

Titolo articolo / Article title:

Tecniche di breath hold a confronto nel trattamento del carcinoma mammario

Breath hold techniques compared in the breast cancer treatment

Autori / Authors: **C. Macauda, E. Infusino, D. Miccolis, A. Montagnoli, C. Dionisi**

Pagine / Pages: **49-66, N.1, Vol.2 - 2018**

Submitted: **31 January 2018** – *Revised:* **31 January 2018** – *Accepted:* **26 April 2018** – *Published:* **2 May 2018**

Contatto autori / Corresponding author: **Corrado MACAUDA, corrado.macauda@libero.it**

Periodico per le professioni biomediche a carattere tecnico – scientifico – professionale

Direttore responsabile: Francesco Paolo SELLITTI

Direttore di redazione: Antonio ALEMANNI

Comitato di redazione:

Editors: Antonio ALEMANNI, Mario CORIASCO,
Simone URIETTI, Annamaria VERNONE,
Sergio RABELLINO, Francesco SCIACCA,
Alessandro CICERALE, Chiara MARTINI

Journal manager e ICT Admin: Simone URIETTI, Annamaria VERNONE

Book manager: Francesco P. SELLITTI, Mario CORIASCO

Graphic Design Editor: Francesco P. SELLITTI, Mario CORIASCO,
Sergio RABELLINO

Comitato scientifico:

Prof. Roberto ALBERA	Dott. Federico D'AGATA	Dott. Grazia Anna NARDELLA
Dott. Alberto BALDO	Dott. Patrizio DI DENIA	Dott. Salvatore PIAZZA
Prof. Nello BALOSSINO	Dott. Chiara FERRARI	Prof. Lorenzo PRIANO
Prof. Paolo BENNA	Prof. Diego GARBOSSA	Ing. Sergio RABELLINO
Prof. Mauro BERGUI	Dott. Luciana GENNARI	Dott. Elisa RUBINO
Dott. Salvatore BONANNO	Dott. Gianfranco GRIPPI	Dott. Saverio STANZIALE
Prof. Gianni Boris BRADAC	Prof. Caterina GUIOT	Dott. Lorenzo TACCHINI
Dott. Gianfranco BRUSADIN	Dott. Chiara MARTINI	Dott. Ersilia TROIANO
Prof. Alessandro CICOLIN	Prof. Alessandro MAURO	Dott. Irene VERNERO
Dott. Mario Gino CORIASCO	Dott. Sergio MODONI	

SOMMARIO / TABLE OF CONTENTS Numero 1, Volume 2 - 2018

1	<i>Indagine delle abitudini e dei comportamenti alimentari durante lo svezzamento di soggetti affetti da DCA</i> <i>Survey of eating habits and behaviors during weaning of subjects with ED</i>	S. Forli, A. Barale, L. Pennacchi
22	<i>Indagine in merito alla gestione alimentare del paziente pediatrico</i> <i>Survey on the food management of pediatric patients</i>	B. M. Baldacci, A. Barale
39	<i>Misure elettrofisiologiche dell'efficacia della riabilitazione attraverso neurofeedback in una popolazione afasica</i> <i>Electrophysiological measures of efficacy in neurofeedback rehabilitation of aphasic patients</i>	S. Vighetti, A. Piedimonte, E. Carlino, E. Frisaldi, M. T. Molo
49	<i>Tecniche di Breath - Hold a confronto nel trattamento del carcinoma mammario</i> <i>Breath - Hold Techniques compared in the breast cancer treatment</i>	C. Macaudo, E. Infusino, D. Miccolis, A. Montagnoli, C. Dionisi

Periodico per le professioni biomediche a carattere tecnico - scientifico - professionale

SOMMARIO / TABLE OF CONTENTS Numero 1, Volume 2 - 2018

- 67 *Tecniche di radiologia convenzionale e TC nell'impingement di anca, guidate da uno studio biomeccanico applicato*
Conventional radiology and CT techniques in hip impingement, guided by an applied biomechanical study

T. Prioeschi, W. Abdullah, L. Della Sala

Tecniche di Breath - Hold a confronto nel trattamento del carcinoma mammario

Breath - Hold Techniques compared in the breast cancer treatment

Corrado Macaudo, Erminia Infusino, Davide Miccolis, Angelo Montagnoli, Claudio Dionisi

Radioterapia Oncologica Campus Bio-Medico di Roma

Abstract

Nella radioterapia del carcinoma mammario sinistro la dose erogata all'arteria discendente anteriore (DA) aumenta il rischio di sviluppare un infarto del miocardio. In particolare, in queste pazienti è stato dimostrato che, circa venti anni dopo il trattamento, la probabilità di avere un infarto raddoppia rispetto a quelle sottoposte a terapia radiante sulla mammella destra.

Tutto ciò ha portato all'impiego di molteplici tecniche di irradiazione che hanno reso possibile la riduzione della dose all'arteria discendente anteriore, mediante l'esecuzione della terapia in inspirazione forzata (Breath Hold). Scopo del nostro studio è quello di mettere a confronto due tecniche di Breath Hold in uso nel nostro istituto: la Breath Hold Gating, attuata con il sistema dedicato denominato Real-time Position Management, RPM (Varian Medical Systems, Palo Alto, USA), e la Breath Hold Tracking, espletata tramite il software ExacTrac della BrainLab (BrainLab AG, FeldKirchen; Germania). Le due tecniche permettono di quantificare e compensare il movimento respiratorio in modo da analizzare con maggiore attenzione le problematiche derivanti dall'organ-motion intra-frazione. Sono stati confrontati i tempi di posizionamento, di impostazione e di trattamento, e le tolleranze di errore nella valutazione del set-up, mettendo in evidenza i vantaggi e le criticità di entrambe le tecniche, e valutandone l'influenza sia sulla delivery che sul workflow.



Nello studio sono state arruolate 16 pazienti, di età inferiore a 65 anni, affette da carcinoma mammario sinistro, eleggibili di terapia radiante adiuvante; 8 di queste sono state trattate con tecnica Breath Hold Tracking e 8 con Breath Hold Gating. Le pazienti sono state seguite durante la fase di pianificazione e di trattamento.

Da un'attenta analisi delle due tecniche a confronto sono emersi i vantaggi e gli svantaggi di ognuna di esse.

Il Tracking respiratorio si è rivelato un sistema che permette di valutare in real-time la posizione della paziente, attraverso sei differenti coordinate spaziali e la possibilità di un auto-centraggio permesso dall'integrazione del sistema ExacTrac e del letto BrainLab sul TrueBeam. Nella fase di simulazione il tempo macchina è minore rispetto alla tecnica Gating. Nella fase di trattamento, l'elevato tempo di set-up è compensato dal minor tempo richiesto per la terapia. Ulteriori vantaggi, anche se minimi, sono stati evidenziati nella valutazione di errori sistematici ed errori random. Lo svantaggio principale della tecnica di Tracking, è riconducibile al fatto che la macchina permette l'erogazione della dose anche al di fuori del range di tolleranza.

La tecnica Gating, espletata attraverso il sistema RPM, ha il vantaggio di erogare la dose alla paziente solo quando il respiro viene mantenuto all'interno della banda preimpostata. Lo svantaggio principale, è rappresentato dai tempi di acquisizione TC e di erogazione della terapia che risultano essere più elevati rispetto alla tecnica Tracking, e da una maggiore collaborazione attiva da parte della paziente.

L'impiego di entrambe le metodiche radioterapiche permette ad un maggior numero di pazienti di eseguire la terapia con tecnica breath hold, con una riduzione della possibile tossicità cardiaca radio-indotta.

Parole chiave: Gating, Tracking, Breath Hold, BrainLab, Real-time Position Management (RPM), Radioterapia, Carcinoma mammario sinistro, Arteria discendente anteriore.

English Abstract

The dose delivered to the left anterior descending artery (LAD) in radiotherapy of left-sided breast cancer increased risk of myocardial Infarction. In particular, it has been shown that twenty years after radiotherapy to the left breast cancer there is a double probability to infarction compared with patients treated with radiation therapy who have tumors in right breast.

All of which has led with the use of multiple irradiation techniques to minimize the dose to anterior descending artery, such as the deep inspiration breath-hold technique (DIBH) that can decrease radiation dose delivered to the heart. The study was performed on a TrueBeam and Clinacix Varian linear accelerators, which is equipped with Varian Realtime Position Management (RPM) system, and BrainLAB ExacTrac gating systems. In this study, the two systems were assessed on accuracy of both motion tracking and radiation delivery control. The two techniques allow to quantify and compensate the respiratory movement to analyse the organ motion problems.

In addition, we compared times of patient positioning, setting and treatment delivery by the verification of the treatment fields position on different days to document. We analysed advantages and criticalities of both systems trying to explain how these variables can be affected by delivery and workflow.

This study involved 16 female patients diagnosed with left sided breast cancer under 65 years' patients treated by adjuvant radiation therapy; the first 8 treated with the Breath Hold Tracking technique and the next 8 with Breath Hold Gating. Patients were followed up during planning and delivery treatment.

From the comparison, positive and negative sides emerge. We present an extensive comparison between the use of RPM and Tracking systems on their technical capabilities and operating approach. Infrared tracking system continuously monitors patient positioning throughout treatment that allows for optimal patient positioning in all six degrees of freedom enabling an improved setup accuracy compared to translational corrections alone. In addition, daily patient setup and delivery treatment was lowest than RPM system. In addition, systematic and random errors were lowest than RPM system, even if only little. On the other hand, RPM gating system provides both respiratory gating for respiration-synchronized imaging and the treatment beam is turned on, and RPM automatically gates the beam on and off instantly according to the selected upper and lower gating thresholds.

The Gating technique, performed through the RPM system, has the advantage of delivering the radiant dose to the patient only when it is able to maintain the breath within the pre-set band. The main disadvantage is that this technique requires a greater active collaboration on the part of the patient.

The possibility of having both methods guarantees a greater number of patients the opportunity to perform breath hold therapy, and safeguard possible future radio-induced cardiac pathologies.

Keywords: Gating; Tracking; Breath Hold; BrainLab; Real-time Position Management (RPM); Radiotherapy; Left breast cancer; Left descending artery.

Introduzione

Secondo i dati dell'AIRTUM¹ nella popolazione femminile italiana il carcinoma mammario è primo per incidenza e rappresenta la decima causa di morte più frequente [1]. Data l'importanza di questi dati, le tecnologie e le metodiche per il trattamento di questa neoplasia si sono negli ultimi anni progressivamente perfezionate. Parallelamente all'evoluzione tecnologica e delle tecniche radianti, anche l'attenzione alla prevenzione delle tossicità radio-indotte [2] ha compiuto importanti passi avanti, soddisfacendo quello che è l'obiettivo primario della radioterapia: somministrare una dose biologicamente efficace al volume bersaglio e salvaguardare i tessuti sani circostanti [3].

Nella radioterapia del carcinoma mammario sinistro, la dose all'arteria discendente anteriore (DA) può essere causa d'infarto miocardico. In particolare, è stato dimostrato che dopo circa venti anni dalla terapia radiante, il rischio è maggiore rispetto al trattamento della mammella destra. Nel marzo 2014 è stato pubblicato un importante studio² che ha cambiato le linee guida (AIOM) nel trattamento della mammella. Ogni Gray di dose media al cuore aumenta il rischio del 7,4% di morte vascolare ed un rischio del 20% in più di incidenza nella popolazione di infarto miocardico. Tali evidenze hanno portato all'adozione di diverse procedure per cercare di evitare suddetta tossicità [4]. È sempre più frequente l'utilizzo di molteplici tecniche di irradiazione mediante le quali, attraverso l'inspirazione forzata (Breath Hold) è possibile allontanare la ghiandola mammaria dalla parete anteriore del cuore, riducendo il volume cardiaco compreso nel target terapeutico [5;6;7]. Tale condizione può essere ottenuta con l'impiego di diverse tecnologie, due delle quali sono state adottate anche presso l'Unità Operativa di Radioterapia del Policlinico Campus Biomedico di Roma, grazie all'implementazione di strumentazioni dedicate.

La DIBH (Deep inspiration breath hold) prevede che il paziente mantenga lo stesso livello d'inspirazione durante le fasi di simulazione e di trattamento; l'obiettivo è quello di garantire che l'erogazione della terapia avvenga solo in concomitanza di una specifica fase respiratoria, mantenuta volontariamente in inspirio, a seguito di training dedicato [8]. Questo, eseguito prima della TC di simulazione, consente al paziente di familiarizzare con il sistema e con le operazioni che dovrà eseguire, quali mantenere un respiro regolare e trattenerlo al momento richiesto per un tempo adeguato. Un training accurato consente di migliorare l'approccio del paziente alla procedura, di migliorare le sue capacità al fine di sentirsi più preparato durante la fase di simulazione e del successivo trattamento radiante [9]. Il training è fondamentale, inoltre, per individuare importanti parametri quali, il valore di volume soglia (il volume d'aria presente nei polmoni dopo l'inspirazione forzata) e la durata dell'apnea (tempo di breath hold). Tali valori sono specifici per ogni paziente.

Il Breath Hold necessita di una doppia acquisizione TC in fase di simulazione, una a respiro libero, ed un'altra con paziente in apnea, quindi nelle stesse condizioni in cui verrà eseguito il trattamento. Due esempi di sistemi sviluppati con questa metodica sono: il sistema di Gating respiratorio Real-time Position Management, RPM (Varian Medical Systems, Palo Alto, USA), e il sistema di Tracking respiratorio ExacTrac X-Ray 6D della BrainLab (BrainLab AG, FeldKirchen; Germania).

Lo scopo di questo studio è quello di confrontare l'utilizzo di queste tecniche di Breath Hold.

Materiali e Metodi

Nello studio sono state arruolate pazienti con diagnosi di carcinoma mammario sinistro di età inferiore a 65 anni e/o con presenza di comorbidità cardiovascolari. Esse sono state monitorate durante la fase di pianificazione e di trattamento, per la raccolta di vari indicatori. Durante la fase di impostazione del piano di cura, i fisici medici e il medico radioterapista hanno esaminato

le immagini della TC simulazione, e valutato se le pazienti potessero beneficiare, in termini dosimetrici, dell'utilizzo della tecnica in Breath Hold. Sono state analizzate 16 pazienti consecutive, le prime 8 trattate con tecnica Breath HoldTracking e le successive 8 con Breath Hold Gating. Tutte le pazienti avevano eseguito il training respiratorio il giorno prima della TC simulazione. È stata utilizzata una TC Toshiba Aquilion BL per la simulazione e un True Beam di Medical Systems per la terapia.

Sono stati presi in considerazione i seguenti parametri:

- **Tempo macchina in fase di simulazione**, calcolato dal momento in cui la paziente entra in sala fino al momento in cui viene fatta scendere dal lettino.
- **Tempo di posizionamento**: tempo impiegato per il posizionamento e il centraggio della paziente;
- **Tempo di trattamento**: intervallo di tempo fra l'acquisizione della prima EPID (Electronic Portal Imaging Device) e l'ultimo fascio di terapia;
- **EPID Set-Up**: spostamenti dettati dal matching tra DRR (Radiografia Digitale Ricostruita) ed EPID;
- **Spostamenti EPID-ExacTrac**: risultato dell'operazione di matching tra DRR ed EPID a confronto con lo spostamento real-time riferito dal sistema BrainLab;
- **Spostamenti ExacTrac**: riferiti dal sistema ExacTrac, acquisiti durante il primo e il secondo fascio di terapia;
- **EPID During**: Immagini EPID acquisite utilizzando il Portal Imaging durante il trattamento e utilizzate per la valutazione dello spostamento intra-frazione.

I risultati statistici sono stati ottenuti mediante l'applicazione del test T di Student, dell'ANOVA e dell'indice di correlazione di Pearson.

Breath Hold Tracking

Nell'esperienza dell'U.O. di Radioterapia del Campus Bio-Medico è stata sviluppata una tecnica di Tracking respiratorio utilizzando, una tecnologia già esistente per i trattamenti stereotassici intracranici [10;11;12], nota con il nome di ExacTrac della BrainLab. La parte hardware per poter utilizzare questo sistema prevede specifici elementi:

- Markers radiopachi dotati di superficie riflettente, necessari alla localizzazione del distretto da irradiare nello spazio;
- Telecamera ad infrarossi, utilizzata per l'identificazione dei markers [Figura 1, in alto a sinistra, A e B].
- Doppio schermo dedicato esclusivamente al sistema ExacTrac, il primo dei quali posizionato all'interno del bunker, utilizzato dal Tecnico Sanitario di Radiologia Medica (TSRM) per il posizionamento della paziente ed il secondo all'interno della sala comandi, mediante il quale è possibile visualizzare gli spostamenti del distretto in tempo reale. [Figura 1, a destra].

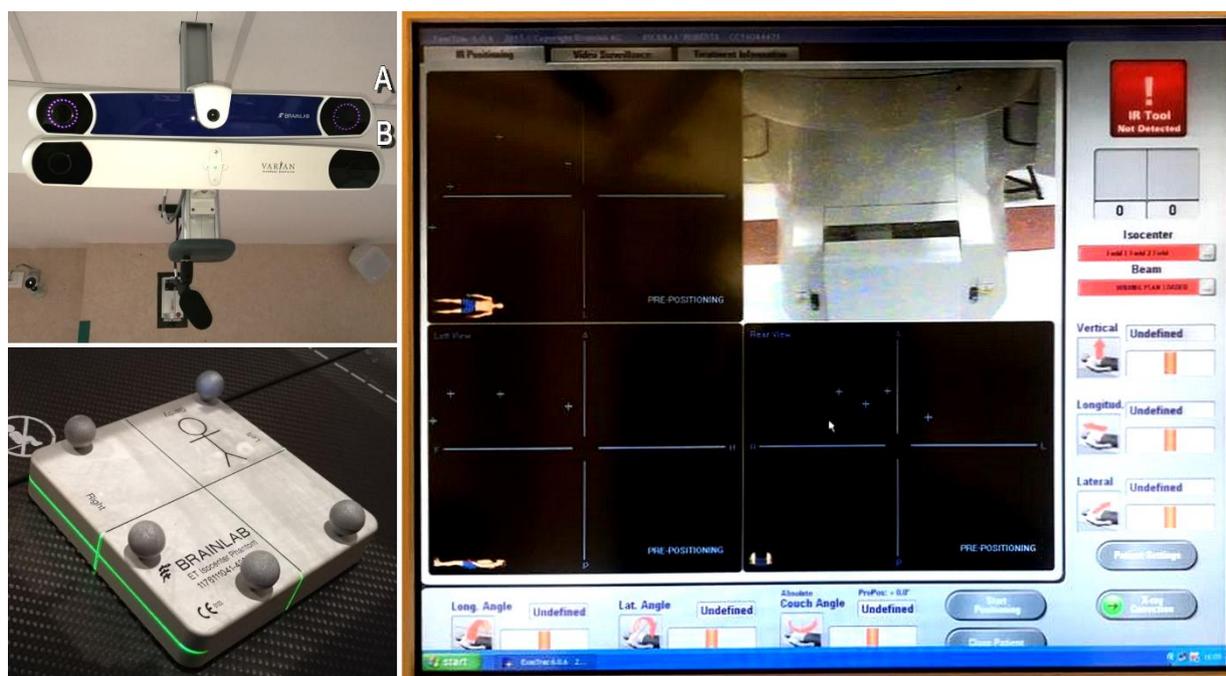


Figura 1: In alto, a sinistra: (A) camera ad infrarossi utilizzata dal sistema ExacTrac di BrainLab. (B) camera ad infrarossi utilizzata dal sistema RPM di Varian Medical Systems. In basso, a sinistra: Isocenter Phantom.. A destra: schermata esemplificativa del software 'Exactrack™'.

- L' "Isocenter Phantom" [Figura 1, in basso a sinistra] ovvero un fantoccio che presenta cinque punti fluorescenti, simili ai markers sopra citati. Questo dispositivo, viene utilizzato per la calibrazione giornaliera del sistema BrainLab, che se non corretta potrebbe causare una lettura errata delle coordinate spaziali [13].

Dal punto di vista del software il sistema "ExacTrac" offre all'operatore la possibilità di leggere le coordinate spaziali, confrontandole con quelle programmate nel piano di trattamento in tempo reale, permettendo l'erogazione del fascio solo nel momento in cui il paziente rientra nell'intervallo di tolleranza. Il sistema permette di controllare il posizionamento del paziente tramite sei differenti tipi di coordinate rappresentate [14;15]:

- Verticale (VRT), distanza del paziente dalla sorgente;
- Longitudinale (LNG), parametro che indica lo spostamento secondo l'asse testa piedi;
- Laterale (LAT), spostamento secondo l'asse cha va da destra a sinistra;
- Angolazione Longitudinale;
- Angolazione Laterale;
- Angolazione del Couch (lettino porta-paziente).

La simulazione (o TC di centraggio) è la prima delle procedure radioterapiche messe in atto per l'impostazione del trattamento radiante [16]. In questa fase, attraverso l'esecuzione di una TC, vengono acquisite le immagini per riprodurre sezioni o strati corporei (tomografia) della paziente e necessarie alla ricostruzione tridimensionale dei volumi bersaglio [17]. La paziente viene posizionata supina, con l'impiego del breastboard con un'angolazione di 12,5 gradi e del

kneefix (presidio per sollevare le ginocchia), per rendere la posizione più confortevole. Si procede con l'esecuzione di due scansioni TC, la prima a respiro corrente e subito la seconda in inspirazione forzata volontaria. Successivamente verranno posizionati e reperiati (viene segnata la posizione in cute, tramite una penna dermatografica) intorno alla mammella i markers radiopachi del sistema ExacTrac [18;19].

È importante che questi vengano posti prestando attenzione a non sovrapporli né al possibile campo di irradiazione, né tra di essi a livello dell'asse longitudinale, poiché la camera ad infrarossi potrebbe non riconoscere i marker in conflitto [Figura 2].

Nella fase di pianificazione, i fisici e i medici radioterapisti valuteranno e confronteranno i due possibili piani di trattamento 3D standard con quello in inspirazione forzata, al fine di scegliere la soluzione migliore.

Nelle immagini riportate di seguito [Figura 3] si può notare un caso in cui la differente tecnica di pianificazione del trattamento consegue un risparmio di dose al cuore ed all'arteria discendente anteriore.

Un dato importante è fornito dagli istogrammi Dose-Volume (DVH) [Figura 4]: confrontando i due piani di cura si vede come viene modificata la dose agli organi a rischio in modo importante. Vi è, infatti, un maggiore risparmio di dose al cuore e all'arteria discendente anteriore nel trattamento in Breath Hold rispetto al trattamento eseguito con tecnica standard, con un lieve incremento di dose al polmone omolaterale [6].



Figura 2: posizionamento dei marker

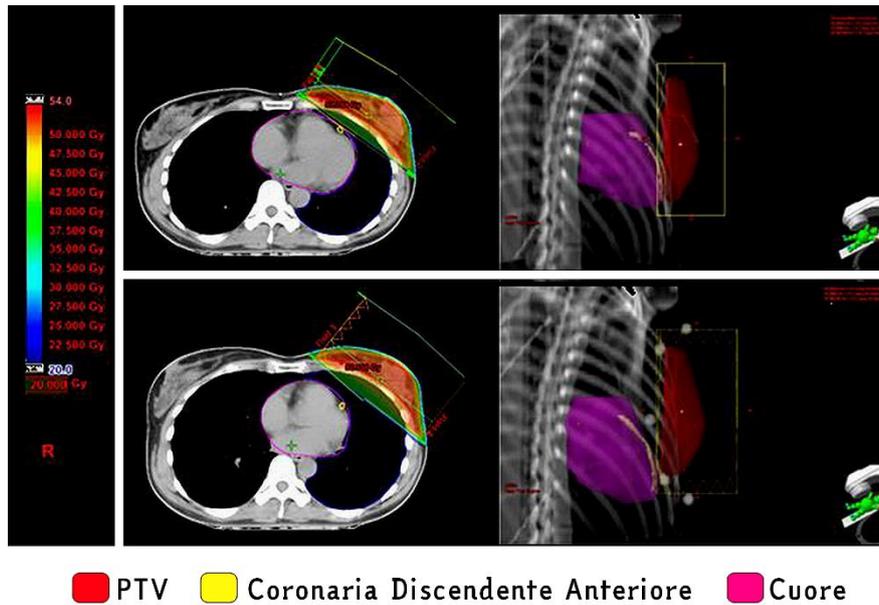


Figura 3: A sinistra, posizionamento dei marker. A destra, comparazione tra un trattamento in cui è stata adottata una respirazione corrente (in alto) e un trattamento in Breath Hold Tracking (in basso). Piani simulati sulla stessa paziente.

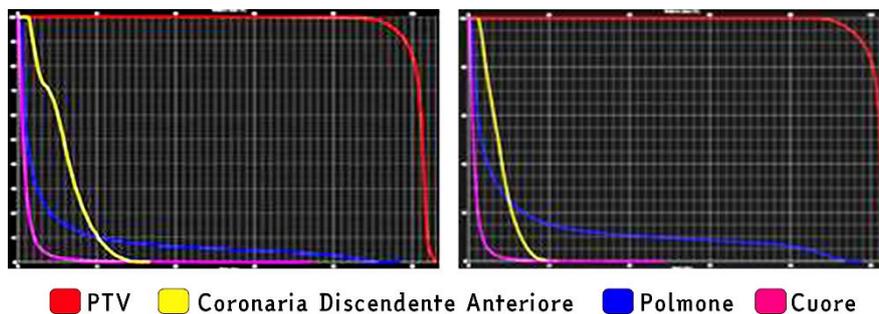


Figura 4: Comparazione dei DVH per un trattamento standard (in alto) e Breath Hold Gating (in basso). Sull'asse delle ascisse la dose calcolata in Gy, sulle ordinate il volume calcolato in percentuale

Al momento della verifica del set up, la paziente verrà riposizionata avvalendosi dei medesimi sistemi di immobilizzazione (SIR) e saranno ricollocati i cinque markers, precedentemente identificati in TC. Il centraggio della paziente verrà riprodotto mediante il movimento automatico del lettino, usufruendo della localizzazione spaziale dei markers, rilevati dalla telecamera ad infrarossi dedicata del sistema ExacTrac - BrainLab. Anche in questa fase verrà richiesto alla paziente di trattenere il respiro. Si procederà all'acquisizione di immagini EPID, al fine di controllare anche mediante questo sistema di verifica, la corretta posizione della paziente e del target in inspirazione forzata. Una volta eseguito il matching tra DRR ed EPID [Figura 5], in caso di esito positivo si inizia il trattamento. In questa fase il TSRM verifica che la paziente mantenga il respiro e la posizione in real time, attraverso il monitor BrainLab [20;21].

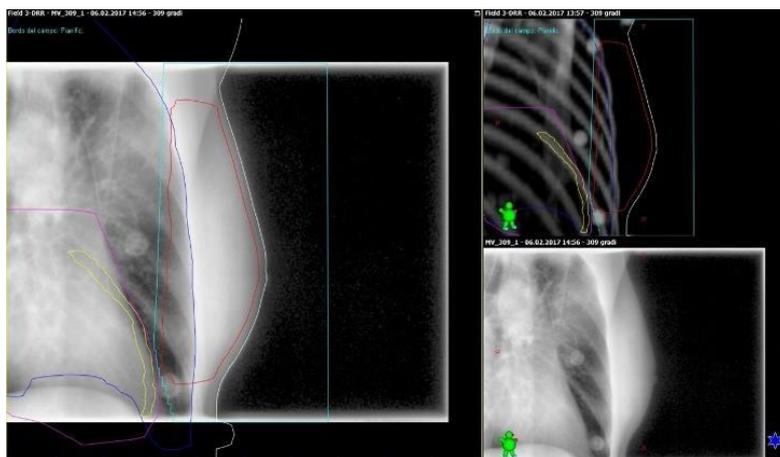


Figura 5: Matching tra immagine DRR (in alto a destra) e immagine EPI (in basso a destra).

BreathHoldGating

La radioterapia associata al Gating respiratorio è stata inizialmente studiata in Giappone negli anni '80 e successivamente testata, sempre in Giappone, presso il Heavy Ion Medical Accelerator associata a terapie con particelle pesanti. Presso il nostro reparto è stato installato il Real-time Position Management (RPM) della Varian Medical Systems [22]. Quest'ultimo è un sistema non invasivo che consente di acquisire immagini TC libere da artefatti, sincronizzandosi con il respiro del paziente e compensando il movimento legato a questo (organ motion intrafrazione) [23;24]. Può essere utilizzato oltre che per l'irradiazione della mammella, con tecnica Breath Hold, anche in trattamenti del distretto addominale e toracico con tecnica Gating, consentendo al paziente di respirare liberamente, di monitorare il ciclo respiratorio ed erogare la dose solo in una porzione specifica di questo. Utilizzando una telecamera ad infrarossi [Figura: 1] e un marker riflettente a sei punti (RPM boxe), il sistema misura il pattern respiratorio del paziente e l'intervallo di movimento, visualizzandoli sotto forma di onda. [25;26].

Come nella tecnica precedente, dopo aver effettuato il centraggio della paziente e acquisito la prima scansione a respiro libero, si procede con la scansione in inspirazione posizionando e reperando, in genere a livello del diaframma, un presidio dedicato avente forma di parallelepipedo (RPM boxe). Questo presenta sulla superficie superiore sei piccole aree riflettenti che vengono rilevate dalla telecamera ad infrarossi in dotazione al sistema RPM. Anche in questa tecnica è importante che la paziente presenti una respirazione regolare, buona escursione a livello toracico e la capacità di rimanere in apnea per 15/20 secondi. L'unica differenza, tra le due tecniche risiede nel fatto che, il sistema della BrainLab richiede il riconoscimento manuale dei markers, mentre per il sistema sviluppato da Varian è necessario impostare una "banda" di ampiezza pari a circa 3 mm che coincida con la massima inspirazione della paziente. Quando si parla di "banda" si intende un range spaziale prestabilito di una determinata fase del respiro, all'interno del quale la macchina eroga la terapia e al di fuori del quale l'erogazione viene bloccata automaticamente [Figura 6].

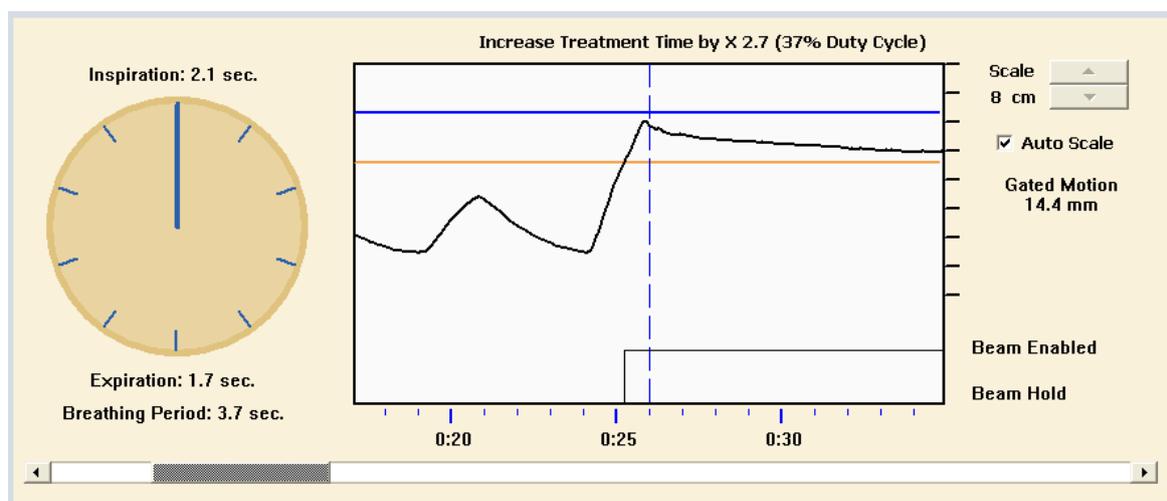


Figura 6: Utilizzo del sistema RPM che mostra il ciclo respiratorio del paziente: respiro libero, inspirazione profonda e trattenimento del respiro.

Anche in questo caso, il piano viene studiato su entrambe le acquisizioni TC. Gli spostamenti dall'isocentro provvisorio all'isocentro definitivo vengono traslati sulla TC basale, e viene individuato l'isocentro che verrà utilizzato per il centraggio nella tecnica in Breath Hold.

Al momento della verifica del set up si effettueranno quattro acquisizioni EPID, due relative al set-up basale e due al set-up in inspirazione. Anche in questa tecnica, in fase di implementazione del piano di trattamento, si è riscontrato un risparmio di dose rispetto alla tecnica convenzionale 3D. Confrontando infatti i due differenti piani [Figura 7] sulla stessa paziente, è possibile notare come in questo caso si ha l'esclusione, dal campo di irradiazione, dell'arteria discendente anteriore.

Come per la tecnica di Tracking, anche qui è possibile notare il vantaggio dosimetrico dalla comparazione degli istogrammi Dose-Volume [Figura 8]; la caduta di dose è più ripida e ciò sta a significare che la dose assorbita dall'arteria discendente anteriore sarà minore nella tecnica Gating rispetto alla tecnica tradizionale.

Durante la verifica del set up, attraverso lo spostamento manuale del lettino secondo le coordinate spaziali fornite, la paziente viene centrata in corrispondenza dell'isocentro definitivo.

La preparazione termina con il posizionamento dell'RPM boxe, che viene letto dalla telecamera ad infrarossi dedicata al sistema RPM [Figura 1, in alto a sinistra]. Si effettuano due acquisizioni EPID a respiro corrente, per la verifica del set-up basale e successivamente altre due immagini in Breath Hold. Una volta effettuato il matching tra DRR ed EPID, in caso di esito positivo si procede con il trattamento.

Attraverso il sistema RPM, la macchina erogherà solo nel momento in cui la paziente, inspirando profondamente, sarà capace di portare e mantenere il respiro all'interno della banda preimpostata [27;28;29;30].

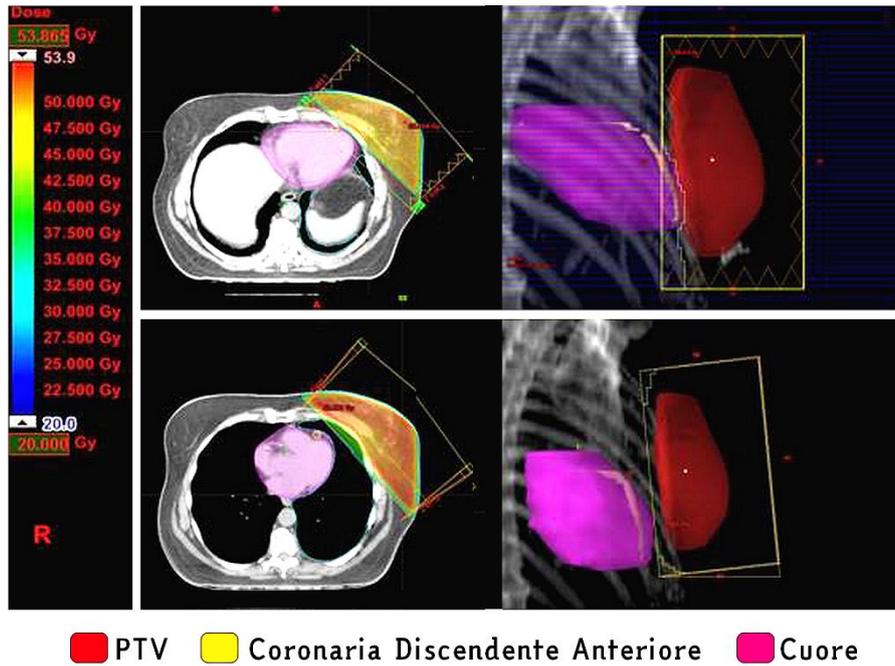


Figura 7: immagini assiali TC e immagini BEV (Beam Eye View) di un trattamento standard (sopra) e di un trattamento eseguito con Breath Hold Gating (sotto)

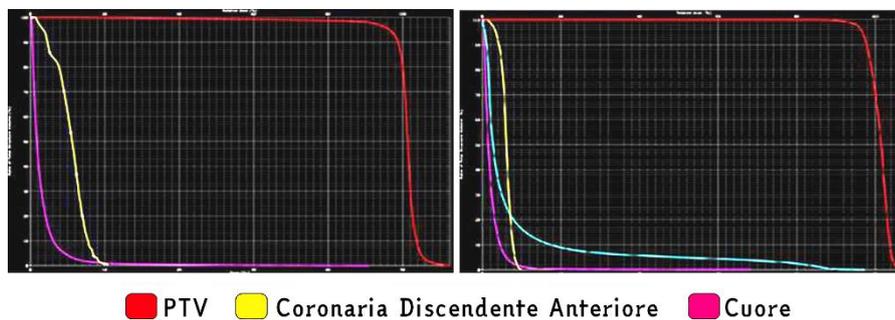


Figura 8: Confronto tra DVH per un trattamento standard (istogramma a sinistra) e Breath Hold Gating (a destra). Sull'asse delle ascisse la dose calcolata in Gy, sulle ordinate il volume calcolato in percentuale

Analisi Statistica

Confrontando le due tecniche e prendendo in considerazione i tempi macchina impiegati per l'acquisizione della TC di simulazione, applicando il test statistico "T di Student" a due code con un livello di significatività del 95%, emerge un $p=0.05$; ciò mette in evidenza una differenza lievemente significativa, per quanto riguarda l'impostazione dell'esame. Esaminando i tempi di esecuzione dell'esame delle due tecniche, otteniamo un $p=0.08$, per cui i tempi sono simili e non c'è differenza significativa.

Calcolando la media dei tempi di set-up e di trattamento è risultato che: per il set-up della paziente con sistema Gating il tempo impiegato è di 2 minuti, mentre nella tecnica Tracking la

media è risultata di 4 minuti. Il tempo di trattamento invece utilizzando il sistema RPM, è risultato di 8 minuti e 28 secondi, mentre con sistema ExacTrac di 6 minuti e 33 secondi.

Per quanto riguarda invece le verifiche del set-up pre-trattamento, sono stati rilevati gli spostamenti nella tecnica Gating e quelli nel Tracking; utilizzando la statistica ANOVA, è stata calcolata la parte che corrisponde all'errore sistematico e quella che corrisponde all'errore random. Sono state confrontate poi le medie degli spostamenti BrainLab rispetto alle EPID applicando un T-Student, risulta esserci una differenza significativa con $p=0.005$ (livello di significatività $p<0.05$). Per i dati relativi agli spostamenti ExacTrac, è stata utilizzata nuovamente la statistica ANOVA per determinare l'errore sistematico e l'errore random. In seguito è stato applicato l'indice di correlazione di Pearson per studiare la correlazione tra gli spostamenti cartesiani e le corrispondenti rotazioni.

È stato ottenuto un $R = 0.8$, da ciò si evince che esiste una relazione tra gli spostamenti cartesiani (VRT, LNG e LAT) e i corrispettivi movimenti rotazionali (Roll, Pitch e Yaw). Sono stati considerati poi i valori ottenuti dalle EPID During e anche in questo caso è stato calcolato l'errore sistematico e quello random.

Risultati

Il primo step del nostro studio è stato quello di confrontare le due tecniche prendendo in considerazione i tempi macchina impiegati per l'acquisizione della TC di simulazione; il valore medio del tempo calcolato in minuti è risultato di 5 minuti e 18 secondi per la tecnica Gating, mentre per la tecnica Tracking è di 8 minuti e 36 secondi ($p=0.05$). Confrontando invece i tempi di esecuzione in acceleratore delle due tecniche, abbiamo rispettivamente per il Gating un tempo medio di 11 minuti e 32 secondi e per il Tracking un tempo medio di 10 minuti e 46 secondi ($p=0.08$). Sono stati poi raccolti e confrontati i tempi di set-up e i tempi di trattamento; utilizzando un semplice calcolo della media è risultato che: per il posizionamento della paziente in un trattamento Gating il tempo medio impiegato è di 1 minuto e 57 secondi, mentre nella tecnica Tracking la media è risultata di 3 minuti e 52 secondi ($p=0.007$). Per il tempo di trattamento invece si definisce la seguente situazione: per la tecnica che utilizza il sistema RPM il tempo medio di trattamento risulta di 8 minuti e 28 secondi, mentre per la tecnica ExacTrac il tempo medio è di 6 minuti e 33 secondi ($p=0.17$). La media dei tempi è stata calcolata comprendendo tutte le 25 sedute, per tutte le pazienti arruolate nello studio. Per quanto riguarda invece la verifica del set-up pre-trattamento, sono stati rilevati gli spostamenti nella tecnica Gating e quelli nel Tracking; utilizzando la statistica ANOVA, è stata calcolata la parte che corrisponde all'errore sistematico e quella che corrisponde all'errore random.

Si ricordi che l'errore sistematico è lo scostamento tra il valore sperimentale della media di un set di valori replicati e il valore reale della grandezza studiata ed è indice dell'accuratezza dei dati, mentre l'errore random è un errore di misurazione che può incidere con la stessa probabilità in aumento o in diminuzione sul valore misurato. Entrambi influenzano la precisione del risultato.

Per quanto riguarda la tecnica Gating è risultato un errore sistematico di 0.1 mm LAT, 0.1 mm LNG e 0.1 mm VRT, mentre si ottiene un errore random di 0.2 mm, 0.4 mm e 0.3 mm. Per la tecnica in Tracking invece è stato rilevato un errore sistematico di 0.1mm, 0.2mm e 0.1 mm rispettivamente per LAT, LNG e VRT, e un errore random di 0.2mm, 0.3mm e 0.2 mm.

Sono state confrontate poi le medie degli spostamenti BrainLab rispetto alle EPID; applicando un T-Student si riscontra una media per il sistema della BrainLab di 0.12 mm, 0.32 mm, 0.11 mm rispettivamente VRT, LNG e LAT, mentre per le EPID abbiamo valori di 0.6 mm, 0.5 mm, 0.6 mm.

Tra BrainLab ed EPID risulta esserci una differenza significativa con $p=0.005$ (livello di significatività $p<0.05$). Per quanto riguarda invece gli spostamenti ExacTrac, anche qui è stata utilizzata la statistica ANOVA per determinare l'errore sistematico e l'errore random. Sulle rotazioni si è riscontrato un errore sistematico di angolazione LNG, LAT e del couch di 0.7, 0.7 e 0.2 gradi rispettivamente e 0.1mm, 0.2mm e 0.02 mm di VRT, LNG e LAT. Gli errori random sono rispettivamente di 1.3, 1.1 e 1.6 gradi per quanto riguarda le angolazioni e 1.5 mm, 1.4 mm e 1.2 mm per quanto riguarda gli spostamenti in VRT, LNG e LAT.

In seguito è stato utilizzato l'indice di correlazione di Pearson per studiare la correlazione tra gli spostamenti cartesiani e le corrispondenti rotazioni, ricordando che questo indice definisce un'eventuale relazione tra due variabili statistiche: in particolare, c'è una correlazione se l'indice di Pearson $R > 0$, i valori sono incorrelati per $R = 0$ o inversamente correlati per $R < 0$.

Dallo studio di questo indice è stato ottenuto un $R = 0.8$, per cui esiste una relazione tra gli spostamenti cartesiani (VRT, LNG e LAT) e i corrispettivi movimenti rotazionali (Roll, Pitch e Yaw) [Figura 9].

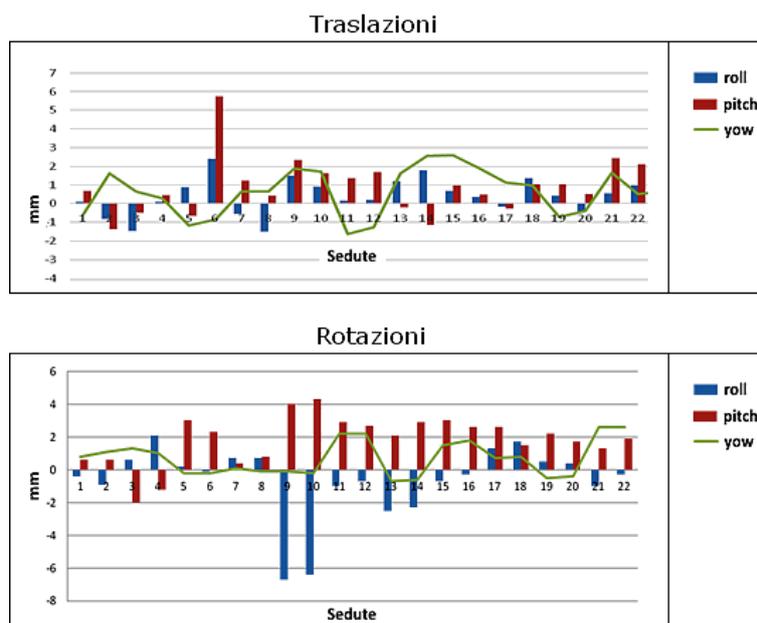


Figura 9: Andamento degli spostamenti rotazioni e traslazione acquisiti in real time BrainLab

Sono stati considerati poi i valori delle During e anche in questo caso è stato calcolato l'errore sistematico e quello random, ottenendo per le During in tecnica Tracking un errore sistematico di 0.08 mm in VRT, 0.02 mm in LNG e 0 mm in LAT e un errore random di 0.15 mm, 0.19 mm e 0.11 mm. Per quanto riguarda le During nel trattamento Gating, si ha un errore sistematico di 0.07 mm, 0.01 mm e 0.008 mm e un errore random di 0.18 mm, 0.2 mm e 0.14 mm [Figura 10].

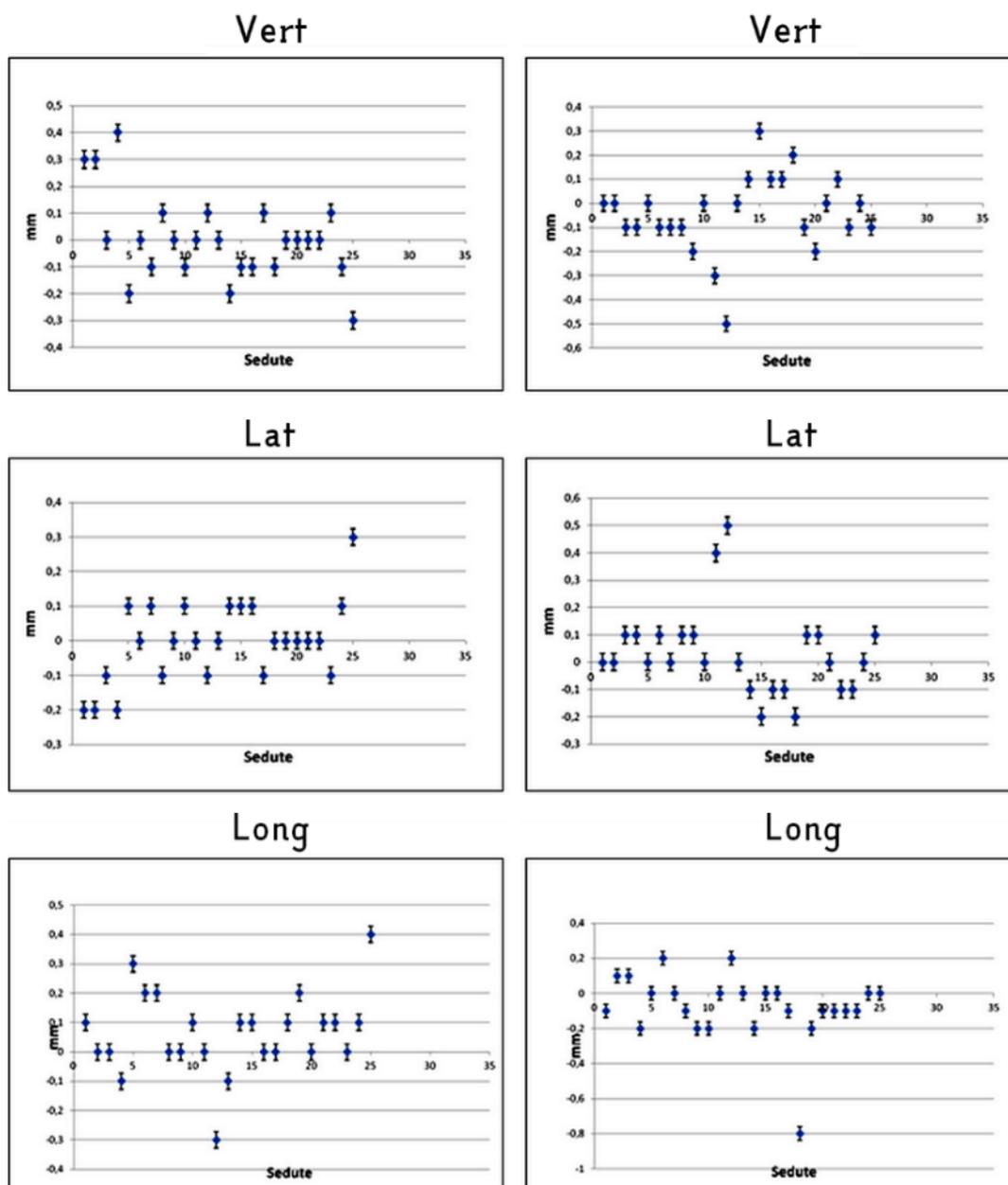


Figura 10: a sinistra, grafici che rappresentano lo spostamento medio delle During nel trattamento Tracking nelle prime 25 sedute con le relative deviazioni standard. A destra, grafici rappresentanti lo spostamento medio delle During nel trattamento Gating nelle prime 25 sedute con le relative deviazioni standard.

Conclusioni

Dal confronto delle due tecniche [Tabella 1], emergono le caratteristiche di ognuna di esse. I vantaggi della tecnica di Tracking respiratorio sono rappresentati dalla presenza di un sistema che permette di valutare in real-time la posizione della paziente, attraverso sei differenti coordinate spaziali e dalla possibilità di un auto-centraggio grazie all'integrazione del sistema ExacTrac e del letto BrainLab sul TrueBeam. Un altro vantaggio è emerso nella fase di simulazione dove, nonostante fosse stato rilevato un tempo maggiore di set-up rispetto alla tecnica Gating, il tempo macchina è risultato essere di poco inferiore. Lo stesso si verifica per i tempi rilevati in fase di trattamento: un elevato tempo di set-up compensato dal minor tempo richiesto per la terapia. Ulteriori vantaggi, anche se minimi, sono stati evidenziati nella valutazione di errori sistematici ed errori random, calcolati nella fase di verifica del posizionamento pre-trattamento e con l'acquisizione delle EPID During durante la terapia. I dati raccolti mettono in evidenza errori molto simili, che mostrano un lievissimo miglioramento se il trattamento viene eseguito con tecnica di Tracking. Lo svantaggio principale della tecnica di Tracking è riconducibile all'erogazione della dose permessa dalla macchina anche al di fuori del range di tolleranza, poiché il sistema non è stato creato per gestire il movimento respiratorio, ma per la stereotassi intracranica.

Per quanto riguarda la tecnica Gating, invece, il vantaggio è dato dalla possibilità di erogare la dose solo all'interno della banda di tolleranza, impostata dal fisico durante la fase di pianificazione. Gli svantaggi più evidenti sono identificabili nel tempo macchina durante la fase di prima simulazione e nel tempo di trattamento, spesso prolungato tanto quanto più la banda di riferimento è ridotta.

Confrontando le due tecniche si nota come la tecnica di Tracking respiratorio offra alcuni vantaggi in più rispetto alla tecnica di Gating, pur dovendo tenere conto di una non sempre esistente correlazione tra i valori delle EPID al momento del matching e la visualizzazione delle sfere sul sistema BrainLab. Da ciò scaturisce l'assoluta necessità di un doppio confronto giornaliero con EPID, nonostante la localizzazione con il sistema ExacTrac. [Tabella 2].

In casi sporadici la non corrispondenza tra la localizzazione delle sfere del sistema Brainlab e il matching anatomico può richiedere il riposizionamento della paziente. Considerando che entrambe le tecniche presentano vantaggi e svantaggi, l'orientamento futuro è quello di una crasi dei due sistemi. I dati e le conclusioni dello studio, orientano verso una soluzione che possa portare ulteriori vantaggi al sistema ExacTrac di BrainLab, con una migliore integrazione di questo con il True Beam della Medical Systems, che permetta l'erogazione della terapia radiante solo quando la paziente si trova in un certo range di tolleranza, beam-on / beam-off. Attualmente l'integrazione dei due sistemi è in fase di sviluppo presso i laboratori della BrainLab. Questo permetterebbe di sfruttare i vantaggi del sistema BrainLab con l'integrazione dell'interruzione automatica dell'erogazione della terapia, prerogativa del sistema Gating, attualmente effettuata manualmente dall'operatore.

Caratteristiche	<i>Breath Hold Tracking</i>		<i>Breath Hold Gating</i>	
Media tempo macchina in prima simulazione	10 min. 46 sec.		11 min. 32 sec.	
Media tempo di <i>set-up</i> in prima simulazione	8 min. 36 sec.		5 min 18 sec.	
Media tempo <i>set-up</i>	3 min. 52 sec.		1 min. 57 sec.	
Media tempo di trattamento	6 min. 33 sec.		8 min. 28 sec.	
Erogazione dose solo nel range respiratorio di trattamento	Assente		Presente	
Controllo <i>real-time</i> di 6 diverse coordinate spaziali	Presente		Assente	
Auto-centraggio	Presente		Assente	
	Errore		Errore	
	Sistematico	Random	Sistematico	Random
Errore intra-frazione valutato con immagini EPI <i>During</i> (mm)	0,08 Vrt	0,15 Vrt	0,07 Vrt	0,18 Vrt
	0,02 Lng	0,19 Lng	0,01 Lng	0,2 Lng
	0 Lat	0,11 Lat	0,008 Lat	0,14 Lat
Controllo EPI (mm)	0,1 Vrt	0,2 Vrt	0,1 Vrt	0,3 Vrt
	0,2 Lng	0,3 Lng	0,1 Lng	0,4 Lng
	0,1 Lat	0,2 Lat	0,1 Lat	0,2 Lat

Tabella 1: Confronto schematico tra i parametri misurati presenti in entrambe le metodiche

	Controllo EPI (mm)	Coordinate ExacTrack (mm)
Vrt	0,6	0,12
Lng	0,5	0,32
Lat	0,6	0,11

Tabella 2: Confronto tra EPI e sistema ExacTrack. Le coordinate ExacTrack sono state acquisite nel momento di acquisizione delle immagini EPI.

NOTE

¹ Associazione Italiana Registro Tumori: una ONLUS che coordina l'attività di monitoraggio dei tumori sul territorio nazionale.

² Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer, N Engl J Med. 2013 Mar 14.

³ BrainLab è una società tedesca con sede a Monaco di Baviera in Germania fondata da Stefan Vilsmeier nel 1989. Questa azienda è sviluppatrice di hardware e software dedicati alla radioterapia e alla chirurgia immagine guidata.

⁴ Heavy Ion Medical Accelerator (HIMAC): centro specializzato in terapia con ioni carbonio, si trova in Giappone nella prefettura di Chiba, inaugurato nel 1994. Questo centro collabora con il National Institute of Radiological Sciences (NIRS), ente di ricerca sulle radiazioni giapponese.

⁵ Quando si parla di 'set-up basale' si intende il controllo del posizionamento con la paziente a respiro libero.

Riferimenti bibliografici

- [1] AIRTUM, <http://www.registri-tumori.it/cms/>
- [2] D' Angelillo R.M., Arcangeli S., Taraborrelli M., Trodella L., (2013). Diagnosi e gestione delle tossicità in radioterapia oncologica. pp.87-90, Associazione Italiana di Radioterapia Oncologica, Roma.
- [3] Corvò R., Grillo Ruggeri F., Ricci P., (2008). La radioterapia Oncologica. Ruolo, indicazioni, evoluzione tecnologica, Omicron Editrice, Genova.
- [4] Darby, S. C., Ewertz, M., McGale, P., Bennet, A. M., Blom-Goldman, U., Brønnum, D., ... & Jensen, M. B. (2013). Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 368(11), 987-998.
- [5] Remouchamps, V. M., Letts, N., Yan, D., Vicini, F. A., Moreau, M., Zielinski, J. A., ... & Wong, J. W. (2003). Three-dimensional evaluation of intra-and interfraction immobilization of lung and chest wall using active breathing control: a reproducibility study with breast cancer patients. *International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics*, 57(4), 968-978.
- [6] Stranzl, H., & Zurl, B. (2008). Postoperative irradiation of left-sided breast cancer patients and cardiac toxicity. *Strahlentherapie und Onkologie*, 184(7), 354-358.
- [7] Strender, L. E., Lindahl, J., & Larsson, L. E. (1986). Incidence of heart disease and functional significance of changes in the electrocardiogram 10 years after radiotherapy for breast cancer. *Cancer*, 57(5), 929-934.
- [8] Wong, J. W., Sharpe, M. B., Jaffray, D. A., Kini, V. R., Robertson, J. M., Stromberg, J. S., & Martinez, A. A. (1999). The use of active breathing control (ABC) to reduce margin for breathing motion. *International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics*, 44(4), 911-919.
- [9] McNair, H. A., Brock, J., Symonds-Taylor, J. R. N., Ashley, S., Eagle, S., Evans, P. M., ... & Brada, M. (2009). Feasibility of the use of the Active Breathing Coordinator™(ABC) in patients receiving radical radiotherapy for non-small cell lung cancer (NSCLC). *Radiotherapy and Oncology*, 93(3), 424-429.
- [10] Torshabi, A. E., Pella, A., Riboldi, M., & Baroni, G. (2010). Targeting accuracy in real-time tumor tracking via external surrogates: a comparative study. *Technology in cancer research & treatment*, 9(6), 551-561.
- [11] Torshabi, A. E., Riboldi, M., Fooladi, A. A. I., Mosalla, S. M. M., & Baroni, G. (2013). An adaptive fuzzy prediction model for real time tumor tracking in radiotherapy via external surrogates. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, 14(1), 102-114.
- [12] Murphy, M. J. (2004, January). Tracking moving organs in real time. In *Seminars in radiation oncology* (Vol. 14, No. 1, pp. 91-100). Elsevier.
- [13] BrainLab, <https://www.brainlab.com/en/>
- [14] Hoisak, J. D., Sixel, K. E., Tirona, R., Cheung, P. C., & Pignol, J. P. (2004). Correlation of lung tumor motion with external surrogate indicators of respiration. *International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics*, 60(4), 1298-1306.
- [15] Seppenwoolde, Y., Berbeco, R. I., Nishioka, S., Shirato, H., & Heijmen, B. (2007). Accuracy of tumor motion compensation algorithm from a robotic respiratory tracking system: a simulation study. *Medical physics*, 34(7), 2774-2784.

-
- [16] Balducci M., Cellini F, Cornacchione P., D'Angelillo R. M., Matteucci G. C., Pasini D., (2013). Elementi di Radioterapia Oncologica – Manuale per Tecnici di Radiologia Medica, Società Editrice Universo, Roma.
- [17] Herman, G. T. (2009). *Fundamentals of computerized tomography: image reconstruction from projections*. Springer Science & Business Media.
- [18] Ozhasoglu, C., & Murphy, M. J. (2002). Issues in respiratory motion compensation during external-beam radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics*, 52(5), 1389-1399.
- [19] S. Ahn, B. Yi, Y. Suh, J. Kim, S. Lee, S. Shin, S. Shin and E. Choi, A feasibility study on the prediction of tumor location in the lung from skin motion, *Br. J. Radiol.* 77(919), 588–596, 2004.
- [20] Shirato, H., Shimizu, S., Kunieda, T., Kitamura, K., van Herk, M., Kagei, K., ... & Tsuchiya, K. (2000). Physical aspects of a real-time tumor-tracking system for gated radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics*, 48(4), 1187-1195.
- [21] Murphy, M. J., Adler, J. R., Bodduluri, M., Dooley, J., Forster, K., Hai, J., ... & Poen, J. (2000). Image-guided radiosurgery for the spine and pancreas. *Computer Aided Surgery*, 5(4), 278-288.
- [22] Varian, <https://www.varian.com>
- [23] Langen, K. M., & Jones, D. T. L. (2001). Organ motion and its management. *International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics*, 50(1), 265-278.
- [24] Seco, J., Sharp, G. C., Wu, Z., Gierga, D., Buettner, F., & Paganetti, H. (2008). Dosimetric impact of motion in free-breathing and gated lung radiotherapy: A 4D Monte Carlo study of intrafraction and interfraction effects. *Medical physics*, 35(1), 356-366.
- [25] Ohara, K., Okumura, T., Akisada, M., Inada, T., Mori, T., Yokota, H., & Calaguas, M. J. (1989). Irradiation synchronized with respiration gate. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 17(4), 853-857.
- [26] Minohara, S., Kanai, T., Endo, M., Noda, K., & Kanazawa, M. (2000). Respiratory gated irradiation system for heavy-ion radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics*, 47(4), 1097-1103.
- [27] Ford, E. C., Mageras, G. S., Yorke, E., Rosenzweig, K. E., Wagman, R., & Ling, C. C. (2002). Evaluation of respiratory movement during gated radiotherapy using film and electronic portal imaging. *International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics*, 52(2), 522-531.
- [28] Wolthaus, J. W. H., Sonke, J. J., Van Herk, M., & Damen, E. M. F. (2008). Reconstruction of a time-averaged midposition CT scan for radiotherapy planning of lung cancer patients using deformable registration. *Medical physics*, 35(9), 3998-4011.
- [29] Keall, P. J., Starkschall, G., Shukla, H. E. E., Forster, K. M., Ortiz, V., Stevens, C. W., ... & Mohan, R. (2004). Acquiring 4D thoracic CT scans using a multislice helical method. *Physics in Medicine & Biology*, 49(10), 2053.
- [30] Keall, P. J., Mageras, G. S., Balter, J. M., Emery, R. S., Forster, K. M., Jiang, S. B., ... & Ramsey, C. R. (2006). The management of respiratory motion in radiation oncology report of AAPM Task Group 76. *Medical physics*, 33(10), 3874-3900.
-