

Dipartimento di Fisica e Astronomia “Augusto Righi”  
Corso di Laurea in Fisica

# TECNICHE 4DCT NELLA GESTIONE DEL MOTO RESPIRATORIO IN SGRT

**Relatore:**

Prof. Claudia Testa

**Presentata da:**

Gaia Elisa Bernazzani

**Correlatore:**

Dott. David Bianchini



# Abstract

Il movimento respiratorio introduce incertezze significative nell'erogazione dei trattamenti radioterapici dei tumori toracici e addominali. La variazione di posizione del tumore comporta infatti margini di sicurezza più ampi con un conseguente aumento di dose ai tessuti sani. La tomografia computerizzata a quattro dimensioni (4DCT) permette di gestire il problema dei movimenti del respiro, quantificando lo spostamento del tumore e definendone il volume interno per la pianificazione del trattamento. La Surface Guided Radiation Therapy (SGRT) permette invece di ottenere una ricostruzione tridimensionale della superficie del paziente senza l'utilizzo di radiazioni ionizzanti. Questa tecnica risulta utile per garantire un posizionamento del paziente altamente riproducibile, monitorare i suoi movimenti durante l'erogazione del trattamento e supportare il gating respiratorio. Questo elaborato si occupa di analizzare i principi fisici, i vantaggi e i limiti della 4DCT e della SGRT, argomento di particolare interesse nella garanzia della sicurezza ed efficacia delle cure per l'istituto Romagnolo per lo Studio dei Tumori "Dino Amadori"-IRST IRCCS di Meldola, presso cui è stato svolto il lavoro di tesi.



# Indice

<b>1</b>	<b>Basi fisiche della tecnica radioterapica e introduzione alla Radioterapia</b>	<b>8</b>
1.1	Interazione radiazione materia . . . . .	8
1.1.1	Interazione radiazione elettromagnetica materia . . . . .	8
1.1.2	Interazione radiazione corpuscolare materia . . . . .	12
1.2	Dosimetria . . . . .	14
1.2.1	Dose assorbita . . . . .	14
1.2.2	Kerma . . . . .	15
1.2.3	Equivalente di dose . . . . .	16
1.2.4	Relazione tra dose assorbita e kerma . . . . .	17
1.3	Radioterapia . . . . .	18
1.3.1	Frazionamento della dose . . . . .	19
1.3.2	Radioterapia con LINAC . . . . .	20
1.3.3	Image Guided Radiation Therapy (IGRT) . . . . .	22
<b>2</b>	<b>Surface Guided Radiation Therapy (SGRT)</b>	<b>24</b>
2.1	Tecnologie di imaging superficiale . . . . .	24
2.2	Limitazioni dei sistemi SGRT . . . . .	26
2.3	Parametri di influenza sulle prestazioni del sistema . . . . .	27
2.4	Simulazione CT e gestione del respiro . . . . .	28
2.4.1	Gating retrospettivo . . . . .	28
2.4.2	Gating prospettico . . . . .	29
<b>3</b>	<b>Tomografia Computerizzata a quattro dimensioni (4DCT) e tecniche radioterapiche dipendenti dal tempo</b>	<b>30</b>
3.1	La scelta dei pazienti . . . . .	30
3.2	Acquisizione . . . . .	31
3.2.1	Modalità di scansione . . . . .	31
3.2.2	Gating . . . . .	33
3.3	Ricostruzione delle immagini . . . . .	34
3.4	Contornamento del tumore . . . . .	36
3.5	Impatto della 4DCT sulla dose da imaging . . . . .	37
3.6	i4DCT . . . . .	37
3.7	Tecniche radioterapiche per la gestione del respiro . . . . .	40

<b>4</b>	<b>Soluzioni tecnologiche per la Surface Guided Radiation Therapy</b>	<b>42</b>
4.1	C-RAD Catalyst™ e Sentinel™ . . . . .	42
4.1.1	Sistema Sentinel™ . . . . .	43
4.1.2	Sistema Catalyst™ . . . . .	46
4.2	Varian IDENTIFY system . . . . .	47
4.3	Vision RT AlignRT system . . . . .	52
4.3.1	SimRT . . . . .	53
4.3.2	AlignRT . . . . .	53
4.3.3	AlignRT InBore™ . . . . .	57
4.4	Confronto tra i tre sistemi . . . . .	58

# Introduzione

La radioterapia è uno degli strumenti fondamentali nel trattamento dei tumori. Essa utilizza le radiazioni ionizzanti ad alta energia per danneggiare le cellule tumorali e arrestarne la proliferazione. Quando il trattamento viene somministrato è tuttavia inevitabile che anche le cellule dei tessuti sani circostanti al tumore vengano danneggiate. L'obiettivo della radioterapia è proprio quello di trovare un compromesso tra la massimizzazione del danno alle cellule tumorali e la minimizzazione di quello ai tessuti sani. I progressi degli ultimi anni si sono mossi in questa direzione portando un incremento nella precisione della somministrazione della dose, riducendo gli effetti collaterali e migliorando in questo modo la qualità di vita dei pazienti.

Nell'ambito della somministrazione a fasci esterni attraverso acceleratori lineari LINAC un importante traguardo è stato raggiunto con l'introduzione della radioterapia guidata da immagini (IGRT). Essa si basa sull'integrazione di una fase di imaging pre erogazione che verifichi il corretto posizionamento dei campi di trattamento rispetto al tumore. Questa tecnica non permette però di controllare il movimento del paziente durante la somministrazione, inoltre essa porta ad un aumento della dose totale somministrata al paziente.

La Surface Guided Radiation Therapy (SGRT) è una tecnica in grado di compensare gli svantaggi della IGRT. La SGRT utilizza sistemi ottici tridimensionali per ricostruire la superficie del paziente e monitorarne in tempo reale i movimenti. Attraverso l'utilizzo di algoritmi ICP, i sistemi SGRT comparano la superficie del paziente con una superficie di riferimento e forniscono la trasformazione necessaria per allinearle in modo tale da garantire un posizionamento altamente riproducibile. Il vantaggio principale di questa tecnica consiste nella completa assenza di radiazioni ionizzanti e quindi nella possibilità di monitorare la posizione del paziente senza costi per la sua salute.

La radioterapia dei distretti toracici e addominali presenta sfide significative legate al movimento indotto dal respiro. I tumori che si sviluppano in questi distretti possono infatti spostarsi di diversi millimetri o centimetri durante il ciclo respiratorio. Questo movimento può compromettere la precisione del trattamento aumentando inutilmente la dose assorbita dai tessuti sani circostanti.

Con la CT 3D si ottiene una rappresentazione statica dell'anatomia del paziente che non fornisce le informazioni necessarie per studiare il movimento del tumore. L'utilizzo della CT standard può quindi condurre a un errato contornamento del tumore con il rischio di mancata copertura tumorale o di irradiazione non necessaria dei tessuti sani. Per rispondere a questi limiti è stata sviluppata una tomografia computerizzata a quattro dimensioni (4DCT) in grado di ricostruire una serie di volumi che descrivono l'evoluzione temporale dell'anatomia durante il ciclo respira-

torio. Questa tecnica di imaging consente quindi di quantificare il movimento del tumore e pianificare il trattamento in base a esso. Nonostante i vantaggi appena descritti la 4DCT presenta importanti limitazioni come una significativa sensibilità alla regolarità del pattern respiratorio e una dose erogata maggiore rispetto alla CT convenzionale.

La 4DCT deve essere affiancata e supportata da un sistema in grado di rilevare il pattern respiratorio del paziente. Tra questi sistemi quelli SGRT sono in grado di registrare i movimenti della superficie del paziente dovuti a respirazione con accuratezza submillimetrica senza l'utilizzo di dispositivi fisici che possano interferire con i dispositivi di immobilizzazione e con l'acquisizione dell'immagine. Lo studio congiunto di queste tecniche permette di ridurre i margini di sicurezza e limitare la dose ai tessuti sani aumentando l'efficacia e la sicurezza del trattamento.

Lo scopo di questa tesi è fornire un'analisi dettagliata delle tecniche 4DCT e SGRT nella gestione del movimento respiratorio, con particolare attenzione sui vantaggi e le limitazioni che conseguono dal loro utilizzo. Nell'ultimo capitolo sono inoltre stati descritti e confrontati i sistemi SGRT attualmente disponibili in mercato.

La tesi è stata organizzata nel seguente modo :

- Nel **Capitolo 1** vengono fornite le basi fisiche sull'interazione radiazione materia e sul concetto di dosimetria per la comprensione del funzionamento base della radioterapia. È stata inoltre fatta una breve introduzione alla radioterapia, all'utilizzo del LINAC e alla IGRT.
- Nel **Capitolo 2** viene descritto il funzionamento della SGRT e il suo utilizzo nella gestione del respiro.
- Nel **Capitolo 3** viene introdotta la 4DCT con focus sulle modalità di scansione, la ricostruzione delle immagini e l'impatto sulla dose da imaging. Nello stesso capitolo sono descritte le tecniche radioterapiche di free breathing, gating respiratorio e breath hold.
- Nel **Capitolo 4** vengono descritti la configurazione, il workflow e i controlli di qualità dei seguenti sistemi SGRT: Sentinel™ e Catalyst™ dell'azienda C-RAD, IDENTIFY di Varian e SimRT e AlignRT di VisionRT. A fine capitolo è presente una tabella di confronto tra le specifiche di questi sistemi.



# Capitolo 1

## Basi fisiche della tecnica radioterapica e introduzione alla Radioterapia

### 1.1 Interazione radiazione materia

Le radiazioni ionizzanti sono radiazioni che trasportano un'energia tale da consentire la ionizzazione degli atomi della materia attraverso cui passano. Come energia limite oltre cui si può parlare di radiazione ionizzante si ha quella di ionizzazione dell'atomo di idrogeno corrispondente a 13.6 eV. Le radiazioni possono essere classificate come direttamente ionizzanti o indirettamente ionizzanti. Le radiazioni direttamente ionizzanti sono composte da particelle cariche che, nello scontro particella e materia, sono in grado di strappare direttamente gli elettroni dagli atomi del mezzo tramite forza coulombiana. Le particelle prive di carica elettrica costituiscono radiazioni indirettamente ionizzanti che, nell'interazione con la materia, rilasciano elettroni o protoni in grado a loro volta di ionizzare la materia. [35]

#### 1.1.1 Interazione radiazione elettromagnetica materia

I fotoni sono bosoni privi di massa che trasportano energia elettromagnetica. Essendo privi di carica elettrica sono particelle che ionizzano indirettamente la materia. In base alla quantità di energia trasportata dai fotoni si verificano interazioni fotone materia di diverso tipo. È importante specificare che, come mostrato in Fig. 1.1, la probabilità che si verifichi un effetto rispetto ad un altro non varia solo in base all'energia ma anche in base al numero atomico degli atomi attraversati dalla radiazione. In questo paragrafo per gli intervalli di energia è stato considerato come mezzo attraversato l'acqua, approssimazione ragionevole in quanto essa è la principale componente dei tessuti molli del nostro corpo.

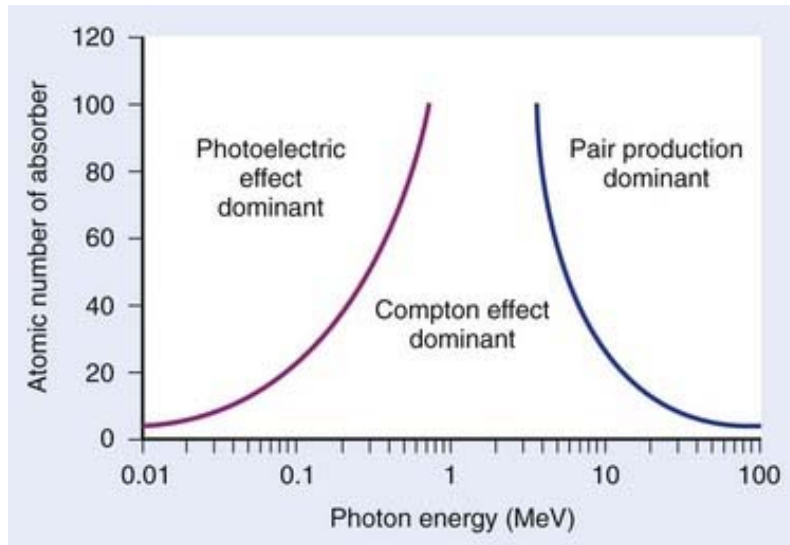


Figura 1.1: Importanza relativa dell'effetto fotoelettrico, scattering compton e produzione di coppie in dipendenza dal numero atomico della materia irradiata. [24]

A basse energie i fotoni interagiscono con la materia tramite scattering coerente (predominante a  $< 10$  keV) e effetto fotoelettrico (predominante a 10-26 keV). Lo scattering coerente (Fig. 1.2) consiste nell'assorbimento del fotone da parte di un elettrone legato ad un atomo del mezzo attraversato. In seguito all'assorbimento, l'elettrone inizia a oscillare e, una volta stabilizzato, riemette l'energia assorbita tramite un fotone che ha la stessa energia del precedente ma una direzione di emissione diversa.

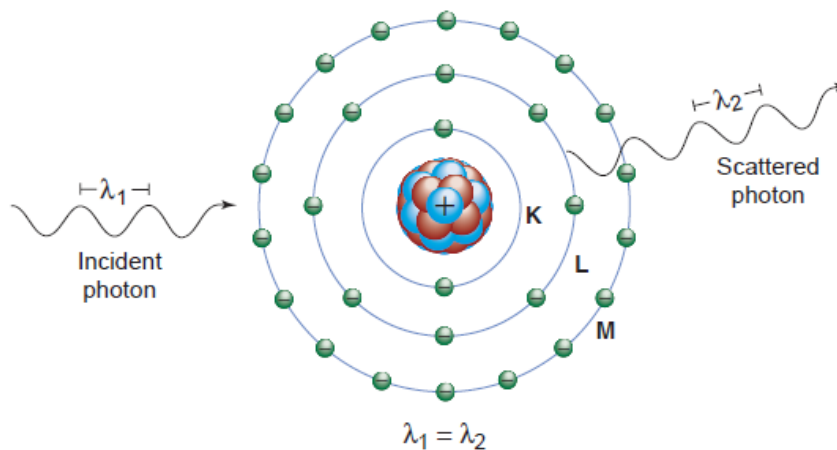


Figura 1.2: Rappresentazione dello scattering coerente, l'immagine mostra un fotone incidente con lunghezza d'onda  $\lambda_1$  che interagisce con un atomo e un fotone emesso con lunghezza d'onda  $\lambda_2 = \lambda_1$  ma direzione diversa. [19]

Si verifica invece effetto fotoelettrico (Fig. 1.3) quando il fotone assorbito dall'elettrone ha energia sufficiente per liberarlo dall'atomo. A livello probabilistico gli elettroni interessati sono principalmente quelli situati nelle shell più vicine al nucleo. In seguito all'interazione si crea una lacuna nella shell interessata che pone

l'atomo in uno stato di instabilità. Tramite la transizione degli elettroni dalle shell più esterne, l'atomo può ripristinare lo stato fondamentale. Durante la transizione ogni elettrone perde energia sotto forma di raggi X. Può accadere che quest'energia venga assorbita da un elettrone circostante provocandone la liberazione dall'atomo; questi elettroni vengono chiamati Auger.

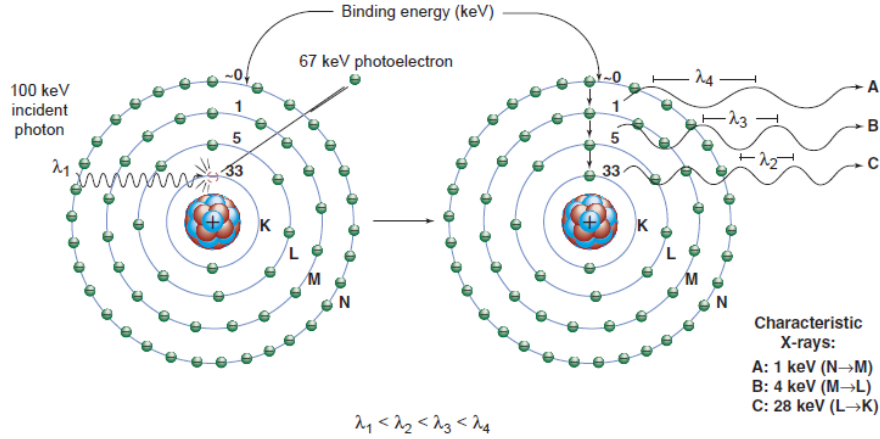


Figura 1.3: Rappresentazione dell'effetto fotoelettrico, sulla destra un fotone a 100keV viene assorbito da un elettrone, della shell K di un atomo, che si libera con un'energia cinetica di 67 keV. Sulla destra la lacuna creata nella shell K viene riempita da un elettrone della shell L con conseguente emissione di raggi-X a 28 keV. Questa cascata di elettroni continua fino al raggiungimento della lacuna alla shell più esterna con conseguente emissione di ulteriori raggi-X a 4keV e 1keV. [19]

Nel range di energie utilizzate in radioterapia (26 keV - 24 MeV) l'interazione che principalmente si verifica è quella dello scattering Compton (Fig. 1.4). Si tratta di un urto elastico tra un fotone e un elettrone atomico in cui il fotone incidente cede parte della sua energia all'elettrone, questo viene liberato dal suo orbitale con un angolo tra 0° e 90° rispetto alla direzione iniziale del fotone. Dopo l'urto anche il fotone viene deviato di un angolo  $\theta$  e la sua lunghezza d'onda è maggiore rispetto a quella antecedente all'urto secondo l'espressione:

$$\lambda_f - \lambda_i = \frac{h}{m_e c} (1 - \cos \theta)$$

dove  $\lambda_f$  e  $\lambda_i$  sono rispettivamente la lunghezza d'onda del fotone dopo e prima dell'urto,  $h$  è la costante di Plank,  $m_e$  è la massa dell'elettrone e  $c$  la velocità della luce. Da questa espressione si può vedere come se  $\theta = 0$  il fotone non cambia lunghezza d'onda e quindi non cede energia all'elettrone mentre se  $\theta = 180^\circ$  abbiamo il massimo aumento possibile della lunghezza d'onda del fotone.

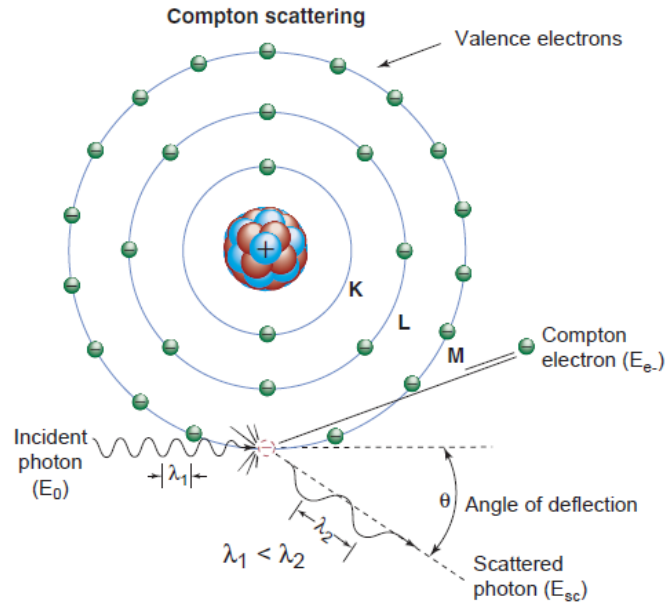


Figura 1.4: Rappresentazione dello scattering Compton. L'immagine mostra l'interazione tra un fotone incidente, di lunghezza d'onda  $\lambda_1$ , e un elettrone di valenza risultante con l'emissione dello stesso elettrone (Compton electron  $E_{e-}$ ) e di un fotone di lunghezza d'onda  $\lambda_2 > \lambda_1$ , quest'ultimo ad un angolo  $\theta$  rispetto alla traiettoria del fotone incidente. [19]

A energie più alte ( $>10$  MeV) il fotone incidente interagendo con il campo elettromagnetico dell'atomo può essere trasformato in una coppia elettrone positrone (Fig. 1.5). perché ciò avvenga il fotone deve avere un'energia superiore a 1,02 MeV, questa energia di soglia è data dalla conservazione dell'energia, per avere un elettrone e un positrone di massa a riposo 0,511 MeV l'energia iniziale deve essere come minimo uguale alla somma delle due masse a riposo. L'energia in eccesso oltre i 1,02 MeV viene spartita tra elettrone e positrone come energia cinetica. Mentre l'elettrone rimane libero di muoversi il positrone può andare ad annichilirsi con un altro elettrone liberando due fotoni in direzione opposta ognuno a 0,511 MeV. La produzione di coppie aumenta la radiazione diffusa al di fuori del campo, questo non è desiderabile in ambito radioterapico dove si vuole, il più possibile, contenere la dose ai tessuti tumorali, e non ai vicini tessuti sani, con margini precisi. [6]

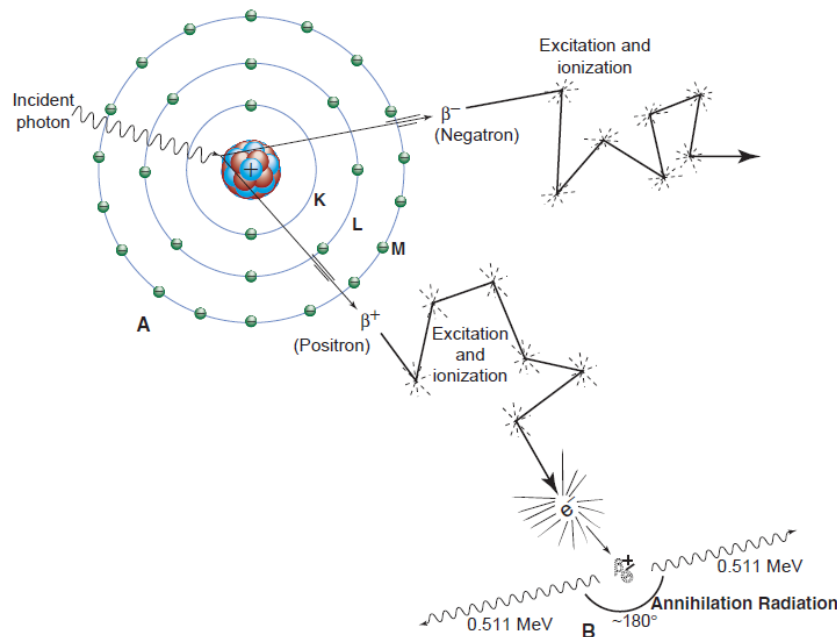


Figura 1.5: Rappresentazione della produzione di coppie. L'immagine mostra in alto la produzione della coppia positrone elettrone dovuta all'interazione tra un fotone incidente e il nucleo di un atomo e in basso l'annichilimento del positrone con un elettrone da cui vengono prodotti due fotoni a 511keV. [19]

### 1.1.2 Interazione radiazione corpuscolare materia

Le radiazioni corpuscolari possono essere composte da elettroni, protoni, neutroni o nuclei pesanti come le particelle  $\alpha$ . A differenza dei fotoni per le particelle massive si può parlare di un range finito, ovvero la massima distanza che possono attraversare in un mezzo prima di fermarsi. Il range non è da confondersi con il concetto di cammino, la prima lunghezza è calcolata come la distanza in linea retta tra la posizione iniziale e quella finale mentre la seconda è la lunghezza effettiva percorsa dalla particella, essa può essere più lunga del range per via delle deviazioni dovute alle interazioni con il mezzo.

L'interazione radiazione corpuscolare materia è definita da due tipi di collisioni che possono avvenire tra le particelle libere e quelle contenute negli atomi del mezzo: urto elastico, in cui l'energia cinetica e il momento totale si conservano e l'energia è ripartita tra particella e mezzo; urto anelastico, in cui a differenza della quantità di moto, che si conserva, l'energia cinetica non si conserva, la particella trasferisce energia al mezzo e rallenta.

Le particelle possono essere cariche o neutre e leggere o pesanti. Come già detto in precedenza dalla presenza di carica dipende il tipo di ionizzazione della radiazione mentre dalla massa della particella dipende la lunghezza del cammino. Per particelle leggere il cammino sarà molto più lungo del range, mentre per particelle pesanti queste grandezze saranno molto simili.

Prima di andare a vedere come si comportano le singole particelle cariche introduciamo alcune grandezze fisiche proprie delle interazioni tra particelle cariche e

materia utili in radioterapia:

- Ionizzazione specifica: indica il numero di coppie di ioni prodotte per unità di cammino percorso, è indirettamente proporzionale all'energia della particella, questo perché più è energetica la particella più si muove velocemente nel mezzo e meno tempo ha a disposizione per interagire con esso.
- Linear Energy Transfer (LET): quantità di energia depositata localmente dalla particella nel mezzo per unità di cammino percorso. Questa grandezza è direttamente proporzionale al quadrato della carica della particella  $Q^2$  e alla densità del mezzo  $\rho$  e inversamente proporzionale alla velocità al quadrato della particella  $V^2$  e al numero atomico degli atomi del mezzo  $Z$ .
- Stopping power: quantità di energia persa dalla particella per unità di cammino percorso. Questa grandezza include due componenti  $S_c$  e  $S_r$ , la prima è dovuta alla collisione con il mezzo che contribuisce alla dose depositata sui tessuti e la seconda a processi radioattivi come il Bremsstrahlung.

[6]

## Elettroni

Gli elettroni incidenti possono collidere con gli elettroni atomici del mezzo o con i nuclei. Quando gli elettroni incidenti collidono con gli elettroni atomici possono fornire abbastanza energia da liberare gli elettroni target (urto elastico) e formare coppie di ioni, gli elettroni liberati in questo processo possono andare a ionizzare altri atomi. Se l'energia fornita dagli elettroni incidenti non è sufficiente da rompere il legame con il nucleo (urto anelastico) l'elettrone target eccitato rimane vincolato al suo atomo e può rilasciare l'energia in eccesso sotto forma di raggi X.

Anche nell'interazione con un nucleo si può avere un urto anelastico o elastico. Nel primo caso l'elettrone avvicinandosi al target rallenta fino a cambiare direzione e questa perdita di energia causa l'emissione di raggi X detti di Bremsstrahlung. Nel secondo caso essendo l'elettrone molto più leggero del nucleo non c'è un vero e proprio trasferimento di energia, l'elettrone subisce scattering e cambia direzione. [6]

## Particelle cariche pesanti

Al passaggio di particelle cariche pesanti nel mezzo la loro carica positiva attrae gli elettroni atomici del mezzo, alcuni vengono solo eccitati mentre altri ricevono abbastanza energia da essere strappati dalla propria orbita. Questo processo rallenta la particella pesante che, quando arriva ad un'energia di 0,01 MeV, può interagire con un nucleo, il risultato di questa interazione è dato da varie reazioni nucleari che producono terze particelle. Il picco di energia rilasciata dalla particella in quest'ultima fase è chiamato Bragg peak. [6]

## Neutroni

Il neutrone essendo particella non carica non ionizza direttamente la materia. Ad alte velocità esso urta elasticamente i nuclei di idrogeno (protoni) spezzando il legame con l'elettrone e formando coppie di ioni. Il neutrone interagisce principalmente

con i nuclei di idrogeno per via della loro massa simile. Raramente i neutroni possono urtare anelasticamente altri nucleoni, quando ciò accade dal loro rallentamento vengono emessi raggi gamma.

Quando il neutrone possiede un'energia che supera i 7 MeV può avvenire un fenomeno chiamato spallazione nucleare in cui il neutrone urta nuclei massicci e li divide in particelle pesanti cariche che possono ionizzare la materia circostante.

Una volta che i neutroni rallentano possono interagire con nuclei più pesanti, queste interazioni possono essere di tre tipi: cattura radiativa, trasmutazione e fissione. Durante la cattura radiativa il neutrone viene catturato dal nucleo con cui interagisce, durante la trasmutazione, a seguito della cattura, il nucleo rilascia un protone o una particella cambiando il suo numero atomico e di conseguenza le sue proprietà chimiche. La fissione avviene quando il neutrone lento incontra nuclei di uranio o plutonio. [6]

## 1.2 Dosimetria

La dosimetria è la disciplina che si occupa di definire e quantificare le grandezze che descrivono l'interazione delle radiazioni ionizzanti con i mezzi che esse attraversano. [35]

Prima di introdurre queste grandezze è importante ricordare che la quantità di energia che le radiazioni possono perdere in un determinato evento di interazione con un atomo del mezzo è casuale, risulta quindi evidente come questa non sia una grandezza conveniente per le esigenze pratiche della dosimetria. La scelta deve ricadere su grandezze non stocastiche che siano correlate ai valori medi delle grandezze stocastiche di interesse.

Le grandezze dosimetriche di base sono la dose assorbita, il kerma e l'esposizione. Essendo la dose assorbita la grandezza di maggior interesse, il kerma e l'esposizione sono utili in quanto consentono di ricavarla qualora fosse complicato calcolarla direttamente. In ambito radioterapico le grandezze dosimetriche di interesse sono la dose assorbita e il kerma in quanto l'esposizione è unicamente definita per l'aria come mezzo di interazione. In questa tesi pertanto verranno illustrate solo le prime due grandezze citate. [22]

### 1.2.1 Dose assorbita

Prima di poter definire la dose assorbita è utile introdurre i concetti di deposito di energia e di energia depositata. Per una radiazione ionizzante che interagisce con la materia che attraversa si definisce deposito di energia di una singola interazione  $i$  la grandezza:

$$\epsilon_i = \epsilon_{in} - \epsilon_{ex} + Q$$

dove  $\epsilon_{in}$  è l'energia della particella incidente,  $\epsilon_{ex}$  è la somma delle energie delle particelle ionizzanti emergenti dall'interazione e  $Q$  è la variazione dell'energia a riposo del nucleo e delle particelle coinvolte.

Si può ora definire l'energia depositata  $\epsilon$  in un volume  $V$  come la sommatoria di tutti i depositi  $\epsilon_i$  di energia che hanno luogo nel volume interessato:

$$\epsilon = \sum_i \epsilon_i$$

È importante ricordare che, come già detto in precedenza, la grandezza  $\epsilon$  è di natura stocastica così come la grandezza  $z = \frac{\epsilon}{m}$  detta energia specifica. Pertanto alla base della definizione di dose assorbita si trovano i valori medi di queste grandezze  $\bar{\epsilon}$  e  $\bar{z} = \frac{\bar{\epsilon}}{m}$ .

La dose assorbita  $D$  in un punto P del mezzo attraversato da una radiazione ionizzante è definita come:

$$D = \lim_{m \rightarrow 0} \bar{z} = \lim_{m \rightarrow 0} \frac{\bar{\epsilon}}{m} = \frac{d\bar{\epsilon}}{dm}$$

ovvero l'energia specifica media depositata nell'elemento infinitesimo di massa  $dm$  posto nel punto P. L'unità di misura è il gray  $Gy$  che corrisponde a

$$1Gy = 1 \frac{J}{kg}$$

[22]

## 1.2.2 Kerma

Il kerma  $K$  (kinetic energy released per mass) è una grandezza che viene introdotta per facilitare il calcolo della dose assorbita nel caso di radiazioni indirettamente ionizzanti. Essa fornisce la quantità di energia trasferita dalla radiazione indirettamente ionizzante alle particelle cariche secondarie, ed è definita come:

$$K = \frac{dE_{tr}}{dm}$$

dove  $dE_{tr}$  è la somma delle energie cinetiche di tutte le particelle cariche libere nella massa  $dm$  in seguito all'interazione radiazione indirettamente ionizzante materia. L'unità di misura è il  $Gy$ .

Il kerma si può esprimere in funzione delle grandezze di campo della radiazione e del coefficiente di trasferimento di energia  $\mu_{tr}$  tramite l'espressione:

$$K(P, E) = \Psi(P, E) \left( \frac{\mu_{tr}}{\rho} \right)$$

dove  $\Psi(P, E)$  è il flusso di energia nel punto P e  $\frac{\mu_{tr}}{\rho}$  è il coefficiente di trasferimento di energia massico.

Dal momento che le particelle cariche secondarie perdono la loro energia attraverso processi di natura diversa, ovvero ionizzazione e eccitazione degli atomi con cui interagiscono e processi radiativi come il bremsstrahlung, è possibile scrivere il kerma come la somma di due termini:

$$K = K_{col} + K_{rad}$$

dove  $K_{col}$  è il termine relativo all'energia cinetica non spesa in processi radiativi ed è chiamato kerma per collisione e  $K_{rad}$  è il termine che corrisponde all'energia spesa in processi radiativi ed è chiamato kerma per irraggiamento. Tramite la relazione



tra il coefficiente di trasferimento di energia massico e il coefficiente di assorbimento di energia massico:

$$\frac{\mu_{tr}}{\rho}(1 - g) = \frac{\mu_{en}}{\rho}$$

è possibile ricavare la relazione tra  $K_{rad}$  e  $K_{col}$

$$\frac{K_{col}}{K_{col} + K_{rad}} = \frac{K_{col}}{K} = 1 - g$$

dove  $g$  è la frazione di energia persa nei processi radiativi. [22]

### 1.2.3 Equivalente di dose

Gli effetti biologici dovuti all'interazione tra le radiazioni ionizzanti e i tessuti con cui esse interagiscono non dipendono unicamente dalla quantità di dose assorbita ma anche dal tipo e dall'energia delle radiazioni interessate nel processo. A parità di energia depositata gli effetti biologici saranno più o meno gravi in base alla efficacia biologica relativa (EBR) delle radiazioni incidenti. La EBR è una grandezza definita come il rapporto tra la dose di una radiazione di riferimento necessaria per produrre una certa quantità di danno biologico e la dose della radiazione presa in esame necessaria per produrre la stessa quantità di danno biologico. Dal grafico in Fig. 1.6, che mostra le curve di sopravvivenza delle cellule dei tessuti irraggiati, è immediato vedere come a parità di danno biologico, indicato dalla percentuale di cellule sopravvissute, la dose assorbita per raggiungere quel risultato sia diversa in base alla tipologia di radiazione in esame.

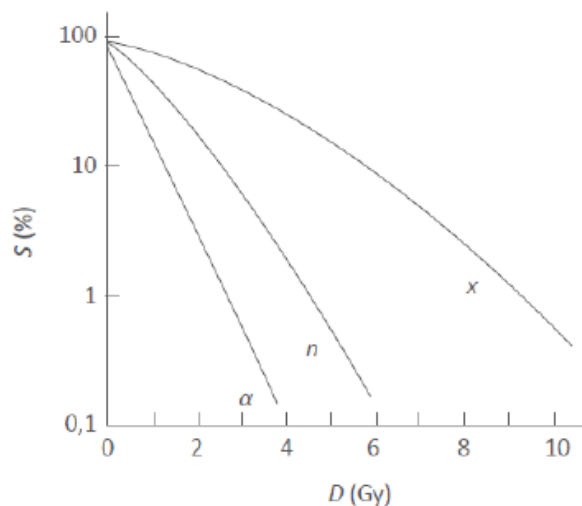


Figura 1.6: In questo grafico sono mostrate le curve di sopravvivenza di cellule biologiche esposte a raggi X da 250 keV (x), a neutroni da 15 MeV (n) e a particelle alfa da 4 MeV (α). È immediato notare come a parità di dose assorbita la percentuale di cellule sopravvissute varia sensibilmente a seconda del tipo di irraggiamento. [22]

In quanto la dose assorbita non basta come informazione per definire univocamente il rischio biologico viene introdotto l'equivalente di dose  $H$ , una grandezza

che tiene conto sia della dose assorbita che della efficacia biologica della radiazione. Essa è definita come:

$$H = D\omega_r$$

dove  $D$  è la dose assorbita e  $\omega_r$  è il fattore di ponderazione della radiazione. L'unità di misura, essendo  $\omega_r$  adimensionale, è  $Jkg^{-1}$  la stessa della dose assorbita, nel caso dell'equivalente di dose il nome assegnato dal SI a questa unità di misura è il Sievert  $Sv$ . [22]

### 1.2.4 Relazione tra dose assorbita e kerma

Nel grafico in Fig. 1.7 sono mostrate le curve del kerma e della dose assorbita di una stessa radiazione. Come si vede esiste una regione chiamata di build-up in cui le due grandezze sono diverse ( $K > D$ ) e una regione oltre una distanza soglia in cui esse possono considerarsi in relazione diretta. Per poter calcolare indirettamente la dose assorbita si può limitare la misura a quest'ultima regione in cui si verifica la cosiddetta condizione di equilibrio di particelle cariche. Questa condizione si verifica quando l'energia radiante entrante nel volume di interesse, dovuta a ionizzazioni prodotte all'esterno, è uguale a quella uscente, dovuta a ionizzazioni avvenute all'interno. In questa condizione si può definire la relazione tra dose assorbita e kerma come:

$$D \approx K(1 - g) = K_{col}$$

[35]

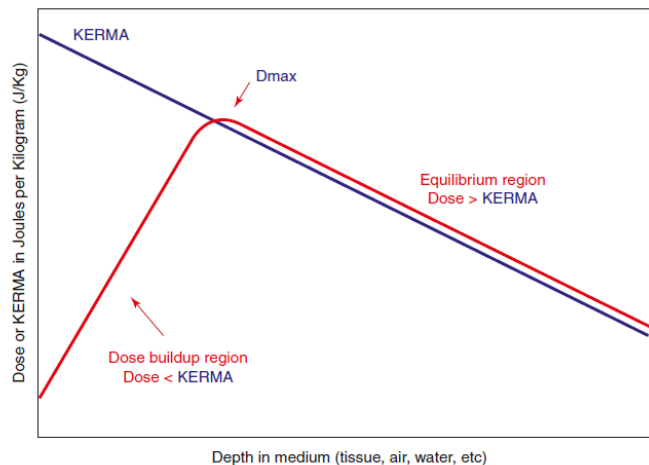


Figura 1.7: In questo grafico viene mostrato come la dose e il kerma variano all'aumentare della profondità del mezzo. Dopo una certa profondità le due grandezze hanno un andamento uguale ma la dose risulta sempre di poco maggiore rispetto al kerma. [6]

## 1.3 Radioterapia

La radioterapia è una pratica medica che utilizza le radiazioni ionizzanti ad alta energia per uccidere le cellule tumorali e arrestarne la proliferazione. Per descrivere come questo accade è utile dividere in fasi la cronologia degli eventi biologici che avvengono in seguito alla irradiazione:

- Fase fisica: in questa fase la radiazione ionizzante interagisce con la materia provocando processi di eccitazione e ionizzazione, che sono già stati ampiamente discussi nel paragrafo 1.1. Questa fase ha una durata media molto breve di circa  $10^{-16} - 10^{-8}s$ .
- Fase chimica: in questa fase si formano i radicali liberi e il perossido di azoto che danneggiano la cellula. Questo avviene in un periodo di tempo che va dai  $10^{-9}s$  ai  $10^4s$ .
- Fase biologica: è la fase durante la quale le cellule provano a riparare i danni subiti e in caso di insuccesso muoiono o non sono più in grado di moltiplicarsi. La durata di questa fase è molto più estesa rispetto alle precedenti, si parla di giorni, mesi e anni.
- Fase clinica: fase durante la quale si possono manifestare conseguenze cliniche a carico dell'organismo in seguito alla terapia. Anche questa fase ha una durata molto prolungata che può andare da giorni a decenni. [2]

Il danneggiamento della cellula può avvenire in modo diretto o indiretto. La cellula viene danneggiata direttamente quando la radiazione rompe i legami nel DNA, la rottura di un singolo filamento (Single Strand Break, SSB) può essere generalmente riparata mentre la rottura di entrambi i filamenti (Double Strand Break, DSB) costituisce un danno irreparabile nel codice genetico della cellula. Si parla invece di danneggiamento indiretto della cellula quando la radiazione non danneggia il DNA ma in seguito alla ionizzazione delle molecole d'acqua produce radicali liberi  $H\bullet$  e  $OH\bullet$ , quest'ultimo reagendo con un altro radicale libero  $OH\bullet$  forma il perossido di idrogeno  $H_2O_2$  che in sovradosaggio può danneggiare la cellula. Questa tipologia di danneggiamento è la più influente in quanto nel nostro organismo c'è abbondanza d'acqua che può essere ionizzata. [33]

Nel caso di radiazioni a basso LET un fattore che aumenta la radiosensibilità delle cellule è la presenza di ossigeno. La spiegazione radiobiologica di questo effetto, detto effetto ossigeno, è l'ipotesi di fissazione dell'ossigeno (Oxygen Fixation Hypothesis, OFH) secondo la quale la riparazione dei danni al DNA dovuti ai radicali liberi diventa più difficile o impossibile quando il danno è prodotto dal risultato della reazione tra un radicale libero e una molecola di ossigeno  $O_2$ , in questo caso si dice che il danno al DNA viene "fissato" dalla presenza dell'ossigeno. Il risultato di questo effetto è che i tumori ben ossigenati rispondono meglio alla radioterapia, rispetto a quelli in ipossia, di un fattore compreso tra 2,5 e 3. Questo fattore è noto come rapporto di potenziamento dell'ossigeno (Oxygen Enhancement Ratio, OER) e corrisponde al rapporto tra la dose in condizione di ipossia e la dose in presenza di ossigeno necessarie per raggiungere lo stesso effetto biologico. [13] In Fig. 1.8 si

può vedere come l'effetto ossigeno sia meno influente per le radiazioni ad alto LET. Questa differenza di comportamento rispetto alle radiazioni a basso LET è dovuta al fatto che le prime producono molto più danno diretto al DNA rispetto alle seconde, queste lesioni sono gravi e irreparabili anche senza la presenza dell'ossigeno.

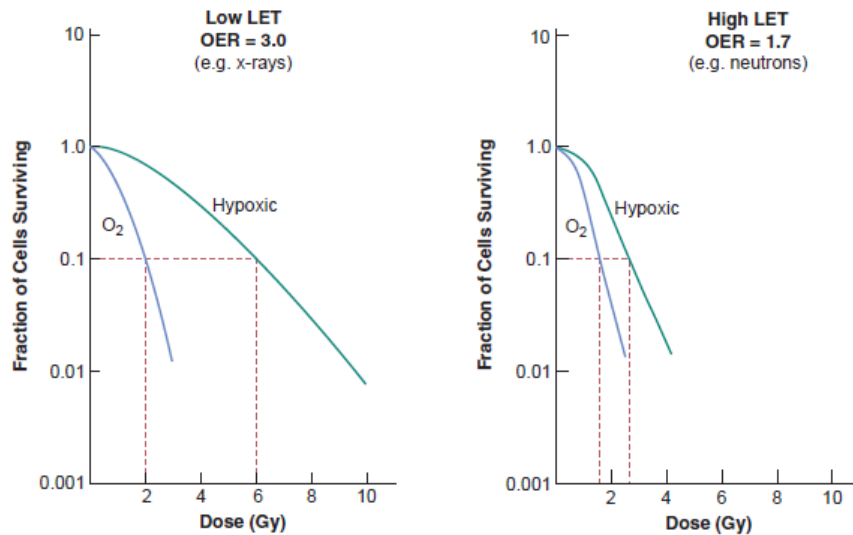


Figura 1.8: A sinistra le curve di sopravvivenza in blu di cellule bene ossigenata e in verde di cellule in ipossia per radiazioni a basso LET. A destra le curve di sopravvivenza in blu di cellule bene ossigenata e in verde di cellule in ipossia per radiazioni ad alto LET. [19]

### 1.3.1 Frazionamento della dose

Nella trattazione finora sviluppata si è parlato di danno e morte cellulare indipendentemente dal fatto che queste fossero sane o tumorali. Quando si irradiano dei tessuti per eliminare le cellule tumorali è inevitabile che parte della dose depositata danneggi anche le cellule sane dei tessuti adiacenti al tumore. L'obiettivo della radioterapia è quindi quello di massimizzare il danno alle cellule tumorali minimizzando quello ai tessuti sani e ciò è possibile grazie alla loro differente radiosensibilità. Le cellule sane hanno infatti sistemi di riparazione dei danni molto più efficienti rispetto a quelle tumorali, inoltre quest'ultime si trovano, per via del loro alto livello di proliferazione, principalmente nella fase di mitosi, che è la fase più radiosensibile del ciclo cellulare. Per sfruttare queste differenze la radioterapia si avvale della tecnica di frazionamento della dose che, come mostrato in Fig. 1.9, permette di creare un divario tra la percentuale di cellule sane sopravvissute rispetto a quelle tumorali.

Il frazionamento della dose è una tecnica attraverso la quale la dose totale che deve essere somministrata al paziente viene divisa in sedute distanti nel tempo, in modo tale da permettere ai tessuti sani di riparare i danni prima della somministrazione successiva. Oltre alla riparazione i fenomeni radiobiologici che si verificano durante il frazionamento sono il ripopolamento, la ridistribuzione e la riossigenazione. Il ripopolamento è un fenomeno che accade in quanto le cellule irradiate possono

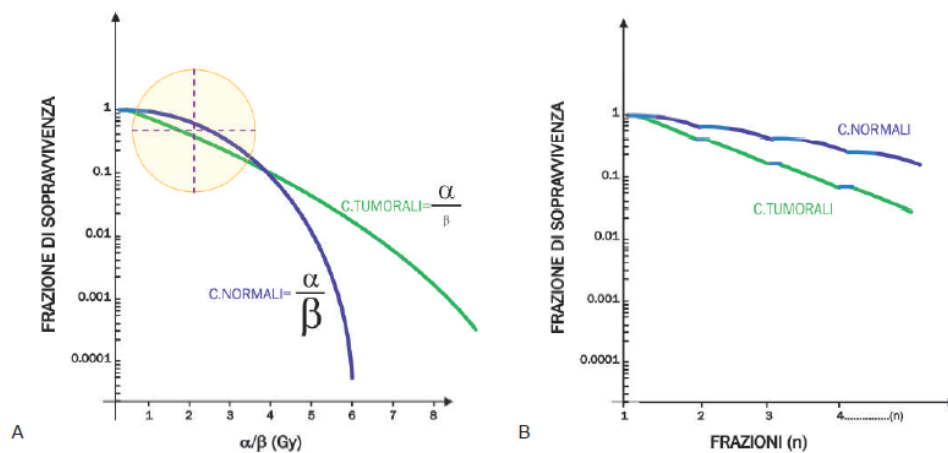


Figura 1.9: Il grafico a sinistra mostra la finestra di opportunità da sfruttare in radioterapia, quando, per via della capacità maggiore delle cellule tumorali a riparare i danni, la curva di sopravvivenza delle cellule sane è sopra alla curva delle cellule tumorali. Nel grafico a destra viene mostrato come andando avanti con il frazionamento della dose, sfruttando la finestra di opportunità mostrata nel grafico vicino, la frazione di sopravvivenza delle cellule normali si distacca significativamente da quella delle cellule tumorali. [10]

rispondere al danno aumentando la proliferazione cellulare, ciò avviene soprattutto nei tessuti ad elevata cinetica proliferativa. Verso la fine del trattamento il ripopolamento tumorale è più significativo, risulta quindi evidente come un eccessivo frazionamento della dose possa ridurre l'efficacia della terapia. La ridistribuzione è un fenomeno per cui in seguito alla somministrazione del trattamento le cellule tumorali sopravvissute si spostano nella fase di mitosi per compensare la perdita di massa tumorale, diventando quindi più radiosensibili alla dose successiva. Come già detto in precedenza i tumori male ossigenati sono meno radiosensibili, il frazionamento della dose permette però di aggirare questo problema grazie alla riossigenazione. Una prima somministrazione di radiazioni causa infatti la morte delle cellule più ossigenate del tumore, con la riduzione del volume tumorale i vasi sanguigni riescono a riossigenare le cellule in ipossia che diventano più radiosensibili alla dose successiva. [2]

### 1.3.2 Radioterapia con LINAC

Per somministrare radiazioni ionizzanti al tumore esistono due approcci principali: la brachiterapia e la radioterapia a fasci esterni. La brachiterapia è una tecnica di radioterapia interna nella quale la sorgente viene posizionata all'interno del paziente molto vicino alla zona tumorale. Nella radioterapia a fasci esterni la radiazione viene invece diretta verso la zona tumorale da un macchinario chiamato acceleratore lineare (LINAC dall'inglese LINear ACcelerator). I LINAC utilizzati in ambito clinico sono macchinari con design compatto ed efficiente in grado di generare sia terapie a elettroni che a raggi X con un intervallo di energie dai 4 ai 25 MeV. [15]

Un acceleratore clinico è composto da vari sottosistemi collegati: il cannone elettrico, la guida d'onda, la sorgente a microonde, il sistema di focalizzazione e la testa di trattamento. Il cannone elettrico produce gli elettroni e li inietta in impulsi nella guida d'onda, durante il tragitto nella guida essi ricevono energia dalle microonde generate da una valvola magnetron. In acceleratori più potenti, in sostituzione alla valvola magnetron, come sorgente di microonde può essere utilizzato un klystron. La emissione tramite impulsi è dovuta a limiti termici e strutturali delle sorgenti di microonde. Gli elettroni accelerati tendono a divergere, questo fenomeno può essere limitato e il fascio rifocalizzato sul suo percorso rettilineo da campi magnetici coassiali. Raggiunta la testa di trattamento, se si usa la modalità a raggi X, gli elettroni colpiscono un bersaglio producendo raggi X per *bremsstrahlung*. I raggi X vengono poi modellati da filtri e definatori del fascio e monitorati da rilevatori che misurano la dose erogata e forniscono segnali ai sistemi di sicurezza. Quando invece per il trattamento si vuole utilizzare il fascio di elettroni, esso viene estratto da una finestra e portato nella testa di trattamento dove viene diffuso per ottenere la copertura del campo desiderata. Ciò è necessario perché all'uscita della guida il fascio ha un diametro di soli pochi millimetri. Anche in questo caso la dose del fascio è monitorata per rilevare eventuali anomalie del sistema. Alcuni acceleratori sono progettati esclusivamente come generatori di raggi X, molte macchine sono però dotate di teste di trattamento in grado di gestire sia l'erogazione di raggi X che di fasci di elettroni. In questo caso il passaggio da una modalità all'altra è regolato da complessi meccanismi in grado di retrainare il bersaglio dei raggi X e il filtro e inserire i fogli per la diffusione per gli elettroni. Devono inoltre essere presenti interblocchi che verifichino che tutto sia avvenuto correttamente prima di poter erogare il trattamento a elettroni. [7] La versatilità nella possibilità di variare la terapia da raggi X a elettroni permette di adattare il trattamento al singolo caso clinico, sebbene infatti la maggior parte dei trattamenti venga eseguita con fasci di fotoni, i fasci di elettroni sono preferibili nel trattamento dei tumori superficiali, ovvero con profondità inferiore a 5 cm. La lunghezza della guida dipende dall'energia finale del fascio che si vuole raggiungere: varia da circa 30 cm per LINAC da 4-6 MeV fino a circa 150 cm per LINAC da 25 MeV.

In stanza di trattamento il LINAC è montato su un gantry: la rotazione di 360° del gantry attorno al paziente sdraiato permette all'acceleratore di trattare il tumore da più angolazioni, in modo tale da diminuire la dose assorbita dai tessuti sani. Il paziente viene posizionato in modo che il centro del tumore coincida con l'isocentro della macchina, ovvero il punto di intersezione tra l'asse di rotazione del gantry e l'asse del fascio terapeutico. In base alla lunghezza della guida d'onda e quindi all'energia che si vuole raggiungere con il fascio, il sistema può assumere due configurazioni diverse: in caso di trattamenti con fasci che arrivano a 4-6 MeV la guida d'onda è posizionata, come mostrato in Fig. 1.10 a , perpendicolarmente all'asse del gantry; in macchinari che lavorano a maggiori energie la guida è montata invece parallelamente all'asse del gantry (Fig. 1.10 b). In questo ultimo caso viene utilizzato un sistema complesso per trasportare il fascio di elettroni fino alla testa di trattamento.

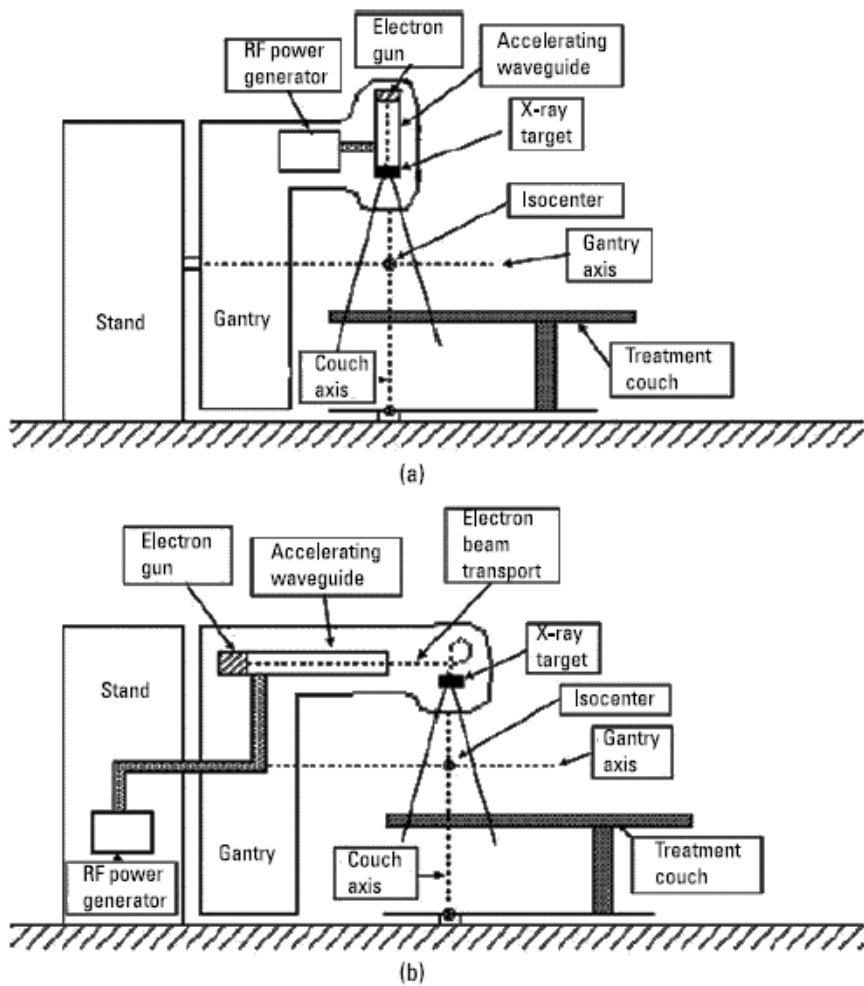


Figura 1.10: Le due configurazioni base che può assumere un LINAC montato su gantry. a) la guida d'onda è posizionata perpendicolarmente all'asse del gantry b) la guida d'onda è posizionata parallelamente all'asse del gantry. [15]

I LINAC utilizzati in ambito medico differiscono da quelli industriali perché devono soddisfare importanti requisiti per garantire le prestazioni necessarie per una corretta radioterapia. Questi requisiti sono: un tasso di dose erogata elevato, in modo tale da diminuire la durata del trattamento, migliorare la comodità del paziente ed aumentare la produttività della clinica; la stabilità dell'output, per garantire un'accurata esecuzione del piano terapeutico; la precisione del fascio per garantire con precisione millimetrica che i campi di trattamento coincidano con il volume del tumore. [15]

### 1.3.3 Image Guided Radiation Therapy (IGRT)

Come precedentemente scritto, una delle pratiche più utilizzate in radioterapia è il frazionamento, la dose viene erogata in una serie di sedute distribuite nell'arco temporale di alcune settimane. Durante questo lasso di tempo, il corpo del paziente può cambiare aumentando o diminuendo di peso, e ciò può portare ad un movi-

mento del tumore rispetto alla posizione acquisita durante la fase di simulazione. Inoltre, posizionamenti diversi del paziente da una seduta all'altra, e possibili movimenti durante l'erogazione della dose, possono compromettere l'accuratezza del trattamento. L'IGRT, insieme ad altre tecniche, può essere utilizzata per far fronte a queste problematiche. Essa si basa sull'integrazione di uno strumento di imaging nella macchina di trattamento, così da poter eseguire un'acquisizione prima di ogni seduta, verificare in questo modo che i campi di trattamento siano nella posizione corretta rispetto al tumore e, in caso di necessità, riposizionare il paziente o correggere la geometria dei fasci. [15]

Numerose sono le modalità di IGRT disponibili, la posizione del bersaglio può essere determinata da diversi metodi di localizzazione con marker o caratteristiche anatomiche. Le componenti principali di qualunque sistema IGRT sono: un sistema di acquisizione delle immagini, un insieme di immagini di riferimento acquisite durante la simulazione, un software che compari le nuove immagini con quelle di simulazione, un protocollo che definisca un metodo di correzione.

Per la correzione vengono utilizzate due strategie: online e off-line. La strategia online prevede un'analisi immediata delle immagini e un'applicazione della correzione direttamente prima di ogni sessione di trattamento. Questa strategia permette di correggere sia gli errori randomici che quelli sistematici ma come svantaggio aumenta il carico di lavoro, il tempo dedicato ad ogni seduta e la dose da imaging erogata al paziente. Questa procedura è preferibile quando il tumore si trova vicino a strutture critiche o nei trattamenti ipofrazionati (meno sedute a dosi più alte).

L'idea dietro alla strategia off-line è che l'errore sistematico sia più rilevante rispetto a quello casuale. Le immagini delle prime 3-5 frazioni vengono acquisite ed analizzate per fare una stima affidabile dell'errore sistematico medio. La correzione viene applicata dalle frazioni successive. Una versione estesa di questo protocollo prevede controlli settimanali aggiuntivi.

Risulta evidente come l'unico svantaggio dovuto all'utilizzo della tecnica IGRT sia la dose aggiuntiva da imaging. I valori indicativi sono di circa 3 mSv per CBCT (Cone Beam Computer Tomography) di testa e collo e 10 mSv per il torace; questi valori possono variare a seconda del sistema e del protocollo utilizzati. Con trenta sedute si arriva ad una dose aggiuntiva di circa 90 mSv e 300 mSv. Il rischio potenziale dovuto a questa dose aggiuntiva deve essere pesato rispetto ai benefici clinici dovuti all'utilizzo della tecnica IGRT per ogni caso clinico. [11]



## Capitolo 2

# Surface Guided Radiation Therapy (SGRT)

L'introduzione della IGRT, e quindi la possibilità di individuare la posizione del tumore tramite imaging dell'anatomia ossea e dei tessuti molli, ha permesso un allineamento accurato del paziente in sala di trattamento. Tuttavia questa tecnica non ha eliminato la necessità di un posizionamento iniziale accurato, poiché ogni miglioramento nella fase iniziale di setup riduce la necessità di ripetere acquisizioni e quindi la dose aggiuntiva da imaging dovuta alla IGRT.

La Surface Guided Radiation Therapy è una tecnica che si basa sulla ricostruzione ottica della superficie del paziente. Tramite sensori ottici e algoritmi di comparazione, con essa si è in grado di produrre un'immagine 3D della superficie del paziente e rilevare gli scostamenti rispetto alla posizione di riferimento, fornendo le informazioni necessarie per correggerli prima di un eventuale imaging radiografico. La potenza di questa tecnica risiede nella completa assenza di radiazioni ionizzanti, e quindi nella possibilità di migliorare il setup del paziente e controllarne i movimenti senza costi per la sua salute. La SGRT permette inoltre un setup molto più robusto rispetto al posizionamento a tre punti, fornendo un'alternativa senza marker e tatuaggi a vantaggio del comfort e dello stato psicologico del paziente. Nonostante questi importanti vantaggi, la radioterapia guidata da superficie presenta dei limiti fondamentali, primo fra tutti l'impossibilità di visualizzare il tumore; essa si basa infatti unicamente sulla superficie come surrogato della posizione del bersaglio interno. Analizzando nell'interezza le tecniche di IGRT e SGRT risulta quindi evidente come queste non debbano essere intese come rivali ma come tecniche complementari per raggiungere un compromesso tra resa del trattamento e calcolo dei rischi del paziente. [18]

## 2.1 Tecnologie di imaging superficiale

### Proiezione di luce strutturata

Il principale metodo per la ricostruzione della superficie di un oggetto, consiste nella proiezione di luce strutturata e nell'analisi della luce riflessa catturata dalle telecamere del sistema. Un pattern ottico noto viene proiettato sulla superficie di

un oggetto tramite specchi mobili. Se questo oggetto ha una superficie planare e ortogonale alla telecamera, il pattern riflesso appare invariato rispetto a quello proiettato; se invece, come nel caso della superficie del paziente, l'oggetto è non planare o non ortogonale, il pattern risulta geometricamente distorto. Studiando questa distorsione, il sistema è in grado di determinare le coordinate tridimensionali di ogni punto e in questo modo fornire una nuvola 3D di punti che corrisponde alla superficie reale del paziente.

Il pattern proiettato può essere di due tipi: strutturato, ovvero ordinato con caratteristiche note, oppure composto da speckle pseudo casuali (Fig. 2.1). Nel primo caso si ottiene una ricostruzione molto precisa della superficie ma, se l'oggetto si muove, l'immagine di superficie può presentare corruzioni. Nel secondo caso la ricostruzione è meno accurata della prima ma più robusta ai movimenti della superficie. Per questo motivo, per l'acquisizione di superfici soggette a movimento del respiro, è preferibile usare la soluzione a speckle pseudo casuali. [18]

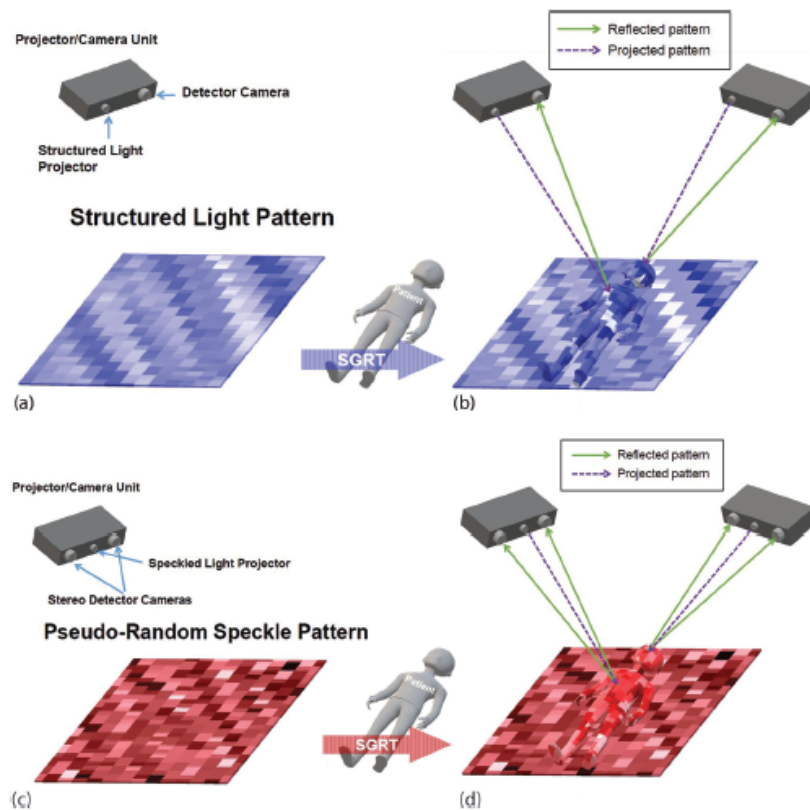


Figura 2.1: Illustrazione dell'utilizzo della luce strutturata (in alto) e del pattern a speckle pseudo casuale (in basso) in SGRT. [18]

## Algoritmo ICP

L'obiettivo principale della SGRT è quello di poter comparare la superficie in tempo reale del paziente con una di riferimento acquisita in fase di simulazione, e calcolare gli spostamenti necessari per allinearle, in modo tale da garantire un posizionamento

in stanza di trattamento uguale a quello su cui è stata pianificata la terapia. Il metodo più utilizzato per fare ciò si basa sull'algoritmo ICP, un algoritmo iterativo che segue i seguenti passaggi:

1. Seleziona i punti sulla superficie sorgente (la superficie di riferimento) e li abbina ai punti sulla superficie target (la superficie in tempo reale del paziente);
2. Stima una trasformazione rigida (combinazione di una traslazione e una rotazione) da applicare alle coppie di punti della sorgente e del target per minimizzare l'errore quadratico medio;
3. Applica questa trasformazione ai punti della sorgente;

Questo procedimento viene iterato finché l'allineamento non si stabilizza.

Sono state sviluppate varianti di questo algoritmo per migliorarne la velocità e il processo di matching tra i punti; sono inoltre state sviluppate versioni non rigide in grado di captare le deformazioni della superficie dovute ai movimenti del respiro. [18]

## 2.2 Limitazioni dei sistemi SGRT

In questa sezione vengono esposte alcune delle limitazioni tecniche e di acquisizione che possono presentarsi nell'utilizzo di sistemi SGRT. Sebbene alcune di queste limitazioni dipendano dall'hardware e non possono essere modificate, altre sono di natura intermittente e si verificano solo con casi clinici specifici. Il compito del fisico medico qualificato è quello di ridurre il più possibile le limitazioni e individuare le casistiche in cui si possono emergere quelle intermittenti. [1]

### Field of View (Fov)

Sebbene il FoV nominale sia quello garantito dalla configurazione consigliata dal produttore, è possibile scegliere posizioni alternative delle telecamere per spostarne il centro. Il FoV nominale non prende in considerazione gli effetti di occlusione della telecamera dovuti ai macchinari presenti in sala di trattamento che, in alcune situazioni cliniche, possono rendere aree della superficie del paziente nascoste alle telecamere. Anche se alcuni sistemi possono avvertire l'utente quando una parte della superficie acquisita è mancante, il fisico medico deve essere in grado di identificare questi casi e trovare una soluzione specifica. [1]

### Tonalità della pelle del paziente

La ricostruzione della superficie richiede che il pattern venga riflesso per poter essere rilevato e analizzato dalle telecamere. Nel caso di tonalità di pelle molto scure il segnale riflesso non è abbastanza forte da poter essere rilevato dal sistema e la superficie ricostruita presenta regioni mancanti. Per adattarsi alla vasta gamma di tonalità di pelle presenti in ambito clinico, gli utenti possono scegliere tra pochi preset di impostazioni forniti dal produttore o, quando il sistema lo permette, agire manualmente sui parametri delle telecamere. Se raggiunti i limiti dell'hardware il

segnale riflesso non può essere amplificato a sufficienza, il fisico medico deve adottare strategie di mitigazione che possono includere la combinazione di imaging termico con quello di superficie. [1]

### **Posizione del bersaglio**

Come già anticipato nell'introduzione di questo capitolo, affinché l'imaging di superficie possa essere una guida affidabile in radioterapia, la superficie dev'essere un buon surrogato del bersaglio interno. Il fisico medico e i team clinici devono essere formati a riconoscere i casi in cui il surrogato non è valido, per esempio situazioni cliniche in cui il movimento interno del bersaglio non è correlato al movimento della superficie o in cui la superficie ha subito cambiamenti anatomici tra una frazione e l'altra. [1]

## **2.3 Parametri di influenza sulle prestazioni del sistema**

I parametri che possono influenzare le prestazioni del sistema sono la superficie di riferimento, la regione di interesse e la soglia di beam hold. Non è possibile separare gli effetti di questi parametri, ma è importante capire come interagiscono tra loro e con il sistema per comprendere come gestire al meglio tutte le situazioni cliniche. La scelta di questi parametri non è limitata dal produttore ma affidata ai singoli centri che si devono impegnare a rivalutarli e aggiornarli periodicamente. [1]

### **Superfici di riferimento**

Le superfici di riferimento possono essere ottenute convertendo il contorno della CT di simulazione in una superficie DICOM o acquisendo una superficie con le telecamere del sistema. La scelta tra le due deve essere guidata da una comprensione dei vantaggi e svantaggi, elencati in seguito, di entrambe le possibilità.

La superficie DICOM ha il vantaggio di rappresentare la posizione su cui è stato pianificato il trattamento e può essere utile per rilevare variazioni rispetto alla CT. Gli svantaggi nella ricostruzione di questo tipo di superficie sono la possibile presenza di bias dovuti alla conversione degli HU (valori di densità dei tessuti) in informazioni di superficie e artefatti dovuti a oggetti presenti sulla superficie del paziente durante la simulazione. La superficie DICOM può inoltre perdere di qualità se il distretto interessato è soggetto a movimento del respiro.

La superficie acquisita dalle telecamere di sistema ha il vantaggio di un grande FoV e la possibilità di essere acquisita ad una fase nota del respiro. Lo svantaggio principale è che la superficie acquisita può non corrispondere esattamente alla posizione della simulazione CT creando un errore sistematico. [1]

### **Regione di interesse**

In alcuni sistemi SGRT la zona di acquisizione è limitata ad una regione di interesse (ROI dall'inglese Region Of Interest) che deve rappresentare l'area di trattamento.

Per garantire una soluzione di registrazione univoca è inoltre importante che la ROI includa punti topografici distintivi come rilievi e avvallamenti. Una strategia può essere l'inclusione di aree fuori dalla zona di trattamento in grado di rompere la simmetria della superficie come la gabbia toracica o le ossa del bacino. Essendo la risoluzione temporale correlata con l'area monitorata, quando quest'ultima aumenta, la risoluzione diminuisce, la dimensione della ROI deve essere scelta con cura. [1]

### **Soglie di beam hold**

Un altro parametro che deve essere impostato prima del trattamento è la soglia di tolleranza del movimento del paziente. Quando il sistema registra uno scostamento della superficie che supera questa soglia avvisa il team di trattamento o, quando il LINAC lo permette, interrompe direttamente il fascio. La soglia è specifica per il trattamento o per il singolo paziente. Quando si vogliono monitorare aree da cui ci si aspetta un grande movimento fisiologico, come per il torace nella tecnica free breathing, si usano soglie ampie abbastanza da includere tutto il movimento. [1]

## **2.4 Simulazione CT e gestione del respiro**

La SGRT è una tecnica che può essere utilizzata per supportare la fase di simulazione CT e gestire il movimento del respiro in fase di trattamento. Nella stanza di simulazione i sistemi SGRT hanno una configurazione a singola telecamera che deve essere in grado di interfacciarsi con il simulatore CT. La telecamera viene utilizzata per tracciare in tempo reale una regione di interesse soggetta a movimento dovuto al respiro, in questo modo il sistema riesce a generare il pattern respiratorio del paziente. La scelta della ROI può influenzare l'accuratezza della registrazione del pattern, per questo motivo deve avvenire tenendo in considerazione alcuni accorgimenti. Per garantire un'adeguata frequenza di campionamento, la ROI deve essere di dimensioni ridotte, tipicamente intorno ai  $30 \times 30 mm^2$ , inoltre essa deve trovarsi su una superficie piatta, soggetta a movimento regolare e visibile alle telecamere per tutta la durata della simulazione. Quest'ultimo accorgimento deve essere rispettato rigorosamente e applicato in seguito ad uno studio adeguato della geometria dei macchinari e dell'anatomia del paziente. La visione della ROI può essere infatti ostruita sia dai componenti del simulatore CT e dai dispositivi di immobilizzazione che da un addome voluminoso che può parzialmente nascondere il torace. [1]

### **2.4.1 Gating retrospettivo**

I sistemi SGRT possono essere adoperati per l'acquisizione retrospettiva del pattern respiratorio utilizzato per l'ordinamento dei dataset nella ricostruzione della 4DCT. I sistemi SGRT non sono gli unici sistemi che possono essere utilizzati a tale scopo ma, rispetto ad altri, presentano importanti vantaggi: non necessitano di posizionare dispositivi di tracciamento del respiro sul paziente, non interferiscono con l'utilizzo di altri dispositivi come la cintura addominale e riescono a rilevare con alta sensibilità anche piccoli spostamenti della superficie. Un aspetto importante che però deve essere tenuto in considerazione è il fatto che il valore dell'ampiezza del respiro può

essere influenzato da variazioni dell'altezza del lettino che possono avvenire mentre questo si muove dentro al gantry. La soluzione a questo problema consiste nello studiare preventivamente lo spostamento verticale del lettino attraverso un profilo di calibrazione che, per completezza, deve essere eseguito prima senza carico e poi simulando il peso medio di un paziente. [1]

## 2.4.2 Gating prospettico

Per il gating prospettico i sistemi SGRT possono essere utilizzati per supportare le acquisizioni CT durante la tecnica Deep Inspiration Breath Hold (DIBH). Anche in questo caso, per migliorare la frequenza di campionamento, la ROI scelta è generalmente di  $30 \times 30 mm^2$ . In questa tecnica il paziente viene guidato tramite coaching visivo o uditivo verso una posizione riproducibile di DIBH, raggiunta questa posizione lo scanner si attiva e la CT inizia la sua acquisizione. Come per il gating retrospettivo il movimento verticale del lettino può influenzare l'acquisizione del pattern respiratorio. [1]

### Deep Inspiration Breath Hold volontaria per il tumore della mammella

Durante la DIBH volontaria per il tumore alla mammella il respiro è controllato tramite apnee volontarie direttamente dalla paziente che, senza l'utilizzo di dispositivi di controllo del respiro, si pone a un livello di inspirazione tale da allontanare il cuore e i polmoni dal sito del tumore abbastanza da diminuirne significativamente la dose assorbita. Per questa tecnica devono essere selezionate pazienti idonee che riescano a eseguire un'apnea volontaria abbastanza lunga e che, prima del trattamento, devono essere istruite a riprodurre lo stesso livello di inspirazione della simulazione. Per fare ciò i sistemi SGRT possono fornire coaching visivo in grado di mostrare alla paziente dove si trova il suo respiro rispetto alla finestra desiderata. Un suggerimento valido per la riuscita della tecnica è quello di scegliere un livello di inspirazione riproducibile e sostenibile che non deve necessariamente corrispondere all'inspirazione massima. poiché la SGRT traccia la superficie per rilevare il pattern del respiro, è inoltre importante istruire le pazienti a respirare con il naso e a espandere il torace.

Una scansione a respiro libero può essere eseguita per valutare gli spostamenti anatomici degli organi e confrontare piani di trattamento diversi per stabilire se la DIBH è giustificata.

In stanza di trattamento la paziente viene inizialmente posizionata utilizzando la superficie a respiro libero per verificare l'allineamento di mento, spalle e gomiti. La superficie DIBH viene poi usata per rifinire il posizionamento entro le soglie di tolleranza impostate e in seguito per il monitoraggio in fase di erogazione del trattamento. Per verificare la posizione del cuore, in stanza di trattamento, dovrebbe essere svolto frequentemente un esame di imaging che verifichi l'attendibilità del controllo di superficie. [1]

In stanza di trattamento la paziente deve essere istruita a prendersi una pausa, quando necessario, semplicemente espirando. L'espirazione genera una condizione di beam hold che le permette di fare una pausa di 20s; al termine di questa pausa il tecnico invita la paziente a inspirare e trattenere il respiro quando è pronta in modo tale da poter riprendere il trattamento. [21]

## Capitolo 3

# Tomografia Computerizzata a quattro dimensioni (4DCT) e tecniche radioterapiche dipendenti dal tempo

Quando si devono trattare tumori che sono influenzati nel movimento dal respiro del paziente, come nel caso di tumori ai polmoni, al seno o al fegato, l'esame CT per la pianificazione del trattamento non è la scelta più appropriata. La motivazione è il verificarsi di artefatti dovuti al movimento dei tessuti circostanti e del tumore stesso durante le fasi respiratorie; questi artefatti non permettono infatti di calcolare la dose correttamente e di contornare il tumore in modo appropriato e sicuro. In questi casi specifici è consigliato utilizzare come tecnica di imaging la tomografia computerizzata a quattro dimensioni (4DCT dall'inglese 4-Dimensional Computed Tomography) che permette di ricostruire con immagini CT come si muove il tumore durante le fasi del respiro. Affinché questa tecnica produca immagini di alta qualità i parametri devono essere impostati in modo tale da avere una buona sincronizzazione tra l'acquisizione CT e la curva di respiro del paziente. Per permettere questa sincronizzazione il sistema di imaging deve essere affiancato e supportato da un sistema in grado di rilevare e comunicare le caratteristiche del respiro del paziente. Tra questi possono essere utilizzati Sentinel di C-RAD e SimRT di VisionRT: sistemi SGRT che, registrando i movimenti della superficie del paziente, riescono a tracciarne la curva respiratoria. [32]

### 3.1 La scelta dei pazienti

Anche con una buona sincronizzazione e una corretta scelta dei parametri la 4DCT può essere soggetta a artefatti dovuti a comportamenti non idonei del paziente, in questo caso è spesso necessario ripetere l'esame aumentando la dose al paziente senza la certezza che il nuovo scan sia migliore rispetto al precedente. Per questo motivo è importante scegliere con cura i pazienti da sottoporre a questo tipo d'esame. Nella guida *4D CT cookbook 2.1: A guide to 4D CT imaging in RT* pubblicata da

Siemens vengono elencate le seguenti condizioni che possono discriminare la scelta di un paziente per la 4DCT:

- Pazienti che non riescono a stare sdraiati per lunghi periodi
- Pazienti con pattern di respiro irregolari
- Pazienti con un periodo di respirazione troppo lungo o troppo corto
- Pazienti soggetti a tosse frequente
- Pazienti che potrebbero addormentarsi durante l'esame

[32]

## 3.2 Acquisizione

### 3.2.1 Modalità di scansione

La configurazione di sistema per imaging 4DCT presenta un gantry su cui, come mostrato in Fig. 3.1, sono montati sia la sorgente di raggi X che il rivelatore e un lettino che può muoversi lungo l'asse z del gantry.

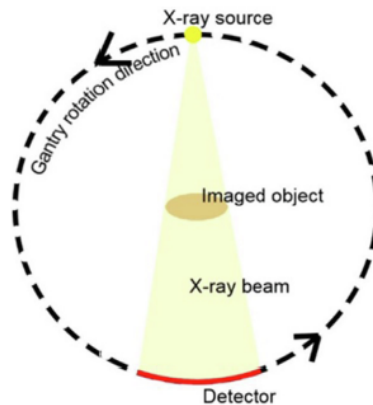


Figura 3.1: Schematizzazione della disposizione della sorgente a raggi X e del paziente in un gantry rotante. [36]

Il movimento del lettino è necessario quando le dimensioni anatomiche da acquisire sono maggiori rispetto alla copertura dei rivelatori. In base al movimento del lettino si possono distinguere tre diverse modalità di acquisizione che sono schematizzate in Fig. 3.2. [36]



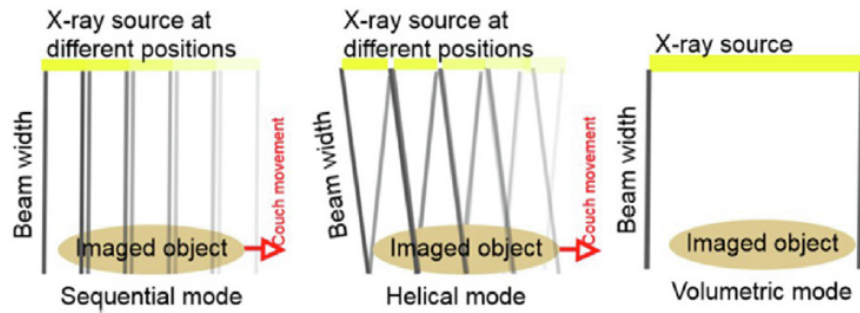


Figura 3.2: I tre metodi di acquisizione per la 4DCT. [36]

### Modalità sequenziale

Durante l'acquisizione con questa modalità il lettino si sposta a step attraverso lo scanner. A ogni step viene acquisita, per tutte le fasi del movimento, una parte dell'anatomia di interesse. In questo modo il sistema acquisisce abbastanza dati da ricostruire scansione CT 3D a più fasi che insieme formano la 4DCT. Come mostrato in Fig. 3.3 il fascio a raggi X non rimane acceso durante tutta la scansione ma si spegne nelle fasi di movimento del lettino e si riattiva automaticamente quando quest'ultimo è fermo in una nuova posizione. [36]

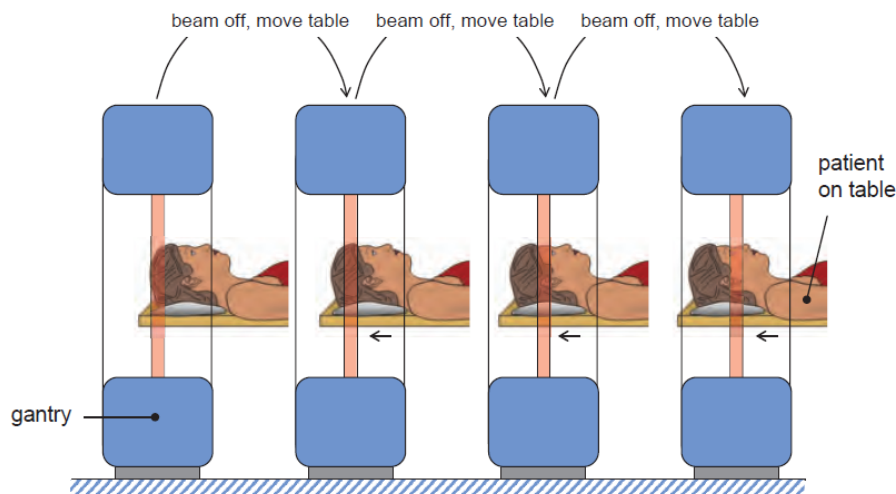


Figura 3.3: Schematizzazione del funzionamento di una 4DCT sequenziale. [19]

### Modalità elicoidale

In questa modalità il lettino avanza a velocità costante durante l'acquisizione scannerizzando il volume del paziente con una traiettoria elicoidale. Per ottenere la scansione completa di un ciclo di respiro per ogni voxel, i parametri pitch e tempo di rotazione del gantry devono essere settati tenendo conto della frequenza del respiro del paziente. [36] Il pitch è definito come:

$$pitch = \frac{F_{table}}{nT}$$

dove  $F_{table}$  è la distanza di avanzamento del lettino per una rotazione completa del gantry e  $nT$  è la larghezza nominale del fascio collimato. La scelta del pitch influisce inoltre sulla dose somministrata al paziente secondo questa relazione di proporzionalità:

$$pitch \propto \frac{1}{dose}$$

[19]

### Modalità volumetrica

In questa modalità, anche chiamata modalità cine, il lettino resta fermo durante le acquisizioni di molte scansioni 3D. Questo è possibile solo se la copertura lungo l'asse del gantry è abbastanza ampia da permettere la cattura dell'intera regione di interesse in un'unica rotazione del gantry. Le scansioni 3D eseguite a molte fasi del respiro vengono utilizzate per ricostruire la 4DCT. [36]

### 3.2.2 Gating

Poiché la modalità sequenziale e la modalità elicoidale devono essere correlate al respiro, è necessario monitorare il movimento del respiro per determinare quando acquisire le immagini, in questo caso si parla di gating prospettico, oppure per selezionare quali dati utilizzare nella ricostruzione, e in questo caso si parla di gating retrospettivo. [36]

#### Gating prospettico

Il gating prospettico viene utilizzato principalmente nella modalità sequenziale. L'acquisizione viene attivata solo quando viene rilevato un ciclo respiratorio regolare; in questo modo si cerca di evitare acquisizioni durante cicli irregolari che potrebbero portare ad artefatti. Una volta acquisiti abbastanza dati per ricostruire tutto il movimento della zona acquisita, il lettino avanza allo step successivo. Questa è la modalità adatta se non sono richieste tutte le fasi del respiro poiché permette di evitare dose aggiuntiva non necessaria al paziente. [36]

#### Gating retrospettivo

Il gating retrospettivo può essere utilizzato in entrambe le modalità. Ogni dataset viene etichettato con la posizione del lettino e la fase del ciclo respiratorio. Retrospettivamente i dati vengono riordinati in base alla fase per ricostruire la 4DCT completa. [36]

### 3.3 Ricostruzione delle immagini

Come mostrato in Fig. 3.4 con la 4DCT possono essere ricostruite quattro tipologie diverse di immagine :

- 4D Average CT : si ottiene facendo la media dei valori HU di tutte le fasi, si ottiene un'immagine blurrata ma perfetta per il calcolo della dose. Non rappresentando la vera posizione del tumore non è adatta per il contouring del volume del tumore.
- T-MaxIP: ogni voxel assume il valore massimo fra tutte le fasi respiratorie, mostra l'intero volume occupato durante la respirazione. Non è utile per il calcolo della dose
- T-MinIP: ogni voxel assume il valore minimo fra tutte le fasi respiratorie
- Gated phase: ricostruzione separata per ogni fase respiratoria quindi immagini nitide congelate nel tempo in una fase respiratoria. Ottima per vedere come si muove il tumore durante le fasi del respiro e per delineare il target. Tuttavia il rumore è molto alto. [32]

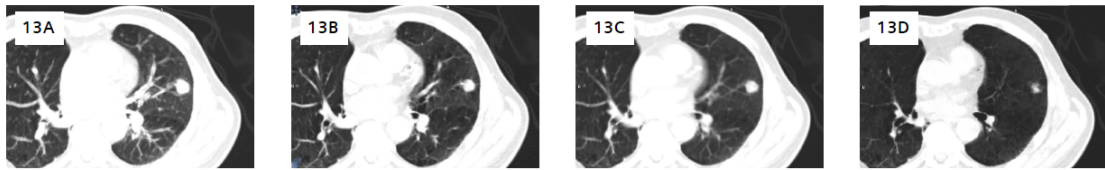


Figura 3.4: Le quattro tipologie di immagine che possono essere ricostruite in seguito a 4DCT. A) 4D average CT, B) T-MaxIP, C) T-MinIP, D) Gated phase [32]

Per realizzare l'immagine gated phase il ciclo respiratorio viene diviso in fasi, tipicamente 10, e i set di dati divisi per fase in contenitori di immagini. In ogni contenitore le fette 2D vengono utilizzate per ricostruire immagini 3D dell'area anatomica in una specifica fase del respiro (Fig. 3.5) . Le immagini 3D insieme formano l'immagine 4D che mostra come il tumore e i tessuti circostanti si muovono durante il ciclo respiratorio. [36]

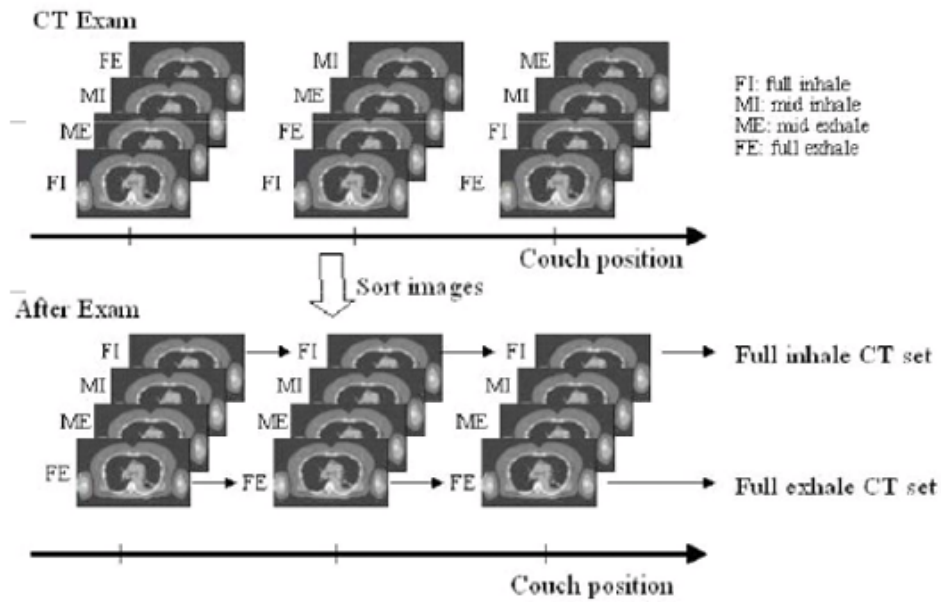


Figura 3.5: In alto le immagini acquisite durante diversi cicli del respiro. In basso le stesse immagini vengono riordinate, per fase o ampiezza, in modo da ricostruire le immagini 3D. [12]

Il metodo di ordinamento standard appena descritto si basa sulla fase del ciclo respiratorio ovvero ordina i dataset in base al tempo trascorso dall'inizio di un ciclo di movimento. Un'alternativa è il metodo di ordinamento per ampiezza che minimizza gli artefatti dovuti a cicli respiratori irregolari ma non è in grado di fornire l'esatto movimento del tumore in funzione del tempo. La suddivisione della curva del respiro è mostrata per entrambe le tecniche in Fig. 3.6. [32]

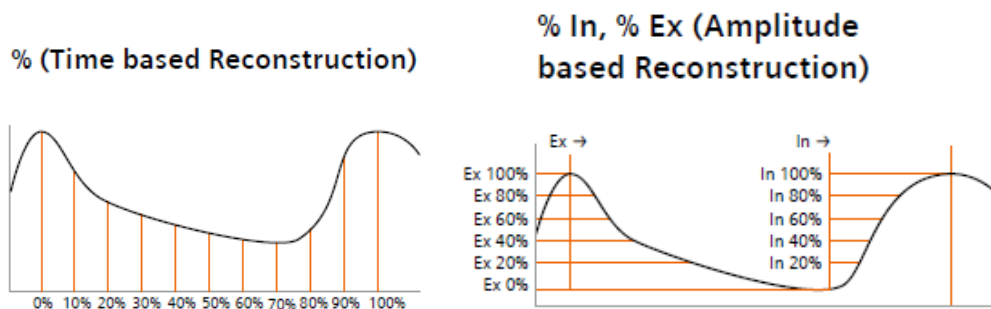


Figura 3.6: A sinistra la suddivisione della curva del respiro in 10 fasi per la ricostruzione basata sulla fase. A destra la suddivisione delle curva del respiro in 5 ampiezze per l'inspirazione e 5 ampiezze per l'espirazione per la ricostruzione basata sull'ampiezza. [32]

In Fig. 3.7 è mostrato un esempio di ricostruzione per fase del movimento dei tessuti del torace di un paziente, in questo caso specifico il respiro è stato diviso in quattro fasi.

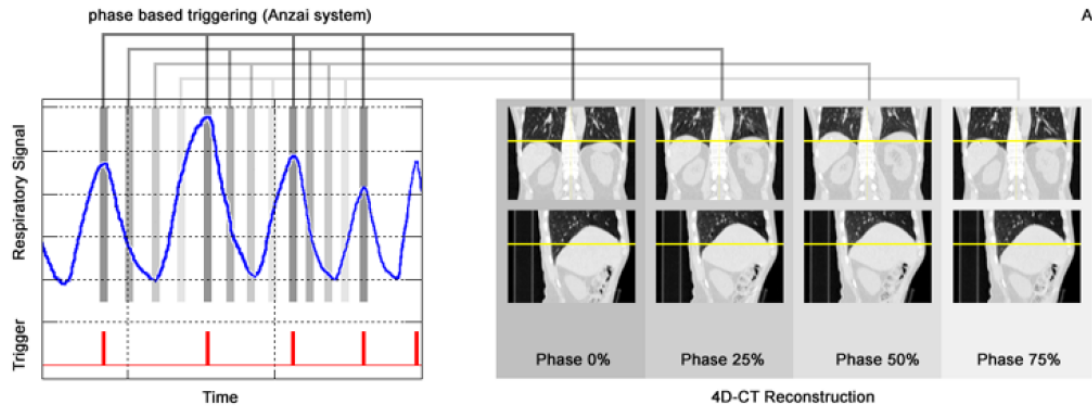


Figura 3.7: A sinistra la curva di respiro del paziente divisa in fasi, con in rosso il segnale di trigger fornito dal sistema Anzai. A destra la ricostruzione dei volumi CT del torace del paziente a fasi diverse. Da queste immagini è facile vedere come il respiro influenzi in modo significativo la posizione dei tessuti nel torace. [16]

### 3.4 Contornamento del tumore

Il contornamento del tumore è gestito da un sistema che può applicare le seguenti strategie nella scelta dei dataset:

- ITV: unisce gli GTV di tutte le fasi coprendo tutto il moto del tumore, è utile con tumori piccoli che hanno un moto ampio.
- Mid-ventilation: contorna sulla fase più vicina alla posizione media e applica margini probabilistici. È sconsigliata per tumori con grande ampiezza di movimento.
- T-MaxIP: rapida e non presenta la necessità di utilizzare ulteriori software, meno accurata per i margini a bassa differenza di contrasto ma copre tutto il movimento del tumore con un PTV molto alto.

[32]

Per migliorare l'accuratezza della delineazione del tumore e degli organi a rischio, le informazioni presenti nelle immagini CT possono essere integrate con altre modalità di imaging. La tipologia di queste immagini può variare in base a diversi fattori come il tipo di tumore, la zona anatomica o lo scopo del trattamento ma quelle maggiormente usate sono la Tomografia a Emissione di Positroni (PET) e la Risonanza Magnetica (MR). [9]

### 3.5 Impatto della 4DCT sulla dose da imaging

La 4DCT, essendo in grado di fornire informazioni sul movimento del tumore e dei tessuti circostanti, permette di migliorare l'accuratezza del trattamento e di diminuire la dose ai tessuti sani. Tuttavia comporta un aumento del livello di dose da imaging rispetto alla convenzionale CT. La necessità di questo aumento di dose deve essere pertanto valutata rispetto ai benefici che questa tecnica può apportare nella pianificazione della dose di trattamento.

Mori et al. in uno studio del 2009 hanno misurato la dose efficace e la dose ai tessuti sani derivanti dall'utilizzo di 4DCT in modalità volumetrica confrontandole con quelle derivate da CT elicoidale convenzionale. In questo studio sono stati utilizzati un fantoccio antropomorfo, per rappresentare in modo accurato la geometria umana, un sistema 16-slice MDCT e una serie di TLD (dosimetri a termoluminescenza) inseriti all'interno del fantoccio per rilevare la dose assorbita dai tessuti. Per entrambi i protocolli sono stati settati gli stessi parametri di sistema:  $120kV$  per la tensione del tubo radiogeno e  $96mAs$  calcolato come corrente del tubo  $\times$  tempo di rotazione / pitch elicoidale. Il pitch per la scansione CT elicoidale è stato impostato a 1.375 e, poiché il fantoccio non respira, è stato impostato un tempo di scannerizzazione per la 4DCT di  $4s$ , ovvero la media umana del periodo di un ciclo di respiro. La dose efficace è stata calcolata secondo i fattori di ponderazione dei tessuti forniti da ICRP 60.

I risultati hanno mostrato che, con un ciclo respiratorio medio di  $4s$ , la dose media agli organi nella 4DCT era approssimativamente 3.9 volte superiore alla CT elicoidale e che le dosi efficaci nella 4DCT e nella CT erano rispettivamente  $24.7mSv$  e  $6.1mSv$ . [27]

Matsusaki et al. in un articolo del 2013 hanno calcolato, sotto condizioni simili all'articolo precedente, la dose effettiva dovuta a 4DCT elicoidale. In questo studio è sempre stato utilizzato un fantoccio antropomorfo con 35 sezioni da  $2.5cm$  alto  $164cm$  e di  $54kg$  di peso contenente TLD per il calcolo della dose assorbita dai tessuti. I parametri impostati per l'acquisizione sono stati i seguenti:  $120kV$ ,  $100mA$ , tempo di rotazione di  $0.5s$ ,  $pitch = 0.125$  e segnale respiratorio artificiale di  $3.3s$ . A differenza dello studio precedente la dose efficace è stata calcolata sia secondo i fattori dei tessuti forniti da ICRP 60 che secondo quelli forniti da ICRP 103. Come risultati sono stati ottenuti una dose efficace media di  $33.1mSV$  per il torace e di  $30.5mSv$  per l'addome. Ulteriori considerazioni sul confronto tra questi risultati e quelli dello studio descritto in precedenza hanno portato gli autori ad affermare che, per ottenere la stessa qualità di immagine, la modalità elicoidale richiede una dose circa 1.5 volte maggiore rispetto a quella volumetrica. [26]

### 3.6 i4DCT

Gli artefatti dovuti al movimento del tumore sono chiamati artefatti da movimento e possono verificarsi a seguito di tutte le modalità di scansione della 4DCT. Essi si possono manifestare come immagini doppie, sfocature, falsi spostamenti o variazioni di dimensione del tumore. La gravità degli artefatti può essere influenzata sia dalla direzione del movimento rispetto alla geometria dell'acquisizione che dalla dimen-

sione del tumore. Inoltre, nelle modalità elicoidale e sequenziale, la irregolarità del ciclo respiratorio del paziente può portare ad artefatti detti a bande. Questi artefatti si verificano quando i set contenuti in un contenitore non appartengono alla stessa fase del ciclo respiratorio (Fig. 3.8 ). Le conseguenze visive di questi artefatti sono disallineamenti nelle fette consecutive lungo z che creano bande nei piani xz e yz. Questi artefatti possono essere eliminati preferendo la modalità volumetrica a quella sequenziale e quella elicoidale. Quando ciò, per impossibilità nell'acquisire l'intera anatomia di interesse, non è possibile, si possono prendere i seguenti accorgimenti: fornire un coaching respiratorio al paziente in modo tale da avere cicli più regolari, scegliere un pitch abbastanza basso in modo tale da permettere ad ogni voxel di essere acquisito per un intero ciclo e abbreviare il più possibile la lunghezza della scansione. [36]

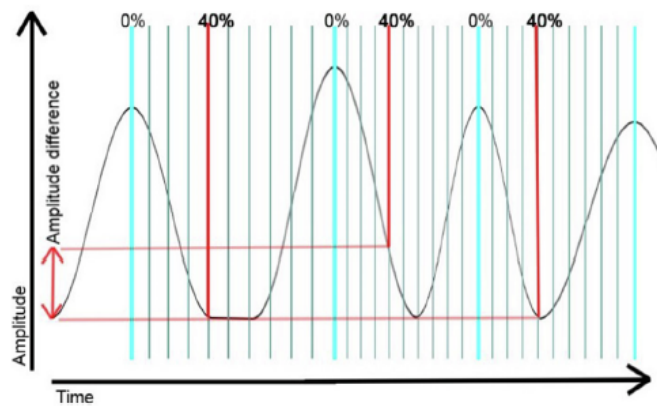


Figura 3.8: In questo grafico è rappresentato un ciclo respiratorio irregolare che, in seguito a ricostruzione basata sulla fase, produce un artefatto a bande. In questo caso specifico l'ampiezza del 40% del secondo ciclo di respiro non coincide con il 40% del primo. [36]

Direct i4D è una tecnologia Siemens che si adatta in tempo reale alla frequenza del respiro del paziente per assicurarsi che in ogni posizione venga acquisito un ciclo intero di respiro e adatta l'acquisizione in modo da diminuire gli artefatti dovuti a ampiezza o fase irregolare. In Fig. 3.9 sono messe a confronto un'immagine con artefatti a banda acquisita tramite 4DCT elicoidale convenzionale e un'immagine pulita ottenuta con la tecnica i4DCT.

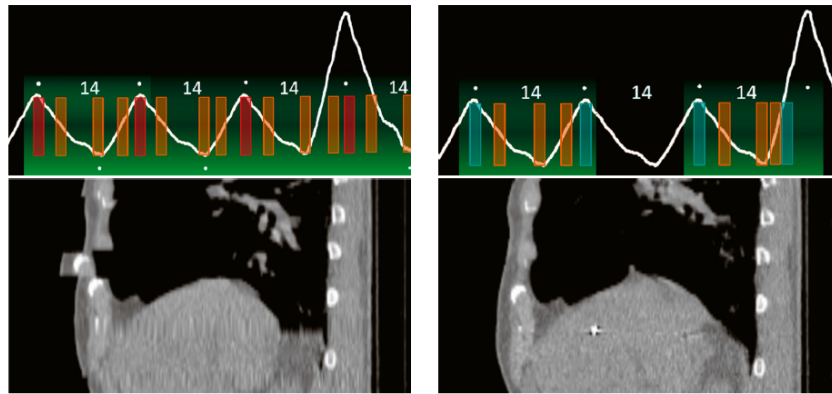


Figura 3.9: A destra un'immagine ricostruita da dati ottenuti con 4DCT elicoidale convenzionale a sinistra immagine dello stesso paziente con stesso ciclo respiratorio irregolare ricostruita però con la tecnica i4DCT. [32]

Il workflow di questa tecnica si compone delle seguenti tre fasi:

- Selezione automatica e ottimizzata dei parametri di prescansione. Dopo l'acquisizione della radiografia preliminare il sistema esegue un'analisi della curva respiratoria in circa 20s e registra un ciclo di riferimento per le comparazioni successive.
- Scansione basata sul segnale in tempo reale. In ciascuna posizione del lettino la durata della scansione si adatta al ritmo respiratorio del paziente in tempo reale. Il segnale respiratorio viene registrato e comparato con quello di riferimento per verificare che la copertura dei dati sia completa. Completata la scansione della posizione del lettino si passa alla posizione successiva fino a ricoprire l'intera area di scansione.
- Ricostruzione. La ricostruzione può essere Phase-based o Amplitude-based in base alle necessità. In Fig. 3.10 è mostrato come questi metodi di sorting vengono applicati dalla i4DCT. Nel caso di un ciclo respiratorio eccessivamente lungo è possibile che venga raggiunta la durata massima di scansione per una singola posizione del lettino, il sistema in questo caso analizzando i dati dell'espiazione alla stessa fase o ampiezza nella stessa posizione stima i dati dell'inspirazione evitando formazione di artefatti dovuti a mancanza di dati.

[17]



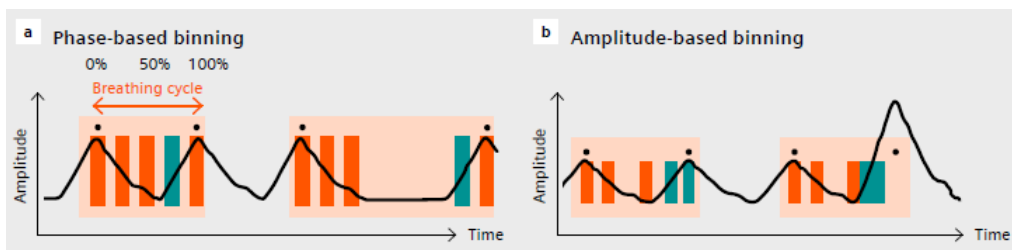


Figura 3.10: A destra la ricostruzione in base alla fase e a sinistra la ricostruzione in base all'ampiezza eseguite da Direct i4D. [17]

Una prima valutazione su fantoccio svolta da Warner et al. ha comparato la convenzionale spiral 4DCT alla i4DCT. Un gruppo di esperti ha valutato, senza sapere la tecnica con cui sono state realizzate, le immagini provenienti dalle due tecniche. Come risultato 74% delle ricostruzioni basate sull'ampiezza e il 53% basate sulla fase con la i4DCT sono state valutate di buona qualità contro il 13% e il 5% della convenzionale. Un punteggio basso è stato attribuito all'1% e al 4% per la i4DCT e al 37% e 31% per quella convenzionale. La valutazione del tempo di Beam-on tra le due tecniche è risultata comparabile mentre il tempo di Beam-off è invece risultato maggiore per la Direct i4D. [40]

## 3.7 Tecniche radioterapiche per la gestione del respiro

### Free breathing

Il free breathing è una tecnica che consiste nell'acquisire immagini e trattare il tumore mentre il paziente respira liberamente. In questo caso non viene adoperata nessuna tecnica del controllo del respiro. Il paziente respira liberamente, sempre cercando di mantenere un respiro regolare, mentre viene acquisita la 4DCT. Sulle informazioni della 4DCT viene pianificata la terapia e tracciato un PTV (ITV + margine per coprire le incertezze di posizionamento del paziente in stanza di trattamento).

### Gating respiratorio

Il gating respiratorio è una tecnica che consiste nella somministrazione della radiazione da imaging o trattamento in una specifica porzione del ciclo respiratorio chiamata finestra. Il movimento del respiro può essere descritto da due variabili: il displacement, ovvero la posizione relativa tra inspirazione ed espirazione, e la fase. Il fascio viene attivato solo quando il displacement o la fase si trovano all'interno della finestra desiderata. Queste informazioni sul respiro possono essere fornite da marcatori interni o dalla registrazione esterna del segnale di respirazione (tramite dispositivi o controllo della superficie)

La finestra deve essere scelta in una regione del ciclo respiratorio dove il tumore non subisce importanti movimenti, ovvero fine espirazione, o in cui il volume polmonare è massimo, fine inspirazione. Il duty cycle è il rapporto tra il tempo in cui

il fascio è attivo e il tempo totale del trattamento ed è un indice di efficienza della tecnica. Anche se la finestra è scelta in modo tale da avere un movimento minimo del tumore, raggiungere l'immobilità in questa tecnica è impossibile, pertanto si parla di movimento residuo. La scelta della larghezza della finestra è dettata dal compromesso tra una bassa quantità di movimento residuo e un alto valore di duty cycle.

Il tempo necessario per acquisire una TC o per erogare la dose stabilita dal piano di trattamento dipende dal periodo respiratorio del paziente ed è più elevato rispetto alla tecnica del free breathing.

Durante il trattamento il tecnico deve osservare che il respiro del paziente rimanga regolare e simile a quello registrato in fase di simulazione. Per valutare il funzionamento del sistema di gating, è buona norma ricorrere a frequenti acquisizioni di immagini in sala di trattamento. [21]

### **Deep inspiration breath hold**

La DIBH è una tecnica vantaggiosa per i tumori toracici perché riduce il movimento del tumore e modifica l'anatomia interna in modo da proteggere i tessuti sani critici come cuore e polmoni. Durante questa tecnica il paziente respira attraverso un boccaglio collegato ad uno spirometro, le narici vengono chiuse con una pinza e un software visualizza e registra il volume di aria inspirata e espirata. Un tecnico guida il paziente a raggiungere il livello di inspirazione desiderato attraverso la successione di una inspirazione profonda, un'espirazione profonda e una finale inspirazione profonda. Questa manovra migliora la riproducibilità del livello di inspirazione. Dopo una sessione di allenamento del paziente, in fase di simulazione vengono acquisite una CT in free breathing e una con inspirazione profonda monitorata dallo spirometro. La scansione in free breathing viene eseguita come alternativa per il piano di trattamento nel caso in cui il paziente non riesca a sostenere la tecnica DIBH. Durante il trattamento, i tecnici sono istruiti ad attivare il fascio quando il livello di inspirazione viene raggiunto e disattivarlo appena questo scende sotto una soglia di tolleranza precedentemente impostata.

Una variazione di questa tecnica è la DIBH volontaria con monitoraggio respiratorio che è già stata discussa nel secondo capitolo.

Sebbene la DIBH produca trattamenti più efficaci rispetto al gating e al free breathing, come tecnica è limitata dal paziente e dalla sua capacità di collaborazione. [21]

## Capitolo 4

# Soluzioni tecnologiche per la Surface Guided Radiation Therapy

In questo capitolo sono stati descritti nel dettaglio le configurazioni di sistema, i workflow e i controlli di qualità delle tecnologie SGRT ad oggi presenti sul mercato. Nella Tab. 4.1 sono riassunte le informazioni generali di questi sistemi mentre nella Tab. 4.2 a fine capitolo sono state messe a confronto le loro specifiche.

Sistema	Azienda	Anno di lancio	Tipologia	Sezione nella tesi
Sentinel™	C-RAD	2006	Simulazione	4.1.1
Catalyst™	C-RAD	2011	Trattamento	4.1.2
IDENTIFY	Varian	2018	Trattamento	4.2
SimRT	VisionRT	2021	Simulazione	4.3.1
AlignRT	VisionRT	2002	Trattamento	4.3.2

Tabella 4.1: Elenco delle tecnologie SGRT presenti sul mercato

### 4.1 C-RAD Catalyst™ e Sentinel™

C-RAD è un'azienda fondata nel 2004 in Svezia a Uppsala che si occupa di produrre dispositivi medici per la SGRT con lo scopo di migliorare in ogni aspetto il workflow della radioterapia.

Il suo primo software Sentinel lanciato nel 2006 è un sistema avanzato di scansione ottica laser per la ricostruzione della superficie 3D del paziente durante tutte le fasi del trattamento radioterapeutico. Sentinel viene infatti utilizzato per supportare la 4DCT durante la simulazione CT e per fornire una superficie di riferimento per l'iniziale posizionamento del paziente nella stanza di trattamento. Nel 2011 viene poi lanciato il sistema Catalyst a singola telecamera seguito nel 2013 dal sistema Catalyst HD a tre telecamere e nel 2015 dalla versione Catalyst PT ideata per la terapia a protoni/particelle.

I sistemi C-RAD sono compatibili con un'ampia gamma di dispositivi per la radioterapia compresi tutti i principali acceleratori lineari (linac), i sistemi di imaging e i sistemi personalizzati per la terapia a protoni e ioni pesanti. [20]

### 4.1.1 Sistema Sentinel™

#### Configurazione del sistema

L'unità scanner del sistema Sentinel (Fig. 4.1) è composta da un laser a linea rossa e da uno specchio galvanometro che ruota velocemente alimentato da una fibra ottica collegata al computer. Il galvanometro proietta le linee laser sulla superficie del paziente, parte della luce viene riflessa indietro al sistema Sentinel e viene rilevata da un filtro ottico passa-banda montato su una telecamera monocromatica a dispositivo a carica accoppiata (CCD). Con gli angoli di emissione del laser e gli angoli di riflessione rilevati il sistema, con una tecnica di triangolazione, ricostruisce un'immagine 3D della superficie.

L'unità scanner del sistema Sentinel viene montata sul soffitto della stanza di simulazione CT e della stanza di trattamento, tipicamente posizionata 3 m dal pavimento e 2-3 m dalla sorgente laser. In situazioni specifiche questo posizionamento può essere rivalutato in base al campo visivo disponibile dalla telecamera e al sito specifico del trattamento. [20]



Figura 4.1: Unità scanner del sistema Sentinel. [4]

#### Simulazione CT con Sentinel, free breathing 4DCT e breath-hold

Il paziente viene posizionato sul lettino nella stanza di simulazione nella stessa posizione in cui sarà posizionato in quella di trattamento. L'operatore seleziona con il sistema Sentinel un volume di scan che sarà utilizzato per valutare le caratteristiche di movimento del paziente. Il sistema Sentinel cattura un'immagine di superficie che verrà utilizzata nella stanza di trattamento per il posizionamento del paziente. Per monitorare i movimenti dovuti alla respirazione dell'area interessata dal trattamento l'operatore seleziona due punti virtuali di tracciamento che valutano il ciclo

respiratorio del paziente utilizzando l'applicazione cRespiration. Mentre il punto secondario è facoltativo e serve come controllo visivo, il punto primario è inviato alla CT e usato per attivare il fascio, è perciò importante che questo punto venga posizionato in modo tale da essere nel campo visivo dell'unità di Sentinel durante tutta la simulazione (Fig. 4.2). Durante la 4DCT retrospettiva l'operatore può decidere di impostare i livelli di massimo e minimo respiratorio per un coaching del paziente impostato o lasciare che il paziente respiri liberamente (free breathing) e che il software calcoli retrospettivamente le caratteristiche del suo respiro. Il sistema Sentinel permette di condurre uno studio prospettico breath-hold allenando il paziente a riprodurre il trattenimento del respiro durante un momento preciso dell'espiazione o durante la profonda inspirazione (DIBH Deep Inspiration Breath Hold). Il sistema fornisce al paziente un feedback visivo tramite una rappresentazione visiva del proprio livello di respiro e della finestra ideale entro cui mantenersi (Fig. 4.2). Il coaching visivo può essere accompagnato da direttive audio dell'operatore. La CT inizia l'acquisizione quando il livello di respiro del paziente si trova nella finestra desiderata. Durante queste tecniche è consigliato posizionare il punto primario di tracciamento 0.5-1.5 cm sotto il processo xiphodeo. Il punto secondario può essere posizionato per valutare specifiche problematiche del paziente che potrebbero svalutare l'efficacia di queste tecniche, per esempio si può posizionare il punto secondario sulla spalla per controllare l'inarcamento della schiena oppure sull'addome per controllare che il paziente non respiri dalla pancia. [20]

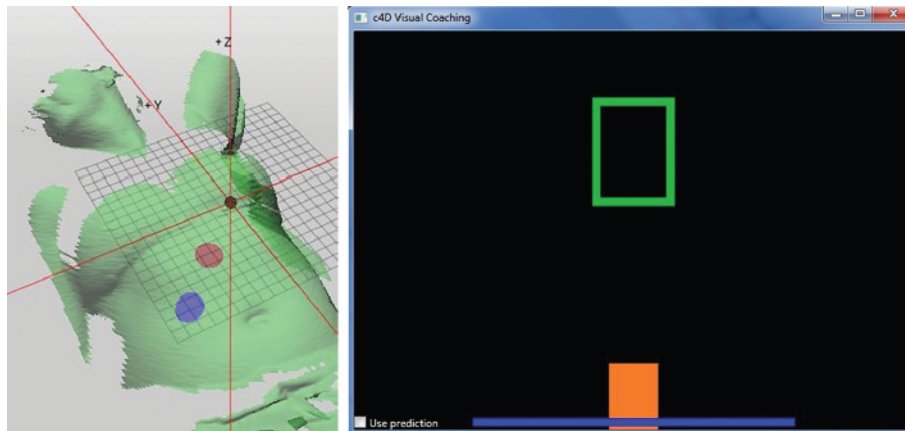


Figura 4.2: A sinistra la superficie di riferimento catturata da Sentinel con in rosso il punto primario e in blu quello secondario del monitoraggio del respiro. A destra il coaching visivo che viene mostrato al paziente, la barra in arancione rappresenta il livello di respiro del paziente mentre il riquadro verde la finestra da raggiungere. [20]

## Controllo di qualità giornaliero (QA)

Nella stanza di simulazione sono disponibili due modalità di QA:

- Modalità di calibrazione del lettino: permette, posizionando alcuni pesi sul lettino, di ottenere il profilo del lettino per una scansione accurata del paziente durante la CT

- Modalità di controllo: fornisce il profilo del lettino senza l'aggiunta di pesi che deve essere confrontato con il profilo ottenuto durante la calibrazione.

La calibrazione del sistema inizia con l'allineamento del dispositivo "Daily Check" (Fig. 4.3). Il lettino viene portato in una posizione tale per cui il dispositivo possa essere allineato con i laser del sistema. Il dispositivo viene a questo punto posizionato rivolgendo la punta del triangolo verso l'unità di Sentinel e centrato con il centro del sistema facendone combaciare i segni con i laser. L'immagine di riferimento del dispositivo viene caricata sulla schermata del software. Per la calibrazione del lettino esso viene spostato in modo fluido dalla posizione START alla posizione END, queste due posizioni vengono scelte rispettivamente più vicina a Sentinel e più dentro al gantry rispetto alle posizioni di inizio e fine di una scansione CT, in modo da coprire il range clinico completo. Dopo aver aggiunto dei pesi per simulare il paziente il lettino deve essere riportato dalla posizione END alla posizione START. Il peso consigliato è 70 kg ma può essere variato in base al peso medio dei pazienti della struttura ospedaliera. Sul display vengono visualizzate le curve del lettino con e senza i pesi in un grafico che ha sulle ascisse la posizione longitudinale del lettino e sulle ordinate il suo movimento verticale. La calibrazione viene conclusa in seguito all'accertamento della razionalità dei risultati.

La procedura per la modalità di controllo è la stessa di quella appena descritta per la calibrazione togliendo l'ultima fase di spostamento del lettino pesato. Alla fine di questa procedura sul display viene visualizzato un grafico con una curva che mostra la differenza tra il profilo del lettino appena ottenuto con questo controllo e l'ultima calibrazione eseguita, se questa differenza supera la soglia di 1 mm sarà necessaria un'altra calibrazione del lettino. [3]

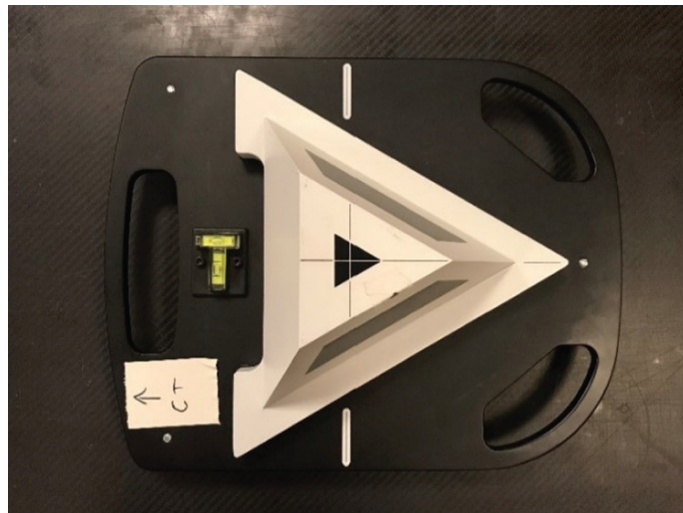


Figura 4.3: Dispositivo Daily Check per il controllo giornaliero del sistema Sentinel. [20]

### 4.1.2 Sistema Catalyst™

#### Configurazione del sistema

Il sistema Catalyst è montato al soffitto della stanza di trattamento in una configurazione tale da evitare interferenze da parte del gantry rotante. Il sistema Catalyst è composto da una sola unità con telecamera mentre il sistema Catalyst HD, come mostrato in Fig. 4.4, ne ha tre per una copertura più ottimale del paziente.

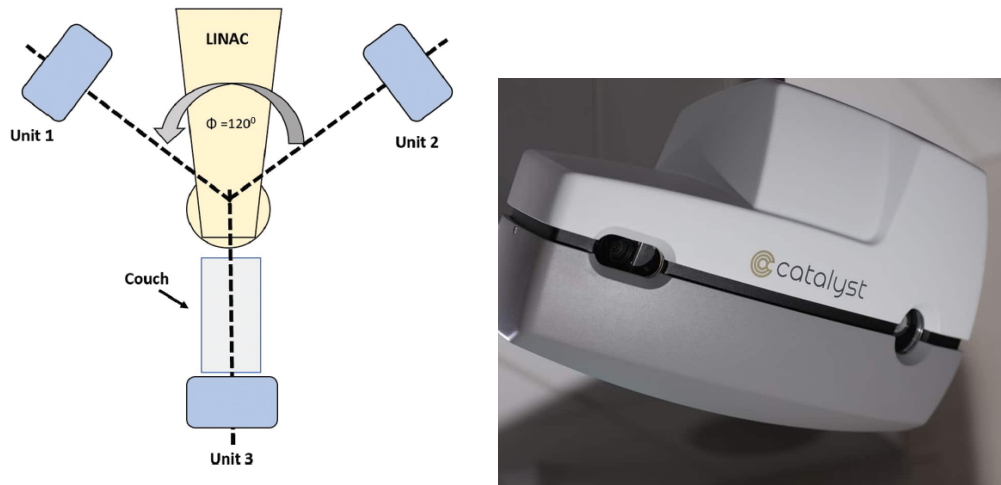


Figura 4.4: A sinistra un'illustrazione schematica della disposizione delle tre unità del sistema CatalystHD rispetto al lettino e al linac. Le tre unità sono separate da un angolo di  $120^\circ$  in modo da monitorare il paziente a  $360^\circ$ . A destra un'unità del sistema Catalyst. [20]

Le unità del sistema Catalyst (Fig. 4.4) consistono in un proiettore DLP composto da chip DLP ad alta velocità fatti di micro-specchi e una camera CCD calibrati sulle stesse coordinate del sistema. Il proiettore esegue misurazioni 3D con la tecnologia DPL che consiste nella proiezione di pattern luminosi in sequenza, a diverse lunghezze d'onda, sulla superficie del paziente. Come per Sentinel, il sistema rileva e analizza continuamente la luce riflessa e, tramite un algoritmo di ricostruzione, compara la luce proiettata e quella riflessa per trovare le coordinate di ogni pixel dell'immagine sulla superficie del paziente.

Il sistema Catalyst usa un algoritmo ICP (Iterative Closest Point) deformabile per calcolare le deviazioni tra l'immagine 3D ottenuta dal monitoraggio in tempo reale e la superficie di riferimento, questa può essere la superficie ottenuta da Sentinel nella stanza di simulazione o una nuova ottenuta da Catalyst dopo il corretto posizionamento del paziente a inizio trattamento. L'algoritmo ICP deformabile è una versione modificata dell'algoritmo ICP classico che è stato precedentemente discusso nella Sezione 2.1.

L'algoritmo deformabile modificato divide la superficie sorgente in un grafico deformabile di nodi, questi nodi vengono inizialmente allineati rigidamente ai punti della superficie target come nell'algoritmo classico e in seguito gli vengono applicate trasformazioni locali per adattare al meglio la superficie sorgente a quella target. Grazie a questa versione deformabile le regioni di interesse lontane dall'isocentro

hanno un impatto minore sui movimenti isocentrici rispetto a quelle più prossime all'isocentro. Questo algoritmo permette una registrazione più precisa quando il paziente si muove leggermente. [20]

### **Workflow nella stanza di trattamento**

Come prima cosa il paziente viene posizionato nella stessa posizione usata per la simulazione CT. La precisione in questo passaggio viene raggiunta grazie all'utilizzo dell'applicazione cPosition che è in grado di calcolare l'offset di posizionamento in 6DOF (sei gradi di libertà) tra la superficie di riferimento e la superficie registrata in live. La deviazione tra le due superfici può essere visualizzata nell'interfaccia di cPosition o proiettata direttamente sul corpo del paziente per consentire agli operatori di controllare il posizionamento del paziente direttamente da dentro la stanza di trattamento. La superficie di riferimento utilizzata da cPosition può essere scelta tra tre superfici disponibili: l'immagine di riferimenti registrata da Sentinel nella stanza di simulazione CT, un'immagine di riferimento catturata da Catalyst nella stanza di trattamento oppure la struttura esterna del corpo importata da DICOM RT dal sistema per la pianificazione del trattamento. In questa fase il software permette all'operatore di ottimizzare il volume di scan e i parametri delle telecamere diminuendo le regioni di interesse, tagliando le parti non necessarie per il setup come gli immobilizzatori e i tubi dell'ossigeno, e riducendo la sovra o sotto esposizione dell'immagine da ogni unità e il tempo di acquisizione.

Durante il trattamento la posizione del paziente viene monitorata dall'applicazione cMotion che comunica all'operatore tramite un'interfaccia i possibili movimenti involontari del paziente. Se il piano terapeutico prevede il controllo del respiro anche il sistema Catalyst predispone dell'applicazione cRespiration per tracciare e monitorare il respiro del paziente. [20]

### **Controllo di qualità giornaliero**

Il controllo di qualità giornaliero delle unità del sistema Catalyst serve per valutare eventuali deviazioni del sistema di coordinate. Similmente al sistema Sentinel, per controllare la calibrazione dell'isocentro del sistema, si utilizza il dispositivo mostrato in Fig. 4.5 composto da tre sfere, che deve essere allineato con i laser presenti nella stanza. Sul display viene visualizzata la ricostruzione del dispositivo e la deviazione rispetto all'isocentro del sistema, se questa supera la tolleranza di 1 mm il sistema deve essere ricalibrato. Come immagine di riferimento per i controlli giornalieri viene utilizzato un modello matematico del dispositivo a tre sfere, creato appositamente durante l'installazione del sistema Catalyst nella stanza di trattamento. [20]

## **4.2 Varian IDENTIFY system**

IDENTIFY è una soluzione avanzata per la SGRT inizialmente lanciata dall'azienda tedesca humediQ con lo scopo di migliorare la sicurezza e la precisione del trattamento per i pazienti radioterapici. Nel 2018 humediQ è stata acquisita dall'azienda statunitense Varian (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA) che ha integrato il



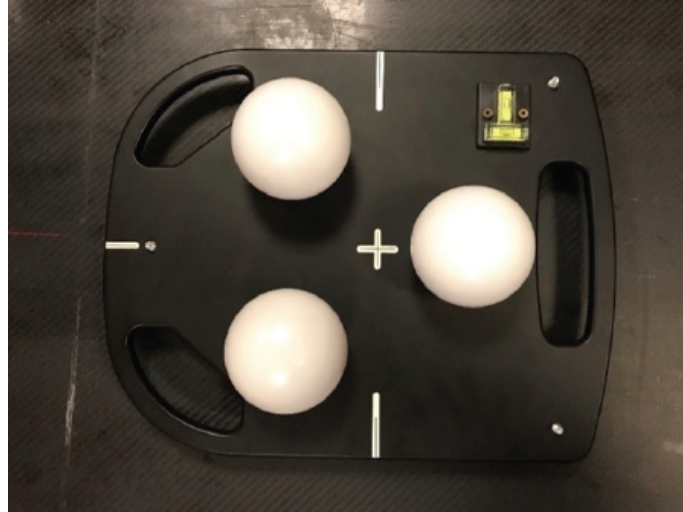


Figura 4.5: Dispositivo per i controlli giornalieri di Catalyst. [20]

sistema in questione con il suo ecosistema tecnologico. [1] In questi anni Varian ha potenziato IDENTIFY con diversi aggiornamenti fino alla versione 3.0, pubblicata nel 2024, introducendo nuove funzionalità come il blocco automatico del fascio (automated beam hold). [37]

### Configurazione del sistema

IDENTIFY utilizza una tecnologia con telecamere ToF (time-of-flight) per il posizionamento durante la CT e l'iniziale posizionamento nella stanza di trattamento, e telecamere stereo a visione tridimensionale sia per il posizionamento finale del paziente rispetto all'isocentro del sistema che per il monitoraggio del movimento durante la terapia.

Nella stanza di trattamento le telecamere a stereo sono montate al soffitto in tre unità separate approssimativamente da angoli di  $90^\circ$  [5], ogni unità è dotata di due telecamere e un proiettore di pattern randomici statici. In Fig. 4.6 si può vedere la disposizione dei vari componenti del sistema IDENTIFY nella stanza di trattamento e il dettaglio di una delle tre unità. Le telecamere catturano la luce riflessa dall'immagine proiettata sul paziente e calcolano nuvole di punti 3D. Le immagini catturate dalle due telecamere vengono confrontate per cercare, utilizzando un metodo di triangolazione, i punti corrispondenti. La nuvola di punti 3D risultante viene combinata con quelle delle altre due unità operanti e il risultato viene elaborato in una rappresentazione tridimensionale della superficie del paziente. Un algoritmo di registrazione rigida ICP calcola gli errori di posizionamento rispetto alla superficie ideale e fornisce una trasformazione rigida (rotazione e traslazione) con 6 gradi di libertà (6DOF). I valori di questa trasformazione sono visibili nell'interfaccia utente di IDENTIFY.

La risoluzione temporale delle telecamere a stereo è di 10 Hz, ma questo dato può cambiare in base alla grandezza della regione di interesse scelta. Se non viene scelta una ROI la trasformazione a 6DOF per l'intera superficie del corpo viene calcolata



Figura 4.6: A sinistra la disposizione dei componenti del sistema IDENTIFY nella stanza di trattamento e a destra una delle unità del sistema [37]

a circa 3 frames al secondo, più la ROI è piccola più i valori della trasformazione vengono calcolati velocemente.

Per far fronte alla variabilità della luce che si può avere in clinica IDENTIFY è stato dotato di una tecnologia proprietaria a LED blu. Questa tecnologia fornisce una luce costante e sicura per i pazienti che migliora il contrasto e la definizione della superficie garantendo affidabilità e precisione indipendentemente dall'illuminazione dell'ambiente.

IDENTIFY è inoltre dotato di strumenti per l'identificazione biometrica del paziente tramite scansione del palmo della mano e per la verifica degli accessori con una tecnologia di identificazione con radiofrequenze (RFID).

Il sistema comunica con l'operatore tramite controller portatili via connessione wireless. Nella stanza di simulazione sono disponibili 2 controllers che vengono usati per catturare la superficie ortopedica e gli accessori utilizzati, per fare foto e per far partire il coaching visivo. Nella stanza di trattamento ne sono disponibili 3 e vengono adoperati per attivare le telecamere a stereo e la gestione del respiro e per selezionare le superfici da monitorare. [31]

### Workflow nella stanza di simulazione CT

Nella stanza di simulazione come prima cosa si verifica l'identità del paziente. Usando il controller portatile si può selezionare il paziente programmato per la CT e controllare tutti i suoi dettagli specifici. In seguito il paziente viene posizionato per la simulazione CT così da poter acquisire le immagini per la pianificazione del trattamento. In seguito alla CT viene acquisita la superficie 3D "testa-piedi", chiamata superficie ortopedica, che servirà come superficie di riferimento per il posizionamento e il monitoraggio nella stanza di trattamento. La superficie ortopedica è catturata da una telecamera ToF che emette un segnale luminoso a infrarossi modulato nel tempo, e misura e analizza il tempo che impiega la luce per riflettersi sulla superficie del paziente e tornare alla telecamera. Dopo queste procedure, una volta che il paziente è sceso dal lettino, il sistema IDENTIFY registra i dispositivi nella corretta posizione tramite marcatori di posizione ottici sui dispositivi di immobilizzazione e un marcatore di posizione di riferimento sul lettino. Ognuno di questi dispositivi ha una routine di calibrazione specifica.

Quando il piano terapeutico ne richiede la necessità IDENTIFY può supportare la scansione 4DCT controllando il movimento del torace durante la simulazione CT. Le aree che subiscono un maggior movimento sono indicate dal software in rosso mentre quelle ferme in grigio. Per allenare il paziente per la DIBH è disponibile il coaching visivo. [31]

## Workflow nella stanza di trattamento

Anche nella stanza di trattamento i primi passaggi da eseguire sono la verifica dell'identità del paziente e il controllo del set up dei dispositivi. In seguito si procede con il posizionamento del paziente sul lettino di trattamento nella stessa posizione dell'acquisizione CT, per semplificare questo procedimento la superficie acquisita in stanza di simulazione viene visualizzata, tramite realtà aumentata, su un video in diretta del lettino. In questa fase è buona procedura correggere al meglio gli errori di posizionamento del paziente in quanto, in fasi più avanzate del workflow, potrebbe essere più complesso correggerli. Per questa fase iniziale le soglie di accuratezza sono impostate a 10-20 mm. Le superfici, reale e ideale, vengono confrontate dalle telecamere a stereo tramite algoritmo ICP, per facilitare il posizionamento del paziente la prima viene visualizzata sul display in verde e la seconda in viola (Fig. 4.7). La trasformazione che bisogna effettuare per far combaciare le superfici è mostrata in un formato a 6DOF che permette di visualizzare gli scostamenti rispetto ai tre assi di traslazione e a quelli rotazionali. Quando l'allineamento si trova entro 2 cm dalla superficie di riferimento il sistema cambia automaticamente dalla visualizzazione a due superfici (viola e verde) alla visualizzazione in realtà virtuale. La tecnologia di realtà aumentata di IDENTIFY utilizza schemi di colore blu e rosso e gradienti per mostrare gli scostamenti tra la superficie attuale e quella reale direttamente sul video in diretta del posizionamento del paziente. Il colore blu indica che il pixel si trova sotto la superficie di riferimento rispetto all'asse z mentre il colore rosso indica che il pixel si trova al di sopra.

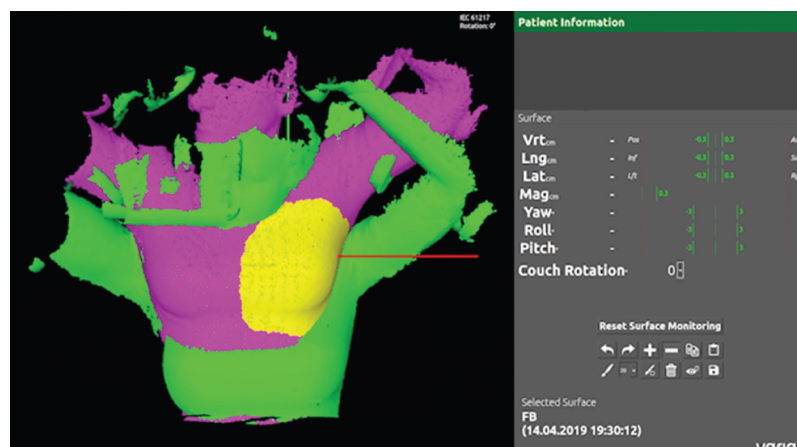


Figura 4.7: Display visualizzato durante il posizionamento del paziente. In giallo la ROI definita dall'operatore, in viola la superficie di riferimento e in verde la superficie reale del paziente. A destra dell'immagine vengono visualizzati in alto i dati del paziente e sotto le informazioni sulla trasformazioni in 6DOF. [31]

Una volta che il paziente è in posizione il suo movimento viene tracciato per evitare che esca dai limiti di tolleranza impostati. Quando il paziente esce da questi limiti il sistema avverte un operatore con un segnale acustico di interrompere l'erogazione della terapia. Se l'acceleratore dispone di un'interfaccia per il monitoraggio del movimento può essere automaticamente fermato dal sistema IDENTIFY. [31]

### **Workflow specifico per trattamenti DIBH**

IDENTIFY ha bisogno di uno specifico workflow per i trattamenti con DIBH (deep inspiration breath hold). Il paziente viene posizionato prendendo come superficie di riferimento quella esportata da DICOM in seguito all'acquisizione della 4DCT in free-breathing. Con il controller portatile l'operatore seleziona la superficie DICOM per il breath-hold e, grazie al coaching visivo di Varian, il paziente si porta con il respiro nella finestra stabilita. Il fascio radioattivo dell'acceleratore si attiva solo quando il paziente si trova nella posizione di breath-hold desiderata entro i limiti di sicurezza impostati dall'operatore. [31]

### **Controlli di qualità**

IDENTIFY si attiva automaticamente la mattina in modalità QA (quality assurance). Ogni giorno i tipi di controlli che vengono svolti comprendono un controllo generale del sistema tramite la verifica della connessione delle telecamere, della comunicazione con l'IDENTIFY Data Manager e della comunicazione con il sistema informativo oncologico; e un controllo dell'allineamento dell'isocentro delle telecamere di set up e di quelle per la SGRT. Questi controlli possono essere eseguiti solo una volta che le telecamere abbiano raggiunto la temperatura alla quale lavorano durante il trattamento, questo viene fatto per garantire una calibrazione e una verifica sotto le giuste condizioni in modo da assicurare un'accuratezza submillimetrica [31]

Il dispositivo utilizzato per l'allineamento dell'isocentro delle telecamere di set up è composto da una piastra metallica fissata a una barra di riferimento che viene posizionata nella stessa posizione utilizzata durante la calibrazione del sistema (Fig. 4.8). La piastra viene centrata con l'isocentro della macchina e le telecamere di set up acquisiscono l'immagine e calcolano la posizione del dispositivo. L'offset rispetto all'isocentro del sistema appare sull'interfaccia di IDENTIFY. La tolleranza per questa verifica è di 2mm. Per le telecamere SGRT il procedimento è lo stesso ma il dispositivo di check è una scheda di calibrazione (Fig. 4.8). In questo caso la tolleranza è di 1mm più restrittiva rispetto ai 2mm raccomandati dall'American Association of Physicists in Medicine (AAPM) Task Group 147.

Ad oggi Varian non suggerisce dei controlli mensili in quanto quelli giornalieri sono sufficienti per un corretto funzionamento del sistema. Sono necessarie ulteriori calibrazioni delle telecamere solo nel caso in cui i controlli superino le tolleranze richieste o sorgano problemi durante le QA, altrimenti calibrazioni periodiche non sono strettamente necessarie.

Annualmente fisici addetti possono svolgere dei controlli di qualità più approfonditi. [14]



Figura 4.8: A sinistra il dispositivo di calibrazione dell'isocentro per le telecamere di setup e a destra la piastra di calibrazione per l'isocentro delle telecamere per la SGRT. [14]

### 4.3 Vision RT AlignRT system

Vision RT è un'azienda inglese fondata nel 2001 con lo scopo di sviluppare tecnologie SGRT per il tracciamento della superficie del paziente in tempo reale durante il workflow radioterapico. Il suo obiettivo è quello di migliorare il comfort dei pazienti e le prestazioni del piano terapeutico fornendo una soluzione marker-free che raggiunge un'accuratezza submillimetrica senza incrementare la dose radioattiva. Come soluzione nel 2002 viene lanciato il sistema AlignRT di cui il primo prototipo viene installato al Royal Marsden Hospital in Inghilterra. Nel 2003 i dati ottenuti dall'utilizzo di questo primo prototipo sono stati presentati al 45° incontro annuale ASTRO a San Diego mostrando la capacità di AlignRT di mantenere l'errore nel riposizionamento dei pazienti sotto la soglia di 1 mm. [39]

Negli anni VisionRT ha sviluppato diversi sistemi in grado di agevolare e migliorare tutte le fasi del percorso radioterapico: per la simulazione CT viene utilizzato SimRT, per la pianificazione del trattamento MapRT, per il trattamento AlignRT e AlignRT InBore™ e per controllare la dose somministrata al paziente DoseRT (Fig. 4.9) [38]

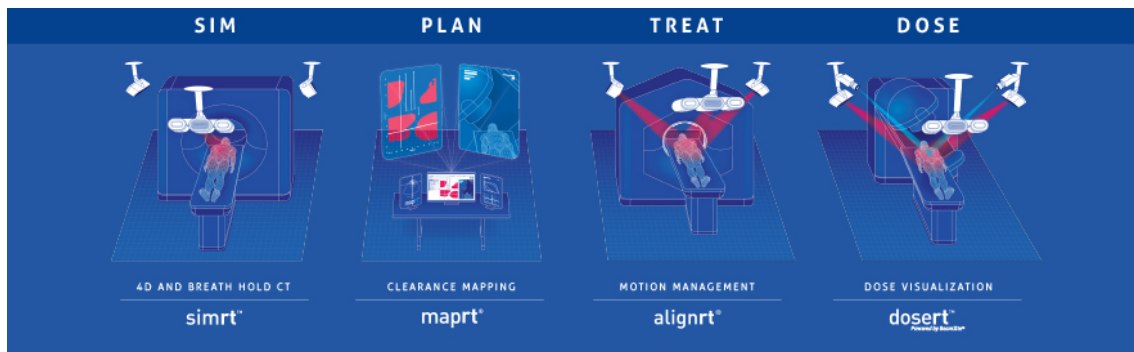


Figura 4.9: soluzioni SGRT proposte da VisionRT per l'intero flusso di lavoro in radioterapia [34]

### 4.3.1 SimRT

#### Configurazione del sistema

SimRT è un sistema con tecnologia SGRT, composto da una singola unità di telecamere montata al soffitto ai piedi del lettino, che supporta la 4DCT e il breath-hold in fase di simulazione. [25]

#### Workflow

Come prima cosa si misura la frequenza respiratoria del paziente per individuare il pitch corretto da utilizzare, dove il parametro pitch è un valore che mette in relazione la velocità del lettino rispetto all'apertura del fascio di raggi X. Dopo aver posizionato il paziente nel lettino nel campo visivo dell'unità del sistema si cattura la superficie del paziente e si decide che zona scegliere per il patch respiratorio, ovvero una regione della superficie il cui movimento dovuto alla respirazione è particolarmente evidente e quindi analizzabile. Il software calcola i BPM (battiti per minuto) medi in seguito all'analisi dei primi cicli di respiro, in base a questi valori vengono decisi il pitch e la velocità del lettino corretti da inserire nella workstation della CT. Dopo aver posizionato il paziente nella posizione scelta per la simulazione e controllato che i BPM non si siano modificati rispetto a quelli iniziali e che la scelta del patch sia ancora coerente si può iniziare la scansione. Alla fine della scansione appare una curva respiratoria che può essere modificata e smussata in base alle esigenze, i dati finali possono essere quindi esportati nella workstation TC e utilizzati per la ricostruzione finale della 4DCT. [25]

#### Controlli di qualità QA

Prima di utilizzare SimRT si deve eseguire controllo giornaliero per verificare che l'unità non sia stata spostata e che quindi l'isocentro sia ancora allineato con quello della TC come da ultima calibrazione. La calibrazione mensile rispetto all'isocentro della TC si effettua utilizzando una piastra di calibrazione dedicata, questa è simile a quella utilizzata per la calibrazione di AlignRT ma di forma diversa. In questo modo l'isocentro del gantry viene definito come punto di riferimento per il monitoraggio del respiro. Per verificare che SimRT acquisisca il respiro lungo la stessa asse longitudinale rispetto a cui si muove il respiro la stessa calibrazione deve essere eseguita anche in una seconda posizione a 250 mm dall'isocentro dentro il gantry. [30]

### 4.3.2 AlignRT

#### Configurazione del sistema

Il sistema AlignRT è solitamente composto da una workstation, tre unità camera 3D, cavi e una piastra utilizzata per la calibrazione dell'isocentro.

La workstation è situata all'esterno della stanza di trattamento ma è collegata al suo interno da una console remota, questo garantisce agli utenti la possibilità di interagire con il software AlignRT sia da dentro la sala di trattamento che da fuori.



Come mostrato in Fig. 4.10 nella stanza di trattamento il sistema AlignRT prevede che le unità siano disposte nel seguente modo: una a circa 30 cm a destra e una alla stessa distanza a sinistra della posizione laterale del paziente sdraiato sul lettino e la terza ai piedi del lettino. Ogni unità acquisisce una superficie indipendente del paziente, per questo l'aggiunta di altre unità o una configurazione differente sono possibili in base alle necessità.



Figura 4.10: A destra sinistra dei componenti del sistema AlignRT nella stanza di trattamento e a destra una delle unità del sistema. [38]

Le unità (Fig. 4.10) sono composte da un proiettore a LED, due telecamere ad alta definizione e un LED bianco utilizzato per la calibrazione e per l'acquisizione di immagini fotorealistiche del paziente. Il proiettore a LED proietta sul paziente un pattern speckle pseudocasuale e ogni camera acquisisce un'immagine 2D della superficie in scala di grigi. Il sistema conoscendo la distanza delle camere, tramite triangolazione 3D, riesce a ricavare la coordinata reale di un punto proiettando le coordinate dei due pixel corrispondenti al punto nelle due immagini 2D attraverso i punti focali delle camere, l'intersezione di queste linee genera la coordinata 3D reale del punto. Questo meccanismo appena descritto funziona analogamente al sistema visivo umano utilizzando i principi della visione stereo. Il pattern pseudocasuale proiettato aiuta il software ad accoppiare i punti delle immagini acquisite dalle camere. Come lunghezza d'onda della luce proiettata dal proiettore è stata scelta quella corrispondente alla luce rossa nello spettro del visibile, questa scelta è dovuta a diversi fattori: la luce rossa ha un indice di assorbimento cutanea inferiore rispetto alle altre lunghezze d'onda, è percepita dall'occhio umano come meno intensa permettendo un maggior comfort al paziente ed è sicura per i pazienti.

Le tre superfici che si ottengono dalle tre unità sono già allineate grazie alla calibrazione del sistema, una tecnica di fusione combina le tre superfici 3D generando una ricostruzione completa della superficie del paziente.

Durante il monitoraggio della posizione del paziente la superficie reale risultante dal procedimento appena descritto viene confrontata con una superficie acquisita in precedenza che rappresenta la posizione sicura che il paziente deve tenere durante il trattamento. Per fare ciò AlignRT utilizza un algoritmo di sua proprietà basato sulla tecnica di minimizzazione dei quadrati a seguito del quale il sistema fornisce gli RTD

(Real Time Deltas), ovvero i valori che corrispondono alla serie di trasformazioni rigide in 6DOF che bisognerebbe applicare alla superficie reale per allinearla con quella ideale. VisionRT ha deciso di utilizzare tecniche di registrazione rigida invece che deformabile principalmente perché la complessità degli algoritmi deformabili non li rende idonei per applicazioni in tempo reale.

AlignRT dispone anche di un'opzione aggiuntiva data dalla workstation AlignRT Offline che consente agli utenti di collegarsi al software AlignRT anche senza la presenza del paziente o del macchinario di trattamento. Questa opzione permette agli utenti di svolgere compiti preparatori come l'inserimento dei dati del paziente o la scelta della ROI. Altra comodità di questa opzione è la possibilità di installarla direttamente negli uffici dei fisici medici. [39]

## Postural Video™

Postural Video™ è una nuova funzionalità di AlignRT che è stata lanciata nel 2022 da VisionRT con lo scopo di velocizzare il riconoscimento del disallineamento del paziente durante il setup e il trattamento. Postural Video™ fornisce una visualizzazione in tempo reale dell'allineamento complessivo del paziente rispetto alla superficie di riferimento sovrapponendone il contorno con il video del paziente in posizione sul lettino (Fig. 4.11 ). [38]

In uno studio del 2024 Oliver et al. hanno misurato una riduzione del tempo di posizionamento di 24.6 s per frazione e una riduzione della necessità di ulteriore imaging del 63% . [29]



Figura 4.11: Display visualizzato durante l'utilizzo della funzionalità Postural Video™, sulla sinistra i valori della differenza tra le superfici sono rappresentati come sbarre che se si trovano nella finestra di tolleranza sono verdi altrimenti arancioni e sulla destra il video del paziente con sovrapposto il contorno della superficie di riferimento in viola. Con i numeri in alto sul video da 1 a 3 l'operatore può scegliere con quale telecamera vedere il paziente permettendo un monitoraggio completo di tutta la superficie. [38]



## Deep Inspiration Breath Hold

AlignRT supporta la DIBH fornendo una barra di coaching per comunicare all'utente le informazioni a 6DOF della respirazione del paziente e un opzionale dispositivo per il coaching visivo per il paziente (Real Time Coach™). La barra di coaching viene visualizzata come una barra bianca statica che rappresenta il livello di profonda inspirazione che deve essere raggiunto e una barra mobile che rappresenta il livello reale del respiro del paziente. Quando la barra dinamica si trova dentro quella statica vuol dire che il paziente ha raggiunto la soglia verticale voluta e per verificare che anche tutti gli altri RTD rientrino nelle soglie di tolleranze la barra deve diventare da arancione a verde. Questo tipo di visualizzazione permette di avere la certezza che il paziente sia nella posizione giusta consentendo di rilevare movimenti scorretti nella respirazione come l'inarcamento della schiena. [39]

## Calibrazione del sistema

La calibrazione mensile del sistema avviene in due fasi: la calibrazione estrinseca e la calibrazione intrinseca. Durante la calibrazione estrinseca viene calibrato l'isocentro del sistema utilizzando un dispositivo apposito: la piastra di calibrazione (Fig. 4.12). Questo dispositivo è una tavola bianca piatta di misure  $100 \times 100 \text{ cm}^2$  su cui è disegnata una matrice di punti neri e il cui centro è indicato da una croce. La piastra viene posizionata sull'isocentro del sistema facendo corrispondere la croce stampata con la croce luminosa proiettata dal gantry e ad una distanza di 100 cm dalla sorgente. quest'ultima distanza viene presa grazie all'utilizzo di puntatori frontali, laser della sala calibrati o Optical Distance Indicator. La correttezza di questo posizionamento può essere verificata facendo ruotare il gantry di  $45^\circ$  e verificando che la croce luminosa proiettata rimanga sovrapposta a quella stampata. Se dopo l'acquisizione da parte di una coppia di telecamere della superficie della piastra tutti i punti sono riconosciuti correttamente dal sistema l'unità presa in considerazione è calibrata. La calibrazione avviene un'unità alla volta.

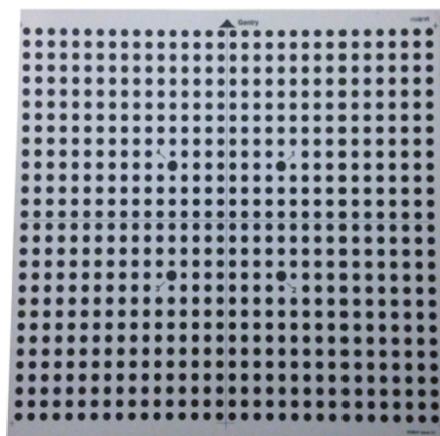


Figura 4.12: Piastra di calibrazione del sistema AlignRT. [23]

Per la calibrazione intrinseca, ovvero la calibrazione ottica del sistema, nel 2018 VisionRT ha reso disponibile una nuova tecnologia chiamata Advanced Camera Op-

timization (ACO). Questa tecnologia utilizza algoritmi e tecniche proprietarie di VisionRT in grado di generare un modello di calibrazione 3D che viene ottenuto acquisendo varie superfici di una piastra di calibrazione apposita mentre questa viene spostata in diversi punti del lettino. [23]

### **Controllo di qualità**

Il controllo di qualità giornaliero di AlignRT consiste nel posizionare la piastra di calibrazione e seguire le indicazioni del software. Con questo test il sistema si accerta che le posizioni delle unità non siano variate e che quindi il sistema sia ancora calibrato correttamente sull'isocentro del trattamento. Il livello di tolleranza per questo controllo è di 1,0 mm di errore di RMS (root-mean-square), se questo livello viene superato il QA deve essere ripetuto da un fisico medico e nel caso di un ulteriore risultato negativo il sistema deve essere ricalibrato.

I risultati dei QA giornalieri vengono salvati in PDF in modo da poterne studiare l'andamento nel tempo, se da questo controllo il sistema risulta stabile non è necessario calibrarlo mensilmente. [23]

### **4.3.3 AlignRT InBore™**

Nel caso in cui in clinica siano presenti Linac a gantry chiuso come Halcyon™ ed Ethos™ (Varian, Palo Alto, USA) l'uso di sistemi per la SGRT con unità di telecamere montate al soffitto è limitato dal fatto che non sempre è possibile trovare una configurazione in cui il sistema riesca a monitorare tutta la superficie del corpo del paziente anche durante la fase di trattamento e non solo quella di setup. Per fronteggiare questo problema VisionRT ha sviluppato il sistema AlignRT InBore™.

La soluzione InBore™ combina l'utilizzo di unità esterne montate al soffitto per il setup del paziente a unità montate all'interno del gantry per il monitoraggio in fase di trattamento. Le micro-telecamere stereo e i proiettori a infrarossi sono montati nel gantry su di un anello in fibra di carbonio di 1m di diametro, profondità massima di 17 cm e spessore di 3 cm installato a metà strada tra i laser di posizionamento e l'isocentro di trattamento.

Nguyen et al. (2020) hanno confermato che: le telecamere InBore™ non influenzano significativamente l'erogazione della dose o la qualità delle immagini; l'accuratezza ottenuta è simile a quella delle telecamere esterne; il campo visivo anche se ristretto è sufficiente al monitoraggio in tutti i campi clinici (nel caso di tumore al seno sarebbe necessaria una copertura laterale maggiore). Da questo studio sono però emerse anche alcune complicanze: il software non permette l'uso simultaneo delle telecamere esterne e interne e i test anti collisione giornalieri possono spostare la struttura del gantry causando fallimenti dei QA giornalieri comportando la necessità di continue calibrazioni del sistema. [28]

## 4.4 Confronto tra i tre sistemi

In questo capitolo è stato presentato lo stato dell'arte della tecnica SGRT. Dall'analisi dei tre sistemi presenti sul mercato si evince come tutti e tre siano in grado di garantire un'accuratezza e una sicurezza adeguati agli standard odierni. Sebbene, come anche mostrato nella Tab. 4.2, non ci siano delle nette differenze in ambito di prestazioni dei sistemi, la scelta su quale sia più ottimale può dipendere da vari fattori.

Catalyst di C-RAD si contraddistingue per un feedback visivo al paziente in grado di facilitare i trattamenti in cui è necessaria una collaborazione attiva e per la possibilità di essere affiancato al sistema Sentinel in modo da avere un workflow dalla simulazione al trattamento integrato. Queste caratteristiche lo rendono particolarmente adatto ai trattamenti toracici e alla tecnica DIBH.

IDENTIFY di Varian offre una forte sinergia con l'ecosistema Varian rendendolo la scelta più naturale per le cliniche Varian, inoltre Dekker et al. (2023) hanno verificato la possibilità di usare IDENTIFY anche in caso di trattamento con linac a bore chiuso mantenendo un'accuratezza submillimetrica del monitoraggio del paziente anche in fase di trattamento. [8]

AlignRT come Catalyst può essere affiancato a SimRT per un workflow integrato da simulazione a trattamento, la sua dimostrata accuratezza submillimetrica e la variante InBore lo rendono adatto per trattamenti di alta precisioni e scenari complessi come SBRT (Stereotactic Body Radiation Therapy) e SRS (Stereotactic Radiosurgery).

È bene inoltre sottolineare come Catalyst e AlignRT siano sistemi di cui si dispone di un'ampia esperienza documentata mentre IDENTIFY, essendo più recente, dispone di una letteratura ancora in crescita.

In conclusione, nella prossima pagina, la Tab. 4.2 mette a confronto le specifiche e le caratteristiche dei sistemi SGRT analizzati in questo capitolo.

	<b>Catalyst™</b>	<b>IDENTIFY</b>	<b>AlignRT</b>
<b>Tecnologia ottica</b>	Luce strutturata	pattern a speckle	pattern a speckle
<b>Dimensione telecamere; peso</b>	620 x 390 x 280 mm; 16 kg	500 x 80 x 182 mm; 3.3 kg	430 x 66 x 186 mm; 4.5 kg
<b>Field-of-View (Lat x Long x Vert)</b>	1100 × 1400 × 2400 mm <sup>3</sup>	500 × 500 × 400 mm <sup>3</sup>	650 × 1000 × 350 mm <sup>3</sup>
<b>Risoluzione telecamere</b>	640 × 480 px (0.3 MP)	1280 × 1024 px (1.3 MP)	2048 × 2048 px (4MP)
<b>Fotogrammi al secondo</b>	8-24 fps	10 fps	4-24 fps
<b>Accuratezza di posizionamento</b>	<1.0 mm <1.0°	<1.0 mm <1.0°	<1.0 mm <1.0°
<b>Algoritmo di registrazione</b>	Deformabile	Rigido	Rigido

Tabella 4.2: Tabella di confronto tra le specifiche dei sistemi SGRT a Ottobre 2019 [1]

# Conclusioni

In questo elaborato sono stati analizzati i principi fisici e il funzionamento delle tecniche 4DCT nella gestione del moto respiratorio in SGRT, sono inoltre stati analizzati e confrontati i sistemi SGRT presenti sul mercato, ponendo attenzione alle diverse potenzialità nella pratica clinica.

Questa tesi è stata svolta con approccio compilativo, analizzando e sintetizzando i principali contributi della letteratura sul tema del trattamento radioterapico dei distretti soggetti a movimento del respiro. Con questo tipo di approccio il lavoro che è stato svolto ha l'obiettivo di permettere al lettore di comprendere in modo chiaro i principali vantaggi e limiti delle tecniche analizzate, fornendo le informazioni necessarie per valutarne l'uso appropriato e le condizioni in cui ciascuna modalità risulta più indicata nella pratica clinica.

L'elaborato svolto ha evidenziato aspetti di interesse per possibili lavori sperimentali. Un primo ambito riguarda la valutazione quantitativa del moto attraverso l'analisi di dataset clinici o con l'utilizzo di fantocci dinamici. Un altro aspetto da studiare sperimentalmente potrebbe essere il confronto tra scansioni 4D convenzionali e scansioni avanzate come il Direct i4D, con attenzione sulla riduzione degli artefatti e sul calcolo della dose. Per quanto riguarda la SGRT un possibile sviluppo sperimentale si sarebbe potuto occupare della valutazione della performance del gating respiratorio su fantocci dinamici o della latenza tra il movimento del paziente e la risposta del sistema. Un altro possibile argomento di interesse sperimentale è il confronto tra le tecniche di free breathing e breath hold sulla dose erogata ai tessuti sani.

Le prospettive future puntano verso un'integrazione sempre più stretta tra imaging respiratorio e monitoraggio in tempo reale. Le tecnologie emergenti includono la 4DCT a dose ridotta e sistemi di acquisizione adattivi e intelligenti. L'impiego combinato di 4DCT e SGRT apre inoltre le strade a strategie avanzate per il controllo del movimento come il gating personalizzato e il tracking dinamico del tumore. L'obiettivo comune è sempre quello di ridurre ulteriormente le incertezze sull'erogazione rendendo la radioterapia più efficace e sana per i pazienti.



# Bibliografia

- [1] Hania A Al-Hallaq, Laura Cerviño, Alonso N Gutierrez, Amanda Havnen-Smith, Susan A Higgins, Malin Kügele, Laura Padilla, Todd Pawlicki, Nicholas Remmes, Koren Smith, et al. Aapm task group report 302: surface-guided radiotherapy. *Medical physics*, 49(4):e82–e112, 2022.
- [2] Cynthia Aristei. Radiobiologia. [http://www.med.unipg.it/ccl/Materiale\\_Didattico/Radioterapia/Radiobiologia.pdf](http://www.med.unipg.it/ccl/Materiale_Didattico/Radioterapia/Radiobiologia.pdf), 2025. Slide dell’insegnamento Radioterapia, corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia, Università di Perugia.
- [3] C-RAD, Uppsala, Svezia. *Sentinel CT Room Manuale dell’utente*, 2023.
- [4] Chiuhomed. “c-rad” catalyst 3d patient positioning system and accessories. <https://www.chiuhomed.com/>, 2025.
- [5] Elizabeth L Covington, Dennis N Stanley, Rodney J Sullivan, Kristen O Riley, John B Fiveash, and Richard A Popple. Commissioning and clinical evaluation of the identifytm surface imaging system for frameless stereotactic radiosurgery. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, 24(10):e14058, 2023.
- [6] I. Das M. Mendonca J. Dynlacht D. Chang, F. Lasley, editor. *Basic Radiotherapy Physics and Biology*. Springer, 2021.
- [7] P. Williams D. Greene, editor. *LINEAR ACCELERATORS FOR RADIATION THERAPY*. CRC Press Taylor Francis Group, 2017.
- [8] Janita Dekker, Sander van Het Schip, Marion Essers, Mariska de Smet, Martijn Kusters, and Willy de Kruijf. Characterization of the identifytm surface scanning system for radiation therapy setup on a closed-bore linac. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, 25(4):e14326, 2024.
- [9] Gruppo di Studio “Assicurazione di qualità in radioterapia”. Assicurazione di qualità nella radioterapia ad intensità modulata. *Roma: Istituto Superiore di Sanità*, 2025.
- [10] Vincenzo Tombolini Francesco Marampon. Aspetti radiobiologici, principi generali. <https://store.antoniodelfinoeditore.com>, 2023.
- [11] Paola Franzone, Alba Fiorentino, Salvina Barra, Domenico Cante, Laura Masi-ni, Elena Cazzulo, Liana Todisco, Pietro Gabriele, Elisabetta Garibaldi, Anna

- Merlotti, et al. Image-guided radiation therapy (igrt): practical recommendations of italian association of radiation oncology (airo). *La radiologia medica*, 121(12):958–965, 2016.
- [12] Elisa Gerosa. Sviluppo e valutazione di una tecnica di tumour tracking basata su modelli di correlazione interno-esterno costruiti da acquisizioni cone-beam ct. Master dissertation, Politecnico di Milano, 2013.
- [13] David Robert Grimes and Mike Partridge. A mechanistic investigation of the oxygen fixation hypothesis and oxygen enhancement ratio. *Biomedical physics & engineering express*, 1(4):045209, 2015.
- [14] A. Paxton H. Zhao. Commissioning and routine quality assurance of the varian identify<sup>™</sup> system. In B. Waghorn T. Pawlicki J. Hoisak, A. Paxton, editor, *Surface Guided Radiation Therapy*. CRC Press Taylor Francis Group, 2020.
- [15] S. Hanna, editor. *RF Linear Accelerators for Medical and Industrial Applications*. Artech House, 2012.
- [16] Christian Heinz, Michael Reiner, Claus Belka, Franziska Walter, and Matthias Söhn. Technical evaluation of different respiratory monitoring systems used for 4d ct acquisition under free breathing. *Journal of applied clinical medical physics*, 16(2):334–349, 2015.
- [17] Pecka Dickmann Hoesl, Hofmann. Intelligent 4dct imaging. *Siemens Healthineers*, 2024.
- [18] Pawlicki Hoisak. A history of surface guidance methods in radiation therapy. In B. Waghorn T. Pawlicki J. Hoisak, A. Paxton, editor, *Surface Guided Radiation Therapy*. CRC Press Taylor Francis Group, 2020.
- [19] E. LEIDHOLDT JR J. BOONE J. BUSHBERG, J. SEIBERT, editor. *The Essential Physics of Medical Imaging*. LIPPINCOTT WILLIAMS WILKINS, 2012.
- [20] N. Papanikolaou K. Rasmussen, V. Bry. Technical overview and features of the c-rad catalyst<sup>™</sup> and sentinel<sup>™</sup> systems. In B. Waghorn T. Pawlicki J. Hoisak, A. Paxton, editor, *Surface Guided Radiation Therapy*. CRC Press Taylor Francis Group, 2020.
- [21] Paul J Keall, Gig S Mageras, James M Balter, Richard S Emery, Kenneth M Forster, Steve B Jiang, Jeffrey M Kapatoes, Daniel A Low, Martin J Murphy, Brad R Murray, et al. The management of respiratory motion in radiation oncology report of aapm task group 76 a. *Medical physics*, 33(10):3874–3900, 2006.
- [22] R. Laitano, editor. *Fondamenti di dosimetria delle radiazioni ionizzanti*. ENEA, 2019.



- [23] G. Li. Commissioning and routine quality assurance of the vision rt alignrt® system. In B. Waghorn T. Pawlicki J. Hoisak, A. Paxton, editor, *Surface Guided Radiation Therapy*. CRC Press Taylor Francis Group, 2020.
- [24] Lynn J. Verhey, Paula L. Petti. Principles of radiation physics. <https://oncohemakey.com/>, 2025.
- [25] Dyanne S. Macalinao. *CLINICAL BENEFIT ANALYSIS OF MODIFIED MOTION MANAGEMENT PROTOCOLS*. Ph.d. dissertation, University of Nevada, Las Vegas, 2025.
- [26] Yuka Matsuzaki, Keisuke Fujii, Motoki Kumagai, Ichiro Tsuruoka, and Shinichiro Mori. Effective and organ doses using helical 4dct for thoracic and abdominal therapies. *Journal of radiation research*, 54(5):962–970, 2013.
- [27] Shinichiro Mori, Susumu Ko, Takayoshi Ishii, and Kanae Nishizawa. Effective doses in four-dimensional computed tomography for lung radiotherapy planning. *Medical Dosimetry*, 34(1):87–90, 2009.
- [28] Daniel Nguyen, Jad Farah, Nicolas Barbet, and Mustapha Khodri. Commissioning and performance testing of the first prototype of alignrt inbore™ a halcyon™ and ethos™-dedicated surface guided radiation therapy platform. *Physica Medica*, 80:159–166, 2020.
- [29] Kira Oliver, Nicholas Subick, and Torsten Moser. A prospective, comparative evaluation of an augmented reality tool (postural video™) vs. standard sgrt for efficient patient setup. *Reports of Practical Oncology and Radiotherapy*, 29(6):740–745, 2024.
- [30] Abdallah Qubala, Jehad Shafee, Vania Batista, Jakob Liermann, Marcus Winter, Daniel Piro, and Oliver Jäkel. Comparative evaluation of a surface-based respiratory monitoring system against a pressure sensor for 4dct image reconstruction in phantoms. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, 25(2):e14174, 2024.
- [31] L. Hampton D. Hanson M. Stead T. Speck R. Schulz, C. Huyghe. Technical overview and features of the varian identify™ system. In B. Waghorn T. Pawlicki J. Hoisak, A. Paxton, editor, *Surface Guided Radiation Therapy*. CRC Press Taylor Francis Group, 2020.
- [32] Siemens. *4D CT cookbook 2.1 A guide to 4D CT imaging in RT*, 2024.
- [33] Roberto Spighi. brief history and base concepts on tumour. Materiale didattico non pubblicato delle lezioni dell’insegnamento Application of Nuclear Physics, Laurea magistrale Physics, Università di Bologna, 2025.
- [34] Tema Sinergie. Visionrt: soluzioni sgrt per l’intero flusso di lavoro in radioterapia. <https://www.temasinergie.it/>, 2025.
- [35] Claudia Testa. Lezioni di elementi di fisica biomedica-sanitaria. Materiale didattico non pubblicato, Università di Bologna, 2024.

- [36] Eveline van den Bergh, Iwan Dobbe, and Geert J Streekstra. 4d ct acquisition methods and their anticipated effects on image quality in dynamic ct-scanning of the wrist. *Zeitschrift für Medizinische Physik*, 2025.
- [37] Varian. Identify picture the future of sgrt. <https://www.varian.com>, 2025.
- [38] VisionRT. Our technology. <https://www.visionrt.com>, 2025.
- [39] B. Waghorn. Technical overview and features of the vision rt alignrt® system. In B. Waghorn T. Pawlicki J. Hoisak, A. Paxton, editor, *Surface Guided Radiation Therapy*. CRC Press Taylor Francis Group, 2020.
- [40] René Werner, Juliane Szkitsak, Thilo Sentker, Frederic Madesta, Annette Schwarz, Susanne Fernolendt, Marc Vornehm, Tobias Gauer, Christoph Bert, and Christian Hofmann. Comparison of intelligent 4d ct sequence scanning and conventional spiral 4d ct: a first comprehensive phantom study. *Physics in Medicine & Biology*, 66(1):015004, 2021.