior parte dei casi, la sorgente di radiazioni è esterna al paziente, come nel caso appena citato di acceleratori di particelle. Si parla, in questo caso, di teleradioterapia. In alcuni casi particolari la radioterapia si basa non sull'uso di acceleratori ma sull'impiego di sorgenti radioattive che vengono introdotte nella regione del corpo umano dove è localizzato il tumore da irradiare. Questa tipologia di trattamento, denominata brachiterapia, richiede anch'essa una valutazione molto accurata della dose assorbita nell'organo coinvolto.

I valori di dose assorbita nei trattamenti di radioterapia sono molto più elevati di quelli utilizzati nella radiodiagnostica. Gli obiettivi nei due casi sono evidentemente molto diversi. In un caso la radiazione deve essere sufficientemente intensa ed energetica da consentire la distruzione della massa tumorale. Nell'altro caso l'energia e l'intensità della radiazione devono essere appena sufficienti a produrre un'immagine mantenendo comunque a livelli minimi o trascurabili i suoi effetti biologici nocivi.

1.1.1 Il concetto di dose

La misura della dose assorbita finalizzata alla ottimizzazione della radioterapia richiede tipicamente il ricorso a tre grandezze fisiche particolari: la dose

assorbita, l'esposizione e il KERMA in aria (*Kinetic Energy Released to the Matter*). [2][3][4]

Queste tre grandezze hanno la caratteristica di poter essere correlate fra di loro. In molti casi ciò permette di determinare la dose assorbita sia in modo diretto, sia a partire, ad esempio, da una misura di esposizione, quando le condizioni lo consentono.

Dose assorbita Per comprendere la definizione di dose assorbita è necessario introdurre il concetto di energia ceduta e di energia specifica. L'energia ε , ceduta dalla radiazione ionizzante ad un mezzo di massa e volume conosciuti è definita come:

$$\varepsilon = \sum E_{in} - \sum E_{ext} + \sum Q \quad (1.1)$$

dove $\sum E_{in}$ è la somma delle energie entranti nel volume di interesse, $\sum E_{ext}$ è la somma delle energie uscenti e $\sum Q$ è la somma delle energie prodotte nelle eventuali reazioni esotermiche che la radiazione può innescare. L'energia Q vale in genere zero o è trascurabile, per i tipi e le energie delle radiazioni di uso più frequente in radioterapia, ma può non esserlo quando la radiazione d'interesse è costituita, ad esempio, da neutroni.

Noti la massa m e il volume V considerati è possibile definire la grandezza z , detta energia specifica ceduta al mezzo di massa m , come:

$$z = \frac{\varepsilon}{m} \quad (1.2)$$

La grandezza z è di natura stocastica, poiché una radiazione che attraversa un mezzo può cedere la propria energia con un valore compreso tra zero e la sua energia massima attraverso interazioni di tipo stocastico.

Graficando z in funzione di m , (figura 1.1) si nota che dopo un certo valore di massa, la distribuzione si assesta intorno ad un valore costante. Il punto in cui la distribuzione diventa costante dipende non solo dalla massa ma anche dall'energia della particelle del fascio.

Il valor medio di z , \bar{z} , è definito come l'energia specifica media, che corrisponde al valore medio di z nelle regioni di volume in cui la distribuzione diventa

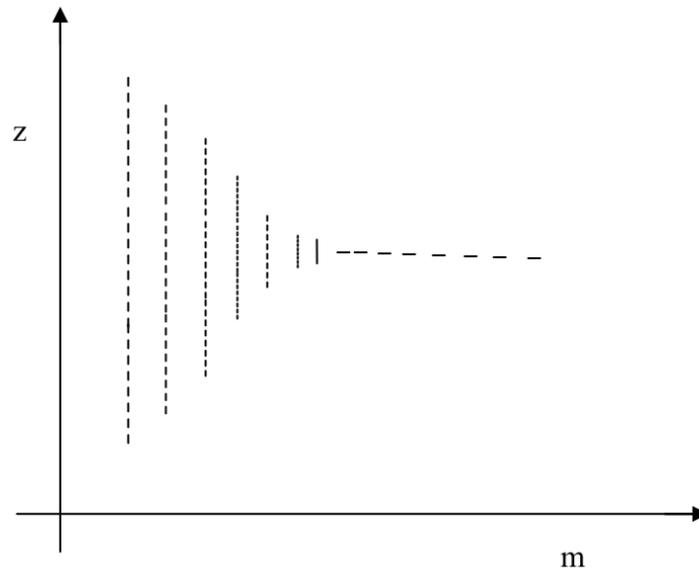


Figura 1.1: Andamento della valore dell'energia specifica z in funzione della massa m con cui la radiazione interagisce

statisticamente costante. Con questa definizione si ha la possibilità di passare da una grandezza stocastica, z , difficilmente utilizzabile per calcoli analitici, a una grandezza media, \bar{z} , descrivibile quindi mediante l'analisi infinitesimale. Grazie ad essa si può definire la grandezza dose assorbita D in un punto P come il valore che assume z allorchè la massa m tende a zero, ovvero:

$$D(P) = \frac{d\varepsilon}{dm} \quad (1.3)$$

dove $d\varepsilon$ è il valor medio dell' energia rilasciata nel volume di massa dm centrata nel punto P .

L'unità di misura della dose è il *Gray* ($1\text{Gy} = 1\text{J} \cdot 1\text{Kg}^{-1}$).

L'assorbimento della radiazione nella materia, specialmente nel corpo umano, non è un processo semplice. Contrariamente a quanto sarebbe intuitivo pensare, lo strato di tessuto che assorbe la maggiore energia non è situato nell'immediata superficie, ma a profondità crescenti in rapporto all'energia delle radiazioni.

Infatti, per fotoni ad alta energia, la dose rilasciata aumenta dalla superficie

fino ad un massimo, il quale dipende dall'energia stessa del fotone, prima di diminuire con un andamento quasi esponenziale (figura 1.2). Lo strato tra la superficie e il punto in cui viene rilasciato il massimo di dose è noto con il nome di regione di *build-up*, e la sua caratterizzazione è molto importante per la salvaguardia dello strato epidermico del paziente e per diminuire la possibilità di ipodosaggio o di eventuali lesioni. [2]

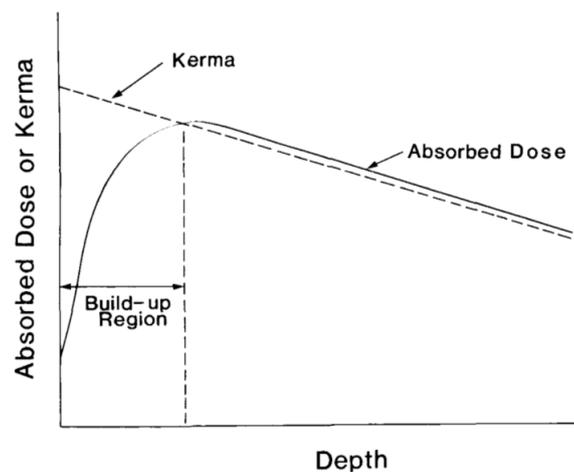


Figura 1.2: Kerma, regione di build-up, dose assorbita

KERMA In molte situazioni sperimentali (soprattutto quando la radiazione è costituita da fotoni, come i raggi x o i raggi gamma) la misura diretta della dose assorbita comporta notevoli difficoltà sperimentali. Quando la radiazione primaria è costituita da fotoni, una determinazione della dose assorbita può però essere ottenuta a partire da una misura della grandezza esposizione prima citata. Una volta nota l'esposizione si potrà determinare il KERMA, da cui finalmente è possibile dedurre il valore della dose assorbita.

Per definire e correlare queste due grandezze, è necessario chiarire che alla dose assorbita contribuiscono tre situazioni differenti: le particelle secondarie che sono prodotte all'esterno del volumetto V , ma dissipano parte della loro energia all'interno di esso; le particelle secondarie prodotte all'interno del volume che dissipano tutta l'energia all'interno dello stesso; le particelle secondarie

prodotte all'interno del volume e che dissipano parte della loro energia all'esterno (rispettivamente casi 1, 2 e 3 di figura 1.3).

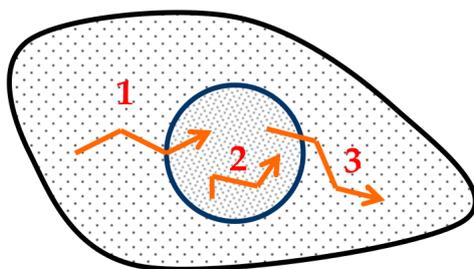


Figura 1.3: volumetto di misura (blu) in un mezzo materiale e schematizzazione dei percorsi dei secondari carichi

Con questa dovuta distinzione, il KERMA, definito solo per radiazione indirettamente ionizzante (fotoni o neutroni), è pari a

$$K = \frac{d\varepsilon_{tr}}{dm} \quad (1.4)$$

dove $d\varepsilon_{tr}$ è l'energia trasferita come energia cinetica dalla radiazione indirettamente ionizzante alle particelle secondarie cariche nel volume di massa dm centrato nel punto P . È importante notare che questa definizione differisce da quella di dose assorbita, per la quale si considera l'energia rilasciata all'interno del volume di interesse; nel KERMA, si è interessati alla sola energia trasferita come energia cinetica dalla radiazione primaria alle particelle cariche da essa generate.

Per un fascio di fotoni con una distribuzione differenziale di energia, Φ_E , il KERMA può essere calcolato come

$$K = \frac{1}{\rho} \int_0^{E_{max}} \Phi_E \cdot \mu_{tr}(E, Z) dE \quad (1.5)$$

dove ρ è la densità del mezzo e $\mu_{tr}(E, Z)$ è il coefficiente di trasferimento di energia massico dipendente da E e da Z , rispettivamente l'energia della radiazione primaria e il numero atomico medio del mezzo considerato.

La relazione fra dose assorbita e KERMA può essere più agevolmente attuata se invece del KERMA totale K si prende in esame una quantità, K_c detta KERMA di collisione, che costituisce una parte di K : nella definizione di KERMA di collisione si considerano solo le perdite di energia delle particelle cariche secondarie che hanno luogo a seguito di fenomeni di collisione, ovvero di ionizzazione ed eccitazione degli atomi del mezzo irradiato, trascurando le perdite energetiche prodotte per frenamento (*bremhsstrahlung*). La grandezza K_c è definita come:

$$K_c = \frac{1}{\rho} \int_0^{E_{max}} \Phi_E \cdot \mu_{en}(E, Z) dE \quad (1.6)$$

dove $\mu_{en}(E, Z)$ è il coefficiente di assorbimento di energia massico. L'utilità nel relazionare la dose assorbita con il KERMA di collisione deriva dal fatto che K_c può essere più agevolmente determinato come sarà illustrato nel seguito. Una volta noto K_c è possibile ottenere la dose assorbita D se nel volume del mezzo d'interesse sono verificate le condizioni di equilibrio elettronico, che viene raggiunto quando l'energia trasferita dalle particelle secondarie 1 e 3, facendo sempre riferimento a figura 1.3, si compensa con buona approssimazione. In tal caso, si può dire che la dose assorbita è dovuta esclusivamente alle perdite di energia avvenute all'interno del volume di misura e, quindi, è valida l'equazione

$$D = K_c \quad (1.7)$$

Le condizioni di equilibrio elettronico dipendono dall'energia della radiazione incidente e dalle dimensioni del volume considerato.

Se le perdite per irraggiamento dei secondari carichi fossero rilevanti, la dose sarebbe sempre minore del KERMA, perché nel computo della dose non si considerano le perdite per irraggiamento e non si verificherebbe la situazione di equilibrio elettronico (figura 1.4).

Esposizione Anche la determinazione di K_c non è basata su procedure dirette di misura ma si fonda su una misura di esposizione. Tale grandezza, indicata con il simbolo X , è definita solo per fotoni come

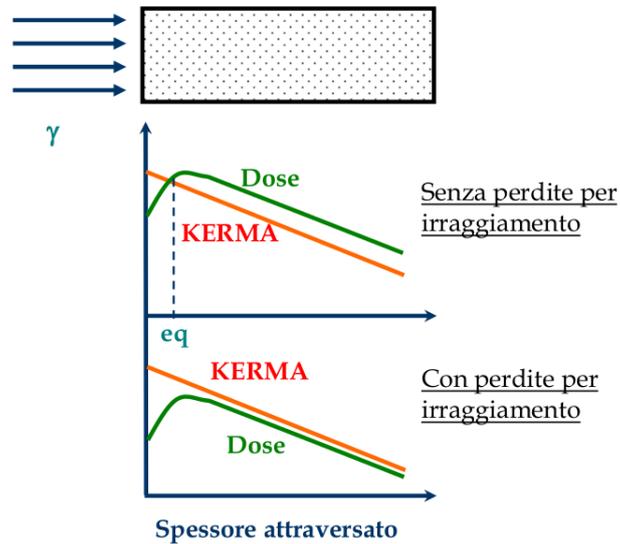


Figura 1.4: Andamento della dose e del KERMA per fotoni incidenti normalmente su un materiale, in funzione dello spessore di materia attraversato

$$X = \frac{dQ}{dm} \quad (1.8)$$

dove dQ è la carica di un solo segno generata in aria dai fotoni quando tutti gli elettroni (positroni) da essi prodotti sono arrestati completamente in aria, e dm è la massa di aria contenuta nell'elemento di volume dV centrato nel punto d'interesse. In dQ non va incluso il contributo di carica generato dalla bremsstrahlung degli elettroni secondari generati a loro volta dai fotoni primari. L'unità di misura della esposizione nel Sistema Internazionale (SI) è C/kg. A partire dalla sua definizione si può mostrare che l'esposizione, dovuta a un fascio di fotoni con una distribuzione di energia Φ_E , può essere calcolata anche come

$$X = \int_0^{E_{max}} \Phi_E \left(\frac{\mu_{en}}{\rho} \right)_{E_{air}} \cdot \left(\frac{e}{\bar{W}} \right)_{air} dE \quad (1.9)$$

dove e è il valore della carica elementare, \bar{W} è l'energia media per formare una coppia di ioni in aria e gli altri simboli sono quelli già definiti nelle espressioni

precedenti. Partendo quindi dalla definizione di KERMA di collisione si può dimostrare che esposizione e KERMA di collisione sono correlati tramite la relazione

$$X = K_c \cdot \left(\frac{e}{\bar{W}} \right)_{air} \quad (1.10)$$

Combinando le precedenti espressioni si ottiene infine, per un fascio di fotoni, la desiderata relazione fra dose assorbita in aria, D_{air} , e KERMA in aria, $(K_c)_{air}$:

$$D_{air} = (K_c)_{air} = X \cdot \left(\frac{e}{\bar{W}} \right)_{air} \quad (1.11)$$

Se sono realizzate le cosiddette condizioni di equilibrio elettronico, (*EQE*), la dose assorbita in un elemento di massa d'aria noto può essere quindi ottenuta a partire da una misura di esposizione nel medesimo elemento di volume di aria.

1.1.2 Teoria della cavità di Bragg-Gray

Nelle applicazioni mediche il mezzo cui riferire la dose assorbita è il tessuto biologico il quale è con buona approssimazione assimilabile all'acqua per quanto riguarda le proprietà di assorbimento della radiazione. La dose assorbita nel mezzo acqua si può dedurre da una misura della dose in aria, quando questo gas sia quello contenuto in una cavità sufficientemente piccola introdotta nel mezzo d'interesse, per l'appunto l'acqua.

L'uso di una piccola camera a ionizzazione, un rivelatore di radiazione particolarmente appropriato a questo scopo, consente di realizzare nell'acqua una cavità d'aria dove poter misurare la dose assorbita D_{air} . Le condizioni e le modalità con cui ottenere la dose assorbita in acqua, D_w , da una misura della dose assorbita in aria, D_{air} , contenuta all'interno della piccola camera a ionizzazione sono descritte dalla "teoria della cavità" di Bragg-Gray.

Il risultato finale che questa teoria è mostrato in sintesi dalla seguente espressione che fornisce la relazione ricercata fra la dose in acqua (la grandezza

d'interesse pratico) e la dose in aria (la grandezza direttamente misurabile con riferibilità al campione primario di esposizione):

$$D_w =^{EQE} D_{air} = \left(\frac{S}{\rho}\right)_{air}^m \cdot \prod p_i = X \cdot \left(\frac{W}{e}\right) \cdot \prod k_i \left(\frac{S}{\rho}\right)_{air}^m \cdot \prod p_i \quad (1.12)$$

Le produttorie $\prod k_i$ e $\prod p_i$ contengono fattori correttivi dovuti alla perturbazione causata dalla camera a ionizzazione nel mezzo acqua, al non rispetto completo delle condizioni ideali richieste dalla teoria di Bragg-Gray e ad effetti indesiderati sulla carica misurata dalla camera a ionizzazione.

L'espressione tra parentesi, $\left(\frac{S}{\rho}\right)$ denota il rapporto dei poteri frenanti massici fra acqua e aria per la radiazione considerata, gli altri simboli sono analoghi a quelli descritti nelle equazioni precedenti. La dose D_{air} è espressa in funzione dell'esposizione X esistente nello stesso punto di riferimento. X è dunque il misurando quando si vuole determinare, mediante la procedura descritta, la dose assorbita in acqua.

I rivelatori di radiazione utilizzati correntemente per la dosimetria in radioterapia non consentono evidentemente una misura assoluta di X . La presenza del rivelatore nel punto di misura genera effetti di perturbazione di cui si deve tener conto, introducendo, appunto, i fattori correttivi, p_i , e k_i dell'equazione 1.12, che in ultima analisi costituiscono uno degli aspetti più impegnativi della misura assoluta.

A tale scopo, i rivelatori utilizzati in radioterapia fanno riferimento alle misure dei parametri correttivi misurati presso l'Istituto Nazionale di Metrologia delle Radiazioni Ionizzanti (ENEA, Roma). I rivelatori qui utilizzati, opportunamente tarati in acqua, sono sottoposti a periodici confronti internazionali richiesti dall'accordo di mutuo riconoscimento, MRA, riguardante i campioni nazionali di misura [2].

1.2 Acceleratore lineare

Lo strumento fondamentale in un qualsiasi trattamento di teleradioterapia è l'acceleratore lineare, (Linear Accelerator, LINAC, figura 1.5), responsabile dell'erogazione del fascio: con questa definizione si indica un dispositivo che sfrutta onde elettromagnetiche ad alta frequenza (circa 3000 MHz) per accelerare particelle cariche, in particolare elettroni; il trattamento può essere eseguito sia con gli elettroni stessi, sia attraverso raggi X, prodotti facendo collidere gli elettroni su target metallico.

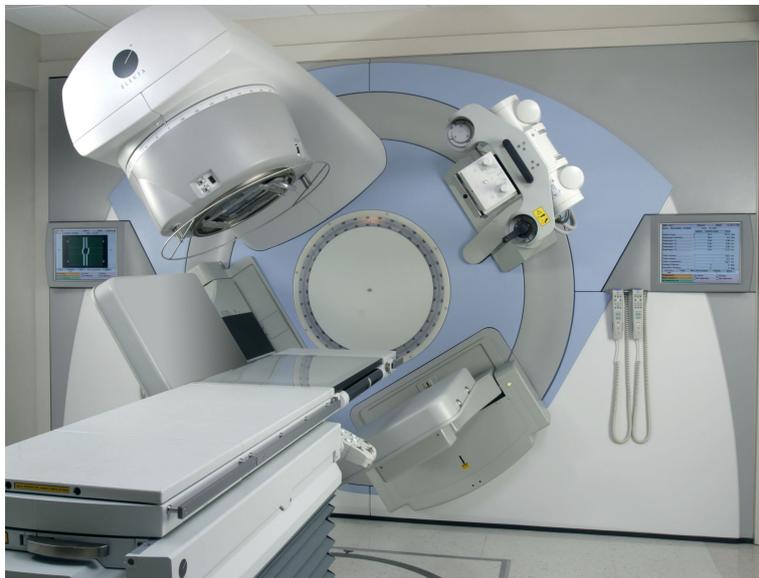


Figura 1.5: Acceleratore lineare (LINAC)

I blocchi principali che compongono la struttura di un LINAC sono lo stativo, il gantry, il modulatore ed il lettino di trattamento (figura 1.6).

1.2.1 Lo stativo

Lo stativo è ancorato a terra, e sostiene il gantry, che ruota attorno al lettino. Le componenti più importanti all'interno dello stativo sono il Klystron (o Magnetron) e le guide d'onda.

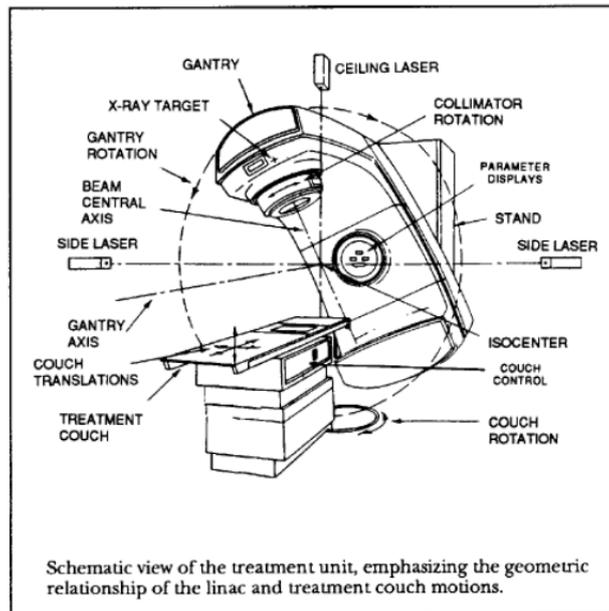


Figura 1.6: Schema a blocchi di una unità di trattamento LINAC

Klystron e Magnetron Il klystron o il magnetron, isolati elettricamente, provvedono a generare potenza in forma di microonde, per accelerare gli elettroni.

Il klystron è in realtà solo un amplificatore di microonde, che devono quindi devono essere preventivamente prodotte da un oscillatore a bassa potenza e convogliate in una cavità.

Il Magnetron, invece, funziona come un oscillatore ad alta frequenza: è costituito da una struttura cilindrica in cui è fatto il vuoto, con un catodo centrale ed un anodo esterno in rame con cavità risonanti. L'intera struttura è posta in un campo magnetico uniforme con le linee di forza perpendicolari alla sezione del cilindro; scaldando il catodo tramite un filamento interno in tungsteno, vengono prodotti elettroni per effetto termoionico. Tali elettroni subiscono l'azione simultanea del campo elettrico che li accelera verso l'anodo, e del campo magnetico perpendicolare alla sezione del cilindro: gli elettroni prodotti dal catodo vengono quindi accelerati da una differenza di potenziale negativa, ed arrivano nella prima cavità (*buncher*): le microonde di bassa potenza instaurano un campo elettrico alternato che "discretizza" il flusso di

elettroni in pacchetti (*bunch*). Nella cavità seguente (*catcher*), risonante alle frequenze di microonde dei pacchetti, i bunch inducono una carica sulle sue pareti, generando un campo elettrico decelerante: la loro energia cinetica viene quindi convertita in microonde di alta potenza.

Guide d'onda Attraverso una guida d'onda si trasferiscono le microonde alla cavità accelerante posta nel gantry. Si tratta di una struttura lineare che convoglia e confina onde elettromagnetiche all'interno di un percorso compreso fra le due estremità, consentendone una propagazione guidata. Caratteristica rilevante, è la capacità delle guide d'impedire la riflessione delle onde prodotte.

1.2.2 Il Gantry

Le componenti principali del gantry sono il cannone elettronico, la struttura acceleratrice e la testata. Incorporati alla struttura di sostegno del gantry, nei LINAC di ultima generazione, si trovano anche dei dispositivi quali un imager, fornito di funzione Cone-Beam Computed Tomography (CBCT), ed un rivelatore di radiazione EPID (*Electronic Portal Imaging Device*).

Cannone elettronico e struttura acceleratrice Gli elettroni prodotti dal cannone elettronico devono essere iniettati nella struttura acceleratrice in fase con le microonde generate dal magnetron.

Gli elettroni vengono quindi accelerati, e durante il loro cammino, tendono a divergere in parte per repulsione coulombiana, in parte perché il campo elettrico presente nella struttura ha una componente radiale: per limitare la loro repulsione, opportune bobine generano un campo magnetico coassiale.

Quando gli elettroni raggiungono la fine della guida d'onda sono sotto forma di "*pencil beam*", di circa 3 mm di diametro.

Testata La testata di un acceleratore contiene tutti gli strumenti necessari per conformare il fascio e misurarne la qualità (figura 1.7). In particolare, descriveremo di seguito gli strumenti necessari alla produzione di raggi X per il trattamento radioterapico.

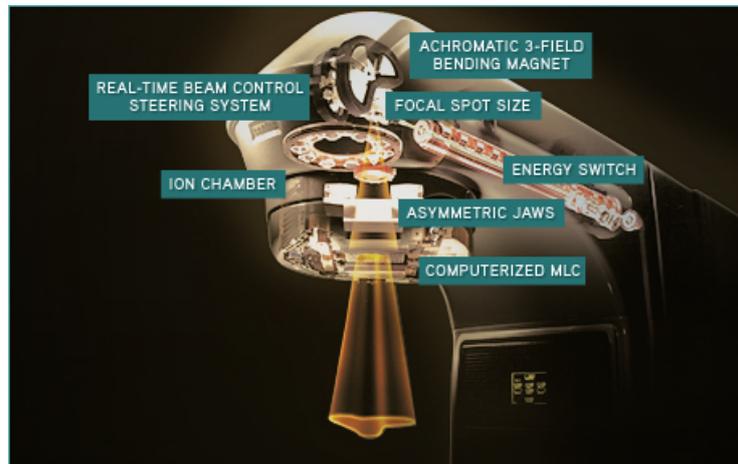


Figura 1.7: Componenti principali della testata di un LINAC

Per iniziare, l'intera testata di trattamento è racchiusa da uno spesso rivestimento di materiale protettivo ad alta densità come il piombo, per fornire una protezione sufficiente contro la radiazione di leakage, in accordo con le linee guida sulla radioprotezione.

L'energia degli elettroni emessi dal cannone elettronico è convertita in uno spettro continuo di raggi X, prodotti per *bremstrahlung* quando gli elettroni vengono fatti incidere su un target composto da due materiali, uno ad alto numero atomico e uno a basso numero atomico. Il primo favorisce la produzione di raggi X, il secondo filtra gli elettroni che non hanno prodotto radiazione di frenamento. Inoltre, in questo modo, si ottiene un indurimento del fascio, filtrando i raggi X a più bassa energia.

A energie dell'ordine del MeV, la principale direzione di radiazione di *bremstrahlung* è in avanti, quindi negli acceleratori più semplici il target è fisso e la struttura accelerante è coassiale con i raggi X emergenti, e perpendicolare all'asse cranio-caudale del paziente.

Tuttavia, per energie superiori ai 6 MeV, per filtrare selettivamente gli elettroni ad una specifica energia, è necessario deviarli prima di arrivare al target, tramite bending magnets, che effettuano deviazione del fascio approssimativamente di 90° , o 270° o $112,5^\circ$ (figura 1.8).

Il fascio di fotoni X generati incontra quindi un collimatore primario, costituito

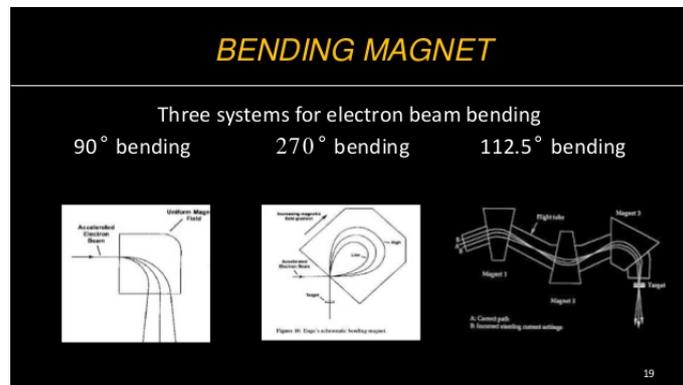


Figura 1.8: Tre tipologie di bending magnet nella testata di un LINAC

di materiale ad alta densità, in grado di schermare il fascio, definendone la dispersione angolare, ma non è ancora omogeneo; interviene quindi un filtro omogenizzatore, (filtro di *flattening*), più spesso nella parte centrale, che rende la distribuzione dei fotoni uniforme. Esistono anche acceleratori che non usano il filtro di flattening (Flattenig Filter Free) per avere un fascio disomogeneo. Di seguito, il fascio incide su un sistema di monitoraggio della dose, composto da camere a ionizzazione, e viene ulteriormente collimato dal collimatore secondario: si tratta di due coppie di ganasce mobili (*jaws*), di piombo o tungsteno, che conformano il fascio, creando campi simmetrici o asimmetrici, rettangolari o quadrati, di dimensioni minime, massime o intermedie (generalmente da un minimo di $0.5 \times 0.5 \text{ cm}^2$ fino a un massimo di $40 \times 40 \text{ cm}^2$). Per concludere, una ulteriore conformazione del fascio è possibile grazie all'utilizzo del collimatore multilamellare (MLC): quello che troviamo oggi, è frutto di numerosi studi e miglioramenti, e permette l'uso di un numero notevolmente maggiore di campi sagomati, che contribuiscono ad una maggiore riduzione della dose ai tessuti sani rispetto ai campi quadrati o rettangolari tradizionali.

Collimatore multilamellare (MLC) L'MLC è composto di due banchi di lamelle (tra le 32 e le 40 per lato, a seconda degli acceleratori), sistemate simmetricamente rispetto all'asse del fascio, la cui posizione può essere selezionata in modo indipendente (figura 1.9). Generalmente, ogni lamella ha una larghezza di 1 cm quando viene proiettata all'isocentro e ha uno spes-

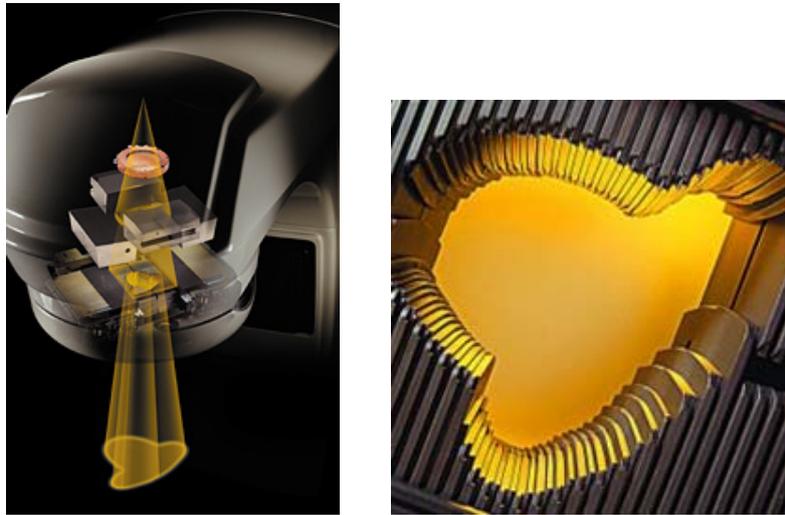


Figura 1.9: Fascio sagomato (a sinistra) dal collimatore multilamellare (MLC) a destra

sore lungo la direzione del fascio tra i 6 e i 7,5 cm. Questo spessore fa sì che la trasmissione dei raggi X primari attraverso le lamelle non superi il 2%, mentre la trasmissione interlamellare è solitamente al di sotto del 3%. Per ottenere una trasmissione costante attraverso il bordo della lamella, indipendentemente dalla sua posizione nel campo, sono state realizzate delle lamelle con bordi arrotondati e con direzioni perpendicolari al raggio centrale.

L'impatto più grande di questa tecnologia è nell'automazione della manipolazione del campo e nella modulazione dell'intensità del fascio. Le tecniche radioterapiche moderne, quali IMRT e VMAT, sono fortemente dipendenti dai MLC controllati dinamicamente.

CBCT Ogni moderno LINAC è equipaggiato di un sistema computerizzato fornito di funzione CBCT. Questo consente di effettuare un trattamento guidato dalle immagini (IGRT), garantendo al paziente massima precisione ed accuratezza. Infatti, dal confronto tra la CT (*Computed Tomography*) di riferimento, eseguita prima della pianificazione del trattamento, e la CBCT acquisita quotidianamente o settimanalmente durante il trattamento, vi è la possibilità di controllare la posizione del volume bersaglio e del paziente subito

prima della erogazione delle radiazioni, e di apportare le eventuali correzioni in tempo reale.

EPID L'EPID è un sistema di rivelazione di immagini portali fissato al gantry dell'acceleratore mediante un braccio mobile e posizionato al di sotto del lettino del paziente. Gli EPID presentano numerosi vantaggi, in quanto danno la possibilità di analizzare l'immagine portale ottenuta durante una seduta di trattamento. Essendo in formato digitale, queste immagini sono qualitativamente superiori rispetto a quelle fornite dai film portali, che venivano utilizzati precedentemente, e possono essere archiviate nella cartella elettronica del paziente.

I primi EPID si basavano sull'utilizzo di sistemi ottici che impiegavano solamente schermi fluorescenti e utilizzavano sistemi non ottici, con camere a ionizzazione. Oggi invece vengono utilizzati solo gli EPID basati su sistemi flat panel, che mostrano una robustezza intrinseca, possiedono un design più compatto e riproducono un'immagine qualitativamente superiore.

Tutti gli EPID in commercio utilizzano la conversione indiretta, che prevede l'utilizzo di un fosforo fotoemittente, in qualità di scintillatore, e di una matrice bidimensionale di fotodiodi a sua volta accoppiata a thin film transistor (TFT) al silicio amorfo idrogenato (a-Si:H). Quando la radiazione X incide sullo scintillatore viene emessa una radiazione luminosa la cui intensità è proporzionale all'intensità del fascio incidente. I fotoni, che costituiscono la radiazione visibile, vengono quindi convertiti in una carica elettrica dai fotodiodi. Infine, la carica generata viene trasferita per essere convertita in segnale digitale mediante TFT.

Tutti gli apparati EPID possiedono un'unità di Image Detection (IDU), caratterizzata da un detettore dell'immagine e dall'unità di controllo elettronica, un'unità di acquisizione dell'immagine (IAS), interfacciata con l'hardware che controlla e legge le immagini IDU, ed una workstation dedicata (Portal Vision PC).

1.2.3 Modulatore

Il modulatore contiene i circuiti elettrici che distribuiscono la tensione al LINAC, e costituisce l'apparato di alimentazione sia per il cannone elettronico sia per il magnetron, o klystron.

La tensione fornita è impulsata, con picchi di durata di circa $4 \mu s$, separati da intervalli di circa $2500 \mu s$.

La radiazione emessa, quindi, sarà doppiamente impulsata, causa i picchi di tensione del modulatore la discretizzazione di emissione degli elettroni dal cannone elettronico.

1.2.4 Lettino

Il lettino di trattamento può essere controllato tramite un pendant e permette movimenti orizzontali, verticali e può ruotare attorno all'isocentro (fino a 6 gradi di libertà).

Per aiutare l'operatore nel posizionamento del paziente sul lettino, un telemetro proietta sul paziente la dimensione del campo e la SSD (Source-skin distance).

1.2.5 Radioprotezione di un LINAC

Per alimentare e per far funzionare correttamente un acceleratore lineare servono alcune componenti secondarie, ma non per questo di minor importanza: il generatore, che fornisce corrente alla stragrande maggioranza dei dispositivi presenti in un LINAC; l'impianto di raffreddamento, a circuito chiuso, solitamente realizzato con acqua filtrata e raffreddata dalla rete idrica urbana, attraverso uno scambiatore di calore (T di funzionamento = $26 - 29 \text{ }^\circ\text{C}$); il sistema di pompa a vuoto (pompa ionica), necessario a mantenere il vuoto (10^{-6} atm) nelle parti in cui necessita, anche ad apparecchio spento

Per motivi di sicurezza, l'unità LINAC è contenuta in un bunker: lo spessore delle sue pareti (normalmente $1,5 - 2 \text{ m}$) viene calcolato dall'esperto qualificato in rapporto alle caratteristiche dell'unità, al fattore d'uso ed al fattore di occupazione delle zone limitrofe. Inoltre, l'interazione del fascio di raggi X o di elettroni ad alta intensità ($2-4 \text{ Gy/min}$) con l'aria del bunker, possono

produrre diversi gas tossici, quali O_3 , NO , NO_2 . Un sistema di condizionamento viene dunque realizzato per avere 12 ricambi/ora, valore sufficiente a mantenere la concentrazione di questi gas inferiore al limite di soglia di 0,1 ppm.

1.3 Iter radioterapico

I trattamenti di radioterapia sono strutturati in modo da erogare sul tumore (*target*) una dose di radiazione totale sufficiente alla sua eradicazione, (generalmente tra i 70 e i 90 Gy), in un certo numero di frazioni (sedute), in modo da rilasciare una dose compresa tra gli 1.8 Gy e 2.25 Gy per frazione.

Oggetto di numerosi studi è oggi la radioterapia ipofrazionata, che consiste nel ridurre drasticamente il numero di sedute, aumentando al contempo la dose rilasciata per seduta, senza perdere l'efficacia del trattamento.

I trattamenti vengono effettuati su base ambulatoriale in ospedali, 5 o 6 giorni alla settimana fino al raggiungimento della dose totale stabilita.

Il frazionamento della terapia è importante, in quanto permette il ripopolamento e la riparazione delle cellule sane, danneggiate in seguito all'irraggiamento, che generalmente avviene più rapidamente rispetto all'autoriparazione delle cellule tumorali.

Inoltre, il frazionamento tende a migliorare il flusso ematico all'interno del tumore, riducendone le zone ipossiche, le quali lo renderebbero più radiore-sistente.

Le attività principali che vengono svolte quotidianamente in un reparto di radioterapia comprendono la taratura dell'equipaggiamento strumentale, la pianificazione dei trattamenti radioterapici, che saranno descritti nel dettaglio in questa sezione, ed i controlli qualità (QA).

La pianificazione standard di un trattamento radioterapico comprende le operazioni di acquisizione di una tomografia computerizzata (CT) del paziente, la segmentazioni delle regioni di interesse e degli OAR (*Organ at risk*), l'in-

vio delle immagini CT al sistema di pianificazione computerizzato e l'invio del piano di trattamento all'acceleratore.

1.3.1 Acquisizione della CT del paziente.

Il paziente viene fatto posizionare sul lettino del simulatore, un apparecchiatura che utilizza il tubo a raggi X e che possiede le stesse proprietà geometriche e meccaniche di un'unità di trattamento, quali stesso movimento del lettino, stessa distanza sorgente isocentro, stessa dimensione dei campi di trattamento. Durante la seduta di simulazione il medico simula una presunta tecnica di trattamento definendo la dimensione dei campi, la rotazione del collimatore, l'angolo del gantry, in modo da accertarsi che il target sia accuratamente racchiuso nel volume da trattare, preservando i tessuti sani circostanti. A questo punto, una volta identificati i campi di trattamento, con l'aiuto del laser di centratura, vengono generalmente tatuati sulla pelle del paziente tre marker esterni (uno centrale e due laterali) i quali serviranno per centrare nuovamente il paziente nelle fasi del processo radioterapico. I tre marker permettono di individuare, in fase di simulazione, la posizione dell'isocentro dell'apparecchiatura di trattamento, che dovrebbe trovarsi, all'interno del target del paziente. Terminata la simulazione, viene eseguita una CT di riferimento fondamentale per ricostruire tridimensionalmente la parte anatomica.

L'acquisizione di una CT del paziente viene effettuata con una serie di immobilizzatori, in modo che tale posizione venga riprodotta esattamente in sede di trattamento; esistono diversi dispositivi di immobilizzazione (maschere contenitive) oppure tramite dispositivi frameless. I primi vengono fissati al lettino della CT e al lettino di trattamento dell'acceleratore, garantendo in questo modo la riproducibilità del posizionamento del paziente. I dispositivi frameless invece, sfruttano dispositivi ottici, quali i laser (figura 1.10).

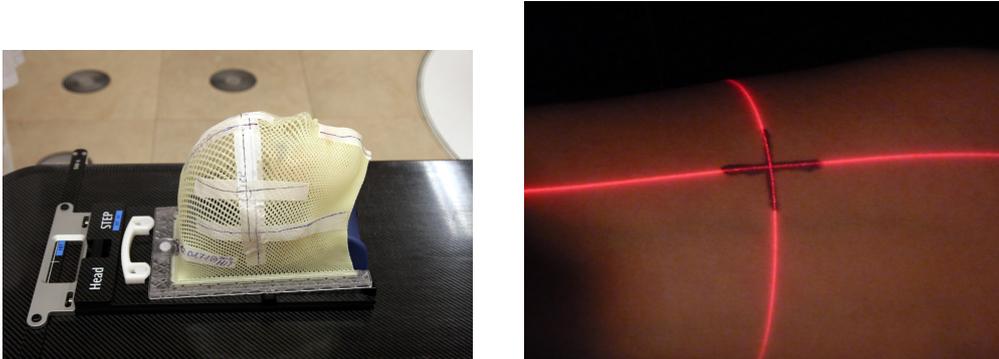


Figura 1.10: Immobilizzatore a sinistra e sistema ottico di individuazione dei reperi a destra

1.3.2 Segmentazione del target e degli OAR

Sulle immagini TC e TC-PET, il medico radioterapista definisce i *Volumes of Interest* (VOI) secondo l'International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) 50 (figura 1.11), 62, 71 e 78 [5]: il contouring dei volumi di interesse è quindi un passaggio fondamentale nella pianificazione di un trattamento radioterapico.

I principali volumi contornati sono:

- Il Gross tumor volume o GTV rappresenta il volume macroscopico di malattia, ossia quello palpabile o visibile mediante le varie modalità di imaging.
- Il Clinical target volume o CTV rappresenta una espansione del GTV possibile sede di estensione microscopica di malattia. Comprende un volume peritumorale e le eventuali stazioni linfatiche di drenaggio.
- Il Planning target volume o PTV rappresenta una ulteriore espansione del CTV, per correggere le incertezze geometrico-dosimetriche del movimento d'organo. Questo volume non ha una base di tipo anatomico/fisiologico, al contrario del GTV o del CTV, ma è un concetto introdotto per assicurare che la dose somministrata al CTV e agli OAR corrisponda ai vincoli della pianificazione.
- Gli Organ at risk o OAR, come già anticipato, sono i tessuti sani posti in vicinanza del target la cui irradiazione potrebbe comportare danni tali da rendere necessarie modifiche del piano di trattamento. Un esempio di questi sono il midollo spinale, il chiasma ed i nervi ottici, la mandibola, l'orecchio.

- Il Treated volume o TV è il volume che riceve la dose terapeutica.
- L'Irradiated Volume, o IV, è tutta la porzione irradiata.

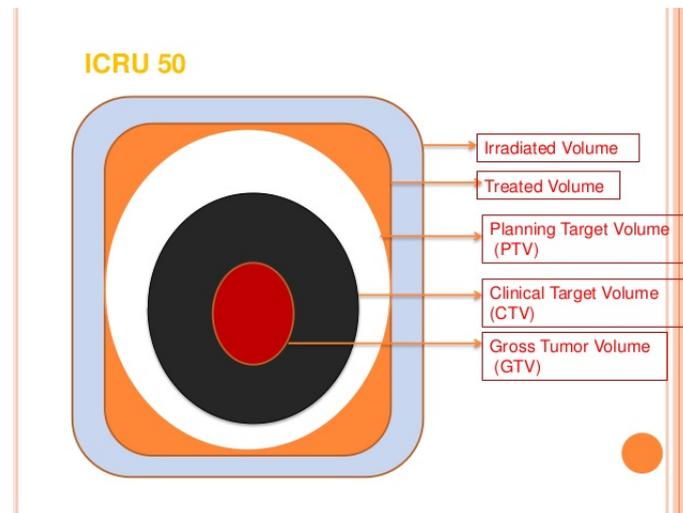


Figura 1.11: Schema dei volumi contornati in un trattamento radioterapico

1.3.3 Creazione e ottimizzazione di un piano di trattamento tramite TPS

L'uso della radioterapia per l'eradicazione o il controllo di tumori comporta la ricerca della miglior distribuzione di dose sul tessuto malato, risparmiando il più possibile quello sano (OAR).

Prima della somministrazione al paziente, ogni trattamento di radioterapia viene simulato utilizzando un TPS (*Treatment Planning System*), e cioè un software che, basandosi sui dati che caratterizzano l'anatomia del paziente e della neoplasia, permette la pianificazione della terapia tramite simulazioni e tecniche di ottimizzazione del trasporto della radiazione.

Sfruttando le relazioni che legano i livelli di grigio della CT del paziente e le densità elettroniche, si riesce a risalire alle densità tissutali, che è importante conoscere nel modo più preciso possibile, in quanto i fenomeni di effetto fotoelettrico, Compton, e produzione di coppie, che si verificano con le radiazioni ionizzanti, dipendono da queste densità.

Una volta ottenute tutte le informazioni necessarie, viene costruito il piano di trattamento. Per migliorare questa fase di calcolo, i moderni TPS mettono a disposizione la BEV (*Beam Eye View*), che consente la visualizzazione dell'anatomia del paziente così come viene vista dalla sorgente di radiazione.

Modalità di planning Comunemente, per la costruzione del piano di trattamento vengono utilizzate procedure di pianificazione diretta (*Forward Planning*) o inversa (*Inverse Planning*).

Nella pianificazione diretta un utilizzatore, attraverso un percorso di *try and error*, ricerca la distribuzione di dose che meglio si conforma al tumore modificando ripetutamente il set-up del piano (numero di fasci da utilizzare, energia, angolazione) e risparmiando il più possibile gli organi a rischio. La bontà dei piani ottenuti con questa procedura dipende dall'esperienza dell'operatore e dal tempo consentito per la pianificazione.

Nella pianificazione inversa, invece, partendo da una distribuzione di dose considerata ottimale e clinicamente efficace si cercano i parametri di trattamento (set-up dei fasci e fluenze non uniformi dei fasci da erogare) in grado di riprodurla su paziente. Un ulteriore software di ottimizzazione chiamato sequenziatore (sequencer) provvede poi a calcolare la miglior traiettoria che dovranno percorrere le lamelle dell'MLC per generare, durante l'attivazione del fascio radiante del LINAC, le fluenze calcolate dell'inverse-planning.

La ricerca della migliore soluzione necessita quindi dell'introduzione di tecniche matematiche di ottimizzazione in grado di collegare l'outcome del trattamento desiderato alla fluenza dei fasci radianti utilizzati, rispettando i *constraint* prefissati (criteri clinici del medico radioterapista).

L'ottimizzazione necessita della definizione di determinate funzioni obiettivo da massimizzare o minimizzare; ne esistono tre classi principali: di tipo fisico, che minimizzano la differenza tra la distribuzione di dose calcolata nel PTV e negli OAR rispetto a una distribuzione desiderata; di tipo radiobiologico, che massimizzano una funzione di score, senza una soluzione ottimale data a priori; di tipo misto, che riuniscono in un'unica funzione una combinazione delle precedenti funzioni obiettivo.

Le funzioni obiettivo di tipo fisico sono espresse in termini di quantità fisiche ben definite e misurabili quali la dose e il volume, e sono principalmente di tipo lineare o quadratico. In questo caso, il calcolo della dose può avvenire tramite SA (*simulated annealing*), il quale prevede la minimizzazione di una funzione di costo C , tale che:

$$C = \sum_i^N I_i (D_i - D_i^P)^2 \quad (1.13)$$

Se $\Delta C_i < 0$, il cambiamento viene accettato, se $\Delta C_i > 0$, il cambiamento viene accettato con probabilità $e^{-\frac{\Delta C_i}{KT}}$.

Altre volte, si utilizza il metodo PB (*projection-backprojection*), che ha sempre come obiettivo la minimizzazione di una funzione di costo, ma è un metodo più rapido della SA [6]. Poichè la dose rappresenta solo un surrogato dell'esito del trattamento, sono state proposte funzioni obiettivo di tipo biologico [7].

1.4 Il passato e il presente: tecniche di trattamento teleradioterapico

Dopo aver fornito una panoramica sul funzionamento di un LINAC, e dopo aver accennato all'iter radioterapico a cui viene sottoposto il paziente, siamo ora in grado di approfondire i metodi di trattamento utilizzati oggi, a seguito di un breve *excursus* storico sulle tecniche di teleradioterapia che hanno condotto ad essi.

Dal momento che i piani di trattamento utilizzati per questo lavoro di tesi sono tutti di tipo VMAT, ci soffermeremo, in particolare, su questa tecnica.

1.4.1 Radioterapia nel XX secolo

Prima del 1950, i tumori che colpivano un paziente e che erano collocati in profondità, venivano trattati con fasci multipli di fotoni di bassa energia (50-300 kV) erogati da diverse orientazioni o con tecniche rotazionali in cui la rotazione continua di fasci attorno al paziente era in grado di ridurre e rendere

accettabile la dose somministrata ai tessuti sani. L'introduzione di fasci esterni di fotoni di alta energia, attraverso il Cobalto-60 o prodotti con acceleratori lineari di elettroni, ha permesso di aumentare la dose assorbita dal target senza accrescere significativamente quella acquisita dai tessuti sani.

Negli anni 70 e 80 iniziarono a essere implementati sistemi di trattamento basati sull'uso di immagini diagnostiche radiologiche in due dimensioni. L'anatomia ossea era diventata visibile tramite le immagini radiografiche, ma la localizzazione dei tessuti molli, tumori inclusi, era difficile da accertare e spesso era deducibile solo tramite punti di riferimento ossei, cavità d'aria, o immagini ad alto contrasto. L'uso crescente di Tomografia Computerizzata a raggi-X (CT) negli anni 80 e di Imaging a Risonanza Magnetica (MRI) negli anni 90, ha permesso la valutazione della posizione e dell'estensione tridimensionale della malattia rendendo molto più affidabile la sua localizzazione e conformazione. Le innovazioni tecnologiche in diagnostica per immagini, ed in campo informatico, introdotte nella seconda metà del secolo scorso, hanno modificato significativamente le pratiche di routine in radioterapia, migliorando l'esito del trattamento erogato in termini di controllo locale della malattia e di minore tossicità per i tessuti sani [8]. Con questi miglioramenti nell'imaging e grazie ai progressi nelle tecniche di pianificazione di trattamento, cioè nello sviluppo di sistemi in cui si possono combinare le immagini anatomiche del paziente ed algoritmi che simulano le dosi generate dai fasci fotonici degli acceleratori sul paziente, divenne possibile progettare piani di trattamento che si adattassero più precisamente al volume del target.

1.4.2 Attuali tecniche di pianificazione

Quando le tecniche di pianificazione vengono utilizzate per ridurre il danno ai tessuti sani vicini al target, si parla di Radioterapia Conformazionale (CRT) o Radioterapia Conformazionale tridimensionale (3D-CRT). Questi tipi di pianificazione consentono la possibilità di incrementare la dose totale erogata (*dose escalation*) e quindi la possibilità di controllo locale della malattia, mantenendo invariato il rischio di tossicità ai tessuti sani [9]. E' infatti opinione confermata da vari studi che un miglior controllo locale del tumore porta ad

una minor incidenza di metastasi, aumentando pertanto la sopravvivenza del paziente [10]. Rispetto alle metodiche convenzionali, la 3D-CRT tende ad usare più campi di trattamento e a ridurre la dose assorbita dai tessuti sani vicini al target, ma contemporaneamente causa un aumento di volume di tessuto sano irraggiato, causa la non coplanarità dei fasci utilizzati. Con la radioterapia conformazionale si è consolidata la rivoluzione iniziata con l'avvento della CT, e si è passati definitivamente a un modo di costruire il trattamento radiante in cui l'evento primario è l'individuazione del volume tumorale, in seguito al quale si definiscono su di esso i campi di irradiazione (*tumor first/fields second*). Secondo J. Dobbs et al. [11], la radioterapia conformazionale può essere suddivisa in due ampie classi: la radioterapia conformazionale geometrica (G-CRT) e la radioterapia modulata in intensità (IMRT).

Tecnica G-CRT Nella G-CRT rientrano le tecniche di trattamento nelle quali i fasci radianti, con fascio a fluenza uniforme o modulati da un filtro, sono geometricamente conformati al target, fornendo distribuzioni delle alte dosi a superficie convessa. Questa tecnica richiede un sistema di pianificazione fisica del trattamento tridimensionale, ed è in generale realizzata con un set di fasci radianti fissi, ognuno conformato sulla proiezione bidimensionale del target mediante BEV.

Tecnica IMRT La radioterapia ad intensità modulata (IMRT), è una tecnica avanzata di trattamento radioterapico conformazionale che combina multipli fasci modulati in intensità determinando delle isodosi fortemente conformate a target tumorali complessi con superfici concave. Questo permette un significativo vantaggio rispetto alle tecniche conformazionali 3D, rendendo possibile la somministrazione di una dose maggiore al volume bersaglio, a fronte di una contemporanea riduzione della dose ai tessuti sani circostanti. La modulazione dell'intensità dei fasci è ottenuta mediante MLC, e può essere realizzata attraverso due tecniche di erogazione: quella statica, chiamata anche "*step and shoot*", in cui il fascio radiante è spento nelle fasi di passaggio tra le differenti configurazioni del MLC che determinano la definizione di campi multipli statici, e quella dinamica, in cui il fascio radiante si mantiene acceso durante

il movimento delle lamelle del MLC nelle fasi di passaggio tra le differenti configurazioni.

Tecnica VMAT Una evoluzione della IMRT, introdotta da pochi anni, è costituita dalla tecnica VMAT (*Volumetric Modulated Arc Therapy*). Si tratta di una tecnica complessa in cui, durante il trattamento radioterapico, dose rate, velocità del gantry e forma del campo di radiazione sono variabili. La figura 1.12 mette a confronto il set-up dei campi per la tecnica IMRT e VMAT. Questa tecnica sfrutta la visualizzazione in BEV del fascio di radiazione rispetto ai riferimenti anatomici del paziente, quali la struttura ossea e/o strutture anatomiche significative comprese nella regione da trattare. Il numero di *unità monitor* (MU) per ogni BEV è ottimizzato, basandosi su una funzione di costo dose-volume. Con i trattamenti VMAT, la tecnica di ottimizzazione coinvolge anche l'apertura del MLC e la sua posizione come parametri di ottimizzazione. Il minimo ed il massimo valore dei constraint di dose sono specificati come funzione dei volumi, sia per il target che per i tessuti sani. Per ogni constraint si assegna anche un valore di priorità, che sarà considerato in fase di ottimizzazione. Inoltre, ci sono constraint di natura meccanico/tecnica: ad esempio non sono fisicamente possibili sovrapposizioni di lamelle opposte del MLC, o MU negative.

Sussistono, infine, restrizioni per quanto riguarda il movimento del MLC e la variazione di MU (i cosiddetti "constraint di efficienza"), che in termini di rotazione del gantry sono definiti come

$$\frac{\Delta x}{\Delta \theta} \leq \left(\frac{dx}{d\theta} \right)_{max} \quad (1.14)$$

$$\frac{\Delta MU}{\Delta \theta} = \left(\frac{dMU}{d\theta} \right)_{max} \quad (1.15)$$

dove x , MU e θ sono rispettivamente la posizione del MLC, il numero di MU e l'angolo di gantry. $\left(\frac{dx}{d\theta} \right)_{max}$ e $\left(\frac{dMU}{d\theta} \right)_{max}$ sono scelti in modo che nessun componente del sistema comprometta un rilascio efficiente e continuo [12].

Ad ogni iterazione del processo di ottimizzazione viene scelta una configurazione di gantry casuale, in termini di numero di MU o posizione lamellare

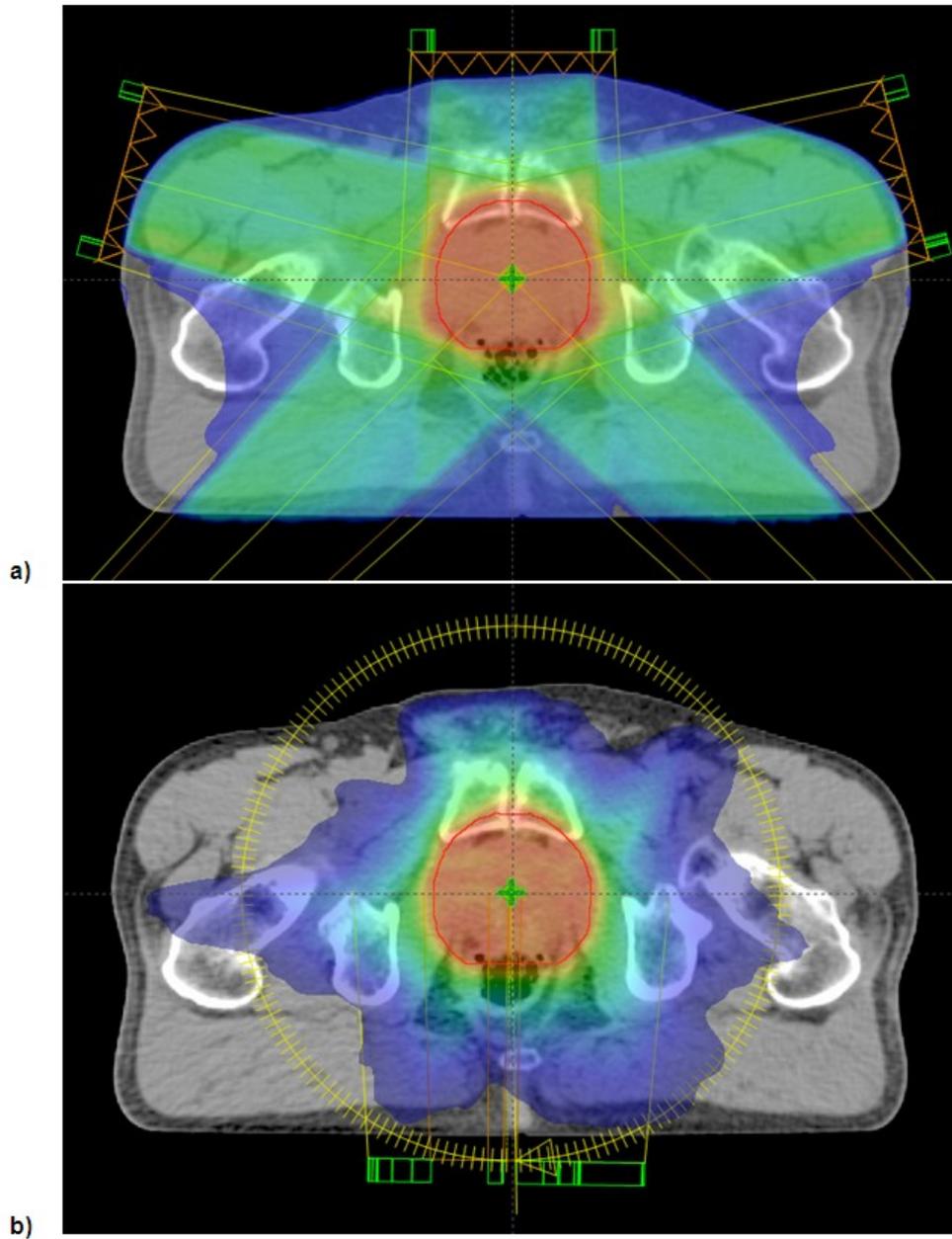


Figura 1.12: Setup dei campi per la tecnica IMRT (in alto) e la tecnica VMAT (in basso)

del MLC; se la configurazione non viola i constraint meccanici e di efficienza, la distribuzione di dose e la funzione di costo sono calcolate. Quindi, se il costo è ridotto, il cambiamento è accettato, altrimenti rigettato.

L'accuratezza del rilascio dipende dal numero di configurazioni del MLC, dalla transizione delle sue lamelle e dalla velocità del gantry durante tali transizioni. All'inizio del processo di ottimizzazione, per modellizzare la rotazione del gantry viene definito un numero relativamente grossolano di configurazioni. Dopo un certo numero di iterazioni, viene aggiunto un numero aggiuntivo di configurazioni, che si inseriscono tra quelle pre-esistenti. La posizione del MLC viene trovata interpolando linearmente le posizioni delle lamelle delle configurazioni adiacenti. Ovviamente, aumentando il numero di configurazioni aumenta anche il numero di ottimizzazioni da compiere, e al contempo si riducono i cambiamenti che le lamelle del MLC possono compiere tra una configurazione e quella consecutiva. Alla fine del processo, il piano VMAT viene salvato, memorizzando ogni configurazione in termini di "Control Point" (CP). Ogni CP definisce il rilascio della dose, e contiene informazioni quali la posizione del MLC, il numero di MU, il rateo di dose massimo e la velocità massima del gantry per quella configurazione.

La VMAT è stata rapidamente accettata dalle unità di radioterapia dal momento che può rilasciare una dose altamente conformata alle necessità del paziente in un breve intervallo di tempo [13].

La complessità di tale trattamento richiede, però, controlli dosimetrici ancora più rigorosi per verificare l'accordo tra la dose rilasciata al paziente e quella effettivamente prescritta.

1.5 Il futuro: la radioterapia adattativa

Nel mandato del programma di salute pubblica dell'IAEA (*International Atomic Energy Agency*) si afferma che "l'Agenzia si adopera per accelerare e ampliare il contributo dell'energia atomica alla pace, alla salute e alla prosperità in tutto il mondo" [14].

L'obiettivo principale del programma per la salute pubblica è quello di migliorare le capacità degli stati membri di questa organizzazione a gestire le problematiche legate alla prevenzione, alla diagnosi e al trattamento di problemi di salute attraverso lo sviluppo e l'applicazione di tecniche che sfruttano l'energia atomica, e di garantirne la qualità e la sicurezza.

Questo programma comprende la medicina nucleare, tra cui la radiologia diagnostica e terapeutica, la radioterapia, la dosimetria e la fisica delle radiazioni in campo biomedico. A questo proposito, in campo radioterapico, la IAEA ha coordinato studi e raccolto i risultati globali delle misurazioni effettuate sulla dose rilasciata ai pazienti, in modo da prevenire la possibilità che eventuali errori si ripetano per tutte le sedute o per buona parte di esse.

Esemplari, infatti, sono alcuni incidenti avvenuti qualche anno fa in sede di radioterapia: a Epinal (Francia 2004-2005), l'introduzione di filtri a cuneo dinamici nella terapia conformazionale dei pazienti affetti da tumore prostatico, in sostituzione dei filtri a cuneo statici, senza il conseguente adeguamento dei parametri del software deputato alla elaborazione degli studi dosimetrici, ha provocato un grave sovradosaggio in 23 pazienti, con il decesso di 4 fra essi, ed un drammatico livello di tossicità per i sopravvissuti [15]. Presso il National Cancer Institute di Panama, invece, nel novembre del 2000, su 28 pazienti in trattamento, 21 pazienti morirono poco tempo dopo, e la IAEA accertò che almeno 5 di queste morti fu causata da ARS (*Acute Radiation Syndrome*), e 3 medici vennero accusati di omicidio di secondo grado [16].

La tabella di figura 1.13 riporta altri gravi incidenti avvenuti in radioterapia, a partire dagli anni 70.

Le cause di errori più frequenti che si riscontrano in radioterapia coinvolgono l'instabilità dell'output dell'acceleratore, il set-up errato del paziente, il disallineamento dei laser di centratura, il posizionamento non corretto del MLC,

Principali incidenti in Radioterapia

| Località | Anno | N° pazienti | Cause |
|-------------|---------|-------------|---|
| USA | 1974-76 | 425 | Decadimento errato ^{60}Co , no verifiche indipendenti, no misure per 2 anni |
| Canada, USA | 1985-87 | 3 ♂ | Sw Linac trasferito da altro Linac senza controllo |
| D | 1986-87 | 85 | Calcolo dose ^{60}Co su tavola errate, no verifiche indipendenti |
| UK | 1988 | 267 | Calibrazione errata ^{60}Co (25% ♀), no verifiche indipendenti |
| UK | 1988-89 | 22 | Errore di identificazione sorgenti ^{60}Co , no verifiche indipendenti |
| USA | 1987-88 | 33 | Sw non aggiornato per nuova sorgente ^{60}Co , no verifiche indipendenti |
| E | 1990 | 42 ♂ | Manutenzione errata Linac, ♀ 200 ± 500 % |
| UK | 1982-91 | 1042; 492 ↓ | Configurazione RTP errata, ♀ 5 ± 10%, no controllo di qualità |
| USA | 1992 | 1 ♂ | Sorgente RDBI lasciata nel paziente, ignorato segnale allarme, no Galgar |
| Costa Rica | 1996 | 114; 17 ♂ | Calibrazione errata ^{60}Co (60% ♀), no audit esterno |

Figura 1.13: Principali incidenti avvenuti in sede di radioterapia

la calibrazione del fascio, e cambiamenti morfologici nel paziente.

Inoltre, le tecniche IMRT e VMAT, essendo molto complesse, richiedono verifiche che riducano al minimo le incertezze geometriche dei campi utilizzati. Queste possono essere causate da variazioni accidentali del posizionamento del paziente, ma anche da modificazioni sia morfologiche sia volumetriche, e sia inter-frazione che intra-frazione. Lampante è il caso di trattamento a tumori della testa e del collo, per i quali molti pazienti subiscono cambiamenti anatomici non trascurabili durante il corso del trattamento, quali regressione della massa tumorale, fluttuazioni dovute a variazioni di edemi post-chirurgici e perdita di peso. Di rilievo è il caso, ad esempio, delle ghiandole parotidi, il cui centro di massa può spostarsi durante il trattamento anche di 0,22 mm al giorno [17].

Le nuove emergenti tecnologie tengono conto pertanto del fattore “tempo” e vengono definite come 4D-RT o tecniche di radioterapia adattativa (ART, *Adaptive Radiation Therapy*): si tratta di strategie di controllo che tendono ad ottimizzare e adattare/riadattare il piano di trattamento e la sua erogazione sulla base di variazioni anatomiche, geometriche, biologiche, dosimetriche, che

possono essere osservate durante il trattamento, (figura 1.14) permettendo quindi di modificare i parametri fisico-dosimetrici di trattamento in relazione alle variabili riscontrate durante l'esecuzione del trattamento stesso. La ART può essere virtualmente applicata su tre scale temporali differenti: offline, tra una seduta di trattamento e l'altra, (generalmente tramite una funzione "Offline Review del TPS), online, immediatamente prima dell'erogazione, e in real-time, durante una frazione di trattamento.

Alcune tecniche di controllo, quali la dosimetria in vivo (IVD), comprendono misurazioni della dose di radiazioni erogata sui pazienti durante un trattamento radioterapico, in modo da verificare che questa coincida con quella prescritta su uno specifico volume o regione. Altre tecniche si basano sulla visualizzazione dell'anatomia del paziente tramite sistemi IGRT, per controllare variazioni e movimenti d'organo.

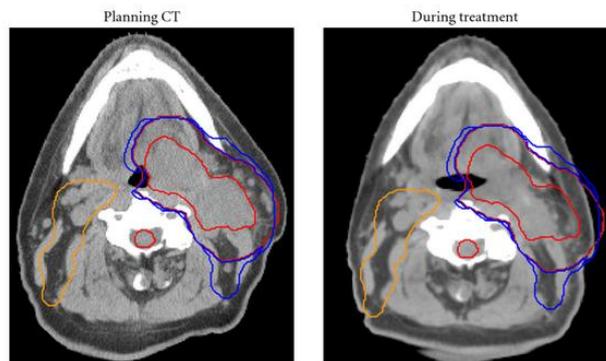


Figura 1.14: Variazioni morfologiche durante un trattamento di radioterapia

1.5.1 Tecniche IVD

Seguendo le raccomandazioni della IAEA, della World Health Organization (WHO), e della International Commission on Radiological Protection (ICRP), la pratica della dosimetria in vivo ha avuto una notevole espansione.

Sebbene la IVD non prevenga l'errore in sede di una singola seduta di trattamento, minimizza la possibilità di sovradosaggio o sottodosaggio, in modo che le dovute correzioni possano essere effettuate per tempo. Inoltre, la IVD cos-

tituisce anche uno strumento utile a rintracciare eventuali errori sistematici, o l'esposizione a radiazioni che, durante la terapia, non è necessaria e potrebbe essere risparmiata al paziente.

Caratteristiche fondamentali della IVD sono la sua generalizzazione, e cioè la sua riproducibilità su strumentazioni differenti, ed il calcolo in tempo reale.

Molte sono le tecniche di IVD che si stanno diffondendo, ma possiamo fare una prima grande distinzione tra quelle *portal-based* e quelle *log-based*.

Le prime sfruttando le immagini portali provenienti dall'EPID per rilevare spostamenti del paziente o cambiamenti morfologici. Inoltre, a partire dalle immagini portali, sono attualmente disponibili algoritmi di ricostruzione della dose all'isocentro [42].

I sistemi *log-based* utilizzano invece le informazioni contenute nei log-file: si tratta di file che registrano tutto ciò che è stato eseguito in sede di trattamento, come dose rate, posizione del MLC e del collimatore secondario, angolo di gantry, e molto altri dati, che potranno essere utilizzati da un software parallelo per un calcolo autonomo del piano di trattamento. Questo può quindi essere confrontato con quello inizialmente pianificato tramite TPS, ed in caso di discrepanze significative, permette di intervenire in modo opportuno.

1.5.2 Sistemi IGRT

La più diffusa strategia di ART è costituita dalla tecnica IGRT, tramite la quale è possibile acquisire immagini pre-trattamento, rendendo possibile la visualizzazione dell'anatomia del paziente immediatamente prima di somministrare la frazione di dose.

Tali immagini vengono comparate con le immagini CT di riferimento, permettendo l'accertamento dell'eventuale variazione dovuta al movimento del target o a errori di set-up e la successiva correzione della posizione del paziente [18]. Tuttavia, questa tecnica corregge soltanto gli errori di setup più evidenti. Per un utilizzo più efficace della IGRT sarebbe necessario un ricontornamento delle immagini appena acquisite, che in modalità manuale richiederebbe troppe risorse per poter essere inserito nella routine quotidiana. Per questo motivo, ultimamente, si stanno studiando tecniche di auto-segmentazione di contorni,

di cui si fornisce un esempio per il distretto encefalico in figura 1.15: il processo inizia con un allineamento rigido della struttura ossea tra la CT di riferimento e la CBCT eseguita durante il trattamento, utilizzando come riferimento la vertebra C2. Se i cambiamenti tra i volumi sono significativi, i contorni di pianificazione sono propagati sulla CBCT tramite una registrazione elastica di immagini (i cui principi base saranno affrontati nella sottosezione 2.3.2), tramite algoritmo di Thirion's Demons [19].

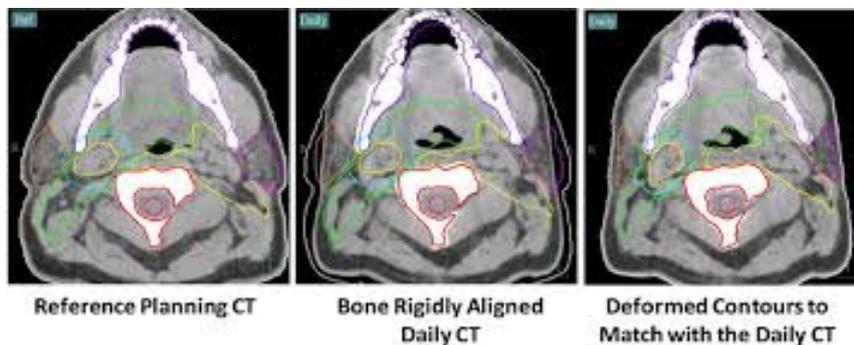


Figura 1.15: Auto-segmentazione dei contorni

La ART, attraverso sistemi IGRT, assume rilevanza ancora maggiore nel caso di trattamenti ipofrazionati che, come già accennato, risultano di particolare interesse negli ultimi anni, in quanto potenzialmente in grado di risolvere problemi di ordine clinico, quali accuratezza e riproducibilità delle sedute di terapia e integrazione con altre modalità terapeutiche, ma anche disagi di ordine logistico (difficoltà a raggiungere il centro di radioterapia, costi di trasferimento) e socio-economico (allontanamento dal lavoro e dall'ambiente familiare, incremento delle liste di attesa) [20]. Tuttavia, l'introduzione dei trattamenti ipofrazionati richiede un ulteriore passo nella routine di verifica della corretta erogazione del piano di trattamento in quanto, al momento, la IGRT fornisce informazioni solo qualitative.

Capitolo 2

Materiali e metodi

In questo capitolo verranno presentate le specifiche delle strumentazioni utilizzate, i materiali ed i dati sperimentali impiegati nel corso di questo lavoro. Inoltre, saranno descritte alcune metodologie basilari sfruttate per lo sviluppo dei sistemi di radioterapia adattativa descritti nel capitolo successivo.

2.1 Apparecchiatura, dispositivi e materiali utilizzati

2.1.1 LINAC

I trattamenti analizzati, dell'unità di radioterapia dell'Azienda Ospedaliera Universitaria di Parma, sono stati effettuati con l'unità di trattamento della ditta Varian modello CLinac DXH-2100.

L'unità è in grado di emettere fasci di fotoni di energia nominale a 6 MV e 15 MV, e fasci di elettroni di energia 4 MV, 6 MV, 9 MV, 12 MV e 15 MV. Esso è inoltre provvisto di un MLC con 40 coppie di lamelle di larghezza 1,5 cm e 20 coppie di lamelle di larghezza 1 cm. I campi di radiazione in modalità fotoni hanno dimensione comprese tra $0,5 \times 0,5 \text{ cm}^2$ e $40 \times 40 \text{ cm}^2$ all'isocentro, alla Source-Axis distance (SAD) pari a 100 cm. I campi di radiazione in modalità elettroni sono ottenuti mediante 5 applicatori che forniscono campi di dimensione all'isocentro di $6 \times 6 \text{ cm}^2$, $10 \times 10 \text{ cm}^2$, $15 \times 15 \text{ cm}^2$, 20×20

cm², 25 x 25 cm². Il rateo di dose per i trattamenti va da 100 MU al minuto a 600 MU al minuto, in step di 100 MU al minuto. In modalità “High dose rate total skin electron” il rateo di dose è di 1000 MU al minuto alla distanza di 1,6 m dall’isocentro. Per i trattamenti ad arco, sia con i fotoni che con gli elettroni, il rateo di dose varia da 0,5 a 16 MU al grado.

I dati qui riportati sono stati ottenuti erogando raggi X a 6 MV.

Dispositivi del LINAC

OBI L’unità LINAC è equipaggiata con uno scanner OBI (*On Board Imager*) Varian versione 1.4, con funzione “Kilovoltage Cone-Beam CT”. La sorgente di raggi X è costituita da un tubo radiogeno in grado di compiere un giro di 360° intorno alla parte anatomica di interesse, ed il corrispondente flat panel, montati solidalmente alla macchina radiante. Il pannello allo stato solido di silicio amorfo ha un’area attiva rettangolare di 39,7 x 29,8 cm. Il sistema può operare sia in modalità radiografica ad alta risoluzione (2048 x 1536) o standard (1024 x 768), sia in modalità di fluoroscopia, in modo continuo o pulsato a 15 frame/sec. La risoluzione di contrasto può essere alta 2,58 lp/mm, o standard 1,29 lp/mm, la profondità della scala di grigio è di 16 bit, la sensibilità è del 2,33%. Il tubo a raggi X ha un doppio fuoco ad anodo rotante, l’angolo del target è di 14°, e la dimensione dei fuochi è di 0,4 mm - 0,8 mm.

L’asse del fascio del tubo a raggi X è ortogonale all’asse Gantry-Target dell’acceleratore e all’asse longitudinale del lettino. Il fuoco dell’anodo si trova a 100 cm di distanza dall’isocentro, ottenendo così immagini corrispondenti, per geometria, a quelle generate dalla sorgente dell’acceleratore, mentre il flat panel si può posizionare a distanza dall’isocentro variabile tra 45 a 70 cm ottenendo ingrandimenti diversi.

Il detettore d’immagini e il complesso radiogeno sono montati su una coppia di bracci meccanici robotizzati “Exact Arm” completamente retraibili quando il sistema OBI non è utilizzato.

EPID L’electronic portal imaging device utilizzato è un aS1000 EPID, a conversione indiretta, (schema in figura 2.1): i fotoni X attraversano un piatto

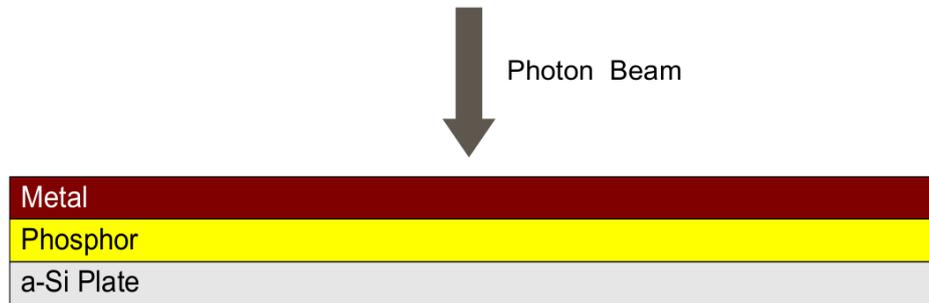


Figura 2.1: Sezione longitudinale dell'EPID utilizzato

metallico, un materiale di fosfori per trasformare la radiazione X in radiazione visibile, e un pannello di silicio amorfo per catturare la luce visibile. Quest'ultimo materiale consta di una matrice di 1024 x 768 pixel dalla risoluzione di 0.392 x 0.392 mm², e un'area sensibile totale di circa 40 x 30 cm².

Tramite un braccio retraibile, l'EPID può essere posizionato ad una SID (*Source Image Distance*) variabile tra 100 e 170 cm, ma tutte le misure qui riportate sono state effettuate mantenendo la SID a 159 cm, per poter permettere al dispositivo di ruotare attorno al lettino durante il trattamento in totale sicurezza.

Il pannello rivelatore, essendo ancorato al gantry, ruota con esso, mantenendosi perpendicolare alla BCA per tutta la durata della seduta di trattamento.

L'EPID è stato utilizzato in modalità "integrated-image" per tutte le misure, in modo che l'acquisizione fosse sincronizzata all'erogazione.

Prima di acquisire una qualsiasi immagine portale tramite EPID, è necessario acquisire un set di immagini di calibrazione/correzione. Ci sono due tipi di immagini, la Dark Field, $I_{DF}(x, y)$, e la Flood Field, $I_{FF}(x, y)$, che vengono utilizzate a questo scopo. La prima viene acquisita mediando su una successione veloce di acquisizioni effettuate senza radiazione, per tenere conto della corrente di buio e le imperfezioni della matrice dei pixel. La seconda, invece, è ottenuta mediando su una successione di acquisizioni effettuate in presenza di radiazione, e viene utilizzata per correggere la diversa sensibilità dei vari pixel, e quindi per attenuare il rumore.

La correzione standard di un'immagine portale $I(x, y)$ avviene applicando

l'equazione 2.1.

$$\frac{I(x, y) - I_{DF}(x, y)}{I_{FF}(x, y) \cdot k_{FF_{mean}}} \quad (2.1)$$

dove $k_{FF_{mean}}$ è la media dei livelli di grigio dell'immagine Flood Field.

Il software di acquisizione, interfacciato all'EPID, è il Varian Vision, versione 7.3.10 SP3.

2.1.2 CT

L'apparecchiatura utilizzate per le scansioni CT è una Emotion 6, della Siemens Medical Systems, con un kilovtaggio massimo di 130 kVp, la possibilità di acquisire fino a sei strati contemporaneamente, di eseguire sia scansioni assiali che elicoidali, con un pitch impostabile da 0.5 a 1.5. Lo spessore di strato minimo è pari a 1mm ed il sistema di modulazione della dose, denominato CAREDOSE, consente di impiegare un valore di prodotto corrente tempo ($mA \cdot s$) variabile a seconda delle dimensioni del pazienti e della parte anatomica scansionata, al fine di ottimizzare la qualità dell'immagine, riducendo la dose al paziente.

2.1.3 TPS e fantocci

I piani di trattamento utilizzati sono elaborati dal TPS Eclipse versione 13 (Varian), che utilizza l'algoritmo RapidArc AAA (*Analytical Anisotropic Algorithm*), e ottimizzatore PRO (*Progressive Resolution Optimizer*).

Per la validazione di alcuni metodi, è stato necessario pianificare alcuni piani di trattamento VMAT su fantocco acqua-equivalenti. A questo proposito, ci si è serviti del fantoccio Rando, antropomorfo (figura 2.2).

2.2 Immagini e dati sperimentali

Tutti i dati utilizzati per questo lavoro di tesi sono in formato DICOM. Riasumiamo di seguito le principali caratteristiche di questo standard [21].



Figura 2.2: Fantoccio Rando

A partire dagli anni ottanta, la diagnostica per immagini si è resa protagonista di un importante sviluppo; è sorta così l'esigenza di elaborare uno standard, mediato da protocolli, che consentisse la gestione, la trasmissione e la conservazione di dati e immagini biomedicali.

In quest'ottica nasce DICOM, per facilitare la trasmissione e l'archiviazione di immagini digitali indipendenti dall'hardware che le abbia create, promuovere lo sviluppo delle apparecchiature biomediche digitali e dei PACS (*Picture Archiving and Communication Systems*), e permettere la creazione dei data-base di informazioni diagnostiche consultabili in modalità client-server.

Le specifiche DICOM definiscono sostanzialmente lo standard di interconnessione, sia essa di tipo point-to-point, su rete Ethernet, o tramite memorie di massa removibili, il contenuto degli oggetti gestiti ed i servizi che consentono di operare sugli stessi.

2.2.1 Immagini portali

Tutte le immagini portali sono acquisite dal portal imager EPID descritto poc'anzi, e hanno quindi dimensione 1024 x 768 pixel; sono immagini in scala

di grigio a 16 bit, e vengono corrette automaticamente per la sensibilità individuale dei pixel. Inoltre, ad ogni pixel viene sottratto un numero, pari a 2^{14} , che rappresenta il valore assegnato come rumore di fondo.

I valori dei pixel sono mediati sui subframe misurati durante l'irraggiamento, pertanto, per ottenere l'immagine integrale finale, l'immagine deve essere moltiplicata per il numero totale di frame acquisiti.

2.2.2 Immagini CT e CBCT

La tomografia computerizzata (*Computed Tomography*, CT), è una tecnica di imaging introdotta negli anni 70 che consente di riprodurre sezioni o strati (slice) corporei del paziente ed effettuare elaborazioni tridimensionali [22].

Tale metodologia sfrutta la trasmissione nella materia di un fascio di raggi X, la quale è descritta dalla legge di Lambert-Beer

$$T(E) = \frac{I(x)}{I_0} = \exp^{-\mu(E)x} \quad (2.2)$$

in cui I_0 è l'intensità iniziale del fascio, $\mu(E)$ è il coefficiente di attenuazione lineare e $I(x)$ è l'intensità del fascio nella posizione x .

Acquisendo profili di intensità $I(x)$ con angolazioni differenti, la ricostruzione tomografica consente di ottenere una mappatura puntuale del coefficiente di attenuazione lineare in una sezione trasversale dell'oggetto.

Tale coefficiente è espresso, per ogni pixel, da un valore numerico chiamato Hounsfield Unit (HU), corrispondente ad un certo valore di μ :

$$H = 1000 \cdot \frac{(\mu - \mu_{acqua})}{\mu_{acqua} - \mu_{aria}} \quad (2.3)$$

La tomografia può essere effettuata sfruttando geometrie del fascio differenti: la tomografia computerizzata *Cone-Beam* è una tecnica di imaging biomedico in cui la tomografia computerizzata viene realizzata mediante raggi X a forma di cono [23]. Per la CT di riferimento, invece, vengono utilizzati fasci a ventaglio (fan Beam).

Le immagini CBCT utilizzate sono quelle provenienti dall'OBI acquisite con fasci di 125 kV e corrente 80 mA per il distretto pelvico.

Le immagini CT utilizzate sono quelle sulle quali viene pianificato il trattamento di radioterapia. Queste immagini sono ottenute tramite lo scanner Emotion 6 con fasci di raggi X di 130 kV e corrente 105 mA per il distretto pelvico. La dimensione delle immagini ricostruite da entrambe le tomografie è 512×512 voxel \times N slice, con voxel della dimensione di $0,96 \times 0,96 \times 3$ mm³.

2.2.3 Piani di trattamento

In questo studio sono stati sottoposti ad analisi i dati relativi a pazienti con neoplasie al distretto pelvico ed encefalico, trattati con tecnica VMAT. Ogni piano RT VMAT comprende due archi di trattamento, con numero di CP variabile, generalmente compreso tra 120 e 177, e spaziatura tra i CP di due gradi dell'arco del gantry.

I pazienti analizzati sono 36, di cui 22 neoplasie alla prostata, 7 al retto, 3 glioblastomi e 4 patologie della testa e del collo, per un totale di 167 controlli effettuati tramite immagini portalì (cioè tramite le analisi della prima fase del metodo che verrà presentato in seguito). Di questi pazienti, 4 sono stati sottoposti all'analisi tramite CBCT (seconda fase del metodo), considerando in totale 14 CBCT.

2.2.4 Matrici di dose

Durante la pianificazione di un piano di trattamento, il TPS calcola una matrice tridimensionale di dose, sulla base della CT ad esso fornita.

Normalmente, la griglia di calcolo su cui si ottimizza la dose ha una spaziatura maggiore rispetto alla CT, e quindi un minor numero di pixel, che dipende dal distretto anatomico considerato e dal grado di precisione richiesto in fase di ottimizzazione. Generalmente, tale griglia ha dimensioni pari a $2,5 \times 2,5 \times 3$ mm³, ma per queste analisi, le matrici di dose sono state tutte calcolate su CBCT o CT con griglia di calcolo pari a 1 mm, che è la risoluzione minima. Questo è necessario in quanto la tolleranza spaziale introdotta nell'analisi gamma successiva viene espressa in millimetri e, generalmente, varia tra 1 mm e 3 mm.

Le matrici di dose esportate hanno dimensione variabile tra $40 \times 40 \text{ cm}^2 \times 47$ slice, e $45 \times 45 \text{ cm}^2 \times 47$ slice, in modo da contenere l'intera sezione trasversale del body del paziente, con campionamento sulla sezione trasversale di 1 punto ogni mm, e sulla sezione coronale di un punto ogni 3 mm.

2.2.5 Strutture

Le strutture sono immagini binarie tridimensionali che vengono costruite e ancorate alla CT, dopo l'operazione di contouring. Presentano il valore 1 in corrispondenza della struttura, zero altrove. In seguito all'esportazione dal TPS, queste immagini vengono salvate in un file RS.***.dcm, e riscalate a una dimensione variabile.

Tutti i dati riportati sono registrati dal sistema Record and Verify System ARIA 13.

2.3 Metodologie basilari impiegate

In questa sezione sono descritte due metodologie basilari, note in letteratura, sviluppate ai fini del metodo di radioterapia adattativa che sarà presentato in seguito.

2.3.1 Analisi gamma

L'analisi gamma è una pratica dosimetrica che permette di confrontare una distribuzione di dose, che viene considerata di riferimento $D_r(r)$, e una seconda distribuzione, $D_c(r)$ che si vuole quantificare rispetto alla prima [24, 25].

Per prima cosa, vengono stabiliti dei criteri di tolleranza, che chiameremo ΔD_M e Δd_M , che rappresentano rispettivamente la tolleranza di dose e la tolleranza in distanza.

Per un punto di riferimento posto in r_r , che riceve una dose D_r , si definisce quindi il range di tolleranza definito dall'ellissoide

$$\sqrt{\frac{\Delta r^2}{\Delta d_M^2} + \frac{\Delta D^2}{\Delta D_M^2}} \leq 1 \quad (2.4)$$

dove

$$\Delta r = |r_r - r_c| \quad (2.5)$$

è la distanza fra il punto di riferimento r_r e il punto da analizzare r_c , e

$$\Delta D = D_c(r_c) - D_c(r_r) \quad (2.6)$$

è la differenza di dose fra la dose nel punto da analizzare $D_c(r_c)$ e la dose nel punto di riferimento $D_r(r_r)$ (figura 2.3).

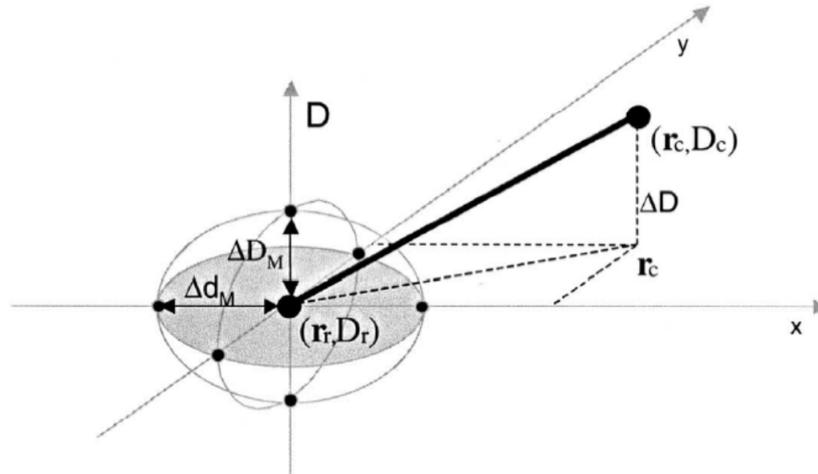


Figura 2.3: Ellissoide di tolleranza definito per l'analisi gamma

Per considerare accettabile la dose del punto di analisi rispetto a quella di riferimento si definisce una funzione $\Gamma_r(r_c, d_c)$, tale che

$$\Gamma_r(r_c, d_c) = \sqrt{\frac{\Delta r^2}{\Delta d_M^2} + \frac{\Delta D^2}{\Delta D_M^2}} \quad (2.7)$$

Si sceglie quindi il valore minimo $\gamma(r_m)$ della funzione Γ_r ,

$$\gamma(r_m) = \min \{ \Gamma_r(r_c, d_r) \} \forall \{ d_c \} \quad (2.8)$$

e si assume il seguente criterio di accettabilità:

- Se $\gamma(r_m) \leq 1$ il valore di dose viene accettato
- Se $\gamma(r_m) > 1$ il valore di dose viene scartato

Quando il valore di dose viene scartato, è possibile ricorrere a successivi livelli di accettabilità.

In generale, la 2.6 può essere normalizzata localmente, dividendo tale differenza per $D_c(r_c)$, oppure assolutamente, dividendo per il valore massimo della distribuzione di riferimento. La prima analisi risulta più sensibile della seconda. In alcuni casi, si normalizza per il valore di dose preso in corrispondenza dell'isocentro della distribuzione di dose di riferimento.

Questa analisi può essere applicata a diversi tipi di distribuzione di dose: nella più comune, i punti da confrontare coincidono con i pixel delle immagini portali, pertanto, gli input dell'analisi sono un'immagine di riferimento e un'immagine da confrontare. La normalizzazione all'isocentro descritta poc'anzi, in questo caso, viene fatta tramite un valore ottenuto come media dei livelli di grigio di una ROI (*Region of interest*) centrale dell'immagine, presa in corrispondenza della BCA.

In questo lavoro di tesi, l'analisi gamma è stata applicata sia a immagini portali (analisi gamma 2D) sia alle matrici di dose, calcolate dal TPS, confrontando quella calcolata sulla CT e quella calcolata sulla CBCT (analisi gamma 3D).

2.3.2 Registrazione delle immagini

Immagini digitali acquisite con dispositivi o modalità differenti spesso si trovano in sistemi di coordinate differenti. Per ricondursi allo stesso sistema di riferimento, fondendo diverse tipologie di immagini, tramite trasformazioni di natura geometrica, esiste un processo chiamato “registrazione” delle immagini. Il principio su cui si basa la trasformazione consiste nella scelta di una delle immagini come “riferimento” (fixed), $I_F(x)$, e l'altra come “mobile” (moving), $I_M(x)$. Si tratta quindi di trovare una trasformazione, $T(x) = x + u(x)$, tale che $I_M(T(x))$ sia spazialmente allineata con $I_F(x)$.

Gli algoritmi di registrazione possono essere suddivisi in due categorie principali: basati sull'intensità oppure sulle caratteristiche. I metodi basati sull'intensità consistono in una misura di similitudine S tra il valore assoluto dei pixel dell'immagine di riferimento e l'immagine mobile; la registrazione viene fatta sull'intera immagine o su sotto-immagini. I metodi basati sulle caratteristiche, invece, trovano corrispondenze tra le caratteristiche delle immagini come punte, linee e contorni.

Misure di similitudine Una misura di similitudine S tra due immagini quantifica il grado di somiglianza tra i loro pattern di intensità. Scelte possibili di criteri di similarità sono generalmente la Sum of Squared Differences (SOSD), il Normalised Correlation Coefficient (NCC) e la Mutual Information (MI).

Tipi di trasformazione Definito un criterio di similitudine, è necessario anche definire quale tipo di trasformazione bisogna operare sulle immagini. Potrebbe essere sufficiente operare una trasformazione di corpo rigido, applicando quindi una traslazione e/o una rotazione. Tramite una trasformazione affine vengono introdotte anche operazioni di scalatura ed erosione. Introducendo deformazioni locali dell'immagine, si parla di trasformazioni elastiche. Queste ultime comprendono funzioni di base radiali (splines di superficie, multiquadratiche e trasformazioni compattamente supportate), modelli fisicamente continui (fluidi viscosi) e diffeomorfismi [26].

2.4 Software di supporto utilizzati

Il metodo di radioterapia adattativa sviluppato durante il lavoro di tesi sfrutta, in particolare, due software: il software DISO dell'INFN per la dosimetria in vivo, sviluppato dall'Università Cattolica del Sacro Cuore, in collaborazione con alcuni ospedali italiani, tra cui l'Azienda Ospedaliera Universitaria di Parma [13], ed il software GADD-23 (*Gamma Analysis on 2D and 3D Dose Distributions*) sviluppato in ambiente Matlab, per l'analisi di distribuzioni di dose 2D e 3D. In particolare, quest'ultimo software, implementato appositamente per

questo lavoro di tesi, consiste in un toolkit in grado di effettuare la preparazione dei dati e la loro successiva elaborazione. La preparazione dei dati viene eseguita da GADD-23 interfacciandosi con due plugin, Elastix e CERR, che vengono descritti qui di seguito, in quanto solo di supporto.

Il software DISO ed il software GADD-23, invece, saranno descritti approfonditamente nel capitolo successivo, in accompagnamento alla metodologia di radioterapia adattativa sviluppata.

2.4.1 Il software Elastix

Elastix è un software per l'elaborazione delle immagini, pensato e sviluppato principalmente per la registrazione volumetrica di immagini mediche 3D, e permette registrazioni uni-modali, cioè tra immagini della stessa tipologia (es. CT su CT) e multi-modali, tra immagini di tipologie diverse (es. CT su MR) [27]. E' un software open-source, distribuito sotto una licenza BSD, derivato parzialmente dall'Insight Segmentation and Registration Toolkit (ITK), anch'esso distribuito sotto licenza BSD [28].

Elastix si utilizza tramite chiamata da linea di comando, con file di configurazione e opzioni.



Figura 2.4: Icona del software Elastix

E' possibile importare ed esportare immagini in diversi formati e in particolare DICOM e DICOM-RT, registrare immagini bidimensionali e tridimensionali, dando la possibilità all'utente di scegliere tra diversi algoritmi e metriche (Tabella 2.1).

La versione di Elastix utilizzata è la 4.7.

| Trasformazioni | Metriche |
|--------------------|------------------------------------|
| Translation | Sum of Squared Differences |
| Rigid | Normalized Correlation Coefficient |
| Similarity | Mutual Information |
| Affine | Normalized Mutual Information |
| B-splines | Kappa Statistic |
| Thin-plate splines | |

| Ottimizzatori più utilizzati | Interpolatori |
|--------------------------------------|-------------------|
| Gradient descent | Nearest Neighbour |
| Robbins-Monro | Linear |
| Adaptive Stochastic Gradient Descent | B-spline |
| Conjugate Gradient | |
| Simultaneous Perturbation | |

Tabella 2.1: Caratteristiche selezionabili di Elastix

Dati e parametri utilizzati con Elastix Le immagini utilizzate per la registrazione sono le slice della matrice di dose (fixed) e le corrispondenti slice della struttura body (moving). Questo concetto sarà chiaro quando verrà illustrato nel dettaglio il metodo di radioterapia sviluppato.

Per effettuare la registrazione, Elastix necessita di un file di testo che contenga le istruzioni per la registrazione vera e propria (le caratteristiche di tabella 2.1 e tanti altri dati ancora). Elastix si utilizza tramite linea di comando:

```
elastix -f fixedIm.dcm -m movingIm.dcm -out Directory -p Parameters.txt
```

L'algoritmo scelto per la registrazione delle immagini è quello di Similarity, che permette traslazioni, rotazioni e operazioni di scala, e l'ottimizzatore selezionato è l'Adaptive Stochastic Gradient Descent, che tende a essere più robusto dello Standard Gradient Descent. Dopo alcune prove di valutazione della registrazione (si veda paragrafo successivo), si è scelto di utilizzare come metrica la Sum of Squared Differences (SOSD, equazione 2.9), con interpolazione B-spline.

$$SOSD(\mu, I_F, I_M) = \frac{1}{|\Omega_F|} \sum_{x_i \in \Omega_F} (I_F(x_i) - I_M(T_\mu(x_i)))^2 \quad (2.9)$$

Ω_F è il dominio della fixed image I_F e $|\Omega_F|$ il numero di voxel.

Valutazione della registrazione Per valutare la bontà della registrazione è sembrato opportuno procedere nel seguente modo: all'immagine di una slice di dose $I_D(x, y)$ (fixed Image) è stata sottratta l'immagine registrata del body, $I_{RB}(x, y)$, ottenendo un'immagine differenza $I_{diff}(x, y)$:

$$I_{diff}(x, y) = I_D(x, y) - I_{RB}(x, y) \quad (2.10)$$

Oltre ad effettuare una valutazione visiva di $I_{diff}(x, y)$, chiamando h il numero di voxel di $I_{diff}(x, y)$ che recano valori diversi da zero, ed N il numero di voxel totali, è stato calcolato il seguente parametro

$$q = \frac{N - h}{N} \quad (2.11)$$

Una misura così definita darà un valore compreso tra 0 e 1; in particolare varrà 1 se i voxel sono esattamente sovrapposti e 0 se sono completamente non sovrapposti.

Transformix Elastix è accompagnato dal software Transformix, che permette di applicare i parametri di trasformazione, trovati in fase di registrazione, ad altre immagini, tramite il comando

```
transformix -in inputIm.dcm -out Directory -tp TransformParameters.txt
```

I parametri di trasformazione trovati con Elastix dalla registrazione della struttura body, sono stati applicati alle altre strutture tramite Transformix.

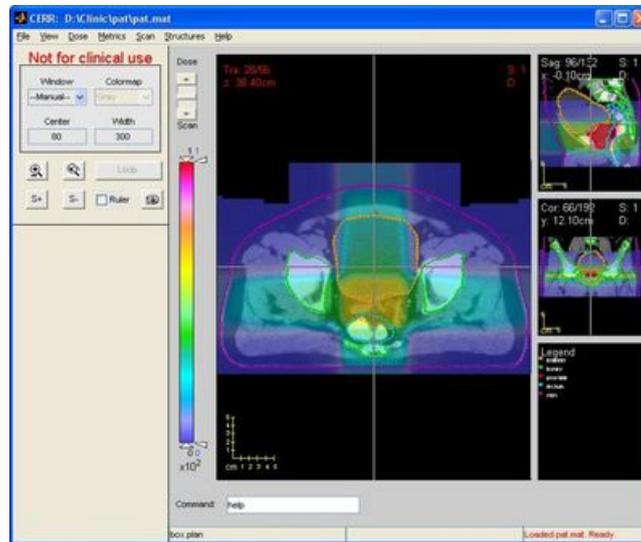


Figura 2.5: Interfaccia utente di CERR

2.4.2 Il software CERR

CERR (*Computational Environment for Radiotherapy Research*) è una piattaforma, implementata in Matlab, per lo sviluppo e la condivisione dei risultati ottenuti nella ricerca nel campo della pianificazione dei trattamenti in radioterapia. Il software permette di visualizzare immagini tridimensionali e multimodali, in sezione trasversale, coronale e sagittale, e di elaborarle. Inoltre, è possibile importare e visualizzare piani di trattamento da un'ampia varietà di TPS, commerciali o accademici, sia nel formato RTOG che DICOM-RT, ma non è ancora possibile aprire piani di trattamento VMAT.

Ognuna di queste operazioni può essere eseguita in modo semplice ed intuitivo grazie ad una interfaccia grafica (figura 2.5). Come si può notare, è presente un Menu superiore che permette di gestire le immagini e le strutture.

La versione di CERR che è stata utilizzata è la 4.0, scaricabile gratuitamente con relativa documentazione [29].

In questo lavoro di tesi, CERR è servito ad estrarre le strutture esportate dal TPS.

2.4.3 Altri software utilizzati

Prima di ultimare i tool di analisi, sviluppati per il lavoro di questa tesi, sono stati utilizzati i software LibreOffice Calc 4.4.4.3 e Origin 8.0 per la raccolta e l'analisi iniziale dei dati.

Capitolo 3

Sviluppo di un metodo di radioterapia adattativa

In questo capitolo sarà presentato il metodo di radioterapia adattativa studiato e sviluppato per il lavoro di tesi.

Durante il trattamento, il paziente viene sottoposto periodicamente a controlli, durante i quali viene applicata questa metodologia, che consta di due fasi, in cui la prima funge da filtro per la seconda, che necessita di più risorse: nella prima fase vengono eseguite due tipologie di analisi, una basata sulla ricostruzione della dose all'isocentro, e l'altra basata su analisi gamma 2D. Questa fase richiede l'acquisizione di immagini portal, che saranno oggetto d'indagine per entrambe le analisi. Se l'esito di queste rientra nei criteri di tolleranza stabiliti per ambedue le analisi, la seduta di trattamento può considerarsi buona, e la procedura di controllo sarà ripetuta di nuovo a distanza di una settimana. Se almeno una delle due analisi fallisce, invece, si passa alla fase successiva, che necessita dell'acquisizione della CBCT del paziente. Questa seconda fase di analisi consiste nell'analisi gamma 3D effettuata sulle matrici di dose calcolate a partire dalla CT e la CBCT del paziente, dove la prima viene presa come distribuzione di dose di riferimento. Tramite analisi gamma 3D è possibile calcolare gli indici gamma, quantificandoli sul PTV, CTV e OAR di interesse. Se l'analisi va a buon fine, non è necessario intervenire sul piano di trattamento del paziente; al contrario, se anche questa

analisi fallisce, è necessario il parere del medico radioterapista, che potrebbe prendere in considerazione una ripianificazione del trattamento, o semplicemente adottare strategie necessarie a ripristinare il piano di cura corretto. Ad ogni modo, per adottare una strategia migliorativa, la II fase di analisi che, a differenza della I, comporta un'ulteriore apporto di radiazioni al paziente, è la sola in grado di quantificare il problema riscontrato. Infatti, tramite analisi della prima fase e visualizzazione della CBCT del paziente, è possibile osservare i cambiamenti morfologici che possono essere avvenuti, ma non è possibile dire come questi influenzino la dose assorbita in sede di trattamento.

In ultimo, nella pratica clinica, il medico valuterà le curve del DVH (*Dose-Volume Histogram*) calcolate dal TPS per ogni struttura contornata su CT e su CBCT, e deciderà come proseguire. Il diagramma di flusso di figura 3.1 chiarisce la metodologia appena descritta.

Le analisi gamma 2D e 3D sono state svolte avvalendosi di un software chiamato GADD-23 (*Gamma Analysis on 2D and 3D Dose Distributions*) sviluppato appositamente in ambiente Matlab (R2015a) per questo lavoro di tesi. In particolare, la realizzazione di GADD-23 è stata resa possibile grazie all'interazione con due software di tipo open-source, Elastix e CERR, specifici per l'elaborazione e la registrazione di immagini mediche.

L'analisi di ricostruzione della dose all'isocentro, invece, è stata eseguita tramite software DISO dell'INFN per la dosimetria in vivo, sviluppato dall'Università Cattolica del Sacro Cuore, in collaborazione con alcuni ospedali italiani, tra cui l'Azienda Ospedaliera Universitaria di Parma [13].

L'implementazione di GADD-23 ha reso necessaria la conduzione della maggior parte delle analisi in modo retrospettivo.

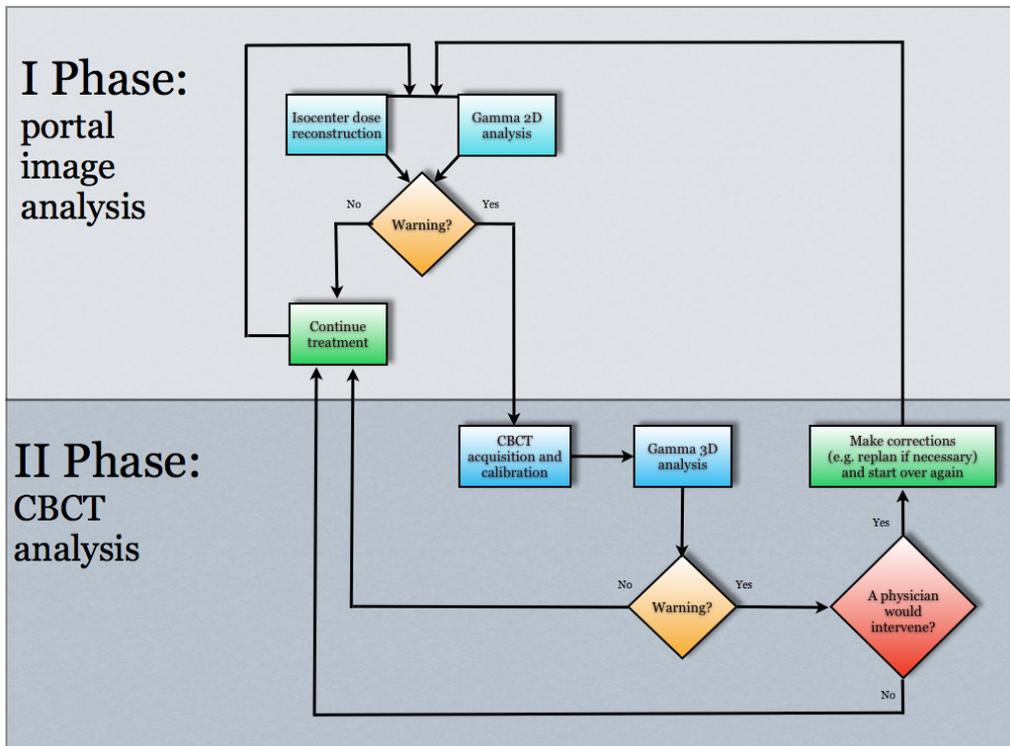


Figura 3.1: Diagramma di flusso rappresentante la metodologia di radioterapia adattativa sviluppata

3.1 Prima fase: analisi di immagini portali

3.1.1 Ricostruzione della dose all'isocentro

Molte ricerche hanno dimostrato i vantaggi della ricostruzione della dose rilasciata durante un trattamento tramite EPID, tanto da essere oggi raccomandata [30, 31, 32]. Sebbene diverse procedure di ricostruzione della dose all'isocentro per la radioterapia conformazionale 3D e la IMRT si stiano diffondendo, oggi-giorno i controlli di routine della IVD non sono così diffusi a causa del notevole lavoro necessario che richiedono. Ultimamente, sono in studio tecniche IVD applicate ai trattamenti VMAT su LINAC Varian, quali quella presentata qui di seguito.

La procedura per la costruzione della dose è generalizzata, in quanto si è cercato di creare un software compatibile con i diversi acceleratori lineari (Varian, Elekta, Siemens), equipaggiati di un sistema portale a-Si EPID. La semplicità di procedura di questo metodo IVD, unita alla possibilità di ottenere risultati in tempo quasi-reale, costituiscono le principali ragioni di un suo sviluppo ed un suo utilizzo clinico. Al momento, è in fase di commercializzazione il software DISO per la ricostruzione della dose all'isocentro per fasci 3D statici, che viene installato direttamente sulla workstation del LINAC.

E' invece in fase di sviluppo il software DISO che prevede la ricostruzione della dose all'isocentro per fasci VMAT. Una parte del lavoro di tesi si è svolta utilizzando la versione beta di questo software.

Algoritmo di ricostruzione L'algoritmo utilizza la relazione proporzionale tra il segnale di transito rilevato dall'EPID, e la dose rilasciata tramite tecnica VMAT su fantoccio ad acqua solida, lungo la BCA (*Beam Central Axis*).

La dose all'isocentro, che chiameremo D_{iso} , viene ricavata sfruttando la semplice proporzione

$$d_{iso} : s_t = D_{iso} : S_t \quad (3.1)$$

dove d_{iso} e s_t sono rispettivamente la dose all'isocentro ed il segnale di transito, sommati su tutti i CP, ricavati a partire da misure sperimentali effettuate su fantoccio, che saranno illustrate in seguito, mentre S_t è il segnale di transito ottenuto tramite EPID: dall'immagine portale integrata su tutti i contributi elementari dei CP, S_t viene calcolato in corrispondenza della BCA su un macropixel, contenente un numero di pixel che viene stabilito dall'utente.

E' quindi possibile ricavare la dose all'isocentro

$$D_{iso} = S_t \cdot \frac{d_{iso}}{s_t} \quad (3.2)$$

e determinare il fattore R come rapporto tra la dose calcolata tramite software DISO, e la dose prevista dal piano di trattamento $D_{iso,TPS}$

$$R = \frac{D_{iso}}{D_{iso,TPS}} \quad (3.3)$$

Solitamente, si stabilisce il criterio di accettazione tale per cui $0,95 < R < 1,05$.

La ricostruzione di d_{iso} e s_t viene fatta separando il caso di campo di radiazione closed e open (figura 3.2), nel caso, cioè, sussistesse o meno una sovrapposizione del MLC in corrispondenza della BCA, e quindi della proiezione dell'isocentro.

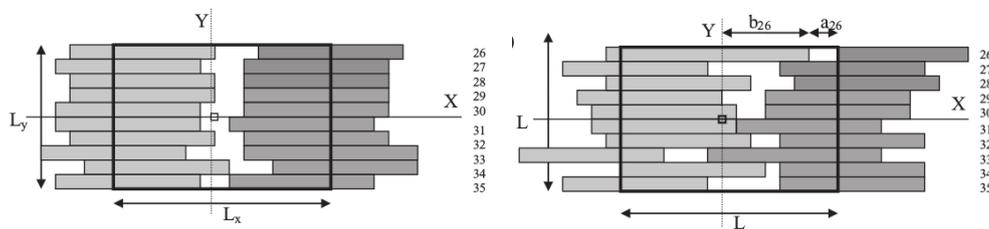


Figura 3.2: campo di radiazione aperto (sinistra) e chiuso (destra) generici; campo rettangolare delimitato dal collimatore secondario (in grassetto nero)

Il collimatore secondario, invece, racchiude un'area rettangolare pari a $L_x \cdot L_y$. A titolo d'esempio, in figura 3.2 sono rappresentate due istantanee di configurazioni generiche di campo open e closed. Per ognuna di esse è possibile ricondursi, nel primo caso, ad un campo open quadrato (figura 3.3 a sinistra), e nel secondo caso ad un campo closed rettangolare per il MLC. Ci si riconduce, inoltre, ad un campo di forma quadrata per il collimatore secondario (figura 3.3 a destra).

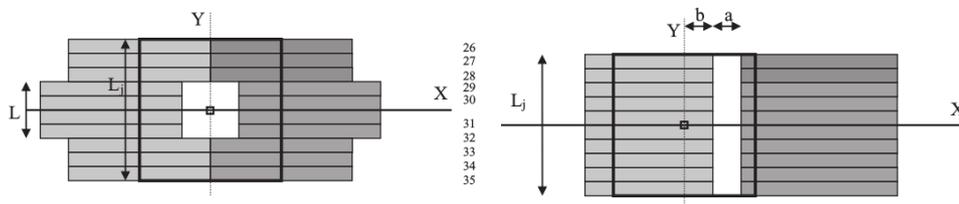


Figura 3.3: MLC in configurazione di campo di radiazione aperto (a sinistra) e chiuso (destra). Area quadrata delimitata dal collimatore secondario (in grassetto nero)

Analizzando nel dettaglio quanto detto poc'anzi, per quanto riguarda il collimatore secondario, è possibile calcolare un'area quadrata equivalente, dal lato L_j , pari a

$$L_j = \frac{2L_x \cdot L_y}{(L_x + L_y)} \quad (3.4)$$

Per il MLC invece, si stabilisce un sistema di riferimento XY che ha l'origine degli assi in corrispondenza della BCA, (figura 3.2). Per ogni coppia delle K lamelle del MLC, si indica con a_k la distanza che le separa. Si indica, invece, con b_k la distanza tra l'asse Y e il margine della lamella più vicina, presa in valore assoluto.

In presenza di una configurazione di campo open, si calcola l'area descritta dal MLC, a_e , come segue

$$a_e = \frac{\sum_k a_k}{K} \quad (3.5)$$

Pertanto, l'area L^2 , del campo quadrato equivalente viene ricavata da

$$L = \frac{(L_j \cdot a_e)}{L_j + a_e} \quad (3.6)$$

Nel caso di campo closed, a_e è calcolato come nel caso precedente e, tramite la (3.4), e la (3.5), l'area rettangolare del campo equivalente risulta $L_j \cdot a_e$. Tale campo si trova ad una distanza b_e dall'asse Y , che sarà calcolata facendo una media sulle distanze b_k , rispetto ad Y , di tutte le lamelle:

$$b_e = \frac{\sum_k b_k}{K} \quad (3.7)$$

La dose totale d_{iso} è calcolata come somma dei contributi di dose d_o , erogati in configurazione di campo open, per ogni CP i -esimo, e somma dei contributi di dose d_c erogati in configurazione di campo closed, per ogni CP q -esimo:

$$d_{iso} = \sum_i d_o(w_{iso}^i, L^i) \cdot P^i \cdot MU^i + \sum_q d_c(w_{iso}^q, L_j, a_e^q, b_e^q) \cdot MU^q \quad (3.8)$$

Le profondità w_{iso}^i e w_{iso}^q dell'isocentro, che vede il fascio primario durante la

descrizione dell'arco, vengono fornite al DISO tramite la slice CT contenente l'isocentro.

Il caso di una situazione intermedia tra open e close, e cioè di parziale sovrapposizione del MLC, viene risolto riconducendosi ad un campo open, moltiplicando i contributi di dose e di segnale di transito per un opportuno fattore P^i , di penombra, ricavato sperimentalmente, e pari a 0.55.

Per il calcolo del segnale di transito integrale è stato necessario tener conto dello scattering introdotto dal fantoccio. Per questo, sono state acquisite misure che saranno descritte in seguito, del segnale di transito s_o , rilevato per campi open e s_c , rilevato per campi closed, traslando il fantoccio lungo la BCA a diverse distanze d rispetto al piano di mezzo del fantoccio, ma mantenendo la stessa SID. Per il calcolo del segnale, è necessario calcolare le funzioni di scattering f_o ed f_c , dipendenti da d , per campi open e closed, dai seguenti rapporti

$$f_o(w, L, d) = \frac{s_o(w, L, d)}{s_o(w, L)} \quad (3.9)$$

e

$$f_c(w, L_j, a, b, d) = \frac{s_c(w, L_j, a, b, d)}{s_c(w, L_j, a, b)} \quad (3.10)$$

Ora, anche in questo caso è possibile ricavare il segnale di transito s_t sommando su tutti i contributi di segnale di transito s_o , per ogni CP i -esimo, ed s_c , per ogni CP q -esimo:

$$s_t = \left(\sum_i s_o(w^i, L^i) \cdot P^i \cdot MU^i \cdot f_o(w^i, L^i, d^i) \right) + \left(\sum_q s_c(w^q, L_j, a_e^q, b_e^q) \cdot MU^q \cdot f_c(w^q, L_j, a_e^q, b_e^q, d^q) \right) \quad (3.11)$$

w^i e w^q rappresentano gli spessori radiologici del paziente che vede il fascio lungo la descrizione di un arco, e che vengono ricavati, anche in questo caso, fornendo l'immagine *CT* del paziente.

Ricapitolando, dai dati forniti dal piano di trattamento è possibile ricavare per ogni arco della tecnica VMAT L_j , e le MU erogate per ogni CP. Quindi, è possibile calcolare a_e , b_e e L^i , e dalla *CT* del paziente è possibile risalire agli

spessori w^i_{iso} , w^q_{iso} , w^i e w^q . In ultimo, tramite un pacchetto che minimizza la somma dei residui quadratici delle differenze tra i valori misurati e calcolati, (vedere paragrafo 3.1.1) è possibile ottenere d_{iso} e s_t per ogni CP.

Dall'immagine portale, invece, si ricava la media del segnale integrale S_t di una ROI dell'immagine stessa, della grandezza desiderata (generalmente $1 \times 1 \text{ mm}^2$) selezionata in corrispondenza della BCA. Il valore medio viene infine corretto per un fattore, che chiameremo k_s e che sarà descritto nel paragrafo 3.1.2, per tenere conto della riproducibilità del segnale dell'EPID.

Infine, applicando l'equazione 3.2, è possibile ricostruire il valore della dose all'isocentro.

Misure in fantoccio acqua-equivalente Dall'irraggiamento di un fantoccio acqua-equivalente, è stato possibile ricavare la dipendenza dei segnali dallo spessore w del fantoccio stesso, e dalla distanza b del MLC (definita nell'equazione 3.7). Tramite l'inserimento di una camera a ionizzazione pin-point, invece, è stato possibile ricavare la dipendenza della dose, in corrispondenza dell'isocentro, sempre al variare di w e di b . Questo è stato fatto per configurazioni del MLC sia open che closed, come mostano i grafici delle figure 3.4 e 3.5.

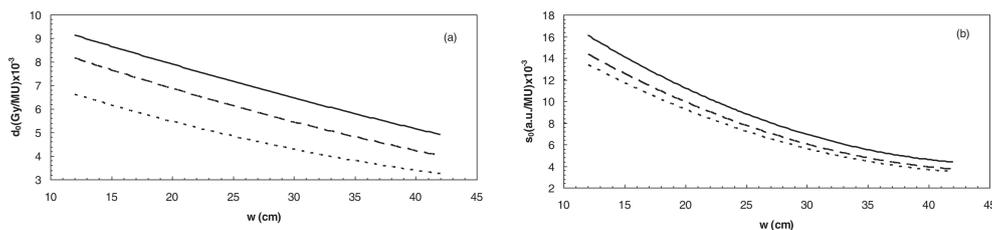


Figura 3.4: Andamento della dose e del segnale open al variare dello spessore $L_j = 10 \text{ cm}$ per tre campi aperti: $L = 1 \text{ cm}$ (linea a punti), 3 cm (linea a tratti), and 10 cm (linea continua) .

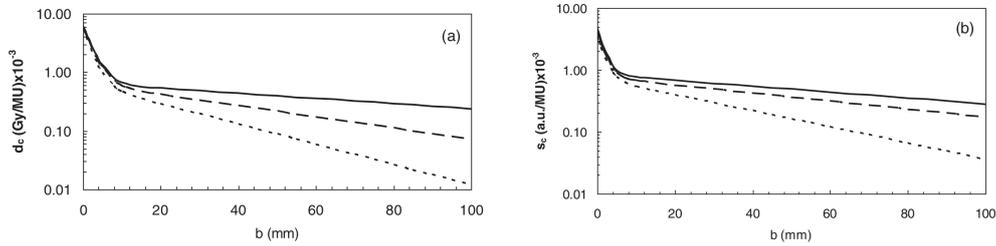


Figura 3.5: Andamento della dose e del segnale closed al variare della distanza b del MLC. I dati sono ottenuti con un fantoccio dallo spessore di 22 cm, per 3 campi rettangolari $L_j \cdot a$, dove a è pari 1 cm e L_j è pari a 20 cm (linea continua), 10 cm (linea a tratti), and 5 cm (linea a punti).

Queste misure sono state condotte presso il policlinico universitario Agostino Gemelli di Roma.

Funzionamento Le variabili di input iniziali, fornite a DISO, sono il piano di trattamento VMAT del paziente, la sua CT e il valore della dose all'isocentro, ricavabile dal TPS. Da queste, il software elabora un fattore R "previsionale",

$$R_{prev} = \frac{d_0}{D_{iso,TPS}} \quad (3.12)$$

che mostra l'accordo tra la dose calcolata dal TPS e la dose d_0 che DISO calcola dai dati estratti dal piano di trattamento e dalla CT (equazione 3.8). I dati vengono salvati, e fornendo al software le immagini portali acquisite durante il trattamento, DISO elabora l'analisi di ricostruzione della dose all'isocentro: l'analisi sull'immagine portale viene condotta evidenziando su di essa una ROI, in corrispondenza della BCA, di dimensione selezionabile dall'utente (generalmente di $1 \times 1 \text{ mm}^2$); per la determinazione del parametro R (equazione 3.3), DISO considera il miglior valore di questa ROI o una media dei livelli di grigio, a discrezione dell'utente.

In output vengono visualizzati i profili delle immagini ed il fattore R .

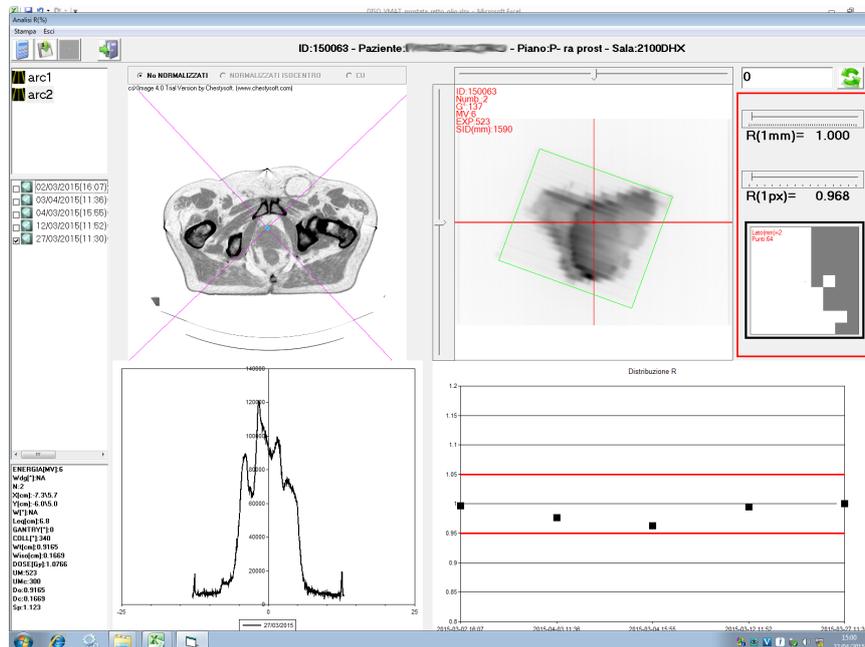


Figura 3.6: Interfaccia grafica del software DISO

Tramite un'interfaccia grafica (figura 3.6) è possibile condurre l'analisi agevolmente.

Questo software ha la funzione di ricostruire la dose all'isocentro, individuando eventuali eccessi o difetti di dose, ed errori di set-up.

3.1.2 Analisi gamma 2D su immagini portali

L'analisi gamma 2D (metodologia descritta nella sottosezione 2.3.1) su immagini portali serve ad evidenziare eventuali cambiamenti anatomici ed errori di posizionamento che si possono presentare durante un trattamento radioterapico.

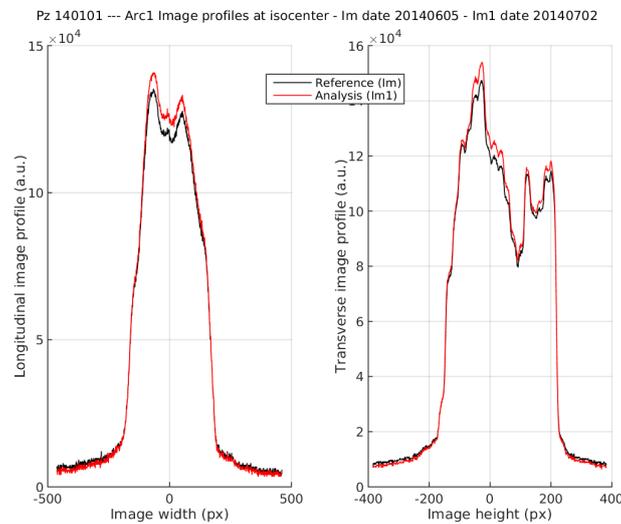


Figura 3.8: Esempi di profili di dose delle immagini portali

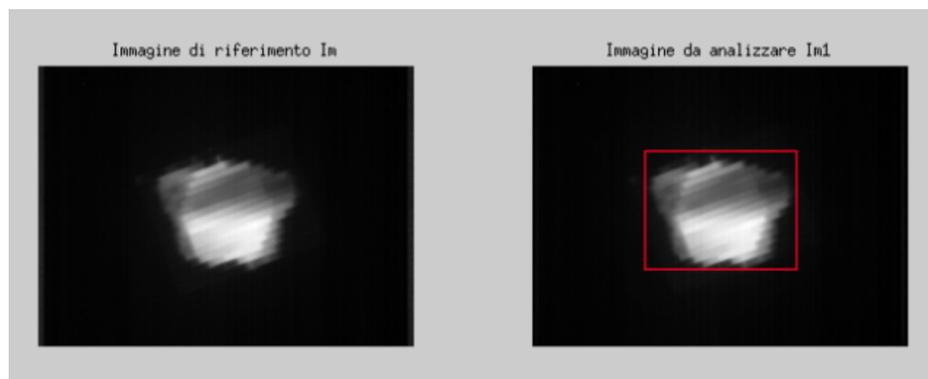


Figura 3.7: Immagine di riferimento e immagine da analizzare sulla ROI in rosso

Per effettuare l'analisi gamma su immagini portali è necessario scegliere un'immagine di riferimento e un'immagine da analizzare. La prima delle due viene selezionata osservando la CBCT acquisita nella medesima seduta, tra le prime tre sedute: l'immagine di riferimento sarà battezzata come tale se l'Offline Review mostrerà qualitativamente la maggior similitudine tra CBCT e CT tra le CBCT effettuate.

L'analisi gamma 2D, eseguita da GADD-23, può essere condotta in due modalità differenti:

- Attraverso il tool `GADD-23_GAMMA_ANALYSIS_TOOL_2D.m`, l'utente seleziona l'immagine di riferimento e un'immagine da analizzare, e stabilisce un criterio di tolleranza in dose e in distanza (es. 3% 3mm). Inoltre, può selezionare una ROI significativa sull'immagine portale (figura 3.7), entro la quale verrà eseguito il calcolo. La normalizzazione utilizzata è quella all'isocentro, utilizzando come valore la media dei livelli di grigio di una ROI della dimensione di 9 x 9 pixel.

Il programma restituisce la percentuale di punti che rispettano il criterio di tolleranza, e i profili di dose dell'immagine presi in corrispondenza dell'isocentro (figura 3.8); infine, è possibile visualizzare un'immagine che evidenzia la distribuzione delle differenze percentuali dei valori dei pixel fuori tolleranza sulla ROI selezionata, (punti caldi e freddi), ed il relativo istogramma. La visualizzazione avviene con una chiamata alla funzione di GADD-23 `imagescL_2D.m` (figura 3.9).

- Per favorire uno studio retrospettivo, la stessa analisi può essere effettuata in modo automatizzato, selezionando l'immagine di riferimento e tutte le immagini da analizzare, ed impostando tutte le tolleranze per le quali si vuole effettuare l'analisi. Questo avviene tramite lo script `READING_2D.m`, che a sua volta chiama la funzione `GADD-23_GAMMA_ANALYSIS_TOOL_2D.m` e `imagescL_2D.m`

I tool di GADD-23 appena descritti costituiscono un potenziamento di alcuni software, disponibili attualmente, che effettuano l'analisi gamma: molti di essi, infatti, restituiscono solamente la percentuale di punti entro la tolleranza. `GADD-23_GAMMA_ANALYSIS_TOOL_2D` invece, è stato implementato in modo che, durante il computo degli indici gamma, venisse memorizzato il segno della differenza percentuale di dose (equazione 2.7), e si potesse dare una collocazione ai punti fuori tolleranza sull'immagine portale.

Questo metodo è generalmente efficace nell'individuare errori di set-up o cambiamenti anatomici nel paziente; il suo limite principale, però, risiede nel-

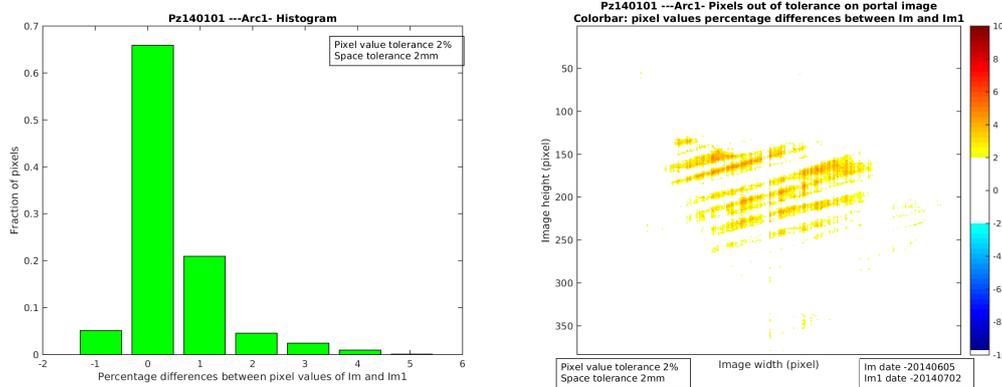


Figura 3.9: Esempio di risultato dell’analisi gamma 2D: istogramma (a sinistra) e visualizzazione sull’immagine portale delle differenze percentuali dei valori dei pixel (a destra)

la scelta non oggettiva di un’immagine di riferimento, in quanto è sempre necessario assumere una delle sedute come “corrette”.

Anche per questo motivo, si è sentita l’esigenza di applicare tale metodologia non solo a immagini portali, ma anche e soprattutto a matrici di dose tridimensionali, in modo che la matrice presa come riferimento potesse essere assunta come tale in base a criteri oggettivi, ed in modo da rendere più completa l’analisi, indagando le differenze di dose sulle strutture d’interesse.

Stabilità dell’EPID

Prima di utilizzare un rivelatore di radiazione per un lungo periodo di tempo, è necessario verificarne la stabilità del segnale.

In particolare, per quanto concerne l’EPID, questa viene verificata sia in un punto, all’intersezione con la BCA, tramite fattore “ k_s ”, parametro di input del software DISO, sia su tutta l’immagine portale, tramite analisi gamma 2D; in questo caso, si esegue l’erogazione di un piano di trattamento due volte, a distanza di tempo, e si sottopongono ad analisi gamma le due immagini portali acquisite.

Il fattore k_s , calcolato ogni due settimane, viene ricavato come segue: viene acquisita un’immagine portale con campo $10 \times 10 \text{ cm}^2$, a una SID pari a 159

cm, erogando 100 MU. Si considera il segnale medio \bar{s}_{ROI} su una ROI di 9 x 9 pixel (circa 2,2 x 2,2 mm) in corrispondenza della BCA sull'immagine portale, si sottrae il valore 2^{14} , e si moltiplica per il numero di frame acquisiti. Infine, k_s è calcolato come

$$k_s = \frac{1}{\bar{s}_{ROI}} k_0 \quad (3.13)$$

dove k_0 è il rendimento dell'acceleratore, misurato quotidianamente.

Generalmente, si inserisce nel software DISO un valore di k_s mediato su misure effettuate in un lungo arco temporale, tipicamente di qualche mese. La stabilità dell'EPID è verificata se i valori di k_s calcolati successivamente si mantengono entro una tolleranza di $\pm 2\%$, dal momento che tale è anche l'incertezza da attribuire alla variazione del rendimento dell'acceleratore. Nel caso si trovasse un valore di k_s fuori dalla tolleranza, sarà necessario inserire nel software DISO un nuovo valore, ripercorrendo il procedimento appena descritto.

3.2 Seconda fase: analisi tramite *Cone-Beam CT*

I passi di analisi eseguiti in questa fase si sono avvalsi dei tool di GADD-23 implementati appositamente sia in linguaggio Matlab che in linguaggio Bash per questo lavoro di tesi. I tool sviluppati interagiscono con i software CERR, Elastix e Transformix, presentati nel capitolo 2.4, e sfruttano, in particolare, l'Image Processing Toolbox di Matlab. Il fine ultimo di questo metodo è quello di effettuare l'analisi gamma tridimensionale tra la matrice di dose, approvata, del piano di trattamento, calcolata sulla CT di pianificazione, e la matrice di dose calcolata su una CBCT effettuata durante il trattamento, quantificandone il risultato sul target e gli OAR.

In questa sezione verranno presentate le fasi dell'analisi eseguita e, conseguentemente, i tool di GADD-23 preposti.

Dopo aver acquisito la CBCT del paziente, i passi principali eseguiti ai fini dell'analisi sono:

1. Contouring su CBCT
2. Taratura della CBCT ed inserimento delle HU trovate all'interno del TPS
3. Pianificazione su CBCT tramite TPS
4. Importazione delle matrici di dose in GADD-23
5. Estrazione delle strutture di interesse della CBCT tramite CERR
6. Registrazione automatizzata della struttura body sulla matrice di dose tramite Elastix e trasformazione delle altre strutture d'interesse tramite Transformix
7. Analisi gamma 3D sulle matrici di dose e valutazione della stessa sulle strutture d'interesse

3.2.1 Contouring della CBCT

Ai fini di una valutazione quantitativa dell'analisi gamma 3D sulle strutture d'interesse, si è resa necessaria una operazione di contouring di alcune si esse su CBCT (CTV, PTV, e OAR di interesse clinico). Questa fase viene eseguita da un medico radioterapista.

3.2.2 Taratura della CBCT

Affinchè il calcolo della matrice di dose del TPS avvenga correttamente, vengono eseguite periodicamente misure che relazionano le HU della CT alle densità elettroniche di un apposito fantoccio acqua-equivalente. Quella che segue è una delle tabelle inserite all'interno del TPS per il calcolo della dose sui pazienti. In figura 3.10 viene riportata la relazione tra le due grandezze e l'interpolazione che esegue il TPS per i valori di HU compresi tra -1000 e 6000.

| CT Hounfield Units | Electron density |
|--------------------|------------------|
| -1000 | 0,000 |
| -718 | 0,290 |
| -521 | 0,483 |
| -105 | 0,926 |
| -56 | 0,956 |
| -16 | 0,989 |
| -12 | 1,000 |
| 18 | 1,049 |
| 44 | 1,059 |
| 181 | 1,093 |
| 193 | 1,104 |
| 417 | 1,280 |
| 763 | 1,470 |
| 1165 | 1,696 |
| 6000 | 4,000 |

Tabella 3.1: Tabella delle HU correlate alle densità elettroniche inserita nel TPS

Per l'analisi gamma 3D, si sono confrontate matrici di dose calcolate su CT con quelle calcolate su CBCT. Ai fini della pianificazione del trattamento su

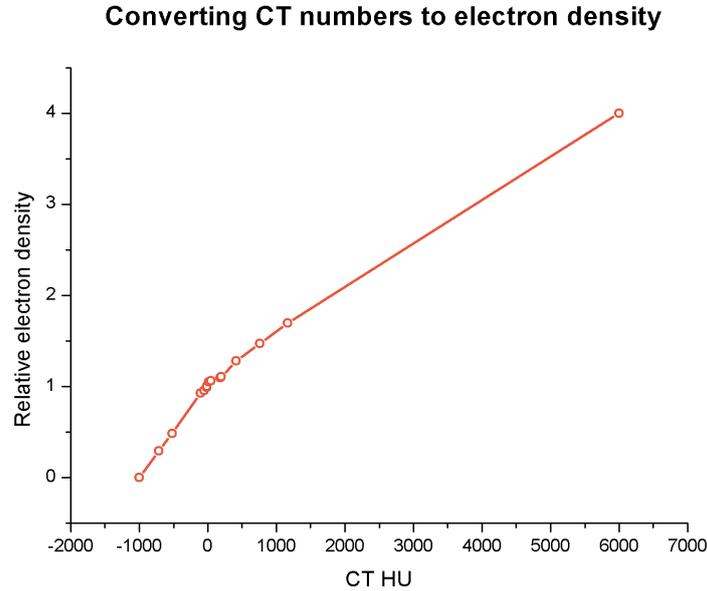


Figura 3.10: Interpolazione tra i valori riportati in tabella

CBCT, bisogna relazionare le HU della CBCT alle densità elettroniche della CBCT stessa; per fare questo, è stato necessario trovare le HU della CBCT corrispondenti alle densità elettroniche di tabella 3.1, già inserite nel TPS: per ogni paziente, sono state considerate le slice, comprendenti l'isocentro, di CT e CBCT: sono state selezionate delle ROI corrispondenti tra le due immagini (esempio in figura 3.11), ed è stata calcolata la media dei livelli di grigio di ognuna.

Le medie sono state graficate, ed è stato eseguito un fit: dai parametri di un fit lineare, a e b , o cubico, c_0 , c_1 , c_2 , c_3 , e da ciascuna HU i -esima, relativa alla CT, di tabella 3.1, è stato possibile ricavare le HU corrispondenti per la CBCT, (equazioni 3.14 e 3.15).

$$HU_{CBCT}^i = HU_{CT}^i \cdot a + b \quad (\text{fit lineare}) \quad (3.14)$$

$$HU_{CBCT}^i = (HU_{CT}^i)^3 \cdot c_3 + (HU_{CT}^i)^2 \cdot c_2 + HU_{CT}^i \cdot c_1 + c_0 \quad (\text{fit cubico}) \quad (3.15)$$

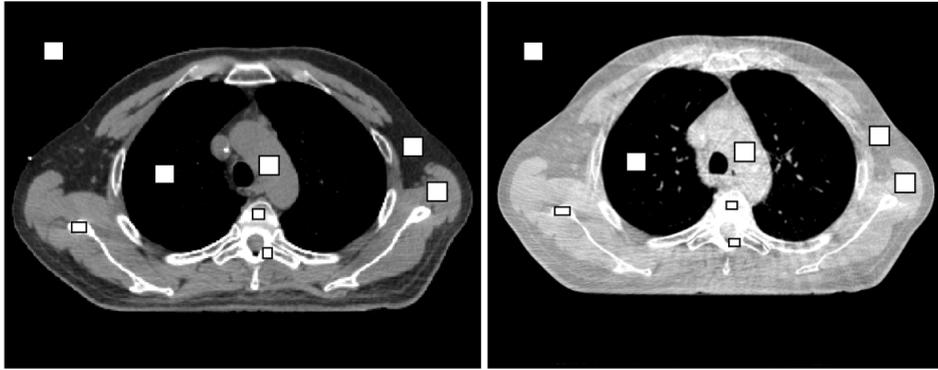


Figura 3.11: Esempio di ROI corrispondenti selezionate su slice CT (a destra) e CBCT (a sinistra), comprendenti l'isocentro

Questo calcolo è stato definito “*taratura della CBCT*”, ed è stato eseguito una volta per ogni paziente in quanto, dato un distretto anatomico, non è possibile trovare un set di HU, associato a densità elettroniche, adeguato per tutti i pazienti ai fini del calcolo corretto della dose: diversi studi, infatti, dimostrano che la qualità dell'immagine CBCT, e quindi la distribuzione dei valori dei pixel, non solo è influenzata dai parametri di acquisizione, ma anche e soprattutto dalla quantità di radiazione diffusa che arriva al detector; tale radiazione dipende dalla dimensione e dalla morfologia dell'oggetto scansionato, e quindi dal paziente. Infine, anche la creazione di eventuali artefatti dipende dalle caratteristiche dell'oggetto digitalizzato. Al momento attuale, sono in corso studi per ottimizzare la procedura di taratura della CBCT, utilizzando ad esempio delle tarature medie, ottenute su un campione di pazienti, per distretto anatomico [43, 44, 45].

Dal momento che l'analisi gamma 3D viene eseguita su due (o più) CBCT del paziente, acquisite in tempi differenti, anche a distanza di un mese l'una dall'altra, si è reso necessario verificare la riproducibilità di questo metodo, e vedere che una sua applicazione a immagini CBCT acquisite in tempi diversi, conducesse alle stesse HU entro la tolleranza prestabilita dalla IAEA e dalla Commissione Europea per gli impianti radiologici pari a ± 20 HU. L'inserimento, nel TPS, di HU non adeguate, può portare a errori anche oltre il $\pm 5\%$, in termini di dose calcolata [33], [34].

Questo procedimento di taratura viene eseguito con il tool di GADD-23 chiamato `cal_CB.m`. L'utente seleziona dei punti significativi sulla CT e punti sulla CBCT, in prossimità di ossa, aria, tessuti molli differenti, che dovranno essere il più possibile corrispondenti tra le due immagini.

In corrispondenza dei punti selezionati viene evidenziata una ROI di 12 x 12 pixel, e ne viene calcolato il valore medio. Il tool costruisce un grafico di tipo scatter, che mostra la relazione tra le HU della CT e le HU della CBCT.

Quindi, viene chiesto all'utente come fittare i dati: è possibile scegliere tra un fit lineare o polinomiale. Da qui, vengono calcolate le nuove HU relative alla CBCT, attribuibili alle densità elettroniche già inserite nel TPS.

3.2.3 Pianificazione su CBCT

La nuova tabella di HU viene inserita nel TPS, che ora sarà in grado di calcolare la dose considerando la disomogeneità dei tessuti. Il piano di trattamento pianificato su CT viene quindi calcolato sulla CBCT di interesse.

3.2.4 Importazione delle matrici di dose in GADD-23

Le matrici di dose della CT e della CBCT vengono importate in GADD-23 grazie allo script `READING_TOOL_3D.m`, che moltiplica i valori dei voxel per un fattore di scala contenuto nell'header dicom, in modo che la dose sia espressa in Gy. Il risultato di questa operazione è costituito da due matrici di dose, relative alla CT e alla CBCT, delle quali è possibile visualizzare sezioni trasversali, coronali e sagittali tramite script `vis3d.m`, scaricabile gratuitamente tramite Mathworks [35] (figura 3.12).

3.2.5 Estrazione delle strutture di interesse della CBCT

Il programma CERR viene chiamato da Matlab digitando il comando `CERR`. Dalla finestra che si apre, selezionando `import sudy`, è possibile leggere il file di strutture esportate dal TPS. Tutte le informazioni di questo file vengono salvate in un array di celle chiamato `planC`. Attraverso la GUI di CERR è possibile visualizzare le strutture contornate (figura 3.13).

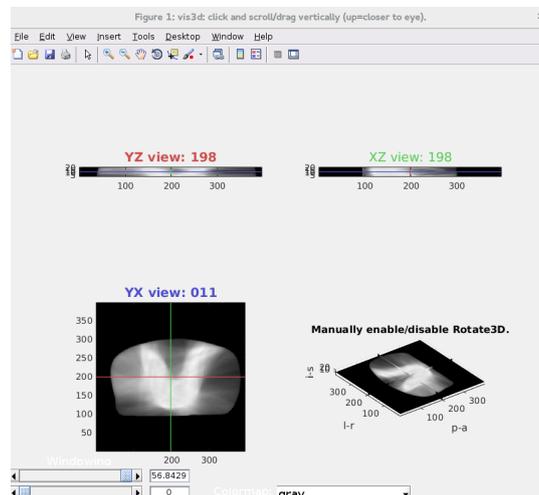


Figura 3.12: Visualizzazione in sezione trasversale, sagittale e coronale di una matrice di dose tramite script vis3d

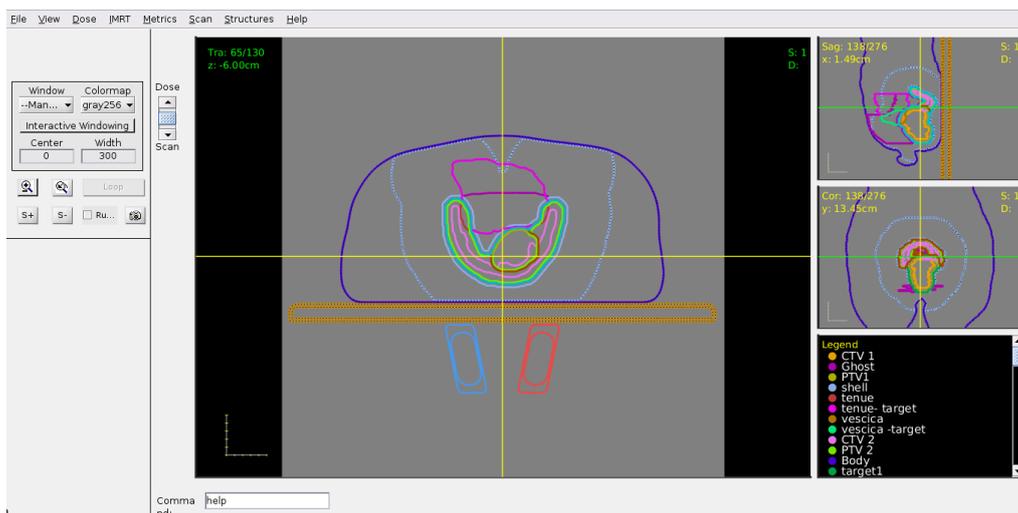


Figura 3.13: Visualizzazione delle strutture tramite CERR

Tramite funzione di GADD-23 `find_structures.m`, si può quindi procedere con l'esportazione delle strutture desiderate. Tale script chiama la funzione di CERR `getStructureMask`, che estrae dal `planC` la struttura desiderata dall'utente, permettendo di utilizzarla successivamente.

3.2.6 Registrazione delle immagini

Tramite questa fase, si vuole trovare una corrispondenza spaziale e dimensionale tra le matrici di dose che saranno analizzate al passo successivo e le strutture contornate sulla CBCT. Solo così sarà possibile quantificare il risultato dell'analisi gamma 3D su ogni struttura.

Da Matlab, tramite comando `system`, è possibile chiamare lo script operativo in linguaggio Bash, di GADD-23, chiamato `REGISTRATION_TOOL.sh`, che permette di automatizzare la fase di registrazione delle strutture delle CBCT. Lo script chiama ed utilizza il software Elastix per effettuare la registrazione della struttura body sulla matrice di dose: poichè s'intende utilizzare successivamente la matrice di dose per l'analisi gamma, si è scelto di utilizzare quest'ultima come `fixed image`, e la struttura body come `moving image`. Lo script chiama infine `Trasformix`, in modo da applicare i parametri di trasformazione trovati con Elastix alle altre strutture.

Le strutture registrate sono memorizzate in un array di `struct`, ognuno contenente i seguenti campi (gli ultimi 5 campi elencati verranno riempiti nelle fasi successive dell'analisi; in questo stadio viene solamente allocata memoria):

- **Structure_Name**: nome della struttura d'interesse
- **Structure_CBCT**: matrice tridimensionale della struttura contornata sulla CBCT
- **Gamma_on_Structure**: matrice della stessa dimensione di **Structure_CBCT**, in cui ogni voxel conterrà il risultato dell'analisi gamma 3D
- **hot_cold_Structure**: matrice della stessa dimensione di **Structure_CBCT**, che conterrà gli scarti percentuali di dose ottenuti con l'analisi gamma 3D

- `Percent_Gamma_OK`: campo in cui verrà riportata la percentuale di punti che rientra nel criterio di tolleranza dell'analisi gamma 3D

3.2.7 Analisi gamma 3D sulle matrici di dose CT e CBCT

Si può quindi procedere con l'analisi gamma 3D su un VOI significativo delle matrici di dose e, in particolare, sulle strutture d'interesse della CBCT. Naturalmente, la matrice di dose presa come riferimento è quella del piano di trattamento, calcolata sulla CT. La matrice di dose da analizzare è quella calcolata sulla CBCT.

L'analisi gamma eseguita da GADD-23 prevede tre operazioni:

1. Tramite il tool `SELECT_VOI_TOOL_3D.m` vengono lette le matrici di dose salvate al paragrafo 3.2.4, e l'array di struct delle strutture costruite dopo la registrazione. Lo script opera quindi una interpolazione tra le slice, tramite funzione `interp3` di Matlab in modo da inserirne una ogni mm, (si ricorda che di default le slice hanno una spaziatura di 3 mm); questo avviene sia per le strutture che per le matrici di dose. Infine, viene chiesto all'utente di selezionare un VOI significativo per l'analisi gamma.
2. Tramite il tool `GAMMA_ANALYSIS_TOOL_3D.m` viene eseguita l'analisi gamma vera e propria: l'utente stabilisce la tolleranza in distanza Δd_M , e la tolleranza di dose ΔD_M . Nel caso specifico in cui $\Delta d_M = 0$, l'analisi risulta essere puntuale. La normalizzazione utilizzata è quella locale, per avere un risultato più sensibile rispetto a quello che può dare una normalizzazione assoluta o all'isocentro.

Quindi, viene calcolata una matrice delle stesse dimensioni del VOI, che contiene gli indici gamma, risultanti dall'analisi.

Viene calcolata, inoltre, una seconda matrice delle stesse dimensioni del VOI, che contiene gli scarti percentuali di dose tra CT e CBCT, memorizzando il risultato del secondo addendo della equazione 2.7.

Per ottenere una mappatura degli indici gamma o degli scarti percentuali di dose sulle strutture, è sufficiente moltiplicare le due matrici ap-

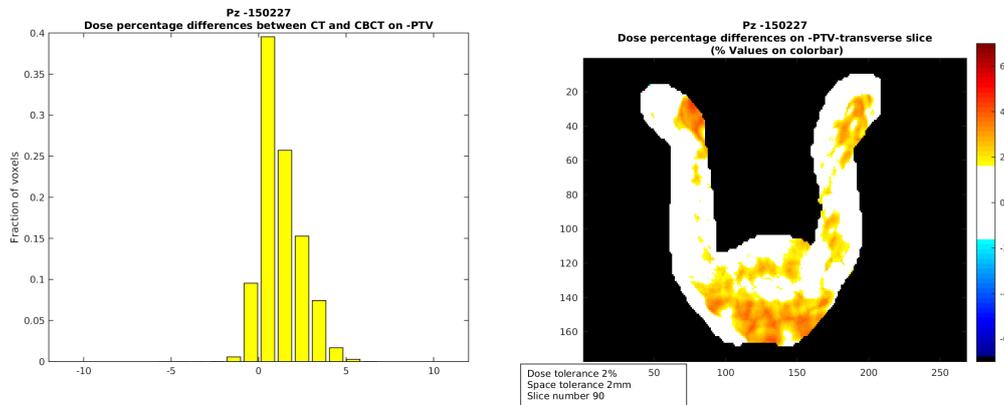


Figura 3.14: Istogramma degli scarti percentuale di dose sulla struttura PTV (sinistra) e visualizzazione degli stessi sulla slice selezionata in corrispondenza dell'isocentro (destra)

pena descritte per le strutture stesse, in virtù della loro natura binaria. Questi risultati vengono memorizzati, rispettivamente, nei campi `Gamma_on_Structures` e `hot_cold_Structures` dell'array di struct descritto al passo precedente.

3. Vengono conteggiati, per ogni struttura, la percentuale di voxel entro la tolleranza, memorizzandoli nell'apposito campo dell'array di struct.
4. Tramite il tool `VIS_TOOL_3D.m` è possibile generare, visualizzare e salvare l'istogramma degli scarti percentuale di dose relativi alle strutture (figura 3.14) e visualizzarne una slice selezionabile dall'utente.

A differenza delle altre metodologie basate su immagini portali, questo metodo permette di quantificare gli indici gamma sulla massa tumorale e gli OAR. Il limite di questa analisi è costituito dal fatto che le differenze percentuali di dose visualizzati come punti caldi e freddi in figura 3.14 sono riferite alla CT, e non al valore di dose assoluto assorbito da una struttura. Infine, un secondo limite è dovuto alla dimensione ridotta della sezione coronale del body ottenibile tramite CBCT, rispetto a quella sulla quale è stata pianificato il trattamento, ottenuta dalla CT di riferimento. In alcuni casi, tale sezione può non comprendere interamente alcuni organi che dovrebbero essere oggetto di controllo.

In questo caso è comunque possibile visualizzare i risultati del calcolo in termini di DVH considerando nella CT solo le parti di strutture comprese all'interno dell'estensione cranio-caudale della CBCT.

Capitolo 4

Risultati

4.1 Risultati relativi all'analisi di immagini portali

4.1.1 Verifica della stabilità e della riproducibilità del segnale dell'EPID

La stabilità dell'EPID è stata verificata tramite il procedimento descritto nel paragrafo 3.1.2.

Il valore di k_s inserito nel software DISO è di $1,12 \cdot 10^{-5}$, calcolato mediando su 5 valori, acquisiti nell'arco di circa 3 mesi. Il controllo bimensile dei k_s ricavati successivamente porta al risultato in figura 4.1.

I valori si mantengono entro la tolleranza di $\pm 2\%$, pertanto non è stato necessario inserire un nuovo valore di k_s , e la stabilità dell'EPID per l'utilizzo del software DISO è verificata.

In affiancamento a questa analisi, si è scelto di verificare la riproducibilità del segnale dell'EPID, prendendo in considerazione l'intera immagine portale e procedendo nel seguente modo: i piani VMAT dei pazienti 140222, 140709 e 150002 sono stati erogati due volte sul fantoccio Rando, a distanza di un giorno, acquisendo quindi una coppia di immagini portali per ogni arco; in questo modo, eventuali discrepanze messe in luce dall'analisi gamma 2D, tra le coppie

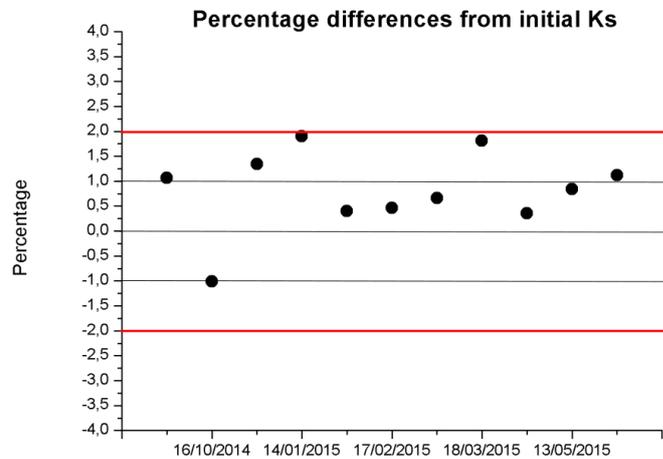


Figura 4.1: Differenze percentuali tra il valore di k_s calcolato periodicamente e quello inserito inizialmente nel DISO

di immagini portali, possono attribuirsi solo ad una diversa erogazione del fascio e/o a variazioni dell'EPID in termini di acquisizione. L'analisi gamma è eseguita per tolleranze differenti in distanza (mm) e in differenza percentuale dei valori dei pixel (%).

Le tabelle sottostanti riportano le percentuali di pixel che nell'analisi gamma 2D rientrano nella tolleranza.

Piano VMAT 140222

| Tolleranze | % Gamma ≤ 1 | | | | |
|------------|------------------|--------|--------|--------|--------|
| | 2mm 2% | 1mm 1% | 0mm 3% | 0mm 2% | 0mm 1% |
| Arco1 | 100% | 100% | 99,9% | 99,9% | 99,9% |
| Arco2 | 100% | 100% | 100% | 100% | 99,7% |

Piano VMAT 140709

| % Gamma $\gamma \leq 1$ | | | | | |
|-------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Tolleranze | 2mm 2% | 1mm 1% | 0mm 3% | 0mm 2% | 0mm 1% |
| Arco1 | 100% | 99,9% | 99,9% | 99,8% | 99,4% |
| Arco2 | 100% | 99,8% | 100% | 99,8% | 93,3% |

Piano VMAT 150002

| % Gamma $\gamma \leq 1$ | | | | | |
|-------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Tolleranze | 2mm 2% | 1mm 1% | 0mm 3% | 0mm 2% | 0mm 1% |
| Arco1 | 100% | 99,9% | 99,9% | 99,9% | 97,1% |
| Arco2 | 100% | 99,9% | 100% | 100% | 99,3% |

Dai dati risultano discrepanze significative soltanto in corrispondenza di 0 mm 1%, dovuti principalmente alla variazione dell'output del LINAC.

Per tutte le altre tolleranze meno restrittive, dunque, è verificata la riproducibilità del segnale dell'EPID, e le analisi gamma 2D che saranno effettuate sulle immagini portali possono essere ritenute significative. Ulteriori controlli del segnale EPID vengono verificati periodicamente tramite controlli QA settimanali e mensili.

In particolare, si sceglie come tolleranza di analisi 2mm 2%, dal momento che in corrispondenza di essa tutti gli indici gamma hanno valore minore di 1, e che la tolleranza del rendimento dell'acceleratore è pari al 2%.

Come criterio di accettabilità degli indici gamma è stato scelto il 95%. Questo limite può cambiare da centro a centro ospedaliero e, in genere, è compreso tra il 90% ed il 97% [36].

In base ai valori di k_s trovati, e alla tolleranza del rendimento del LINAC, si è scelto di attribuire alla percentuale di indici gamma ≤ 1 un'incertezza pari a $\pm 2\%$.

4.1.2 Fase 1 di analisi sui pazienti

Nelle tabelle riassuntive 4.2 e 4.1 si riportano i risultati dei pazienti analizzati tramite DISO e Gamma 2D.

| DISO | Prostata | Retto | Glioblastoma | Testa e collo | TOT |
|---|----------|-------|--------------|---------------|-----|
| Numero di pazienti valutati | 22 | 7 | 3 | 4 | 36 |
| Numero di controlli effettuati | 109 | 29 | 16 | 13 | 167 |
| Numero di controlli entro la tolleranza | 97 | 23 | 16 | 11 | 147 |
| Controlli fuori tolleranza | 12 | 6 | 0 | 2 | 20 |

Tabella 4.1: Riassuntivo analisi DISO su immagini portali

| Gamma 2D | Prostata | Retto | Glioblastoma | Testa e collo | TOT |
|---|----------|-------|--------------|---------------|-----|
| Numero di pazienti valutati | 22 | 7 | 3 | 4 | 36 |
| Numero di controlli effettuati | 109 | 29 | 16 | 13 | 167 |
| Numero di controlli entro la tolleranza | 95 | 23 | 16 | 11 | 145 |
| Numero di controlli fuori tolleranza | 14 | 6 | 0 | 2 | 22 |

Tabella 4.2: Riassuntivo analisi gamma 2D su immagini portali

Tutti i controlli fuori tolleranza sono da attribuire a pazienti che hanno subito cambiamenti morfologici. Alcuni controlli fuori tolleranza sono il risultato di errori casuali: presenza di bolle d'aria, retto pieno/retto vuoto; altri sono costituiti, invece, da errori sistematici, come un progressivo dimagrimento del

paziente. Si riporta un'analisi dettagliata di alcuni casi significativi e, conseguentemente, di osservazioni su queste due tipologie di analisi della fase 1 del metodo di radioterapia adattativa.

Per brevità, nei grafici sottostanti, relativi all'analisi gamma 2D, l'immagine portale presa come riferimento (REF) sarà chiamata "Im", quella sottoposta ad analisi "Im1".

Pz prostata 140561

| Pz 140561 | Arco 1 | | Arco 2 | |
|-------------|--------------|---------------------|--------------|---------------------|
| Data | DISO | % Gamma \leq 1 | DISO | % Gamma \leq 1 |
| | <i>R 1mm</i> | <i>toll. 2% 2mm</i> | <i>R 1mm</i> | <i>toll. 2% 2mm</i> |
| 05/nov/2014 | 1,00 | 100% | 1,00 | 100% |
| 12/nov/2014 | 1,00 | REF | 1,00 | REF |
| 19/nov/2014 | 1,00 | 100% | 1,00 | 100% |
| 28/nov/2014 | - | SID error | - | - |
| 05/dic/2014 | 1,00 | 100% | 1,00 | 100% |

Tabella 4.3: Pz - 140561 risultati analisi fase 1

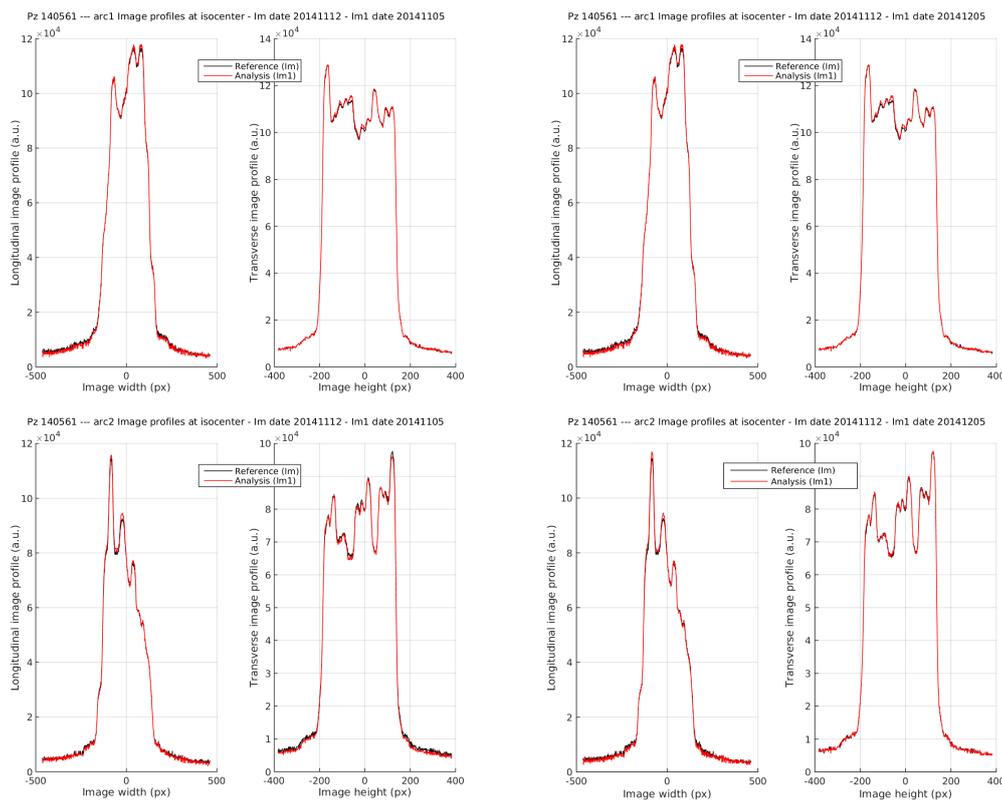


Figura 4.2: Pz 140561 - Profilo trasversale e longitudinale delle immagini portali, in corrispondenza dell'isocentro, per due acquisizioni significative (arco 1 in alto, arco 2 in basso)

I risultati dell'analisi di ricostruzione della dose all'isocentro e dell'analisi gamma 2D sono riportati in tabella 4.3; la figura 4.2 rappresenta i profili trasversali e longitudinali delle immagini portali, in corrispondenza dell'isocentro, per due acquisizioni significative; infine, la figura 4.3 mostra una rappresentazione grafica delle differenze percentuali dei valori dei pixel fuori tolleranza, per le medesime acquisizioni.

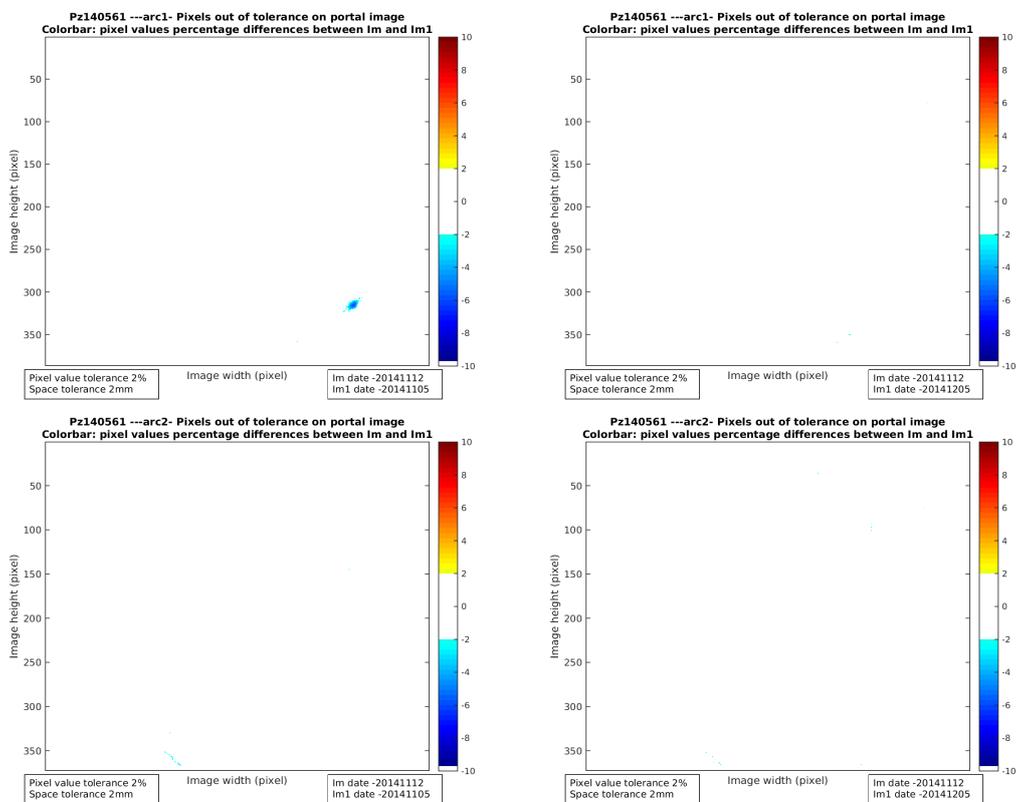


Figura 4.3: Pz 140561 - Differenze percentuali dei valori dei pixel, per due acquisizioni significative (arco 1 in alto, arco 2 in basso)

I valori dei risultati dei coefficienti R del DISO e degli indici gamma, dimostrano che tutti i controlli effettuati settimanalmente rientrano nella tolleranza. Anche i profili dell'immagine portale sono praticamente sovrapponibili, e i grafici di figura 4.3 quasi non evidenziano nessun pixel fuori tolleranza.

In data 28 novembre non è stato possibile analizzare l'immagine portale, in quanto l'EPID si era posizionato ad una SID errata.

Questo caso rappresenta un tipico esempio di come le analisi proposte nella fase 1 del metodo vadano a buon fine.

Pz prostata 140356

I risultati dell'analisi di ricostruzione della dose all'isocentro e dell'analisi gamma 2D sono riportati in tabella 4.4; la figura 4.5 rappresenta i profili trasversali e longitudinali delle immagini portali, in corrispondenza dell'isocentro, per due acquisizioni significative; infine, la figura 4.6 mostra una rappresentazione grafica delle differenze percentuali dei valori dei pixel fuori tolleranza, per le medesime acquisizioni.

In corrispondenza del 6 agosto 2014, il valore del DISO di 1,09 per l'arco 1, e di 81% e 82% per arco 1 e arco 2 dell'analisi gamma, rivelano un cambiamento morfologico importante: infatti, la CBCT effettuata in quella data, e solo in quella data, rivela il retto completamente vuoto, a differenza della CT, acquisita quando il paziente aveva retto pieno. Si ha un'evidenza di questo risultato anche dai profili dell'immagine portale (figure a destra) e dai grafici delle differenze percentuali dei pixel (punti caldi nei grafici di destra).

| Pz 140356 | Arco 1 | | Arco 2 | | |
|-----------|-------------|--------------|---------------------|--------------|---------------------|
| | Data | DISO | % Gamma \leq 1 | DISO | % Gamma \leq 1 |
| | | <i>R 1mm</i> | <i>toll. 2% 2mm</i> | <i>R 1mm</i> | <i>toll. 2% 2mm</i> |
| | 22/lug/2014 | 1,03 | REF | 0,95 | REF |
| | 24/lug/2014 | 1,01 | 100% | 0,93 | 100% |
| | 30/lug/2014 | 1,03 | 100% | 0,96 | 99% |
| | 06/ago/2014 | 1,09 | 81% | 1,00 | 82% |

Figura 4.4: Pz - 140356 risultati analisi fase 1

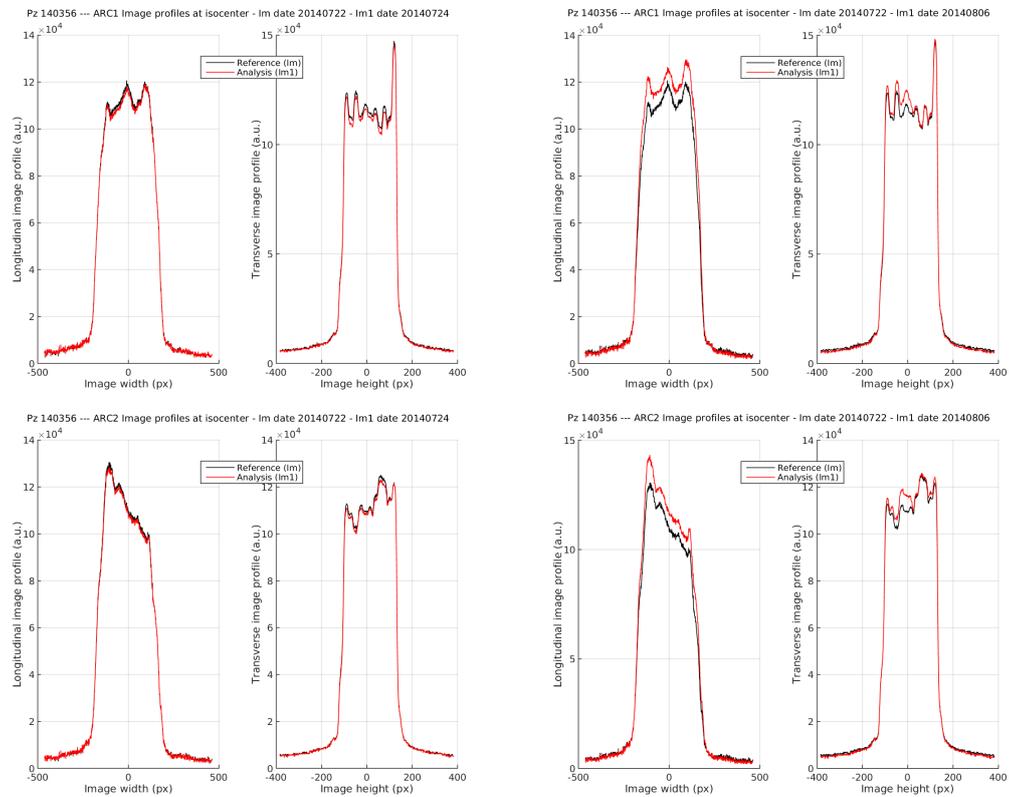


Figura 4.5: Pz 140356 - Profilo trasversale e longitudinale delle immagini portalì, in corrispondenza dell'isocentro, per due acquisizioni significative (arco 1 in alto, arco 2 in basso)

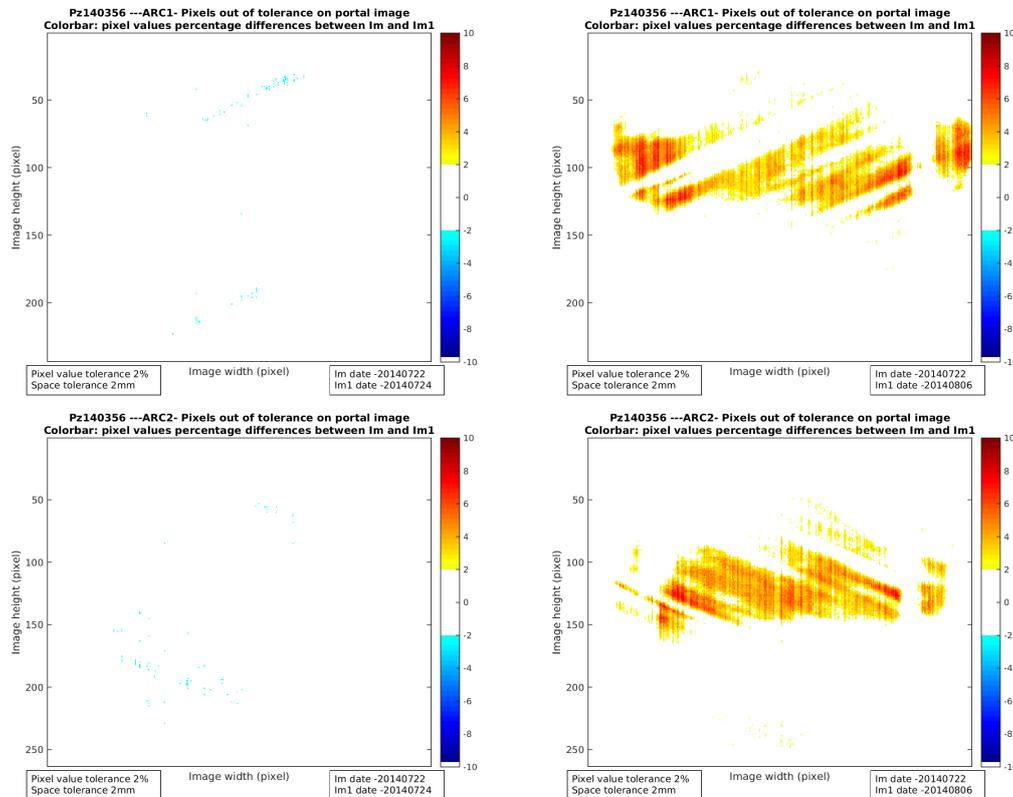


Figura 4.6: Pz 140356 - Differenze percentuali dei valori dei pixel, per due acquisizioni significative (arco 1 in alto, arco 2 in basso)

Pz prostata 150000

I risultati dell'analisi di ricostruzione della dose all'isocentro e dell'analisi gamma 2D sono riportati in tabella 4.4; la figura 4.7 rappresenta i profili trasversali e longitudinali delle immagini portali, in corrispondenza dell'isocentro, per due acquisizioni significative; infine, la figura 4.8 mostra una rappresentazione grafica delle differenze percentuali dei valori dei pixel fuori tolleranza, per le medesime acquisizioni.

| Data | Arco 1 | | Arco 2 | |
|-------------|--------------|---------------------|--------------|---------------------|
| | DISO | % Gamma \leq 1 | DISO | % Gamma \leq 1 |
| | <i>R 1mm</i> | <i>toll. 2% 2mm</i> | <i>R 1mm</i> | <i>toll. 2% 2mm</i> |
| 19/mar/2015 | 0,96 | REF | 1,00 | REF |
| 24/mar/2015 | 0,99 | 90% | 1,02 | 94% |
| 08/apr/2015 | 0,97 | 96% | 1,00 | 97% |

Tabella 4.4: Pz - 150000 risultati analisi fase 1

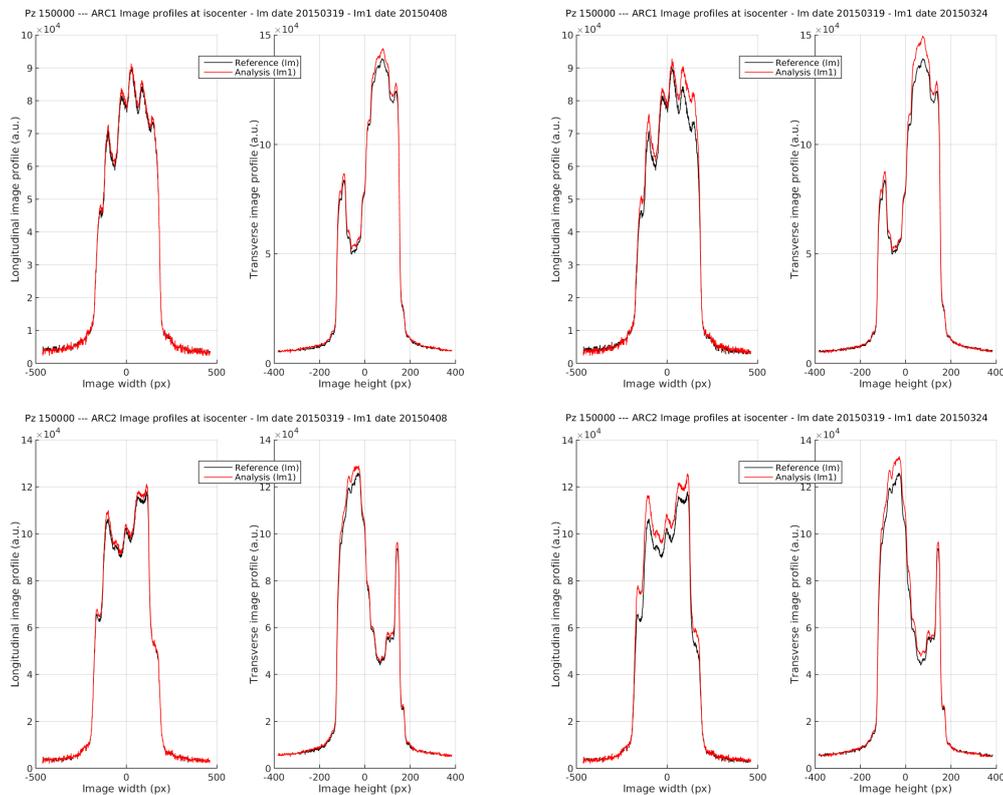


Figura 4.7: Pz 150000 - Profilo trasversale e longitudinale delle immagini portali, in corrispondenza dell'isocentro, per due acquisizioni significative (arco 1 in alto, arco 2 in basso)

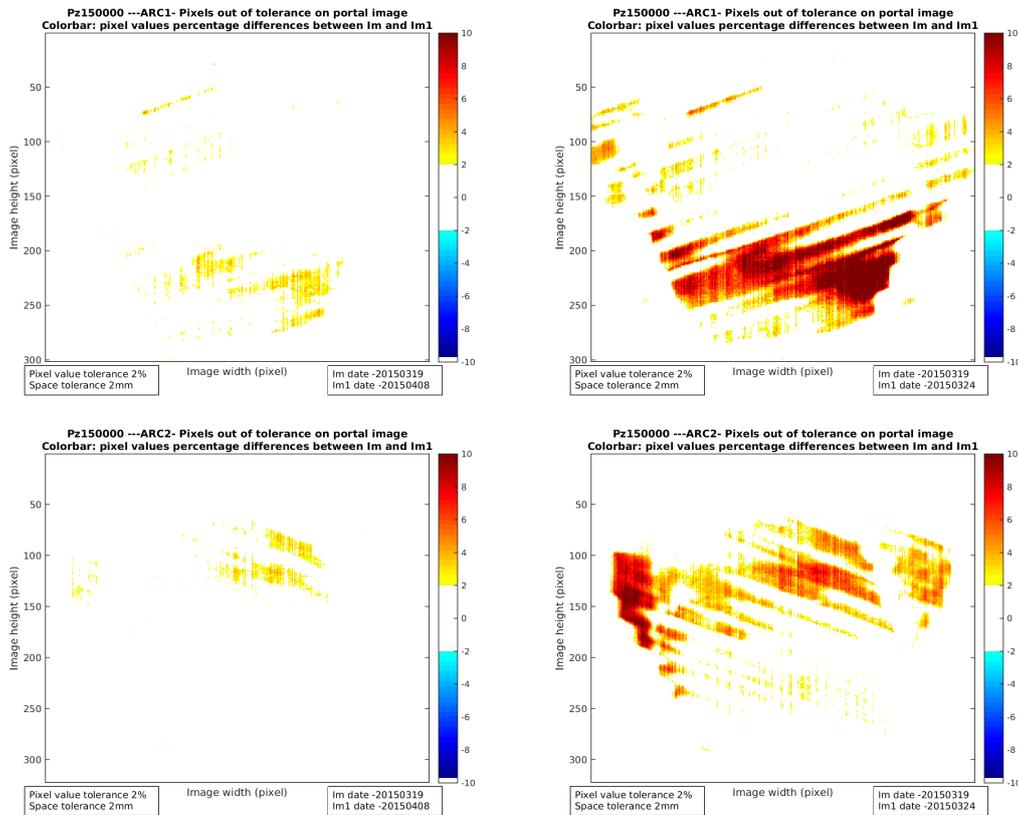


Figura 4.8: Pz 150000 - Differenze percentuali dei valori dei pixel, per due acquisizioni significative (arco 1 in alto, arco 2 in basso)

Il paziente 150000 presenta valori dell'analisi gamma al di fuori della tolleranza per l'acquisizione del 24 marzo, determinando il fallimento della fase 1: la CBCT effettuata in quella data rivela il retto completamente vuoto, a differenza della CT, acquisita quando il paziente aveva retto pieno. Si ha un'evidenza di questo risultato anche dai profili delle immagini portali (nelle immagini a destra) e dai grafici delle differenze percentuali dei pixel (punti caldi nei grafici di destra). La situazione sembra ristabilirsi in data 8 aprile.

Il DISO non mette in luce questi cambiamenti morfologici in quanto, come mostrano le immagini in figura 4.7, proprio in corrispondenza dell'isocentro i profili dell'immagine portale sono coincidenti.

Pz prostata 140435

I risultati dell'analisi di ricostruzione della dose all'isocentro e dell'analisi gamma 2D sono riportati in tabella 4.5; la figura 4.9 rappresenta i profili trasversali e longitudinali delle immagini portali, in corrispondenza dell'isocentro, per due acquisizioni significative; infine, la figura 4.8 mostra una rappresentazione grafica delle differenze percentuali dei valori dei pixel fuori tolleranza, per le medesime acquisizioni.

In data 18 agosto 2014, il valore del DISO di 0,94 per l'arco 1, e di 89% per l'analisi gamma di entrambi gli archi non rientrano nel criterio di tolleranza. Infatti, solo la CBCT effettuata in quella data rivela un retto pieno, a differenza della CT, acquisita quando il paziente aveva il retto vuoto. Questo costituisce il caso opposto rispetto ai pazienti 140356 e 150000. Il segno delle differenze percentuali dei valori dei pixel, ed il valore del DISO, confermano questa situazione: rispetto alle condizioni iniziali per le quali è avvenuta la pianificazione del trattamento, per i pazienti 140356 e 150000, la radiazione attraversa aria; infatti, l'immagine portale rivela punti caldi, ed il valore del coefficiente R del DISO è maggiore di uno. Al contrario, per i pazienti 140435 e 150000, la radiazione si trova ad attraversare materia più densa dell'aria, subendo maggiore assorbimento: infatti, l'immagine portale mostra punti freddi, ed il DISO rivela un coefficiente R minore di 1.

| Data | Arco 1 | | Arco 2 | |
|-------------|--------------|---------------------|--------------|---------------------|
| | DISO | % Gamma \leq 1 | DISO | % Gamma \leq 1 |
| | <i>R 1mm</i> | <i>toll. 2% 2mm</i> | <i>R 1mm</i> | <i>toll. 2% 2mm</i> |
| 22/lug/2014 | 0,96 | REF | 1,00 | REF |
| 23/lug/2014 | 0,95 | 100% | 1,00 | 100% |
| 24/lug/2014 | 0,95 | 100% | 1,00 | 100% |
| 01/ago/2014 | 0,96 | 99% | 1,00 | 99% |
| 08/ago/2014 | 0,95 | 100% | 1,00 | 99% |
| 18/ago/2014 | 0,94 | 89% | 1,00 | 89% |

Tabella 4.5: Pz - 140435 risultati analisi fase 1

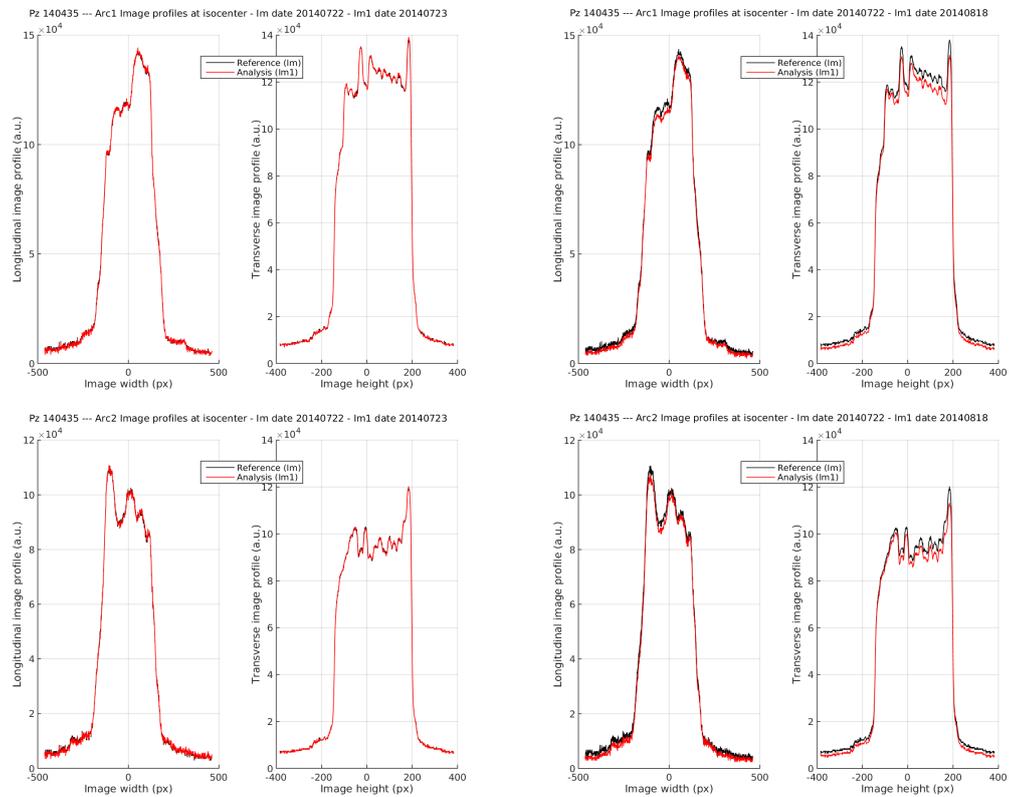


Figura 4.9: Pz 140435 - Profilo trasversale e longitudinale delle immagini portali, in corrispondenza dell'isocentro, per due acquisizioni significative (arco 1 in alto, arco 2 in basso)

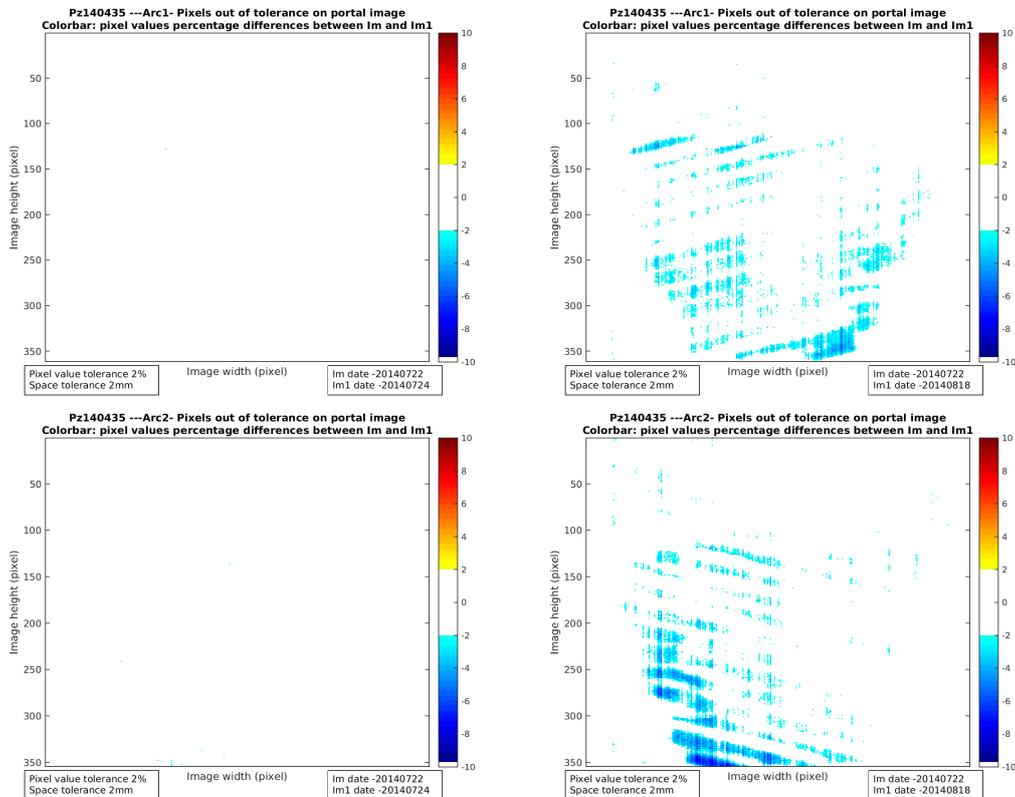


Figura 4.10: Pz 140435 - Differenze percentuali dei valori dei pixel, per due acquisizioni significative (arco 1 in alto, arco 2 in basso)

Pz glioblastoma 150028

I risultati dell'analisi di ricostruzione della dose all'isocentro e dell'analisi gamma 2D sono riportati in tabella 4.6; la figura 4.11 rappresenta i profili trasversali e longitudinali delle immagini portali, in corrispondenza dell'isocentro, per due acquisizioni significative; infine, la figura 4.12 mostra una rappresentazione grafica delle differenze percentuali dei valori dei pixel fuori tolleranza, per le medesime acquisizioni.

| Pz 150028 | Arco 1 | | Arco 2 | | |
|-------------|--------|--------------|---------------------|--------------|---------------------|
| | Data | DISO | % Gamma \leq 1 | DISO | % Gamma \leq 1 |
| | | <i>R 1mm</i> | <i>toll. 2% 2mm</i> | <i>R 1mm</i> | <i>toll. 2% 2mm</i> |
| 05/feb/2015 | 1,00 | REF | 1,00 | REF | |
| 09/feb/2015 | 1,00 | 100% | 1,00 | 100% | |
| 10/feb/2015 | 1,00 | 99% | 1,00 | 100% | |
| 17/feb/2015 | 1,00 | 97% | 1,00 | 98% | |
| 24/feb/2015 | 1,00 | 98% | 1,00 | 99% | |
| 03/mar/2015 | 1,00 | 100% | 1,00 | 100% | |
| 10/mar/2015 | 1,00 | 99% | 1,00 | 100% | |

Tabella 4.6: Pz - 150028 risultati analisi fase 1

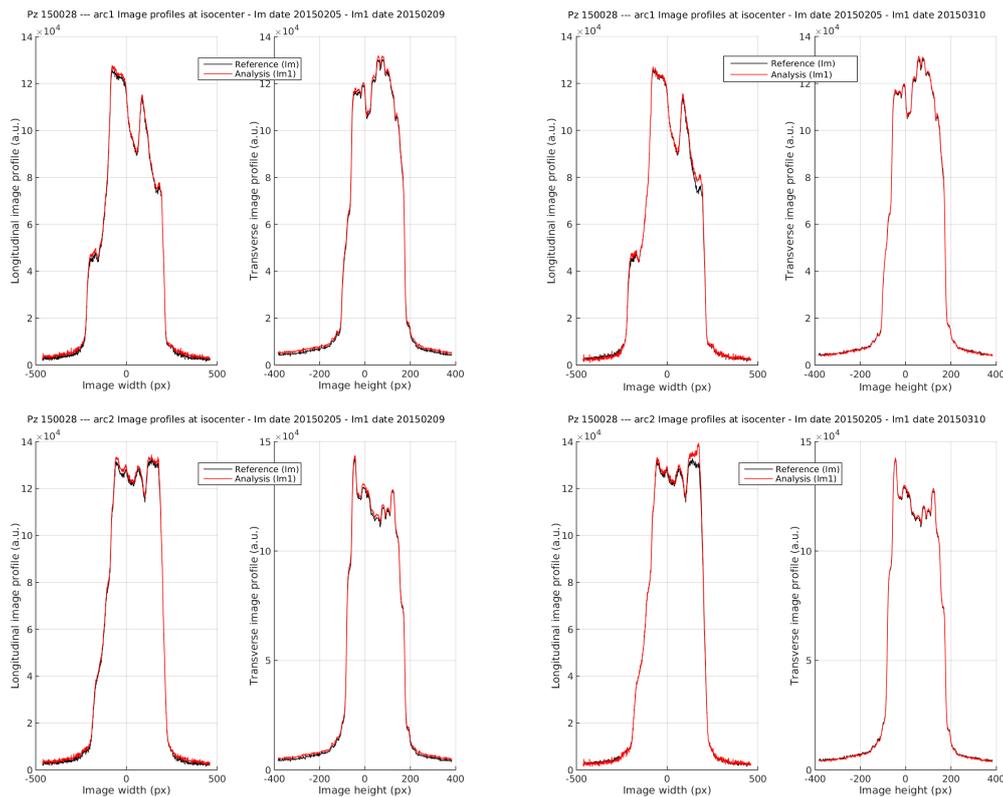


Figura 4.11: Pz 150028 - Profilo trasversale e longitudinale delle immagini portali, in corrispondenza dell'isocentro, per due acquisizioni significative (arco 1 in alto, arco 2 in basso)

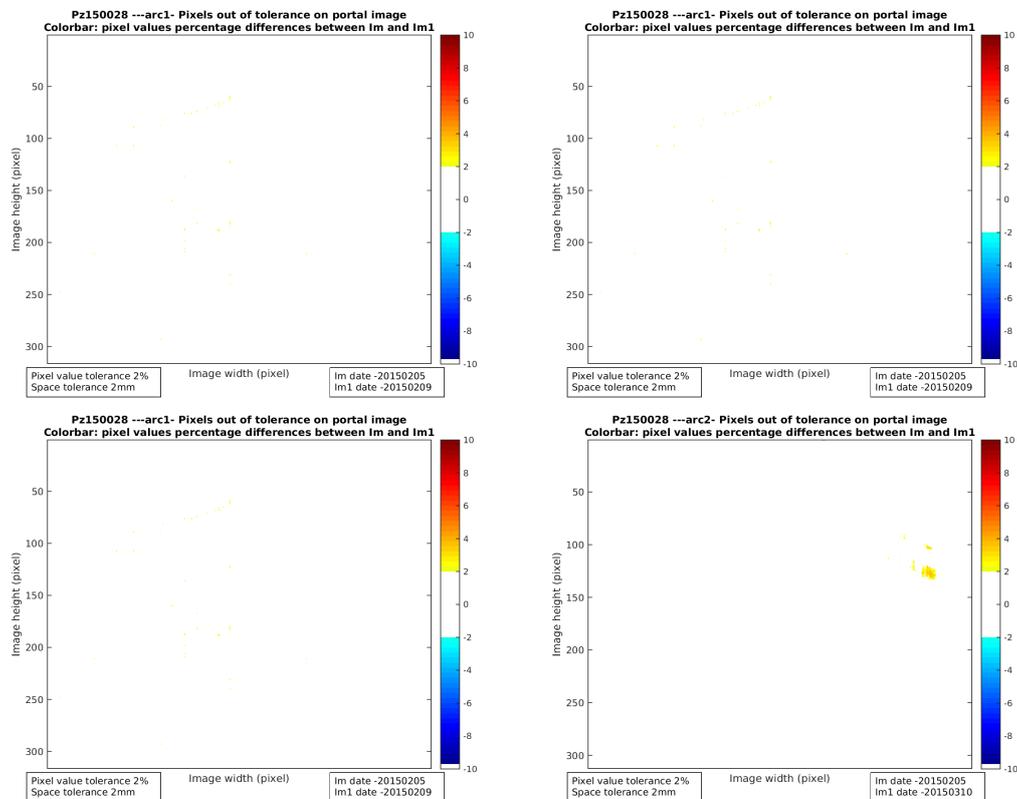


Figura 4.12: Pz 150028 - Differenze percentuali dei valori dei pixel, per due acquisizioni significative (arco 1 in alto, arco 2 in basso)

E' evidente come il trattamento nel distretto encefalico si mantenga buono per tutta la sua durata: infatti, il paziente viene immobilizzato al lettino tramite apposite maschere, e l'ossatura cranica non consente deformazioni o cambiamenti morfologici. Le analisi della fase 1, quindi, rientrano nei parametri di tolleranza, e questo è confermato anche dai profili dell'immagine portale, praticamente sovrapponibili, e dai grafici di figura 4.12, che quasi non mostrano nessun punto caldo o freddo.

Pz retto 150174

I risultati dell'analisi di ricostruzione della dose all'isocentro e dell'analisi gamma 2D sono riportati in tabella 4.7; la figura 4.13 rappresenta i profili trasversali e longitudinali delle immagini portali, in corrispondenza dell'isocentro, per

due acquisizioni significative; infine, la figura 4.14 mostra una rappresentazione grafica delle differenze percentuali dei valori dei pixel fuori tolleranza, per le medesime acquisizioni.

| Pz 150174 | Arco 1 | | Arco 2 | | |
|-------------|--------|--------------|---------------------|--------------|---------------------|
| | Data | DISO | % Gamma \leq 1 | DISO | % Gamma \leq 1 |
| | | <i>R 1mm</i> | <i>toll. 2% 2mm</i> | <i>R 1mm</i> | <i>toll. 2% 2mm</i> |
| 14/apr/2015 | 1,00 | | REF | 1,00 | REF |
| 21/apr/2015 | 0,99 | | 94% | 1,01 | 92% |
| 28/apr/2015 | 1,01 | | 89% | 1,00 | 93% |

Tabella 4.7: Pz - 150174 risultati analisi fase 1

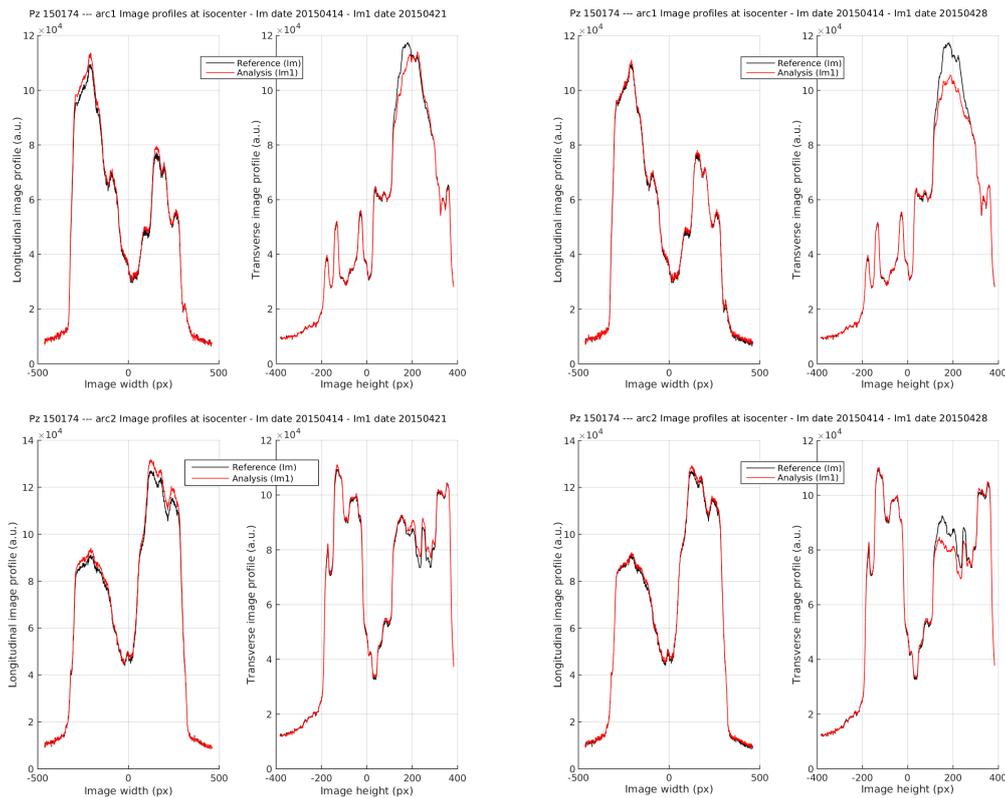


Figura 4.13: Pz 150174 - Profilo trasversale e longitudinale delle immagini portali, in corrispondenza dell'isocentro, per due acquisizioni significative (arco 1 in alto, arco 2 in basso)

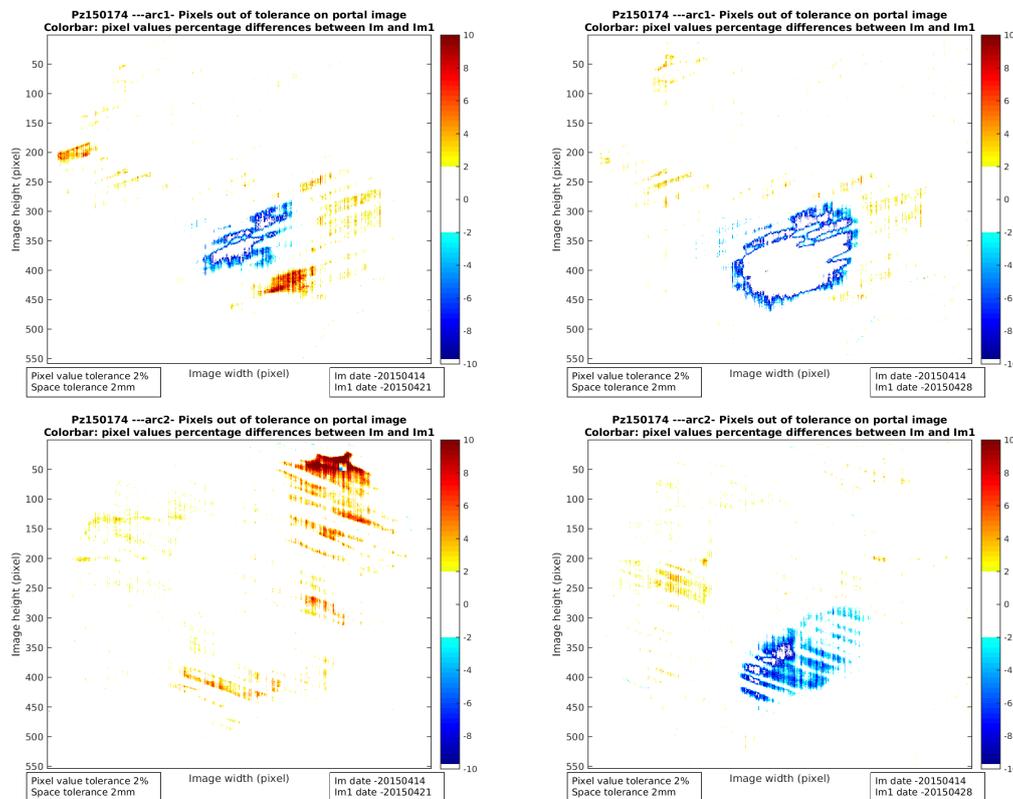


Figura 4.14: Pz 150174 - Differenze percentuali dei valori dei pixel, per due acquisizioni significative (arco 1 in alto, arco 2 in basso)

In corrispondenza del 21 e del 28 aprile 2015, l'analisi gamma riporta una percentuale di indici gamma ≤ 1 fuori tolleranza, e l'immagine portale mette in luce punti caldi e freddi; questo non viene evidenziato dal DISO, che riporta valori entro la tolleranza per entrambe le date. La CBCT effettuata mostra una bolla d'aria anomala rispetto alla CT, molto decentrata rispetto all'isocentro, sia in direzione trasversale che in direzione latero-laterale, e valori entro la tolleranza del DISO sono da imputarsi a questo.

Pz retto 150110

I risultati dell'analisi di ricostruzione della dose all'isocentro e dell'analisi gamma 2D sono riportati in tabella 4.8; la figura 4.15 rappresenta i profili trasversali e longitudinali delle immagini portali, in corrispondenza dell'isocentro, per due acquisizioni significative; infine, la figura 4.16 mostra una rappresentazione grafica delle differenze percentuali dei valori dei pixel fuori tolleranza, per le medesime acquisizioni.

Per questo paziente, la fase 1 fallisce in corrispondenza delle acquisizioni fatta il 18 marzo (arco 2, gamma 2D) ed il 2 aprile 2015: infatti, in quest'ultima data sussistono valori fuori tolleranza sia per il DISO sia per quanto riguarda l'analisi gamma 2D. A differenza del caso precedente, però, siamo di fronte ad errori di tipo sistematico, in quanto le CBCT effettuate mostrano un progressivo dimagrimento del paziente.

| Pz 150110 | Arco 1 | | Arco 2 | | |
|-----------|-------------|--------------|---------------------|--------------|---------------------|
| | Data | DISO | % Gamma \leq 1 | DISO | % Gamma \leq 1 |
| | | <i>R 1mm</i> | <i>toll. 2% 2mm</i> | <i>R 1mm</i> | <i>toll. 2% 2mm</i> |
| | 25/feb/2015 | 1,01 | REF | 0,98 | REF |
| | 04/mar/2015 | 1,01 | 97% | 0,97 | 98% |
| | 11/mar/2015 | 1,01 | 99% | 0,98 | 99% |
| | 18/mar/2015 | 1,02 | 95% | 0,98 | 92% |
| | 02/apr/2015 | 1,06 | 85% | 1,02 | 84% |

Tabella 4.8: Pz - 150110 risultati analisi fase 1

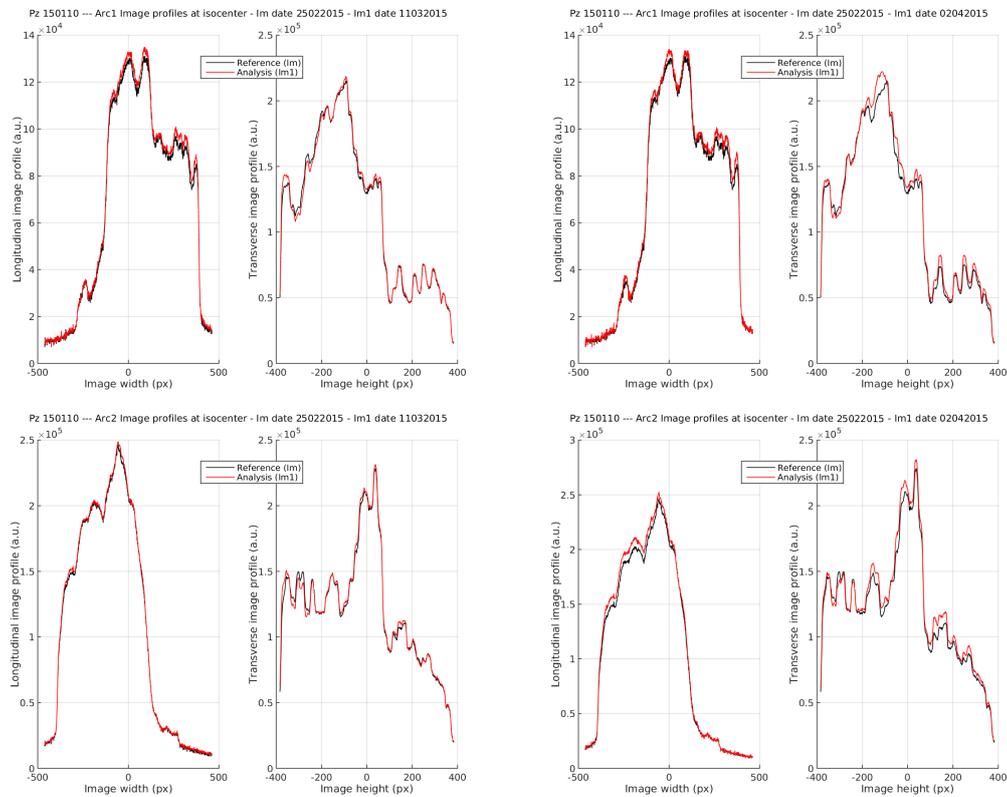


Figura 4.15: Pz 150110 - Profilo trasversale e longitudinale delle immagini portali, in corrispondenza dell'isocentro, per due acquisizioni significative (arco 1 in alto, arco 2 in basso)

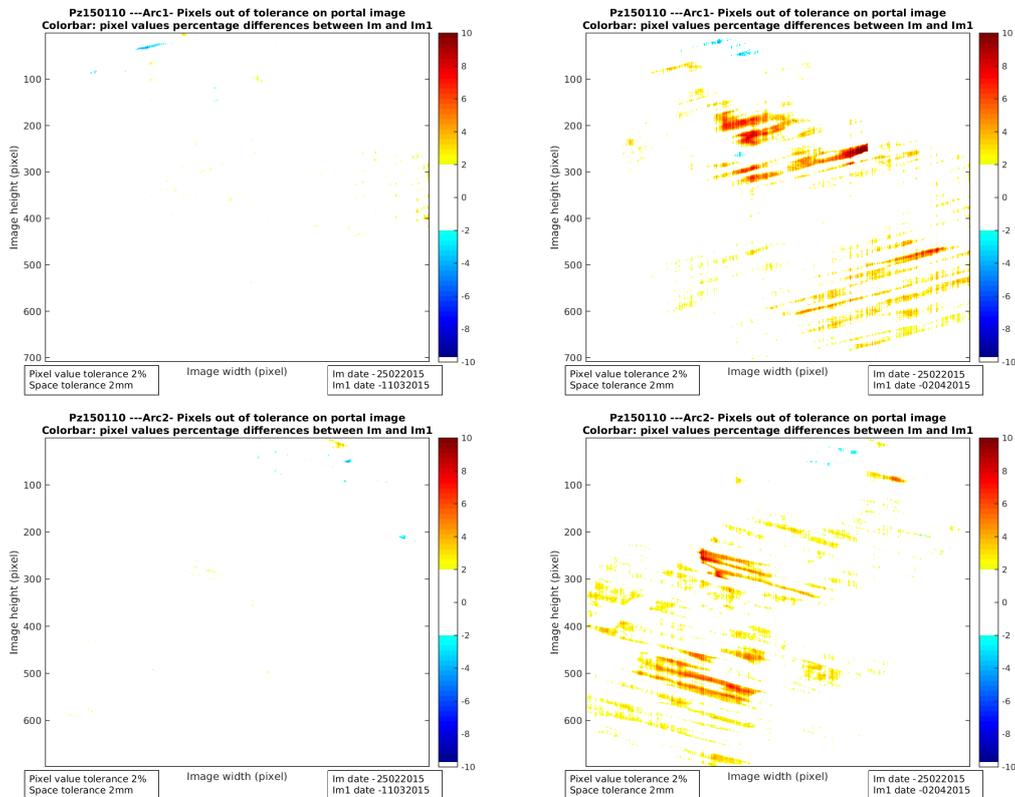


Figura 4.16: Pz 150110 - Differenze percentuali dei valori dei pixel, per due acquisizioni significative (arco 1 in alto, arco 2 in basso)

Pz retto e linfonodi 150227

I risultati dell'analisi di ricostruzione della dose all'isocentro e dell'analisi gamma 2D sono riportati in tabella 4.9; la figura 4.17 rappresenta i profili trasversali e longitudinali delle immagini portali, in corrispondenza dell'isocentro, per due acquisizioni significative; infine, la figura 4.18 mostra una rappresentazione grafica delle differenze percentuali dei valori dei pixel fuori tolleranza, per le medesime acquisizioni.

| Pz 150227 | Arco 1 | | Arco 2 | | |
|-------------|--------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|
| | Data | DISO | % Gamma \leq 1 | DISO | % Gamma \leq 1 |
| | <i>R 1mm</i> | <i>toll. 2% 2mm</i> | <i>R 1mm</i> | <i>toll. 2% 2mm</i> | |
| 08/apr/2015 | 1,01 | REF | 1,00 | REF | |
| 09/apr/2015 | 1,02 | 92% | 1,03 | 91% | |
| 16/apr/2015 | 1,00 | 98% | 1,01 | 98% | |
| 23/apr/2015 | - | SID error | - | - | |
| 30/apr/2015 | 1,00 | 90% | 1,09 | 90% | |
| 08/mag/2015 | 1,00 | 59% | 1,02 | 57% | |

Tabella 4.9: Pz - 150227 risultati analisi fase 1

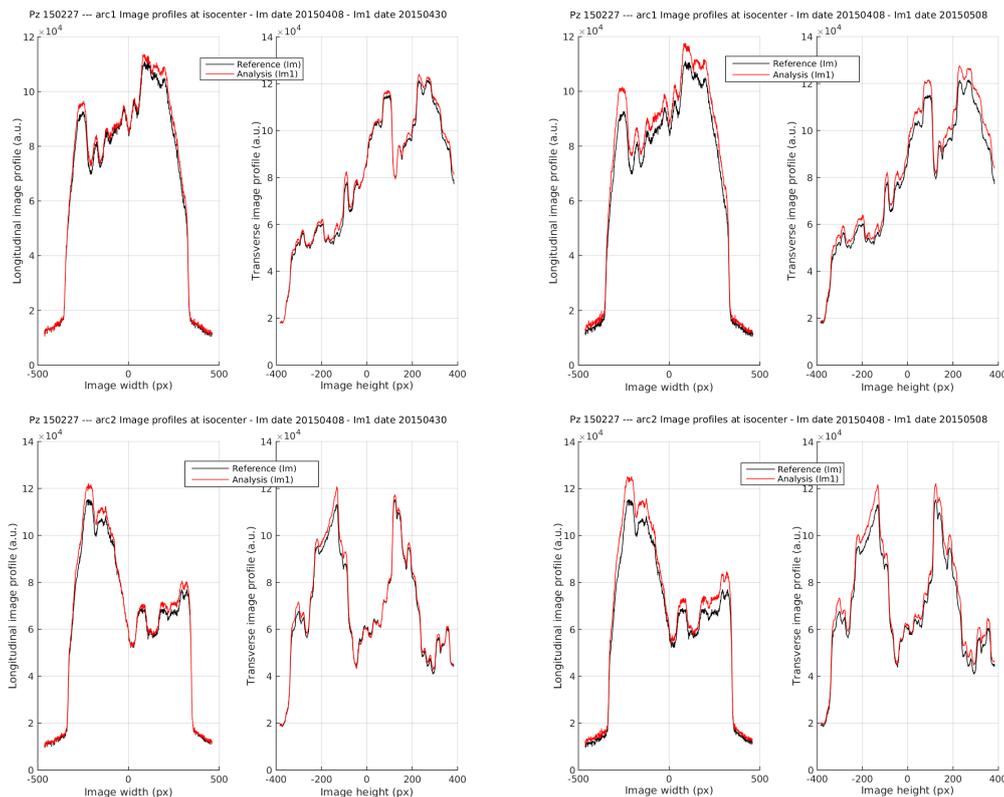


Figura 4.17: Pz 150227 - Profilo trasversale e longitudinale delle immagini portali, in corrispondenza dell'isocentro, per due acquisizioni significative (arco 1 in alto, arco 2 in basso)

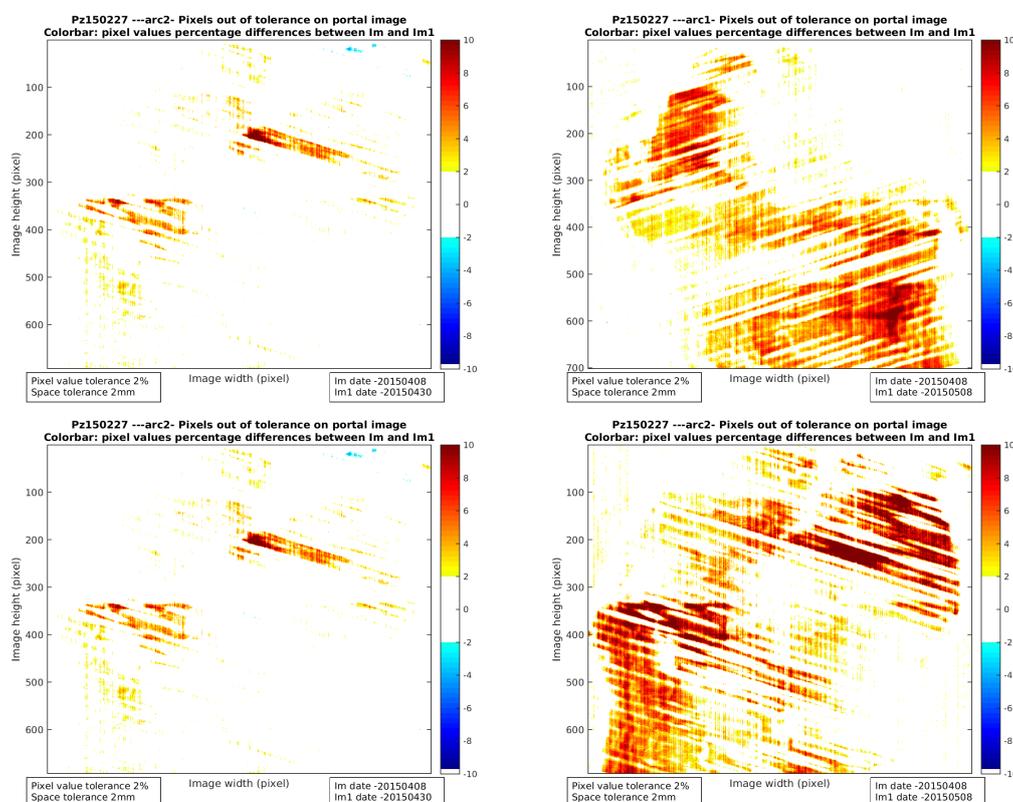


Figura 4.18: Pz 150227 - Differenze percentuali dei valori dei pixel, per due acquisizioni significative (arco 1 in alto, arco 2 in basso)

Il paziente 150227 mostra una bolla d'aria anomala in data 9 aprile e, nel corso del trattamento, un dimagrimento progressivo, che risulta particolarmente accentuato in data 8 maggio 2015. I punti caldi sull'immagine portale (grafici di figura 4.18) ne sono l'evidenza. Per quest'ultima acquisizione, il DISO non dà campanelli d'allarme; infatti, riferendosi ai grafici di figura 4.17, immagini di destra, i profili dell'immagine di riferimento e quelli dell'immagine da analizzare, datata 8 maggio, sono pressochè coincidenti in corrispondenza dell'isocentro, e presentano molta diversità alle estremità.

In data 23 aprile non è stato possibile analizzare l'immagine portale, in quanto l'EPID era stato posizionato ad una SID errata.

Sia per quanto riguarda il paziente 150110 che per il paziente 150227, la fase 1 del metodo fallisce a partire da una certa acquisizione di immagini portali in

poi. Con la seconda fase di analisi, risulta interessante valutare quando e quali strutture siano compromesse causa il dimagrimento del paziente, fenomeno frequente, come già accennato, durante il corso della radioterapia.

Osservazioni

Nelle analisi condotte sui pazienti, quando i risultati del DISO mostrano un valore fuori tolleranza, anche l'analisi gamma 2D va nella stessa direzione, ma non sempre avviene il contrario. Questo è il limite della ricostruzione della dose in punto, in quanto i valori fuori tolleranza potrebbero essere altrove. L'analisi gamma 2D risulta dunque essere più sensibile, ma rispetto al DISO, come già detto, ha un limite intrinseco legato alla scelta di un'immagine di riferimento. Questo potrebbe costituire un problema, ad esempio, quando il paziente ha già subito un dimagrimento tra la CT di riferimento e la prima seduta di trattamento. Per questo motivo può risultare utile affiancare le due tipologie di analisi.

Nella sezione successiva saranno presi in esame alcuni casi, tra quelli appena riportati, per i quali è stata applicata la seconda fase del metodo.

4.2 Risultati relativi all'analisi tramite *Cone-Beam CT*

4.2.1 Validazione del metodo su fantoccio Rando

Per poter eseguire l'analisi gamma 3D tra le matrici di dose della CT e della CBCT dei pazienti, occorre verificare il metodo di taratura della CBCT e di analisi gamma 3D applicandolo a un fantoccio. A questo proposito, è stata acquisita una CT e una CBCT del fantoccio Rando in corrispondenza del distretto pelvico, ed è stato eseguito il procedimento di taratura in densità elettronica della CBCT descritto nel paragrafo 3.2.2: tramite apposito tool di GADD-23, per entrambe le immagini tomografiche, in corrispondenza delle slice comprendenti l'isocentro, ben visibili tramite reperi, sono state evidenziate 8 ROI in zone corrispondenti (in rosso, figura 4.19), ed è stata calcolata la media dei livelli di grigio di ognuna, ottenendo i risultati in tabella 4.10.

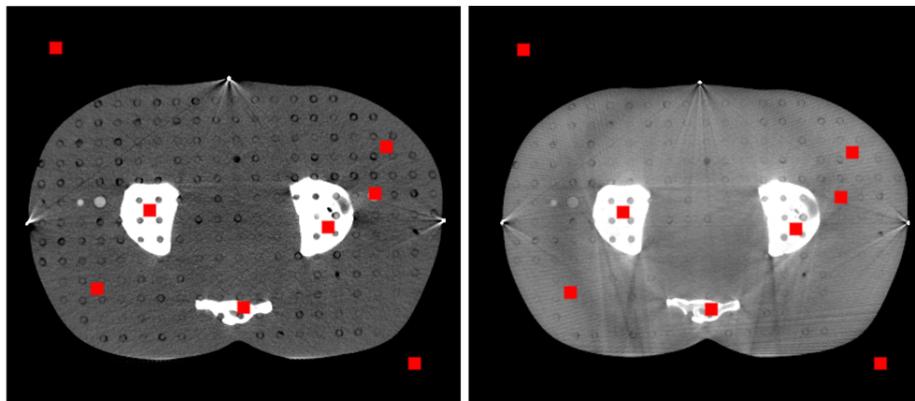


Figura 4.19: Fantoccio RANDO - slice all'isocentro di CT e CBCT

| Medie ROI CT | Medie ROI CBCT |
|--------------|----------------|
| 544,0 | 492,2 |
| 476,2 | 415,2 |
| -29,0 | -50,8 |
| -38,5 | -75,3 |
| -23,4 | -82,3 |
| -996,4 | -1000,0 |
| -999,9 | -997,1 |
| -127,3 | -143,7 |

Tabella 4.10: Valore medio delle ROI prese su CT e CBCT in modo corrispondente

La relazione che lega i valori trovati è lineare, come mostra il fit di figura 4.20.

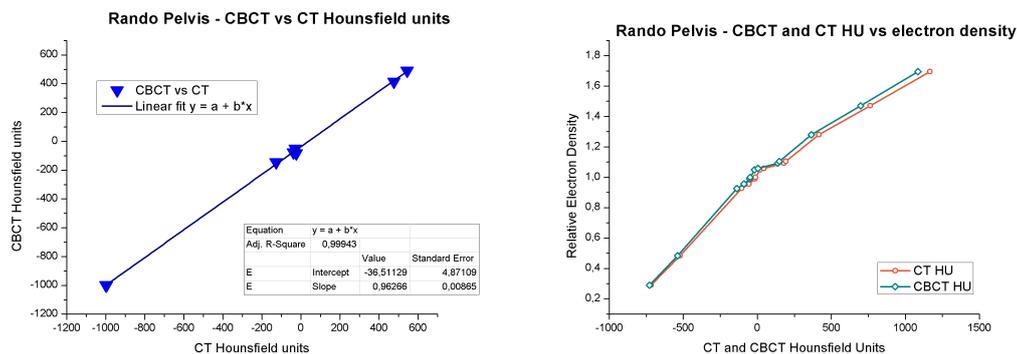


Figura 4.20: Fit lineare delle medie dei valori dei pixel calcolate su ROI corrispondenti della slice CT e della slice CBCT del fantoccio Rando comprendenti l'isocentro (a sinistra). Relazione tra HU e densità elettroniche per CT e CBCT (a sinistra).

Dai valori di coefficiente angolare e di intercetta, ricavati dal fit lineare, è stato possibile calcolare le nuove HU associate alle densità elettroniche inserite nel TPS (Tabella 4.11).

Sono quindi stati calcolati i piani di trattamento VMAT dei pazienti 150002 e 140709 sul fantoccio Rando, inviando lo stesso piano di trattamento sia sulla CT che sulla CBCT per entrambi i piani.

| Densità elettroniche | Unità Hounsfield CT | Unità Hounsfield CBCT |
|----------------------|---------------------|-----------------------|
| 0,000 | -1000 | -992 |
| 0,290 | -718 | -725 |
| 0,483 | -521 | -539 |
| 0,926 | -105 | -145 |
| 0,956 | -56 | -99 |
| 0,989 | -16 | -61 |
| 1,000 | -12 | -57 |
| 1,049 | 18 | -29 |
| 1,059 | 44 | -4 |
| 1,093 | 181 | 125 |
| 1,104 | 193 | 137 |
| 1,280 | 417 | 348 |
| 1,470 | 763 | 676 |
| 1,696 | 1165 | 1056 |
| 4,000 | 6000 | 5630 |

Tabella 4.11: Nuove HU associate alla CBCT del distretto pelvico del fantoccio Rando, corrispondentemente alle densità elettroniche inserite nel TPS

Sono state esportate le matrici di dose, ed è stata eseguita l'analisi gamma 3D su un VOI comprendente 40 matrici planari di dose, per una dimensione totale di 30 x 20 x 12 cm. In figura 4.21, è possibile vedere il VOI selezionato su una sezione trasversale del fantoccio.

L'analisi gamma 3D ha condotto ai risultati riportati in tabella 4.12: da qui è possibile vedere come la procedura messa in atto non sia sufficientemente sensibile per tolleranze pari a 2% 1mm, 1% 1mm, 3% 0mm, 2% 0mm. Tra le rimanenti tolleranze, 3% 3mm e 2% 3mm potrebbero risultare, al contrario, troppo poco restrittive. Inoltre, 2mm è l'errore massimo nominale dell'OBI nel posizionamento di centratura all'isocentro per l'acquisizione delle immagini CBCT. Pertanto, è stata scelta come tolleranza di analisi gamma 3D 2% 2mm. Il metodo fallisce se la percentuale degli indici gamma ≤ 1 sono inferiori al 95%, limite arbitrario stabilito come per l'analisi gamma 2D. Per alcune strutture possono essere accettate percentuali di indici gamma ≤ 1 comprese tra il 90% ed il 95%, a seconda dei trattamenti e delle strutture considerate, e a discrezione del medico.

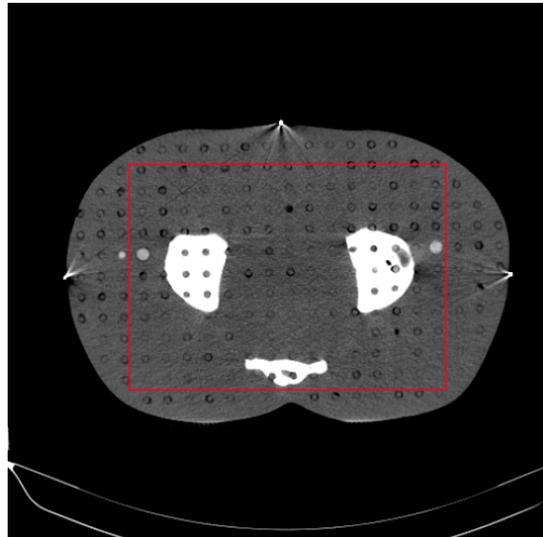


Figura 4.21: ROI selezionata su fantoccio Rando per analisi gamma 3D

| Tolleranze | % Gamma \leq 1 VMAT 150002 | % Gamma \leq 1 VMAT 140709 |
|------------|---------------------------------|---------------------------------|
| 3% 3mm | 100% | 100% |
| 2% 3mm | 99,9% | 99,9% |
| 2% 2mm | 99,7% | 99,7% |
| 1% 2mm | 99,1% | 98,9% |
| 2% 1mm | 88,6% | 87,2% |
| 1% 1mm | 76,6% | 71,8% |
| 3% 0mm | 95,0% | 93,2% |
| 2% 0mm | 88,1% | 79,4% |

Tabella 4.12: Risultati analisi gamma 3D per matrici di dose calcolate su Rando, del piano prostata 150002 distretto pelvico.

4.2.2 Giustificazione della taratura della CBCT

Il piano VMAT del paziente 150002 è stato fatto calcolare su CBCT del fantoccio Rando non eseguendo il procedimento di taratura, e quindi mantenendo nel TPS le HU di tabella 4.11, colonna centrale, relative alla CT.

L'analisi gamma 3D, eseguita sullo stesso VOI, per diverse tolleranze, conduce al seguente risultato:

| Tolleranze | % Gamma \leq 1 con taratura | % Gamma \leq 1 senza taratura |
|------------|----------------------------------|------------------------------------|
| 3% 3mm | 100% | 99,4% |
| 2% 3mm | 99,9% | 96,9% |
| 2% 2mm | 99,7% | 93,4% |
| 1% 2mm | 99,1% | 89,3% |
| 2% 1mm | 88,4% | 37,5% |
| 1% 1mm | 76,6% | 18,4% |
| 3% 0mm | 95,0% | 53,4% |
| 2% 0mm | 88,1% | 37,3% |

Tabella 4.13: Risultati analisi gamma 3D su Rando, per piano prostata VMAT 150002, con e senza taratura in densità elettronica della CBCT

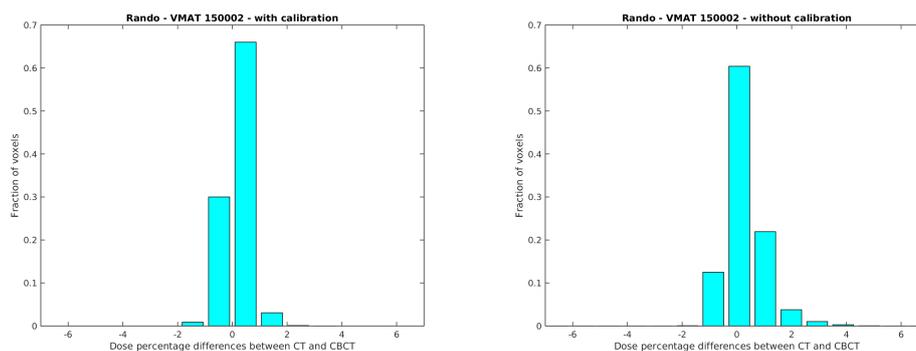


Figura 4.22: RANDO distretto pelvico - piano VMAT 150002 - istogrammi delle differenze percentuali di dose calcolati previa taratura della CBCT (a sinistra) e senza taratura (a destra) - tolleranza 2% 2mm

I dati dimostrano come venga meno l'accordo tra le due matrici di dose: in particolare, per le tolleranze scelte di 2% 2mm, la percentuale di indici gamma

≤ 1 passa da 99,7%, con taratura, a 93,4%, senza taratura. Questo dimostra come sia necessario inserire nel TPS le HU corrette, tramite la taratura in densità elettronica, affinché l'analisi gamma 3D sia significativa.

4.2.3 Stabilità della taratura della CBCT

Sono state acquisite due CBCT del fantoccio Rando (figura 2.2), distretto pelvico, a distanza di tempo, una il 21 aprile 2015 e l'altra il 14 luglio 2015. Si vuole verificare la stabilità della taratura della CBCT, calcolando e confrontando le HU per entrambe le CBCT. Le slice scelte per la taratura sono sempre quelle in cui i reperi sono ben visibili, utilizzati per centrare il fantoccio all'isocentro.

La tabella 4.14 riporta le HU trovate tramite apposito tool di GADD-23.

| Densità elettroniche | HU CT | HU CBCT 21 aprile | HU CBCT 14 luglio |
|----------------------|-------|-------------------|-------------------|
| 0,000 | -1000 | -992 | -1001 |
| 0,290 | -718 | -725 | -733 |
| 0,483 | -521 | -539 | -546 |
| 0,926 | -105 | -145 | -151 |
| 0,956 | -56 | -99 | -105 |
| 0,989 | -16 | -61 | -67 |
| 1,000 | -12 | -57 | -63 |
| 1,049 | 18 | -29 | -34 |
| 1,059 | 44 | -4 | -10 |
| 1,093 | 181 | 125 | 120 |
| 1,104 | 193 | 137 | 132 |
| 1,280 | 417 | 348 | 345 |
| 1,470 | 763 | 676 | 673 |
| 1,696 | 1165 | 1056 | 1055 |
| 4,000 | 6000 | 5630 | 5645 |

Tabella 4.14: Densità elettroniche e HU ad esse associate, relative alla CT e a due acquisizione della CBCT nel distretto pelvico

I risultati dimostrano la stabilità della CBCT: anche a distanza di mesi, le HU trovate rientrano nel criterio di tolleranza di ± 20 HU, in riferimento ai

criteri di accettabilità stabiliti della IAEA e dalla Commissione Europea per gli impianti radiologici [33], [34].

4.2.4 Verifica degli spessori radiologici su Rando

Per verificare ulteriormente la taratura HU in densità elettronica, sono stati determinati gli spessori radiologici, in funzione dell'angolo del gantry, per due scansioni del distretto pelvico di CT e CBCT del fantoccio Rando, utilizzando il piano VMAT 150002.

Tramite software DISO è possibile ricavare gli spessori radiologici rilevati dalla CT e dalla CBCT in corrispondenza di ogni CP. Nel grafico di figura 4.23, sono mostrati tali spessori, in funzione dell'angolo di gantry, corrispondenti alla slice comprendente l'isocentro, sia della CT che della CBCT del fantoccio Rando.

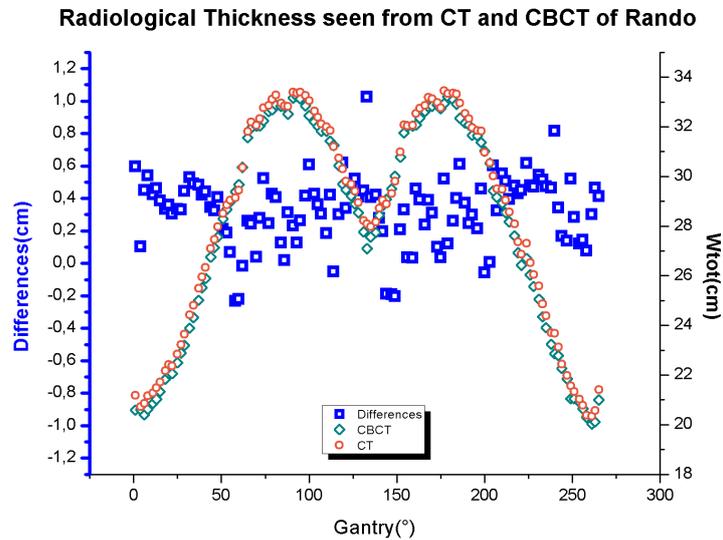


Figura 4.23: Spessori radiologici visti dalla CT (arancione), e dalla CBCT (verde). Differenze tra i due in blu

La media delle differenze degli spessori attraversati, tra CT e CBCT, è 0,3 cm. E' importante che gli spessori attraversati coincidano il più possibile, in

quanto differenze di oltre 1 cm potrebbero variare la PDD (*percentage depth dose*) e quindi la dose, anche di valori pari al 3% - 5% [41].

4.2.5 Validazione della registrazione delle immagini

Qui di seguito si riporta la valutazione della performance di Elastix per la registrazione delle immagini. I voxel non perfettamente sovrapposti sono, com'è da aspettarsi, quelli ai margini del body, come mostrano le immagini di figura 4.24 per il paziente 150227, preso a titolo d'esempio.

| Paziente | Data CBCT | q | Paziente | Data CBCT | q |
|----------|-------------|-------|----------|-------------|-------|
| 150227 | 08/apr/2015 | 0,996 | 150110 | 25/feb/2015 | 0,995 |
| | 09/apr/2015 | 0,995 | | 18/mar/2015 | 0,995 |
| | 16/apr/2015 | 0,993 | | 02/apr/2015 | 0,996 |
| | 23/apr/2015 | 0,996 | 150000 | 19/mar/2015 | 0,996 |
| | 30/apr/2015 | 0,994 | | 24/mar/2015 | 0,995 |
| | 08/mag/2015 | 0,995 | | 08/apr/2015 | 0,993 |
| 140561 | 05/nov/2014 | 0,995 | | | |
| | 05/dic/2014 | 0,993 | | | |

Tabella 4.15: Indici q per la valutazione della registrazione delle immagini

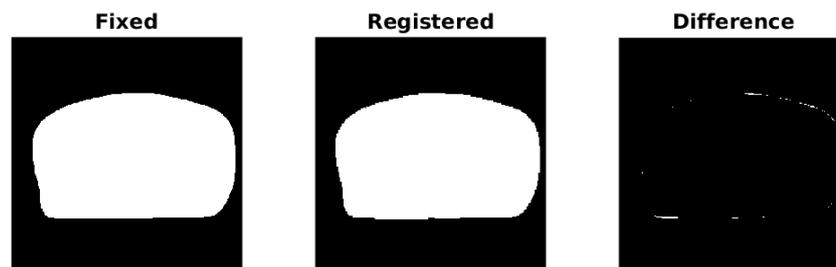


Figura 4.24: Registrazione della struttura body (slice comprendente l'isocentro) sulla matrice di dose, per il paziente 150227

Gli indici q , introdotti con l'equazione 2.11, per quantificare la bontà della registrazione, sono riassunti in tabella 4.15.

Il procedimento di registrazione risulta essere attendibile.

4.2.6 Fase 2 di analisi sui pazienti

Di seguito, saranno presentati alcuni pazienti per i quali è stata applicata la seconda fase del metodo di radioterapia adattativa. Sono stati selezionati, quindi, i pazienti 140561, 150000, 150110, 150227.

Nel primo paragrafo di questa sezione verranno mostrati i risultati della procedura di taratura in densità elettronica per i pazienti considerati, e un confronto tra le HU trovate.

In ultimo, saranno presentati i risultati delle analisi gamma 3D sui pazienti selezionati, e per ognuno di essi verrà sempre mostrato:

1. almeno un caso in cui entrambe le fasi di analisi falliscono, o la fase 1 è in tolleranza e la fase 2 no.
2. almeno un caso in cui sia la fase 1 che la fase 2 rientrano nei criteri di tolleranza.

Questo secondo punto, in particolare, è necessario per fornire una prova della corretta impostazione del metodo: non dovremo riscontare, infatti, dati che rientrano nei criteri di tolleranza per la prima fase e che falliscono nella seconda, in quanto denoterebbero un'impostazione errata del procedimento; per lo stesso motivo, tra i quattro pazienti presi in esame, citati poc'anzi, sarà presentato il caso del paziente 140561, che riporta le analisi di fase 1 e fase 2 entro le tolleranze.

I pazienti selezionati sono tutti affetti da patologie relative al distretto pelvico, che presenta disomogeneità tissutali meno evidenti, e la cui analisi potrebbe quindi risultare più semplice in questa fase iniziale di utilizzo del metodo.

Per valutare le differenze percentuali di dose sulle strutture d'interesse clinico, un medico radioterapista ha ricontornato sulle CBCT le strutture PTV, CTV e OAR che possono subire cambiamenti morfologici, e di conseguenza dosimetrici, durante il trattamento.

In seguito alle misure riportate nel paragrafi precedenti, si è scelto di attribuire alla percentuale di punti che riportano un indice gamma ≤ 1 un'incertezza pari a $\pm 1\%$: questo valore tiene conto dell'insensibilità del metodo di analisi gamma

3D (vedere tabella 4.12) e delle differenze tra i valori degli spessori radiologici di CT e CBCT (sottosezione 4.2.4).

Tarature in densità elettronica della CBCT e loro confronto

Il procedimento di taratura in densità elettronica applicato alle CBCT dei pazienti selezionati per la seconda fase del metodo, ha condotto alle HU riportate in tabella 4.16. Le HU sono state ricavate tramite procedimento descritto nel paragrafo 3.2.2. La procedura è stata eseguita sulle CBCT del 5 novembre per il paziente 140561, del 24 marzo per il paziente 150000, del 2 aprile per la paziente 150110 e dell'8 maggio per il paziente 150227.

| D.e. | Rando | 140561 | 150000 | 150110 | 150227 |
|-------|-------|--------|--------|--------|--------|
| 0,000 | -992 | -1010 | -1002 | -1002 | -1011 |
| 0,290 | -725 | -756 | -663 | -663 | -837 |
| 0,483 | -539 | -569 | -467 | -467 | -655 |
| 0,926 | -145 | -173 | -136 | -136 | -184 |
| 0,956 | -99 | -127 | -102 | -102 | -126 |
| 0,989 | -61 | -89 | -75 | -75 | -79 |
| 1,000 | -57 | -85 | -72 | -72 | -74 |
| 1,049 | -29 | -56 | -53 | -53 | -39 |
| 1,059 | -4 | -36 | -36 | -36 | -9 |
| 1,093 | 125 | 99 | 51 | 51 | 145 |
| 1,104 | 137 | 110 | 59 | 59 | 158 |
| 1,280 | 348 | 323 | 195 | 195 | 380 |
| 1,470 | 676 | 652 | 411 | 411 | 605 |
| 1,696 | 1056 | 1035 | 708 | 708 | 885 |

Tabella 4.16: Densità elettroniche relative (D.e.) e relative HU associate alle CBCT di Rando e pazienti selezionati per la fase 2 del metodo

In modo sintetico, tramite il grafico di figura 4.25, riportiamo un confronto tra le HU della CT, e delle CBCT del fantoccio Rando e dei quattro pazienti sottoposti alla seconda fase di analisi, in funzione delle densità elettroniche.

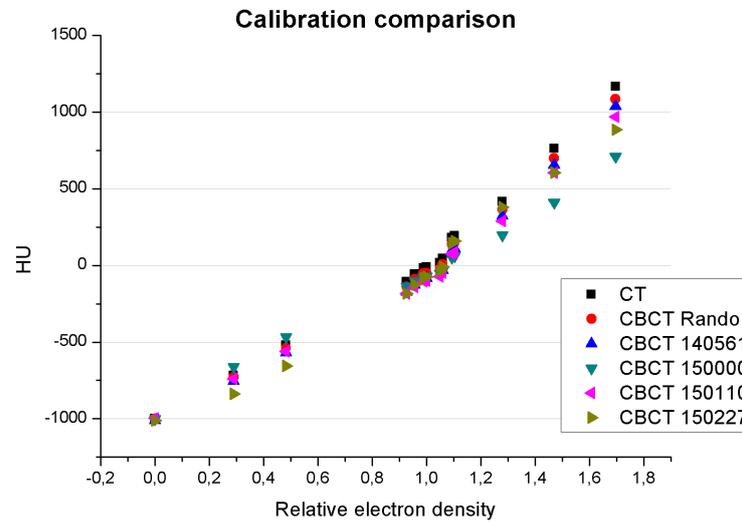


Figura 4.25: Confronto delle HU associate alla CT e alle CBCT del fantoccio Rando e dei pazienti

Anche da questo studio si evince la diversità delle HU trovate per le CBCT prese in esame, a conferma di quanto enunciato nel paragrafo 3.2.2 e cioè della paziente-dipendenza del processo di taratura: in generale, la variazione delle HU dipende dalla dimensione dell'oggetto scansionato, e quindi dal paziente. In particolare, si può notare come la diversità tra le HU si manifesti maggiormente in corrispondenza di densità elettroniche elevate.

Analisi paziente prostata 140561

Presentazione del caso Il paziente affetto da adenocarcinoma prostatico è stato sottoposto a radioterapia esclusiva su prostata. La prescrizione è di 200 cGy per frazione, per 39 frazioni. Il piano di trattamento VMAT prevede 312 MU per l'arco 1 e 276 MU per l'arco 2. Durante il trattamento, sono state eseguite 7 CBCT.

Le dosi ricevute agli organi critici (retto e vescica) e al PTV e CTV, secondo il piano di trattamento approvato, sono riportate nel DVH di figura 4.26. Le dosi totali medie destinate a queste strutture, e previste dalla prescrizione sono riportate nella tabella 4.17.

I volumi di interesse ricontornati su CBCT dal medico radioterapista sono PTV, CTV, retto, vescica.

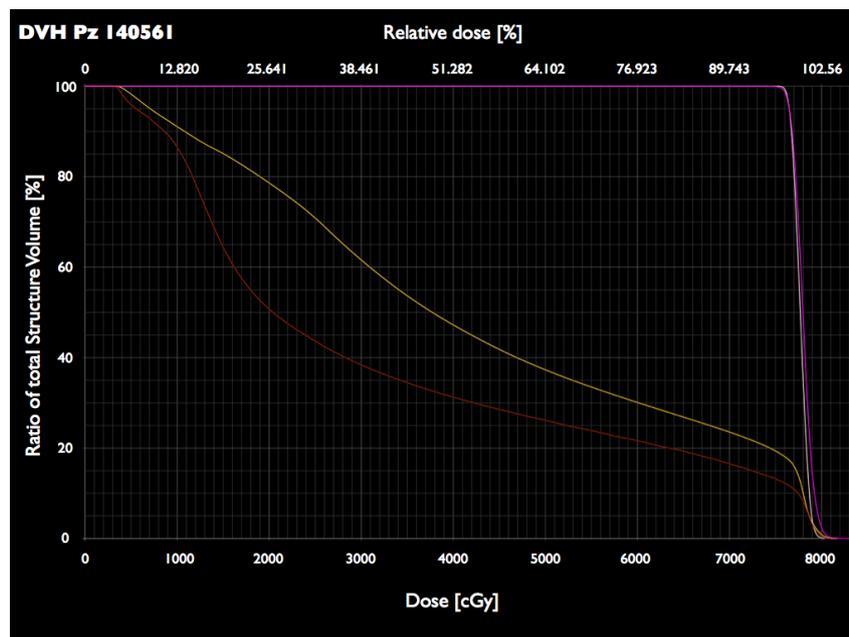


Figura 4.26: Pz 140561 - DVH rappresentate la prescrizione del trattamento. Legenda: vescica (giallo), retto (marrone), CTV (bianco), PTV (fucsia).

| Struttura | Dose media totale prescritta (cGy) |
|-----------|------------------------------------|
| PTV | 7769 |
| CTV | 7800 |
| Vescica | 2909 |
| Retto | 3328 |

Tabella 4.17: Pz 140561 - prescrizione

Si fornisce, la visualizzazione in sezione trasversale, coronale e sagittale della slice comprendente l'isocentro delle CBCT nelle figure 4.28, 4.29: si può notare come queste ultime siano simili alla CT (figura 4.27).

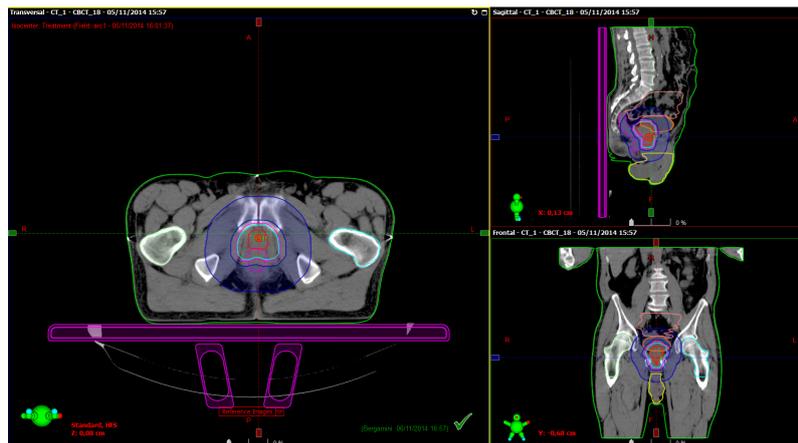


Figura 4.27: Pz 140561- CT, sezione trasversale, sagittale e coronale provenienti dall'Offline Review del TPS

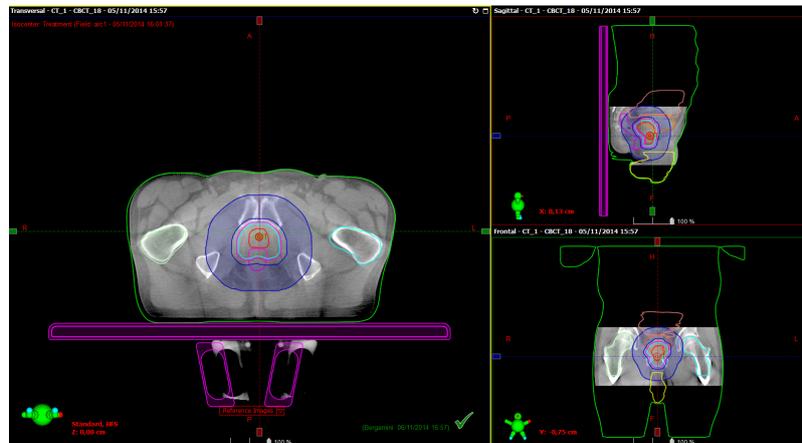


Figura 4.28: Pz 140561- CBCT del 5 novembre, sezione trasversale, sagittale e coronale provenienti dall'Offline Review del TPS

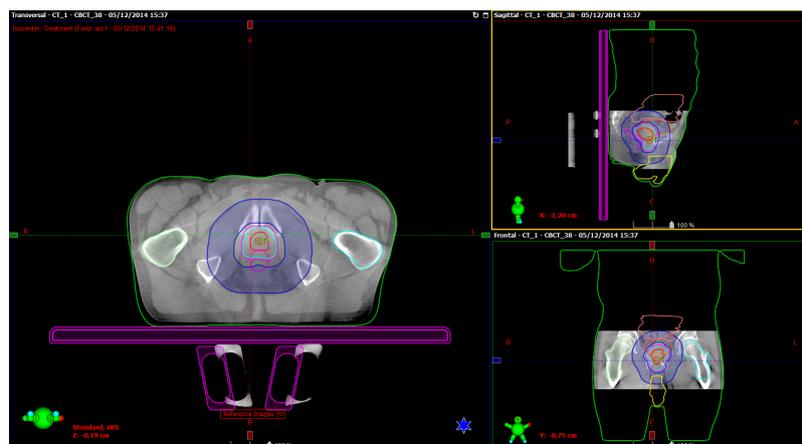


Figura 4.29: Pz 140561 - CBCT del 5 dicembre, sezione trasversale, sagittale e coronale provenienti dall'Offline Review del TPS

Analisi gamma 3D Dopo aver effettuato il procedimento di taratura in densità elettronica, e dopo aver calcolato i piani di trattamento sulle CBCT del 5 novembre e del 5 dicembre, sono state esportate le matrici di dose dal TPS, relative a CT e CBCT, e sono state analizzate selezionando da entrambe un VOI dalla dimensione di $19,2 \times 29,8 \times 13,3 \text{ cm}^3$.

| Pz 140561 | | Arco 1 | | Arco 2 | |
|------------------|--------------|---------------------|--------------|---------------------|--|
| Data | DISO | % Gamma2D \leq 1 | DISO | % Gamma2D \leq 1 | |
| | <i>R 1mm</i> | <i>toll. 2% 2mm</i> | <i>R 1mm</i> | <i>toll. 2% 2mm</i> | |
| 05/nov/2014 | 1,00 | REF | 1,00 | REF | |
| 05/dic/2014 | 1,00 | 100% | 1,00 | 100% | |

Tabella 4.19: Pz 140561 - Risultati analisi fase I

La tabella 4.18 riporta, per ogni struttura e per ogni CBCT, la percentuale di indici gamma ≤ 1 .

| Risultati Gamma 3D | %G \leq 1 | %G \leq 1 |
|--------------------|-------------|-------------|
| Pz 140561 | | |
| 2% 2mm | | |
| Data CBCT: | 5 novembre | 5 dicembre |
| PTV | 100% | 100% |
| CTV | 100% | 100% |
| Body | 95% | 95% |
| Vescica | 98% | 100% |
| Retto | 99% | 99% |

Tabella 4.18: Pz 140561 - Risultati analisi gamma 3D

Sebbene non vi siano campanelli di allarme dati dalla fase 1, (si richiamano i risultati in tabella 4.19) per questo paziente è stata eseguita ugualmente l'analisi gamma 3D sulle due CBCT sopra citate per mostrare l'accordo tra le analisi a nostra disposizione: infatti, ricostruzione della dose all'isocentro ed analisi gamma 2D e 3D rientrano tutte nei criteri di tolleranza.

In figura 4.30 viene riportato un confronto tra il DVH costruito sulla CT e quello elaborato sulla CBCT del 5 novembre 2015. Il DVH del 5 dicembre è simile a quest'ultimo. Le curve concordano con con i risultati dell'analisi gamma, per la quale tutte le strutture rientrano nella tolleranza del 95%. Le curve relative alla vescica sono quelle che presentano maggiori differenze, in quanto questa struttura difficilmente mantiene le stesse caratteristiche

anatomiche tra un trattamento e quello successivo.

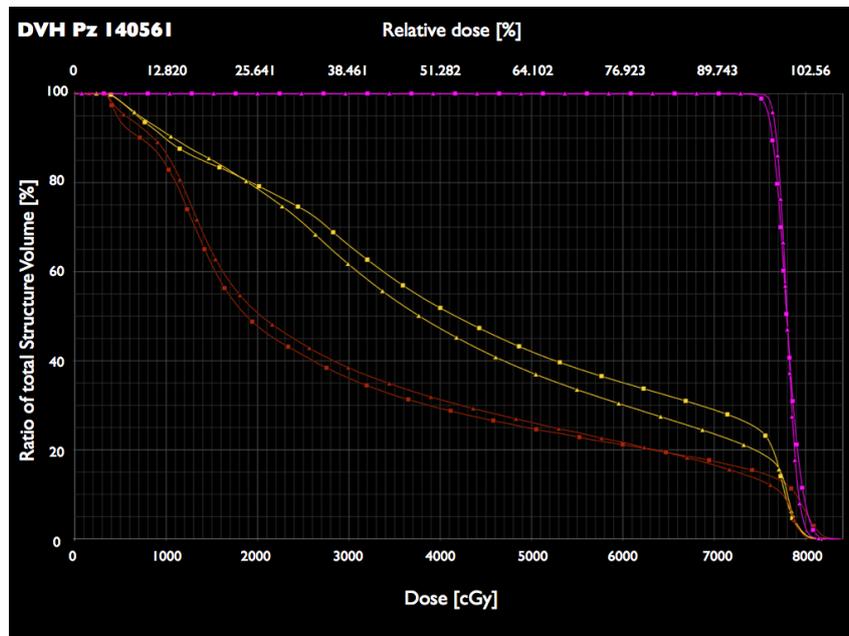


Figura 4.30: Pz 140561 - Confronto tra il DVH di prescrizione ed il DVH della CBCT del 5 novembre 2015. Legenda: triangoli CT, quadrati CBCT, per le curve relative al retto (marrone), vescica (giallo), PTV (fucsia).

Analisi paziente prostata 150000

Presentazione del caso Il paziente affetto da adenocarcinoma prostatico è stato sottoposto a radioterapia esclusiva su prostata. La prescrizione prevede 200 cGy per frazione, per 39 frazioni. Il trattamento VMAT prevede 299 MU per l'arco 1 e 325 MU per l'arco 2. Durante il trattamento sono state eseguite 7 CBCT.

Le dosi ricevute agli organi critici (retto e vescica) e al PTV e CTV, secondo il piano di trattamento approvato, sono riportate nel DVH di figura 4.31. Le dosi totali medie destinate a queste strutture, e previste dalla prescrizione sono riportate nella tabella 4.20.

I volumi di interesse ricontornati su CBCT dal medico radioterapista sono PTV, CTV, retto, vescica.

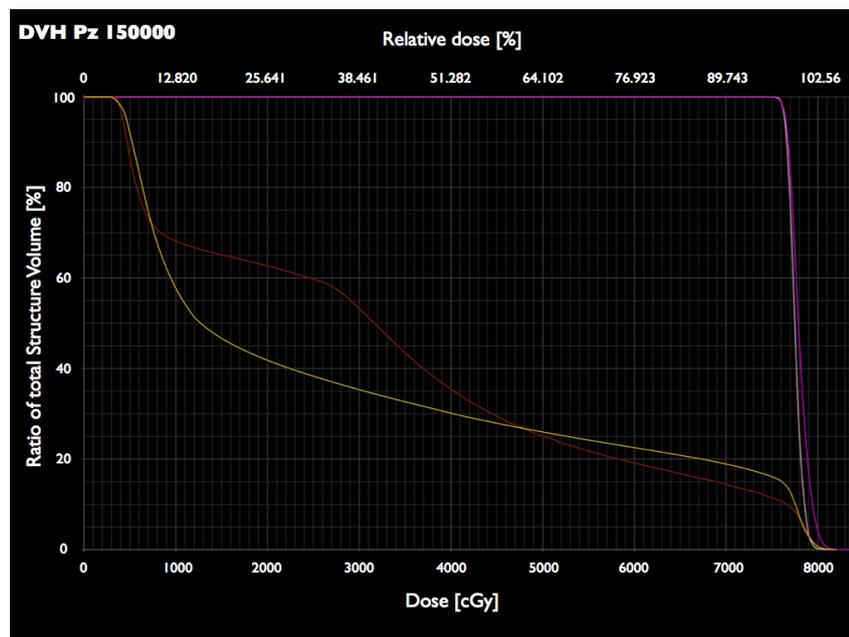


Figura 4.31: Pz 150000 - DVH rappresentate la prescrizione del trattamento. Legenda: vescica (giallo), retto (marrone), CTV (bianco), PTV (fucsia).

| Struttura | Dose media totale prescritta (cGy) |
|-----------|------------------------------------|
| PTV | 7800 |
| CTV | 7753 |
| Retto | 3328 |
| Vescica | 2909 |

Tabella 4.20: Pz 150000 - prescrizione

Le analisi della fase 1 riportano valori fuori tolleranza in corrispondenza dell'acquisizione 24 marzo 2015 (analisi gamma 2D, percentuale indici gamma ≤ 1 pari al 90% per l'arco 1), mentre non danno campanelli di allarme relativamente alla acquisizioni del 19 marzo e dell'8 aprile.

La visualizzazione in sezione trasversale, coronale e sagittale della slice comprendente l'isocentro delle CBCT e della CT nelle figure sottostanti mostra un un retto completamente vuoto per la CBCT del 24 marzo (figura 4.34) già descritto nelle analisi della fase 1; al contrario, le CBCT delle figure 4.33 e 4.35 risultano molto più simili alla CT (figura 4.32). Sono quindi state sottoposte ad analisi gamma 3D le matrici di dose calcolate su queste tre CBCT.

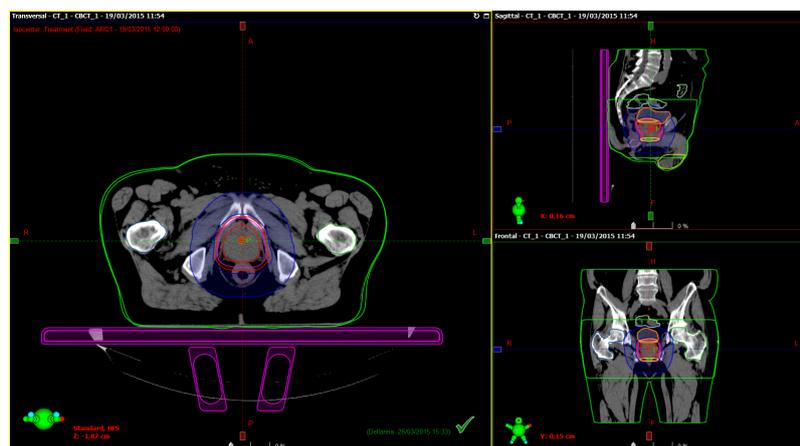


Figura 4.32: Pz 150000 - CT, sezione trasversale, sagittale e coronale provenienti dall'Offline Review del TPS

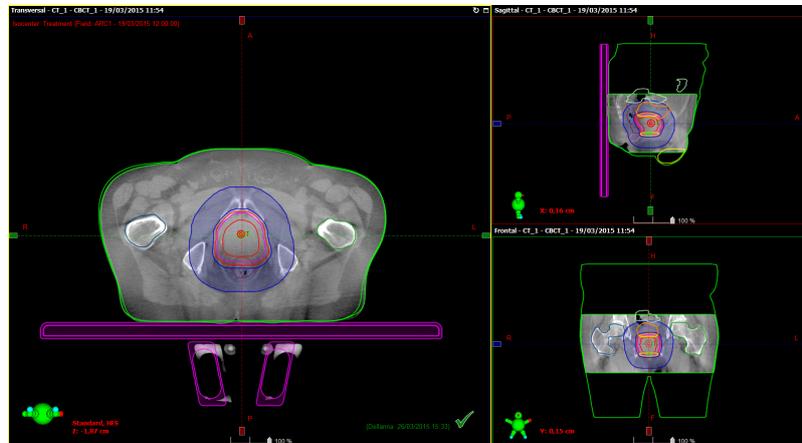


Figura 4.33: Pz 150000 - CBCT del 19 marzo 2015, sezione trasversale, sagittale e coronale provenienti dall'Offline Review del TPS

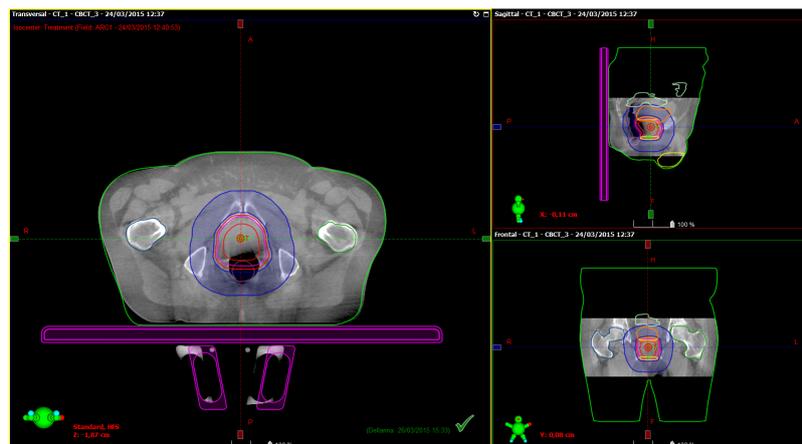


Figura 4.34: Pz 150000 - CBCT del 24 marzo 2015, sezione trasversale, sagittale e coronale provenienti dall'Offline Review del TPS

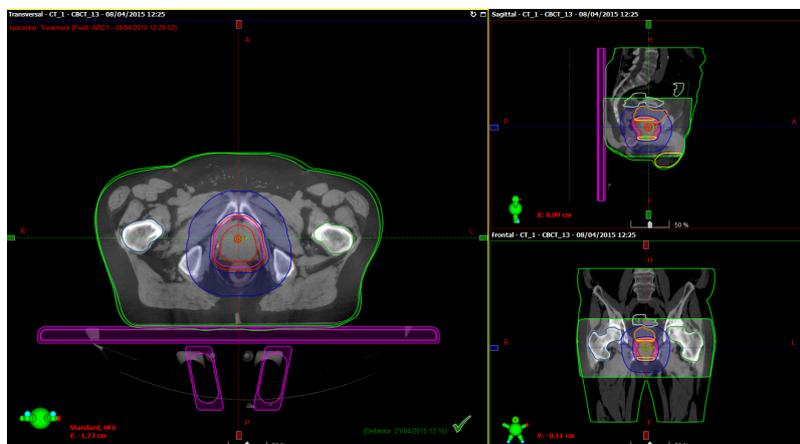


Figura 4.35: Pz 150000 - CBCT dell'8 aprile 2015, sezione trasversale, sagittale e coronale provenienti dall'Offline Review del TPS

Analisi gamma 3D Dopo aver effettuato il procedimento di taratura in densità elettronica, e dopo aver calcolato i piani di trattamento sulle tre CBCT considerate, sono state esportate le matrici di dose dal TPS, relative a CT e CBCT, e sono state analizzate selezionando da entrambe un VOI dalla dimensione di $22,1 \times 33,4 \times 13,9 \text{ cm}^3$.

La tabella 4.21 riporta, per ogni struttura e per ogni CBCT, la percentuale di indici gamma ≤ 1 .

| Risultati | % $G \leq 1$ | % $G \leq 1$ | % $G \leq 1$ |
|------------|--------------|--------------|--------------|
| 150000 | | | |
| 2% 2mm | | | |
| Data CBCT: | 19 marzo | 24 marzo | 08 aprile |
| PTV | 99% | 88% | 98% |
| CTV | 99% | 91% | 98% |
| Body | 97% | 95% | 94% |
| Vescica | 93% | 89% | 91% |
| Retto | 98% | 77% | 96% |

Tabella 4.21: Pz 150000 - Risultati analisi gamma 3D

In figura 4.36 viene riportato un confronto tra il DVH costruito sulla CT e quello elaborato sulla CBCT del 24 marzo 2015. I DVH relativi alle CBCT del 19 marzo e dell'8 aprile sono simili a quello della CT, (all'infuori della vescica, per il motivo già spiegato in precedenza). Nonostante questo, la percentuale degli indici gamma ≤ 1 per la vescica di queste due CBCT si mantengono sopra il 90%, e tutte le altre strutture oltre il 94%. Pertanto, le sedute del 19 marzo e dell'8 aprile non denotano problemi.

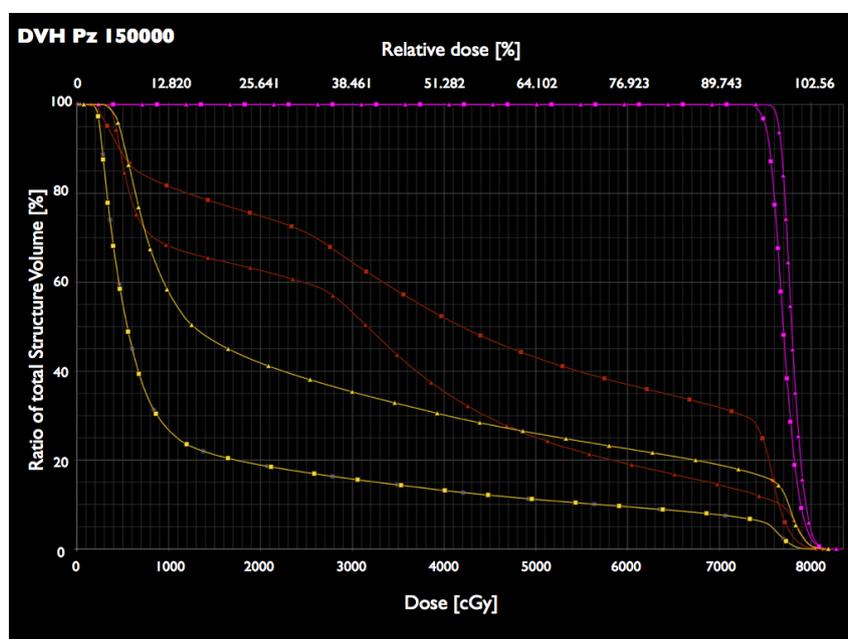


Figura 4.36: Pz 150000 - Confronto tra il DVH di prescrizione ed il DVH della CBCT del 24 marzo 2015. Legenda: triangoli CT, quadrati CBCT, per le curve relative al retto (marrone), vescica (giallo), PTV (fucsia).

Di rilievo sono le strutture retto e PTV/CTV del 24 marzo, per le quali l'analisi gamma 3D fallisce: il retto viene a estendersi nell'area occupata inizialmente dal PTV, ricevendo dose in eccesso; conseguentemente, il PTV risulta essere sottodosato. Questa problematica può presentarsi nei trattamenti alla prostata, in quanto il retto e la vescica sono le strutture che influenzano maggiormente la dose al PTV. Il caso di questo paziente è utile a quantificare l'errore

che si commetterebbe erogando su un paziente che presenta un cambiamento anatomico di questo tipo.

In seguito a questi risultati, ed avendo già osservato qualitativamente casi simili tramite sistema IGRT da diverso tempo, i medici hanno deciso modificare la pratica clinica consentendo l'erogazione dei raggi solo dopo aver valutato con la CBCT che la situazione anatomica del retto e della vescica dei pazienti siano pressochè sovrapponibili a quelli della CT di pianificazione. In caso di volume di retto o di vescica incrementato o ridotto rispetto alla CT di riferimento, il trattamento non viene effettuato se non dopo ripristino di una situazione entro range di accettabilità, attraverso manovre cliniche facili da adottare. Questo garantisce che la dose al PTV sia adeguata.

Analisi paziente retto 150110

Presentazione del caso La paziente affetta da carcinoma squamoso del canale anale infiltrante è stata sottoposta a chemio-radioterapia concomitante esclusiva su canale anale e linfonodi pelvici. La prescrizione del trattamento prevede 200 cGy per frazione, per 30 frazioni. Il piano di trattamento VMAT prevede 316 MU per l'arco 1 e 288 MU per l'arco 2. Sono state eseguite, durante il trattamento, 7 CBCT.

Le dosi ricevute dagli organi critici, dal PTV e dal CTV sono riportate nel DVH di figura 4.37. Le dosi totali medie destinate a queste strutture, e previste dalla prescrizione sono riportate nella tabella 4.22.

I volumi di interesse ricontornati su CBCT dal medico radioterapista sono PTV, CTV, intestino tenue, vescica.

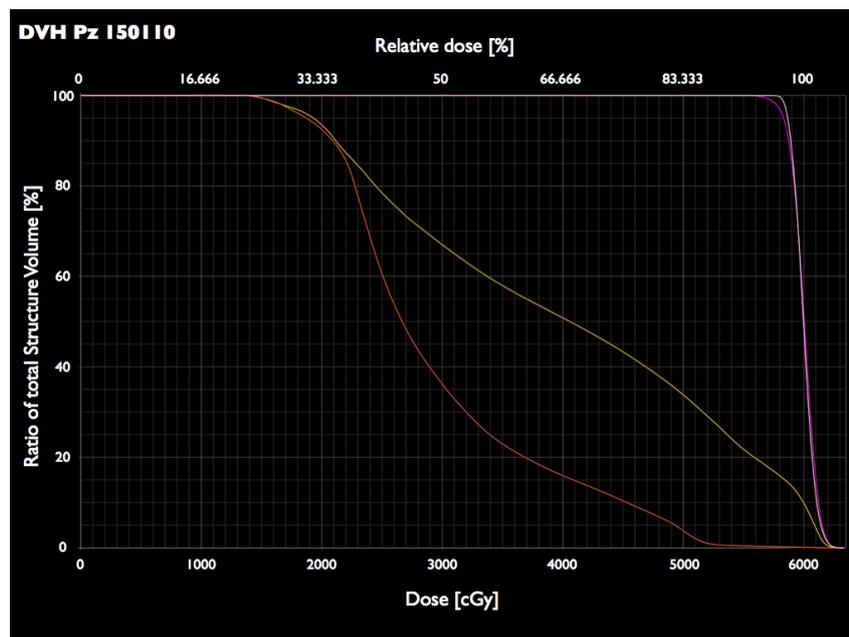


Figura 4.37: Pz 150110 - DVH rappresentate la prescrizione del trattamento. Legenda: vescica (giallo), intestino tenue (arancione), CTV (bianco), PTV (fucsia).

| Struttura | Dose media totale prescritta (cGy) |
|-----------|------------------------------------|
| PTV | 6000 |
| CTV | 5999 |
| Vescica | 4022 |
| Tenue | 2966 |

Tabella 4.22: Pz 150110 - Prescrizione

Le analisi della fase 1 riportano valori fuori tolleranza in corrispondenza delle acquisizioni effettuate il 18 marzo (analisi gamma 2D, indici gamma ≤ 1 pari al 92% per l'arco 2) ed il 2 aprile 2015 (indici gamma ≤ 1 pari a 85% per l'arco 1 e 84% per l'arco 2; DISO pari a 1,06 per l'arco 1), mentre non danno risultati allarmanti per le altre date.

La visualizzazione in sezione trasversale, coronale e sagittale della slice comprendente l'isocentro delle CBCT e della CT nelle figure sottostanti mostra un progressivo dimagrimento della paziente, quasi per nulla evidente nella CBCT del 25 febbraio (figura 4.39) in riferimento alla CT (figura 4.38), ma via via più pronunciato per le CBCT datate 18 marzo e 2 aprile (rispettivamente in figura 4.40 e 4.41).

Sono quindi state sottoposte ad analisi gamma 3D le matrici di dose calcolate su queste CBCT.

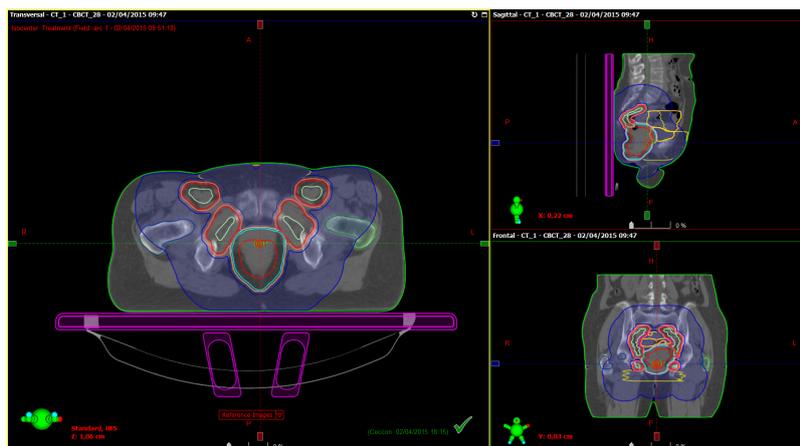


Figura 4.38: Pz 150110 - CT, sezione trasversale, sagittale e coronale provenienti dall'Offline Review del TPS

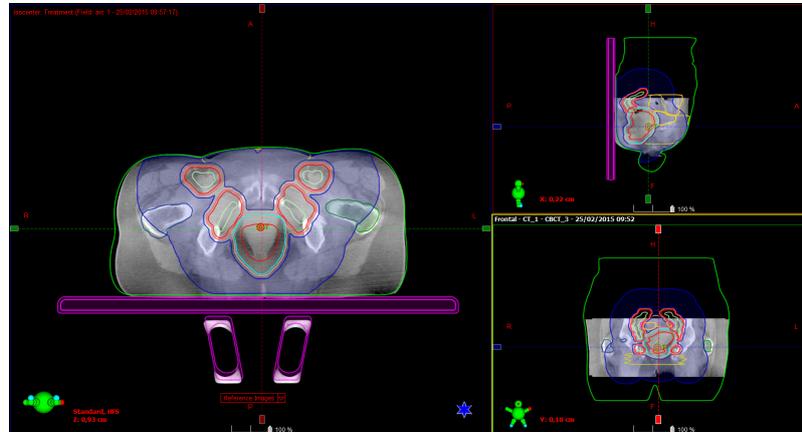


Figura 4.39: Pz 150110 - CBCT del 25 febbraio, sezione trasversale, sagittale e coronale provenienti dall'Offline Review del TPS

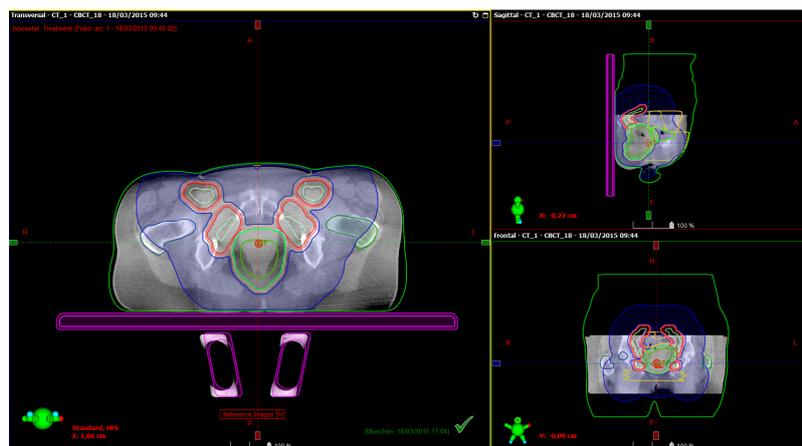


Figura 4.40: Pz 150110 - CBCT del 18 marzo, sezione trasversale, sagittale e coronale provenienti dall'Offline Review del TPS

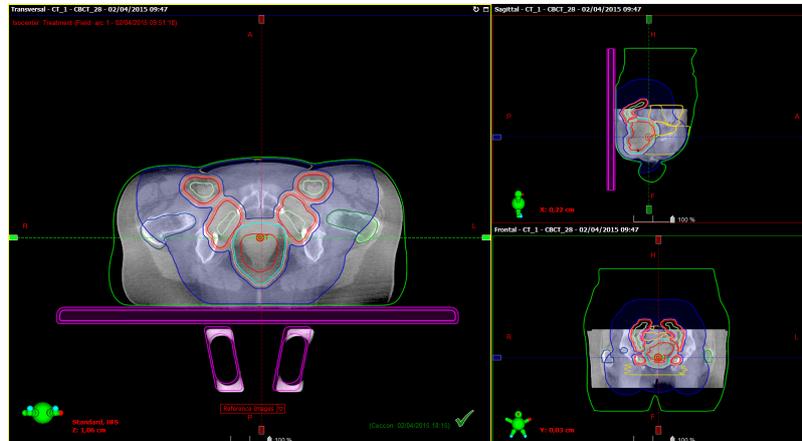


Figura 4.41: Pz 150110 - CBCT del 2 aprile, sezione trasversale, sagittale e coronale provenienti dall'Offline Review del TPS

Analisi gamma 3D Dopo aver effettuato il procedimento di taratura in densità elettronica, e dopo aver calcolato i piani di trattamento sulle tre CBCT considerate, sono state esportate le matrici di dose dal TPS, relative a CT e CBCT, e sono state analizzate selezionando da entrambe un VOI dalla dimensione di $18,3 \times 36,6 \times 13,9 \text{ cm}^3$.

Per una prima verifica del calcolo del TPS su CBCT, si considerano le dosi all'isocentro, calcolate per entrambi gli archi di trattamento, per la CT e le CBCT prese in esame.

La tabella 4.23 riporta, per ogni struttura e per ogni CBCT, la percentuale di indici gamma ≤ 1 .

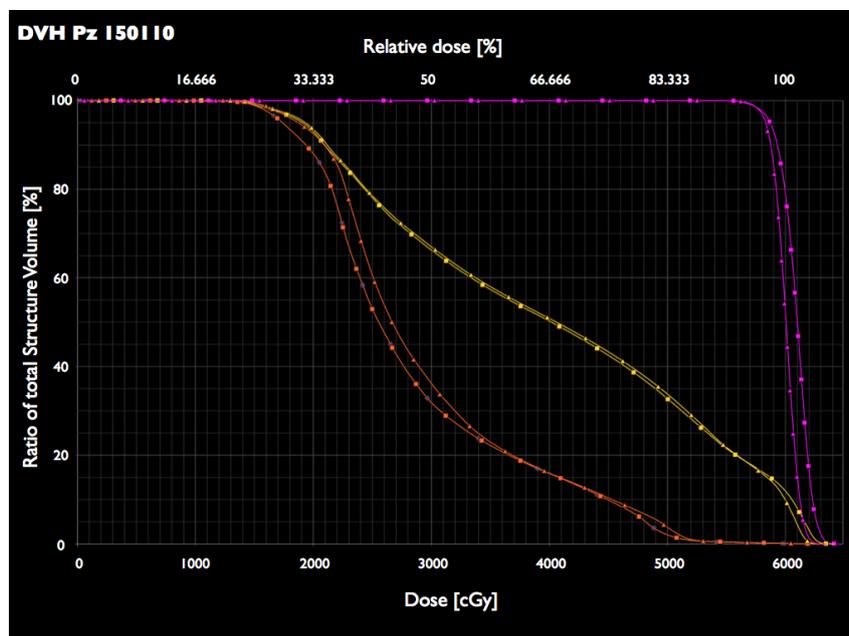


Figura 4.42: Pz 150110 - Confronto tra il DVH di prescrizione ed il DVH della CBCT del 2 aprile 2015. Legenda: triangoli CT, quadrati CBCT, per le curve relative all'intestino tenue (arancione), vescica (giallo), PTV (fucsia).

| Risultati | $\%G \leq 1$ | $\%G \leq 1$ | $\%G \leq 1$ |
|------------|--------------|--------------|--------------|
| Pz 150110 | | | |
| 2% 2mm | | | |
| Data CBCT: | 25 febbraio | 18 marzo | 2 aprile |
| PTV | 96% | 95% | 84% |
| CTV | 95% | 94% | 82% |
| Body | 95% | 95% | 95% |
| Vescica | 99% | 98% | 100% |
| Tenue | 95% | 94% | 96% |

Tabella 4.23: Pz 150110 - Risultati analisi gamma 3D

In figura 4.42 viene riportato un confronto tra il DVH costruito sulla CT e quello elaborato sulla CBCT del 2 aprile 2015. Il DVH relativo alla CBCT del 25 febbraio è simile a quello della CT, e l'analisi gamma 3D riporta tutte le strutture entro la tolleranza per questa CBCT. In data 18 marzo, l'analisi

gamma 2D non rientra nei criteri di tolleranza (secondo arco di trattamento), determinando il fallimento della fase 1; questo non viene confermato dalla fase 2 del metodo, dal momento che le percentuali di indici gamma minori o uguali a 1 rientrano, seppur al limite, nel criterio di tolleranza. Infatti, il DVH relativo a questa CBCT non si discosta in maniera significativa dalla CBCT. L'analisi gamma 3D sulla CBCT del 2 aprile, invece, fallisce, causa il dimagrimento accentuato della paziente, in particolare in corrispondenza dei fianchi (si veda CBCT in figura 4.41). Il DVH mostra, infatti, un sovradosaggio della struttura PTV. Il medico radioterapista, tuttavia, non ritiene di dover ripianificare il trattamento, in quanto la dose in eccesso viene assorbita dal target, e comunque mantenendosi nei constraints consigliati, utili per non provocare tossicità acuta, come ulcerazione, emorragia o necrosi.

Analisi paziente retto e linfonodi 150227

Presentazione del caso Il paziente, affetto da adenocarcinoma del retto invasivo G2 associato a localizzazione linfonodali locali, è stato sottoposto a chemio-radioterapia neoadiuvante su retto e linfonodi pelvici, a seguire chirurgia. La prescrizione del trattamento prevede 180 cGy per frazione, per 28 frazioni. Il piano di trattamento VMAT prevede 296 MU per l'arco 1 e 321 MU per l'arco 2. Nel corso del trattamento sono state eseguite 6 CBCT.

Le dosi ricevute dagli organi critici, dal PTV e dal CTV sono riportate nel DVH di figura 4.43. Le dosi totali medie destinate a queste strutture, e previste dalla prescrizione sono riportate nella tabella 4.24.

I volumi di interesse ricontornati su CBCT dal medico radioterapista sono PTV, CTV, intestino tenue, vescica.

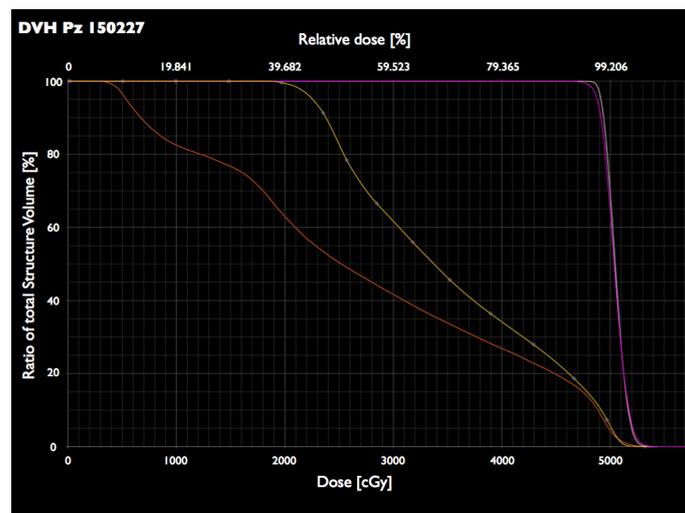


Figura 4.43: Pz 150227 - DVH rappresentate la prescrizione del trattamento. Legenda: vescica (giallo), intestino tenue (arancione), CTV (bianco), PTV (fucsia).

| Struttura | Dose media totale prescritta (cGy) |
|-----------|------------------------------------|
| PTV | 5040 |
| CTV | 5049 |
| Vescica | 3517 |
| Tenue | 2733 |

Tabella 4.24: Pz 150227 - Prescrizione

Per comodità, richiamiamo la tabella 4.25 con il risultato dell'analisi della fase 1, che mostra valori fuori tolleranza per le date 9 aprile, 30 aprile e 8 maggio.

| Pz 150227 | | Arco 1 | | Arco 2 | |
|------------------|--------------|---------------------|--------------|---------------------|--|
| Data | DISO | % Gamma2D \leq 1 | DISO | % Gamma2D \leq 1 | |
| | <i>R 1mm</i> | <i>toll. 2% 2mm</i> | <i>R 1mm</i> | <i>toll. 2% 2mm</i> | |
| 08/apr/2015 | 1,01 | REF | 1,00 | REF | |
| 09/apr/2015 | 1,02 | 92% | 1,03 | 91% | |
| 16/apr/2015 | 1,00 | 98% | 1,01 | 98% | |
| 23/apr/2015 | - | SID error | - | - | |
| 30/apr/2015 | 1,00 | 90% | 1,09 | 90% | |
| 08/mag/2015 | 1,00 | 59% | 1,02 | 57% | |

Tabella 4.25: Pz - 150227 risultati analisi fase I

La visualizzazione in sezione trasversale, coronale e sagittale della slice comprendente l'isocentro delle CBCT e della CT nelle figure sottostanti mostra una bolla d'aria anomala in data 9 aprile (figura 4.46), e un progressivo dimagrimento del paziente, visibile già in data 16 aprile (figura 4.47) e molto accentuato in data 8 maggio: si confronti, a tal proposito, la CBCT acquisita in quest'ultima data (figura 4.48) con la CT o la CBCT dell'8 aprile, acquisita a inizio trattamento (rispettivamente figure 4.44 e 4.45).

Per questo paziente sono quindi state sottoposte ad analisi gamma 3D le matrici di dose calcolate su tutte le CBCT effettuate.

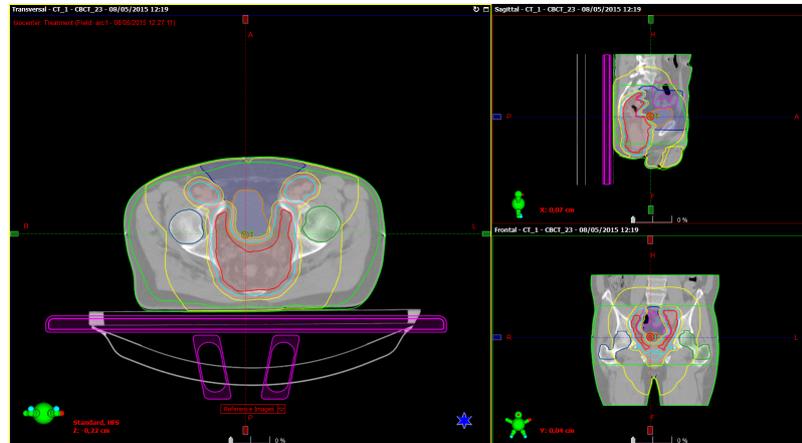


Figura 4.44: Pz 150227 - CT, sezione trasversale, sagittale e coronale provenienti dall'Offline Review del TPS

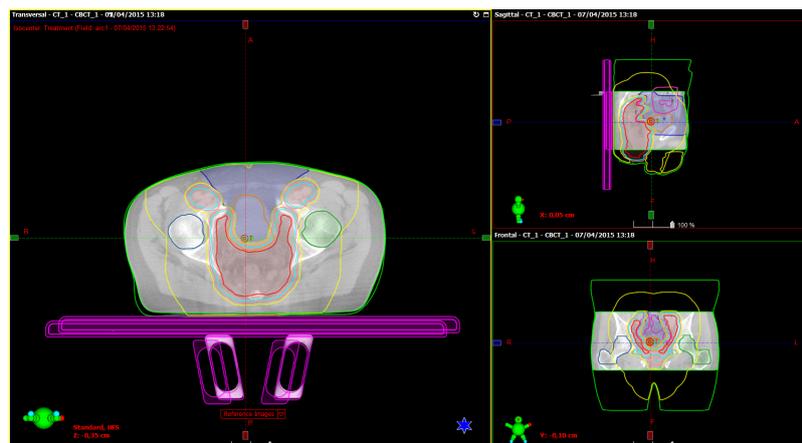


Figura 4.45: Pz 150227 - CBCT dell'8 aprile, sezione trasversale, sagittale e coronale provenienti dall'Offline Review del TPS

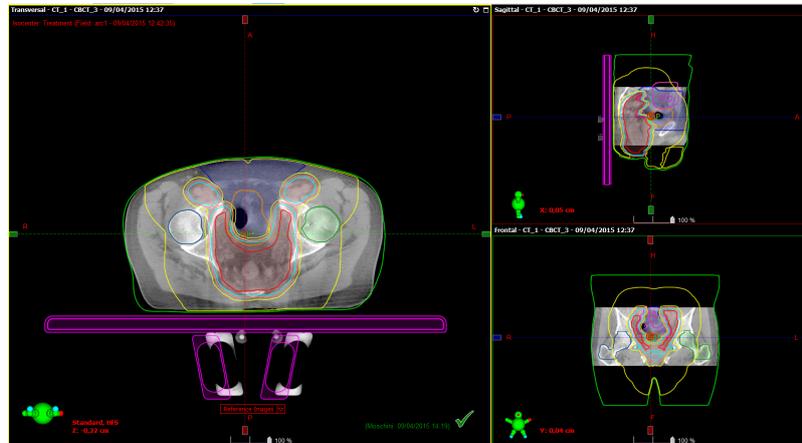


Figura 4.46: Pz 150227 - CBCT del 9 aprile, sezione trasversale, sagittale e coronale provenienti dall'Offline Review del TPS

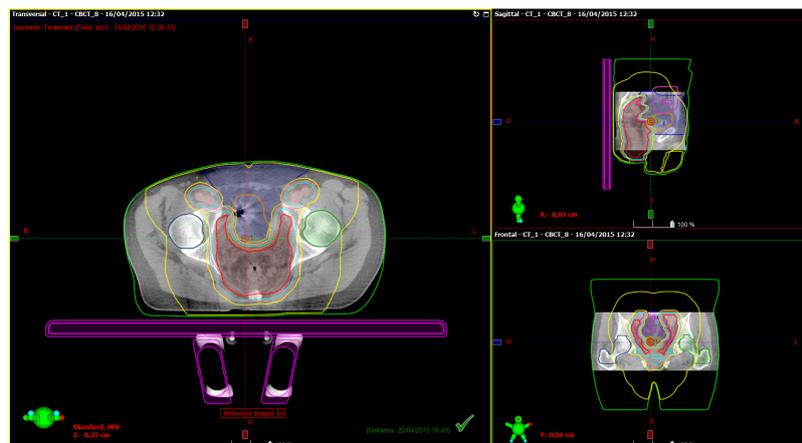


Figura 4.47: Pz 150227 - CBCT del 16 aprile, sezione trasversale, sagittale e coronale provenienti dall'Offline Review del TPS



Figura 4.48: Pz 150227 - CBCT dell'8 maggio, sezione trasversale, sagittale e coronale provenienti dall'Offline Review del TPS

Analisi gamma 3D Dopo aver effettuato il procedimento di taratura in densità elettronica, e dopo aver calcolato i piani di trattamento sulle tre CBCT considerate, sono state esportate le matrici di dose dal TPS, relative a CT e CBCT, e sono state analizzate selezionando da entrambe un VOI dalla dimensione di $18,1 \times 27,2 \times 13,9 \text{ cm}^3$.

La tabella 4.26 riporta, per ogni struttura e per ogni CBCT, la percentuale di indici gamma ≤ 1 .

Ciò che non fa rientrare nei parametri di tolleranza sia la fase I che la fase 2, in data 9 aprile per il PTV ed il CTV è un errore casuale, già descritto in precedenza: una bolla d'aria nella parte alta dell'intestino, sulla quale non è possibile intervenire.

Per tutte le altre date, il caso riporta un errore sistematico: già a partire dal 16 aprile, si può vedere come il paziente inizi a dimagrire sempre più vistosamente ma, in questa data, il calo ponderale non è sufficiente a determinare il fallimento dell'analisi. Inizia a esserlo dalla CBCT successiva, in data 23 aprile (CTV e PTV). Il dimagrimento, dovuto a una tossicità da chemio, prosegue, e diventa molto evidente in data 8 maggio; l'analisi 3D, per la CBCT di questa data, mostra percentuali di indici gamma maggiori di 1 per quasi tutte le strutture: questo è confermato anche dal confronto dei DVH della

| Risultati Gamma 3D | $\%G \leq 1$ | $\%G \leq 1$ | $\%G \leq 1$ |
|--------------------|--------------|--------------|--------------|
| Pz 150227 | | | |
| 2% 2mm | | | |
| Data CBCT: | 08 aprile | 09 aprile | 16 aprile |
| PTV | 98% | 84% | 95% |
| CTV | 96% | 81% | 95% |
| Body | 97% | 95% | 96% |
| Vescica | 99% | 99% | 100% |
| Tenue | 95% | 98% | 96% |
| Data CBCT: | 23 aprile | 30 aprile | 08 maggio |
| PTV | 93% | 81% | 61% |
| CTV | 92% | 79% | 56% |
| Body | 96% | 91% | 87% |
| Vescica | 100% | 100% | 100% |
| Tenue | 95% | 96% | 78% |

Tabella 4.26: Pz 150227 - Risultati analisi gamma 3D

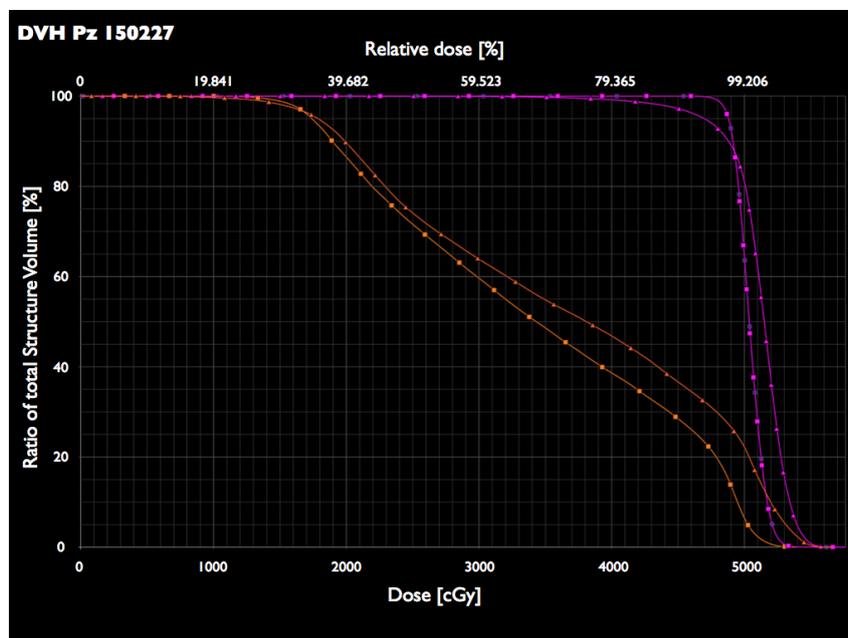


Figura 4.49: Pz 150227 - Confronto tra il DVH di prescrizione ed il DVH della CBCT dell' 8 maggio 2015. Legenda: quadrati CT, triangoli CBCT. Colori: intestino tenue (arancione), PTV (fucsia).

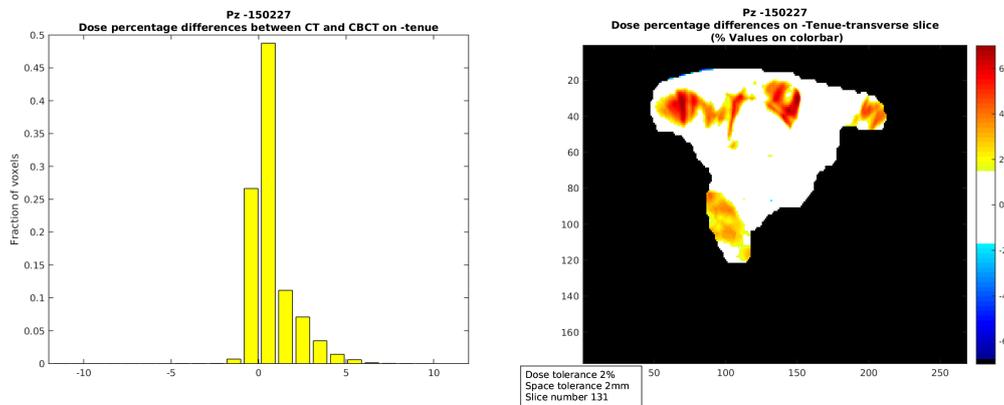


Figura 4.50: Pz 150227 - istogramma delle differenze percentuali di dose, ottenute dall'analisi gamma 3D, sull'intestino tenue (a sinistra) e visualizzazione delle stesse su una slice (a destra)

CT e della CBCT (figura 4.49): una parte della struttura PTV riceve dose in eccesso e una parte in difetto. Infine, l'intestino tenue riceve una dose in eccesso rispetto alla prescrizione, in quanto il volume dell'intestino che riceve 5000 cGy è superiore a 100 cc (130 cc) [38]. A basse dosi, invece, l'intestino risulta in tolleranza. In figura 4.50 è mostrato l'istogramma delle differenze percentuali di dose, ottenute dall'analisi gamma 3D, sull'intestino tenue, e una visualizzazione delle stesse su una slice.

Analizzati i risultati, il medico radioterapista conviene che non si sarebbe dovuto sospendere il trattamento, in quanto neoadiuvante, ma che sarebbe stato necessario un replanning.

Capitolo 5

Conclusioni

Il metodo di radioterapia adattativa sviluppato è stato validato e testato su pazienti, affetti da varie patologie, trattati con tecnica VMAT (*Volumetric Modulated Arc Therapy*), tramite analisi gamma su distribuzioni di dose 2D e 3D e tramite un procedimento di ricostruzione della dose all'isocentro.

Le analisi gamma 2D e 3D effettuate sono state principalmente condotte grazie a un software toolkit chiamato GADD-23 (*Gamma Analysis on 2D and 3D Dose Distributions*) implementato e sviluppato appositamente in ambiente Matlab per questo lavoro di tesi; in particolare, la realizzazione di GADD-23 è stata resa possibile grazie all'interazione con due software di tipo open-source, Elastix e CERR, specifici per l'elaborazione e la registrazione di immagini mediche. La ricostruzione della dose all'isocentro, invece, è stata condotta tramite software DISO dell'INFN per la dosimetria in vivo, sviluppato dall'Università Cattolica del Sacro Cuore, in collaborazione con alcuni ospedali italiani, tra cui l'Azienda Ospedaliera Universitaria di Parma.

Le analisi condotte su alcuni pazienti hanno consentito di individuare errori sistematici, sui quali è possibile intervenire tramite una ripianificazione del piano di trattamento, o errori casuali, sui quali può essere utile condurre l'attenzione del medico radioterapista, sebbene non necessitino di replanning. Il metodo è anche potenzialmente in grado di evidenziare eventuali errori di set-up, sebbene in questo studio non siano state riscontrate problematiche del

genere.

Le analisi eseguite con la prima fase del metodo permettono di filtrare le situazioni di warning, senza un apporto aggiuntivo di radiazioni per il paziente, necessario, invece, con la seconda fase del metodo, che richiede l'acquisizione di una *Cone-Beam CT* (CBCT) ed un maggiore impiego di risorse e di tempo da parte del medico nel contornare PTV, CTV e OAR di interesse clinico su CBCT. Questa seconda fase del metodo è però necessaria a quantificare il tipo di problematica riscontrata con la fase I, e non individuabile altrimenti: ad esempio, sia nel caso della paziente 150110 che del paziente 150227, siamo di fronte a un dimagrimento, individuato per entrambi i pazienti dalla fase 1, e osservabile qualitativamente da un confronto tra CT e CBCT del paziente. Nel primo caso, però la dose in eccesso viene assorbita dal target, senza produrre necrosi o altri effetti collaterali, e non risulta quindi necessaria una ripianificazione del trattamento. Invece, nel secondo caso, da una parte un organo a rischio, qual'è l'intestino tenue, riceve dose in eccesso e, dall'altra, una porzione del PTV riceve dose in difetto; risulta quindi auspicabile un replanning del piano di cura. Queste osservazioni sono rilevabili soltanto dalla fase 2.

La seconda fase del metodo ha richiesto preliminarmente una procedura di taratura della CBCT in termini di densità elettroniche, in quanto alcuni studi mostrano che il calcolo della dose su CBCT può avvenire correttamente soltanto previa taratura, eseguita per ogni paziente o, tuttalpiù, per un campione di pazienti per ogni distretto anatomico.

La seconda fase del metodo è stata validata su fantoccio, e ha quindi permesso di confrontare le distribuzioni di dose tra CT e CBCT dei pazienti.

Per questa seconda fase di analisi sono state considerate 14 CBCT, per un totale di 70 strutture analizzate tramite indici gamma 3D: le analisi hanno mostrato una correlazione tra il valore di tale indice, relativamente ad una struttura, e l'andamento della sua corrispondente curva, nel DVH, rapportata a quella della CT: per ogni struttura contornata sulla CBCT, a un indice gamma fuori tolleranza corrisponde una curva nel DVH, che si discosta dalla curva della stessa struttura contornata sulla CT. Allo stesso modo, per ogni

struttura contornata sulla CBCT, a un indice gamma entro la tolleranza corrisponde una curva nel DVH abbastanza sovrapponibile alla curva della stessa struttura contornata sulla CT. La visualizzazione del DVH delle varie strutture d'interesse comporterebbe un'ulteriore perdita di tempo da parte del medico, e questa seconda fase di analisi, tramite indici gamma, potrebbe indirizzare il radioterapista direttamente sulle strutture fuori dai parametri di tolleranza. Si puntualizza, infine, che non sono stati trovati casi che hanno mostrato analisi fuori dai criteri di tolleranza per la seconda fase del metodo, ed entro la tolleranza per la prima; questo risultato sembra confermare, dunque, l'impostazione corretta delle fasi di analisi.

Attualmente, in commercio sono disponibili software che verificano la dose giornaliera rilasciata a un paziente in modo da evidenziare possibili variazioni di dose rispetto a quella prescritta nel piano di trattamento, dovute a cambiamenti morfologici. Alcuni di questi utilizzano un algoritmo di calcolo della dose differente rispetto a quello di pianificazione, e quindi potrebbero introdurre un bias tra le distribuzioni di dose calcolate durante la fase di pianificazione e quelle rilevate in sede di trattamento radiante, in particolare all'interno di organi a bassa densità elettronica, quali il polmone. In tal caso, non risulterebbe chiaro se la discrepanza tra le due distribuzioni fosse da attribuire al nuovo algoritmo di calcolo o a un cambiamento anatomico realmente avvenuto. Il metodo qui sviluppato, per il calcolo della matrice di dose sulla CBCT, sfrutta appositamente lo stesso algoritmo di calcolo utilizzato per ottenere la matrice di dose sulla CT di pianificazione, e cioè quello del TPS. Altri software commerciali, invece, introducono delle deformazioni nelle distribuzioni di dose sulle CBCT, ma la loro accuratezza non è ancora stata validata dal punto di vista dosimetrico. Il sistema studiato in questo lavoro di tesi lascia appositamente inalterate le distribuzioni di dose calcolate dal TPS e oggetto d'indagine.

Sviluppi futuri: il prossimo passo nell'utilizzo del sistema di radioterapia adattativa sviluppato può essere costituito dal controllo di pazienti sottoposti a trattamenti nella sede anatomica della testa e del collo, in quanto sovente

soggetti ad elevati dimagrimenti e, di conseguenza, a necessità di replanning del piano di cura.

Questo sistema può trovare un impiego ancora più ampio qualora i software utilizzati nella prima fase vengano interfacciati direttamente con il *Treatment Planning System*, costituendo un sistema di radioterapia adattativa in *quasi-real time*. L'analisi condotta tramite CBCT, invece, può essere solamente di tipo *offline*, poiché richiede il contornamento della CBCT da parte di un medico radioterapista, e questo costituisce uno dei limiti del metodo sviluppato; in quest'ottica, potrebbe venire in aiuto, in futuro, un software stand alone per l'autosegmentazione della CBCT tramite algoritmi di registrazione elastica, al momento ancora oggetto di studio.

“Una malattia non è mai semplicemente una perdita o un eccesso, c’è sempre una reazione, da parte dell’organismo o dell’individuo colpito, volta a ristabilire, a sostituire, a compensare e a conservare la propria identità, per strani che possano essere i mezzi usati”

Oliver Sacks

Bibliografia

- [1] <http://www.airc.it>
- [2] R. F. Laitano, *“L'importanza delle misure di “dose assorbita” in radioprotezione e nelle applicazioni mediche delle radiazioni ionizzanti”*, Istituto Nazionale di Metrologia delle Radiazioni Ionizzanti ENEA, Centro Ricerche Casaccia, Roma, 1-19
- [3] M. Pelliccioni, *Fondamenti fisici della radioprotezione*, Pitagora Editrice
- [4] U. Amaldi, *Fisica delle Radiazioni*, Ed. Boringhieri
- [5] Journal of the ICRU, Vol 10 N.1 (2010), Report 83, Oxford University Press
- [6] P. Mayles, A. Nahum, J.C. Rosenwald, *“Handbook of Radiotherapy Physics - Theory and practice”*, Taylor and Francis group, 950-953 (2007).
- [7] A. Brahme, *“Optimized radiation therapy based on radiobiological objectives”*, Seminars in Radiation Oncology 1999, 9 (1): 35-47
- [8] J. Bernier, E.J. Hall, A. Giaccia, *“Radiation oncology: a century of achievements”*, Nat Rev Cancer. 2004 Sep, 4(9):737-47, Review
- [9] G.E. Hunt, A.L. Hanlon, T.E. Schultheiss, W.H. Pinover, B. Movsas et al., *“Dose escalation with 3D conformal treatment: five year outcomes, treatment optimisation, and future directions”*, Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys 1998, 41:501-510

- [10] G.E. Hans, A.L. Hanlon, W.H. Pinover, et al., “*Survival advantage for prostate cancer patient treated with high-dose three-dimensional conformal radiotherapy*”, *Cancer J. Sci. Am.* 1999, 5: 152-158
- [11] J. Dobbs, J. Logue, H. McNair, S. McNee, S. Webb, “*Development and Implementation of Conformal Radiotherapy in the United Kingdom*”, The Royal College of Radiologists 2002, Published on www.rcr.ac.uk.
- [12] Karlo Otto, “*Volumetric modulated arc therapy: IMRT in a single gantry arc*”, *Medical Physics*, 26 December 2007, 1-4
- [13] A. Fidanzio, A. Porcelli, L. Azario, F. Greco, S. Cilla, M. Grusio, M. Balducci, V. Valentini, A. Piermattei, “*Quasi real time in vivo dosimetry for VMAT*”, *American Association of Physicists in Medicine* (2014), 1-6
- [14] IAEA - *Development of Procedures for In Vivo Dosimetry in Radiotherapy*, report n° 8, (2013), 2,7
- [15] Summary of ASN, Report n. 2006, ENSTR 019-IGAS n. RM 2007-015P on the Epinal radiotherapy accident
- [16] Kenneth C. Laudon, Jane Price Laudon, *Management dei sistemi informativi*, Pearson, (2006), 202
- [17] David L. Schwartz, “*Current Progress in Adaptive Radiation Therapy for Head and Neck Cancer*”, Springer Science, February 2012, 1-4
- [18] Mackie TR, Kapatoes J, Ruchala K et al, “*Image guidance for precise conformal radiotherapy*,” *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56 (1): 89-105
- [19] Wang, Dong, O’Daniel, et al. “*Validation of an accelerated ’demons’ algorithm for deformable image registration in radiation therapy*”, *Phys Med Biol.* 1, (2005)
- [20] <https://www.ieo.it/it/CHI-SIAMO/Come-siamo-organizzati/Le-divisioni/Divisione-di-Radioterapia-RTPDV>

- [21] <http://dicom.nema.org/>
- [22] Herman, G. T., “*Fundamentals of computerized tomography: Image reconstruction from projection*”, 2nd edition, Springer, 2009
- [23] Technical Description of CBCT from University of Manchester. Citing: J Can Dent Assoc 2006; 72(1); 75-80
- [24] T. Depuydt, A. V. Esch e D. P. Huyskens, “*A quantitative evaluation of imrt dose distributions: refinement and clinical assessment of the gamma evaluation*”, Radiotherapy and Oncology, vol. 62(3):pp. 309 – 319, 2002.
- [25] D. A. Low, W. B. Harms, S. Mutic e J. A. Purdy, “*A technique for the quantitative evaluation of dose distributions*”, Medical physics, vol. 25, 656, 1998.
- [26] A. Ardeshir Goshtasby, “*2-D and 3-D Image Registration for Medical, Remote Sensing and Industrial Application*”, Wiley Press, 2005
- [27] <http://elastix.isi.uu.nl/doxygen/>
- [28] <http://www.itk.org/>
- [29] <http://www.cerr.info/about.php>
- [30] International Commission on Radiological Protection, “*ICRP Publication 112: Preventing accidental exposures from new external beam radiation therapy technologies*,” Ann. ICRP 39(4), 1–86 (2009).
- [31] Report of TG 62 of the Radiation Therapy Committee, “*Diode in vivo dosimetry for patients receiving external beam radiation therapy*,” AAPM Report No. 87 (Medical Physics Publishing, Madison, WI, 2005).
- [32] International Atomic Energy Agency, “*Development of procedures for in vivo dosimetry in radiotherapy*,” IAEA Human Health Report No. 8 (International Atomic Energy Agency (IAEA), Vienna, Austria, 2013).

- [33] Protezione contro le radiazioni 91, “*Criteri di accettabilità per gli impianti radiologici (radioterapia inclusa) e di medicina nucleare*”, Commissione Europea, (1997), 9.
- [34] IAEA, “*Commissioning and Quality Assurance of Computerized Planning Systems for Radiation Treatment of Cancer*”, Technical Reports series no. 430, Ottobre 2004, 102
- [35] <http://www.mathworks.com/matlabcentral/fileexchange/37268-3d-volume-visualization/content/vis3d.m>
- [36] Markus Alber & all, “*Guidelines for the verification of IMRT*”, ESTRO, 2008, 12-21
- [37] IAEA, “*Commissioning and Quality Assurance of Computerized Planning Systems for Radiation Treatment of Cancer*”, Technical Reports series no. 430, Ottobre 2004, 102
- [38] Fiorino, “*Dose-Volume relationships for acute bowel toxicity in patients treated with pelvic nodal irradiation for prostate cancer*”, International J. Radiation Oncology Biology Physics, 2009
- [39] T. Borfield, “*Optimised planning using physical objective and constraints*”, Seminars in Radiation Oncology 1999, 9 (1): 20-34
- [40] I. Olaciregui-Ruiz, R. Rozendaal, B. Mijnheer, M. van Herk and A. Mans, “*Automatic in vivo portal dosimetry of all treatments*” Phys. Med. Biol. 58, 8253–8264 (2013)
- [41] British Journal of Radiology, “*Central Axis Depth Dose Data for Use in Radiotherapy*”, 72.
- [42] A. Mans, M. Wendling, L. N. McDermott, J. J. Sonke, R. Tielenburg, R. Vijlbrief, B. Mijnheer, M. van Herk, and J. C. Stroom, “*Catching errors with in vivo EPID dosimetry*” Med. Phys. 37, 2638–2644 (2010)

-
- [43] Irina Fotina, Johannes Hopfgartner, Markus Stock, Thomas Steininger, Carola Lütgendorf-Caucig, Dietmar Georg, “*Feasibility of CBCT-based dose calculation: Comparative analysis of HU adjustment techniques*”, *Radiotherapy and Oncology* 104 (2012) 249–256
- [44] Anne Richter, Qiaoqiao Hu, Doreen Steglich, Kurt Baier, Jürgen Wilbert, Matthias Guckenberger and Michael Flentje, “*Investigation of the usability of cone-beam CT data sets for dose calculation*”, *Radiation Oncology* 2008, 3-42
- [45] Yong Yang, Eduard Schreibmann, Tianfang Li, Chuang Wang and Lei Xing, “*Evaluation of on-board kV cone beam CT (CBCT)-based dose calculation*”, *Phys. Med. Biol.* 52 (2007) 685–70