



Gruppo Interregionale Piemonte, Liguria e Valle d'Aosta

INDICAZIONI PRATICHE ALL'UTILIZZO DEI SISTEMI DI RADIOTERAPIA A GUIDA DI IMMAGINE

INDICE

Prefazione.....	3
RADIOTERAPIA A GUIDA DI IMMAGINE: RAZIONALE ED OBIETTIVI	5
PRINCIPALI SISTEMI DI IGRT	9
ASPETTI DOSIMETRICI LEGATI ALL'UTILIZZO DELL'IGRT	12
PROCEDURE OPERATIVE SEDE-SPECIFICHE SULL'UTILIZZO DEI SISTEMI IGRT VOLUMETRICI	14
NEOPLASIE ENCEFALICHE.....	14
NEOPLASIE DEL DISTRETTO CERVICO CEFALICO	14
NEOPLASIA DELLA PROSTATA	16
NEOPLASIE DEL RETTO - CANALE ANALE - REGIONE PELVICA.....	19
NEOPLASIE GINECOLOGICHE.....	19
NEOPLASIA PANCREATICA	21
NEOPLASIE DEL DISTRETTO TORACICO	23
NEOPLASIE A SEDE PARAVERTEBRALE	25
IGRT IN CASO DI RITRATTAMENTI	25
NEOPLASIE PEDIATRICHE.....	26
RUOLO DEL TECNICO DI RADIOTERAPIA	28
Appendice 1	29
BIBLIOGRAFIA.....	31

Prefazione

L'idea di preparare un breve manuale sull'uso dei sistemi di radioterapia a guida d'immagine (IGRT) è nata nell'ambito delle periodiche riunioni del direttivo del Gruppo Regionale AIRO Piemonte, Liguria e Valle D'Aosta che ho coordinato negli anni 2014-2015.

Proprio in quel periodo molti Centri delle nostre regioni stavano installando nuovi acceleratori lineari dotati di IGRT (Alessandria, Biella, Cuneo, Novara Università, Torino Mauriziano, Verbania, La Spezia, Sanremo, Savona) e andavano ad affiancarsi a quei Centri già esperti di IGRT (Torino Università, Candiolo, Ivrea, IST Genova, Aosta).

Abbiamo quindi pensato di mettere a frutto l'esperienza dei Colleghi già abituati a lavorare con IGRT e di studiare tutti noi alcuni aspetti molto pratici che potessero servire da guida per quei Centri che iniziavano in quel momento l'attività di IGRT. Ci siamo infatti accorti di quante variabili fosse necessario definire e approfondire nell'impostazione delle verifiche IGRT (scelta delle patologie, metodica di IGRT e modalità di acquisizione delle immagini, frequenza di verifica, fino anche alle problematiche radioprotezionistiche ed economiche di fatturazione).

E' nato così questo breve manuale scritto a tantissime mani, modificato e plasmato nel tempo che sicuramente ha il difetto di non potere includere tutte le modalità di IGRT adottate nei diversi Centri perché differenti le une dalle altre e che per questo motivo risulterà per alcuni carente e per altri ridondante ma che, a mio modo di vedere, ha il pregio di guidare nella pratica quotidiana le azioni di chi non abbia ancora accumulato una grossa esperienza personale in questo settore.

Paola Franzone

Coordinatore Gruppo Regionale AIRO Piemonte Liguria e Valle D'Aosta 2014-2015.

Estensori:

Direttivo Gruppo Regionale AIRO Piemonte - Liguria e Valle D'Aosta (Anni 2014-2015)

Coordinatore: Paola Franzone

Vice Coordinatore: Marco Orsatti

Consiglieri:

Claudio Arboscello

Salvina Barra

Domenico Cante

Marco Gatti

Alessia Guarnieri

Laura Masini

Hanno collaborato alla stesura:

Elena Cazzulo

Pietro Gabriele

Elisabetta Garibaldi

Anna Merlotti

Gianni Penduzzu

Maria Grazia Ruò Redda

Liana Todisco

Revisori:

Andrea Ballarè

Renato Chiarlone

Renzo Corvò

Giuseppina Gambaro

Filippo Grillo Ruggieri

Marco Krengli

Maria Rosa La Porta

Gregorio Moro

Fernando Munoz

Umberto Ricardi

Paolo Rovea

Elvio Russi

Tindaro Scolaro

Maria Tessa

Alessandro Urgesi

RADIOTERAPIA A GUIDA DI IMMAGINE: RAZIONALE ED OBIETTIVI

Sistemi per la verifica della localizzazione del volume bersaglio sono stati da sempre applicati nel corso di un trattamento radioterapico: le immagini portal a megavoltaggio acquisite su sistema elettronico (Electronic Portal Imaging Device EPID) hanno rappresentato e rappresentano tuttora in certe situazioni lo standard di verifica del trattamento. Si tratta tuttavia di valutazioni bidimensionali che forniscono informazioni limitate con una scarsa accuratezza di immagine, soprattutto nei confronti dei tessuti molli in cui i reperi ossei vengono utilizzati come surrogato per la localizzazione della lesione tumorale.

Successivamente la ricerca tecnologica ha sviluppato tecniche di verifica volumetriche 3D, o ancora più recentemente 4D, permettendo una diretta visualizzazione del target, un confronto diretto con la TC di planning, e quindi un'ottimizzazione del trattamento (riduzione degli errori di set-up, verifica della necessità di ripianificazione).

In quest'ottica si è sviluppata la più moderna *Radioterapia Guidata dalle immagini*, definita dall'acronimo IGRT (Image Guided Radiotherapy).

Nel capitolo dell'IGRT sono comprese soluzioni tecniche differenti che, attraverso la visualizzazione diretta o indiretta del tumore, tramite l'acquisizione di immagini di verifica prima della seduta di trattamento, permettono di identificare, quantificare ed eventualmente correggere gli errori correlati al set-up e all'organ-tumor motion con una migliore ed accurata localizzazione del target, prerequisito essenziale per l'applicazione di tecniche radioterapiche conformazionali ad alto gradiente di dose. Attraverso la conoscenza delle incertezze geometriche l'obiettivo della IGRT è ottenere una maggiore conformità della dose erogata: la migliore accuratezza riduce il rischio del "geographic miss", limita la tossicità ai tessuti sani, permette la riduzione dei margini da CTV a PTV e consente l'attuazione di protocolli di "dose escalation".

Uno dei primi autori ad introdurre il concetto di "errore ed incertezza geometrica" nell'ambito di un trattamento radioterapico è stato *Van Herk* (1) che ha definito una precisa nomenclatura: si definisce "*errore*", tutto ciò che comporta una differenza tra il trattamento pianificato e il trattamento somministrato, e si definiscono "*incertezze*" gli errori non prevedibili, quantificabili dalla variazione standard (per approfondimento vedi Appendice 1).

Le componenti chiave di qualsiasi sistema IGRT sono rappresentate da:

- Un sistema di acquisizione di immagini con adeguata definizione
- Un set di immagini di riferimento per il confronto
- Un software per il match di confronto tra immagini di riferimento e CT di planning
- Un protocollo che definisca il metodo di correzione (5)

Rispetto alle strategie di correzione si possono essenzialmente suddividere due tipi di procedure: strategia di correzione *on-line* e *off-line* (6).

Le strategie di **correzione on-line** prevedono l'analisi delle informazioni immediatamente dopo l'acquisizione delle immagini e, se presenti deviazioni di posizionamento oltre i cut-off prestabiliti, l'applicazione della correzione (6-7). L'attuazione di questa procedura è considerata una semplificazione del trattamento rispetto alla

raccolta di misurazioni e calcoli quali quelli previsti da una strategia off-line. Tuttavia, anche in questo contesto non è sufficiente un banale spostamento del tavolo di trattamento sulla base delle deviazioni registrate, ma sono richiesti dei chiari protocolli di correzione. Un'ovvia considerazione è che con questo tipo di strategia sia l'errore sistematico che random sono efficacemente corretti. Lo svantaggio è che la procedura di analisi e correzione deve essere veloce, semplice, priva di ambiguità, laddove una pressione di carico di lavoro che tende ad "accorciare i tempi di trattamento" potrebbe inficiarne l'accuratezza. Occorre sottolineare inoltre che, indipendentemente dalla strategia attuata, gli errori sebbene notevolmente ridotti, non sono mai annullati totalmente.

La **correzione off-line** invece prevede che i dati ricavati dalle immagini di verifica siano acquisiti ed immagazzinati, ma analizzati e corretti in un secondo momento (7-8). Il rationale di questo tipo di approccio si basa sulla considerazione che le incertezze che influiscono sulla definizione del margine siano maggiormente determinate dall'errore sistematico e solo in misura minore dall'errore random.

Solitamente con questa strategia vengono acquisite immagini di verifica sequenziali in un numero sufficiente di frazioni iniziali (solitamente 3-5 frazioni) per poi esaminare a posteriori i dati: i protocolli off-line mirano infatti a correggere l'errore sistematico medio senza correggere l'errore giornaliero (5). L'analisi statistica di questi dati permette di calcolare la media sistematica (M) e la relativa deviazione standard (DS) della componente sistematica dell'errore di setup.

Le procedure statistiche di correzione off-line sono state mutate dall'esperienza dei controlli mediante immagini elettroniche portali. Per determinare l'errore sistematico di set up occorre acquisire un certo numero di immagini che dipende anche dalla sede di trattamento. Sulla base di modelli biologici e considerazioni fisiche è stato stimato che il numero di immagini giornaliere sufficienti per ottenere delle valutazioni veritiere sull'errore sistematico da applicare al restante tempo di trattamento, è circa il 10% del numero di sedute complessive (9-10).

In generale, le strategie on-line permettono una riduzione maggiore delle incertezze geometriche rispetto a quelle off-line, ma a spese di un aumentato carico di lavoro, tempo di trattamento e dose di irradiazione.

Un approccio on-line è preferibile ed indicato qualora il volume da trattare si trovasse in prossimità di organi a rischio gravati da tossicità o sequele importanti, o in programmi di dose-escalation o di trattamenti ipofrazionati dove la criticità in termini di tossicità giustifica gli aspetti più sfavorevoli sopracitati di questo tipo di strategia.

Tuttavia, come riportato recentemente, la procedura off-line sembra raggiungere pari efficacia, in quanto l'abbattimento dell'errore sistematico incide in maniera significativa nella pianificazione del trattamento.

Hugo et al. (11) hanno comparato differenti strategie di *image-guided ed adaptive radiotherapy* per la gestione della variabilità interfrazione, il calcolo dei margini basati su dati di popolazione, e strategie di ripianificazione sulla base di procedure on-line o offline. Gli autori concludono che la maggiore restrizione dei margini si ottiene attuando una strategia adattativa off-line, confermando l'importanza dell'errore sistematico. La strategia di correzione on-line giornaliera seppur corregga l'errore random non è poi così accurata, se non si adotta anche in questo contesto una personalizzazione dei margini.

In realtà in letteratura c'è poca chiarezza per ciò che riguarda la migliore strategia di verifica, la frequenza ottimale con cui eseguire le immagini di controllo, e i livelli di intervento da adottare. Ogni Centro dovrà valutare sulla base delle proprie risorse e organizzazione di lavoro quale metodica utilizzare.

Indipendentemente dalla procedura, occorre comunque stabilire un margine di tolleranza, ossia quale range di errore di set up tra il pianificato e l'osservato possa essere accettabile. Naturalmente questo dipende dai margini di espansione CTV-PTV adottati per quello specifico trattamento in quella determinata sede, valutando il presidio di immobilizzazione, l'organ motion per la sede e la tipologia di paziente (paziente obeso e quindi più difficilmente posizionabile, ansioso, con posizione antalgica per dolore..).

Lo step successivo è quindi la definizione dei cosiddetti livelli di azione, ossia dell'atteggiamento da adottare se si registra una deviazione superiore alla tolleranza; tale intervento potrebbe essere ad esempio il riposizionamento del paziente per deviazioni importanti rispetto alla tolleranza o la ripetizione di un'ulteriore immagine per deviazioni minime.

In letteratura sono riportate due possibili procedure utilizzabili nei protocolli di correzione offline definite: "no action level" (NAL) e "shrinking action level" (SAL).

Il NAL è la procedura più utilizzata; in questo caso l'errore sistematico è identificato dalla media degli errori identificati nelle prime 3-5 frazioni e la correzione applicata sistematicamente a tutte le successive sedute senza limiti di tolleranza. Nella forma cosiddetta "extended NAL" (eNAL) viene inoltre eseguita un'ulteriore verifica settimanale. Se la misura dell'errore è minore della tolleranza non si corregge, se è superiore, si acquisiscono altre immagini nelle 3-5 sedute successive per identificare un eventuale errore sistematico residuo.

Il protocollo SAL usa un livello di azione al di sotto del quale la correzione non viene eseguita, e tale livello si riduce in base al numero di immagini acquisite in precedenza. La media degli errori rilevati sulle immagini acquisite viene confrontato con il livello di azione corrente e il set-up viene corretto di questo importo se la discrepanza supera il livello di azione.

Un confronto diretto tra i protocolli SAL e NAL con una media di dieci frazioni con imaging pre-RT in 600 pazienti con carcinoma prostatico, ha mostrato che il protocollo NAL è più efficiente in termini di numero di immagini necessarie per la riduzione dell'errore sistematico (12).

Nell'utilizzo quotidiano di questi sistemi occorre considerare e ben valutare differenti aspetti:

- Aspetti clinici: quali patologie, sedi anatomiche e tecniche di pianificazione possano realmente beneficiare di un sistema di controllo mediante immagini di verifica 3D e per quali sia sufficiente un controllo 2D mediante EPID. Principali indicazioni potrebbero essere il trattamento di bersagli soggetti a movimento, di lesioni in sedi critiche, in caso di ritrattamento, per pianificazioni con tecnica a modulazione di intensità (IMRT o VMAT).

NB: in questo testo non sono riportate modalità e procedure di verifica per i trattamenti stereotassici - SRS e SBRT- in quanto in tal caso è mandatoria la verifica on-line con il sistema IGRT più appropriato ed accurato).

- Protocolli metodologici: frequenza di acquisizione, definizione dei parametri (Kv, mA, ms) che definiscono la risoluzione spaziale e la qualità delle immagini, algoritmi di matching delle immagini, protocolli di intervento
- Aspetti dosimetrici: valutare la dose di esposizione ad ogni immagine di verifica, ottimizzazione dei protocolli di acquisizione per ridurre tale dose

- Aspetti pratici di “routine quotidiana”: aumento del carico di lavoro alle macchine da parte del personale tecnico con necessità di corsi di formazione, allungamento dei tempi di trattamento, incremento del carico di lavoro sia dei medici (disponibilità del medico al LINAC) che dei fisici (controlli di qualità e ripianificazione in caso di “adaptive”).

PRINCIPALI SISTEMI DI IGRT

A seguire sono elencati in maniera più o meno descrittiva i sistemi di verifica più diffusi, ognuno dei quali presenta limiti e vantaggi. Importante come già sottolineato è identificare ed applicare il sistema più adatto e il contesto oncologico in cui applicarlo in un rapporto di costo-beneficio (13) (Tab.1).

Tabella 1 - Principali sistemi di IGRT

Immagine portale elettronica (MV EPI o KV EPI)
Immagine tomografica conica: Cone Beam Computed Tomography (CBCT) , che può essere basata su sistemi di fasci sia a megavoltaggio (MV-CBCT) che a kilovoltaggio (KV-CBCT)
Immagine tomodensitometrica (Tomotherapy)
Immagine con ultrasuoni (ecografica) eseguiti con sistemi biplanari (BAT System) o tridimensionali (Clarity Sistem)
Tracking di marker surrogati della posizione del tumore, posizionati sulla superficie del pz, inseriti nella lesione tumorale stessa o nelle sue strette vicinanze

Si è scelto di citare i principali sistemi IGRT e di approfondire in maniera più dettagliata solamente quelli di IGRT volumetrici (3DCT-IGRT) più diffusi ed in uso presso nei nostri Centri.

SISTEMI A IMMAGINE PORTALE ELETTRONICA

Sono i sistemi che si avvalgono di immagini portali per lo più ortogonali prodotte dalla sorgente del LINAC. In questo contesto ciò che viene valutato sono essenzialmente le strutture ossee (utilizzate come surrogato della localizzazione del volume bersaglio) per cui ciò che viene valutato ed eventualmente corretto è l'errore di set up.

SISTEMI A IMMAGINE TOMOGRAFICA CONICA AD ALTA (MEGAVOLT) E BASSA (KILOVOLT) ENERGIA (MV-KV CBCT)

Nell'ambito dei sistemi di verifica con immagini tridimensionali, la CBCT è la modalità di IGRT più diffusa, con diverse soluzioni commerciali disponibili.

La CBCT utilizza come sorgente un tubo radiogeno a raggi X a bassa energia (sistemi a Kilovoltaggio- Kv – Synergy XVI, Elekta, e On Board Imager, Varian) o ad alta energia (sistemi a megavoltaggio - Mv Siemens).

Per i sistemi a KV, la sorgente kV ed il detettore d'immagine sono montati sul linac. Quando il sistema è *online*, entrambi questi componenti sono estratti: la sorgente genera raggi X che vengono proiettati come rappresentazioni planari sopra la piastra del detettore, sul lato opposto del lettino di trattamento. Le immagini

sono catturate ad ogni grado di rotazione, raccogliendo così un intero volume per un totale di 360 o più proiezioni in un minuto circa. Poiché la ricostruzione è realizzata simultaneamente all'acquisizione dei dati, l'immagine di volume risultante può essere vista entro pochi secondi dal compimento della scansione (attraverso una rotazione più lenta della sorgente possono essere catturate proiezioni aggiuntive da usare eventualmente in combinazione con il monitoraggio o *gating* fisiologico per risolvere il problema dei movimenti respiratori: questo processo è chiamato ricostruzione 4D). L'acquisizione delle immagini ed il generatore a kilovoltaggio sono controllati da un software specifico per ogni soluzione commerciale.

Nei sistemi a Megavoltaggio invece non è presente la sorgente radiogena in quando il pannello detettore riceve il fascio direttamente dalla sorgente dell'acceleratore al fine di acquisire una serie di proiezioni 2D che sono quindi ricostruite in 3D in modo tale da poter essere confrontate con quelle della TC di pianificazione.

Da un punto di vista della qualità delle immagini, quelle prodotte da una sorgente a KV mostrano una maggiore risoluzione di contrasto dovuta al maggior effetto fotoelettrico dei KV, rispetto ai MV in cui prevale l'effetto Compton.

Occorre ricordare inoltre che le diverse soluzioni commerciali si avvalgono di differenti protocolli di acquisizione di immagini per cui modificando i parametri di acquisizione delle CBCT è possibile ottimizzare la qualità delle immagini e razionalizzare la dose di esposizione.

SISTEMI A IMMAGINE TOMODENSITOMETRICA (TOMOGRAFIA ELICOIDALE)

La tomografia elicoidale è una modalità di IGRT che unisce le proprietà di un acceleratore lineare ad intensità modulata (IMRT) a quelle di uno scanner elicoidale convenzionale. E' costituita da un acceleratore lineare da 6MV e da una serie di detettori ad arco montati sul gantry: il movimento rotazionale del gantry si associa al movimento traslazionale del lettino permettendo un'irradiazione continua e su campi estesi. Il gantry compie un'intera rotazione in un periodo di tempo compreso tra 10 e 60 secondi; ad ogni giro il lettino di trattamento trasporta il paziente attraverso il fascio radiante. Il fascio prodotto dall'acceleratore è collimato in fascio più sottile da un sistema di "ganasce", e l'intensità del fascio è modulata da un sistema di collimatori lamellari composti da 64 lame. La modulazione è realizzata facendo variare il tempo di apertura di ciascuna lama.

Immagini di controllo a megavoltaggio con basse dosi vengono acquisite prima dell'irradiazione, e sulla base di queste la distribuzione di dose viene ricalcolata. La sorgente radiogena può effettuare da 1 a 10 rotazioni complete al minuto. Durante ogni rotazione della sorgente il collimatore multi-lamellare può a sua volta assumere 50 differenti configurazioni di apertura: la risultante delle combinazioni fra le varie posizioni angolari dei singoli fasci di radiazioni con i movimenti lineari del lettino del paziente, è un trattamento continuo di tipo rotazionale, equivalente ad un numero elevatissimo di trattamenti statici convenzionali di tipo IMRT.

Uno dei maggiori problemi nell'uso della Tomoterapia consiste nell'allungamento dei tempi di trattamento rispetto a tecniche volumetriche effettuate mediante LINAC, ben sapendo che il tempo totale di trattamento è un parametro che influenza direttamente l'organizzazione di una struttura di Radioterapia, con conseguente impatto sulla lista d'attesa. Come riportato da uno studio condotto presso la Radioterapia dell'IRCCS-FPO di Candiolo, il tempo di occupazione del bunker rapportato alle differenti estensioni dei campi di trattamento varia dai 13.6 ai 21.8 minuti rispettivamente per campi più brevi ed estesi (ESTRO course Praha 2013 and Turin 2015).

SISTEMI CHE UTILIZZANO LA CT- ON RAIL

In questo sistema l'acceleratore lineare e uno scanner TC sono collegati attraverso un sistema a binari, con il tavolo di trattamento comune ad entrambi. Il principale vantaggio di questo sistema è l'ottima qualità di definizione delle immagini, un possibile svantaggio potrebbe essere rappresentato da minimi errori di set up nel passaggio del lettino di trattamento tra la postazione di imaging e quella di trattamento. E' un sistema estremamente poco diffuso e, a nostra conoscenza, non disponibile in alcun centro italiano.

SISTEMI DI IMMAGINI A ULTRASUONI

Le sonde di ultrasuoni sono in grado di fornire immagini volumetriche mediante software dedicati che permettono il confronto tra la posizione attuale e quella di pianificazione. Questo sistema viene utilizzato soprattutto per l'IGRT nel tumore della prostata e della mammella.

ASPETTI DOSIMETRICI LEGATI ALL'UTILIZZO DELL'IGRT

L'introduzione dei sistemi di verifica volumetrici, coinvolgendo nel campo di verifica una maggiore estensione corporea, ha posto l'attenzione alla misurazione e valutazione clinico-dosimetrica della dose addizionale erogata al paziente.

La valutazione della dose addizionale relativa alle procedure di IGRT è un argomento piuttosto complesso che, come specificato nel Report AAPM TG 75 (78), richiede tre fondamentali distinzioni: tra dose puntuale (energia per unità di massa rilasciata in un punto) e integrale (dose integrata sull'intero volume irradiato), tra dose planare (immagini 2D) ed assiale (immagini tomografiche), e tra la diversa energia (kV o MV) dei fasci con cui si acquisiscono le immagini.

La molteplicità e diversità delle modalità di imaging utilizzate in IGRT rendono difficile il confronto e la somma della dose erogate tra i vari sistemi; per poterne ottenere un confronto, tali dosi devono essere convertite in un'unica comune grandezza, definita "*effective dose*", tradotta in italiano come dose efficace ed espressa in Sievert (Sv). Tale dose è correlata con il rischio stocastico di induzione di secondi tumori e permette di stimarne il rischio. Nella pratica, la dose efficace per una particolare procedura di imaging si ottiene moltiplicando la dose erogata, espressa a seconda della metodica utilizzata in kerma in aria, dose alla pelle, CTDI (indice di dose tomografica per le CBCT), dose assorbita o MU (monitor units), per fattori di conversione specifici dipendenti da età, sesso del paziente e regione anatomica esaminata. Il rischio di induzione di secondi tumori si può stimare moltiplicando la dose efficace così ottenuta per il fattore riportato nella pubblicazione ICRP 60 pari a 5×10^{-5} per mSv.

Diversi lavori in letteratura hanno confrontato le dosi di esposizione dei differenti sistemi di imaging per le varie regioni anatomiche. Ding et al. (14) hanno comparato la dose di esposizione per singola immagine di verifica mediante immagini portal ortogonali con MV e kV ed immagini volumetriche mediante kV-CBCT per differenti sedi. Per tutte le regioni corporee le immagini portal a MV conferiscono una dose maggiore (da 2-10 volte in più) rispetto alle verifiche kV-CBCT, generalmente tali dosi sono minori per la regione cranica, maggiori per il torace ed ancor più per la regione pelvica.

Per quanto riguarda la dose in cone-beam CT, in letteratura si trovano lavori che forniscono valori anche molto discordanti tra loro: ad esempio, Kan et al. (15), per un sistema KV-CBCT OBI-Varian, hanno misurato una dose efficace di circa 10 mSv per la regione testa-collo e di 24 mSv per il torace per una singola scansione, mentre Hyer et al. (16) hanno calcolato la dose efficace erogata con sistemi CBCT sia Elekta che Varian; nei distretti testa-collo e pelvico questa è risultata rispettivamente di 0.04 mSv e 3.73 mSv per Elekta e 0.12 mSv e 4.34 mSv per Varian.

Delpont et al. (79) hanno confrontato i valori di dose calcolati e misurati in CBCT per il distretto pelvico riportati in vari studi concludendo che la dose supplementare dovuta all'acquisizione giornaliera delle CBCT va da 0.5 a 1.4 Gy. Per ciò che riguarda il trattamento di patologie polmonari, diversi Autori (15-18) hanno riportato una dose aggiuntiva variabile tra 2 e 5 cGy per scansione.

Alla luce di questi dati, poiché la dose erogata varia molto a seconda del sistema di IGRT e del protocollo di scansione utilizzato, è utile che ogni Centro la valuti nella propria pratica clinica tramite la misura degli indici di

dose, al fine sia di ottimizzarne l'erogazione, sia per stimare, tramite le tabelle di conversione riportate in letteratura, la dose efficace e quindi il rischio di induzione di secondi tumori.

Se, a puro carattere di esempio, consideriamo un valore indicativo (valore medio dei dati riportati in letteratura) di dose per ogni scansione CBCT da 3 mSv per il distretto testa-collo a 10 mSv per il torace, e vengono eseguite CBCT giornaliere, supponendo che il trattamento abbia una durata media di 30 sedute, la dose efficace diventa rispettivamente di 90 mSv e 300 mSv, con un rischio di induzione di secondi tumori stimato tra 0.5% e 1.5%.

La stima del rischio permette di eseguire per ogni paziente la valutazione clinica del rapporto rischio-beneficio, con la predisposizione di protocolli di esecuzione delle CBCT (giornaliere, settimanali, giornaliere per un certo numero di sedute e poi settimanali...) specifici per patologia, che tengano conto dell'età del paziente, dello stadio, dell'intento del trattamento, della tecnica di erogazione, ecc.

Tutte le considerazioni relative al rischio devono infatti essere rapportate al beneficio apportato dai sistemi di IGRT 3D (5). Nell'esperienza riportata dal gruppo inglese di Maund et al. (17) in un trattamento di neoplasia prostatica con verifica quotidiana mediante CBCT si stima una dose equivalente di circa 7 mSv per CBCT: per un ciclo totale di 39 frazioni la dose aggiuntiva al paziente è di circa 263 mSv. L'esecuzione di CBCT giornaliere ha tuttavia consentito una riduzione dei margini della fase di boost sulla ghiandola prostatica di 1 o 2 mm con una riduzione di NTCP sul retto del 5 e 36% rispettivamente rispetto a quella stimata dal DVH del calcolo della dose sulla TC di planning con margini standard di 5 mm posteriormente. E' comunque opportuno che riduzioni del "set-up margin" siano eseguite nel contesto di una sperimentazione clinica o di un audit prospettico al fine di garantire che l'outcome sia equivalente o migliore rispetto a quello ottenuto con margini di espansione CTV-PTV non ridotti (19).

Una cautela maggiore rispetto alle altre patologie è richiesta nel trattamento della mammella, in cui il rischio di indurre un secondo tumore alla mammella controlaterale è più rilevante (5). I dati disponibili sono tuttavia ancora limitati per arrivare a considerazioni definitive e certe.

Occorre notare che le ossa, avendo un numero atomico superiore ai tessuti molli, ricevono durante una CBCT una dose più elevata, in quanto i fotoni interagiscono in esse per effetto fotoelettrico (80). Bisogna porre particolare attenzione per i trattamenti pediatrici (disturbi della crescita) e per l'irradiazione del midollo osseo nei pazienti che ricevono chemioterapia concomitante, con potenziale maggiore tossicità ematologica.

Riassumendo, possiamo dire che

- E' altamente consigliata da parte di ogni centro la verifica dei panel dei valori di acquisizione della CBCT predefiniti dalla casa costruttrice, che a seconda delle esigenze cliniche devono essere modificati per poter ottimizzare la qualità delle immagini e la dose di esposizione.
- Una singola scansione di CBCT eroga una dose addizionale al paziente inferiore all'esecuzione delle immagini portal con EPID (da 2 a 10 volte).
- Eseguire CBCT giornaliere comporta una dose al paziente addizionale superiore rispetto all'esecuzione delle immagini portal settimanali (circa il doppio), pertanto, sulla base della valutazione clinica del rapporto rischio-beneficio, occorre predisporre protocolli di esecuzione delle CBCT specifici per patologie e tipologia del trattamento, anche personalizzabili per ogni paziente.

PROCEDURE OPERATIVE SEDE-SPECIFICHE SULL'UTILIZZO DEI SISTEMI IGRT VOLUMETRICI

Di seguito sono riportate delle raccomandazioni sull'utilizzo delle immagini di verifica per le diverse sedi anatomiche, lasciando a discrezione dei Centri la scelta di integrarle o apportare eventuali modifiche. Tuttavia si ricorda che a prescindere dall'utilizzo o meno di immagini di verifica 3D, in occasione della prima seduta radioterapica occorre verificare l'isocentro di trattamento eseguendo le due consuete immagini portal ortogonali di verifica al fine di escludere errori di set up grossolani.

NEOPLASIE ENCEFALICHE

A differenza di altri distretti anatomici le strutture encefaliche non sono soggette a grandi cambiamenti di posizione interna, essendo vincolati dalle strutture ossee. L'image guidance si basa quindi sull'imaging delle strutture ossee. L'errore di set up è stimato essere di 3 mm utilizzando le maschere "high melting point acrylic system", e di 5 mm per le maschere termoplastiche. In caso di frame stereotassico l'errore stimato è di 1.3-2.5 mm. E' importante determinare per ogni Centro l'errore di set up di popolazione in relazione al sistema di immobilizzazione utilizzato. Il calcolo e la correzione degli errori sistematici richiede, come minimo, l'imaging off-line per le prime 3 frazioni con applicazione della media degli errori per le frazioni successive. Un ulteriore imaging settimanale è utile (protocollo off-line e-NAL) per monitorare le tendenze nel corso di trattamento, come le modifiche di set up dovute ad un aumento di peso (ad esempio da steroidi) o alla perdita di capelli.

CLIP BOX: intero cranio escludendo la parte anteriore del capo e l'aria circostante

MATCHING: algoritmo automatico bone T (+ ev R) (T: traslazione; R: rotazioni)

Strategia di correzione consigliata:

- Protocollo off line e-NAL con immagini planari con matching su reperi ossei per planning 3DCRT che IMRT, o online se deviazioni significative.

NEOPLASIE DEL DISTRETTO CERVICO CEFALICO

Evidenze di livello 1 supportano l'uso di IMRT per gran parte dei trattamenti radioterapici del distretto testa-collo. Le verifiche volumetriche permettono di monitorare meglio il rapporto tra rapidi gradienti di dose e copertura dei PTV e del risparmio dei tessuti sani.

In letteratura alcuni studi hanno cercato di identificare il numero di CBCT da eseguire nelle prime sedute di trattamento utili all'identificazione dell'errore sistematico, riportando un range di 3-4 mm (20). La registrazione degli spostamenti sistematici dopo le prime 3 sedute di radioterapia si correla bene con l'errore medio registrato nelle altre sedute e non c'è un beneficio ulteriore quando viene considerato l'errore medio delle prime 5 frazioni (21).

In uno studio di Zeidan et al. (22) sono stati utilizzati 5 differenti protocolli di CBCT-IGRT. Dallo studio emerge che tutti i protocolli sono efficaci nel ridurre l'errore sistematico di set up, ma l'errore random si riduce solo aumentando la frequenza delle sedute con IGRT. Gli autori sottolineano che, quando la frequenza delle sedute con CBCT viene ridotta del 50%, rimane un rischio di errori di set up nelle tre dimensioni fino a 5 mm nell'11% delle rimanenti sedute.

Numerosi sono i fattori che possono influire sul corretto set-up del paziente durante il trattamento, quali l'accuratezza dei sistemi di immobilizzazione, le modifiche anatomiche del paziente, la riduzione di volume del tumore e delle adenopatie. E' stata evidenziata una stretta correlazione tra la perdita di peso e la dislocazione mediale delle parotidi durante il corso del trattamento, con il rischio di somministrare una dose maggiore rispetto a quella pianificata. L'elevato BMI prima della radioterapia è inoltre, correlato con una maggiore incidenza di errore sistematico in senso antero-posteriore e di errore random in senso cranio-caudale. In questi casi l'utilizzo di registrazione di multiple regioni di interesse (ROI) può ridurre l'impatto delle variazioni di set-up. Inoltre, le immagini della CBCT, con la diretta visualizzazione delle alterazioni anatomiche durante l'intero ciclo di trattamento, possono essere co-registrate con quelle della TC del planning, aiutando il clinico nella valutazione della tempistica di ripianificazione. (23-24-25-26)

Sebbene i dati pubblicati in letteratura relativi all'adeguata espansione CTV-PTV siano limitati, ciò che appare evidente è come questo dipenda principalmente dal tipo di IGRT e dalla frequenza di verifica del set-up utilizzata durante il trattamento. In uno studio condotto su 28 pazienti trattati con IMRT per neoplasia del distretto testa-collo viene dimostrato che, in assenza di verifiche giornaliere con IGRT, i margini minimi di espansione CTV-PTV nelle tre direzioni devono essere rispettivamente di 3.9 mm (L-L), 4.1 mm (C-C) e 4.9 mm (A-P), per garantire un'adeguata copertura del target (27).

Chen et al. (28) hanno valutato l'errore di set-up in 225 pazienti trattati in IMRT, eseguendo verifiche quotidiane con CBCT prima di ogni seduta. I primi 95 pazienti sono stati trattati con un margine di espansione CTV-PTV di 5 mm, i successivi 130 con un margine di espansione di 3 mm. Non si sono rilevate differenze nell'incidenza di recidive tra i due gruppi. Gli autori suggeriscono che la riduzione dei margini del PTV a <5 mm è giustificata solo con l'esecuzione giornaliera di CBCT.

Recentemente Yu, et al (29) hanno dimostrato che, con un'espansione CTV-PTV di 5 mm, un protocollo di CBCT a giorni alterni e un protocollo con l'acquisizione di CBCT per le prime 5 sedute, seguite da acquisizioni CBCT settimanali, permettono rispettivamente un'incidenza di "geographic miss" del 10.3% e del 4.1%.

Numerosi studi hanno dimostrato come i dati di set-up pre trattamento non siano i soli fattori da tenere in considerazione quando si valutano i protocolli di CBCT e i margini di espansione CTV-PTV. Devono infatti essere sempre considerati i movimenti intrafrazione (organ motion) e i cambiamenti anatomici durante il trattamento. Un lavoro di Xu ha analizzato 111 CBCT post-trattamento; sia l'errore sistematico che l'errore random erano leggermente aumentati dopo il trattamento e variavano tra 0.6 e 1 mm (30). Suzuki et al (31) hanno analizzato i movimenti intra e inter-frazione di 10 pazienti trattati con IMRT, tecnica che prevede un tempo relativamente lungo di trattamento: gli autori concludono sottolineando che anche se la SD del movimento d'organo è < 1 mm, l'espansione CTV-PTV deve sempre prendere in considerazione questi valori.

CLIP BOX: include l'intero PTV (in modo particolare quello "ad alta dose") e il midollo adiacente.

In sedi caratterizzate da più volumi ad alta dose distanti tra loro o da un elevato organ motion (es. laringe) è opportuno definire più regioni di interesse (ROI) (reperi ossei o tessuti molli) da considerare più significative per il matching per garantire una migliore copertura del tumore. Se un corretto allineamento di tutti i punti di riferimento non è possibile a causa della deformazione dell'anatomia locale, deve essere data la priorità alle ROI di riferimento più vicine al volume del tumore.

MATCHING: algoritmo automatico bone T (+ ev.R) vs "grey value" T (+ ev.R) o grey value T in base a variabili cliniche e tecniche (es. orofaringe, laringe, cavità orale: "grey value" T+R o grey value T). E' opportuno rifinire la registrazione manualmente confrontando i reperi di riferimento ossei (rachide cervicale superiore, base del cranio, e / o mandibola) e dei tessuti molli.

Strategia di correzione consigliata:

- Protocollo di verifica eNAL con immagini di verifica volumetriche eseguite nelle prime 5 sedute e verifica settimanale.
- Verifica online giornaliera in caso di riduzione dei margini

NEOPLASIA DELLA PROSTATA

Molteplici sono i lavori disponibili in letteratura che hanno valutato i sistemi di IGRT nella patologia prostatica mettendo in luce la criticità di un trattamento in tale sede in relazione alla problematica di organ motion sia in termini di interfraction ed intrafraction motion che di interfraction deformation.

I sistemi per eseguire IGRT in tale sede possono prevedere l'utilizzo di molteplici sistemi in grado di localizzare in maniera idonea la prostata: immagini planari, volumetriche sia a basso (KV) che ad alto voltaggio (MV), sistemi elettromagnetici o ecografici, tutti. A parità di accuratezza di localizzazione occorre discriminare rispetto alla dose integrale aggiunta liberata da tali sistemi, che risulta nulla per i sistemi ecografici, ridotta per quelli a KV bidimensionali, con dose stimata di circa 1Gy (considerando un intero trattamento) per i sistemi volumetrici conici. Per la Tomoterapia il report AAPM 148 considera come dose accettabile per MV 1-3 cGy per imaging. (32).

La ghiandola prostatica si può spostare all'interno della pelvi fino a 2 cm, e la sua posizione è fortemente influenzata dal riempimento rettale e vescicale, nonché dal movimento respiratorio o dai movimenti di peristalsi intestinale. Tale organ motion porta a un netto sottodosaggio del volume prostatico ed una aumentata irradiazione dei tessuti sani circostanti soprattutto nel momento in cui la pianificazione preveda un trattamento a modulazione di intensità (33).

Alcuni Autori (34-35) hanno valutato mediante acquisizioni coniche a KV, che con margini di 10 mm in tutte le direzioni spaziali tranne che posteriormente (5 mm) la copertura della prostata era assicurata nel 95% dei casi ma non quella delle vescicole seminali.

La direzione più delicata e difficile da controllare è quella antero-posteriore in quanto il differente riempimento rettale sposta la prostata e inficia la copertura del target. Questo aspetto è stato ben evidenziato dal lavoro di

Palombarini et al (36) analizzando i valori assoluti degli spostamenti registrati da CBCT giornaliere eseguite su pazienti in trattamento per carcinoma prostatico hanno evidenziato uno scarto di 6.3 ± 0.2 mm in direzione anteriore e di 3.9 ± 0.2 mm in direzione posteriore. Con un margine di 8 mm anteriormente il 30% dei trattamenti sarebbero stati fuori dai margini, salendo a 55% con margini di 5 mm. Le deviazioni lungo l'asse delle X sono essenzialmente dovute ad un disallineamento osseo piuttosto che all'organ motion diversamente da quanto accade invece per le altre due direzioni spaziali. Purtroppo la deviazione che si verifica in direzione Z non è compensata nemmeno attuando un protocollo di ottimizzazione del set up quale la media degli errori delle prime 5 frazioni. Come mostrato dallo stesso Palombarini mentre per la direzione X e Y questa strategia riduce gli scostamenti > 5 mm da 20 a 10%, e con margine di 8 mm in Z anteriormente ($Z>0$) da 30 a 5%, in direzione Z posteriormente ($Z<0$) ciò non succede e un margine di 5 mm lascia il 30% delle sedute al di fuori dei margini. Potrebbe essere oggetto di studio valutare se un numero maggiore di immagini possa essere più significativo nel predire l'andamento di deviazione dell'intero trattamento.

Kupelian et al (37) nel lavoro pubblicato nel 2008 aveva simulato differenti scenari di frequenza di controllo di immagine con markers fiduciari definendo i margini necessari (ved tab.2).

Tabella 2

Scenarios	Image Guidance Frequency (%)	Margins (mm)		
		Anterior/Posterior	Lateral	Superior/Inferior
1. No imaging	0	12	10	10
2. Initial fraction only	3	14	14	7
3. Mean of initial 3 fractions	10	10	9	5
4. Mean of initial 5 fractions	16	9	8	5
5. Mean of initial 7 fractions	23	8	7	5
6. Weekly imaging, 3-mm threshold	21	8	8	6
7. First 5 fractions + weekly imaging, patient-specific threshold	32	7	8	5
8. Imaging every other fraction, running mean	49	7	7	4

Aumentando la frequenza di verifica l'errore residuo diminuisce e di conseguenza anche i margini; tuttavia anche con verifiche a giorni alterni tale errore rimane significativo in relazione alla componente random. Di certo una strategia di correzione on line permette di ridurre ulteriormente i margini.

Rijkhorst et al. (38) riferendoci sempre ad un trattamento pelvico prostatico riporta la possibilità di adottare un margine CTV-PTV di 7 mm garantendo una Dmin al 95% del CTV se vengono corretti giornalmente tutti gli errori traslazionali registrati dalla CBCT, scendendo a 4 mm se vengono corrette anche le rotazioni con un risparmio di irradiazione per retto e vescica. Rispetto alla dose agli OAR, e nello specifico al retto, Prabhakar (39) evidenzia l'estrema variabilità del riempimento rettale definendo differenti spostamenti dello stesso a seconda del tratto considerato (retto basso, medio o alto) ed inoltre proprio per la variabilità, emerge che il PRV del retto ottenuto dalla somma dei volumi rettali ottenuti dalle prime 5 CBCT non predice il PRV del retto dell'intero trattamento.

Per quanto riguarda la modalità di imaging da impiegare nell'IGRT del tumore della prostata, studi pubblicati dimostrerebbero che i sistemi che consentono una verifica diretta della posizione del target siano più vantaggiosi rispetto a quelli che impiegano i reperi ossei, come surrogati della posizione del target (quali gli EPID). In uno studio pubblicato nel 2011 da Zucca et al. (40) è stato testato l'impiego della MV CBCT per valutare l'errore di set-up, confrontandolo con la più convenzionale valutazione bidimensionale mediante EPID. Sono stati valutati 9 pazienti sui quali sono stati eseguite sia immagini EPID che MV CBCT, nella stessa sessione di trattamento. Gli

EPID sono stati confrontati con le DRR mentre le CBCT con la TC di pianificazione, attraverso il matching di registrazione manuale basato sui reperi ossei, sui tessuti molli e quello di registrazione automatica. Sono stati misurati gli shift sui tre assi principali (anteroposteriore, craniocaudale e laterolaterale) e sono state valutate un totale di 50 coppie di immagini per sistema. Assumendo una tolleranza massima di 2 mm non sono state osservate differenze significative tra EPID e la registrazione manuale basata sui reperi ossei per nessuno dei tre assi. Una significativa differenza ($p < 0.001$) è stata osservata lungo l'asse anteroposteriore confrontando l'EPID con la registrazione automatica ed anche confrontando l'EPID con la registrazione manuale basata sui tessuti molli. Nello studio si conclude che i reperi ossei, normalmente impiegati per il controllo del set up mediante il sistema degli EPID, non costituisce un efficace surrogato della posizione del target. Pertanto confrontando gli shift ottenuti mediante il sistema degli EPID o quello della registrazione manuale della MVBCT basata sui reperi ossei con gli shift ottenuti mediante il sistema della registrazione manuale basata sui tessuti molli si osservano delle differenze significative a supporto dell'utilità di un sistema di verifica diretto della posizione del target per la verifica del setup del paziente in radioterapia.

Una nuova tendenza è quella di irradiare in modo selettivo il GTV prostatico: questo metodo può essere utilizzato sia come trattamento iniziale che come trattamento alla recidiva; in tali casi, sia per la dose elevata utilizzata (che può anche superare i 90 Gy) sia per la dose agli organi a rischio, in particolare la parete anteriore del retto; un controllo quotidiano attento deve essere programmato e fatto congiuntamente da medico e tecnico (41).

CLIP BOX: la regione prostatica con parte della sinfisi pubica ed esclusione delle teste femorali.

MATCHING: algoritmo automatico bone T (+ ev. R) + valutazione manuale con algoritmo gray value rispetto alla posizione della prostata in relazione al riempimento rettale e vescicale (nella valutazione del matching posizionarsi a livello dell'interfaccia vescica/prostata e prostata/retto per una migliore valutazione dell'appropriatezza della fusione)

Strategia di correzione consigliata:

- Immagini planari in caso di markers impiantati
- In caso di trattamento 3DCRT o IMRT con margini standard: offline mediante CBCT con verifica settimanale anche in caso di IMRT
- In caso di trattamento 3DCRT o IMRT con riduzione dei margini rispetto allo standard, o in caso di protocollo che preveda un ipofrazionamento (moderato o ad alta dose/frazione con tecnica stereotassica) o un boost: online con immagini volumetriche giornaliere.

Naturalmente, la strategia di verifica deve essere scelta anche sulla base della compliance del paziente alla preparazione intestinale e vescicale al trattamento.

NEOPLASIE DEL RETTO - CANALE ANALE - REGIONE PELVICA

Nel trattamento delle neoplasie del distretto pelvico l'importanza della precisione del trattamento è in relazione, oltre che naturalmente alla corretta localizzazione e copertura del target, anche all'importante tossicità intestinale acuta ma soprattutto cronica che è possibile indurre.

Tuttavia in relazione agli ampi volumi del target di trattamento di queste patologie quando è prevista una pianificazione in 3DCRT alcune linee guida consigliano di eseguire semplicemente immagini di verifica portali basandosi sui reperi ossei (42) e non adottare sistemi più sofisticati, anche se è vero che alcuni studi riportano una riduzione della tossicità mediante tecnica IMRT con supporto di IGRT (43). Uno studio pubblicato su 24 pazienti con tumore del retto localmente avanzato che avevano ricevuto un trattamento in IMRT mediante tomoterapia ad una dose di 46 Gy/2 Gy frazione/die ha dimostrato che l'impiego della IGRT, eseguita mediante tomoterapia, può ridurre la tossicità gastrointestinale nei trattamenti preoperatori, permettendo inoltre una dose escalation sino a 55.2 Gy, mediante boost simultaneo, senza ulteriore significativo incremento della tossicità (44).

Secondo le linee guida NCCN tecniche di pianificazione ad intensità modulata sono consigliate per il trattamento delle neoplasie del canale anale, mentre per il trattamento del carcinoma del retto l'uso della IMRT non è indicato come pratica clinica di prima scelta, ma inserito nell'ambito di studi clinici. Per tanto le indicazioni a quale sistema di IGRT adottare sono differenziate nei due contesti oncologici in quanto la tecnica di pianificazione potrebbe essere tendenzialmente differente (45-46).

CLIP BOX: PTV, regione rettale, osso sacro

MATCHING: algoritmo automatico bone T (+ ev.R)

Strategia di correzione consigliata:

- in caso di trattamento 3DCRT con margini standard: offline mediante immagini planari con matching su reperi ossei, o immagini volumetriche mediante CBCT se deviazioni significative
- in caso di trattamento IMRT: online con CBCT giornaliera con matching su tessuti molli

NEOPLASIE GINECOLOGICHE

Numerose esperienze cliniche hanno evidenziato che nel trattamento delle neoplasie dell'utero (*whole pelvis*) la radioterapia conformazionale (3D-CRT) e ad intensità modulata (IMRT) sono superiori al trattamento con tecniche convenzionali in termini di conformità di dose al target e contemporanea riduzione della stessa agli organi critici circostanti quali l'intestino tenue, la vescica, il midollo osseo, i reni (campi estesi para-aortici) ed il midollo spinale. (47-48)

Tuttavia, un'importante problematica quando vengono utilizzate tecniche 3D-CRT oppure IMRT è la mobilità dell'utero all'interno della pelvi durante il ciclo di trattamento. Lo spostamento della posizione dell'organo può

essere causata sia dalla regressione tumorale come risposta alla radioterapia, sia al grado di riempimento del retto e della vescica da una frazione a quella successiva (*interfraction motion*). I cambiamenti anatomici possono manifestarsi anche durante ciascuna seduta (*intrafraction motion*), determinando anomalie di traslazione, rotazione e deformazione dell'utero e degli organi pelvici.

Haripotepornkul et al. (49) hanno evidenziato che durante la radioterapia esterna il movimento inter- ed intrafrazione della cervice intatta e dell'utero è in media di 3 mm in ogni direzione sino a massimo di 18 mm dalla posizione iniziale; tali spostamenti, qualora non vengano utilizzati margini sufficientemente ampi tra CTV e PTV, possono comportare un'inadeguata copertura del target

Gli effetti dell'*intrafraction motion* potrebbero essere ridotti introducendo nella pratica clinica LINAC con fasci flattening filter-free (FFF) che utilizzano un elevato rateo di dose, con riduzione del tempo di trattamento di oltre il 50% rispetto ai LINAC convenzionali (50).

Kerkorf et al. (51) hanno proposto la correzione del movimento intrafrazione utilizzando una registrazione per i tessuti molli basata sulle immagini di risonanza attraverso l'applicazione di un acceleratore integrato con una MR.

Studi di confronto fra tecniche di *on-board imaging* (OBI) come la cone-beam CT e la MV-CT della tomoterapia con o senza markers fiduciali e studi di risonanza off-line, hanno rilevato un significativo movimento del CTV correlate a cambiamenti di volume del retto e della vescica (52).

Alcuni Autori (53-54) hanno evidenziato che, durante un trattamento radioterapico frazionato esclusivo o associato alla chemioterapia, si assiste generalmente ad una regressione volumetrica delle neoplasie localmente avanzate della cervice sino al 60-80% del volume tumorale iniziale.

Inoltre, in rapporto allo stadio di malattia, la radioterapia può essere effettuata sulle stazioni linfonodali pelviche e paraaortiche con tassi di tossicità acuta e tardiva gastrointestinale e genitourinaria particolarmente elevati qualora vengano utilizzate tecniche convenzionali, a causa dei generosi margini di sicurezza (24-40 mm) che devono essere applicati per compensare l'organ motion (55-56-57).

Pertanto, in relazione ai cambiamenti volumetrici del tumore e dell'anatomia degli organi pelvici nonché all'*organ motion*, l'utilizzo di tecniche ad alto gradiente di dose deve prevedere, nel contesto di margini già ridotti con utilizzo di IMRT, un'accurata definizione dei margini di sicurezza (*internal target volume - ITV*). Collen et al. (58) hanno valutato il movimento della cervice e dell'utero in 10 pazienti mediante l'acquisizione di immagini giornaliere MVCT immediatamente prima della seduta, evidenziando un movimento maggiore del fondo dell'utero rispetto alla cervice, e raccomandando un margine fra CTV e PTV non inferiore a 2 cm.

Al fine di evitare il *geographic miss*, con conseguenti risultati clinici peggiori rispetto a quelli ottenuti con tecniche convenzionali, l'applicazione clinica dell'IMRT, in particolare nelle pazienti con cervice in sede, dovrebbe prevedere la verifica della riproducibilità quotidiana del set-up mediante sistemi di IGRT, con la valutazione dell'organ motion e dei cambiamenti anatomici degli organi pelvici. Alcuni studi hanno inoltre evidenziato il ruolo di una tecnica ad intensità modulata con relativo supporto IGRT nei trattamenti combinati chemio radioterapici del distretto pelvico per la possibilità di risparmiare il midollo osseo ("bone marrow sparing approaches") e ridurre quindi la tossicità ematologica (59-60).

Alcuni studi di radioterapia adattiva hanno proposto di utilizzare il “margine del giorno”, strategia essenzialmente basata sull'utilizzo di piani di trattamento selezionati da un archivio di piani con differenti margini di espansione CTV-PTV ottenuti dalla misurazione ecografica della vescica durante la RT (61).

UTERO IN SEDE:

CLIP BOX: PTV, includere in parte dei reperi ossei circostanti

NB: da ricordare che in caso di ampi volumi l'ampiezza delle immagini di verifica è limitata alla regione in vicinanza all'isocentro.

MATCHING: algoritmo automatico soft tissue

Strategia di correzione consigliata:

- in caso di trattamento 3DCRT: offline mediante immagini volumetriche con matching su tessuti molli (on line se deviazioni significative)
- in caso di trattamento IMRT: online con immagini volumetriche giornaliere con matching su tessuti molli

SETTING POSTOPERATORIO:

CLIP BOX: PTV, includere in parte dei reperi ossei circostanti

MATCHING: algoritmo automatico bone T (+ ev R)

Strategia di correzione consigliata:

- In caso di trattamento 3DCRT: offline mediante immagini volumetriche con matching su reperi ossei (on line se deviazioni significative)
- In caso di trattamento IMRT-VMAT: online mediante immagini volumetriche giornaliere con matching su tessuti molli. Adeguato anche protocollo offline e-NAL

NEOPLASIA PANCREATICA

Il ruolo della radioterapia nel trattamento delle neoplasie pancreatiche rimane a tutt'oggi controverso, in particolare negli stadi localmente avanzati inoperabili e in quelli potenzialmente operabili dopo trattamenti chemioterapici associati di induzione. Tuttavia le moderne tecniche di trattamento quali l'IMRT e la disponibilità dell'IGRT stanno modificando il ruolo della radioterapia in questo tumore, migliorandone l'efficacia e riducendone la tossicità: in particolare in questo setting di pazienti è importante tenere conto del maggior rischio di tossicità dovuta all'impiego di una chemioterapia neoadiuvante. In effetti, i dati di letteratura mostrano che la chemioterapia associata alla radioterapia come approccio preoperatorio di induzione migliora l'outcome clinico e quindi tale modalità terapeutica viene sempre più impiegata.

In uno studio pubblicato da Sinn et al. nel 2014 (62) sono stati valutati outcome e tossicità in un gruppo di 22 pazienti con neoplasia pancreatica localmente avanzata trattati in parte con tecnica 3DCRT (6 pazienti) e in parte con IMRT-IGRT (16 pazienti) successivamente a trattamento chemioterapico con dosi medie di 50,4 Gy (range 9–54). La PFS mediana globale valutata dall'inizio della radioterapia era di 5,8 mesi: 2,6 mesi nel gruppo trattato con la radioterapia convenzionale e 7,1 in quello trattato con IMRT-IGRT ($p=0.029$); l'OS mediana era di 11,0 mesi: 4,2 per la radioterapia convenzionale e 14 per l'IMRT-IGRT ($p=0.141$). Infine l'OS RT-specifica mediana nel gruppo di pazienti sottoposti a chemioterapia prolungata (> 9 mesi) era di 19,0 mesi rispetto a 8,5 mesi in quelli che avevano fatto una CT più breve (<9 mesi) ($p=0.049$).

Dunque l'IMRT-IGRT dopo chemioterapia, in particolare quando eseguita per un numero elevato di cicli, può consentire, grazie alla riduzione della tossicità, l'esecuzione e il completamento di un trattamento radioterapico con risultati in termini di outcome superiori a parità di dosi.

In sintesi nell'irradiazione del pancreas gli aspetti da tenere presente sono fondamentalmente due: la copertura del PTV da una parte, al fine di garantire la massima probabilità di controllo locale, ed il risparmio degli organi sani, in particolare della mucosa duodenale, organo molto prossimo alla testa del pancreas e particolarmente radiosensibile. Pochi studi sono stati dedicati al movimento del pancreas: dallo studio di Whitfield (63) emerge che la mobilità dell'organo, quantunque sia di pertinenza retroperitoneale, possa raggiungere anche i 20 mm. In particolare, impiegando un sistema di verifica con CBCT ed usando un protocollo di correzione del set-up off-line è risultato che l'errore sistematico e quello random erano rispettivamente: nella direzione latero-laterale di 2,4 e 3,2 mm; nella direzione antero-posteriore di 2 e 1,7 mm; nella direzione cranio-caudale 3,2 e 3,6 mm rispettivamente. E' stato inoltre valutato l'errore di set up inter e intra-fraction impiegando reperi fiduciali (quali stent, clips o semi) sia mediante il sistema di CBCT che mediante immagini ortogonali fluoroscopiche. I cambiamenti random inter-frazione nella posizione media dei reperi fiduciali era di 2 mm nella direzione latero-laterale, di 1,6 mm nella direzione antero-posteriore e di 2,6 mm nella direzione cranio-caudale. Infine il 95% del movimento dei reperi fiduciali "peak-to-peak" è risultato essere fino a 6,7 mm nella direzione latero-laterale, 10,1 mm nella direzione antero-posteriore e 20,6 mm nella direzione cranio-caudale. Nello studio i margini calcolati per il PTV sono stati i seguenti: 1,4 cm lateralmente, 1,4 cm antero-posteriormente e 3 cm cranio-caudalmente per la 3DCRT e ridotti a 0,9, 1,0 e 1,8 usando la 4D online setup correction.

CLIP BOX: PTV, includere parte dei reperi ossei circostanti (corpo vertebrale)

MATCHING: algoritmo automatico soft tissue o con riferimento a "gold markers".

Strategia di correzione consigliata:

- In caso di trattamento neoadiuvante o radicale: IMRT-IGRT online mediante verifiche volumetriche giornaliere. Auspicabile l'uso di sistemi per il controllo del respiro.

NEOPLASIE DEL DISTRETTO TORACICO

Il polmone è uno dei distretti più difficili da trattare in quanto soggetto al movimento respiratorio con significativo “intrafraction tumor motion”. Ulteriori ostacoli sono rappresentati da importanti variazioni in corso di trattamento legate al performance status del paziente (calo ponderale, difficoltà respiratorie) nonché a modificazioni del parenchima polmonare (aree di atelettasia o reinflazione).

Lo studio di *Liu et al.* (64) ha mostrato che più del 50% dei tumori polmonari si muove di un'escursione >5 mm, e il 10.8% si muove più di 1 cm, potendo raggiungere anche i 3-4 cm, soprattutto per le lesioni prossime al diaframma. L'importanza di stimare il movimento è correlata alla necessità di determinare dei margini individuali. Inoltre come evidenziato da molti lavori il movimento di una lesione tumorale polmonare si esprime in modo differente nelle 3 direzioni spaziali, essendo di maggiore entità in senso cranio-caudale, soprattutto per le localizzazioni basali adiacenti al diaframma, e seguendo inoltre una traiettoria di movimento irregolare durante il ciclo respiratorio definito isteresi (65).

A seguire i principali lavori presenti in letteratura su IGRT nel carcinoma polmonare localmente avanzato.

Bissonnette et al. (66) hanno valutato l'errore di setup nel trattamento di lesioni polmonari in stadio iniziale e localmente avanzato tramite verifica con CBCT adottando 3 mm come livello di tolleranza. Un errore di posizionamento superiore a 5 mm secondo un vettore 3D è stato registrato nel 54.5% delle frazioni complessive. Un errore maggiore di 10 mm in almeno una volta delle sedute nel 47.7% dei pazienti. La CBCT riduce comunque sia l'errore sistematico che random permettendo di ridurre i margini a 4-2 mm nelle diverse direzioni spaziali.

Yeung et al. (67) hanno analizzato il posizionamento di 13 pazienti trattati per carcinoma polmonare con radioterapia in frazionamento convenzionale, usando immagini CBCT di verifica giornaliera: considerando le tre direzioni spaziali, la maggiore deviazione si è evidenziata in senso cranio-caudale. L'allineamento sui soli reperi cutanei senza effettuare una metodica di IGRT ha evidenziato un errore residuo superiore a 5 mm nel 49% dei casi in direzione CC, e superiore 1 cm nel 20% dei casi. L'errore di setup sistematico e random sono stati rispettivamente di 3.2-5.6 mm e 2-3.5 mm, e i margini di sicurezza relativi di 1-1.6 cm.

Se tuttavia è indiscusso il ruolo dei sistemi 3D come metodo di verifica del posizionamento, meno chiara è la frequenza con cui tali controlli devono essere effettuati. Il netto vantaggio offerto da una metodica IGRT porterebbe ad eseguire verifiche giornaliere, ma se questo è richiesto in maniera ovvia prima di ogni singola frazione nei trattamenti di radioterapia stereotassica, non è così scontato nel trattamento di lesioni in stadio localmente avanzato trattate con frazionamento convenzionale, in cui le sedute da eseguire sono in numero notevolmente maggiore. I dati di letteratura a riguardo non sono molto numerosi.

Se da una parte è vero che in questo contesto di trattamento si stanno approcciando sempre di più pianificazioni con tecniche sofisticate quali IMRT/VMAT in cui l'alta conformazione deve essere accompagnata da una precisa individuazione del bersaglio, è vero anche che occorre considerare altri fattori quale l'esposizione dosimetrica del paziente per ogni immagine volumetrica eseguita, l'allungamento dei tempi di esecuzione complessiva del trattamento, la compliance del paziente a mantenere la posizione, i costi e l'aumento del carico di lavoro alle

macchine. Sulla base di queste considerazioni, sono stati ipotizzate diverse metodologie di verifica rispetto alla frequenza dei controlli e ai livelli di intervento da adottare.

Ad esempio *Yeung et al.* (68) hanno retrospettivamente simulato differenti scenari di controllo del posizionamento (no IGRT, CBCT settimanali, CBCT nelle prime 5 frazioni indi settimanale, CBCT a giorni alterni) analizzando i dati di 13 pazienti che erano stati precedentemente sottoposti a immagini di verifica giornaliera, e calcolandone quindi i rispettivi errori sistematici e random e i margini da adottare. L'analisi dei risultati ha evidenziato che l'errore residuo non è mai annullato; anche quando vengono eseguiti controlli a giorni alterni si registra un errore residuo superiore a 5 mm nel 24% di tutte le frazioni, e soprattutto in direzione supero-inferiore. Ciò è dovuto all'evidenza che mentre l'errore sistematico diminuisce con l'incremento della frequenza dei controlli, l'errore random non segue questo iter e rimane pressoché invariato in tutti gli scenari. L'abbattimento dell'errore sistematico permette tuttavia una riduzione dei margini, passando da 10.7, 16.4, 9.3 mm rispettivamente nelle direzioni spaziali, x, y, z, in uno scenario in cui non si esegue IGRT, a 3.5, 5.2, 3.5 mm nello scenario con verifiche a giorni alterni.

Higgins et al. (69) hanno condotto un analogo studio in cui sono stati analizzati vari scenari di controllo con differenti livelli di intervento, ed anche in questo caso si è evidenziato che eseguire una metodica di IGRT riduce l'entità e la frequenza dell'errore di setup, passando da un errore ≥ 5 mm in direzione CC nel 21% dei casi in assenza di IGRT al 2% eseguendo controlli con sistema CBCT.

Si ricorda che protocolli di verifica IGRT variano anche in relazione al tipo di presidio di immobilizzazione o all'utilizzo di particolari sistemi di controllo del respiro: per cui ogni Centro dovrà personalizzare le proprie procedure di controllo.

CLIP BOX: PTV e il corpo vertebrale adiacente, evitando sterno, aria e lettino di trattamento (in caso di situazioni particolari, come ad esempio in presenza di versamento o atelettasia occorre monitorare con immagini di verifica più ravvicinate ed eventualmente ricorrere a procedure di adaptive).

MATCHING: automatico secondo algoritmo grey value T (+ ev R)

Strategia di correzione consigliata:

- Off line (protocollo e-NAL) mediante CBCT con verifica settimanale (una frequenza di verifica maggiore che 1v/sett non è stata considerata di beneficio rispetto al singolo controllo settimanale)
- Online con CBCT in caso di trattamento IMRT o di OAR vicini al target o di ipofrazionamenti

La strategia di correzione potrebbe essere modificata in corso di trattamento in caso di comparsa di variazioni anatomiche quali ad esempio versamento pleurico, atelettasia o riduzione del volume tumorale che possano modificare i rapporti tra le diverse strutture.

Da segnalare che nella valutazione dei tumori del distretto toracico occorre probabilmente fare una distinzione per le malattie emolinfoproliferative quali Linfoma di Hodgkin e non Hodgking. La giovane età dei pazienti e l'outcome più favorevole con una quindi maggiore aspettativa di vita dovrebbero maggiormente tendere da conto della problematica delle dosi di esposizione delle verifiche volumetriche.

NEOPLASIE A SEDE PARAVERTEBRALE

In relazione alla criticità della sede e vicinanza con il midollo spinale il trattamento a dosi curative delle lesioni paraspinali richiede mandatoriamente l'impiego di tecniche di IMRT supportate da IGRT.

La possibilità di erogare alte dosi al fine di aumentare la probabilità di controllo locale preservando i limiti di tolleranza del midollo spinale richiede una riduzione dei margini attorno al volume target che è possibile eseguire solo se si riducono anche le incertezze di posizionamento (70).

Tale discorso vale non solo per le lesioni paravertebrali primitive, ma anche per quelle metastatiche; in particolare i pazienti oligometastatici, in cui l'aspettativa di vita è relativamente lunga e nei quali vi siano localizzazioni secondarie con coinvolgimento epidurale, possono beneficiare di un trattamento radioterapico con dose elevata sia con tecnica IMRT che stereotassica (71).

I gradienti di dose particolarmente ripidi dati dall'IMRT e dalla stereotassi richiedono un'elevata precisione nell'erogazione della dose. E' importante in questi casi controllare e correggere i possibili errori rotazionali e traslazionali al fine di garantire un'adeguata copertura del target con la dose prescritta dal piano di trattamento (72).

Uno studio eseguito per valutare le incertezze di set up in 45 pazienti con tumori paraspinali trattate con IMRT frazionata cervicali, toracici e lombari erano valutati con IGRT basata su in-room CT scan. I pazienti erano immobilizzati impiegando una combinazione di due sistemi, lo "Scotch cast torso" e la maschera per il testa-collo.

Sono stati eseguiti un totale di 321 controlli CT: gli errori di traslazione sono stati di entità minore per i tumori in sede cervicale (- 0,1 +/- 1,1 mm, 0,3 +/- 0,8 mm e 0,1 +/- 0, mm rispettivamente in sede laterolaterale-anteroposteriore e craniocaudale), seguiti da quelli in sede toracica (0,8 +/- 1,1 mm, 0,3 +/- 0,8 mm, e 1,1 +/- 1,3 mm) e da quelli lombari (-0,7 +/- 1,3 mm, 0,0 +/- 0,9 mm, e 0,5 +/- 1,6 mm). Gli errori rotazionali si sono dimostrati trascurabili (73).

CLIP BOX: PTV e corpo vertebrale adiacente

MATCHING: automatico secondo algoritmo bone

Strategia di correzione consigliata:

- IGRT online con CBCT in caso di trattamento IMRT tecnica dedicata in caso di stereotassi o di IMRT ipofrazionata; IGRT off line negli altri casi

IGRT IN CASO DI RITRATTAMENTI

La reirradiazione di sedi già precedentemente trattate stanno diventando sempre più frequenti nella pratica clinica. Ovviamente l'indicazione ad un ritrattamento deve essere attentamente valutata alla luce della dose erogata in precedenza, del tempo intercorso e delle alternative terapeutiche.

In caso si ritenga possibile un ritrattamento esso deve essere eseguito con la tecnica più adatta che in genere è una stereotassi o un'IMRT alla quale è doveroso associare un accurato controllo di immagine ad ogni frazione.

In questo contesto più che all'accuratezza della copertura del volume target l'utilità di sistemi IGRT si pone soprattutto nei confronti di un'attenta localizzazione degli organi critici, come ad esempio l'occhio ed i nervi ottici nel caso di re-irradiazioni di volumi cranio-facciali (74), il midollo spinale in caso di re-irradiazione di metastasi vertebrali (75) o infine il retto e la vescica nel caso di re-irradiazioni pelviche (76).

CLIP BOX e MATCHING da valutare secondo la sede

Strategia di correzione consigliata:

- IGRT online con verifica volumetrica

NEOPLASIE PEDIATRICHE

L'incidenza di secondi tumori radio-indotti in pediatria è un problema molto importante. Il Childhood Cancer Survivor Study (CCSS) riporta i risultati di 14.359 pazienti guariti da un tumore infantile da almeno 5 anni. 1.402 di loro sviluppava una seconda neoplasia. L'incidenza cumulativa a 30 anni era del 20.5%(95% intervallo di confidenza [CI] = 19.1% a 21.8%). In un'analisi multivariata, la radioterapia insieme alla età (< o > di 15 anni), la diagnosi iniziale, il sesso femminile e l'esposizione al platino e all'epidoxorubicina, risultavano essere i fattori di rischio maggiori (81).

Alcuni studi hanno valutato il rischio di secondo tumore in funzione della dose integrale. Interessante appariva lo studio di R. Zhang et al. perché valutava il rischio di cancerogenesi radio indotta dopo RT con protoni o fotoni con tecnica IMRT o VMAT. Il rapporto del rischio relativo tra protoni/fotoni era pari a 0,1-0,22 per l'incidenza di tumore radio indotto e 0,2 e 0,53 per la mortalità cancro specifica (82).

E' noto che la lunga aspettativa di vita, la maggiore radiosensibilità dei piccoli pazienti e l'esposizione a basse dosi, al di fuori dell'area trattata, sono fattori importanti sulla insorgenza delle neoplasie. Alla luce di questo appare importante valutare con estrema attenzione le dosi ricevute con tecniche IGRT, oggi sempre più usate anche in campo pediatrico. Attualmente non esistono dati di letteratura su l'esposizione di dose dopo IGRT nei trattamenti oncologici dei bambini, quindi può essere utile valutare i dati riportati da Pearce e da Matthews. Secondo questi autori il rischio relativo di secondi tumori, era di 0,033-0,029 per mGy dopo un CT diagnostica in età infantile (83-84). Come riportato nel capitolo su l'esposizione dosimetrica dei diversi sistemi IGRT i dati di letteratura sono molto discordanti. Una recente review esamina diverse problematiche su l'utilizzo degli IGRT in

pediatria. Gli autori propongono una diminuzione dell'impiego di metodiche con fasci ionizzanti. Nei casi in cui non è possibile eseguire un trattamento senza l'impiego di IGRT volumetrica consigliano una valutazione di alcuni parametri: età, sesso, sede anatomica del target, diminuzione dell'ampereaggio, utilizzo di filtri, impiego di protocolli per aumentare la qualità dell'immagine acquista con dosi di esposizione minori, utilizzo di protocolli personalizzati per la frequenza delle IGRT e attenta documentazione della dose ricevuta al target e a tutti sani (85).

Tabella 3 - Take-home Messages

Distretto o Organo	Modalità verifica	Timing delle verifiche
Encefalo	Off-line	Prime 3 sedute, poi settimanali
Cervico -Cefalico	Off-line	Prime 5 sedute, poi settimanali
	On-line	Giornaliere (riduzione margini)
Prostata	Off-line	Prime 5 sedute poi settimanali (margini standard)
	On-line	Giornaliere (riduzione margini o ipofrazionamento)
	Immagini planari (markers impiantati) o Ultrasuoni	Giornaliere
Pelvi, retto, ano, utero	Off-line	Prime 5 sedute, poi settimanali (3DCRT margini standard)
	On-line	Giornaliere (IMRT)
Pancreas	On-line	Giornaliere (IMRT)
Torace	Off-line (protocollo e-NAL)	Prime 5 sedute poi settimanali
	On-line	Giornaliere (IMRT, OAR vicini al target, Ipofrazionamenti)
Regione paravertebrale	Off-line	Prime 5 sedute poi settimanali
	On-line	Giornaliere (IMRT, stereotassi o IMRT ipofrazionata)
Rittrattamenti	On-line	Giornaliere
Neoplasie pediatriche	Protocolli personalizzati	

RUOLO DEL TECNICO DI RADIOTERAPIA

L'introduzione dell'IGRT ha modificato anche il lavoro del tecnico di radioterapia addetto alle macchine.

In particolare il ruolo del tecnico per quanto concerne la valutazione ed il confronto delle immagini volumetriche con la TC di planning è attualmente in discussione, anche se l'attuale percorso di studio fornisce le competenze per poter comprendere tali sistemi ed averne un ruolo attivo nella gestione ai LINAC. Tuttavia, al di là della formazione scolastica, il tecnico deve essere espressamente formato da medici e fisici del reparto sulla metodica di IGRT impiegata in quella Struttura con il supporto di protocolli scritti che stabiliscano le procedure di verifica, le competenze e responsabilità di ogni sua fase secondo i limiti stabiliti. Ciò è in accordo con quanto previsto dal Core Curriculum dei tecnici di radioterapia (77) nonché dalle indicazioni del direttivo AITRO (Associazione Italiana Tecnici Radioterapia Oncologica).

Appendice 1

Approfondimento su “Errore ed Incertezza geometrica”

Si distinguono due componenti dell'errore: una *componente sistematica* e una *componente random*: la prima ha origine essenzialmente nella fase di planning, la seconda in qualsiasi momento del percorso radioterapico (2).

Da un punto di vista concettuale l'*errore sistematico* è la deviazione tra l'assetto geometrico di delivery del trattamento e quello di pianificazione, e si realizza nella tendenza deterministica di una determinata procedura a sovrastimare (o sottostimare) il valore vero. E' un errore che ha cause ben determinate, inerenti o al metodo o alle condizioni di esecuzione del procedimento stesso, e che, se non corretto, si ripete con la stessa entità e direzione spaziale nell'arco di tutto il trattamento impattando quindi maggiormente rispetto all'errore random sulla dose erogata al CTV.

L'*errore random* è un errore non prevedibile, e deriva dal fatto che non è possibile ripetere una procedura in modo del tutto sovrapponibile tutte le volte. La natura casuale di questo tipo di errore fa sì che generalmente errori positivi si alternino ad errori negativi, con una variabilità di entità e direzione spaziale (1).

Quando si parla di incertezze geometriche in radioterapia, tale termine può essere riferito sia al singolo paziente sia ad una popolazione di pazienti, e i due concetti devono essere distinti.

Rispetto al singolo individuo, l'errore sistematico è l'errore medio calcolato nell'intero corso di trattamento, mentre l'errore random è la deviazione standard degli errori.

Rispetto ad un campione di popolazione, invece, l'errore sistematico e l'errore random sono descritti in termini di deviazione standard (DS) (3).

Per l'errore sistematico, la “*population standard deviation*”, identificata con il simbolo Σ , indica la variazione “inter-patient” del valore medio sistematico rispetto alla condizione pianificata, ed è un indicatore della dispersione degli errori medi individuali. La “*random population standard deviation*”, identificata con il simbolo σ , è invece la variabilità delle DS delle misure ripetute di ogni paziente.

Se in un certo numero di pazienti si misurano giornalmente gli errori in corso di trattamento è possibile identificare valori di popolazione della media sistematica e della deviazione standard dell'errore sistematico e random (1).

Dapprima si calcola il valore medio sistematico e la relativa DS per ciascun paziente, e successivamente si determinano gli errori di popolazione. La media delle medie di ciascun paziente rappresenta la media sistematica ($\mathbf{M}$), caratterizzata a sua volta da una propria DS (Σ), che è indice della riproducibilità del processo di preparazione, mentre il valore σ si ottiene dal calcolo della DS delle singole DS.

Occorre sottolineare che la differenziazione concettuale e pratica del tipo di errore che si può verificare nel corso di una terapia radiante ha per razionale il differente effetto clinico-dosimetrico che le due componenti, sistematica e random, hanno sulla pianificazione del trattamento (2).

Da un punto di vista dosimetrico, le variazioni random, essendo del tutto casuali e quindi potendosi attuare in qualsiasi direzione spaziale, causano una “sfumatura” nella distribuzione di dose. Al contrario, l'errore sistematico causa una dislocazione del target rispetto all'assetto dosimetrico programmato, quindi determina una netta area di sottodosaggio, che si traduce da un punto di vista clinico in un “target missing” e quindi in un minor controllo tumorale e una maggior tossicità ai tessuti sani (4).

Van Herk et al. (2), nello storico lavoro pubblicato nel 2000, hanno fornito una descrizione analitica degli effetti delle deviazioni geometriche casuali e sistematiche sulla dose al CTV e hanno ricavato una regola per calcolare il margine CTV-PTV necessario per garantire l'inclusione del CTV nell'isodose 95% nel 90% dei pazienti; il margine calcolato era la somma della moltiplicazione della DS dell'errore sistematico per un fattore 2.5, e della deviazione standard dell'errore random per un fattore 0.7.

In generale, il calcolo dei margini è espresso dalla seguente formula:

$$\text{margine}_{\text{ptv}} = \alpha \Sigma + \beta \sigma - \beta \sigma_p$$

che può essere semplificata a:

$$\text{margine}_{\text{ptv}} = \alpha \Sigma + \beta \sigma'$$

$$(\sigma' = \sqrt{\sigma_m + \sigma_p})$$

Laddove:

- Σ : deviazione standard della media dell'errore sistematico
- σ : deviazione standard dell'errore random, nelle sue due componenti
- σ_m variazione legata all'organ motion
- σ_p variazione legata al setup
- σ_p : variabilità legata alla penombra del fascio
- α e β : costanti che variano secondo il livello di confidenza scelto

Generalmente α è 2-3 volte più grande di β , e Σ è maggiore di σ indicando il maggior impatto dell'errore sistematico rispetto al random sulla determinazione del margine.

Importante sottolineare che Van Herk definisce dei margini che assicurano una probabilità di copertura del CTV; per cui i margini descritti dalla seguente formula

$$\text{margine}_{\text{ptv}} = 2.5 \Sigma + 0.7 \sigma$$

sono relativi ad ottenere una copertura del CTV del 95% nel 90% della popolazione. Altre saranno le costanti da inserire nel caso si voglia una percentuale di copertura differente.

La componente legata alla respirazione (σ_m) si esprime in termini di deviazione standard, in quanto l'effetto di distorsione sulla distribuzione di dose che causa il movimento respiratorio si può assimilare ad un effetto random, quindi espresso in misura quadratica. Tipicamente il valore di DS è circa un terzo dell'ampiezza massima registrata sulla sinusoide del ciclo respiratorio.

Si determina pertanto un nuovo concetto di PTV:

“The PTV is the volume, defined in treatment room coordinates, to which the prescribed dose must be delivered in order to obtain a clinically acceptable and specified probability that the prescribed dose is actually received by the CTV, which has an uncertain location”.

BIBLIOGRAFIA

1. van Herk M. Errors and Margins in radiotherapy. *Seminars in Radiation Oncology* 14(1):52-64, 2004
2. van Herk M. The probability of correct target dosage: dose–population histogram for deriving treatment margin in radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology, Physics* 47(4):1121-1135, 2000
3. Stroom J.C, Heijmen Ben J.M. Geometrical uncertainties, radiotherapy planning margins, and the ICRU-62 report. *Radiotherapy and Oncology* 64(1):75-83, 2002
4. Goyal S, Kataria T. Image Guidance in Radiation Therapy: Techniques and Applications. *Radiology Research and Practice Volume* 2014
5. van Herk M. Different styles of image-guided radiotherapy. *Seminars in Radiation Oncology* 17(4):258-267, 2007
6. Chang J.Y, Dong L, Liu K, Starkschall G, Balter P, Mohan R, Liao Z, Cox J.D, Komaki R. Image-guided radiation therapy for non small cell lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology* 3(2):177-186, 2008
7. Thorson T, Prosser T. X-ray volume imaging in image-guided radiotherapy. *Medical Dosimetry* 31(2):126-33, 2006
8. Herman M.G. Clinical use of electronic portal imaging. *Seminars in Radiation Oncology* 15(3):157-167, 2005
9. Amer A.M, Mackay R.I, Roberts S.A, Hendry J.H, Williams P.C. The require number of treatment imaging days for an effective offline correction of systematic errors in conformal radiotherapy of prostate cancer: a radiobiological analysis. *Radiotherapy and Oncology* 61(2):143-150, 2001
10. Bortfeld T, van Herk M, Jiang S.B. When should systematic patient positioning errors in radiotherapy be corrected? *Phys Med Biol* 47(23):297-302, 2002
11. Hugo G, Vargas C, Liang J, Kestin L, Wong J.W, Yan D. Changes in the respiratory pattern during radiotherapy for cancer in the lung. *Radiotherapy and Oncology* 78(3):326-333, 2006
12. de Boer H.C, Heijmen B.J. A protocol for the reduction of systematic patient setup errors with minimal portal imaging workload. *International Journal of Radiation Oncology Biology, Physics* 50(5):1350-1365, 2001
13. Korreman S, Rasch C, McNair H, Verellen D, Oelfke U, Maingon P, Mijnheer B, Khoo V. The European Society of Therapeutic Radiology and Oncology–European Institute of Radiotherapy (ESTRO–EIR) report on 3D CT-based in-room image guidance systems: A practical and technical review and guide. *Radiotherapy and Oncology* 94(2):129–144, 2010
14. Ding G.X, Munro P.N. Radiation exposure to patients from image guidance procedures and techniques to reduce the imaging dose. *Radiotherapy and Oncology* 108(1), 2013
15. Kan M, Leung L, Wong W, Lam N. Radiation dose from cone beam computed tomography for image-guided radiation therapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology, Physics* 70(1):272-279, 2008

16. Hyer D.E, Serago C.F, Kim S, Li J.G, Hintenlang D.E. An organ and effective dose study of XVI and OBI cone-beam CT system *Journal of applied. Clinical Medical Physics* 11(2), 2010
17. Maund F, Benson R.J, Fairfoul J, Cook J, Huddart R, Poynter A. Image guided radiotherapy of the prostate using daily CBCT: the feasibility and likely benefit of implementing a margin reduction. *British Journal Radiology* 87(1044), 2014
18. Amer A, Marchant T, Sykes J, Czajka J, Moore C. Imaging doses from Elekta Synergy X-ray cone beam CT system. *British Journal Radiology* 80:476-482, 2007
19. Engels B, Soete G, Verellen D, Storme G. Conformal arc radiotherapy for prostate cancer: increased biochemical failure in patients with distended rectum on the planning computed tomogram despite image guidance by implanted markers. *International Journal of Radiation Oncology Biology, Physics* 74(2):388-39, 2009
20. Vaandering A, Lee A.J, Renard L, Grégoire V. Evaluation of MVCT protocols for brain and head and neck tumor patients treated with helical tomotherapy. *Radiotherapy and Oncology* 93(1):50–55, 2009
21. Houghton F, Benson R.J, Tudor S.J, Fairfoul J, Gemmill J, Dean J.C, Routsis D.S, Jefferies S.J, Bernet N.G. An assessment of action levels in imaging strategies in head and neck cancer using tomotherapy. Are our margins adequate in the absence of image guidance? *Clinical Oncology* 21(9):720–727, 2009
22. Zeidan A.O, Langen K.M, Meeks S.L, Manon R.R, Wagner T.H, Willoughby T.R, Jenkins D.W, Kupelian P.A. Evaluation of image-guidance protocols in the treatment of head and neck cancers. *International Journal of Radiation Oncology Biology, Physics* 67(3):670–677, 2007
23. Barker J, Garden A.S, Ang K.K, O'Daniel J.C, Wang H, Court L.E, Morrison W.H, Rosenthal D.I, Chao KC, Tucker S.L, Mohan R, Dong L. Quantification of volumetric and geometric changes occurring during fractionated radiotherapy for head-and-neck cancer using an integrated CT/linear accelerator system. *International Journal of Radiation Oncology Biology, Physics* 59(4):960 -970, 2004
24. Motegi K, Kohno R, Ueda T, Shibuya T, Ariji T, Kawashima M, Akimoto T. Evaluating positional accuracy using megavoltage cone-beam computed tomography for IMRT with head-and neck cancer. *Journal of Radiation Research* 55(3):568-574, 2014
25. van Kranen S, van Beek S, Rasch C, van Herk M, Sonke J.J. Setup uncertainties of anatomical sub-regions in head-and-neck cancer patients after offline CBCT guidance. *International Journal of Radiation Oncology Biology, Physics* 73(5):1566–73, 2009
26. Lai Y.L, Yang S.N, Liang J.A, Wang Y.C, Yu C.Y, Su C.H, Chen S.W. Impact of body-mass factor on setup displacement in patients with head and neck cancer treated with radiotherapy using daily on-line image guidance. *Radiation Oncology* 9(19), 2014
27. Den R.B, Doemer A, Kubicek G, Bednarz G, Galvin J.M, Keane W.M, Xiao Y, Machtay M. Daily image guidance with cone-beam computed tomography for head-and-neck cancer intensity-modulated radiotherapy: a prospective study. *International Journal of Radiation Oncology Biology, Physics* 76(5):1353–1359, 2010
28. Chen A.M, Farwell D.G, Lu Q, Donald P.J, Perks J, Purdy J.A. Evaluation of the planning target volume in the treatment of head and neck cancer with intensity-modulated radiotherapy: what is the appropriate

- expansion margin in the setting of daily image guidance? *International Journal of Radiation Oncology Biology, Physics* 81(4):943–949, 2011
29. Yu Y, Michaud A.L, Sreeraman R, Liu T, Purdy J.A, Chen A.M. Comparison of daily versus non daily image-guided radiotherapy protocols for patients treated with intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer. *Head & Neck* 36(7): 992-997, 2014
 30. Xu F, Wang J, Bai S, Li Y, Shen Y, Zhong R, Jiang X, Xu Q. Detection of intrafractional tumour position error in radiotherapy utilizing cone beam computed tomography. *Radiotherapy Oncology* 89(3):311–319, 2008
 31. Suzuki M, Nishimura Y, Nakamatsu K, Okumara M, Hashiba H, Koike S, Shibata T. Analysis of interfractional set-up errors and intrafractional organ motions during IMRT for head and neck tumors to define an appropriate planning target volume (PTV)- and planning organs at risk volume (PRV)-margins. *Radiotherapy and Oncology* 78(3):283–29, 2006
 32. Report of the AAPM Task Group 148, *Medical Physics*, 37(4817), 2010
 33. Artignan X, Rastkhah M, Balosso J, Fournieret P, Gilliot O, Bolla M. Quantification des mouvements prostatique lors de l'irradiation prostatique. *Cancer Radiotherapie* 10:381-387, 2006
 34. Melancon A.D, O'Daniel J, Zhang L, Kudchadker R.J, Kuban D.A, Lee A.K, Cheung R.M, de Crevoisier R, Tucker S.L, Newhouse W.D, Mohan R, Dong L. Is a 3 mm intrafractional margin sufficient for daily image-guided intensity-modulated radiation therapy of prostate cancer? *Radiotherapy and Oncology* 85(2):251-259, 2007
 35. Dudouet P, Boutry C, Mounie G, Thouveny F, Redon A. Système d'imagerie par tomographie conique de basse énergie (KV) de Varian: experience de Montauban. *Cancer Radiotherapie* 13(5):375-83, 2009
 36. Palombarini M, Mengoli S, Fantazzino P, Cadioli C, Degli Espositi C, Frezza GP. Analysis of inter-fraction setup errors and organ motion by daily kilovoltage cone beam computed tomography in intensity modulated radiotherapy of prostate cancer. *Radiation Oncology* 7(56), 2012
 37. Kupelian P.A, Langen K.M, Willoughby T.R, Zeidan O.A, Meeks S.L. Image-Guided Radiotherapy for Localized Prostate Cancer: Treating a Moving Target. *Seminar in Radiation Oncology* 18(1):58-66, 2008
 38. Rijkhorst E.J, Lakeman A, Nijkamp J, Sonke J.J. Strategies for online organ motion correction for intensity-modulated radiotherapy of prostate cancer: prostate, rectum, and bladder dose effects. *International Journal of Radiation Oncology Biology, Physics* 75(4):1264-60, 2009
 39. Prabhakar R, Oates R, Jones D, Kron T, Cramb J, Foroudi F, Geso M, Gill S. A study on planning organ at risk volume for the rectum using cone beam computed tomography in the treatment of prostate cancer. *Medical dosimetry* 39(1):38-43, 2014
 40. Zucca S, Carau B, Solla I, Garibaldi E, Farace P, Lay G, Meleddu G, Gabriele P. Prostate image-guided radiotherapy by megavolt cone beam CT. *Strahlentherapie Onkologie* 187(8):473-8, 2011
 41. Garibaldi E, Delmastro E, Gabriele D, Bresciani S, Russo F, Di Dia A, Cattari G, Belli G, Gabriele P. Clinical and technical feasibility of ultra-boost irradiation in Dominant intraprostatic lesion by Tomotherapy preliminary experience and revision of literature. *Minerva Medica* 2015 Apr 29

42. Image guided radiotherapy (IGRT) – Guidance for implementation and use. *National Radiotherapy Implementation Group Report, August 2012*
43. Teoh S, Muirhead R. Rectal radiotherapy–Intensity-modulated radiotherapy Delivery, Delineation and Doses. *Clinical Oncology* 28(2):93-102, 2016
44. De Ridder M, Tournel K, Van Nieuwenhove Y, Engels B, Hoorens A, Everaert H, Op de Beeck B, Vinh-Hung V, De Grève J, Delvaux G, Verellen D, Storme GA. Phase II study of preoperative helical tomotherapy for rectal cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology, Physics* 70(3):728-34, 2008
45. Anal Carcinoma. *NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology*, 2016
46. Rectal Cancer. *NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology*, 2016
47. Creutyberg C.L, Van Putten W.L, Koper P.C, Lybsen J.J, Warlam-Rodenhuis C.C, De Winter K.A, Lutgens L.C, van den Bergh A.C, van de Steen-Banasik E, Beerman H, van Lent M. For the PORTC (Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma) Study Group. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage 1 endometrial carcinoma. Multicentre randomized trial. *Lancet* 355 (9213):1404-1411, 2000
48. Mundt A.J, Lujan A.E, Rotmensch J, Waggoner S.E, Yamada S.D, Fleming G, Roeske J.C. Intensity-modulated whole pelvic radiotherapy in women with gynecologic malignancies. *International Journal of Radiation Oncology Biology, Physics* 52(5):1330-1337, 2002
49. Haripotepornkul N.H, Sameer K, Scanderbeg N.D, Saenz C., Yashar C.M. Evaluation of intra- and inter-fraction movement of the cervix during intensity modulated radiation therapy. *Radiotherapy and Oncology* 98:347-351, 2011
50. Ahmad R, Hoggeman MS, Bondar M, Dhawtal V, Quint S, De Pree I, Mens J.W, Heijmen B.J. Increasing treatment accuracy for cervical cancer patients using correlations between bladder-filling change and cervix-uterus displacements: Proof of principle. *Radiotherapy Oncology* 98:340-346, 2011
51. Kerkhof E.M, van der Put R.W, Raaymakers B.W, van der Heide U.A, Jürgenliemk-Schulz I.M, Lagendijk J.J. Intrafraction motion in patients with cervical cancer: the benefit of soft tissue registration using MRI. *Radiotherapy and Oncology* 93(1):115-121, 2009
52. Tyagi N, Lewis J.H, Yashar C.M, Vo D, Jiang S.B, Mundt A.J, Mell L.K. Daily online cone beam computed tomography to assess interfractional motion in patients with intact cervical cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology, Physics* 80:273–278, 2011
53. Chan P, Dinniwell R, Haider M.A, Cho Y.B, Jaffray D, Lockwood G, Levin W, Manchul L, Fyles A, Milosevic M. Inter- and intra-fractional tumor and organ movement in patients with cervical cancer undergoing radiotherapy: A cinematic-MRI point-of-interest study. *International Journal of Radiation Oncology Biology, Physics* 70(5):1507-1515, 2008
54. Rockne H, Guy C.J, Charles B.S. Whole pelvic intensity-modulated radiotherapy for gynecological malignancies: a review of the literature. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 94(3):371-379, 2015

55. Georg P, Georg D, Hillbrand M, Kirisits C, Poetter R. Factors influencing bowel sparing in intensity modulated whole pelvic radiotherapy for gynecological malignancies. *Radiotherapy and Oncology* 80:19-26, 2006
56. van de Bunt L, Jürgenliemk-Schulz I.M, de Kort G.A.P, Roesink J.M, Tersteeg R.J, van der Heide U.A. Motion and deformation of the target volumes during IMRT for cervical cancer: What margins do we need? *Radiotherapy and Oncology* 88:233-40, 2008
57. Bondar M.L, Hoogeman M.S, Mens J.W, Quint S, Ahmad R , Dhawtal G, Heijmen B.J. Individualized non adaptive and online adaptive IMRT strategies for cervical cancer patients based on pretreatment acquired variable bladder filling CT-scans. *International Journal of Radiation Oncology Biology, Physics* 83:1617-23, 2012
58. Collen C, Engels B, Duchateau M, Toumel K, De Ridder M, Bral S, Verellen D, Storme G. Volumetric imaging by megavoltage computed tomography for assessment of internal organ motion during radiotherapy for cervical cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology, Physics* 77:1590-1595, 2010
59. Small W, Mell L.K, Anderson P, Creutzberg C, De Los Santos J, Gaffney D, Jhingran A, Portelance L, Scheffer T, Iyer R, Varia M, Winter K, Mundt A.J. Consensus guideline for the delineation of the clinical target volume for intensity modulated pelvic radiotherapy in the postoperative treatment of endometrial and cervical cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology, Physics* 71(2):428-434, 2008
60. Liang Y, Messer K, Rose B.S, Lewis J.H, Jiang S.B, Yashar C.M, Mundt A.J, Mell L.K. The impact of bone marrow radiation dose on acute hematologic toxicity in cervical cancer: principal component analysis on high dimensional data. *International Journal of Radiation Oncology Biology, Physics* 78(3): 912-919, 2010
61. Ahmad R, Bondar L, Voet P, Mens J, Quint S, Dhawtal G, Heijmen B, Hoogeman M. A margin-of-the-day online adaptive intensity-modulated radiotherapy strategy for cervical cancer provides superior treatment accuracy compared to clinically recommended margins: A dosimetric evaluation. *Acta Oncologica* 52(7):1430-1436, 2013
62. Sinn M, Ganeshan R, Graf R, Pelzer U, Stieler J.M, Striefler K, Bahra M, Wust P, Riess H. Intensity-modulated and image-guided radiotherapy in patients with locally advanced inoperable pancreatic cancer after preradiation chemotherapy. *The Scientific Word Journal Volume* 2014, 2014
63. Whitfield G, Jain P, Green M, Watkins G, Henry A, Stratford J, Amer A, Marchant T, Moore C, Price P. Quantifying motion for pancreatic radiotherapy margin calculation. *Radiotherapy and Oncology* 103(3):360-366, 2012
64. Liu H, Balter P, Tutt T, Choi B, Zhang J, Wang C, Chi M, Luo D, Pan T, Hunian S, Starkshall G, Rosen I, Prado K, Liao Z, Chang J, Komaki R, Cox J.D, Mohan R, Dong L. Assessing respiration-induced tumor motion and internal target volume using 4D-CT for radiation therapy of lung cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology, Physics* 68(2):531-540, 2007
65. Sonke J.J, Lebesque J, van Herk M. Variability of four-dimensional computed tomography patient models. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 70(2):590-598, 2008

66. Bissonnette J.P, Purdie T, Higgins J, Li W, Bezjak A. Cone-Beam Computed Tomographic image guidance for lung cancer radiation therapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology, Physics* 7(3):927-934, 2009
67. Yeung A.R, Li J.G, Shi W, H. E Newlin, Chvetsov A, Liu C, Palta J.R, Olivier K. Tumor localization using Cone Beam CT reduces setup margins in conventionally fractionated radiotherapy for lung tumors. *International Journal of Radiation Oncology Biology, Physics* 74(4):1100-1110, 2009
68. Yeung A.R, Jonathan L, Wenying S, Heather N, Morris C.G, Sanjiv S, Anneyuko S, Alexei C, Chihray L, Jatinder P, Kenneth O. Optimal image guidance scenario with Cone-Beam Computed Tomography in Conventionally fractionated radiotherapy for lung tumors. *American Journal of Clinical Oncology* 33(3), 2010
69. Higgins J, Bezjak A, Hope A, Panzarella T, Li W, Cho JBC, Craig T, Brade A, Sun A, Bissonette J.P. Effect of image-guidance frequency on geometric accuracy and setup margin in radiotherapy for locally advanced lung cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology, Physics* 80(5):1330-1337, 2011
70. Yamada Y, Lovelock D.M, Bilsky M.H. A review of image-guided intensity-modulated radiotherapy for spinal tumors. *Neurosurgery* 61(2):226-235; discussion 235, 2007
71. Guckenberger M, Goebel J, Wilbert J, Baier K, Richter A, Sweeney RA, Bratengeier K, Flentje M. Clinical outcome of dose-escalated image-guided radiotherapy for spinal metastases. *International Journal of Radiation Oncology Biology, Physics* 75(3):828-35, 2009
72. Guckenberger M, Meyer J, Wilbert J, Baier K, Bratengeier K, Vordermark D, Flentje M. Precision required for dose-escalated treatment of spinal metastases and implications for image-guided radiation therapy (IGRT). *Radiotherapy and Oncology* 84(1):56-63, 2007
73. Stoiber E.M, Lechsel G, Giske K, Muentner M.W, Hoess A, Bendl R, Debus J, Huber P.E, Thieke C. Quantitative assessment of image-guided radiotherapy for paraspinal tumors. *International Journal of Radiation Oncology Biology, Physics* 75(3):933-940, 2009
74. Jeong S, Yoo E.J, Kim J.Y, Han C.W, Kim K.J, Kay C.S Re-irradiation of unresectable recurrent head and neck cancer: using Helical Tomotherapy as image-guided intensity-modulated radiotherapy. *Radiation Oncology Journal* 31:206, 2013
75. Gröger C, Hautman M.G, Loeschel R, Repp N, Kölbl O, Dobler B. Re-irradiation of spinal column metastases by IMRT: impact of setup errors on the dose distribution. *Radiation Oncology* 8:269, 2013
76. Dewas S, Bibault J.E, Mirabel X, Nickers P, Castelain B, Lacornerie T, Jarraya H, Lartigau E. Robotic Image-guided reirradiation of lateral pelvic recurrences: preliminary results. *Radiation Oncology* 6(77), 2011
77. Coffeya M.A, Mullaneyb L, Bojenc A, Vaanderingd A, Vandeverdee G. *Recommended ESTRO Core Curriculum for RTTs (Radiation Therapists) pp 29-30 - 3rd Edition*
78. Murrphy J, Balter J, Balter S, BenComo J.A, Das I.J, Jiang S.B, Ma C.M, Olivera G.H, Rodebaugh R.F, Ruchala K.J, Shirato H, Yin F. *The management of imaging dose during image-guided radiotherapy: Report of the AAPM Task group 75. Medical Physics* 34 (10):4041-4063, 2007

79. Delpon G, Chiavassa S, Supiot S, Lisbona A. Doses délivrées par l'imagerie de contrôle en radiothérapie externe guidée par l'image. *Cancer radiothérapie* 16(5-6):452-455, 2012
80. Ding G.X, Coffey G.W. Radiation dose from kilovoltage cone beam computed tomography in an Image-Guided Radiotherapy Procedure. *International Journal of Radiation Oncology Biology, Physics* 73(2):610-619, 2009
81. Friedman D.L, Whitton J, Leisenring W, Mertens A.C, Hammond S, Stovall M, Donaldson S.S, Meadows A.T, Robison L.L, Neglia J.P. Subsequent Neoplasms in 5-Year Survivors of Childhood Cancer: The Childhood Cancer Survivor Study. *Journal of the National Cancer Institute* 102(14):1083-1095, 2010
82. Zhang R., Howell R.M, Taddei P.J, Giebeler A, Mahajan A, Newhauser W.D. A comparative study on the risks of radiogenic second cancers and cardiac mortality in a set of pediatric medulloblastoma patients treated with photon or proton craniospinal irradiation. *Radiotherapy and Oncology* 113:84-88, 2014.
83. Pearce M.S, Salotti J.A, Little M.P, McHugh K, Lee C, Kim K.P, Howe N.L, Ronckers C.M, Rajaraman P, Craft A.W, Louise P, Berrington de Gonzales A. Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: A retrospective cohort study. *Lancet* 380:499-505, 2012
84. Mathews J.D, Forsythe A.V, Brady Z, Butler M.W, Goergen SK, Byrnes G.B, Giles G.G, Wallace A, Anderson P.R, Guiver T.A, McGale P, Cain T.M, Dowty J.G, Bickerstaffe A.C. Cancer risk in 680,000 people exposed to computed tomography scans in childhood or adolescence: Data linkage study of 11 million Australians. *British Medical Journal* 2013:346
- 85 Hess C.B, Thompson H.M, Benedict S.H, Seibert J.A, Wong K., Vaughan A.T, Chen A.M. Exposure Risks Among Children Undergoing Radiation Therapy: Considerations in the Era of Image Guided Radiation Therapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology, Physics* 94(5):978-992, 2016