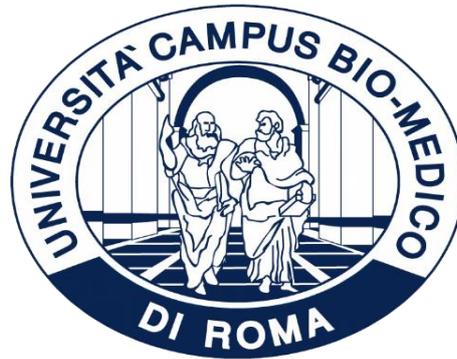


Matr. N. 12354

**UNIVERSITA'**

**CAMPUS BIO-MEDICO DI ROMA**



**FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA**

**CORSO DI LAUREA IN TECNICHE DI RADIOLOGIA MEDICA PER  
IMMAGINI E RADIOTERAPIA**

**Radioterapia stereotassica epatica: pianificazione  
mediante simulazione 4DCT con iniezione  
sincronizzata del mezzo di contrasto iodato**

***Relatore***

*Dott. Fiore Michele*

***Correlatore***

*Dott. Macaudo Corrado*

***Laureando***

*Balzano Gennaro*

**ANNO ACCADEMICO 2020/2021**

## **INDICE**

### **I Approccio teorico**

#### **Capitolo 1 La radioterapia stereotassica epatica**

##### **Introduzione**

- 1.1 I volumi di trattamento radioterapici . . . . . pag. 6
- 1.2 La tossicità radio-indotta durante il trattamento radioterapico . . . . . pag. 8
- 1.3 La tossicità radio-indotta nei trattamenti del fegato . . . . . pag. 10
- 1.4 La radioterapia stereotassica . . . . . pag. 12
- 1.5 SRT delle lesioni epatiche: dosi, frazionamenti, constraints suggeriti . . . . . pag. 13

#### **Capitolo 2 Valutazione e compensazione dell' organ motion in radioterapia**

- 2.1 L'organ motion in radioterapia . . . . . pag. 15
- 2.2 Valutazione e compensazione dell'Organ motion inter-frazione: IGRT . . . . . pag. 17
- 2.3 Valutazione e gestione del movimento del target . . . . . pag. 20

#### **Capitolo 3 Utilizzo della simulazione 4D TC e del mezzo di contrasto in radioterapia**

- 3.1 Utilizzo del mezzo di contrasto iodato nella tomografia computerizzata . . . . . pag. 29
- 3.2 Utilizzo del mezzo di contrasto iodato nella tomografia computerizzata  
del fegato . . . . . pag. 37
- 3.3 Utilizzo del mezzo di contrasto iodato in radioterapia . . . . . pag. 38
- 3.4 La radioterapia 4D con l'iniezione sincronizzata del mezzo di contrasto . . . . . pag. 41

### **II Approccio Sperimentale**

#### **Capitolo 4**

- 4.1 Obiettivo dello studio . . . . . pag. 45
- 4.2 Materiali e Metodi . . . . . pag. 45
- 4.3 Risultati e Conclusioni . . . . . pag. 48
- Riferimenti bibliografici . . . . . pag. 50**

## Capitolo 1 La radioterapia stereotassica epatica

### Introduzione

Il fegato è uno degli organi più complessi dell'organismo. Svolge molteplici funzioni che spaziano dal metabolismo di nutrienti e farmaci all'immagazzinamento del glicogeno, alla sintesi di proteine del plasma ed alla rimozione delle sostanze tossiche dal sangue. [1]

Il tumore che colpisce il fegato è una condizione particolarmente grave proprio perché danneggia o impedisce queste funzioni vitali per l'organismo. Come tutte le forme tumorali, le neoplasie epatiche si distinguono in primitive (quando originano nel fegato) e secondarie (quando sono localizzazioni di tumori primitivi di altri organi) [1].

Il cancro al fegato è la sesta neoplasia diagnosticata a livello globale e rappresenta la seconda causa di decesso correlato al cancro nel mondo. L'incidenza varia molto a seconda delle aree geografiche: ogni anno si stimano più di 350.000 nuovi casi nel mondo, la grande maggioranza dei quali (più del 70%) si riscontrano nei Paesi in via di sviluppo [2]. La neoplasia più frequente è il carcinoma epatocellulare (HCC) che rappresenta il 90% dei casi. I fattori di rischio sono ben definiti e sono la cirrosi (danno epatico cronico causato da fibrosi), l'epatite B (HBV), l'epatite C (HCV) e l'abuso di alcol [3]. Secondo i dati dell'AIRTUM<sup>1</sup> si stima che nell'ultimo anno, nel nostro Paese, siano state diagnosticate circa 13.000 nuove diagnosi, con una frequenza doppia nei maschi rispetto alle femmine.

Il fegato, per la sua funzione di filtro, è una delle sedi di metastasi più comuni. In molti casi queste restano asintomatiche per molto tempo senza essere individuate. Dal momento che le metastasi epatiche si possono sviluppare mesi o anni dopo la diagnosi del tumore primario, i controlli al fegato sono comuni per molti tipi di tumore anche dopo la sospensione delle terapie. Il fegato rappresenta il primo sito di metastasi nel 15-25% dei pazienti affetti da neoplasie del colon-retto. La malattia

---

<sup>1</sup> Associazione italiana registri tumori (AIRTUM onlus) è nata nel 1996 con l'intento di promuovere e coordinare le attività dei Registri tumori presenti in Italia.

metastatica è limitata al solo parenchima epatico nel 40% dei casi, come dimostrato da reperti autoptici [4], e si manifesta in maniera sincrona al primitivo nel 10-20% dei casi [5]. Il fegato rappresenta uno dei primi siti di comparsa di lesioni secondarie anche per il carcinoma del polmone e della mammella. In uno studio [6], condotto su 912 pazienti affette da carcinoma della mammella, gli autori hanno dimostrato un rischio di sviluppare metastasi epatiche del 5,2%. Le metastasi epatiche sono più rare per altre neoplasie come vescica, esofago, distretto cervico - cefalico, e per rare forme tumorali, quali i tumori neuroendocrini e gli adenocarcinomi dell'ovaio [4].

Nell'iter clinico della neoplasia epatica, sia essa primitiva o secondaria, si richiede l'intervento di più competenze specialistiche al fine di consentire un risultato terapeutico ottimale, sia in termini di sopravvivenza che in termini di qualità di vita a seconda della prognosi e dell'estensione del tumore. La maggior parte dei pazienti con cancro al fegato non sono candidati a terapie curative come la resezione chirurgica o il trapianto di fegato a causa delle dimensioni del tumore o per l'interessamento vascolare e/o dei tessuti circostanti [7]. I notevoli progressi nelle tecniche chirurgiche e farmacologiche e nella conoscenza della malattia hanno reso il tumore metastatico del fegato sempre più curabile, ma come succede praticamente per tutti i tipi di tumori, anche nel caso delle metastasi epatiche la scelta del trattamento dipende da molteplici fattori che includono, le caratteristiche della malattia (numero, posizione e dimensione delle metastasi), il tipo di tumore primario, la funzionalità del fegato e le condizioni generali del paziente.

Gli ultimi anni sono stati caratterizzati da enormi progressi nel campo della radioterapia oncologica. Abbiamo assistito ad una evoluzione delle unità di terapia e dei sistemi per piani di trattamento che ha consentito di essere sempre più precisi nell'erogazione della dose, con ottima conformazione al target e risparmio dei tessuti sani. A questi risultati hanno sicuramente contribuito i progressi nel campo della diagnostica per immagini, con migliore definizione strumentale dell'estensione di malattia [8].

La radioterapia stereotassica (SRT) si caratterizza per la somministrazione di alte dosi, superiori a 5 Gy<sup>2</sup> per frazione, in un numero limitato di frazioni, in genere fino a 5, e per la rapida caduta di dose intorno al target, con conseguente massimo risparmio dei tessuti sani circostanti, a rischio di tossicità (OAR) [4]. Una delle indicazioni della radioterapia stereotassica è il trattamento della malattia oligometastatica, caratterizzata dalla presenza di un massimo cinque lesioni [5;9]. Il trattamento ablativo locale si è dimostrato fattibile, associato a minima incidenza di tossicità e potenzialmente capace di migliorare la sopravvivenza a lungo termine, senza impattare negativamente sulla qualità di vita riportata dai pazienti [6].

Nell'intero processo di realizzazione di un trattamento SRT è richiesta un'estrema accuratezza, da un punto di vista sia clinico (corretta stadiazione della malattia, discussione multidisciplinare con indicazione condivisa al trattamento) sia tecnico (metodiche di imaging morfologico adeguate alla corretta individuazione e delimitazione del/i target tumorale/i e degli OAR-, set-up del paziente "image-guided", gestione attiva o passiva del movimento intra-frazione,) [5- 9].

L'utilizzo della SRT nel trattamento delle metastasi epatiche rimane una sfida a causa sia del movimento respiratorio sia della scarsa visibilità delle lesioni epatiche, in assenza del contrasto endovenoso.

Scopo del nostro studio è quello di descrivere il processo di simulazione, che utilizza la tomografia computerizzata sincronizzata al ciclo respiratorio del paziente (4DTC) con l'integrazione del mezzo di contrasto endovenoso, con lo scopo di delineare un protocollo che potrebbe permetterci di superare le incertezze nella delimitazione del target, consentendo di ottimizzare il trattamento, sia in fase di pianificazione che di irradiazione. Dalla combinazione, infatti, della 4DTC con l'iniezione sincronizzata del mdc è possibile ottenere una maggior precisione e accuratezza, che porta a una riduzione dei margini di sicurezza e quindi a una ridotta tossicità, con potenziale escalation della dose e miglior controllo della malattia.

---

<sup>2</sup> Gray (Gy) è l'unità di misura della dose assorbita di radiazione del Sistema Internazionale. Un'esposizione di un gray corrisponde a una radiazione che deposita un joule per chilogrammo (Kg) di materia.

## 1.1 I volumi di trattamento radioterapici

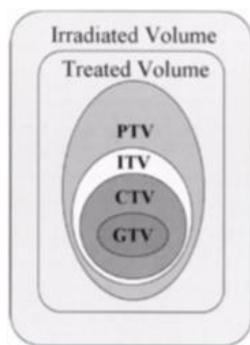
La radioterapia prevede la cooperazione di diverse figure professionali per lo sviluppo di un piano di trattamento. Tra le figure professionali operanti in un'unità operativa di Radioterapia figura il medico radioterapista, che si occupa della valutazione clinica del paziente e della definizione delle modalità tecniche del trattamento richieste dalla situazione clinica. Ha un ruolo fondamentale nel contouring, ovvero nella contornazione dei volumi di terapia e degli OAR. Collabora con il fisico sanitario nella definizione delle modalità tecniche del trattamento e all'elaborazione del piano di terapia in modo efficace a seconda delle diverse criticità del paziente. [10].

I volumi di trattamento contornati, definiti dall'ICRU<sup>3</sup> n. 50 e ICRU n. 62 sono: il GTV (Gross Tumor Volume), che identifica la lesione a livello microscopico, ottenuto attraverso esami di imaging come TC e RM. Il GTV non viene preso in considerazione nei trattamenti di tipo adiuvante<sup>4</sup> in quanto la massa tumorale è stata asportata. Il CTV (Clinical Target Volume) identifica la lesione a livello macroscopico, considerando l'infiltrazione della malattia verso i tessuti limitrofi. Per soddisfare l'obiettivo della radioterapia si deve tener conto, oltre che del CTV, anche degli errori legati al set-up del paziente, ovvero errori nel suo riposizionamento, identificando il set-up margin. Inoltre occorre valutare l'eventuale movimento involontario prodotto dagli organi interni come cuore, polmoni e peristalsi intestinale identificando così l'internal margin (IM). Questi due margini, intesi come margini di sicurezza, sommati al CTV rappresentano il PTV (Planning Target Volume), il target che si andrà ad irradiare durante il trattamento radioterapico. Figura 1

---

<sup>3</sup> International Commission on Radiation Units and Measurements è un organismo di standardizzazione fondato nel 1925 dal Congresso Internazionale di Radiologia. Il suo obiettivo è quello di sviluppare raccomandazioni recepitibili a livello internazionale per quanto riguarda le quantità accettabili di radiazione e radioattività, nonché di stabilire le procedure di misurazione dei dati fisici

<sup>4</sup> La radioterapia adiuvante si esegue dopo l'intervento chirurgico allo scopo di rimuovere ogni traccia di cellule tumorali ed evitare che focolai microscopici di malattia tumorale possano ricrescere nel tessuto sano (ad esempio, nei tumori della mammella).



*Figura 1 Schema ICRU per la definizione dei volumi di terapia.*

Il set-up margin può essere ridotto al minimo utilizzando i programmi di assicurazione di qualità e i sistemi di immobilizzazione e riposizionamento (SIR), i quali permettono di immobilizzare il paziente, e garantiscono la riproducibilità del trattamento. Quest'ultimi però non permettono di ridurre l'internal margin, e quindi si ha bisogno di tecniche speciali di radioterapia che permettono di quantificare e compensare il movimento del target. Nel counturing , oltre alla contornazione dei volumi di trattamento occorre tener conto anche degli OAR, ovvero gli organi sani che si trovano in contiguità della malattia o che possono essere colpiti dal fascio radiante per raggiungere la neoplasia. È fondamentale che questi non vengano colpiti dal fascio di radiazioni per evitare danni radio-indotti, di conseguenza nello sviluppo del piano di trattamento viene preso in considerazione l'istogramma dose volume (DVH) in modo da verificare che la dose assorbita dagli organi limitrofi rientri nei constraints di dose dettati dalle direttive ICRU.

Nel trattamento delle lesioni epatiche, la fase di contornamento richiede un corretto riconoscimento dei margini della lesione da trattare. A tal proposito possono rivelarsi utili informazioni derivanti da immagini di TC e RM con contrasto e PET-TC con 18-Fluorodesossiglucosio. Tali modalità diagnostiche permettono anche di meglio valutare la reale estensione della malattia metastatica nel parenchima epatico [11]. Per quanto riguarda invece gli OAR , oltre al contornamento dell'intero fegato è necessario contornare i reni, il duodeno, l'intestino, l'esofago, il cuore, il midollo spinale. Poiché i mezzi utilizzati per il riconoscimento del target e dei suoi contorni in fase di acquisizione delle immagini di pianificazione non potranno essere utilizzati al momento del treatment delivery, a causa della scarsa risoluzione delle immagini

portali o della CBCT, è esperienza comune l'utilizzo di fiducial marker quali surrogati del target [12]. Questa metodica di IGRT permette il corretto riposizionamento giornaliero del paziente ed il check on-line della esatta posizione del volume bersaglio [13].

## **1.2 La tossicità radio-indotta durante il trattamento radioterapico**

Il miglioramento della qualità dei trattamenti radianti, unitamente ai progressi delle terapie oncologiche sistemiche e delle tecniche chirurgiche e alla definizione di Percorsi Diagnostico- Terapeutici Integrati, ha condotto in generale al miglioramento della sopravvivenza dei pazienti e in molti casi alla cronicizzazione della malattia. I pazienti lungo-sopravvissuti spesso si troveranno, nel lungo periodo, ad affrontare le compromissioni dello stato fisico, psicologico e della vita di relazione che derivano dalle terapie oncologiche [14].

Dal punto di vista biologico e clinico gli effetti collaterali sui tessuti sani si distinguono in precoci e tardivi. I primi si verificano durante o immediatamente dopo la fine del trattamento radiante, e risultano generalmente reversibili. I secondi sono meno prevedibili dei primi e possono verificarsi dopo mesi o anni dal termine del trattamento [15].

Il tipo di effetto espresso da un organo dipende generalmente dalla cinetica di rinnovamento e dalle sue unità costitutive, mentre la rilevanza clinica di questi effetti è legata alla biologia dell'organo. Il rischio, la severità e la natura degli effetti collaterali da radioterapia sono legati sia al trattamento che al paziente. Sono peculiari del trattamento la dose totale e per frazione, il tipo di frazionamento, il volume di tessuto sano irradiato, la tecnica d'irradiazione, l'associazione con terapie sistemiche che influenzano l'entità ed il tipo di tossicità. Mentre, fattori legati al paziente, che hanno dimostrato di poter influenzare l'insorgenza di tossicità sono l'età, la presenza di comorbidità e le abitudini di vita. Per poter ottenere un linguaggio

comune in termini di tossicità e per avere un preciso sistema di valutazione e confronto, sono state proposte negli anni varie scale per la sua classificazione. La scala CTCAE versione 4.02, ovvero i criteri per la terminologia comune degli eventi avversi (AE) è la più recente ed è attualmente considerata la più completa ed esaustiva per la classificazione degli eventi avversi. In generale la stadiazione della tossicità comprende 5 gradi di severità crescente: [16]

- Grado 1: gli effetti sono minimi; il paziente di solito è asintomatico e svolge normalmente le sue attività.
- Grado 2: gli effetti sono moderati; il paziente è sintomatico e possono essere indicate terapie locali.
- Grado 3: gli effetti sono severi; i sintomi sono multipli e possono richiedere anche il ricovero del paziente in ospedale.
- Grado 4: gli effetti sono devastanti, tanto da poter determinare il pericolo di vita per il paziente.
- Grado 5: morte.

La tolleranza degli organi a rischio è un altro fattore che limita la somministrazione di una dose tumoricida. Ciò è maggiormente evidente quando il trattamento radiante ha un intento curativo radicale, e di conseguenza aumenta il rischio di un danno severo al tessuto normale. Il rischio aumenta con il crescere della dose di radiazioni somministrata. L'obiettivo della radioterapia è il raggiungimento di un buon controllo locale della lesione, risparmiando il più possibile i tessuti sani circostanti e gli OAR [17]. La definizione di quest'ultimi viene definita dall'ICRU come tessuto sano la cui radiosensibilità può influire significativamente sulla pianificazione e/o sulla dose prescritta, ovvero gli organi o tessuti che verranno esposti al rischio di irradiazione e di cui si vuole limitare il rischio di un eventuale danno radio-indotto. Tutti gli organi sono formati da sub-unità funzionali e la loro coordinazione ne permette il funzionamento. Esse possono avere una collaborazione in serie, in parallelo o di tipo misto. Il tipo di rapporto in serie si presenta quando ogni sub-unità necessita della sub-unità precedente per iniziare la sua funzione, e continua attivando la sub-unità

successiva (es. midollo spinale). Il tipo di rapporto in parallelo si presenta quando ogni singola subunità esplica totalmente la sua funzione senza la necessità delle sub-unità limitrofe (es. polmone). Il rapporto di tipo misto si presenta quando le sub-unità hanno prima una disposizione in parallelo e successivamente presentano una disposizione in serie (es. nefrone). In base all'architettura varia la reazione di quell'organo alle radiazioni ionizzanti. Negli organi seriali la funzione dell'organo è impedita totalmente indipendentemente dal volume irradiato, questo perché anche l'alterazione di una singola sub-unità porta la perdita totale della funzione dell'organo. Per tali organi la dose limitante è la dose massima. Basti pensare alla dose massima (soglia) del midollo spinale che è di 44Gy, superata la quale si ha la completa perdita della sua funzione. Differentemente negli organi in parallelo l'evidenza del danno da radioterapia dipenderà dal superamento di una soglia percentuale del volume dell'organo interessato dall'irradiazione. Di conseguenza in queste architetture sarà importante la dose media somministrata all'organo in questione. Infatti per il funzionamento del polmone le sub-unità sane devono essere di più di quelle danneggiate, se si verifica l'opposto l'organo smetterà di esplicare la sua funzione [18]. L'evoluzione tecnologica a supporto della Radioterapia Oncologica ha reso possibile, negli ultimi anni, una estrema precisione nella definizione della geometria di irradiazione, con minor coinvolgimento del tessuto circostante, maggior risparmio funzionale e, conseguentemente, riduzione della tossicità [ 14].

### **1.3 La tossicità radio-indotta nei trattamenti del fegato**

Storicamente, la radioterapia ha avuto un ruolo limitato nel trattamento delle metastasi epatiche. La bassa tolleranza del fegato all'irradiazione aumenta il rischio di tossicità. La tossicità più temuta correlabile con un trattamento radioterapico che interessi il fegato è costituita dalla malattia epatica da radiazioni (RILD), che può manifestarsi da dopo due settimane a circa 3 mesi dalla fine del trattamento, con ascite, epatosplenomegalia e incremento della fosfatasi alcalina. Secondo un modello

radiobiologico, il fegato ha un'architettura parallela; quindi il rischio di RILD è proporzionale alla dose media di radiazioni erogata al normale tessuto epatico [19]. Sebbene la RILD sia citata in letteratura in relazione a trattamenti radioterapici per epatocarcinoma insorto su un quadro di cirrosi [20], questa non è invece mai riportata come evento avverso conseguente a trattamenti di SRT per lesioni secondarie epatiche. Il tipo di tossicità riportata nei diversi studi è rappresentata dall'incremento degli enzimi epatici [21], iperbilirubinemia, ipoalbuminemia [22] e solo in un caso, nello studio di Hoyer [23], si è manifestato un quadro di insufficienza epatica con morte del paziente [8]. Eventi avversi dopo SRT per lesioni secondarie possono riguardare organi critici vicini che ricevono dosi maggiori della loro dose di tolleranza. Tale evenienza può riguardare il tubo digerente, il rene, il midollo spinale, il polmone, la parete toracica, il cuore. Pertanto, tutti questi organi devono essere contornati in fase di planning per evitare che i valori di dose o dose-volume constraints vengano superati. La flessura colica destra e il tratto gastro-duodenale rappresentano le sedi in cui è maggiormente segnalata la comparsa di effetti tossici radio-indotti per la loro contiguità con il fegato. Nello studio di Rusthoven [24] in 2 dei 3 pazienti che hanno ricevuto una dose totale maggiore o uguale a 30 Gy in 3 frazioni a livello intestinale si è verificata un'ulcera duodenale e un paziente ha presentato perforazione a livello della parete del colon su precedente ulcera post-attinica. Quando una lesione da trattare è localizzata in prossimità del tratto gastroenterico, es. lesioni del IV e V segmento, o dopo resezione epatica di precedenti metastasi, può essere consigliabile una riduzione della dose totale o utilizzare schemi che prevedono un maggior numero di frazioni [25]. Nello studio di Lee et al [26], 2 pazienti hanno riportato frattura costale a 6 e 23 mesi dopo SRT. La dose massima somministrata a livello costale è stata di 51,8 Gy e 66,2 Gy a 0,5 cm<sup>3</sup> di volume, rispettivamente [8]. Un Trattamento radiante "sicuro" nelle metastasi epatiche dovrebbe usare una tecnica che fornisce una copertura di dose molto conforme al target e quindi una dose minima di radiazioni al tessuto circostante. [19]

#### 1.4 La radioterapia stereotassica

I progressi nella radioterapia hanno permesso lo sviluppo di una tecnica ad alta precisione, nota come radioterapia stereotassica (SRT), adoperabile per lesioni situate in tutto il corpo e con eccellenti tassi di controllo locale. La radioterapia stereotassica è una metodica terapeutica non invasiva, finalizzata a focalizzare una più elevata dose di radiazioni, rispetto ad un trattamento convenzionale, su un volume tumorale di piccole dimensioni.

La finalità di questi trattamenti, sia in unica frazione di Radiochirurgia (Stereotactic radiosurgery-SRS) o in multiple frazioni di Radioterapia Stereotassica (Stereotactic radiation therapy-SRT), è quella di sostituirsi all'intervento chirurgico tradizionale. La SRS è una particolare tecnica di radioterapia, utilizzata per il trattamento di lesioni individuate attraverso dei metodi stereotassici accurati [27]. Questa ha una dose per frazione più alta rispetto alla radioterapia convenzionale e dovrebbe generalmente essere somministrata in una frazione. Inizialmente è stata utilizzata nell'ablazione delle malformazioni artero-venose, dove era richiesta una maggiore definizione del volume di irradiazione [28;29]. Sin dall'inizio questa tecnica ha subito varie modifiche, a partire dalla fine del 1940 quando fu sviluppata per il centraggio del paziente un casco fisso o casco localizzatore chiamato Leksell<sup>5</sup>[30]. Esso è una struttura rigida posizionata sul capo del paziente, che diviene solidale alla teca cranica attraverso l'applicazione di speciali viti fissate e bloccate, previa anestesia locale, fino all'altezza del periostio. Tale casco consente il posizionamento del paziente rispetto alle coordinate spaziali della lesione, con un margine di errore non superiore al millimetro, inoltre mantiene l'assoluta immobilizzazione del paziente durante l'erogazione della dose. La SRT può anche essere somministrata in 2-5 frazioni (ipofrazionamento) se la dimensione del tumore è troppo grande o la dose è superiore alla dose limite degli organi a rischio circostanti. Essa nasce dall'esigenza di poter

---

<sup>5</sup> Lars Leksell è stato un medico svedese specializzato in neurochirurgia. Fu pioniere della Radiochirurgia stereotassica e inventore dell'apparecchiatura Gamma Knife che utilizza i raggi gamma per trattare i tumori cerebrali.

frazionare il trattamento e dalla ricerca di sviluppo di sistemi di immobilizzazione per il paziente meno invasivi e cruenti. Questi sistemi di immobilizzazione, in confronto a quelli invasivi, hanno una minore accuratezza di riposizionamento ma il carattere removibile del sistema garantisce oltre che una minore invasività anche un miglior confort per il paziente e permette inoltre l'irradiazione di volumi più ampi, la possibilità di frazionamento e soprattutto volumi bersaglio che includono all'interno strutture molto radiosensibili [31;32;33;34]. Il trattamento stereotassico di radioterapia e di radiochirurgia necessita di un posizionamento e di una localizzazione del paziente molto accurata, per via dell'elevata dose erogata, per questo è richiesto l'ausilio di tecniche IGRT. Gli sviluppi tecnologici degli ultimi anni hanno promosso continui progressi nell'ambito della radioterapia. L'utilizzo di collimatori micro-multilamellari (mMLC), ha consentito una migliore conformazione delle isodosi ai volumi di terapia e attraverso sistemi quali l'OBI (On-Board Imager®) della Varian (Varian Medical Systems, Palo Alto, USA), il software ExacTrac® della BrainLAB<sup>6</sup> (BrainLAB AG, Feldkirchen; Germania) ed Vision-RT (Surface Guided Radiation Therapy SGRT), un sistema ottico di riconoscimento della superficie del paziente che consente una verifica del posizionamento in modo rapido senza l'uso di radiazioni ionizzanti, ricostruendo la superficie cutanea e confrontandola con la posizione ideale predefinita con precisione submillimetrica [35].

### **1.5 SRT delle lesioni epatiche: dosi, frazionamenti, constraints suggeriti**

Nel paziente affetto da malattia oligometastatica la resezione epatica rappresenta il gold standard per la terapia locale [36,37], sebbene solo il 10-20% di tutti i pazienti siano candidati alla resezione chirurgica, a seconda delle dimensioni del tumore, della localizzazione o della funzionalità epatica [37,38]. I pazienti con metastasi epatiche non trattate hanno una prognosi molto sfavorevole con una sopravvivenza globale (OS) attuariale a 5 anni < 3% e un'OS media di 4-12 mesi [39]. In confronto, l'OS

---

<sup>6</sup> BrainLab è una società tedesca con sede a Monaco di Baviera in Germania fondata da Stefan Vilsmeier nel 1989. Questa azienda è sviluppatrice di *hardware* e *software* dedicati alla radioterapia e alla chirurgia immagine guidata

attuariale a 5 anni per i pazienti con metastasi epatiche resecate varia tra il 32 e il 74% [40,41]. A causa della grande quantità di pazienti inoperabili e poiché le recidive epatiche si verificano in quasi i due terzi dei pazienti dopo la resezione chirurgica [42], sono state stabilite diverse terapie alternative o complementari, come la radioterapia stereotassica. [ 43,44 ]. La SRT è un'opzione terapeutica per i pazienti sia con tumori epatici primari che secondari; infatti, è in grado di fornire un'elevata dose al target, riducendo la dose al tessuto circostante e preservando così il più possibile la funzionalità epatica [45,46].

Il trattamento SRT, anche nelle lesioni epatiche, richiede una pianificazione e una somministrazione della dose estremamente precise. A questo scopo nella fase di Simulazione, il paziente viene immobilizzato con un dispositivo personalizzato (SIR) per garantire la massima precisione e riproducibilità del trattamento. Per poter ridurre il movimento d'organo correlato all'escursione respiratoria, particolarmente rilevabile nella parte inferiore del polmone e nel fegato, si può utilizzare un compressore addominale (figure 2 A -2 B); in alternativa è possibile eseguire una TC sincronizzata al respiro del paziente 4DTC, che permette la valutazione del movimento del target durante tutto il ciclo respiratorio. Infine, allo scopo di aumentare il contrasto e quindi la visibilità delle lesioni epatiche, in aggiunta alla scansione basale si esegue un'acquisizione trifasica con mdc [45].

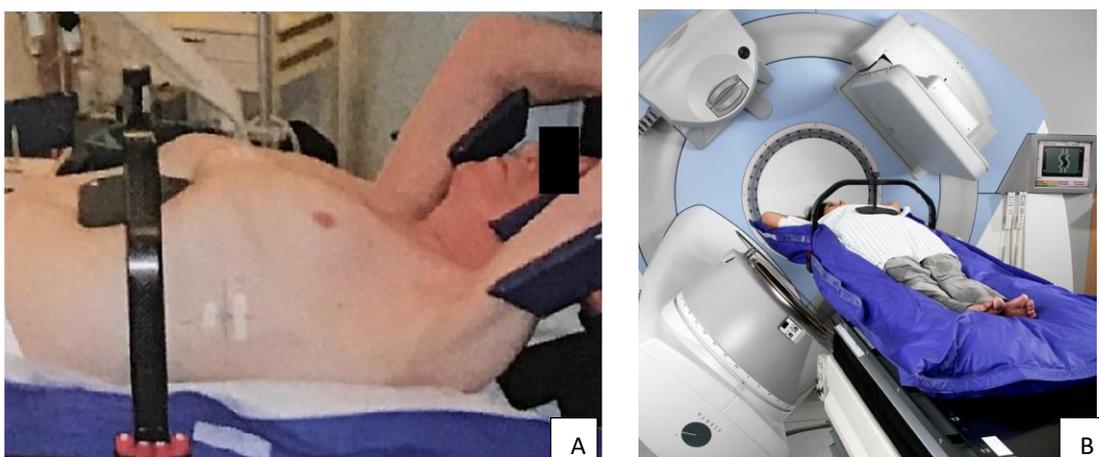


Figura 2 A – 2 B Utilizzo del compressore addominale

Precise indicazioni sui livelli di dose e i frazionamenti da impiegare non sono stati ancora individuati anche se i risultati migliori in termini di controllo locale delle lesioni epatiche sono stati ottenuti con schemi che hanno raggiunto valori di BED maggiore di 100 Gy [48]. In letteratura esistono diversi tipi di frazionamento; nello studio di Chang et al. [49] viene suggerita una dose maggiore o uguale a 48 Gy in 3 frazioni, nel rispetto dei constraints degli OAR; se la lesione ha un diametro < 3 cm, è raccomandabile una dose totale di 60 Gy in 3 frazioni[31]. Nello studio di Scorsetti et al.[47] per lesioni di diametro > 3 cm è stata effettuata una dose escalation a 75 Gy in 3 frazioni [24]. Nell'analisi dei dati di letteratura emerge la differente modalità di prescrizione della dose, all'isocentro oppure ad una isodose periferica di riferimento (es. isodose del 67%) (27,29). In questo secondo caso la dose all'isocentro è più alta e, ad esempio, con prescrizioni di dose pari a 36-37,5 Gy in 3 frazioni si raggiungono valori di oltre 50 Gy all'isocentro. Per tale motivo è importante anche l'ottimizzazione del piano di trattamento in modo che, anche nelle prescrizioni all'isocentro, la dose di prescrizione possa coprire almeno il 90% del PTV; una copertura di volume inferiore all'80% non è considerata accettabile [8].

## **Capitolo 2 Valutazione e compensazione dell' organ motion in radioterapia**

### **2.1 L'organ motion in radioterapia**

Gli organi del distretto toracico e addominale si muovono in modo dinamico e complesso. Il movimento può essere influenzato dai cambiamenti fisiologici quotidiani e può variare imprevedibilmente minuto per minuto a causa dei movimenti respiratori. Storicamente, la gestione del movimento del target si basava sull'aggiunta di ampi margini di pianificazione, per consentire il trattamento della lesione [50]. Il movimento degli organi pone sfide significative per l'accurata somministrazione della radioterapia sia al torace sia all'addome superiore [52].

Il movimento degli organi è infatti una componente delle incertezze di definizione del target e degli errori di set up [52]. L'organ motion viene classificato su base temporale in: [53]

- Organ motion inter-frazione, ovvero i movimenti degli organi sono apprezzabili solo tra una seduta di trattamento e l'altra, e non all'interno della stessa seduta. Sono correlati principalmente alle problematiche di un corretto e riproducibile set-up giornaliero del paziente e nel loro insieme determinano quell'ampliamento di volume da irradiare, rispetto al bersaglio clinico, che appunto prende il nome di set-up margin [54]. Un esempio di ciò può essere riscontrato durante il trattamento della prostata: infatti, la posizione di tale organo dipende in gran parte dal riempimento di retto e vescica e ciò fa sì che la posizione del target possa cambiare giorno per giorno in modo strettamente correlato con le funzioni intestinali. Inoltre, si ritiene che questa tipologia di organ motion riguardi per lo più organi appartenenti all'apparato digerente o che sono prossimi ad esso.
- Organ motion intra-frazione, ovvero i movimenti degli organi sono apprezzabili solo all'interno di una singola seduta, e sono correlati alla respirazione, alla contrazione del cuore e alla pulsazione dell'aorta che si ripercuotono su altri organi non dotati di movimento [55]. Di questi 3 fattori la respirazione costituisce la causa principale dell'organ motion intra-frazione. Durante l'inspirazione si ha infatti la contrazione del diaframma e dei muscoli intercostali. Questi movimenti a loro volta determinano un ampliamento dei volumi irradiati, in quanto condizionano l'internal margin, che si deve aggiungere al bersaglio per essere sicuri di irradiare la lesione nel suo movimento, durante la singola seduta di trattamento.

Ricapitolando quindi, il primo dipende dalle possibili variazioni di dimensioni e posizione della lesione all'interno dell'anatomia del paziente, come ad esempio errori di posizionamento del paziente, diminuzione della massa tumorale, perdite di peso del soggetto, diverso riempimento della vescica, ecc. Queste modifiche anatomo-

patologiche ed errori di set-up possono essere compensate all'inizio di ogni seduta di trattamento mediante il posizionamento, l'immobilizzazione corretta del paziente e l'utilizzo dell'IGRT, ovvero la Radioterapia guidata dalle immagini.

La causa principale dell'organ motion intra-frazione, come accennato precedentemente, è invece la respirazione, che causa inaccurately nella distribuzione di dose durante il trattamento. Il respiro può variare in ampiezza, frequenza, linea di base e regolarità, e tali caratteristiche dipendono da soggetto a soggetto. Il meccanismo della respirazione è un atto involontario, anche se entro certi limiti il soggetto è in grado di controllare la frequenza e l'ampiezza del respiro. Le diverse proprietà dell'atto respiratorio e le variazioni del movimento degli organi interni generano pattern individuali in spostamento, direzione e fase del movimento del tumore, dipendenti anche dalla specifica posizione della lesione, che non si possono prevedere a priori ma richiedono un'osservazione diretta in fase di trattamento. Per il successo della terapia è necessario, quindi, monitorare in modo continuo la posizione e il movimento degli organi interni e della lesione tumorale e adottare misure per la sua compensazione.

## **2.2 Valutazione e compensazione dell'organ motion inter-frazione: IGRT**

L'organ motion inter-frazione fa riferimento a tutti quei movimenti degli organi apprezzabili solo tra una seduta di trattamento e l'altra, e dipendono dal set-up giornaliero del paziente. Il set-up del paziente è inteso come il suo riposizionamento, che deve essere identico a quello progettato nella prima simulazione, affinché si possa avere la certezza che il volume bersaglio si trovi quotidianamente e durante il trattamento nella posizione che è stata precedentemente fissata. L'errore di set-up, quindi, consiste nella differenza tra la posizione del paziente, rilevata nel momento antecedente la terapia, e la posizione dello stesso nella condizione di riferimento definita nella fase di prima simulazione [56]. La posizione di riferimento è

visualizzabile su una radiografia digitalmente ricostruita chiamata appunto Digitally Reconstructed Radiography (DRR). Questa si calcola a partire dal pacchetto di informazioni contenute nei dati TC, acquisita in prima simulazione, e tramite una curva di calibrazione che mette in relazione le densità elettroniche con i numeri Hounsfield<sup>7</sup>, è possibile risalire alle densità elettroniche dei diversi tessuti [57]. Queste sono sostanzialmente immagini radiografiche ottenute da un calcolo anziché da una vera interazione radiazione-paziente. Inoltre, su di esse è possibile delineare alcune strutture anatomiche di riferimento, come l'osso, i polmoni, il profilo cutaneo, o visualizzare markers radiopachi (fiducials) se utilizzati e possono essere riprodotte le geometrie del fascio. Gli errori di set-up rilevati possono essere sistematici, ossia errori compiuti durante la fase di impostazione del trattamento che si protraggono nel corso delle sedute, o errori random o intra-frazione, definiti come uno spostamento osservato durante una singola seduta. Gli errori di set-up possono essere compiuti per molteplici cause come problematiche tecniche, ovvero l'alterazione dell'allineamento dei laser mobili, problematiche fisiche o psicologiche legate al paziente, alla scelta e al corretto utilizzo dei sistemi di immobilizzazione e riposizionamento, all'abilità, esperienza e al tempo a disposizione del personale tecnico per il posizionamento del paziente. Le verifiche e le correzioni degli errori di set-up possono essere "online" quando la correzione viene effettuata durante la stessa seduta di trattamento, o "offline" quando la correzione viene effettuata nella seduta successiva rispetto a quella in cui viene individuata la deviazione. Nella pratica usuale vengono ampliati i volumi di trattamento per compensare errori e mobilità d'organo, perdendo parzialmente i vantaggi ottenuti attraverso una precisa localizzazione del bersaglio e degli organi critici. È su questo punto che si introduce una vera svolta attraverso la radioterapia guidata dalle immagini (IGRT). La IGRT abbraccia tutti quei sistemi di verifica che consentono, prima di ogni trattamento radioterapico, di visualizzare il target, correggere il posizionamento del paziente e/o le modalità di erogazione del fascio di irradiazione, in modo da riprodurre al

---

<sup>7</sup> La scala Hounsfield, anche chiamata numero CT, è una scala di unità di misura usata per descrivere quantitativamente la radiodensità. Prende il nome dall'ingegnere britannico Godfrey Hounsfield. Il simbolo è HU (Hounsfield Unit), UH (unità di Hounsfield), raramente H.

millimetro il progetto di trattamento durante tutte le fasi della sua esecuzione [58]. Senza l'ausilio dei sistemi di verifica pretrattamento, eventuali spostamenti della lesione dovuti a movimenti del paziente, modifiche dell'anatomia interna o della forma del tumore potrebbero far sì che la dose desiderata non venga rilasciata correttamente [59]. I sistemi di verifica attuati per compensare l'organ motion interfrazione, possono essere bidimensionali (2D) a Mega-voltaggio (MV) come i sistemi di rilevazione digitali (EPID) per immagini portali. Quello in uso nel reparto della sede di Trigatoria è un Varian Portal Vision™ (PV) (ovvero prodotto dalla Varian), gestito da IAS3, un sistema di acquisizione di immagini che consente la loro acquisizione in tempi brevi e ne consente la visualizzazione in real time (in tempo reale), ed è formato da un flat panel a silicio amorfo (aSi1000), costituito da un array di 1024x768 rivelatori a stato solido che coprono un'area di 40x30 cm quadrati, e ciò consente di ottenere immagini di buona risoluzione distribuendo una bassa dose al paziente; Inoltre esso è montato su un cavalletto lineare, tramite braccio robotico, alla base del LINAC [60]. Per la verifica del posizionamento del paziente alla macchina (LINAC), il Varian Portal Vision™ acquisisce immagini portali (EPI) impartendo una piccola quantità di radiazioni al paziente, ovvero poche Unità Monitor, le quali possono essere conteggiate nel fascio di trattamento o decise dal TSRM. Su queste immagini viene visualizzata l'anatomia del paziente e confrontata con la DRR, ottenuta in prima simulazione, è possibile così ottenere delle coordinate spaziali che indicano gli spostamenti necessari da attuare per correggere la posizione del paziente affinché il trattamento possa essere il più accurato possibile. La principale limitazione dell'imaging in MV è la mancanza di contrasto dei tessuti molli, di conseguenza il match (confronto) tra le EPI e la DRR, viene effettuato basandosi esclusivamente sui reperi ossei e non sui tessuti circostanti e sul parenchima. Al fine di affrontare questa carenza sono stati studiati sistemi a Kilo-voltaggio come l'on board imaging (OBI), che consentono di eseguire direttamente sul lettino di radioterapia una TC (Cone Beam CT) da confrontare con la TC di simulazione, ottenendo un imaging volumetrico. Tipicamente questi sistemi sono montati sul gantry così che gli assi dell'immagine siano perpendicolari o obliqui agli assi del fascio di trattamento, e ciò permette di

acquisire immagini anche quando il fascio di trattamento è attivo. Esso è un sistema tubo-detettore, il quale tubo a raggi X e il rilevatore sono fissati al gantry dell'unità di trattamento mediante bracci robotici capaci di aprirsi prima della terapia e di chiudersi successivamente [61]. Il sistema OBI può acquisire immagini in KV e/o in MV, in base alla scelta dell'operatore, e vengono successivamente confrontate con la DRR attraverso un match 2D-2D. Tale sistema è capace anche di acquisire immagini TC 3D grazie alla Cone-Beam CT (CBCT), le immagini planari vengono acquisite durante la rotazione del sistema OBI intorno al paziente e successivamente ricostruite [62]. La TC ottenuta con la CBCT può essere utilizzata per rilevare il disallineamento del target in tutte e sei le dimensioni attraverso il match 3D-3D, ovvero tra la TC ottenuta pre-trattamento e la TC di prima simulazione. Al fine di determinare gli scostamenti rispetto alla pianificazione, che possono essere corretti mediante movimenti del lettino di trattamento, si applica una procedura di co-registrazione automatica o manuale delle immagini di riferimento e di verifica. Dunque, se in passato, per rimediare alle modificazioni e agli spostamenti del target, si ricorreva all'impiego di fasci aggiuntivi, esponendo di conseguenza alle radiazioni un volume significativo di tessuti sani, la metodica IGRT consente di individuare con precisione dimensioni, posizione, coordinate del target e dei tessuti sani. Inoltre, ha reso possibile un ulteriore riduzione dei margini del volume trattato, minori complicazioni, una riduzione degli errori geografici (geographic misses) ed un aumento della dose totale e per frazione al volume bersaglio [63].

### **2.3 Valutazione e gestione del movimento del target**

La valutazione e la gestione del movimento del target durante la fase di simulazione è fondamentale

quando si devono irradiare target mobili, quali ad esempio lesioni polmonari o epatiche. Le procedure impiegate sono rappresentate o dalla 4DTC, che consente di

visualizzare la posizione del tumore in tutte le fasi respiratorie, o da strategie per il controllo del respiro [64-65].

La 4DTC consente di ottenere una valutazione dell'ampiezza del movimento, l'acquisizione e la suddivisione delle immagini nelle varie fasi del ciclo respiratorio, una contornazione del volume bersaglio accurata così da poter ridurre i margini d'espansione, che dipendono anche dalla capacità del paziente di mantenere un pattern respiratorio costante. Nella 4DTC vengono acquisite immagini volumetriche in diverse fasi del ciclo respiratorio, idealmente in ogni fase. Le immagini ottenute vengono elaborate in insiemi di immagini 3D individuali in base alla fase respiratoria, vengono cioè assemblati i dati che sono spazio-temporalmente coerenti. È importante sottolineare che, poiché la quantità di immagini derivanti da una scansione 4DTC è circa 10 volte maggiore rispetto ad una normale acquisizione TC, il processo di contouring necessita di un'automatizzazione della segmentazione dei volumi, ottenuta ad esempio tramite la deformable image registration. Tale tecnica permette di mappare un'immagine 3D relativa ad una fase respiratoria (ad es. l'inspirazione) ad un'altra fase (ad es. l'espirazione). Una volta stimate le trasformazioni tra le varie fasi, è possibile automatizzare la definizione dei contorni, la pianificazione e la valutazione sui diversi insiemi di dati[8]. Recentemente sono anche disponibili sistemi per il controllo e il monitoraggio del respiro:

Il *deep inspiration breath hold (DIBH)* è una tecnica che prevede la sospensione dell'atto respiratorio in una fase predefinita, compatibilmente con le capacità respiratorie del paziente. Vi sono diverse implementazioni, che differiscono per come viene realizzata l'interruzione del respiro.

Nel *self held breath hold* il paziente esegue sedute di simulazione nelle quali viene istruito verbalmente affinché effettui respiri riproducibili, inalazioni profonde e sospenda quindi la respirazione in una determinata fase del ciclo respiratorio; deve quindi restare immobile per 10-15 secondi, tempo durante il quale viene erogata la dose, potendo considerare la posizione del tumore fissa in questo lasso temporale [66]. Se il self held breath hold viene eseguito senza monitoraggio respiratorio viene fornito al paziente un interruttore che può premere quando è pronto a trattenere il

respiro, in modo che il terapeuta possa accendere il fascio; rilasciando lo stesso pulsante il fascio viene disabilitato. Per monitorare invece il segnale respiratorio viene generalmente utilizzato un dispositivo in commercio, il *Real-time Position Management* (RPM, Varian Medical Systems, Palo Alto, CA), nel quale un parallelepipedo di plastica con alcuni markers riflettenti su uno o più lati viene posizionato sull'addome del paziente. Tramite il sistema RPM vengono monitorate la respirazione del paziente ed il rilascio della dose. Questa tecnica richiede che il paziente trattienga il respiro volontariamente durante una specifica fase del ciclo respiratorio. Il principale vantaggio è dato dal fatto che la respirazione del paziente viene costantemente controllata ed il fascio viene automaticamente spento se la dinamica del breath hold devia da quella prestabilita [66]. Il controllo della respirazione può anche avvenire per mezzo di apparecchiature (Active Breathing Control, ABC, [67]) le quali arrestano automaticamente la respirazione al momento opportuno, rendendo la sospensione del respiro più riproducibile. L'apparecchiatura ABC è composta da uno spirometro che misura la traccia respiratoria, connesso ad una valvola a palloncino che controlla l'inspirazione e l'espiazione del paziente, il quale respira normalmente attraverso l'apparato. L'operatore specifica il volume polmonare e la fase del ciclo respiratorio ai quali attivare il sistema; il segnale respiratorio viene quindi processato e al raggiungimento della fase prestabilita la valvola viene gonfiata tramite un compressore per un determinato tempo, bloccando così il movimento respiratorio del paziente [67].

Il respiratory gating è una tecnica in cui, come nel caso del breath hold, il movimento respiratorio non viene compensato direttamente, ma viene invece erogata la dose solo durante una specifica porzione del ciclo respiratorio. Ciò significa che, anziché muovere il fascio radiante durante l'attivazione, viene monitorato il ciclo respiratorio del paziente tramite l'acquisizione di un segnale esterno (ad es. con metodi spirometrici od ottici) o marker impiantati internamente ed il fascio viene spento ogni qualvolta il target esca da una finestra prestabilita, detta appunto gate. La dose viene quindi erogata solo in una determinata frazione del ciclo [66,68]. È attuabile con vari sistemi, il più utilizzato è il Real-time Position Management (RPM). Il gating

respiratorio con il sistema RPM consente di correlare la posizione della lesione con il ciclo respiratorio del paziente.

Un'altra tecnica adoperata è il tumor tracking, che prevede di tener traccia della posizione del tumore in real time e di riposizionare il fascio radiante dinamicamente in modo che segua il movimento della lesione, dovuto all'organ motion intra-frazione. Ciò permette, in condizioni ideali, di diminuire l'entità del volume di sicurezza da considerare[69]. Per mettere in pratica questo metodo con successo è però necessario [66]:

- identificare la posizione del tumore in tempo reale;
- sviluppare modelli predittivi in grado di anticipare il movimento del tumore per tener conto delle latenze nel posizionamento del fascio;
- riposizionare il fascio tenendo conto dei ritardi di riposizionamento del gantry o di scansione;
- adattare la dosimetria ai cambiamenti del volume polmonare e della posizione delle strutture critiche durante il ciclo respiratorio.

Questo però vale di norma solo per lesioni isolate che presentino un elevato contrasto rispetto al background, e richiede l'implementazione di tecniche di segmentazione automatica per rilevare il movimento della lesione. In seconda istanza, è possibile sfruttare marker radiopachi ad elevato numero atomico [70][71]. Le limitazioni in questo caso sono legate alle procedure di impianto, che possono determinare rischi non trascurabili per il paziente nel caso di lesioni polmonari. Inoltre, i marker impiantati possono migrare rispetto alla posizione originale di impianto, rendendo di fatto i marker stessi dei surrogati meno affidabili per la localizzazione del tumore. Se viene utilizzato un solo marker, non è possibile determinare attraverso le immagini se esso si sia mosso rispetto al tumore; utilizzando invece 3 o più marker, è possibile quantificare rotazione e traslazione del tumore e un eventuale migrazione del marker, monitorando la distanza tra i marker stessi [66][71].

Per minimizzare l'esposizione del paziente alle radiazioni, possono essere adottate tecniche di tracking ibride che combinano un imaging radiografico saltuario con un monitoraggio continuo del segnale respiratorio esterno, basandosi sull'ipotesi che il movimento dei surrogati esterni possa predire accuratamente la posizione interna del tumore nell'intervallo temporale tra 2 acquisizioni successive [66][72].

Una terza alternativa prevede di predire la posizione del tumore a partire da surrogati esterni del segnale respiratorio. In situazioni in cui le tecniche fluoroscopiche non sono applicabili, è necessario infatti dedurre la posizione del tumore dal segnale respiratorio esterno. Se la correlazione fosse semplice e stazionaria potrebbe essere sufficiente misurare tale segnale prima del trattamento tramite un fluoroscopio e utilizzarlo per predire successivamente la posizione tumorale durante la seduta. La fisiologia del movimento respiratorio suggerisce tuttavia che una correlazione stazionaria non rispecchia, in molti casi, il vero andamento del segnale respiratorio [72][73][74].

Un esempio di sistema ibrido per il tracking del respiro è rappresentato dal sistema Synchrony™ Respiratory Tracking System, un sottosistema del dispositivo robotico di trattamento Cyberknife (Accuray, Inc., Sunnyvale CA) per il trattamento di tumori extracranici che si muovono in conseguenza della respirazione [75]. Il sistema RTS combina l'informazione proveniente da un sistema di sensori di posizione ad infrarossi, che monitora il movimento dell'addome del paziente, con quella fornita da coppie di immagini a raggi X, che forniscono invece un'informazione accurata sulla posizione interna del tumore. Gli emettitori ad infrarossi vengono posizionati sul petto e sull'addome del paziente ed il sistema di tracking ad infrarossi registra il movimento degli emettitori. Anche se il sistema di tracking fornisce un'informazione real time riguardo il movimento respiratorio del paziente, ciò potrebbe non essere sufficiente a determinare la posizione precisa della lesione, in quanto i marker esterni da soli non possono riflettere adeguatamente lo spostamento interno causato dal movimento respiratorio. Ad uno spostamento esterno molto ampio può corrispondere uno interno molto contenuto o potrebbe accadere che la superficie

toracica si muova in direzione verticale ed il diaframma si muova internamente in direzione orizzontale nello stesso istante[76].

Per risolvere questi problemi è necessario avere dei riferimenti solidali alla lesione grazie ai quali effettuare procedure di navigazione e tracking. La soluzione è rappresentata dall' impianto di markers radiopachi vicino alla lesione prima del trattamento; al sistema ad infrarossi viene quindi affiancato un sistema di 2 tubi a raggi X, con assi di visualizzazione ortogonali, che registrano la posizione di marker radiopachi solidali alla lesione tumorale. Al momento del trattamento le stereo immagini a raggi X vengono quindi utilizzate per determinare la posizione precisa dei markers, e quindi della lesione. Il principale vantaggio associato a questo metodo sta nel fatto che il paziente può respirare normalmente durante l'intera seduta, mentre il braccio robotico Cyberknife compensa attivamente il movimento respiratorio [76].

I metodi appena descritti possono ottenere lo stesso scopo, ognuno con diversi vantaggi e svantaggi [77]. Ad esempio, l'applicabilità delle tecniche di DIBH è limitata dal paziente e dalla sua capacità di collaborazione; è stato calcolato che circa il 60% dei pazienti affetti da cancro ai polmoni presso il Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) non sono in grado di eseguire la manovra richiesta con una riproducibilità sufficiente da consentire l'utilizzo delle tecniche di breath hold. Queste tecniche presentano però il vantaggio che sia la simulazione che i trattamenti risultano più efficienti rispetto alle tecniche di gating con free breathing, in quanto la radiazione viene rilasciata continuamente durante la sospensione del respiro [66].

Perciò, un valido metodo utilizzato per valutare il movimento respiratorio è il gating respiratorio, ossia una tecnica a respiro corrente attuabile con vari sistemi di cui il più utilizzato è il Real-Time Position Management (RPM). Il gating respiratorio con il sistema RPM consente di correlare la posizione della lesione tumorale con il ciclo respiratorio del paziente. Tramite l'utilizzo di una telecamera ad infrarossi e di un marker riflettente posto sul paziente, il sistema misura il modello respiratorio del paziente e l'intervallo di movimento visualizzandoli come una forma d'onda. La

telecamera a raggi infrarossi è una videocamera dotata di una serie di led che emettono luce ad infrarossi nella direzione del marker che la riflette indietro verso la telecamera, la quale cattura il segnale tramite un dispositivo ad accoppiamento di carica (Charge Coupled Device, CCD).

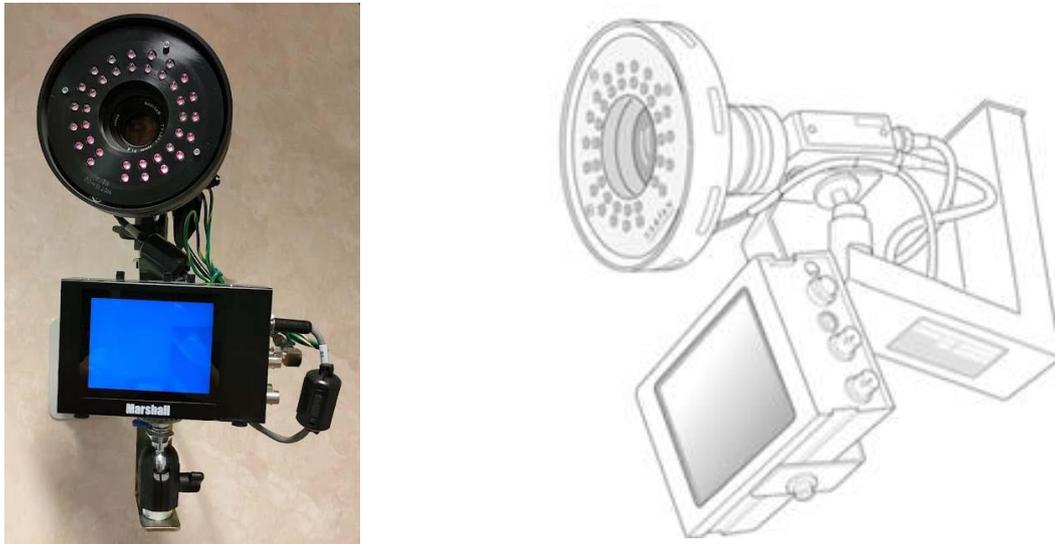


Figura 3 Telecamera dotata di led infrarossi e dispositivo di accoppiamento di carica

Un software specifico utilizza questo segnale per analizzare e monitorare in tempo reale il movimento del marker, corrispondente al movimento respiratorio del paziente, registrando il momento preciso in cui viene ripreso e riportando il tutto su un'interfaccia relativa al sistema RPM.

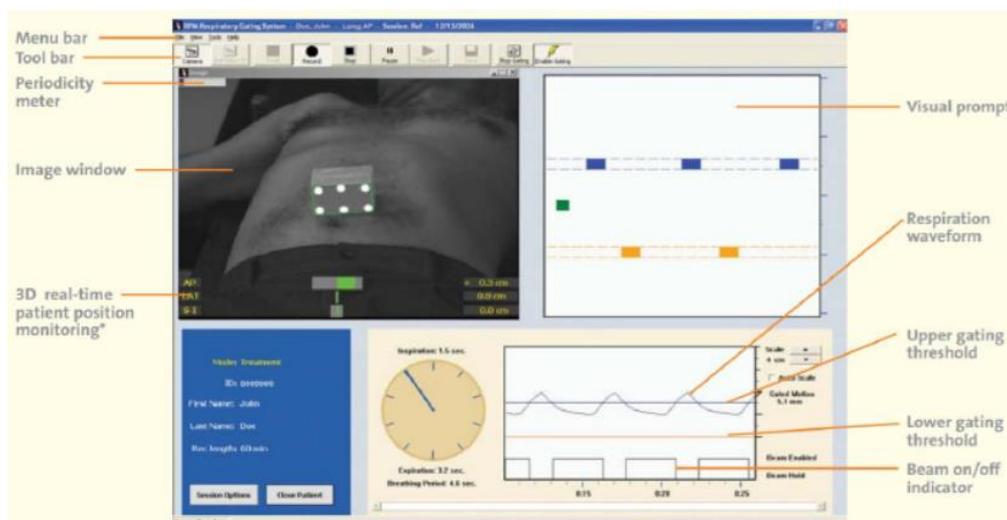


Figura 4: Interfaccia relativa al sistema RPM

Il marker è nello specifico una scatola di plastica leggera, disponibile con due o sei punti riflettenti su un lato, che viene posizionata tipicamente fra l'ombelico e il processo xifoideo del paziente in quanto risulta la regione esterna del corpo con il più grande movimento respiratorio.

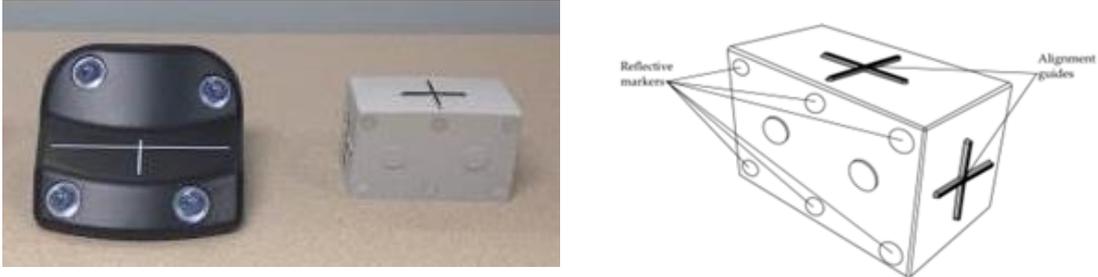


Figura 5 marker riflettenti

Esso deve essere collocato nella stessa posizione durante l'imaging di simulazione e il trattamento. [78 – 79] Prima della TC di simulazione si sceglie tra due modalità di acquisizione: prospettica e retrospettiva.

L'acquisizione prospettica, in cui lo scanner TC utilizza il segnale RPM per sincronizzare l'acquisizione delle immagini con le respirazioni. Il radioterapista determina le soglie di gating prima della scansione e di conseguenza lo scanner acquisisce le immagini solo quando il marker è all'interno dei limiti definiti [80].

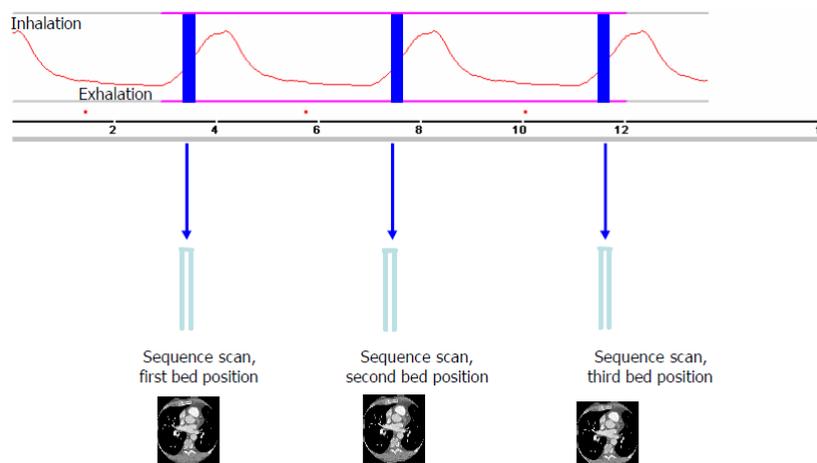


Figura 6: Definizione dei tempi di sincronizzazione ed acquisizione sincronizzata in modalità prospettica sequenziale dei dati TC (freccie blu)

L'acquisizione retrospettiva, in cui lo scanner TC acquisisce le immagini in modo continuo durante la respirazione del paziente. A seguito dell'acquisizione dell'immagine, il set di immagini TC viene sincronizzato con la forma d'onda rilevata dal sistema RPM in modo da ordinarle nelle corrispondenti fasi del ciclo respiratorio al fine di ottenere immagini volumetriche di ogni fase. Le immagini vengono poi valutate per determinare la fase ottimale per il trattamento [80].

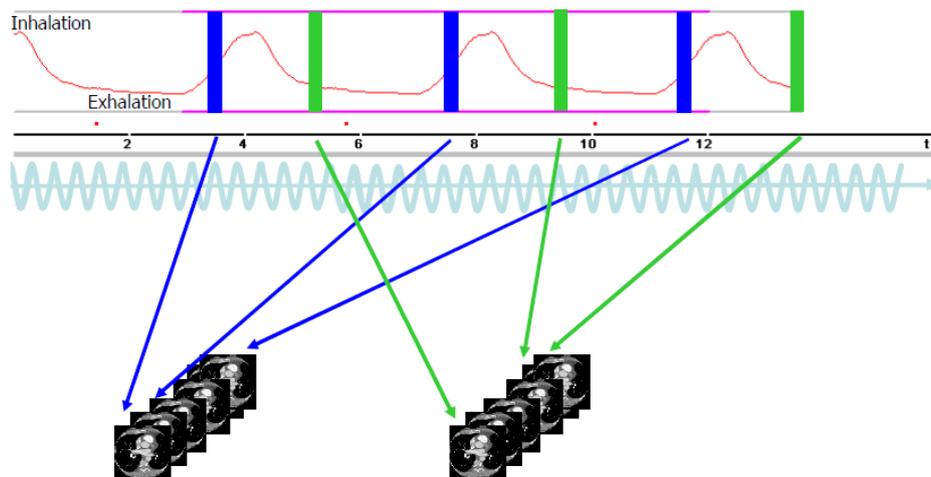


Figura 7:

- *Acquisizione TC spirale con Pitch basso ( $\geq 0.1$ ), rot. 8.5/1.0s) sincronizzata con la curva di respirazione*
- *Definizione di diversi "pacchetti" di respirazione (blocchi blu e verdi)*
- *Ricostruzione retrospettiva del volume di scansione (3D) basata su una fase respiratoria e sull'ampiezza del respiro (4D)*
- *Visualizzazione dell'anatomia nello spazio (3D) e nel tempo (4D)*

Una volta determinato come si muove la lesione tumorale in relazione alla forma d'onda, si devono impostare le soglie di gating lungo di essa per segnare quando il tumore è nella parte desiderata del ciclo respiratorio. Queste soglie determinano quando il sistema di gating automatico accende e spegne il fascio di radiazioni durante il trattamento. La dose, quindi, viene erogata solo in una determinata frazione del ciclo ed il fascio viene spento ogni qualvolta il target esca dalla finestra prestabilita, definita dalle soglie di gating, chiamata appunto gate [66,68]. Inoltre, un

filtro predittivo brevettato monitora e predice il modello di respirazione del paziente. Una volta che il modello è stato stabilito, il filtro predittivo controlla costantemente che questo modello venga seguito. Se il paziente tossisce o interrompe altrimenti il modello di respirazione previsto, il filtro predittivo rileva l'interruzione e l'RPM istantaneamente porta il fascio in modalità spegnimento [80]. Nelle tecniche di gating si definisce duty cycle il rapporto fra il tempo in cui il fascio radiante è attivo rispetto al tempo totale del trattamento e rappresenta un indice dell'efficienza della tecnica. Viene invece definito movimento residuo il movimento che il tumore effettua durante la finestra temporale in cui idealmente si considera nota e fissa la sua posizione [81]. Quindi la scelta dell'ampiezza del gate risulta un compromesso tra l'esigenza di avere un duty cycle elevato e quella di minimizzare il movimento residuo [66].

Tipicamente la fase che viene selezionata come finestra gate è quella di espirazione in quanto in questa fase il movimento respiratorio è riproducibile, il movimento tumorale residuo è basso e il ciclo di lavoro è più lungo. Tuttavia, se durante l'acquisizione della TC di simulazione la respirazione del paziente non è regolare, le immagini che vengono successivamente ricostruite possono presentare artefatti che vanno ad inficiare sulla riuscita della pianificazione del trattamento. È possibile limitare questa problematica prendendo degli accorgimenti, per esempio fornendo al paziente una sessione di training respiratorio oppure ancor meglio introducendo degli ausili che permettono un coaching visivo e/o audio, ottenendo un riscontro da parte del paziente che può, in questo modo, "correggere" la sua respirazione.

### **Capitolo 3      Utilizzo della simulazione 4D TC e del mezzo di contrasto in radioterapia**

#### **3.1      Utilizzo del mezzo di contrasto iodato nella tomografia computerizzata**

La tomografia computerizzata (TC) è una tecnica di diagnostica per immagini che sfrutta i raggi X per riprodurre immagini di strati del corpo del paziente, consentendo una ricostruzione tridimensionale[82]. È una metodica che supera i limiti della radiologia convenzionale, ossia la sovrapposizione di immagini tridimensionali su una superficie a 2 dimensioni, grazie alla rotazione di 360° del sistema tubo - detettore intorno al paziente. Le diverse proiezioni sono ottenute misurando l'attenuazione del fascio di raggi X, riportate in base alla densità dei tessuti in valori di grigio corrispondenti alla scala HU e ricostruite per ottenere l'immagine di una sezione del corpo del paziente [83]. Preventivo all'acquisizione TC è lo scanogramma (scout), un'acquisizione in cui il complesso tubo – detettori rimane fisso ed è il lettino porta-paziente a scorrere all'interno del gantry, ciò crea un'immagine bidimensionale utile per definire l'estensione del volume da acquisire, lo spessore di acquisizione ma soprattutto per modulare la dose durante la scansione vera e propria. La modalità di scansione può essere sequenziale, definita "step-and-shoot", in cui il tubo a raggi X ruota intorno al paziente facendo un giro completo, si ferma e la successiva scansione inizia dopo che il lettino è stato spostato in senso longitudinale. In questo modo si ottiene un'immagine di buona qualità ma la durata di scansione è eccessiva e spesso supera la capacità di apnea del paziente. Questo tipo di acquisizione potrebbe essere sufficiente per un esame TC su distretti anatomici non soggetti a movimenti, come ad esempio l'encefalo, ma non lo è per distretti soggetti a movimenti respiratori, in cui l'esame deve essere condotto in espirazione.

L'acquisizione spirale o volumetrica prevede invece la rotazione del tubo sincrona allo spostamento del lettino, consentendo l'acquisizione di immagini in modo continuo. I tempi di acquisizione si riducono rispetto alla tecnica precedente, rendendo così possibile la scansione dell'intero volume di interesse in un'unica apnea. Con questo tipo di acquisizione la generazione di immagini assiali dal volume elicoidale acquisito non è diretta, richiede un processo successivo di elaborazione svolta dal software del tomografo TC [83].

I descrittori della qualità dell'immagine TC sono rappresentati da fattori quali: [83]

- risoluzione temporale: definita come il tempo richiesto per l'acquisizione dei dati necessari per la generazione di un'immagine;
- risoluzione spaziale: ossia la distanza minima tra due punti dello spazio per essere definiti come distinti;
- risoluzione di contrasto: rappresenta la possibilità di discriminare tra loro due oggetti vicini in base a differenti valori di attenuazione, riportati sull'immagine con diversi toni di grigio.

Altri parametri del tomografo TC, modificabili nei protocolli in base alle necessità dello studio sono rappresentati da: [84]

- Pitch: è il parametro che descrive lo scorrimento del lettino porta paziente durante una scansione elicoidale. Lo si può definire come la distanza percorsa dal lettino durante una scansione di 360 gradi del tubo attorno al paziente, diviso l'ampiezza della collimazione del fascio radiante. Nella TC multislice ha solamente una valenza in termini di qualità delle immagini e contribuisce alla determinazione del tempo totale della scansione. È consigliato utilizzare un pitch pari a 1 per ottenere immagini di elevata qualità unitamente a tempi di acquisizione accettabili.
- Collimazione: indica il numero e lo spessore dei detettori che intervengono durante l'acquisizione. La variazione del numero dei detettori (8-10-16) genera un'importante e ovvia differenza nel tempo di scansione e nella risoluzione delle immagini.
- Spessore di acquisizione dello strato: è il parametro che ha effetto sulla qualità dell'immagine e sulla dose al paziente, la scelta dello spessore è dettata dall'estensione della struttura anatomica che deve essere esaminata e delle dimensioni delle strutture che si vogliono visualizzare sulle immagini.
- Intervallo di ricostruzione: è la distanza tra gli strati acquisiti che ha una ricaduta sulla qualità delle immagini risultanti.
- Tempo di rotazione: è il tempo necessario al fascio radiogeno per completare un giro di 360°, determina il tempo di scansione, e la qualità delle immagini.

I fotoni X vengono assorbiti da organi e tessuti in modo differente a seconda del numero atomico, della densità e dello spessore. Nonostante l'elevata risoluzione di contrasto della TC, spesso l'esame basale non evidenzia differenze di densità percepibili fra due tessuti contigui, proprio per la loro somiglianza in densità, non consentendo così la corretta discriminazione tra i tessuti dei diversi organi e le loro patologie. Con il termine mezzo di contrasto (mdc) sono definite le sostanze che, per le loro caratteristiche chimico-fisiche, modificano la capacità degli organi e delle strutture di attenuare i fotoni X aumentandone il contrasto (enhancement) [84]. Prima dell'esame con mdc è fondamentale che il paziente fornisca la sua anamnesi al medico, in modo da evidenziare eventuali patologie o allergie che possano impedire l'esecuzione dell'esame; deve inoltre essere a digiuno e fornire le analisi del sangue effettuate non oltre i tre mesi antecedenti la data dell'esame, attestanti una buona funzionalità renale, con il valore di creatinina, indispensabile per valutare il filtrato glomerulare che dovrà essere ottimale per consentire la fisiologica eliminazione del mdc.

In TC sono utilizzati mdc iodio (I) basati, ad esempio l'Omnipaque o il Visipaque (GE Healthcare S.r.l.), la cui radiopacità dipende dalla concentrazione di iodio in quanto sostanza radiopaca ad elevato numero atomico e sono somministrati per via endovenosa (EV) mediante un'ago cannula da 18-20G<sup>8</sup>, sottoforma di soluzione acquosa[83]. Viene utilizzato un iniettore a due vie (Figura 8), un dispositivo in grado di infondere mezzo di contrasto attraverso un accesso venoso. Attraverso la prima via, viene inviato un bolo di soluzione fisiologica utile a testare la vena di iniezione, dall'altra via si inietta il mdc e successivamente dalla prima via inietta un bolo di soluzione fisiologica, così da ridurre la quantità del mdc necessario e compattare il bolo di mdc, attenuando gli artefatti da iper concentrazione che comprometterebbero la qualità dell'immagine. Una volta iniettato per via

---

<sup>8</sup> Gauge, unità di misura del diametro non facente parte del sistema internazionale, utilizzata in ambito medico principalmente per gli aghi, i quali vengono contrassegnati da un colore e da un numero che indica il diametro esterno.

endovenosa, il mdc si distribuisce nel plasma e la sua concentrazione si innalza tanto più rapidamente quanto maggiore è la velocità di somministrazione [85].



*Figura 8: Sistema di iniezione Medrad® Stellant® TC*

La distribuzione del mdc iniettato per via ev ed il conseguente enhancement nelle strutture con cui giunge in contatto avvengono quindi secondo tre tappe distinte:

- fase vascolare, dapprima di tipo venoso e poi di tipo arterioso dopo il passaggio cuore-polmoni;
- fase parenchimale, dovuta al passaggio graduale del mdc dai capillari allo spazio extracellulare dei parenchimi. In un primo tempo, durante la fase di perfusione, si osserva la presenza di contrasto intravascolare nelle arterie dell'organo e, in seguito, durante la fase parenchimale, avviene l'omogenea opacizzazione del compartimento extra vascolare delle strutture e degli organi, con costante diminuzione del contrasto intravascolare.
- fase escretoria, durante la quale si osserva enhancement delle vie escretrici urinarie, dei reni, degli ureteri e della vescica. [82]

Il protocollo d'iniezione del mdc tiene conto dei seguenti parametri:

- Volume di contrasto (ml);
- Velocità d'iniezione o flusso (ml/s)

- Ritardo di acquisizione (s), ovvero il tempo che intercorre tra la fine dell'iniezione e l'avvio della scansione.

Questi parametri possono essere modificati al fine di ottenere l' enhancement corretto per la visualizzazione delle diverse strutture ed effettuare una corretta diagnosi. Per garantire un'acquisizione con ottimale livello di contrasto si può ricorrere a diverse strategie quali il bolus test ed il bolus tracking, software sviluppati per personalizzare l'iniezione, in base alle condizioni di ciascun paziente.

La tecnica del bolus test consiste nella misurazione del tempo di transito di circa il 20% del bolo principale di mdc nella regione di interesse, alla velocità d'iniezione pianificata per la scansione. La dinamica di questo bolo può essere determinata posizionando una regione d'interesse (ROI) in una struttura (es: aorta addominale) ed effettuando una serie di scansioni sequenziali per verificare l'aumento del contrasto e determinare la tempistica per il picco di enhancement.

La seconda opzione è rappresentata dal bolus tracking, che consente di effettuare in maniera automatica ed in tempo reale la sincronizzazione della scansione al passaggio del mdc nel vaso di interesse. Raggiunto il picco di enhancement desiderato inizia l'acquisizione delle immagini dopo un ritardo prefissato [82].

L' enhancement del mdc è influenzato da numerosi fattori raggruppabili in tre categorie [86 – 87 – 88 – 89]:

- Il paziente;
- Il contrasto;
- Il tempo di scansione;

I principali fattori correlati al paziente sono rappresentati dalla corporatura (peso e altezza) e dalla gittata cardiaca. Altri fattori da prendere in considerazione sono l'accesso venoso, l'età, il sesso e la funzionalità renale essendo il mdc nefrotossico. Tra i più importanti fattori abbiamo il peso corporeo, perché è direttamente correlato al volume sanguigno, in quanto i pazienti di grossa corporatura hanno una maggior quantità di sangue rispetto ai pazienti con una corporatura più minuta e ciò porta ad

un'aumentata diluizione del mdc nel sangue, con conseguente diminuzione dell' enhancement; per questo motivo, in tali pazienti si è costretti ad utilizzare volumi di contrasto maggiori [85]. Un altro fattore è rappresentato dalla gittata cardiaca che influenza la tempistica dell' enhancement: quando la gittata cardiaca diminuisce, il bolo di contrasto arriva lentamente e si sposta lentamente, è quindi fondamentale utilizzare tecniche di bolus test o di bolus tracking [90]. La scelta dell'accesso venoso determina tempi differenti per l'arrivo del mdc nei vari distretti corporei. È stato condotto uno studio da Claussen et al. "Bolus geometry and dynamics after intravenous contrast medium injection" [91], il quale ha mostrato come l'iniezione venosa centrale, probabilmente a causa di una distanza più breve per il bolo, riduce il tempo necessario per il raggiungimento del picco di maggior contrasto ma le vene dell'avambraccio o della mano sono quelle maggiormente utilizzate per la facilità dell'accesso venoso anche se soggette a tempi di diffusione più lenti con una maggiore dispersione del contrasto [92].

Uno dei rischi correlati all' utilizzo del mdc è la nefropatia, strettamente associata alla dose di iodio somministrato [93-94] e a preesistenti problemi della funzionalità renale [95 – 96]. In commercio sono disponibili un'ampia varietà di mdc, ognuno con una diversa concentrazione di iodio, la scelta dipende dagli obiettivi clinici dell'esame, dall'iniettore utilizzato e dalla configurazione della TC. I mdc con elevate concentrazioni di iodio vengono utilizzati con le TC multidetettore consentendo una riduzione della durata dell'esame e della quantità di mdc [90]. Per la sicurezza del paziente, la quantità di iodio dovrebbe essere il minimo sufficiente per ottenere risultati diagnostici appropriati, per stimare la quantità di mdc richiesta viene calcolato 1 mg di iodio per chilogrammo per generare 96 HU potenziamento epatico. Grazie alle TC multidetettore è possibile ridurre la quantità di mdc ma ancora molte applicazioni richiedono più di 100 ml di mdc per un paziente adulto di taglia media [95 – 97]. Per la prevenzione del danno renale è fondamentale l'idratazione perché porta ad un aumento del volume circolante che si traduce nell'aumento della diuresi che riduce la tossicità diretta da contatto del MDC sulle cellule tubulari renali [98 – 99 - 100].

La durata della scansione è determinata dagli obiettivi clinici dell'esame, idealmente l'iniezione dovrebbe essere prolungata per tutta la durata della scansione per mantenere un buon contrasto. La fine prematura dell'iniezione può portare ad un aumento di contrasto non significativo, con correlato spreco del mdc ed annullamento dell'esame.

I parametri di una scansione TC con mdc sono rappresentati da:

- **Flusso** = quantità di mdc somministrato nell'unità di tempo,
- **T<sub>PEAK</sub>** = tempo richiesto per il picco dell' enhancement desiderato del target, ottenuto attraverso il bolus test o il bolus tracking
- **T<sub>ID</sub>** = durata dell'iniezione, definita come il tempo trascorso dall'inizio alla fine dell' iniezione o in alternativa definito dal volume del mezzo di contrasto diviso il flusso
- **T<sub>DELAY</sub>** = tempo di ritardo della scansione, ovvero il tempo che intercorre dalla fine dell'iniezione all'inizio della scansione
- **T<sub>SD</sub>** = tempo della scansione
- **T<sub>ARR</sub>** = tempo impiegato dal mdc per raggiungere dal sito di iniezione il target, inversamente proporzionale alla gittata cardiaca del paziente. = **T<sub>CTT</sub>**

Il ritardo della scansione (**T<sub>DELAY</sub>**) deve tener conto del tempo richiesto per il raggiungimento del contrasto desiderato nell'organo (**T<sub>PEAK</sub>**), calcolato in funzione della durata dell'iniezione (**T<sub>ID</sub>**) e del tempo impiegato dal mdc per raggiungere il target (**T<sub>ARR</sub>**), a cui sottrarre la metà della durata della scansione (**T<sub>SD</sub>**).

$$\mathbf{T_{DELAY} = T_{PEAK} - (1/2) T_{SD}}$$

Per calcolare il tempo di picco (**T<sub>PEAK</sub>**) dobbiamo tener conto della durata dell'iniezione (**T<sub>ID</sub>**) a cui sommare il tempo di transito mdc dal sito di iniezione al target (**T<sub>ARR</sub>**)

$$\mathbf{T_{PEAK} = T_{ID} + T_{ARR}}$$

Quindi il tempo di picco dell' enhancement (**T<sub>PEAK</sub>**) è dato dal tempo impiegato dal mdc per raggiungere il target (**T<sub>ARR</sub>**) sommato alla metà della durata dell'iniezione.

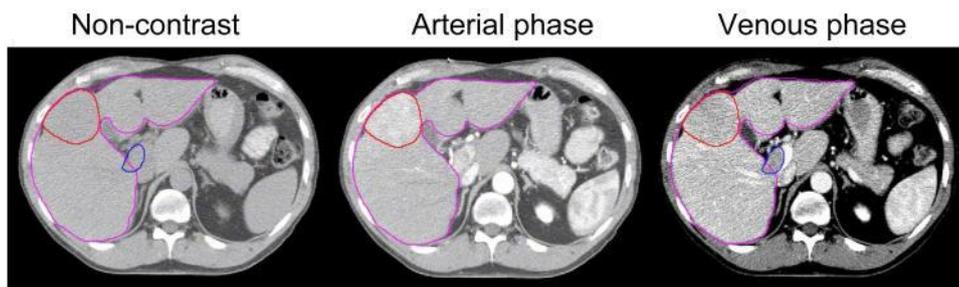
$$T_{PEAK} = T_{ARR} + T_{ID} / 2$$

Quindi la durata dell'iniezione ( $T_{ID}$ ) è determinata dalla somma del tempo trascorso dall'inizio alla fine dell'iniezione o dal volume del mdc diviso il flusso[90].

Variando il flusso si può modificare la durata dell'iniezione, scegliendo l'enhancement dei vasi rispetto a quello del parenchima. Un flusso elevato (fino a 10 ml/ sec) aumenta il contrasto aortico, mentre una bassa velocità di iniezione ( 2, 3 ml/sec) [85] vedrà un miglior contrasto del parenchima[88].

### **3.2 Utilizzo del mezzo di contrasto iodato nella tomografia computerizzata del fegato**

L'esame TC del fegato si propone l'obiettivo di identificare, localizzare e caratterizzare le patologie epatiche. Le tecniche TC attualmente in uso sono molteplici ma tutte prevedono una scansione in condizioni basali, ovvero senza somministrazione di mdc, per visualizzare l'anatomia, le calcificazioni e le condizioni dell'organo prima della somministrazione del mdc, inoltre, è possibile la visualizzazione delle lesioni metastatiche, le quali risultano ipodense rispetto al parenchima epatico. Lo studio dinamico del fegato prevede una acquisizione bifasica, ovvero in fase arteriosa, con un ritardo di 25-30 secondi e in fase porto-venosa, con un ritardo di 55-60 secondi, con la somministrazione di 120-150 ml di mdc ad un flusso di 3-5 ml/sec (Figura 9). Dato l'elevato afflusso di sangue arterioso al fegato, rappresentato da diramazioni dall'arteria epatica, nella fase arteriosa si evidenziano iperdensi i noduli displasici ad alto grado, considerati lesioni precancerose mentre nella fase venosa appaiono ipodensi rispetto al circostante parenchima epatico.



*Figura 9: Studio dinamico del fegato*

Sono stati proposti e sperimentati anche altri protocolli di studio del fegato come la tecnica pentafasica, che prevede uno studio in condizioni basali, seguito dallo studio dinamico, dopo l'effettuazione di un test bolus e somministrazione di 130-150 ml/sec (flusso di 4-5ml/sec), durante una fase arteriosa precoce (15-25 sec), acquisita in senso cranio-caudale, una fase arteriosa tardiva (25-40 sec), acquisita in senso caudo-craniale, una fase portale (60-70 sec), e infine una fase tardiva (3-5 min). Inoltre sono possibili, grazie alle tecniche di acquisizione volumetrica spirale, metodiche di ricostruzione di post-processing in grado di generare ricostruzioni retrospettive di qualsiasi spessore, tridimensionali, di superficie (SSD), angiografiche (MIP), o bidimensionali (MPR) [101].

### **3.3 Utilizzo del mezzo di contrasto iodato in radioterapia**

L'imaging TC rimane lo standard per la pianificazione del trattamento, data la possibilità di convertire all'interno del TPS (Treatment Planning System<sup>9</sup>) le informazioni densitometriche dei tessuti (basate sulla scala HU) in dose, ma è carente per quanto riguarda il contrasto intrinseco dei tessuti molli.

---

<sup>9</sup> Software in grado di gestire i complessi algoritmi di calcolo della dose, consentendo la contornazione dei volumi, l'implementazione dei fasci e la valutazione del piano, attraverso la visualizzazione della distribuzione di dose ed infine il trasferimento di tutti i dati alle macchine di trattamento.

La fusione di immagine è una tecnica che ha lo scopo di combinare visivamente le informazioni ottenute da metodiche di imaging uguali o differenti, allo scopo di combinare visivamente le informazioni per aumentare le potenzialità di ciascuna tecnica. A questo scopo è possibile effettuare una fusione tra immagini PET o RM ed immagini TC, in cui la sinergia delle diverse modalità supera i limiti della singola metodica utilizzata ed arricchisce l'applicazione clinica. La pianificazione del trattamento viene effettuata sulla TC ma il contouring viene spesso eseguito sulle immagini RM in quanto consentono una delineazione precisa del target (Figura 10 A – B).

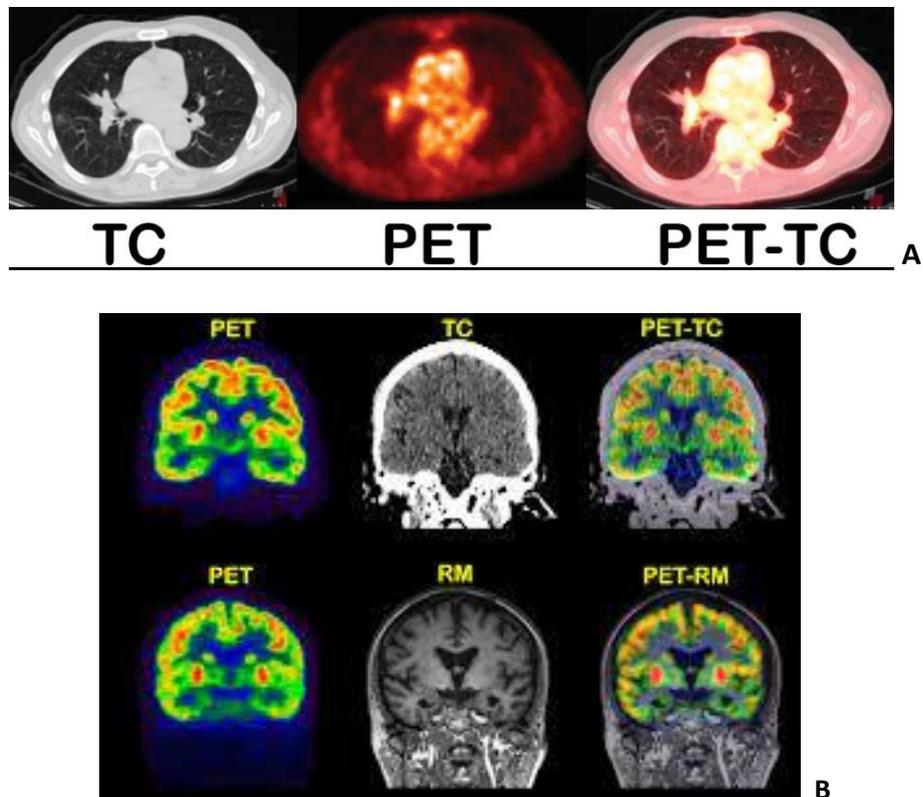


Figura 10 A-B: Esempi di fusione di immagini tra differenti metodiche

L'utilizzo del mdc nella TC di simulazione permette una migliore visualizzazione e delineazione del target e degli OAR ma il tessuto contenente mdc attenua i raggi X più del normale e di conseguenza vi è un aumento temporaneo delle HU e della corrispondente densità [102– 103]. Per una corretta distribuzione di dose calcolata dal TPS è fondamentale riportare la contornazione effettuata nella TC con mdc sull'acquisizione basale, in modo da avere una reale corrispondenza tra le HU e la

densità del tessuto ed inoltre facilitare il controllo giornaliero del set-up, in quanto nei controlli IGRT non viene somministrato mdc [105].

Nonostante i vantaggi dell'utilizzo del mdc in Radioterapia non ci sono delle linee guida che indichino quando e come utilizzarlo. Nel 2004, il Royal College of Radiologists (RCR) ha pubblicato un rapporto "Imaging for Oncology", raccomandando l'iniezione di mdc per nove siti tumorali, suggerendone l'utilizzo per altri undici siti [97] (Tabella 1).

Siti tumorali raccomandati:	Siti tumorali suggeriti:
1. Faringe (incluso rinofaringe; orofaringe e ipofaringe)	1. Malattia di Hodgkin
2. Metastasi nel collo da cancro della testa e del collo o altro	2. Malattia Non-Hodgkin
3. Polmone	3. Ghiandole salivari
4. Fegato	4. Cervice
5. Pancreas	5. Endometrio / ovaio
6. Stomaco	6. Retto
7. Colangiocarcinoma	7. Laringe
8. Esofago	8. Colon
9. Rene	9. Vulva
	10. Vescica
	11. Ghiandole surrenali

Tabella 1: linee guida del Royal College of Radiologists del Regno Unito per l'uso del contrasto endovenoso durante la TC di simulazione

Nel 2008, Kim et al. ha condotto una indagine in cui hanno dimostrato che il 76% dei centri aderenti allo studio, in tutto il Regno Unito, ha utilizzato il mdc per almeno uno dei nove siti raccomandati ma nessuno lo ha somministrato per tutti e nove i siti consigliati [106]. In un aggiornamento del 2016 Williams et al [105] hanno pubblicato uno studio di follow-up e hanno scoperto che il 98% di questi centri utilizzava mdc in tutti e nove i siti tumorali raccomandati, ma nessuno lo somministrava per tutti i siti suggeriti a causa delle possibili complicanze.

Minogue S et al. hanno condotto uno studio in Irlanda in cui presentano l'attuale modello di utilizzo di mdc. Nello studio sono state utilizzate le linee guida RCR "Imaging for Oncology" come standard per determinare i siti tumorali in cui il mdc

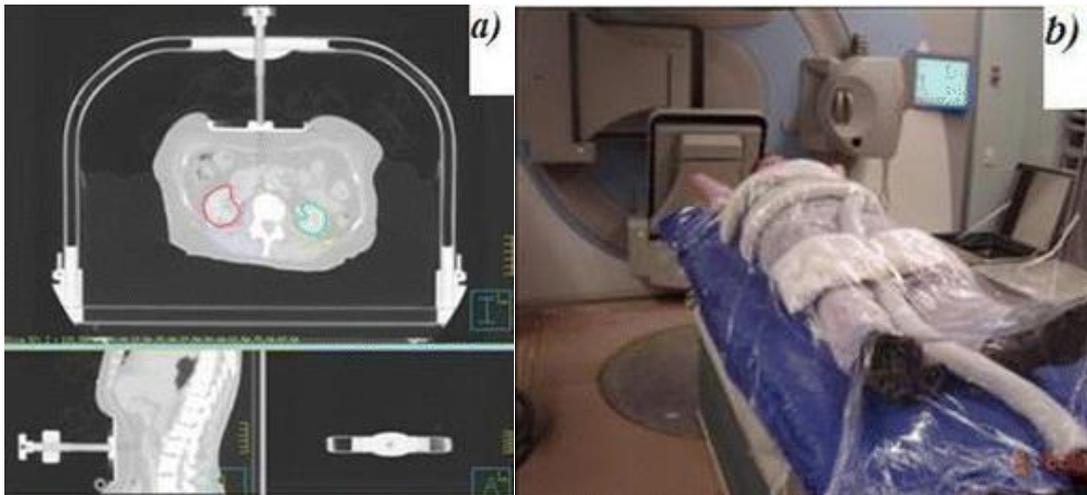
dovrebbe essere utilizzato [97] (tabella 1), ritenendole obsolete rispetto alle moderne tecnologie disponibili e confrontate con la pratica clinica internazionale attraverso la progettazione di un sondaggio online anonimo. Il sondaggio è stato distribuito ad un piccolo numero di radioterapisti per un periodo di quattro settimane, da settembre ad ottobre 2018. Dal sondaggio è emerso che la somministrazione di mdc è stata effettuata in tutti i reparti, utilizzando protocolli basati sulle linee guida RCR e tutti i dipartimenti hanno concordato la necessità di linee guida aggiornate per standardizzare i protocolli e la sicurezza del paziente durante la somministrazione. È inoltre emerso che il mdc è usato di routine nella pratica clinica in Irlanda, ma ci sono incongruenze nella sua applicazione, nella scelta dei siti e sulla delineazione di PTV e OAR [104].

### **3.4 La radioterapia 4D con l'iniezione sincronizzata del mezzo di contrasto**

Trattare le lesioni epatiche con SRT rimane una sfida a causa del movimento intra-frazione dato dalla respirazione e dalla scarsa visibilità del target sulle immagini TC di simulazione [107]. La 4DTC con mdc è utilizzata per quantificare il movimento respiratorio e l'utilizzo del mdc permette l'identificazione accurata del target. In questo modo è possibile migliorare la visualizzazione e quindi la contornazione delle lesioni epatiche, spesso simili in densità al tessuto circostante e tener conto in fase di pianificazione dei movimenti che queste possono avere in conseguenza ai movimenti respiratori [108].

Helou et al. nello studio "4DCT Simulation With Synchronized Contrast Injection in Liver SBRT Patients" propone un protocollo in cui la scansione 4DTC viene eseguita con tecnica spirale. La simulazione è effettuata con il paziente in posizione supina ed un cuscino per il sottovuoto, il BlueBAG BodyFIX (Medical Intelligence, Schwabmuenchen, Germany) che crea uno stampo comodo e preciso per il riposizionamento del paziente. Inoltre viene utilizzato un sistema per la

compressione addominale, esso è costituito da un telaio con una piastra a vite che permette di limitare il movimento correlato all'escursione respiratoria (Figura 11 a – b). Dove non era possibile adottare il compressore, lo studio suggeriva l'utilizzo di un doppio sistema BodyFIX, costituito da un involucro di plastica trasparente in combinazione al BlueBAG per bloccare la posizione del paziente.



*Figura 11: sistema di immobilizzazione e riposizionamento del paziente. A: Compressione addominale costituita da un telaio di supporto e piastra fissata con una vite, utilizzata per ridurre il movimento d'organo correlato all'escursione respiratoria. B, Il sistema BodyFIX a doppio sottovuoto (costituito da un foglio di plastica trasparente che avvolge la parte superiore del corpo del paziente, in aggiunta al BlueBAG utilizzato se la piastra addominale non è praticabile (ad es., quando il paziente è troppo grande).*

Le problematiche riscontrate riguardano il tempo di enhancement, in quanto il contrasto in un paziente di 70 kg rimarrà nella zona di interesse per soli 28 secondi, seguiti da un rapido wash out, quindi solo una frazione della scansione 4D avrà un corretto enhancement delle metastasi [110]. Per superare questo problema, è necessario sincronizzare l'iniezione di mdc con la scansione 4DTC, in modo che il picco di enhancement coincida con il momento in cui viene scansionata la regione in cui è presente il target. L'approccio consigliato prevede l'iniezione di mdc seguita dalla scansione 4D. Il contrasto utilizzato è il Visipaque 270 (GE Healthcare Canada, Mississauga, Ontario, Canada), utilizzando il sistema di iniezione Medrad Stellant CT (Medrad Stellant, Indianola, Pennsylvania). Per acquisire le immagini correlate al movimento respiratorio è stato utilizzato il Brilliance CT Big Bore (Philips, Cleveland, Ohio), un sensore a soffiato, che si contrae e si espande a seconda del movimento

respiratorio, posto sulla parte inferiore del torace o sull'addome superiore a seconda della posizione in cui vi è il più grande movimento respiratorio. Vengono effettuate due differenti scansioni, la prima scansione "4DTC breve", comprende solo il volume del target (lesioni solitarie o multiple) ed il tessuto immediatamente circostante, con uno spessore di acquisizione di 3mm e sincronizzata all'iniezione di mdc, con un ritardo di 70 secondi. La seconda scansione 4DTC è più ampia, l'estensione va da 5 centimetri dal margine superiore del diaframma a L 5 con uno spessore di 3mm. Dopo l'acquisizione di entrambe le TC, c'è la fusione delle immagini acquisite, ciò è facilitato dal fatto che le scansioni vengono eseguite l'una dopo l'altra e la posizione del paziente non è alterata, pertanto i parametri di traslazione e rotazione, vengono impostati a zero per tutte le scansioni. L'immagine risultante è utilizzata per la creazione del piano di trattamento, utilizzando le scansioni 4DTC senza mdc per la delimitazione del target nella posizione di massima apnea espiratoria ed inspiratoria.

Lo studio di Choi et al. "Individually optimized contrast-enhanced 4D-CT for radiotherapy simulation in pancreatic ductal adenocarcinoma", prevede per la simulazione dell'adenocarcinoma pancreatico, anch'esso l'acquisizione di due 4DTC. La prima 4DTC è acquisita per la visualizzazione del target e la seconda è acquisita per la visualizzazione dell'intero organo interessato dalla neoplasia. Le TC sono state acquisite con uno scanner Philips Big Bore Brilliance a 16 strati (Philips Healthcare; Andover, MA). Per monitorare il movimento del target è stato utilizzato il sistema RPM (Varian Medical Systems; Palo Alto, CA). Durante la scansione 4DCT, sono stati acquisiti i dati TC corrispondenti a varie fasi del ciclo respiratorio, combinati, ed i set risultanti forniscono dati precisi del movimento del target indotto dalla respirazione.

Per catturare la completa estensione del movimento, l'acquisizione dovrebbe essere eseguita su almeno 1 ciclo respiro completo, quindi il tempo di acquisizione di una 4DTC supera significativamente quella di una TC elicoidale. Per l'iniezione di mdc è stato utilizzato l'iniettore Medrad Stellant CT, con il mdc Omnipaque (GE Healthcare; Milwaukee, WI). Per sincronizzare l'iniezione è stata usata la tecnica del bolus tracking e sono stati iniettati 90ml di mdc ad un flusso di 1.5-3ml/s, la soglia su cui è stato settato il bolus tracking era di 150 HU, superata la quale partiva la scansione. I

parametri di scansione TC erano i seguenti: 120 kVp, 400 mAs/fetta per la TC basale e 1000 mAs/fetta per la 4DTC, lo spessore di acquisizione di 3 mm e lo spessore di ricostruzione di 3 mm. Lo studio dimostra come l'utilizzo della 4DTC con mdc, in cui il segnale del target in movimento è stato registrato utilizzando un sistema RPM e ricostruita in dieci fasi respiratorie (fasi 0% -90%, dove la fase 0% era la fine dell'inspirazione e la fase 50% era la fine dell'espiazione), mostra notevoli vantaggi nella definizione del PTV per movimenti di oltre 8mm.

Per effettuare la simulazione 4DTC con il mdc è fondamentale che il paziente sia a digiuno da almeno 4 ore e ben idratato. È fondamentale che nelle ore successive all'esecuzione dell'esame beva molta acqua per favorire l'eliminazione del mdc. È importante che il paziente sia il più collaborante possibile, deve cercare di non muoversi e mantenere un respiro ottimale durante la fase di acquisizione per una migliore ricostruzione delle immagini. Per far sì che il paziente mantenga un respiro ottimale è fondamentale il Training, una procedura in cui il paziente viene istruito su come respirare, ovvero il respiro deve essere il più costante possibile, frequente affinché in ogni fase respiratoria ci sia la posizione del tumore [109]. Entrambi gli studi ritengono la simulazione 4DTC con mdc è sicura e fattibile, garantisce un buon enhancement del target e degli OAR, con una qualità simile a una scansione TC 3D con mdc.

## **Capitolo 4 Studio Sperimentale**

### **4.1 Obiettivo dello studio**

Nonostante la chirurgia e l'ablazione termica o con radiofrequenze rappresentino il gold standard nel trattamento delle metastasi epatiche, la SRT è una valida alternativa in quanto permette un approccio meno invasivo, con tossicità ridotta e un minor impatto sulla qualità di vita dei pazienti. Storicamente questo trattamento risultava limitato a causa del movimento delle lesioni e di conseguenza dall'impossibilità di conformare in maniera precisa la dose al target. Negli ultimi anni la RT ha assunto notevole valenza in quanto con le moderne tecniche, quali ad esempio la IMRT e la SRT, è possibile pianificare trattamenti caratterizzati dal rilascio di alte dosi con estrema accuratezza, conformati al target con un risparmio dei tessuti sani. Nonostante questo il trattamento SRT delle neoplasie epatiche secondarie rimane difficoltoso oltre che per il movimento delle lesioni a causa della respirazione del paziente, anche per la scarsa visibilità delle lesioni epatiche in quanto simili in densità al normale parenchima epatico in assenza del contrasto endovenoso.

Per la risoluzione di queste problematiche abbiamo effettuato uno studio con lo scopo di riuscire in fase di prima simulazione ad acquisire una 4DTC, al fine di rilevare il movimento della lesione, sincronizzandola con l'iniezione del mdc così da evidenziare le lesioni epatiche, difficilmente visibili su una TC basale. Attraverso una raccolta dati, dei principali parametri che possono influenzare la qualità dell'esame, abbiamo cercato di delineare un protocollo che potrebbe consentire il superamento delle incertezze nella delimitazione del target, riducendo i margini di sicurezza ed ottimizzando il trattamento in fase di irradiazione, con potenziale escalation della dose e miglior controllo della malattia.

### **4.2 Materiali e Metodi**

Nello studio svolto presso il reparto di Radioterapia Oncologica del Policlinico Universitario Campus Bio-Medico di Roma della durata di 3 mesi, da settembre a novembre 2021, abbiamo incluso 6 pazienti oligometastatici candidabili alla SRT, su cui è stato utilizzato un protocollo che prevede l'acquisizione di una 4DTC, con l'iniezione sincronizzata del mdc per evidenziare le metastasi in enhancement.

Le scansioni TC sono state acquisite con il Tomografo a 16 strati Toshiba Aquilon LB (Canon Medical Systems Europe B.V.).



*Figura 122: Tomografo Toshiba Aquilon LB*

Per monitorare il movimento respiratorio della lesione in tempo reale, in funzione del ciclo respiratorio del paziente, è stato utilizzato il *Real-time Position Management* (RPM, Varian Medical Systems, Palo Alto, CA). In tutti i pazienti il parallelepipedo è stato posizionato sull'addome tra l'epigastrio ed il mesogastrio, in quanto è la regione del corpo con il più ampio movimento respiratorio.



Figura 13: posizione del marker sull'addome del paziente

Per aumentare la visualizzazione delle lesioni è stato adoperato il contrasto endovenoso Omipaque (ioexolo) 350 mg I/ml (GE Healthcare; Milwaukee, WI), mediante l'iniettore Ulrich Tennessee (Ulrich Medical, GmbH & Co. De).



Figura 14: Iniettore Ulrich Tennessee con monitor e mezzo di contrasto endovenoso Omipaque

Tutte le TC sono state acquisite con tecnica spirale, con dei valori espositivi di 120 KV e dei mAs dai 76 ai 150 in base alla costituzione fisica del paziente. Tutte le scansioni hanno uno spessore di acquisizione e di ricostruzione di 3mm, impiegando un rotation time di 0,5 secondi.

Per procedere alla TC, dopo aver controllato i livelli di creatinina, i pazienti sono stati posizionati utilizzando molteplici SIR, nello specifico è stato adoperato: il supporto F, il poggia braccia, il Vac-Lok ed il Kneefix, in modo da ottenere un set-up comodo e riproducibile.



*Figura 15: Sistemi di immobilizzazione e riposizionamento utilizzati per la simulazione*

Il supporto F è un presidio che da sostegno al collo ed alla nuca, il poggia braccia permette al paziente di mantenere in posizione le braccia per il tempo richiesto, evitando tremori che porterebbero ad un imprecisione nel trattamento. Indispensabile è il Vac-Lok, cuscino composto da microsfere di polistirolo che grazie al sottovuoto consente la creazione di uno stampo comodo e preciso della posizione supina del paziente. Infine il Kneefix permette di mantenere in posizione le gambe, dando sostegno alle ginocchia.

Tutti i pazienti hanno effettuato un training respiratorio preventivo all'acquisizione, in modo da testare la riproducibilità del respiro e la compliance, fondamentali per la successiva ricostruzione delle singole fasi respiratorie della 4DTC. Nei pazienti meno complianti, questa fase ha permesso di rendere il respiro più ritmato e omogeneo evitando artefatti in fase di post-processing. Successivamente è stata posizionata un agocannula da 18G sull'avambraccio, collegata all'iniettore e testata preventivamente con la soluzione fisiologica.

#### **4.3 Risultati e Conclusioni**

Come riportato nella tabella sottostante (Tabella 2), i pazienti candidati allo studio hanno un'età compresa tra i 52 e 79 anni, 3 sono di sesso femminile e 3 di sesso

maschile. I pazienti sono affetti da differenti neoplasie primitive e presentano lesioni epatiche con differenti localizzazioni.

Paziente	età	Sesso	Neoplasia primitiva	Sede della lesione
1	76	M	k colon	VI segmento
2	79	M	K prostata	IV e VIII segmento
3	74	F	k Endometrio	VIII segmento
4	71	F	k colon	VI segmento
5	52	F	k mammella bilaterale	VI segmento
6	59	M	K esofagogastrico	VIII segmento
7	71	F	K ano	IV e VI segmento

Tabella 2: Dati anamnestici pazienti

Tutti i pazienti hanno effettuato una TC basale senza mdc e senza l'ausilio del sistema RPM. Questa scansione con margini più ampi, si estende dalla carena alle creste iliache per permettere il calcolo dosimetrico e la contornazione degli OAR. Successivamente i pazienti hanno effettuato la scansione con mdc in concomitanza alla gestione del respiro. Nello specifico il paziente 1, 3 e 6 hanno eseguito l'esame con tecnica Gating mentre i pazienti 2, 4, 5 e 7 hanno effettuato la scansione con tecnica Breath Hold (BD). Nella tabella 3 riportiamo i parametri di acquisizione e di iniezione del mdc che abbiamo utilizzato per ogni singolo paziente.

Paziente	Metodica	Quantità mdc	Ritardo scansione	Flusso	Parametri TC
1	4D	130 ml	30 sec	3,5 ml/s	120 KV 150 mAs
2	BD	140 ml	25 sec e 80 sec	3,5 ml/s	120 KV 150 mAs
3	4D	125 ml	30 sec	3 ml/s	120 KV 76 mAs
4	BD	130 ml	30 sec	3 ml/s	120 KV 125 mAs
5	BD	110 ml	35 sec	3,5 ml/s	120 KV 150 mAs
6	4D	110 ml	35 sec	3,5 ml/s	120 KV 125 mAs
7	BD	120 ml	35 sec	3,5 ml/s	120 KV 125 mAs

Tabella 3: parametri di acquisizione e di iniezione del mdc (BD = Breath Hold)

Analizzando i dati raccolti abbiamo notato come l'utilizzo di un bolo di circa 120ml, un flusso di 3,5 ml/s ed un ritardo di 35 secondi consentano la visualizzazione delle lesioni in maniera ottimale. Per ciò che concerne le tecniche di gestione del respiro, alla luce dei dati raccolti possiamo affermare che la tecnica di BD risulta essere migliore, in quanto acquisendo le immagini in una singola fase respiratoria queste risultino prive di artefatti, indipendentemente dalla regolarità del respiro e dalla posizione della lesione. La tecnica Gating con sistema RPM, potrebbe essere più utile nel calcolo dell'ITV di lesioni presenti nei segmenti apicali e quindi maggiormente influenzati da movimenti delle basi polmonari. Purtroppo l'elevata dipendenza di questa tecnica dalla compliance del paziente e dalla regolarità del suo respiro non permettono di ottenere immagini totalmente esenti da artefatto e che per questo necessitano molto spesso di una fase di post processing, ovvero della correzione manuale del respiro. Possibili alternative alle tecniche di gestione del respiro da noi testate, da utilizzare sempre in concomitanza all'iniezione sincronizzata al mdc, sono rappresentate dall'utilizzo del compressore addominale al fine di limitare il movimento della lesione in maniera meccanica, indipendentemente dal paziente. Un'ulteriore alternativa è rappresentata dal sistema Vision RT. Questo sistema utilizza un proiettore che illumina la superficie del paziente con un pattern pseudo-random, le cui variazioni sulla superficie anatomica stessa ne consentono la ricostruzione 3D mediante triangolazione passiva in geometria epipolare. Quindi l'acquisizione in Breath Hold o in Gating 4D con questo sistema, basandosi direttamente sull'acquisizione della superficie corporea del paziente e sulla definizione di una ROI, potrebbe risultare più preciso per via della riduzione dell'entità degli spostamenti legati al "Lego" utilizzato con il sistema RPM. Queste ulteriori tecniche di gestione del respiro possono essere utilizzate in successivi studi di confronto.

## Riferimenti bibliografici

1. <https://www.upmcsanpietro.it/metastasi-epatiche/>
2. <https://www.docgenerici.it/patologie/tumore-al-fegato/>
3. Llovet JM, Zucman-Rossi J, Pikarsky E, Sangro B, Schwartz M, Sherman M, Gores G. Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Apr 14;2:16018. doi: 10.1038/nrdp.2016.18. PMID: 27158749.
4. Turdean S, Gurzu S, Turcu M, et al. Liver metastases: incidence and clinicopathological data. *Acta Medica Marisiensis* 2012; 58:254-258
5. Görög D, Tóth A, Weltner J. Prognosis of untreated liver metastasis from rectal cancer. *Acta Chir Hung* 1997; 36:106-107
6. Hoe AL, Royle GT, Taylor I. Breast liver metastases-incidence, diagnosis and outcome. *J R Soc Med* 1991; 84:714-716
7. Keane, F. K., & Hong, T. S. (2017). Role and Future Directions of External Beam adiotherapy for Primary Liver Cancer. *Cancer control : journal of the Moffitt Cancer Center*, 24(3), 1073274817729242.
8. La radioterapia stereotassica nel trattamento della malattia oligometastatica, 2019. Anselmo P. Arcidiacono F. Badii D. Bastiani P. et al.
9. Manfredi S, Lepage C, Hatem C, et al. Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg* 2006; 244: 254-259
10. Istituto Superiore Sanità, Garanzia di qualità in radioterapia. Linee guida in relazione agli aspetti clinici e tecnologici, Gruppo di studio Istituto Superiore di Sanità"Assicurazione di Qualità in Radioterapia", v, 37p., 2002, Rapporti ISTISAN 02/20. - <https://www.iss.it/documents/20126/997342/02-20.1140606202.pdf/98659d41-a07f-81ef-ea10-173e201a567b?t=1576433473382>
11. Høyer M, Swaminath A, Bidder S, et al. Radiotherapy for liver metastases: a review of evidence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82:1047-1057
12. Hennessey H, Valenti D, Cabrera T, et al. Cardiac embolization of an implanted fiducial marker for hepatic stereotactic body radiotherapy: a case report. *J Med Case Rep* 2009;3:140.
13. Kothary N, Heitt JJ, Louie JD, et al: Safety and efficacy of percutaneous fiducial marker implantation for image guided radiation therapy. *J Vasc Interv Radiol* 2009; 20:235-239
14. Le terapie di supporto in Radioterapia Una Guida Pratica Gruppo AIRO Inter-regionale Lazio-Abruzzo-Molise (L.A.M.) Domenico Genovesi Coordinatore AIRO L.A.M. 2016-2017. Edizione 2018
15. Balducci M., Cellini F., Cornacchione P., D'Angelillo R. M., Mattiucci G. C., Pasini D., Elementi di Radioterapia Oncologica— Manuale per Tecnici di Radiologia Medica, Società Editrice Universo, Cap.22, p. 337, Roma, 2013.
16. Balducci M., Cellini F., Cornacchione P., D'Angelillo R. M., Mattiucci G. C., Pasini D., Elementi di Radioterapia Oncologica— Manuale per Tecnici di Radiologia Medica, Società Editrice Universo, Cap.22, p. 377-378, Roma, 2013.
17. Corvò R., Grillo Ruggeri F., Ricci P., La radioterapia Oncologica. Ruolo, indicazioni, evoluzione tecnologica, Omicron Editrice, Genova, 2008.
18. Balducci M., Cellini F., Cornacchione P., D'Angelillo R. M., Mattiucci G. C., Pasini D., Elementi di Radioterapia Oncologica— Manuale per Tecnici di Radiologia Medica, Società Editrice Universo, Cap.12, p. 202-203, Roma, 2013.
19. Dawson LA, Normolle D, Balter JM, et al. Analysis of radiation induced liver disease using the Lyman NTCP model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:810-21.
20. Lasley FD, Maninna EM, Johnson CS, et al. Treatment variables related to liver toxicity in patients with hepatocellular carcinoma, Child-Pugh class A and B enrolled in a phase 1-2 trial of stereotactic body radiation therapy. *Pract Radiat Oncol* 2015; 5:e443-449
21. Méndez Romero A, Wunderink W, Hussain SM et al. Stereotactic body radiation therapy for primary and metastatic liver tumors: a single institution phase I-II study. *Acta Oncol* 2006; 45: 831- 837
22. Bae SH, Kim MS, Jang WI, et al. Low hepatic toxicity in primary and metastatic liver cancers after stereotactic ablative radiotherapy using 3 fractions. *J Korean Med Sci* 2015; 30:1055-1061
23. Hoyer M, Roed H, Hansen AT et al. Phase II study on stereotactic body radiotherapy of colorectal metastases. *Acta Oncol* 2006; 45:823-830
24. Rusthoven KE, Kavanagh BD, Cardenes H, et al. Multi-institutional phase I/II trial of stereotactic body radiation therapy for liver metastases. *J Clin Oncol* 2009; 27:1572-1578
25. Myungsoo K, Seok Hyun Son, et al. Stereotactic ablative radiotherapy for oligometastatic disease in liver. *BioMed Research Internationa Volumel* 2014, Article ID 340478, 9 pages

26. Lee MT, Kim JJ, Dinniwell R, et al. Phase I study of individualized stereotactic body radiotherapy of liver metastases. *J Clin Oncol* 2009; 27:1585-1591
27. Soltys SG et al (2008). Stereotactic radiosurgery of the postoperative resection cavity for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 70(1):187–193
28. Xiao F et al (2010). Treatment of giant cerebral arteriovenous malformation: hypofractionated stereotactic radiation as the first stage. *Neurosurgery* 67(5): 1253–1259
29. William A., Friedman M.D. & Frank J. (1989). *Surgical Neurology*, Volume 32, Issue 5, pp. 334-342. [https://doi.org/10.1016/0090-3019\(89\)90135-3](https://doi.org/10.1016/0090-3019(89)90135-3)
30. Ajay Niranjana et al., Casco Leksell, <http://www.wfns.org>
31. De Salles A.A.F. et al. (2013). Intracranial Stereotactic Radiosurgery: Concepts and Techniques. *Neurosurgery Clinics of North America*, Volume 24, Issue 4, pp. 491-498. <https://doi.org/10.1016/j.nec.2013.06.004>
32. Benedict SH et al. (2010). Stereotactic body radiation therapy: the report of AAPM Task Group 101. *Medical physics* 37: 4078–4101. <https://doi.org/10.1118/1.3438081> [PubMed]
33. Eaton BR et al. (2015). Hypofractionated radiosurgery has a better safety profile than single fraction radiosurgery for large resected brain metastases. *Journal of neuro-oncology*, Volume 123, pp. 103–111. <https://doi.org/10.1007/s11060-015-1767-4> [PubMed]
34. Solberg TD et al (2008). Quality assurance of immobilization and target localization systems for frameless stereotactic cranial and extracranial hypofractionated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 71: S131–S135.
35. Ahmad S. et al (2008). Tumor Control Probability (TCP) in prostate cancer: role of radiobiological parameters and radiation dose escalation. *J Xray Sci technol*, 17(4), 2009, 47,54.
36. Robertson DJ, Stukel TA, Gottlieb DJ et al. Sopravvivenza dopo resezione epatica delle metastasi del cancro del colon-retto: un'esperienza nazionale. *Cancro*. 2009;115(4):752-9
37. Neumann UP, Seehofer D, Neuhaus P. Il trattamento chirurgico delle metastasi epatiche nel carcinoma del colon-retto. *Dtsch Arztebl Int*. 2010;107(19):335–42.
38. Pawlik TM, Schulick RD, Choti MA. Criteri in espansione per la resecabilità delle metastasi epatiche coloretali. *Oncologo*. 2008;13 (1):51-64.
39. Vogl TJ, Straub R, Eichler K, et al. Metastasi del carcinoma coloretale nel fegato: termoterapia interstiziale indotta da laser: tasso di controllo locale del tumore e dati di sopravvivenza. *Radiologia*. 2004; 230 (2): 450-8.
40. Gayowski TJ, Iwatsuki S, Madariaga JR, et al. Esperienza nella resezione epatica per carcinoma coloretale metastatico: analisi dei fattori di rischio clinici e patologici. *Chirurgia*. 1994;116(4):703-10. discussione 10-1.
41. Martel G, Hawel J, Rekman J, et al. Resezione epatica per metastasi non coloretali, non carcinoidi e non sarcoma: uno studio multicentrico. *PLoS One*. 2015;10(3):e0120569.
42. Cummings LC, Payes JD, Cooper GS. Sopravvivenza dopo resezione epatica nel cancro del colon-retto metastatico: uno studio basato sulla popolazione. *Cancro*. 2007;109(4):718–26.
43. Vipiteno F, Brunner TB, Ernst I, et al. Radioterapia stereotassica corporea per tumori epatici: principi e linee guida pratiche del DEGRO Working Group on Stereotactic Radiotherapy. *Strahlenther Onkol*. 2014;190(10):872–81.
44. Boda-Heggemann J, Dinter D, Weiss C, et al. SABR (radioterapia corporea ablativa stereotassica) ipofrazionata guidata da immagini in apnea delle metastasi epatiche - risultati clinici. *Radiat Oncol*. 2012;7:92.
45. Bujold A, Massey CA, Kim JJ, Brierley J, Cho C, Wong RK, Dinniwell RE, Kassam Z, Ringash J, Cummings B, et al. Sequential phase I and II trials of stereotactic body radiotherapy for locally advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol*. 2013;31:1631–9.
46. Andratschke N, Parys A, Stadtfeld S, Wurster S, Huttenlocher S, Imhoff D, Yildirim M, Rades D, Rodel CM, Dunst J, et al. Clinical results of mean GTV dose optimized robotic guided SBRT for liver metastases. *Radiat Oncol*. 2016;11:74.
47. Scorsetti M, Arcangeli S, Tozzi A, et al. Is stereotactic body radiation therapy an attractive option for unresectable liver metastases? A preliminary report from a phase 2 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;86:336-42.
48. Ohri N, Tomé WA, Méndez Romero A, et al. Local control after stereotactic body radiation therapy for liver tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018; Epub ahead of print

49. Chang T, Swaminath A, Kozak M et al. Stereotactic body radiotherapy for colorectal liver metastases: a pooled analysis. *Cancer* 2011; 117:4060-4069
50. Seppenwoolde Y, Shirato H, Kitamura K, Shimizu S, van Herk M, Lebesque JV, Miyasaka K. Precise and real-time measurement of 3D tumor motion in lung due to breathing and heartbeat, measured during radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002 Jul 15;53(4):822-34. doi: 10.1016/s0360-3016(02)02803-1. PMID: 12095547
51. Dhont J, Harden SV, Chee LYS, Aitken K, Hanna GG, Bertholet J. Image-guided Radiotherapy to Manage Respiratory Motion: Lung and Liver. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2020 Dec;32(12):792-804. doi: 10.1016/j.clon.2020.09.008. Epub 2020 Oct 7. PMID: 33036840.
52. De Ruyscher D, Sterpin E, Haustermans K, Depuydt T. Tumour Movement in Proton Therapy: Solutions and Remaining Questions: A Review. *Cancers (Basel).* 2015 Jun 29;7(3):1143-53. doi: 10.3390/cancers7030829. PMID: 26132317; PMCID: PMC4586762.
53. Elaborato di M. Seregni, relatore prof. G. Baroni, Valutazione dell'errore di puntamento nell'inseguimento del respiro mediante acceleratore lineare robotizzato in trattamenti di radioterapia extra-cranica, Anno accademico 2007-2008.
54. Balducci M., Cellini F., Cornacchione P., D'Angelillo R. M., Mattiucci G. C., Pasini D., *Elementi di Radioterapia Oncologica— Manuale per Tecnici di Radiologia Medica, Società Editrice Universo, Cap.19, p. 326, Roma, 2013.*
55. Langen K.M, Jones D.T.M, Organ motion and its management, *Int J Radiat Oncol Biol. Phys;* 50:265-278, 2001.
56. Balducci M., Cellini F., Cornacchione P., D'Angelillo R. M., Mattiucci G. C., Pasini D., *Elementi di Radioterapia Oncologica— Manuale per Tecnici di Radiologia Medica, Società Editrice Universo, Cap.14, p. 241, Roma, 2013.*
57. Aird EG., Conway J. CT simulation for radiotherapy treatment planning, *Br J Radiol* 75:937–949, 2002.
58. Casamassima F., La radioterapia guidata dalle immagini (IGRT) nel trattamento dei tumori, 13 maggio 2006.
59. Laura A. Dawson, David A. Jaffray, *Advances in Image-Guided Radiation Therapy, Journal Of Clinical Oncology, volume 25, number 8, p. 938-946, 2007.*
60. Alessandra A. Gorgulho, Nzhde Agazaryan, Ben Slotman, Michael Selch, Aaron J. Burwick, Raymond A. Schulz *Shaped Beam Radiosurgery-State of the Art Springer, 2011.*
61. De Crevoisier R., Garcia R., Louvel G. et al., Cone Beam CT based image guided radiotherapy: implementation and clinical use. *Cancer Radiother.* 13(6-7), 482-489, 2009.
62. Alessandra A. Gorgulho, Nzhde Agazaryan, Ben Slotman, Michael Selch, Aaron J. Burwick, Raymond A. Schulz *Shaped Beam Radiosurgery-State of the Art Springer, 2011.*
63. Balducci M., Cellini F., Cornacchione P., D'Angelillo R. M., Mattiucci G. C., Pasini D., *elementi di Radioterapia Oncologica— Manuale per Tecnici di Radiologia Medica, Società Editrice Universo, Cap.15, p. 250-251, Roma, 2013.*
64. Siva S, Devereux T, Kron T et al. Vacuum immobilisation reduces tumour excursion and minimises intrafraction error in a cohort study of stereotactic ablative body radiotherapy for pulmonary metastases. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2014; 58:244-252
65. Lo SS, Foote M, Siva S, et al. Technical know-how in stereotactic ablative radiotherapy (SABR). *J Med Radiat Sci* 2013; 63: 5-8
66. P. J. Keall., G. S. Mageras, J. M. Balter, R. S. Emery, K. M. Forster, S. B. Jiang, J. M. Kapatoes, D. A. Low, M. J. Murphy, B. R. Murray, C. R. Ramsey, M. B. Van Herk, S. Sastry Vedam, J. W. Wong, E. Yorke, *The management of respiratory motion in radiation oncology, Report of AAPM Task Group 76, 2006*
67. J. W. Wong, M. B. Sharp, D. A. Jaffray, V. R. Kini, J. M. Robertson, J. S. Stromberg, and A. A. Martinez, *The use of active breathing control (ABC) to reduce margin for breathing motion, Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* 44(4), 911–919, 1999.
68. V. R. Kini, S. S. Vedam, P. J. Keall, S. Patil, C. Chen and R. Mohan, *Patient training in respiratory-gated radiotherapy, Med. Dosim.* 28(1), 7–11, 2003
69. K. Kitamura, H. Shirato, R. Onimaru, T. Shimizu, Y. Kodama, H. Endo, S. Shimizu, and K. Miyasaka, *Feasibility study of hypofractionated gated irradiation using a real-time tumor-tracking radiation therapy system for malignant liver tumors, Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* 54(2) 125–126, 2002.
70. H. Shirato, S. Shimizu, T. Kunieda, K. Kitamura, M. van Herk, K. Kagei, T. Nishioka, S. Hashimoto, K. Fujita, H. Aoyama, K. Tsuchiya, K. Kudo, and K. Miyasaka, *Physical aspects of a real-time tumor-tracking system for gated radiotherapy, Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* 48(4), 1187– 1195 2000.

71. M. J. Murphy, J. R. Adler, Jr., M. Bodduluri, J. Dooley, K. Forster, J. Hai, Q. Le, G. Luxton, D. Martin, and J. Poen, Image-guided radiosurgery for the spine and pancreas, *Comput. Aided Surg.* 5(4), 278–288, 2000.
72. C. Ozhasoglu and M. J. Murphy, Issues in respiratory motion compensation during external-beam radiotherapy, *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* 52(85), 1389–1399, 2002.
73. S. Ahn, B. Yi, Y. Suh, J. Kim, S. Lee, S. Shin, S. Shin and E. Choi, A feasibility study on the prediction of tumor location in the lung from skin motion, *Br. J. Radiol.* 77(919), 588–596, 2004.
74. J. D. Hoisak, K. E. Sixel, R. Tirona, P. C. Cheung, and J. P. Pignol, Correlation of lung tumor motion with external surrogate indicators of respiration, *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* 60(4), 1298–1306, 2004.
75. Y. Seppenwoolde, R. Berbeco, S. Nishioka, H. Shirato, B. Heijmen, Accuracy of tumor motion compensation algorithm from a robotic respiratory tracking system: a simulation study, *American Association of Physicists in Medicine*, 2007
76. A. Schweikard, H. Shiomi, J. Adler, Respiration tracking in radiosurgery, *American Association of Physicists in Medicine*, 2004
77. P. Keall, 4-Dimensional Computed Tomography Imaging and Treatment Planning, *Seminars in Rad. Oncology*, 2004
78. E. Rietzel, T. Pan, and G. T. Y. Chen, “Four-dimensional computed tomography: image formation and clinical protocol,” *Medical Physics*, vol. 32, no. 4, pp. 874–889, 2005
79. L. Simon, P. Giraud, V. Servois, and J. C. Rosenwald, “Comparative study and clinical implementation of two breathing-adapted radiotherapy techniques: dosimetric benefits for lung cancer treatment,” *Cancer/Radiotherapie*, vol. 10, no. 67, pp. 370–376, 2006.
80. [www.varian.com](http://www.varian.com)
81. R. I. Berbeco, S. Nishioka, H. Shirato, G. T. Chen and S. B. Jiang, Residual motion of lung tumors in gated radiotherapy with external respiratory surrogates, *Phys. Med. Biol.* 50(16), 3655–3667, 2005.
82. MANUALE DI TC PER TSRM; Rita Golfieri, Rossella Trenti, Antonio Giovanni Maccione - maggio 2019
83. Kaller MO, An J. Contrast Agent Toxicity. 2021 May 10. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan–. PMID: 30725844.
84. La TC Multidetettore Simone Terrani Clinical Applications Specialist CT, Philips Medical Systems, Monza (MI)
85. Faggioni L, Giusti S, Orsi E. I mezzi di contrasto in TC. In: Faggioni L, Paolicchi F, Neri E, eds. Elementi di tomografia computerizzata. Milano: Springer; 2011: 139-48.
86. Berland LL. Slip-ring and conventional dynamic hepatic CT: contrast material and timing considerations. *Radiology* 1995; 195 ( 1 ): 1 – 8
87. Bae KT, Heiken JP, Brink JA. Aortic and hepatic contrast medium enhancement at CT. I. Prediction with a computer model. *Radiology* 1998; 207 ( 3 ): 647 – 655 .
88. Han JK, Kim AY, Lee KY, et al. Factors influencing vascular and hepatic enhancement at CT: experimental study on injection protocol using a canine model. *J Comput Assist Tomogr* 2000; 24 ( 3 ): 400 – 406
89. Bae KT. Technical aspects of contrast delivery in advanced CT. *Appl Radiol* 2003; 32 ( suppl ): 12 – 19
90. Bae KT. Intravenous contrast medium administration and scan timing at CT: considerations and approaches. *Radiology*. 2010 Jul;256(1):32-61. doi: 10.1148/radiol.10090908. PMID: 20574084.
91. Claussen CD, Banzer D, Pfretzschner C, Kalender WA, Schörner W. Bolus geometry and dynamics after intravenous contrast medium injection. *Radiology* 1984; 153 ( 2 ): 365 – 368
92. Leggett RW, Williams LR. A proposed blood circulation model for Reference Man. *Health Phys* 1995; 69 ( 2 ): 187 – 201
93. McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, Levin RN, O’Neill WW. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am J Med* 1997; 103 ( 5 ): 368 – 375
94. Mehta M, Veith FJ, Lipsitz EC, et al. Is elevated creatinine level a contraindication to endovascular aneurysm repair? *J Vasc Surg* 2004; 39 ( 1 ): 118 – 123
95. Cigarroa RG, Lange RA, Williams RH, Hillis LD. Dosing of contrast material to prevent contrast nephropathy in patients with renal disease. *Am J Med* 1989; 86 ( 6 pt 1 ): 649 – 652
96. Davidson C, Stacul F, McCullough PA, et al. Contrast medium use. *Am J Cardiol* 2006; 98 ( 6A ): 42K – 58K
97. Vlietstra RE, Nunn CM, Narvarte J, Browne KF. Contrast nephropathy after coronary angioplasty in chronic renal insufficiency. *Am Heart J* 1996; 132 ( 5 ): 1049 – 1050 .

98. Valutazione e prevenzione del danno renale nel paziente da sottoporre a esami con mezzo di contrasto. Raccomandazioni intersocietarie sirm-sin-aiom A.Orlacchio, M. Galluzzo, E. Grassedonio et al. (2020)
99. Guastoni C, De Servi S. Fisiopatologia della nefropatia da mezzo di contrasto. *G Ital Cardiol* 2009; 10:73-78.
100. Heyman S, Rosen S, Khamaisi M et al. Reactive oxygen species and the pathogenesis of radiocontrast induced nephropathy. *Invest. Radiology* 2010; 45:188-195.
101. Imaging e valutazione emodinamica nella diagnostica epatologica - associazione Italiana per lo Studio del Fegato (A.I.S.F.) 02/2003 D. Sacerdoti, I. de Sio, C. Filice et al.
102. Riccardo Lencioni, Fabio Piscaglia, Gian Ludovico Rapaccini, Paolo Ricci
103. Liauw SL, Amdur RJ, Mendenhall WM, Palta J, Kim S. The effect of intravenous contrast on intensity-modulated radiation therapy dose calculations for head and neck cancer. *Am J Clin Oncol*. 2005;28:456–459. doi: 10.1097/01.coc.0000170796.89560.02.7
104. Elawadi A-S, Bayoumi Y, Alomran R, El-Moniem RA, Ismail A, Alamro A. Does intravenous contrast agent affect dose calculations of three dimensional treatment planning system? *Bull Alex Fac Med*. 2009;45:103–108
105. Minogue S, Gillham C, Kearney M, Mullaney L. Intravenous contrast media in radiation therapy planning computed tomography scans - Current practice in Ireland. *Tech Innov Patient Support Radiat Oncol*. 2019 Dec 16;12:3-15. doi: 10.1016/j.tipsro.2019.11.002. PMID: 32095549; PMCID: PMC7033800.
106. Schoellnast H , Deutschmann HA , Berghold A , Fritz GA , Schaffl er GJ , Tillich M . MDCT angiography of the pulmonary arteries: influence of body weight, body mass index, and scan length on arterial enhancement at different iodine flow rates . *AJR Am J Roentgenol* 2006 ; 187 ( 4 ): 1074 – 1078 .
107. Dean PB , Violante MR , Mahoney JA . Hepatic CT contrast enhancement: effect of dose, duration of infusion, and time elapsed following infusion . *Invest Radiol* 1980 ; 15 ( 2 ): 158 – 161
108. Helou J, Karotki A, Milot L, Chu W, Erler D, Chung HT. 4DCT Simulation With Synchronized Contrast Injection in Liver SBRT Patients. *Technol Cancer Res Treat*. 2016 Feb;15(1):55-9. doi: 10.1177/1533034615572341. Epub 2015 Mar 2. PMID: 25731803.
109. Mancosu P, Bettinardi V, Passoni P, Gusmini S, Cappio S, Gilardi MC, Cattaneo GM, Reni M, Del Maschio A, Di Muzio N, Fazio F. Contrast enhanced 4D-CT imaging for target volume definition in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Radiother Oncol*. 2008 Jun;87(3):339-42. doi: 10.1016/j.radonc.2008.04.007. Epub 2008 May 15. PMID: 18486253.
110. Gupta A, Kumar R, Yadav HP, Sharma M, Kamal R, Thaper D, Banik P, Gupta S, Saroha K, Singh S, Kumar Sarin S. Feasibility of 4D CT simulation with synchronized intravenous contrast injection in hepatocellular carcinoma. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2020 Mar-Apr;25(2):293-298. doi: 10.1016/j.rpor.2019.12.006. Epub 2019 Dec 13. PMID: 32194348; PMCID: PMC7078516.

*Dedico queste ultime pagine per ringraziare le persone che in un modo o nell'altro mi sono state vicine, che hanno sempre creduto in me e mi hanno supportato in ogni modo possibile nei momenti di sconforto.*

*Desidero ringraziare il Dott. Fiore per la disponibilità e la tempestività ad ogni mia richiesta, per i consigli e le preziose indicazioni che mi hanno permesso di portare a termine questo elaborato.*

*Un sentito grazie al Dott. Corrado Maccauda, correlatore di tesi, per la sua infinita disponibilità e per avermi accompagnato passo dopo passo in questo percorso, insegnandomi e chiarendomi dubbi ed incertezze ogni qualvolta ne ho avuto bisogno, alleggerendo le pesanti giornate con battute e sorrisi.*