



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

SCUOLA DI SPECIALIZZAZIONE IN FISICA MEDICA

STUDIO PRELIMINARE DI
FATTIBILITÀ PER TRATTAMENTI DI
RADIOCHIRURGIA TRAMITE
PROTONI PER L'ABLAZIONE
CARDIACA DELLA TACHICARDIA
VENTRICOLARE

Tesi di specialità di:
DOTT. GIUSEPPE RONCI

Relatore:
Prof.ssa Cristina Lenardi

MATRICOLA:
S63727

CORRELATORE:
DOTT.SSA STEFANIA COMI
DOTT.SSA FLORIANA PANSINI

ANNO ACCADEMICO 2021-2022

RINGRAZIAMENTI

Sono passati ormai otto anni da quando entrai per la prima volta all'interno di un dipartimento di fisica e da allora tante cose sono cambiate ma ciò che è cambiato di più sono io. Sicuramente potremmo discuterne se in peggio o in meglio ma qualcosa, in ogni caso, è cambiato. Invece una cosa non è mai cambiata in questi otto anni, la fiducia dei miei genitori in me.

Per questo motivo non potevo che iniziare questi ringraziamenti che con loro, poiché sono le persone che mi hanno permesso di studiare e fare ciò che mi piaceva, anche nei momenti più difficili, perché diciamo così, i momenti difficili arrivano.

Grazie mamma, grazie papà!

Un grazie va anche a mia nonna, poiché anche lei a modo suo ha contribuito a rendere tutto questo possibile.

Grazie nonna!

Ora arriva una delle parti più difficili, poiché dovrei cominciare a ringraziare tutte le persone che in questi anni sono entrate a far parte della mia cerchia di amicizie, ma poiché non è mio intendo dilungarmi troppo su questo, ho deciso che nominerò solamente alcune di esse!

Grazie Danilo, Matteo S., Altea, Luca P., Daniela S., Tiziano, Max, Micol, Gianca, Lo Zio, Giorgi, Vanessa, Matteo B., Luca T., Valentina (come disegni cuori tu nessuno mai)!

Alcune persone devo dire che volutamente sono state escluse da questa breve lista, ma non per ripicca ma per il semplice fatto che preferisco tenermele per me. Infine, non posso che ringraziare tutte le colleghe e colleghi, fisici e non, che mi hanno permesso di diventare un fisico medico tramite i loro insegnamenti.

Giuseppe

1

4

Sommario

SIGLE E ABBREVIAZIONI.....	8
INTRODUZIONE	9
1.1 Sviluppo della radioablazione cardiaca non invasiva.....	10
1.2 Terapia con protoni	10
1.3 Analisi del movimento	12
1.4 Scopo dello studio	14
MATERIALI E METODI	16
1.5 Proteus [®] ONE.....	16
1.6 Tomografia computerizzata (CT).....	17
1.7 Robustezza	19
1.8 Contouring.....	22
1.9 Pianificazione	23
1.9.1 Metodo 1.....	23
1.9.2 Metodo 2.....	25
1.10 Constraint	28
1.11 Valutazione della robustezza.....	29
1.11.1 Creazione di gruppi di scenari	31
1.12 Valutazione confronto piani	33
RISULTATI	36
1.13 Metodo 1	36
1.13.1 Paziente 2.....	40
1.13.2 Paziente 4.....	43
1.13.3 Paziente 5.....	46
1.13.4 BoxPlot	49
1.14 Metodo 1 confronto tra DVH.....	53
1.14.1 Paziente 4.....	53
1.14.2 Paziente 2.....	55
1.14.3 Paziente 5.....	57
1.15 Metodo 2	59

1.15.1 Paziente 4.....	61	
61		
1.15.2 Paziente 5.....	64	
1.15.3 Confronto grafico	67	
1.16 Metodo 2 confronto tra piani fotoni, protoni e protoni con movimentazione cardiaca		72
1.16.1 Paziente 4.....	72	
1.16.2 Paziente 5.....	73	
DISCUSSIONE	75	
1.16.3 Metodo 1 di ottimizzazione	75	
1.16.4 Metodo 2 di ottimizzazione	76	
1.16.5 “Robust evaluation”	79	
1.16.6 Valutazione piani protoni (con movimentazione cardiaca).....	81	
CONCLUSIONI.....	83	
BIBLIOGRAFIA.....	85	
APPENDICE	88	

SIGLE E ABBREVIAZIONI

TPS	Treatment Planning System
ROI	Region Of Interest
MC	Movimento Cardiaco
SOBP	Spread Out Bragg Peak
RBE	Relative biological effectiveness
GTV	Gross tumor volume
CTV	Clinical target volume
ITV	Internal target volume
PTV	Planning target volume

INTRODUZIONE

La tachicardia ventricolare (TV) è un disturbo del ritmo cardiaco (aritmia) causato da segnali elettrici anomali nelle camere inferiori del cuore (ventricoli). La TV è una causa importante di morti improvvise nel mondo.

Attualmente ci sono 3 opzioni di trattamento per la TV:

- Utilizzo di un defibrillatore cardiaco impiantabile (ICD),
- farmaci antiaritmici,
- ablazione con catetere.

Diversi pazienti richiedono un trattamento basato sulla combinazione di queste tecniche. L'ablazione con catetere viene utilizzata da più di 25 anni per trattare disturbi del ritmo cardiaco. L'ablazione per la tachicardia ventricolare tramite catetere è un procedimento medico che viene utilizzato per trattare le aritmie ventricolari, cioè i battiti cardiaci rapidi che originano nei ventricoli del cuore.

Nel trattamento della tachicardia ventricolare attraverso l'ablazione tramite catetere, il processo inizia con la preparazione del paziente, comprendente una valutazione dettagliata della sua storia clinica e degli esami diagnostici. Successivamente, il paziente viene sottoposto ad anestesia, che può variare da una sedazione leggera a un'anestesia generale, a seconda delle circostanze e della collaborazione del paziente. Un catetere viene quindi inserito attraverso una vena, di solito nell'area dell'inguine o del collo, e guidato fino al cuore. Una volta posizionato il catetere, l'elettrofisiologo esegue una mappatura per individuare il sito esatto dell'aritmia cardiaca. Successivamente, l'ablazione vera e propria viene effettuata applicando la radiofrequenza al tessuto cardiaco anomalo attraverso il catetere, distruggendo le cellule (per ipertermia) responsabili dell'aritmia ed interrompendo il circuito elettrico anormale.

Sebbene l'ablazione con catetere sia attualmente il trattamento di elezione per le aritmie ventricolari refrattarie ai farmaci nei pazienti con cardiopatia strutturale, non è curativa per molti pazienti (a causa di tessuti aritmogenici inaccessibili e/o impossibilità di fornire l'ablazione adeguata attraverso il miocardio ventricolare) ed è associata ad elevati rischi di complicanze procedurali e persino di morte.

1.1 Sviluppo della radioablazione cardiaca non invasiva

Per questi motivi, recentemente alcuni autori hanno iniziato a proporre una quarta modalità di trattamento per la TV, ovvero l'uso della radioterapia stereotassica corporea (SBRT) con mappatura esterna delle aritmie cardiache. Questo rappresenterebbe un approccio non invasivo, basato sulla somministrazione di dosi elevate a tessuti cardiaci selezionati.

La SBRT è una tecnica che somministra radiazioni ad alta dose in modo preciso a bersagli nel corpo minimizzando i danni ai tessuti sani adiacenti. Ovviamente, estendere l'uso della SBRT dalle applicazioni oncologiche a quelle cardiologiche potrebbe rappresentare una pietra miliare per una nuova era della radioterapia.

Data la criticità di irradiare un sotto volume del ventricolo con un protocollo ad alta dose singola (ad es. 25 Gy), sarebbe molto apprezzata ogni tecnica che possa ridurre significativamente la dose ai tessuti sani rimanenti del cuore. L'interesse per le tecniche ablative minimamente invasive o non invasive che siano altrettanto efficaci rispetto alle terapie convenzionali è in costante crescita e attualmente sono in corso cinque studi clinici riguardanti la radioterapia stereotassica per il trattamento delle aritmie ventricolari:

- CyberHeart's Cardiac Arrhythmia Ablation Treatment: Patients with Refractory Ventricular Tachycardia/Fibrillation [1]
- Phase I/II Study of EP-guided Noninvasive Cardiac Radioablation for Treatment of Ventricular Tachycardia [2]
- Non-invasive Ablation of Ventricular Tachycardia [3]
- Stereotactic Ablative Radiotherapy for Refractory Ventricular Tachycardia [4]
- STRA-MI-VT (STereotactic RadioAblation by Multimodal Imaging for Ventricular Tachycardia): rationale and design of an Italian experimental prospective study [5]

1.2 Terapia con protoni

Le modalità di radioterapia in uso clinico includono sia i fotoni che le particelle cariche. Rispetto alla radioterapia basata sui fotoni, i fasci di particelle offrono proprietà fisiche uniche: una dose di ingresso minima, l'assenza di dose di uscita e una rapida caduta laterale che portano a dosi ridotte nei tessuti sani e negli organi a rischio adiacenti al volume bersaglio (Figura 1).

Sulla base di queste considerazioni, è possibile identificare la terapia con particelle cariche come una modalità competitiva per la radioterapia ablativa cardiaca: i volumi ventricolari da trattare sono infatti considerevoli rispetto al volume del cuore (ad es. intorno ai 100 cc) ottenendo così un possibile vantaggio dosimetrico sugli OAR rispetto ai piani fotoni SBRT. Per questi motivi, negli ultimi anni sono stati condotti alcuni studi [6], anche su modelli animali [7] al fine di esplorare la possibilità di trattare l'aritmia cardiaca con fasci di protoni.

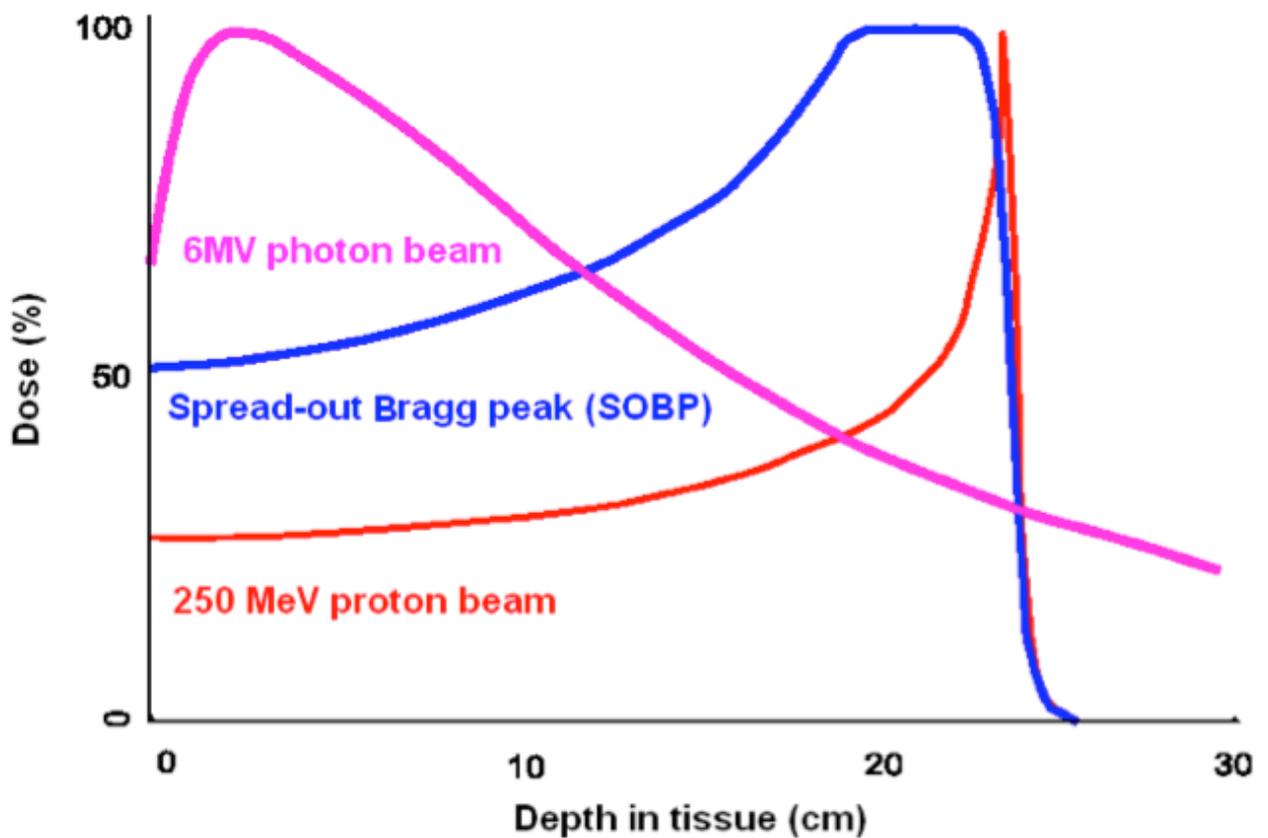


Figura 1 Differenza della percentage depth dose (PDD) per fotoni e protoni.

1.3 Analisi del movimento

Nonostante siano stati sviluppati numerosi metodi per gestire il movimento respiratorio nella SBRT, la complessa combinazione tra movimento del bersaglio dovuto al respiro e movimento cardiaco, introduce una nuova ed incerta sfida nel trattamento della TV.

Ci sono diversi metodi possibili per gestire un bersaglio mobile nella radioablazione cardiaca.

Un approccio comune è quello di considerare solamente il movimento respiratorio tramite una 4DCT (10 fasi) e quindi delineare un ITV (Internal Target Volume) dato dall'involuppo dei GTV contornati nelle varie fasi respiratorie della 4DCT, ed infine definire un PTV dato dall'espansione del ITV. Per questa tipologia di trattamento tramite l'acronimo GTV si intende la porzione di cuore da ablate individuata tramite gli esami radiologici.

In questa tecnica, viene determinata e trattata l'intera area di movimento della lesione, ed inoltre il paziente può o meno essere sottoposto a compressione addominale in modo da ridurre il movimento del target dovuto alla respirazione. L'approccio ITV ha vantaggi in termini di semplicità del trattamento, ma comporta anche una maggiore dose al tessuto sano.

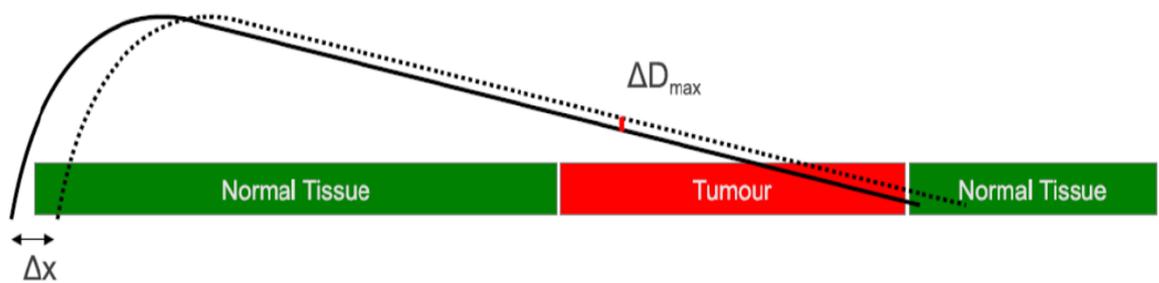
Il trattamento tramite particelle cariche invece introduce una problematica in più rispetto alla radioterapia convenzionale, cioè l'incertezza di range.

Infatti come è possibile notare in Figura 2, se si considerano le incertezze di range, legate alla CT di simulazione, esse hanno un impatto minore sulla PDD nel caso dei fotoni, mentre nel caso delle particelle cariche, tali incertezze, possono causare una variazione anche significativa della posizione finale del picco di Bragg, portando quindi ad una deposizione delle alte dosi al di fuori del target di trattamento e ad un sottodosaggio del tumore stesso oppure al caso apposto, ovvero sovradosaggi all'interno del target.

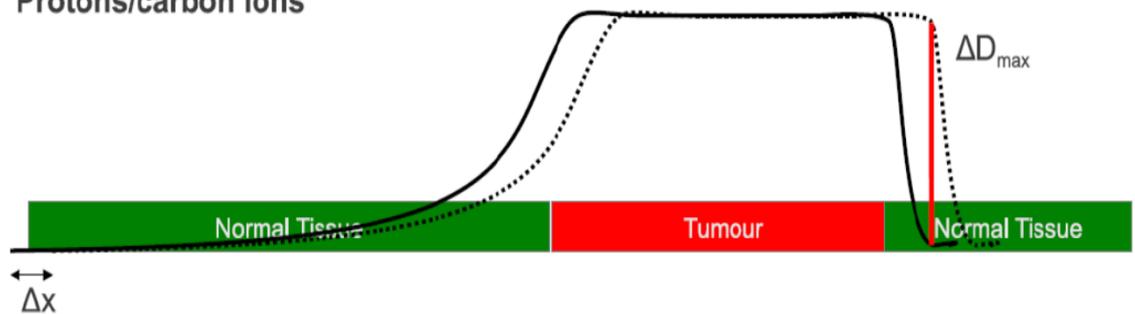
Inoltre nel caso in cui si volesse trattare questa tipologia di lesioni tramite l'utilizzo dei protoni l'approccio basato sull'ITV sicuramente non è dei migliori, poiché oltre al movimento respiratorio andrebbe studiato e poi successivamente implementato anche quello cardiaco se necessario.

Additional problem: Range uncertainty

MV photons



Protons/carbon ions



Small uncertainties in density may result in larger dose uncertainties as compared to MV photons

Figura 2 Incertezza di range per la proton terapia.

1.4 Scopo dello studio

In questo lavoro di tesi è presentato uno studio preliminare per valutare la fattibilità di piani trattamento SBRT con fasci di protoni per il trattamento della VT, confrontando i risultati ottenuti con piani di trattamento fotoni, così da poter valutare possibili vantaggi sia in termini di copertura del target che risparmio degli organi sani.

All'Istituto Europeo di Oncologia nel 2019 è stato attivato il trial clinico STRA-MI-VT [5], nel quale vengono arruolati pazienti con la VT non trattabili attraverso i metodi standard e che quindi vengono sottoposti ad un trattamento radioterapico con fotoni. Il suddetto trial prevede l'erogazione di 25 Gy in seduta singola tramite tecnica Volumetric modulated arc therapy (VMAT), con fasci di fotoni da 6 MV emesso dall'acceleratore lineare Trilogy (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA).

Per questo studio sono state selezionate le immagini CT di 7 pazienti arruolati nel trail STAMI-MI-VT, e già trattati tramite fotoni, per lo studio dei piani di trattamento con protoni, tra questi 7, sono state scelte le immagini CT di 2 pazienti per i quali è stato studiato anche il movimento cardiaco, che è stato considerato in fase di ottimizzazione del piano di cura.

MATERIALI E METODI

In questo paragrafo analizzeremo le caratteristiche fondamentali del sincro-ciclotrone, la tecnologia della tomografia computerizzata (CT) utilizzata e l'applicazione dell'approccio robusto nell'ottimizzazione dei piani di cura con protoni.

Tutte le considerazioni e dati esposti in questo elaborato sono stati ottenuti utilizzando il TPS Raystation (v. 12°- RaySearch) in cui è stata modellizzata una macchina demo del proteusONE, in quanto quest'ultima verrà commissionata presso l'IEO, solo alla fine del 2023.

1.5 Proteus[®]ONE

Il Proteus[®]ONE [8] (IBA) (Figura 3) è dotato di un sincro-ciclotrone superconduttore con diametro di 2,5 m, di un gantry compatto con possibilità di rotazione di 220°, un nozzle per l'uscita del fascio, una CBCT integrata, due tubi a RX per immagini oblique ed un lettino robotico a 6 gradi di libertà. La scansione dinamica continua del fascio di protoni generato dal ciclotrone, unita alla rapida selezione dell'energia del fascio, permettono di trattare volumi bersaglio tridimensionali. La deposizione di dose alle diverse profondità di trattamento viene ottenuta mediante l'aggiustamento dell'energia del fascio tramite un degrader ed un sistema di selezione dell'energia (ESS) posizionati tra il ciclotrone ed il nozzle. Per ogni layer il fascio viene direzionato tramite dei magneti di scansione lungo le direzioni x e y, ottenendo una dimensione massima del campo di irraggiamento di 20 × 24 cm all'isocentro.

Il sincro-ciclotrone accelera protoni ad una energia di 230 MeV (profondità 32.95 g/cm² in acqua) e il degrader le può rallentare fino all'energia di 70 MeV (4.1 g/cm² in acqua).

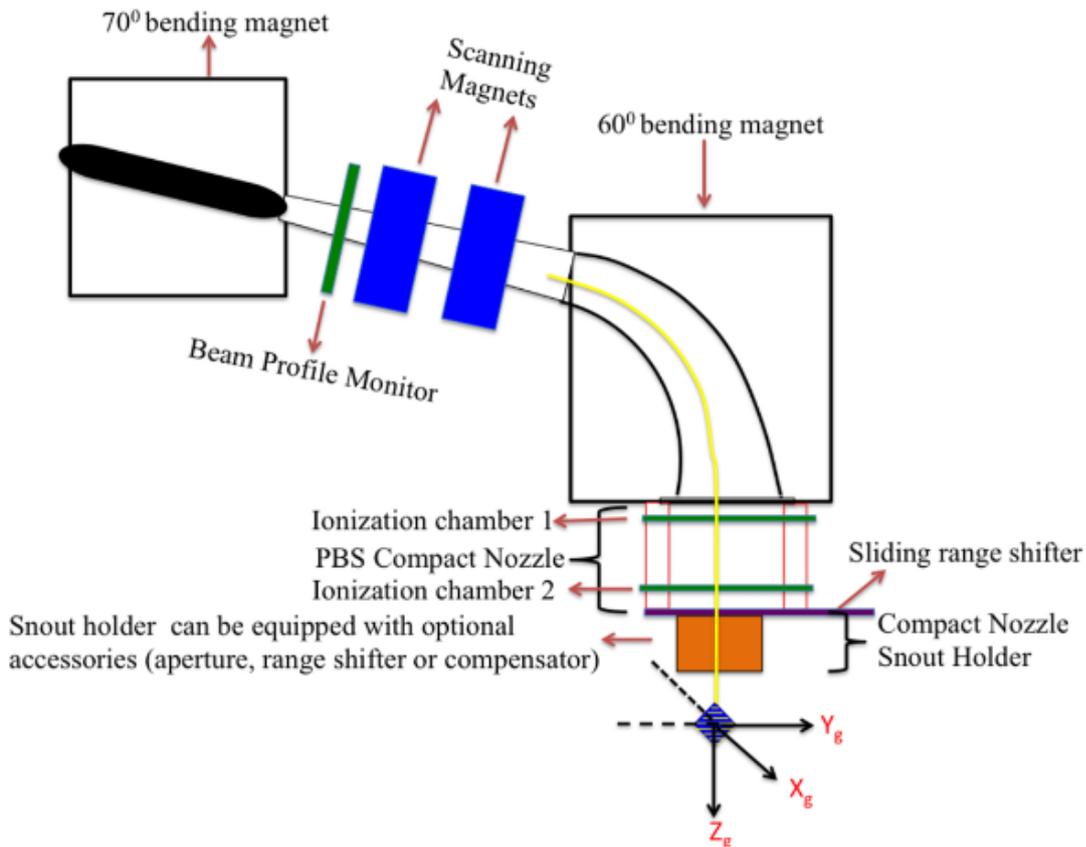


Figura 3 Rappresentazione schematica del sistema di delivery del Proteus[®]One

1.6 Tomografia computerizzata (CT)

Per l'acquisizione delle immagini dei pazienti sono state utilizzate due differenti macchine CT:

- GE Revolution 256 (GE Medical System)
- GE Optima 580 (GE Medical System)

La prima per ottenere immagini specifiche delle varie fasi cardiache (4 fasi comprendenti sistole e diastole), la seconda per ottenere sia la CT di pianificazione che la 4DCT respiratoria (10 fasi).

La CT cardiaca è eseguita utilizzando una scansione con copertura dell'intero cuore con i seguenti parametri:

- configurazione delle fette $256 \times 0,625$ mm
- tempo di rotazione della gantry 280 ms
- sincronizzazione prospettica tramite elettrocardiogramma (ECG).

Le immagini CT delle varie fasi cardiache sono state ottenute, dopo aver somministrato il mezzo di contrasto (Iomeron 400 mg/mL, Bracco), facendo trattenere il respiro al paziente (breath-hold) ed eseguendo un gating tramite ECG (fase R-R del ciclo cardiaco).

Per quanto riguarda invece la 4DCT respiratoria si è utilizzato il sistema di Gestione della Posizione in Tempo Reale (RPM) (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA) per acquisire le tracce respiratorie dei pazienti. Il sistema RPM è composto da una scatola di marcatori a riflessione infrarossa posizionata sulla parete toracica del paziente vicino al processo xifoideo e da una telecamera a dispositivo a carica accoppiata (CCD) che traccia il movimento verticale del marcatore a una frequenza di 30 fotogrammi al secondo. La raccolta e la visualizzazione dei dati sono gestite da un'apposita applicazione software installata nel sistema. A posteriori il software divide il ciclo respiratorio in 10 fasi (Figura 4) che danno origine alle immagini CT respiratorie utili alla definizione del movimento del target.

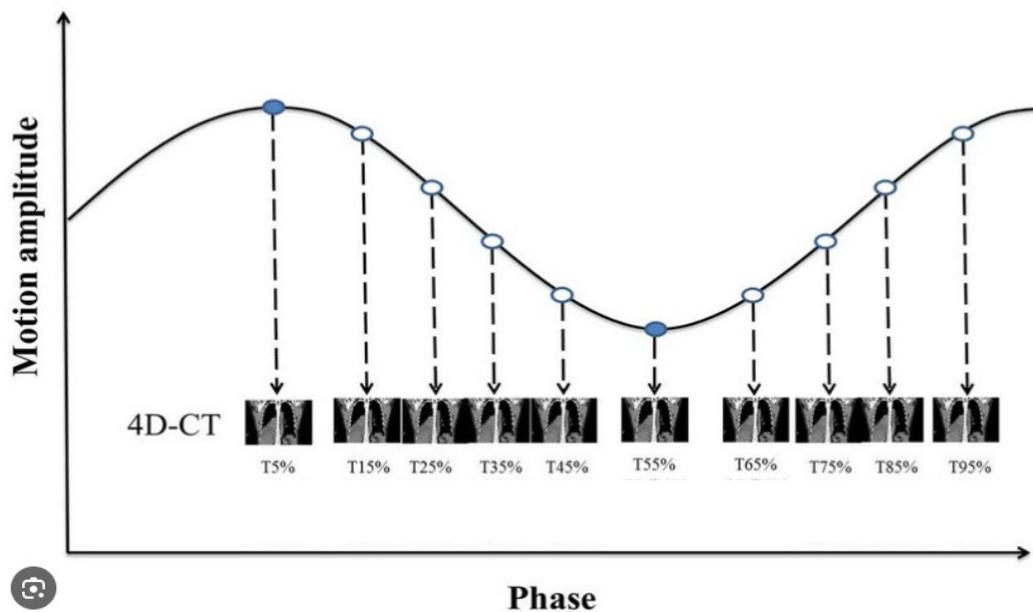


Figura 4 Suddivisione del ciclo respiratorio nelle 10 fasi tramite 4DCT [9].

1.7 Robustezza

RayStation implementa un metodo di ottimizzazione robusto [10] [11] che considera esplicitamente gli effetti di possibili errori; inoltre il TPS può simulare errori di posizionamento (set-up) e di densità, oltre alla possibilità di poter utilizzare immagini multiple nell'ottimizzazione così da considerare il movimento degli organi.

L'errore di densità è correlato all'incertezze presenti nella curva di calibrazione della TC (HU vs densità del mezzo) utilizzata dal TPS per calcolare lo stopping power (Equazione 1) della particella nel mezzo considerato.

$$-\frac{dE}{dx} = \frac{4\pi e^4 z^2 N Z}{(4\pi\epsilon_0)^2 M_e v^2} \left[\ln\left(\frac{2M_e v^2}{I}\right) - \ln(1 - \beta^2) - \beta^2 \right]$$

Equazione 1 Formula dello stopping power, dove “z” indica il numero atomico della particella, “v” la velocità della particella e “Z” il numero atomico del mezzo attraversato.

Durante l'ottimizzazione il sistema cerca di ottenere un piano di cura che sia robusto rispetto a questi effetti. La base di questo metodo è l'ottimizzazione “minimax” [12], in cui le funzioni di ottimizzazione selezionate per essere robuste sono considerate nello scenario peggiore (Figura 5). Lo scenario peggiore consiste nell'utilizzo dell'incertezza massima inserita. Se sono selezionate diverse funzioni per essere robuste, nel caso peggiore viene considerata la loro somma pesata. L'ottimizzazione minimax di n funzioni f_1, \dots, f_n che devono essere tutte robuste nei diversi scenari enumerati dal set S, e che hanno pesi di importanza non negativi w_1, \dots, w_n , può essere formulata come un problema di ottimizzazione nella forma:

$$\min_{x \in X} \max_{s \in S} \sum_{i=1}^n w_i f_i(d(x; s)),$$

Equazione 2 ottimizzazione robusta [10].

dove x è l'insieme delle variabili (ad esempio, posizioni delle lamelle MLC, pesi dei segmenti per IMRT o pesi degli spot per IMPT) e $d(x;s)$ è la distribuzione di dose come funzione delle variabili x e dello scenario s . È inoltre possibile aggiungere all'obiettivo, funzioni che considerano solo la dose nel caso nominale. Inoltre, vincoli nominali e robusti possono essere utilizzati in combinazione con la formulazione (1).

Ogni scenario determina una combinazione specifica di un errore di posizionamento, un errore di range e un'immagine del paziente. Le incertezze di posizionamento sono considerate attraverso uno spostamento dell'isocentro dei fasci, l'incertezza di range è valutata in percentuale e l'incertezza di movimento degli organi è valutata tramite l'inclusione di multiple immagini CT, come mostrato nella Figura 5.

L'incertezza di posizionamento può essere:

- la stessa per tutti i fasci,
- influenzare in modo indipendente i fasci con diversi isocentri
- influenzare in modo indipendente ogni fascio.

L'inclusione di multipli set di immagini CT nel processo di ottimizzazione robusta è utile nelle situazioni in cui vi sia un significativo movimento degli organi interni, ad esempio nel torace durante la respirazione libera, in cui l'ottimizzazione robusta sul CTV può essere utilizzata al posto di un ITV. I dati dell'immagine possono provenire da qualsiasi fonte, come un 4D-CT o dalla simulazione del movimento degli organi eseguita nel modulo di registrazione deformabile di RayStation.

Robustness settings

Patient position uncertainty

Systematic

Use isotropic uncertainty

Position uncertainty setting ⓘ

Universal
 Independent beams
 Independent isocenters

Organ motion uncertainty

Systematic

Image sets

- Simulated organ motion 1
 - Def CT: Cuore (R-L: 0.40, I-S: 0.00, P-A: 0.00)
 - Def CT: Cuore (R-L: -0.40, I-S: 0.00, P-A: 0.00)
 - Def CT: Cuore (R-L: 0.00, I-S: 0.00, P-A: -0.40)
 - Def CT: Cuore (R-L: 0.00, I-S: 0.00, P-A: 0.40)
 - Def CT: Cuore (R-L: 0.00, I-S: 0.40, P-A: 0.00)
 - Def CT: Cuore (R-L: 0.00, I-S: -0.40, P-A: 0.00)
- 4D
 - CT: CT 1 [27 Oct 2020, 12:30:03 (hr:min:sec)]
 - CT: CT 2 [27 Oct 2020, 12:32:20 (hr:min:sec)]
 - CT: CT 3 [27 Oct 2020, 12:32:20 (hr:min:sec)]
 - CT: CT 5 [27 Oct 2020, 12:32:20 (hr:min:sec)]
 - CT: CT 4 [27 Oct 2020, 12:32:20 (hr:min:sec)]
 - CT: CT 6 [27 Oct 2020, 12:32:20 (hr:min:sec)]
 - CT: CT 7 [27 Oct 2020, 12:32:20 (hr:min:sec)]
 - CT: CT 8 [27 Oct 2020, 12:32:20 (hr:min:sec)]
 - CT: CT 10 [27 Oct 2020, 18:42:09 (hr:min:sec)]
 - CT: CT 9 [27 Oct 2020, 12:32:20 (hr:min:sec)]
 - CT: CT 11 [16 Oct 2020, 09:25:32 (hr:min:sec)]
 - CT: CT 13 [16 Oct 2020, 09:25:32 (hr:min:sec)]
 - CT: CT 14 [16 Oct 2020, 09:25:32 (hr:min:sec)]
 - CT: CT 15 [16 Oct 2020, 09:25:32 (hr:min:sec)]
 - CT: CT 16 [16 Oct 2020, 09:25:32 (hr:min:sec)]

Select all Select none

Patient shifts [cm]:

R-L	I-S	P-A
0.00	0.00	0.00
0.50	0.00	0.00
-0.50	0.00	0.00
0.00	0.00	-0.50
0.00	0.00	0.50
0.00	0.50	0.00
0.00	-0.50	0.00

Density uncertainty [%]:

Density shifts [%]:

*The density uncertainty is modeled by scaling the mass density of the patient.
The density uncertainty is universal for all beams.*

Total number of scenarios: 315 Compute accurate scenario doses ⓘ

Number of optimization dose computations: 315

Figura 5 Finestra ottimizzazione robusta

1.8 Contouring

Le informazioni ottenute mediante la CT di simulazione, la 4DCT respiratoria e le CT cardiache sono state utilizzate nella seguente maniera per il trattamento eseguito mediante l'utilizzo di fotoni:

1. Sulla CT in free-breathing e sulla 4DCT respiratoria è stato delineato il target clinico (CTV).
2. Sulla CT in free-breathing sono stati delineati tutti gli OAR circostanti il target, compreso il ICD (defibrillatore cardiaco impiantabile). I CTV disegnati su tutte le CT delle varie fasi respiratorie sono stati successivamente trasportati sulla CT in free-breathing ed un volume bersaglio interno (ITV) è stato quindi definito come l'unione dei CTV provenienti dalla 4DCT respiratoria, tenendo quindi conto del movimento respiratorio del bersaglio.
3. Partendo dall'ITV è stato creato un volume bersaglio di pianificazione (PTV), espandendo l'ITV nelle tre dimensioni di 0.3 mm. Questo margine tiene conto di eventuali incertezze residue legate al posizionamento del paziente, ai movimenti indesiderati ed all'erogazione della dose.

Per quanto riguarda invece la pianificazione tramite protoni si sono dovute eseguire delle accortezze in più per quanto riguarda il movimento cardiaco. Infatti si è scelto di contornare il CTV ed il cuore (nella sua totalità) oltre che sulle 10 fasi respiratorie anche sulle varie fasi cardiache, cosa che sarà utile nella pianificazione come sarà possibile vedere nel paragrafo successivo.

1.9 Pianificazione

In questo paragrafo vengono riportati due approcci di pianificazione con protoni, il primo più simile al procedimento utilizzato nella pianificazione con fasci di fotoni, il secondo invece che tiene in considerazione anche del movimento cardiaco intra-frazione.

In tutti e due i metodi, poiché si è utilizzata un'ottimizzazione robusta, il target del trattamento non risulta più essere il PTV come per i fotoni ma il CTV.

Per quanto riguarda i piani fotoni, che sono già stati erogati sui pazienti, si è proceduto attraverso la classica ottimizzazione su PTV senza eseguire una ottimizzazione robusta.

Inoltre per gli artefatti presenti nelle CT si è scelto di bloccare il passaggio del fascio in quelle zone.

1.9.1 Metodo 1

Per la pianificazione con protoni, si è scelto di utilizzare come CT la stessa utilizzata per i piani fotoni ovvero la CT acquisita in free-breathing (FB), in modo da poter meglio confrontare i piani di trattamento ottenuti con le due metodiche.

Successivamente sono state scelte le angolazioni dei campi (2 o 3 campi) (Figura 6). Questa scelta non è stata unica per tutti i piani, ma paziente dipendente in funzione di diversi fattori quali la presenza di artefatti nella CT, organi a rischio nelle vicinanze del target, ecc.

Definita la fase di plan design si passa all'ottimizzazione dove è possibile impostare i parametri utili per questa tipologia di trattamento:

- Algoritmo di ottimizzazione e calcolo della dose
- Ions/spot
- Incertezza nel calcolo della dose
- Robustezza
- Obiettivi di dose
- Energy Layer spacing
- Spot spacing
- OAR range margin

In Figura 7 è possibile osservare alcuni dei parametri sopracitati scelti per l'ottimizzazione.

Per quanto riguarda l'ottimizzazione per questo primo metodo (Figura 5) è stato scelto:

- Incertezza di setup: 0.3 cm (isotropa)
- Incertezza di densità: 3.5 %

- Incertezze di movimento d'organi: 4DCT respiratorie

L'incertezza di setup è stata scelta di 0.3 cm considerando l'esperienza pregressa nel campo della radioterapia convenzionale poiché, come già detto in precedenza, al momento attuale la macchina non è stata commissionata e quindi non è possibile fare uno studio sulle incertezze di setup legate ai sistemi di immobilizzazione e di imaging in uso in protonterapia.

Per quanto riguarda invece l'incertezza di densità si è voluti essere conservativi e si è fatto riferimento alla letteratura [12] nella scelta del valore di 3.5%.

L'ottimizzazione robusta è stata eseguita su tutte e 10 le fasi respiratorie a disposizione.

L'algoritmo scelto per il calcolo della dose è il Monte Carlo (MTC), poiché è quello che ci permette di avere il risultato più veritiero. L'incertezza, legata al calcolo tramite MTC, è stata scelta pari a 0.5%, poiché è un buon compromesso tra accuratezza e velocità di calcolo.

Avviata l'ottimizzazione, il TPS per le prime 20 iterazioni sceglie come posizionare gli spot secondo i criteri di MU minima e massima impostati dall'utente, mentre nelle iterazioni successive modifica i pesi di ogni spot per poter raggiungere gli obiettivi di dose prefissati.

No.	Name	Description	Isocenter [cm]			Snout Name	Position [cm]	Air gap [cm]		Gantry [deg]	Couch [deg]	Range shifter	Range modulator	
			Name	R-L	I-S			P-A	Min					CAX
1-0			● protoni+5m cuo_1_2	6.65	1.15	5.62	Snout40	18.69	5.00	6.24	0.0	0.0	(None)	0
2-90			● protoni+5m cuo_1_2	6.65	1.15	5.62	Snout40	20.59	5.00	8.88	90.0	0.0	(None)	0
3-180			● protoni+5m cuo_1_2	6.65	1.15	5.62	Snout40	18.00	5.91	6.05	180.0	0.0	(None)	0

Figura 6 Impostazione campi di trattamento

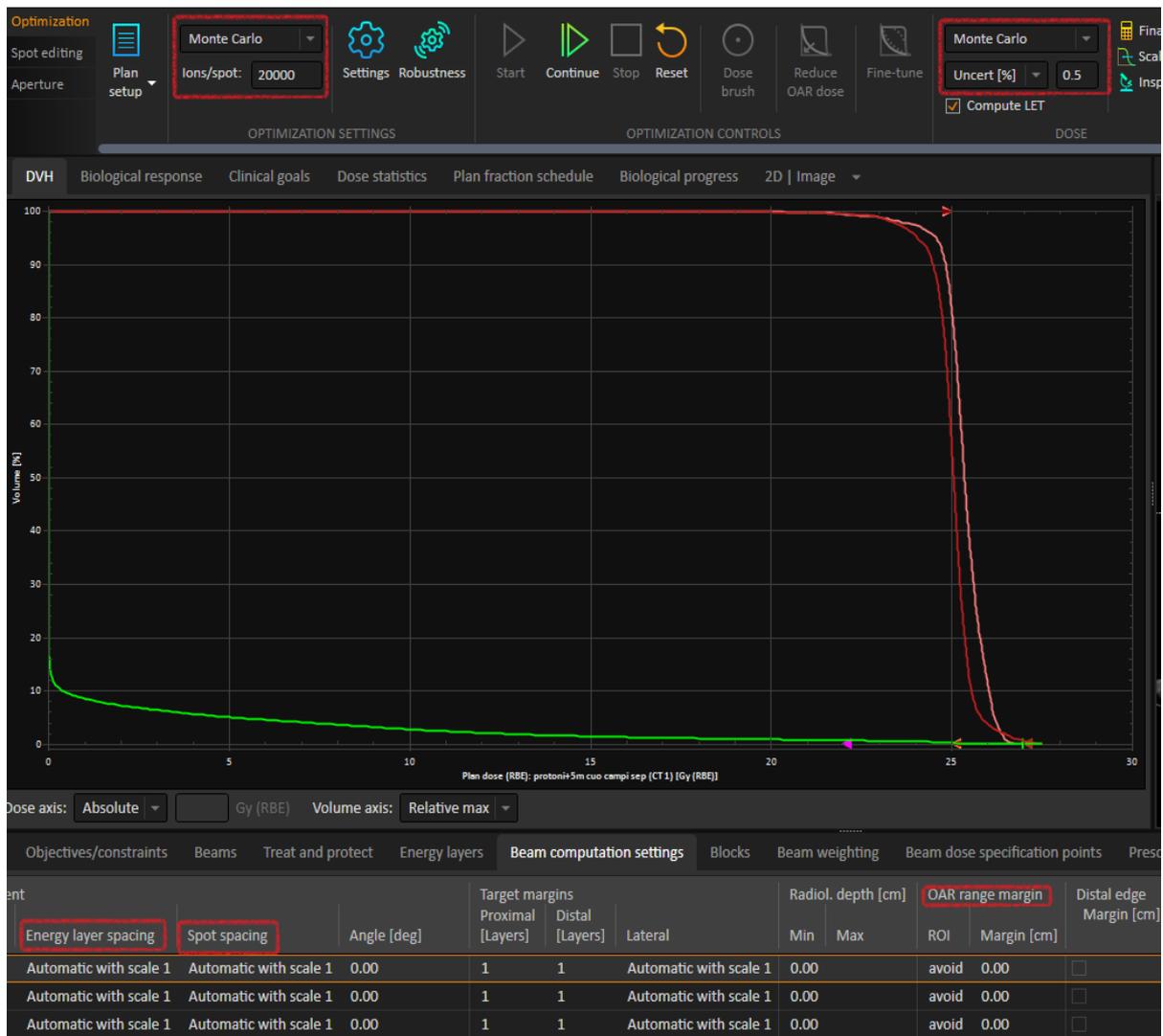


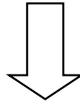
Figura 7 Impostazione parametri ottimizzazione

1.9.2 Metodo 2

In questo secondo metodo si è voluto porre particolare attenzione al movimento cardiaco presente durante il trattamento.

Poiché al momento non è stata commercializzata nessuna tecnologia in grado di poter eseguire un trattamento radioterapico con gating cardiaco che permetta di seguire la movimentazione del cuore (e quindi della lesione) in tempo reale, la miglior soluzione ipotizzata è stata quella di ottenere la massima e minima espansione del cuore tramite lo studio delle 4DCT cardiache nel seguente modo:

Contouring del cuore (ROI cuore) su tutte le fasi cardiache.



Script che analizza le varie ROI e restituisce l'espansione massima del cuore registrata lungo i tre assi cartesiani.

```
Script information
Selected script: Z:\111FSA_RADIO TERAPIA\12PERSONALI\Giuseppe_Ronci\Tesi\ Python interpreter:
Script content Execution details
1 from connect import *
2
3 case = get_current("Case")
4
5 reference_roi = "CuoreEsp"
6 img = "CT_11"
7 rois = ["CuoreEsp (14)"]
8
9 results = {}
10
11
12 for roi in rois:
13     structureSet=case.PatientModel.StructureSets[img]
14     measures = structureSet.ComparisonOfRoiGeometries(RoiA = reference_roi, RoiB = roi, ComputeDistanceToAgreementMeasures= True)
15     key = "{0};{1}".format(reference_roi,roi)
16     lMaxDTA = "{0:.3F}".format(measures["MaxDistanceToAgreement"]*10) #mm
17     results[key] = lMaxDTA
18
19 for k, v in results.items():
20     print(k,v)
```

Figura 8 Script per la determinazione dell'espansione del cuore

Una volta ottenuto il valore di espansione massimo cardiaco esso viene utilizzato in due modi:

- Cambiare l'incertezza di set-up
- Creare un set di CT che simulino la movimentazione di un organo

Questa ultima opzione è possibile tramite un applicativo di Raystation chiamato "Simulated Organ Motion" (Figura 9), dove è possibile selezionare:

- CT sorgente
- ROI di cui considerare il movimento
- Scelta dell'incertezza di movimento

- ROI da lasciare fisse e non deformare

In questo modo vengono generate un set di CT deformate per la struttura scelta, le quali possono essere usate, in aggiunta alla 10 CT della fase respiratoria, nel processo di ottimizzazione robusta come mostrato in Figura 5.

Va sottolineato come in questo secondo metodo è stato assunto il fatto che movimento del CTV sia identico al movimento del muscolo cardiaco nella sua totalità, cosa non vera poiché il cuore non si espande/contrae in maniera isotropa, però andando a considerare solamente il suo valore massimo di espansione e contrazione ci si ritrova sicuramente in una situazione più che conservativa.

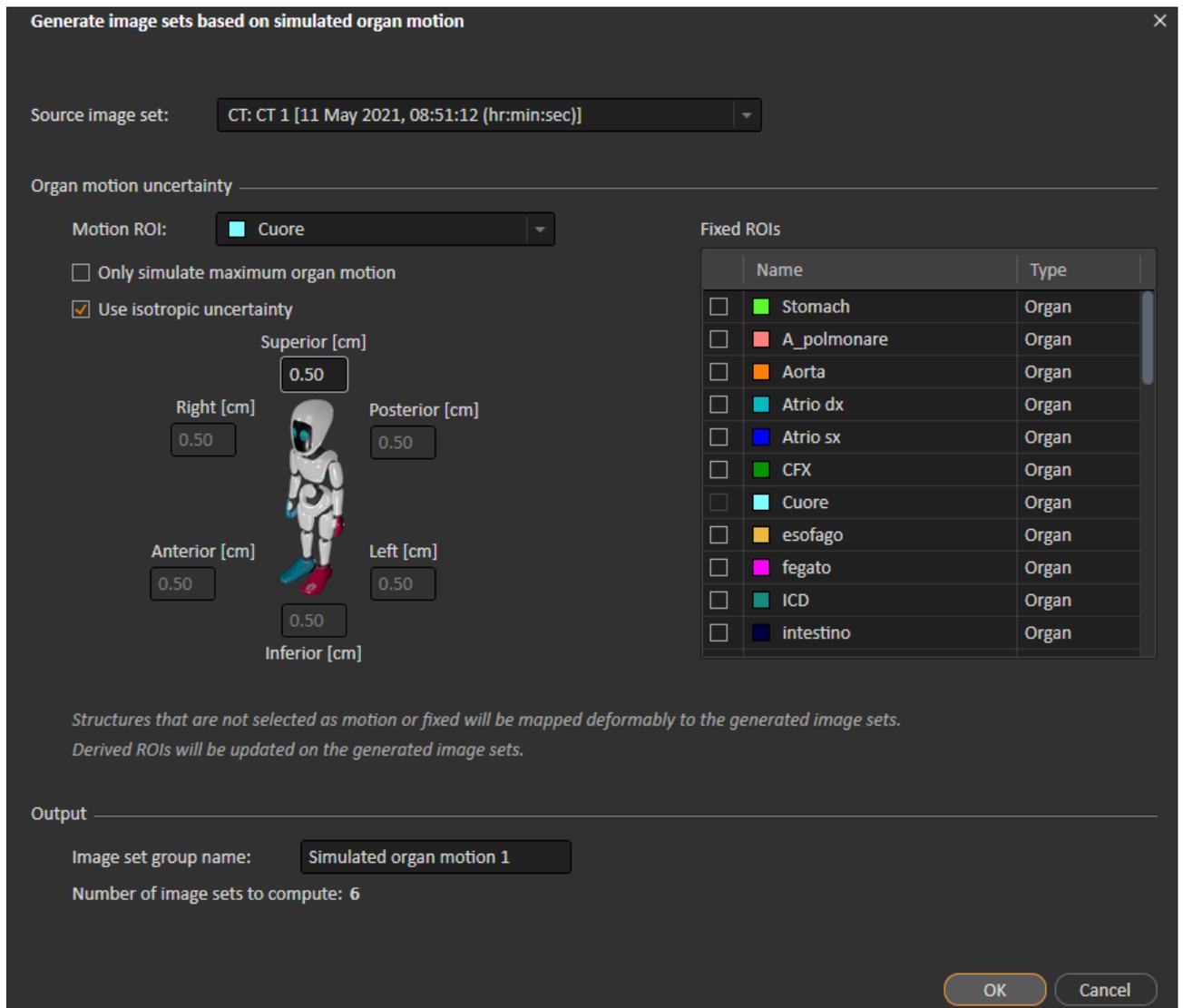


Figura 9 Generazione di immagini CT per movimentazione d'organi

1.10 Constraint

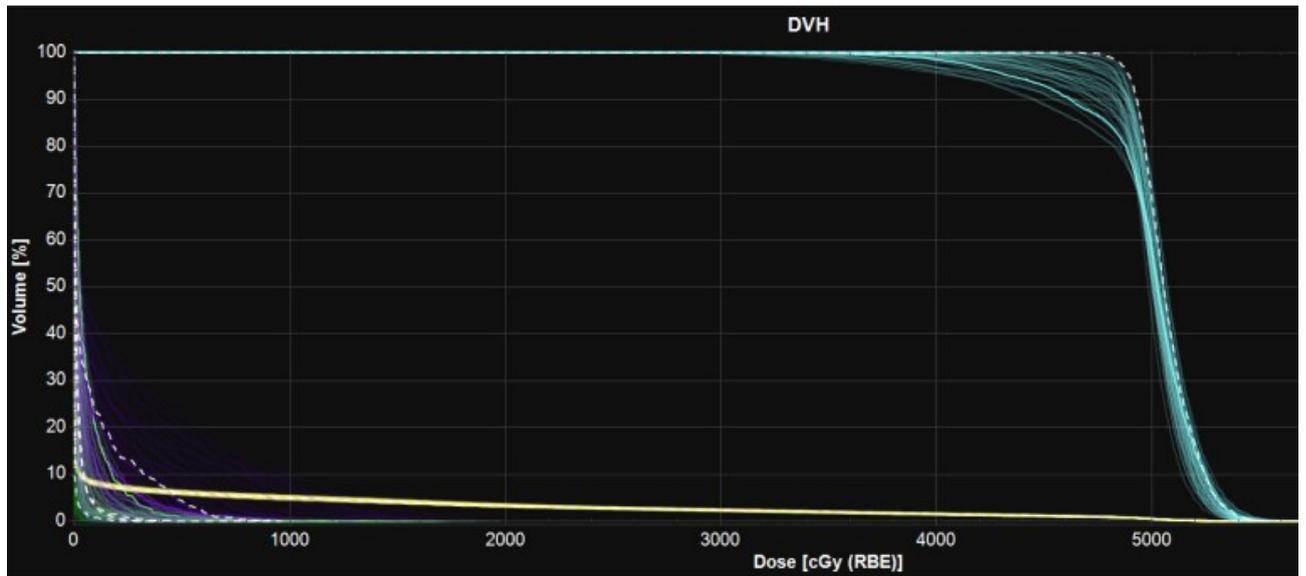
Per quanto riguarda la scelta dei constraint da rispettare per la pianificazione con protoni si è scelto di utilizzare gli stessi utilizzati con la pianificazione con fotoni, infatti per quanto riguarda i constraint su tutti gli OAR che non siano cardiaci si è fatto riferimento al trial STRA-MI-VT ([5]) mentre per le sottostutture cardiache si è fatto riferimento al lavoro di Knutson et al. ([13]).

1.11 Valutazione della robustezza

Il modulo di valutazione robusta in RayStation permette di valutare contemporaneamente tutti gli scenari selezionati. Ciò può essere realizzato mediante l'uso di istogrammi dose-volume (DVH), degli obiettivi clinici e della visualizzazione delle distribuzioni di dose dei vari scenari considerati.

Nel processo di pianificazione del trattamento per valutare la qualità del piano di trattamento vengono comunemente utilizzati i DVH. Quando si valuta il piano in termini di robustezza, possono verificarsi molti scenari di perturbazione diversi ed è quindi interessante esaminare tutti i DVH dei diversi scenari. Nel cluster di DVH del modulo di valutazione robusta, vengono visualizzati i DVH di tutti gli scenari, così come quello del piano nominale, nello stesso grafico. Ciò consente di ottenere facilmente una panoramica di tutti gli scenari contemporaneamente: se tutti i DVH degli scenari sono simili al DVH nominale (Figura 11), il piano è robusto rispetto ai parametri valutati. D'altra parte, se si osservano grandi deviazioni con, ad esempio, cold ed hot spot in molti degli scenari valutati (Figura 10), il piano non è robusto.

Oltre alla visualizzazione tramite DVH è possibile valutare la robustezza dei vari constraint tramite i clinical goal come mostrato in Figura 10. Poiché non esiste un criterio di robustezza assoluto, ed ogni paziente è diverso da un altro, è fondamentale la collaborazione tra fisico medico e medico radioterapista per il raggiungimento del miglior risultato possibile.



Priority	ROI/POI	Clinical goal	Passed	Current scenario	Worst scenario	Nominal result
1	CTV	At least 98.00 % volume at 4750 cGy (RBE) dose	14 %	86.61 %	82.39 %	99.72 %
2	CTV	At most 2.00 % volume at 5420 cGy (RBE) dose	100 %	0.67 %	1.94 %	0.89 %
3	esophagus	At most 100 cGy (RBE) dose at 10.00 % volume	76 %	179 cGy (RBE)	228 cGy (RBE)	47 cGy (RBE)
3	Right Lung	At most 15.00 % volume at 2500 cGy (RBE) dose	71 %	12.99 %	16.65 %	14.57 %
4	CTV	At least 98.00 % volume at 4400 cGy (RBE) dose	43 %	94.43 %	90.61 %	100.00 %

Figura 10 Esempio piano non robusto

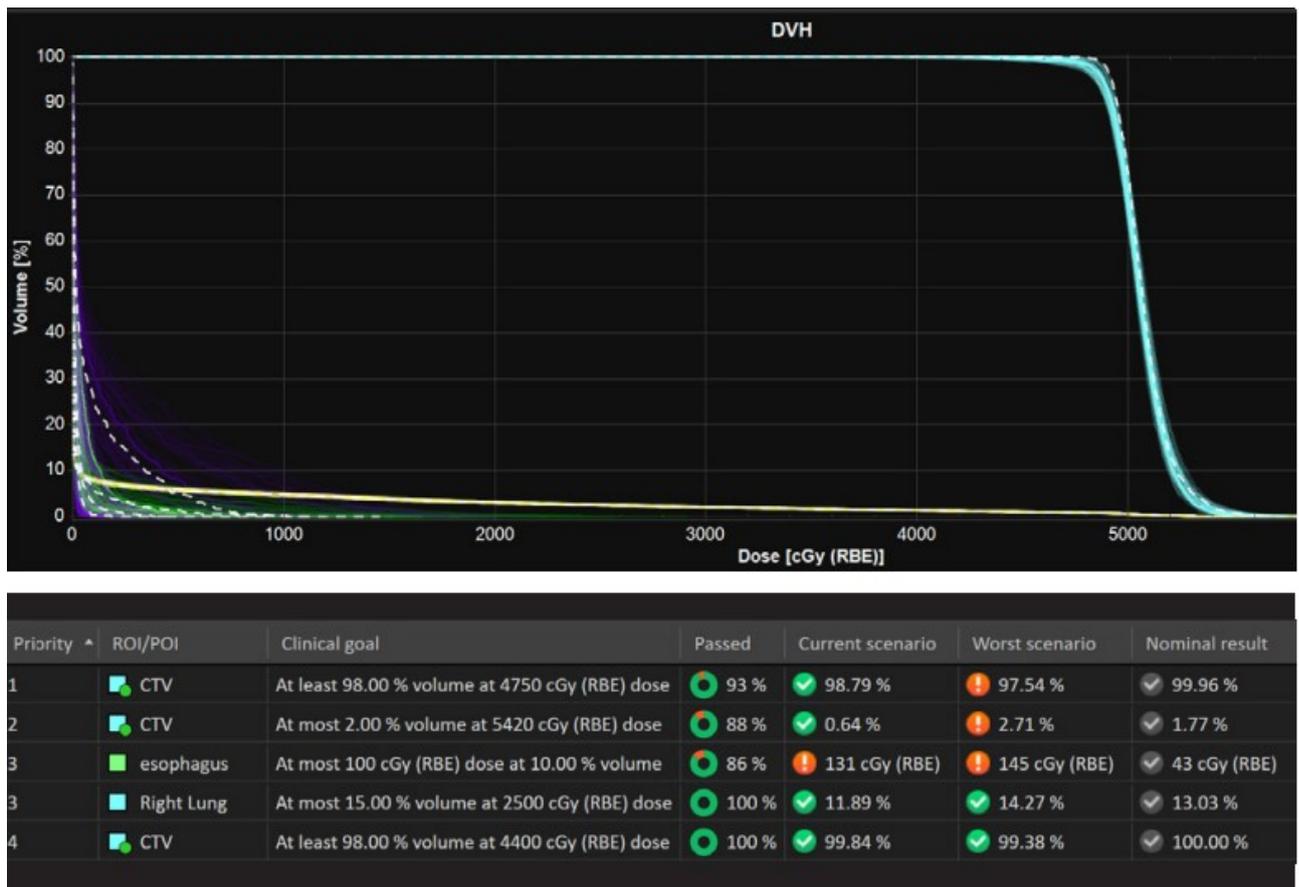


Figura 11 Esempio di piano robusto

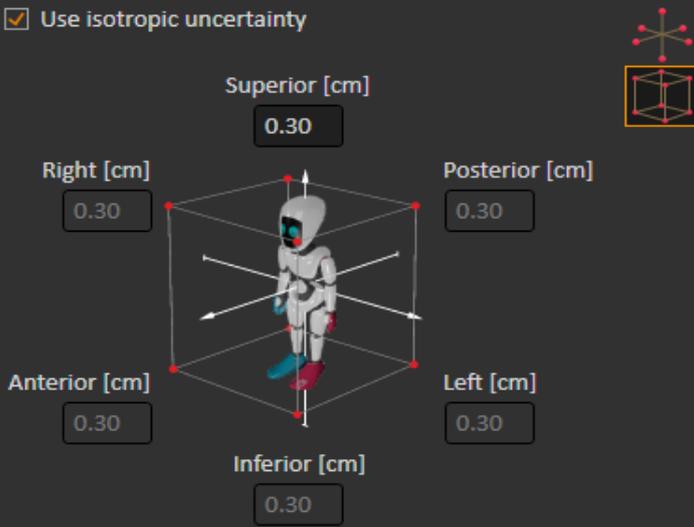
1.11.1 Creazione di gruppi di scenari

I gruppi di scenari (o cluster di scenari) sono creati attraverso la combinazione delle incertezze di set-up e di densità. Come si può osservare nella Figura 12, l'errore di posizionamento del paziente può essere specificato nelle 3 direzioni principali (Posteriore-Anteriore, Destra-Sinistra, Inferiore-Superiore).

Il numero totale di scenari corrisponde al prodotto tra il numero di incertezze nel posizionamento del paziente e il numero di incertezze nella densità. Per ciascuno degli scenari viene effettuato un calcolo della dose.

Patient position uncertainty

Use isotropic uncertainty



Superior [cm]
0.30

Right [cm]
0.30

Anterior [cm]
0.30

Inferior [cm]
0.30

Posterior [cm]
0.30

Left [cm]
0.30

Patient shifts [cm]:

R-L	I-S	P-A
0.17	0.17	0.17
0.17	0.17	-0.17
-0.17	0.17	0.17
-0.17	0.17	-0.17
-0.17	-0.17	-0.17
0.17	-0.17	-0.17
0.17	-0.17	0.17
-0.17	-0.17	0.17

Include zero patient shift

Density uncertainty

Density uncertainty [%]:

Number of discretization points:

Density shifts [%]:

The density uncertainty is modeled by scaling the mass density of the patient and is uniform for all beams.

Figura 12 Impostazione valutazione robusta del piano di cura

1.12 Valutazione confronto piani

Un problema ancora irrisolto quando si parla di confronti tra piani di radioterapia convenzionale ed adroterapia consiste nella valutazione delle coperture dei target, poiché nel caso di utilizzo dei fotoni si è soliti utilizzare il PTV come target di trattamento mentre nel caso dei protoni, utilizzando la robustezza, si è soliti utilizzare il CTV.

In questo studio si è scelto di valutare il CTV dei piani protoni con gli stessi obiettivi di copertura del target (suggeriti dall'ICRU 83) per il PTV (fotoni), cioè $D_{95\%} > 95\%$. Questo per ottenere una valutazione dosimetrica il più vicino possibile a ciò che si eseguita con i piani fotoni effettivamente erogati.

Invece per quanto riguarda gli OAR si è semplicemente confrontato il dato dosimetrico dei piani fotoni con quelli dei piani protoni eseguiti tramite metodo 1 e 2.

1.13 BoxPlot

Per avere una visualizzazione immediata delle differenze tra la pianificazione con protoni rispetto a quella con fotoni si è scelto di utilizzare i BoxPlot (Figura 13). Essi rappresentano la distribuzione dei dati dosimetrici nello spazio, con la linea rossa all'interno del box che rappresenta la mediana dei valori rappresentati, mentre la linea rossa che attraversa tutto il grafico, nel caso degli OAR, rappresenta il constraint da dover rispettare [13].

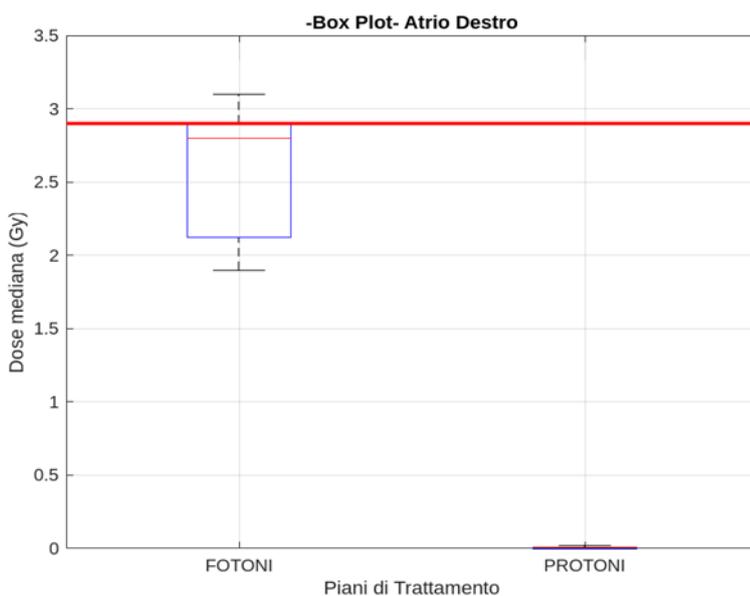


Figura 13 Esempio di rappresentazione dei dati attraverso un Boxplot.

1.14 Analisi statistica del Metodo 1

Per attestare la significatività dei dati analizzati tramite il metodo 1 è stato calcolato per i vari parametri dosimetrici in studio il p-value.

Il calcolo del p-value non è stato invece possibile nel metodo 2 di pianificazione per i pochi dati dosimetrici a disposizione (2 pazienti).

RISULTATI

In questo capitolo verranno riportati i dati relativi ai piani di trattamento effettuati sia con fasci di fotoni che di protoni.

L'analisi della robustezza è stata eseguita sul CTV poiché è l'unica struttura che è stata contornata su tutte le CT utilizzate in fase di ottimizzazione robusta. L'unica eccezione è data dal paziente 5 dove, oltre al CTV, è stato contornato anche lo stomaco sulle altre fasi delle CT respiratorie a causa della sua particolare vicinanza con il target.

1.15 Metodo 1

In tabella 1 sono riportati alcuni dati dosimetrici ottenuti dai piani fotoni (realmente erogati sui pazienti) e dai piani protoni (non erogati sui pazienti, ma solo calcolati) per i 7 pazienti presi in considerazione (se si vuole prendere visione dei dati dosimetrici relativi a tutti i constraint per i 7 pazienti si può andare a visualizzare la Figura 48 in appendice).

I constraint mostrati nelle successive tabelle non sono tutti quelli che si prendono in considerazione durante la fase di pianificazione ma si è scelto di riportare solamente quelli più critici e significativi per questa tipologia di trattamento.

È importante notare, consultando la tabella 1 e la tabella 2 (che riportano i volumi in cc dei CTV e dei PTV), che la pianificazione basata sul CTV consente un significativo risparmio nella zona da trattare. Questo è dovuto al fatto che tutte le incertezze di pianificazione non sono più considerate nell'espansione da CTV a PTV, ma sono gestite tramite un'ottimizzazione robusta.

Inoltre sempre prendendo visione delle suddette tabelle è possibile notare cosa comporti, soprattutto sulle dosi mediane (si guardi i valori dei ventricoli e degli atri), trattare tramite protoni rispetto all'utilizzo dei fotoni.

Nei prossimi due sottocapitoli vengono presentati i risultati ottenuti attraverso la pianificazione (DVH, robustezza e distribuzione di dose assiale) per alcuni pazienti rappresentativi dell'intera popolazione studiata scelti per:

- Posizione della lesione
- Forma della lesione
- Vicinanza ad OAR critici
- Criticità nel piano con fotoni
- Criticità analisi robustezza protoni

Inoltre si è scelto di non riportare una tabella riassuntiva con le medie dei valori ottenuti per i constraint sugli OAR dei 7 pazienti poiché come è possibile osservare dalla Tabella 1 e Tabella 2 vi sono grandi variabilità dosimetriche da paziente a paziente.

		Paz. 1		Paz. 2		Paz. 3		Paz. 4	
CTV (cc)		43,7		16,04		55		12,4/39	
PTV (cc)		198,3		88,1		187,6		52,5/151,2	
		Fotoni	Protoni	Fotoni	Protoni	Fotoni	Protoni	Fotoni	Protoni
Copertura	D _{max}	114,1	109,9	110,4	105,2	109,3	107,7	110,7	109,9
	D _{98%}	91	91	94,2	96,9	92,8	95,9	94,4	97,5
	D _{95%}	94,9	95,5	96,2	97,8	94,6	97,1	96,1	98,4
	D _{2%}	109,1	104,9	105,2	103,8	106	104,3	106,7	105
	D _{mediana}	101,4	100,1	101,7	100,6	100,8	100,1	102	101,2
Atrio sn	D _{max} (Gy)	27,4	27	26,3	25,2	24,1	21,3	26	24,1
	D _{mediana} (Gy)	2	0,2	8,87	2,4	8,8	0	6,1	0
Atrio dx	D _{max} (Gy)	24,38	24,2	22,6	19,5	25,6	24,1	9,8	1,1
	D _{mediana} (Gy)	2,2	0,02	1,9	0,01	2,8	0	2,9	0
LAD	D _{max} (Gy)	26,96	25,2	26,9	25,1	26,6	25,2	27,7	26
	D _{mediana} (Gy)	1,7	0,03	25,6	21,6	19,3	11,8	4,7	0,3
Arteria coronarica dx (RCA)	D _{max} (Gy)	2,18	0,05	8	9	8,6	4	20,8	17,5
	D _{mediana} (Gy)	1,23	0,01	2,9	0,04	3	0,02	4,7	0
Ventricolo dx	D _{max} (Gy)	27,54	27,3	26,1	26,2	27,3	25,6	27,5	26,3
	D _{mediana} (Gy)	9	5	9,4	2,8	12,8	7,3	5,2	0,4
Ventricolo sn	D _{max} (Gy)	28,31	27,5	27,2	27	27,1	26,9	27,3	28
	D _{mediana} (Gy)	8,7	5,8	2,3	1,7	9,6	7,45	11,6	3,9
Esofago	D _{max} (Gy)	13,7	15,9	\	\	10,2	0,06	22,6	12,2
	V _{20Gy} (cc)	0	0	\	\	0	0	1,5	0
Stomaco	D _{max} (Gy)	20,8	21,2	0,4	0,03	21,7	22	22,3	18,6
	V _{17,4Gy} (cc)	0,5	1,3	0	0	0,7	0,1	0,5	0,2

Tabella 1 Dati dosimetri dei piani fotoni vs piani protoni.

		Paz. 5		Paz. 6		Paz. 7	
CTV (cc)		21,4		52,6		23	
PTV (cc)		99,8		223,7		121,5	
		Fotoni	Protoni	Fotoni	Protoni	Fotoni	Protoni
Copertura	D _{max}	109,6	106,5	109,1	109,3	109,4	110
	D _{98%}	59,8	96,6	91,3	94,3	87,62	96,3
	D _{95%}	72,7	97,9	94,8	95,4	93,4	97,9
	D _{2%}	105,5	104,3	106,4	106,8	107,1	104,8
	D _{mediana}	101,8	0,1	101	100,9	100,7	100,8
Atrio sn	D _{max} (Gy)	26,7	25,75	23,2	25	27	26,9
	D _{mediana} (Gy)	6,4	0,01	1,95	0,2	6,9	0,04
Atrio dx	D _{max} (Gy)	9,6	0,22	15,3	7,3	27,22	25,1
	D _{mediana} (Gy)	2,9	0	2,1	0,01	3,1	0,01
LAD	D _{max} (Gy)	7	0,6	8	4,5	27,2	22,9
	D _{mediana} (Gy)	4	0,03	0,97	0,01	14,9	12,5
Arteria coronarica dx (BCA)	D _{max} (Gy)	8,1	0,23	/	/	13,33	2,6
	D _{mediana} (Gy)	3	0	/	/	3,5	0
Ventricolo dx	D _{max} (Gy)	11,1	4,2	26,9	26,8	27,4	26,3
	D _{mediana} (Gy)	4,9	0,01	11,5	4,8	12,9	4,7
Ventricolo sn	D _{max} (Gy)	27,3	26,2	27	27,4	27,3	27,3
	D _{mediana} (Gy)	10,2	2,8	21	14,7	10,1	8,7
Esofago	D _{max} (Gy)	17,4	15,8	21,5	24	13,4	0,04
	V _{20Gy} (cc)	0	0	0,9	0,8	0,7	0
Stomaco	D _{max} (Gy)	21,3	21,8	12,4	3,4	22	11,6
	V _{17,4Gy} (cc)	1,1	2,8	0	0	2,7	0

Tabella 2 Dati dosimetrici dei piani fotoni vs piani protoni.

1.15.1 Paziente 2

In Figura 14 è rappresentato il DVH del piano nominale protoni del paziente 2 dove si è ottenuta una copertura $D_{95\%}=97.8\%$ con una $D_{media}(\text{Cuore})=5.6 \text{ Gy}$.

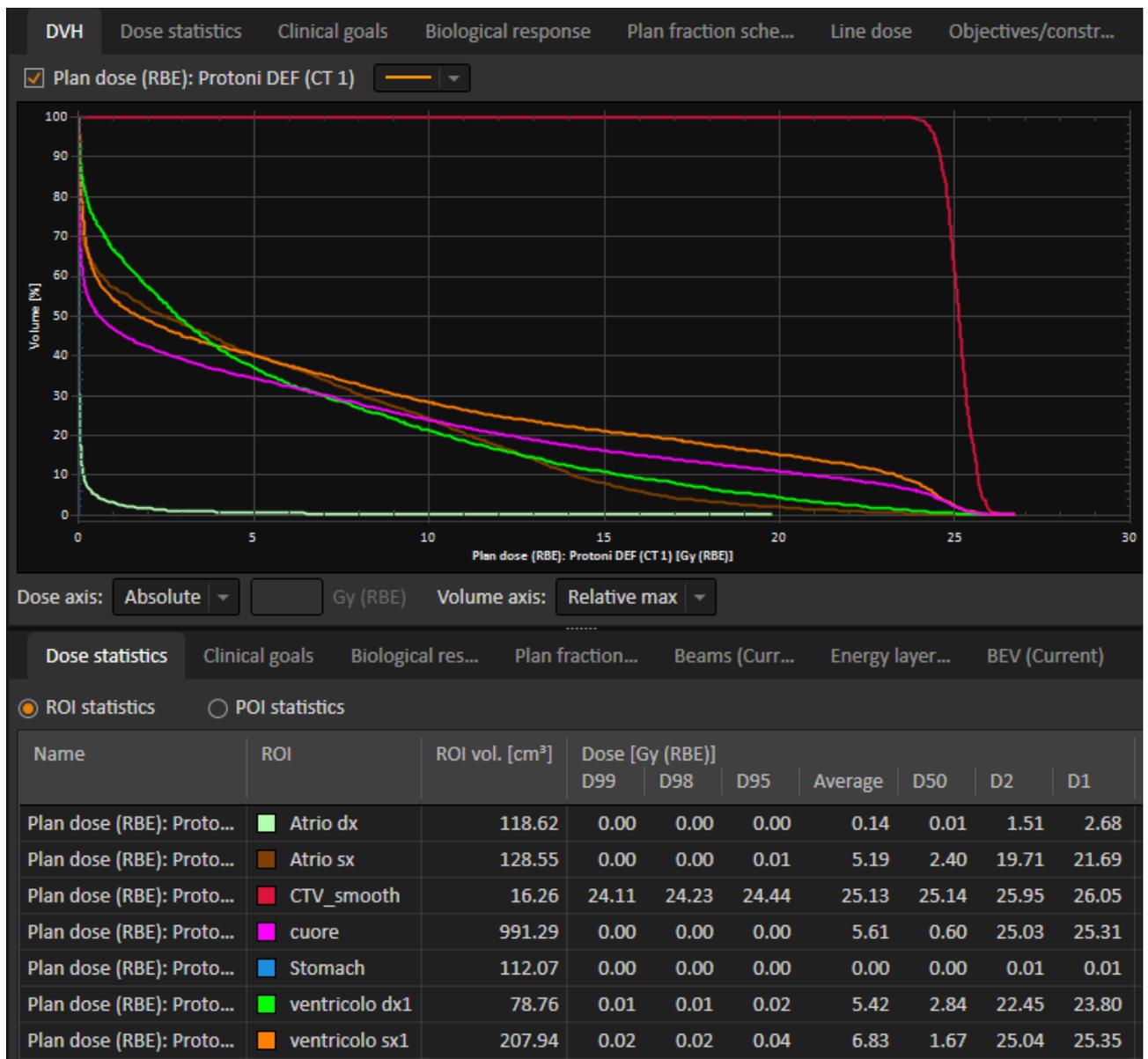


Figura 14 DVH paziente 2 dove sono messi in risalto alcuni degli OAR interessanti per questa tipologia di trattamento.

In particolare si può vedere come per il paziente 2 nell'analisi della robustezza, il clinical goal relativo alla copertura della $D_{95} \geq 95\%$ è stato raggiunto nel 100% degli scenari analizzati.

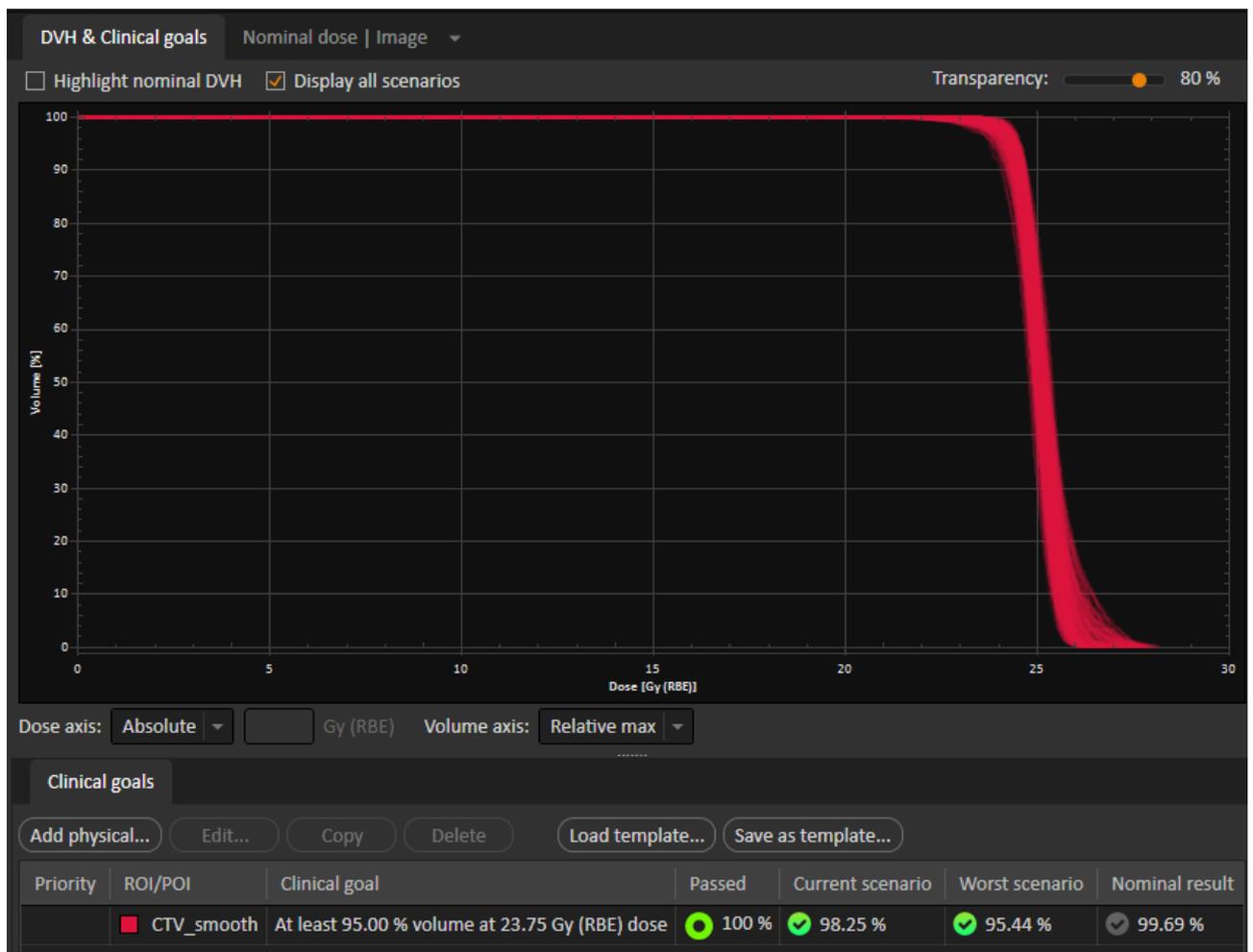


Figura 15 Analisi della robustezza del paziente 2.

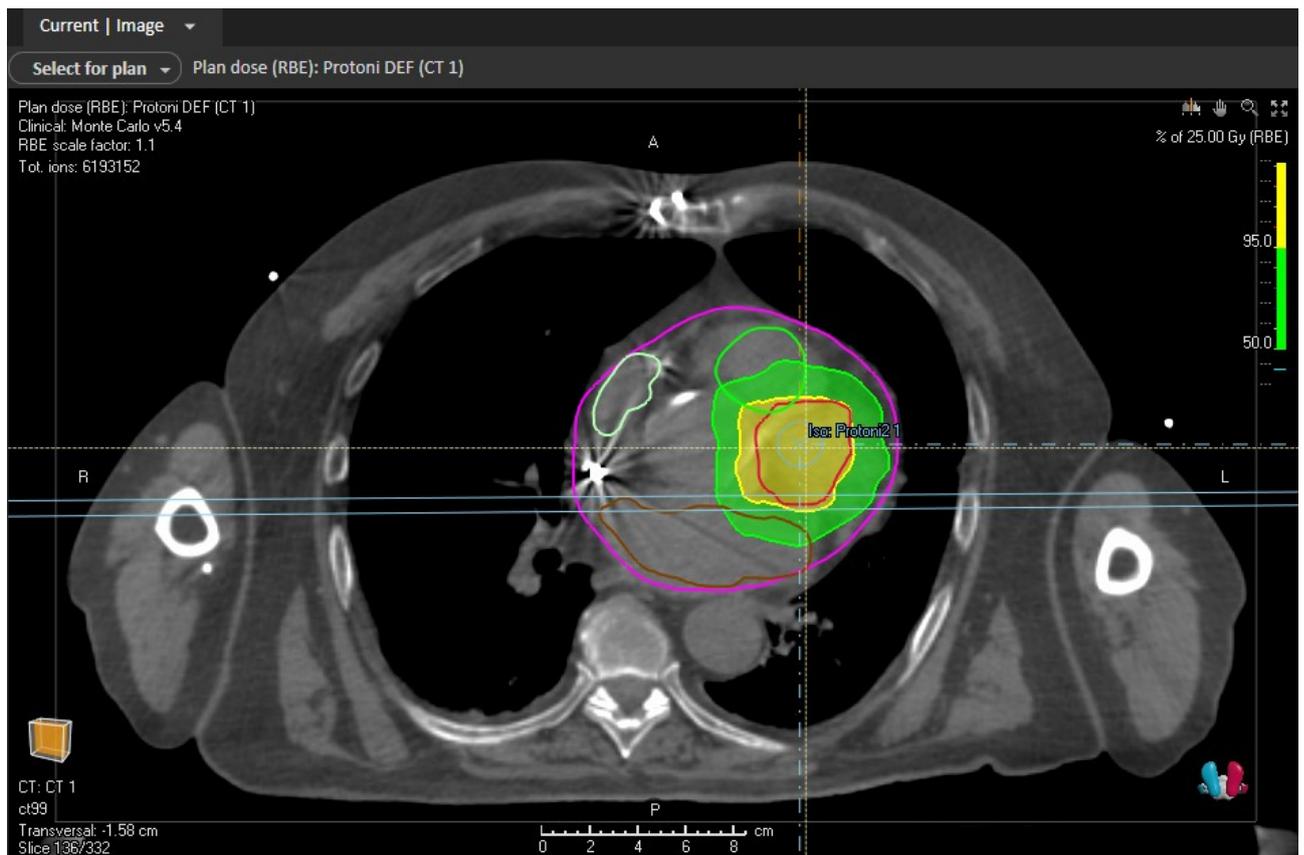


Figura 16 Distribuzione di dose assiale del paziente 2.

1.15.2 Paziente 4

In Figura 17 è rappresentato il DVH del piano nominale protoni del paziente 4 dove si è ottenuta una copertura della $D_{95\%}=98.4\%$ con una $D_{media}(Cuore)=4.9$ Gy. È interessante sapere che per questo paziente il CTV TOT presentato nel DVH è dato dalla somma di due CTV, poiché questo paziente ha due zone differenti del cuore da trattare, ma che per semplicità di visualizzazione e rappresentazione è stato scelto di unire e chiamare CTV TOT.

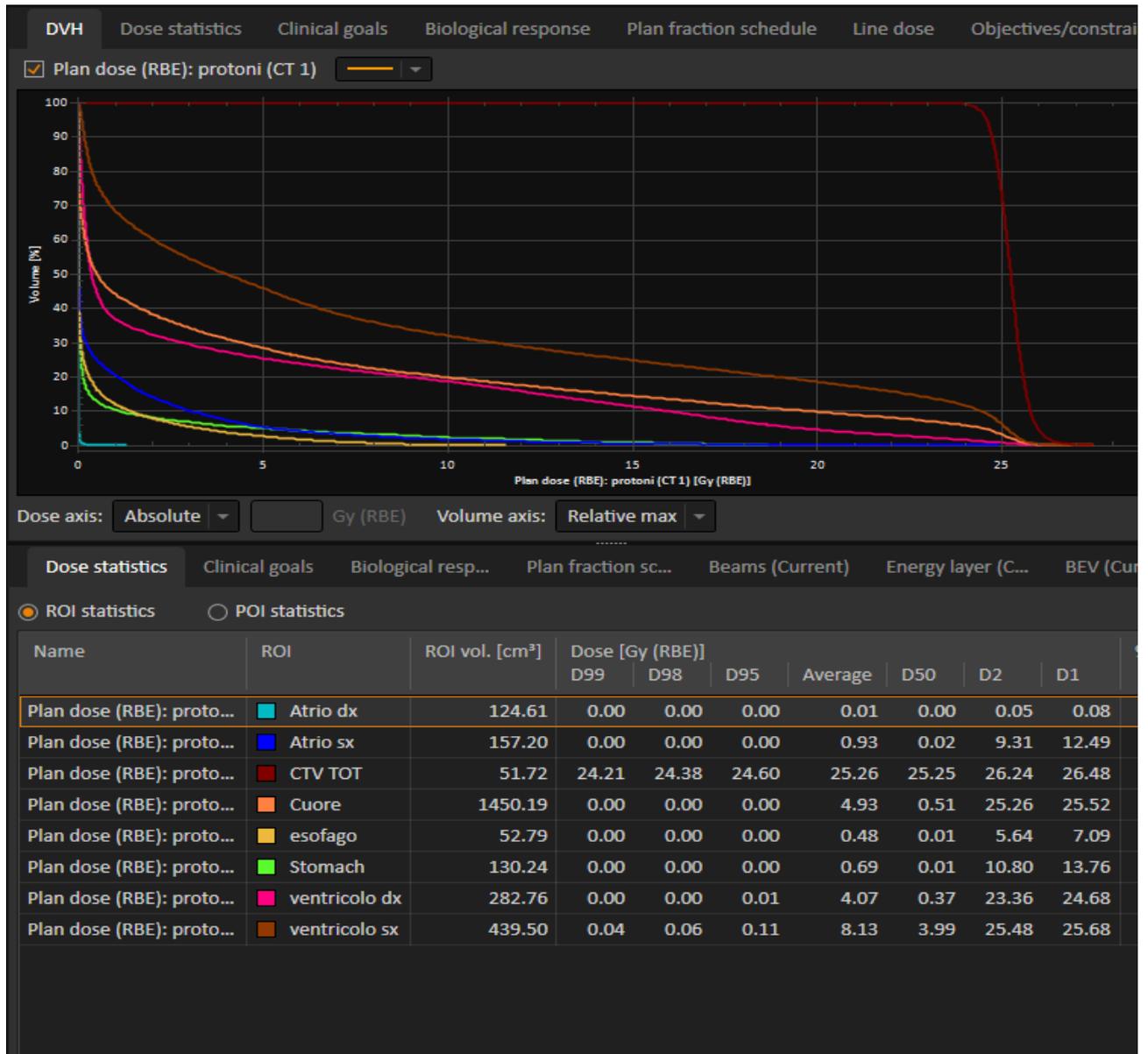


Figura 17 DVH paziente 4 dove sono messi in risalto alcuni degli OAR interessanti per questa tipologia di trattamento.

Nell'analisi della robustezza il clinical goal relativo alla copertura, ovvero $D_{95} \geq 95\%$, è stato raggiunto nel 95% degli scenari analizzati, con un worst scenario in cui si ha una copertura di $D_{95} = 94\%$.



Figura 18 Analisi della robustezza del paziente 4.

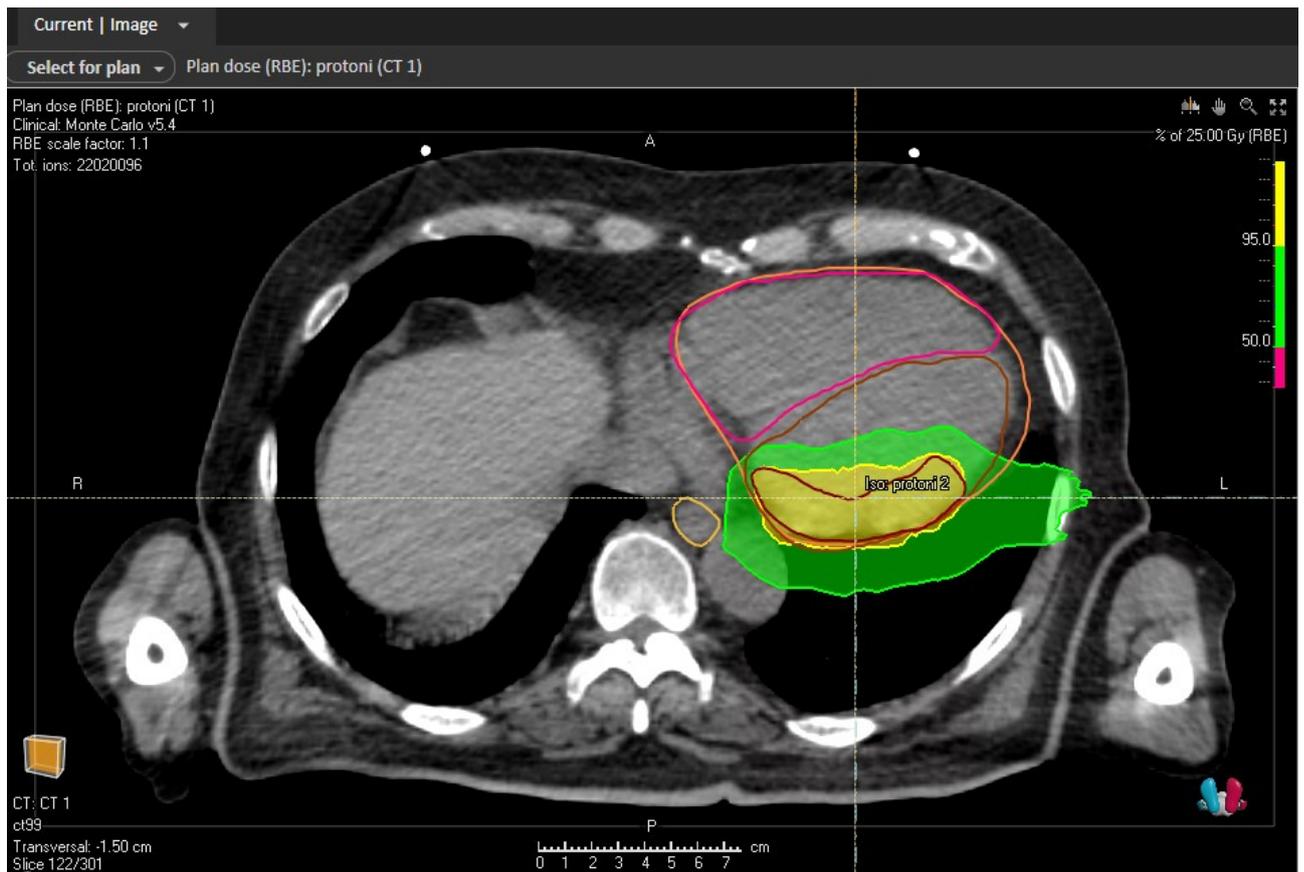


Figura 19 Distribuzione di dose assiale del paziente 4.

1.15.3 Paziente 5

In Figura 20 è rappresentato il DVH del piano nominale protoni del paziente 5 dove si è ottenuta una copertura della $D_{95\%}=98.2\%$ con una $D_{media}(\text{Cuore})=7.9 \text{ Gy}$.

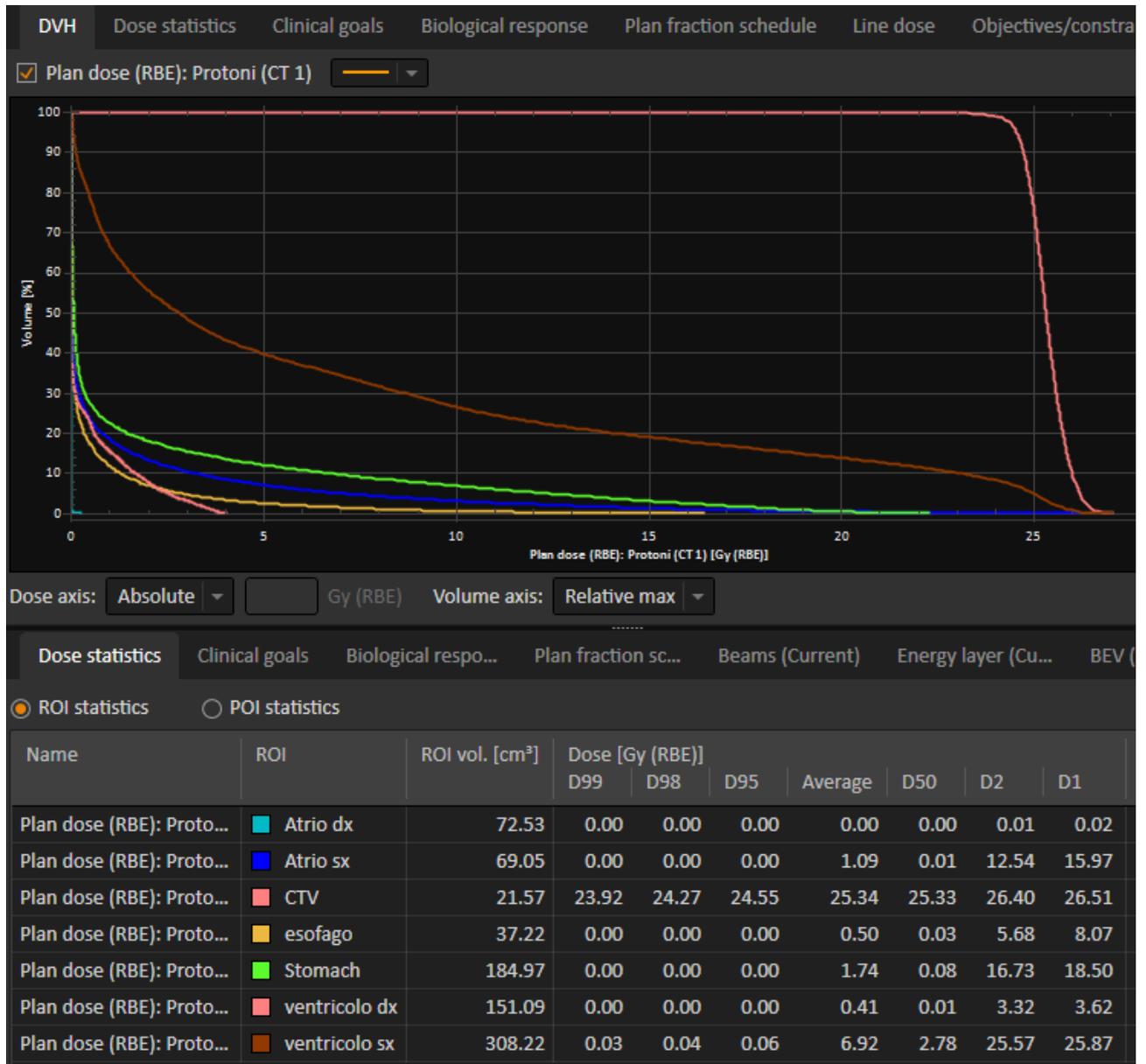


Figura 20 DVH paziente 5 dove sono messi in risalto alcuni degli OAR interessanti per questa tipologia di trattamento.

Nell'analisi della robustezza il clinical goal relativo alla copertura, $D_{95} \geq 95\%$, è stato raggiunto nel 93% degli scenari analizzati, con un worst scenario con una copertura di $D_{95} = 92\%$.

Il clinical goal sulla dose massima allo stomaco ($D_{max} < 22\text{Gy}$), che rappresentava la struttura critica per questo paziente data la sua vicinanza al target, è stato rispettato nel 45% degli scenari, con un $D_{max} = 26.5\text{Gy}$ nel worst scenario.



Figura 21 Analisi della robustezza del paziente 5.

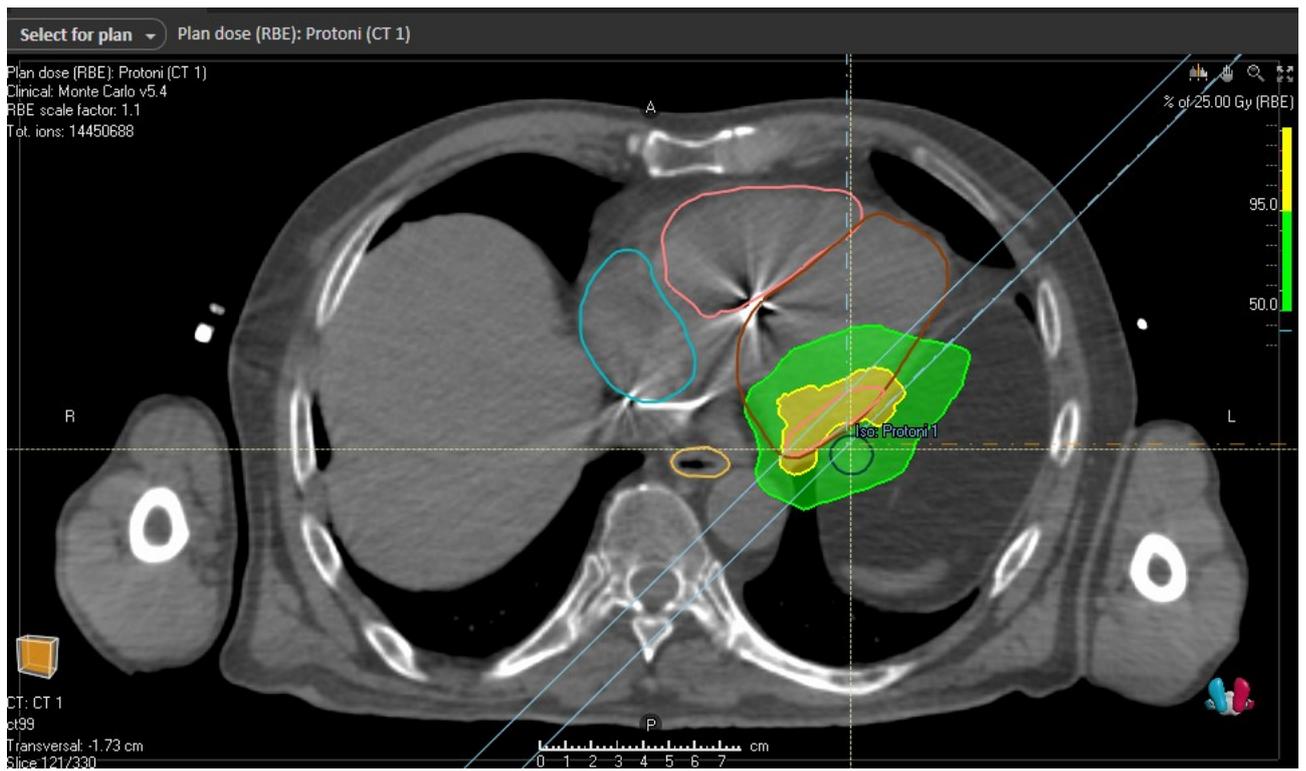


Figura 22 Distribuzione di dose assiale del paziente 5.

1.15.4 BoxPlot

Si è scelto di eseguire i BoxPlot solamente per la copertura del target e per alcuni OAR cardiaci, poiché sono le strutture con più rilevanza clinica per questa tipologia di trattamento.

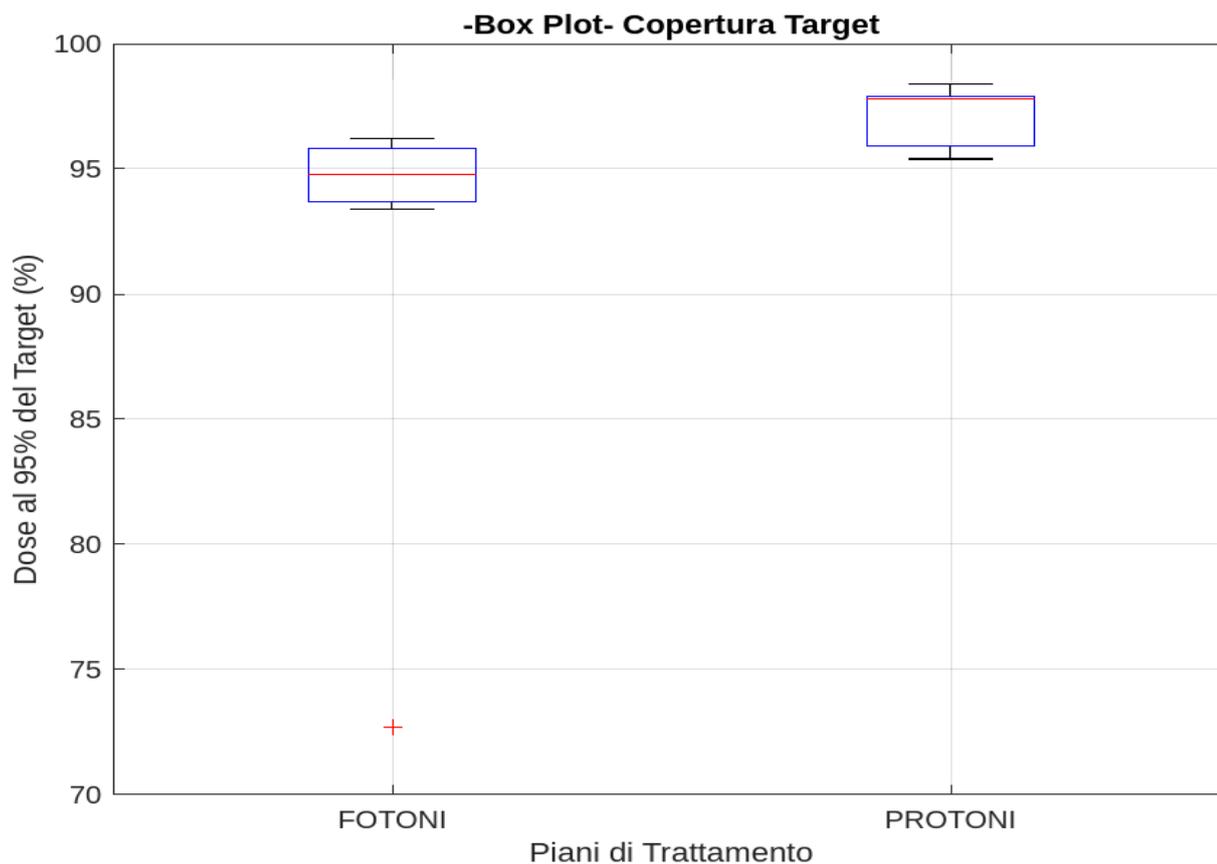


Figura 23 BoxPlot riportante la copertura dei target per piani protoni e fotoni. La croce rossa visualizzabile in basso rispetto alla colonna dei fotoni indica la copertura della $D_{95\%}$ del piano fotoni del paziente 5 che si allontana dal resto dei dati sulle coperture degli altri pazienti studiati.

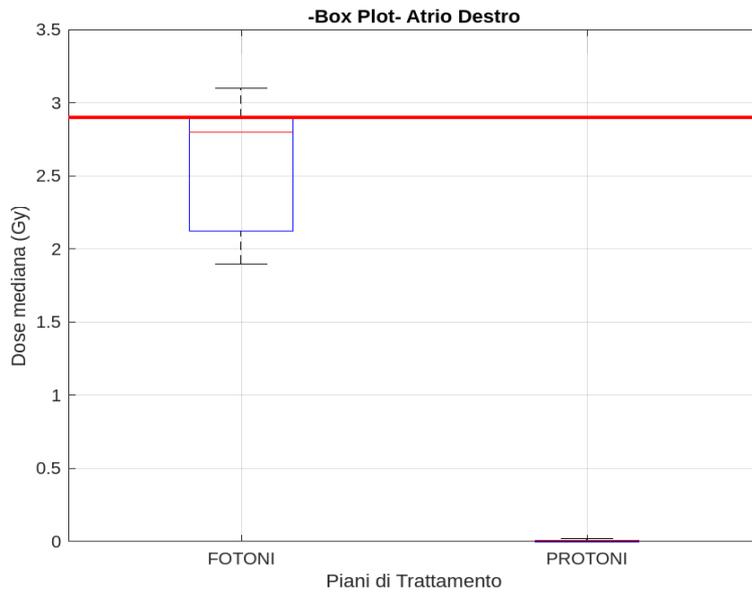


Figura 24 BoxPlot riportante la dose mediana per l'atrio destro.

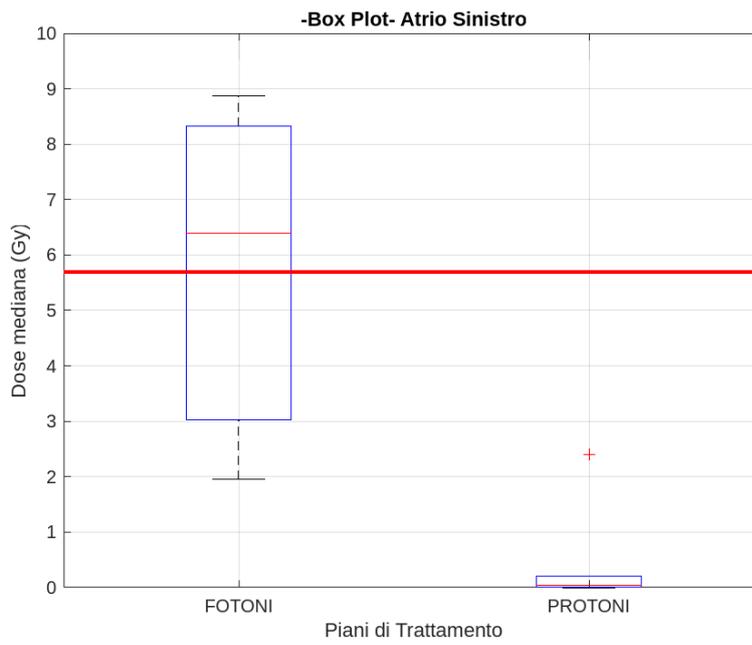


Figura 25 BoxPlot riportante la dose mediana per l'atrio sinistro

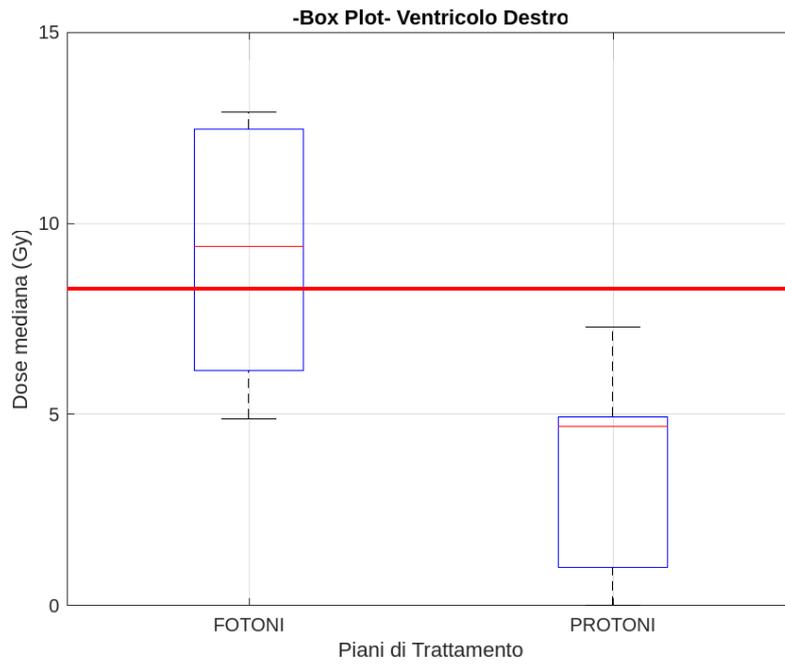


Figura 26 BoxPlot riportante la dose mediana per il ventricolo destro.

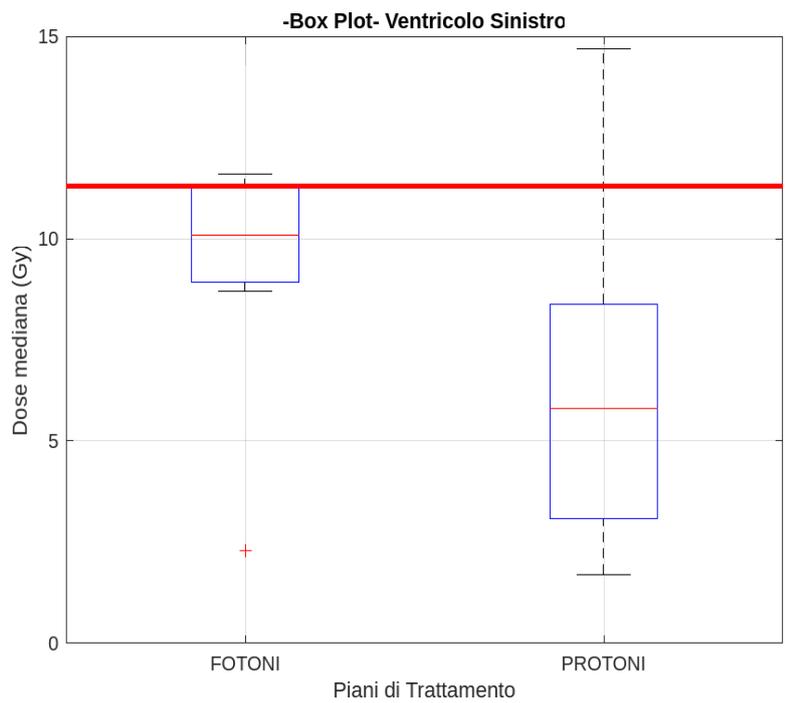


Figura 27 BoxPlot riportante la dose mediana per l'atrio destro

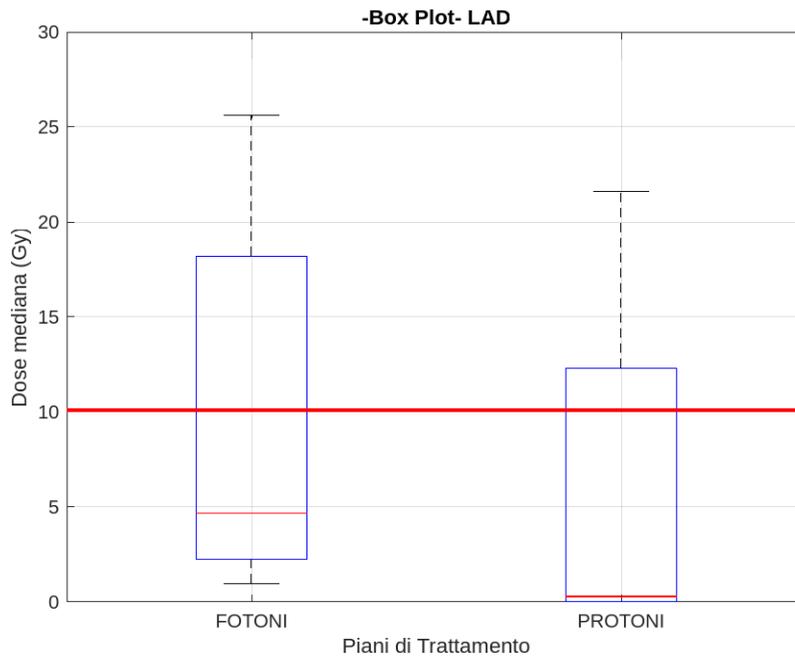


Figura 28 BoxPlot riportante la dose mediana per la LAD.

Per valutare la significatività dei dati dosimetri raccolti si è scelto di eseguire il test del p-value i cui risultati per la copertura del target e degli organi a rischio sopra riportati sono presentati in Tabella 3.

	Copertura Target	Atrio Dx	Atrio Sx	Ventricolo Dx	Ventricolo Sx	LAD
P-Value	0.0070	0.0006	0.0017	0.0041	0.1037	0.197

Tabella 3 P-Value dei dati dosimetrici rappresentati graficamente tramite box plot.

1.16 Metodo 1 confronto tra DVH

In questo paragrafo vengono confrontati i DVH dei piani fotoni rispetto ai piani protoni. L'attenzione in questo caso viene posta in particolar modo a quegli organi in cui si hanno le maggiori differenze dosimetriche tra le due tecniche utilizzate.

1.16.1 Paziente 4

Le dosi medie (Figura 29) ottenute sono state quelle riportate in Tabella 4 dove si può notare che le maggiori differenze in questo caso si hanno sull'atrio Sx e sulla dose media al cuore.

	Fotoni	Protoni
Atrio Sx (media)	7.1	0.9
Atrio Dx (media)	3.2	0
Cuore (media)	9.7	5
LAD (media)	7.6	3.7

Tabella 4 Dosi media OAR d'interesse per piani fotoni vs protoni del paziente 4.



Figura 29 Confronto tra piano fotoni e protoni per il paziente 4.

1.16.2 Paziente 2

Le dosi medie (Figura 30) ottenute sono state quelle riportate in Tabella 5 dove le maggiori differenze si hanno sull'atrio Sx ed il cuore.

	Fotoni	Protoni
Atrio Sx (media)	10.2	5.2
Atrio Dx (media)	2.2	0.1
Cuore (media)	8.2	5.6
LAD (media)	24.9	20.5

Tabella 5 Dosi media OAR d'interesse per piani fotoni vs protoni del paziente 2.

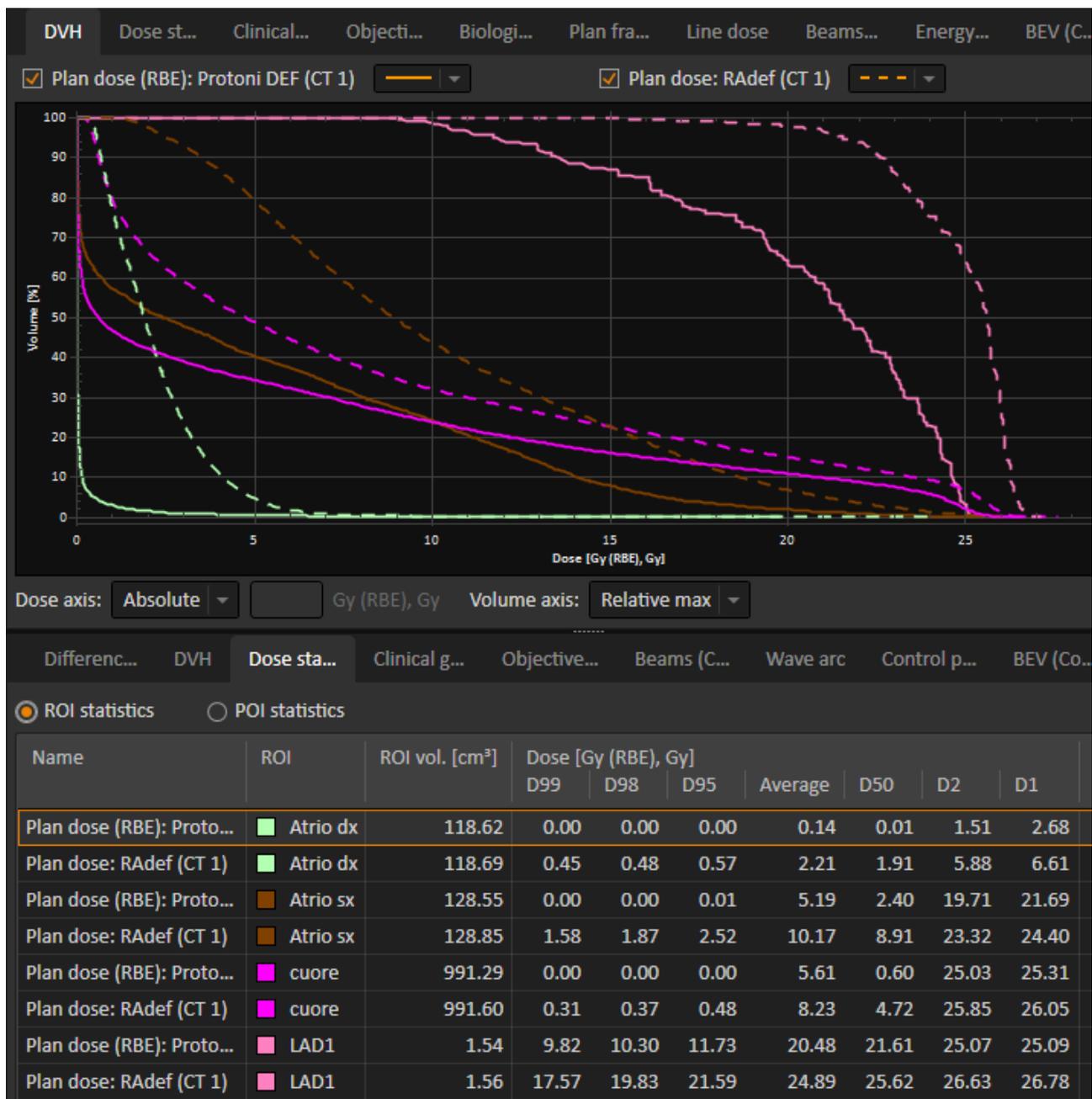


Figura 30 Confronto tra piano fotoni e protoni per il paziente 2.

1.16.3 Paziente 5

Le dosi medie (Figura 31) ottenute sono state riportate in Tabella 6 dove le maggiori differenze sono quelle riferite all'atrio Sx, cuore e LAD.

	Fotoni	Protoni
Atrio Sx (media)	7.1	1.1
Atrio Dx (media)	3.3	0
Cuore (media)	7.9	3.2
LAD (media)	4.2	0.1

Tabella 6 Dosi media OAR d'interesse per piani fotoni vs protoni del paziente 5.

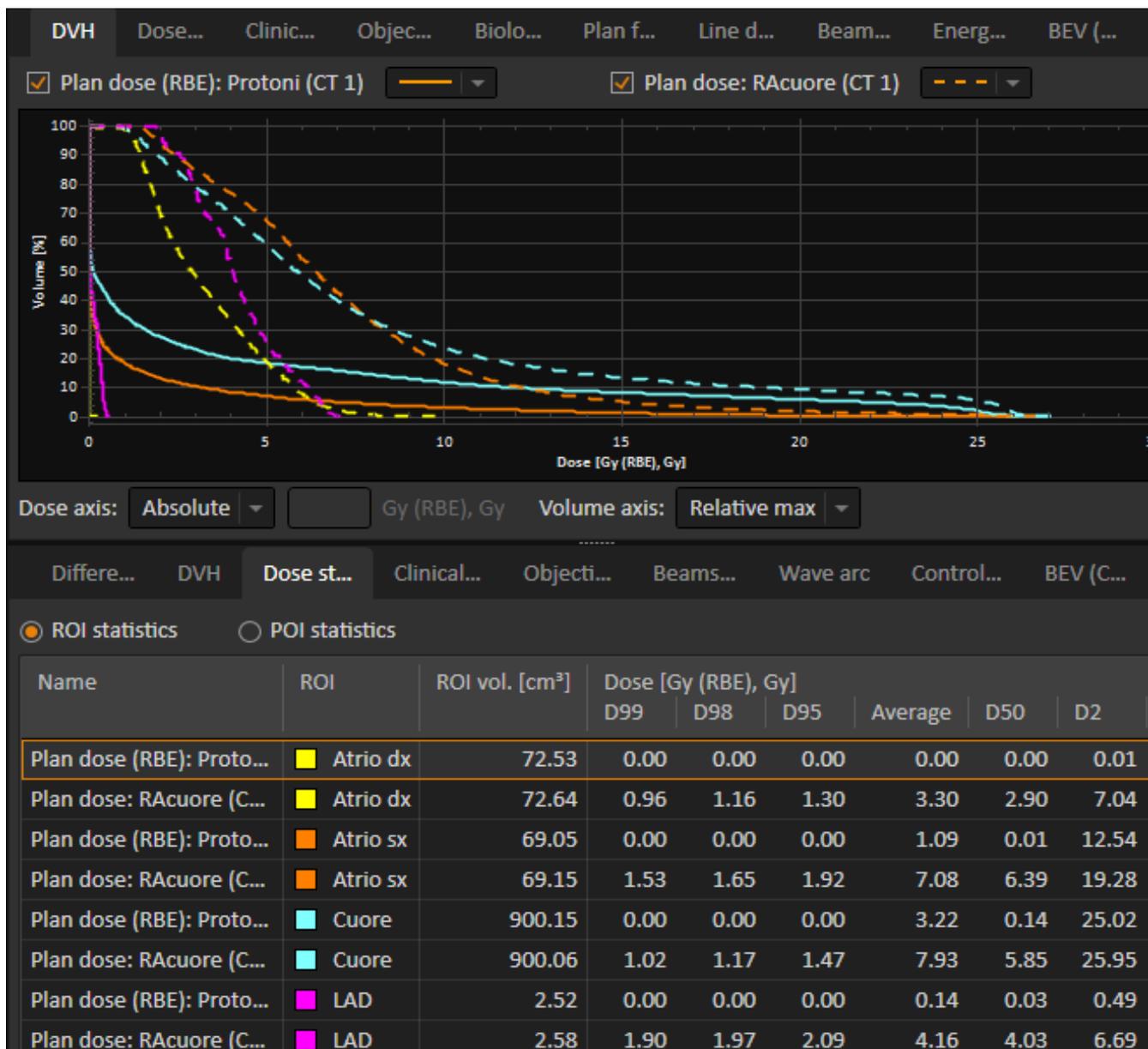


Figura 31 Confronto tra piano fotoni e protoni per il paziente 5.

1.17 Metodo 2

In Tabella 7 sono riportati i dati dosimetrici, per 2 dei 7 pazienti considerati nel presente lavoro di tesi, estratti da:

- piani di trattamento con fotoni
- piani protoni
- piani protoni dove si è tenuto conto della movimentazione cardiaca (MC).

Dall'analisi tramite script delle 4DCT cardiache sono stati ottenuti i seguenti valori come espansione massima del cuore:

- Paziente 4: 0.4 cm
- Paziente 5: 0.5 cm

Questi valori sono stati utilizzati per creare le CT virtuali con il simulatore di movimento d'organo come spiegato nella sezione 1.9.2.

		Paz. 4			Paz. 5		
CTV (cc)		12,4/39			21,4		
PTV (cc)		52,5/151,2			99,8		
		Fotoni	Protoni	Protoni+Cuore	Fotoni	Protoni	Protoni+C
Copertura	D _{max}	110,7	109,9	110	109,6	106,5	104,7
	D _{98%}	94,4	97,5	93,5	59,8	96,6	93,9
	D _{95%}	96,1	98,4	96,6	72,7	97,9	95,82
	D _{2%}	106,7	105	105,6	105,5	104,3	102,7
	D _{mediana}	102	101,2	100,4	101,8	0,1	100
Atrio sn	D _{max} (Gy)	26	24,1	25,6	26,7	25,75	25,1
	D _{mediana} (Gy)	6,1	0	0,04	6,4	0,01	0,06
Atrio dx	D _{max} (Gy)	9,8	1,1	16	9,6	0,22	0,55
	D _{mediana} (Gy)	2,9	0	0	2,9	0	0
LAD	D _{max} (Gy)	27,7	26	26,6	7	0,6	0,18
	D _{mediana} (Gy)	4,7	0,3	0,2	4	0,03	0,01
Arteria coronarica dx (RCA)	D _{max} (Gy)	20,8	17,5	17	8,1	0,23	0,35
	D _{mediana} (Gy)	4,7	0	0,01	3	0	0
Ventricolo dx	D _{max} (Gy)	27,5	26,3	26,3	11,1	4,2	4,8
	D _{mediana} (Gy)	5,2	0,4	0,4	4,9	0,01	0,01
Ventricolo sn	D _{max} (Gy)	27,3	28	27,5	27,3	26,2	26,2
	D _{mediana} (Gy)	11,6	3,9	5,6	10,2	2,8	3,4
Stomaco	D _{max} (Gy)	22,3	18,6	19,7	21,3	21,8	22,7
	V _{17,4Gy} (cc)	0,5	0,2	0,8	1,1	2,8	11,7
Esofago	D _{max} (Gy)	22,6	12,2	15,7	17,4	15,8	20
	V _{20Gy} (cc)	1,5	0	0,02	0	0	0
Cuore-PTV	D _{mediana} (Gy)	5,5	0,3	0,4	6,6	0,1	0,08
	D _{15cc} (Gy)	23,1	19	22	21	15,4	15,4

Tabella 7 Dati dosimetrici dei piani fotoni, piani protoni e piani protoni tenendo in considerazione il movimento cardiaco.

1.17.1 Paziente 4

In Figura 32 è rappresentato il DVH del piano nominale protoni del paziente 4 (tenendo in considerazione anche il MC) e si è ottenuta una copertura della $D_{95\%}=96.6\%$ con una $D_{\text{media}}(\text{Cuore})=5.7 \text{ Gy}$.

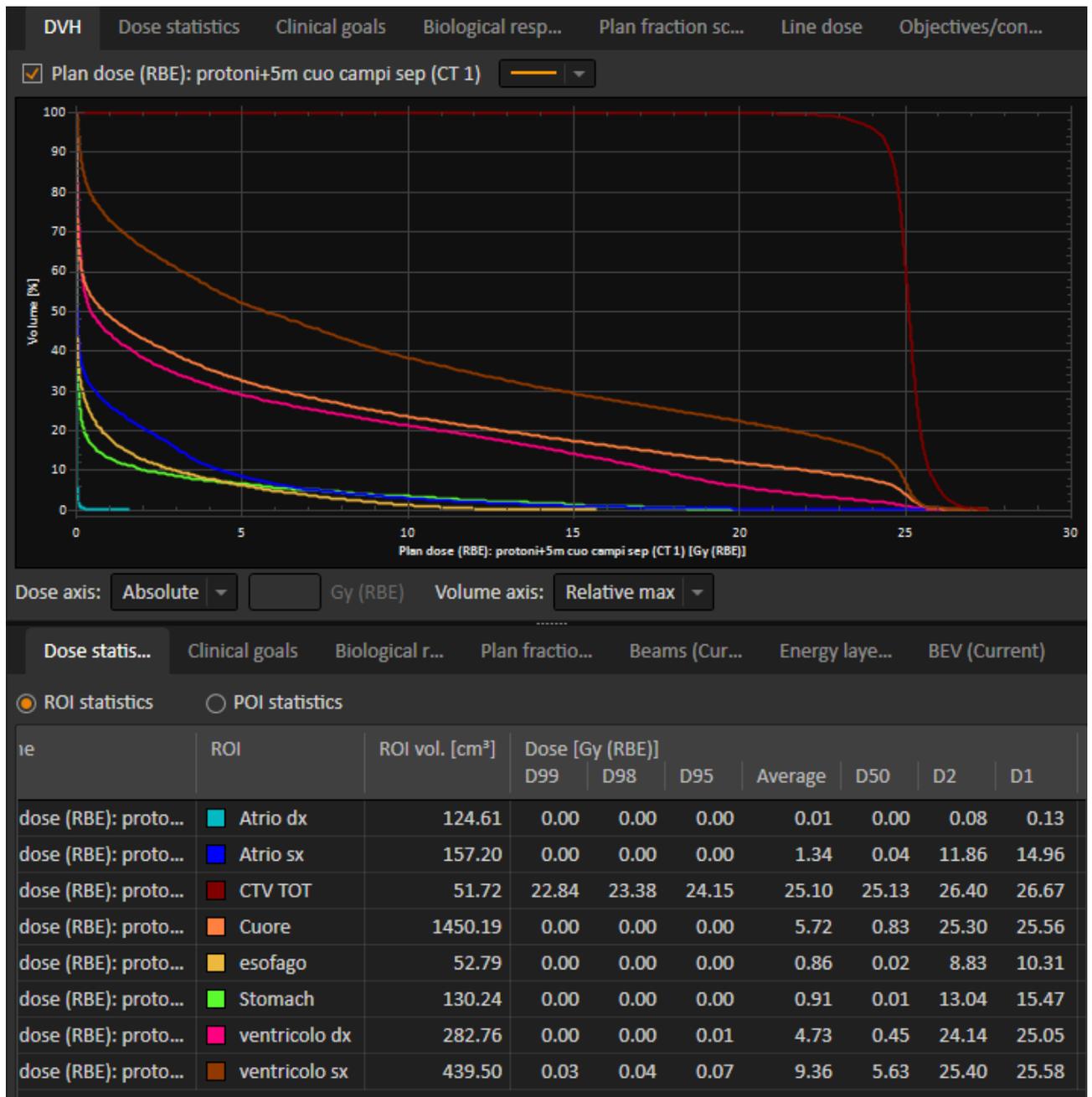


Figura 32 paziente 4 dove sono messi in risalto alcuni degli OAR interessanti per questa tipologia di trattamento.

Nell'analisi della robustezza il clinical goal relativo alla copertura della $D_{95} \geq 95\%$ è stato raggiunto nel 60% degli scenari analizzati con un worst scenario di copertura pari a $D_{95} = 87\%$.



Figura 33 Analisi della robustezza del paziente 4.

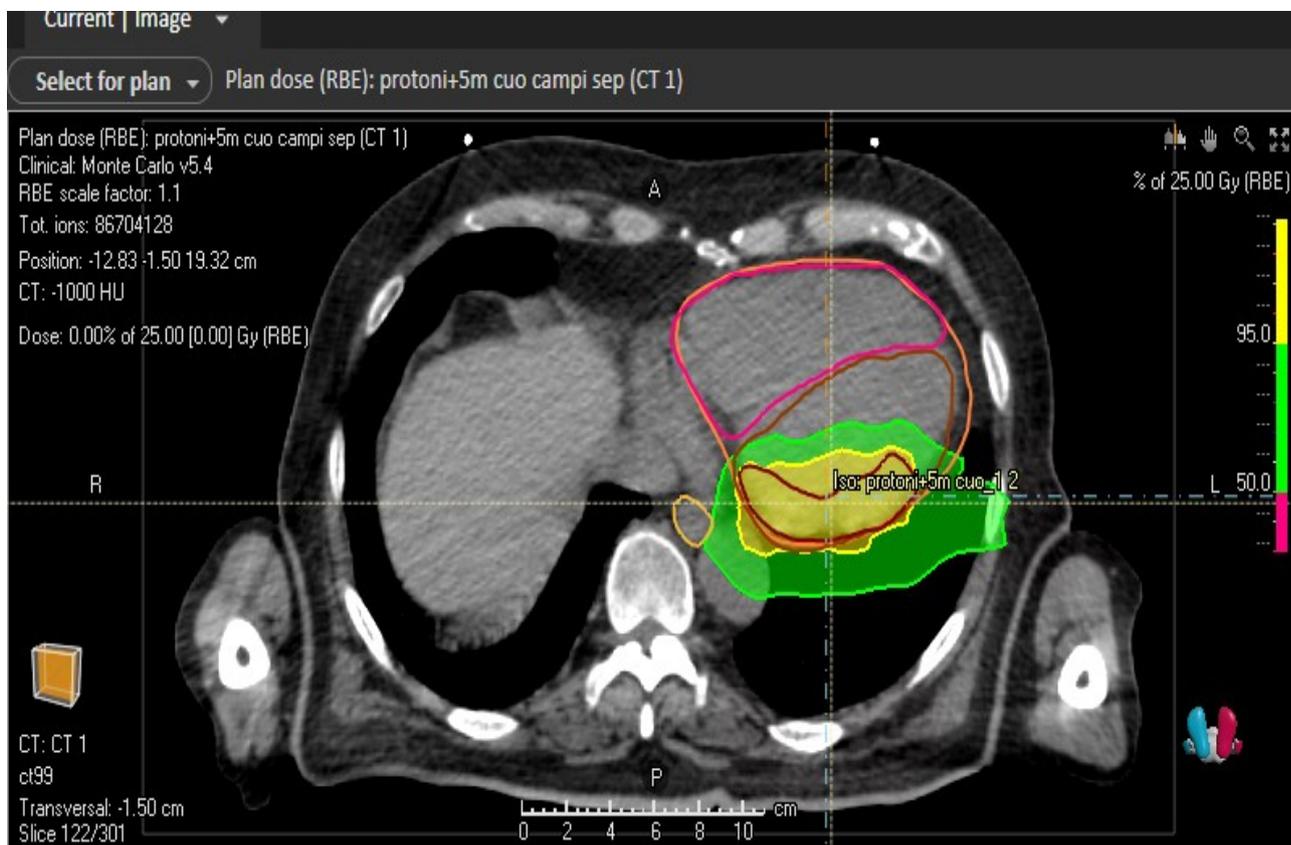


Figura 34 Distribuzione di dose assiale del paziente 4.

1.17.2 *Paziente 5*

In Figura 35 è rappresentato il DVH del piano nominale protoni del paziente 5 (tenendo in considerazione anche il MC) per il quale è stata ottenuta una copertura pari a $D_{95\%}=96.6\%$ con una $D_{\text{media}}(\text{Cuore})=3.7$ Gy.



Figura 35 paziente 5 dove sono messi in risalto alcuni degli OAR interessanti per questa tipologia di trattamento.

Nell'analisi della robustezza il clinical goal relativo alla copertura della $D_{95} \geq 95\%$ è stato raggiunto nel 13% degli scenari analizzati con un worst scenario pari a $D_{95} = 72\%$.

Il clinical goal sulla dose massima dello stomaco, che rappresentava la struttura critica per questo paziente data la sua vicinanza al target, è stato rispettato nel 11% degli scenari con un valore massimo D_{max} pari a 26 Gy nel worst scenario.



Figura 36 Analisi della robustezza del paziente 5.

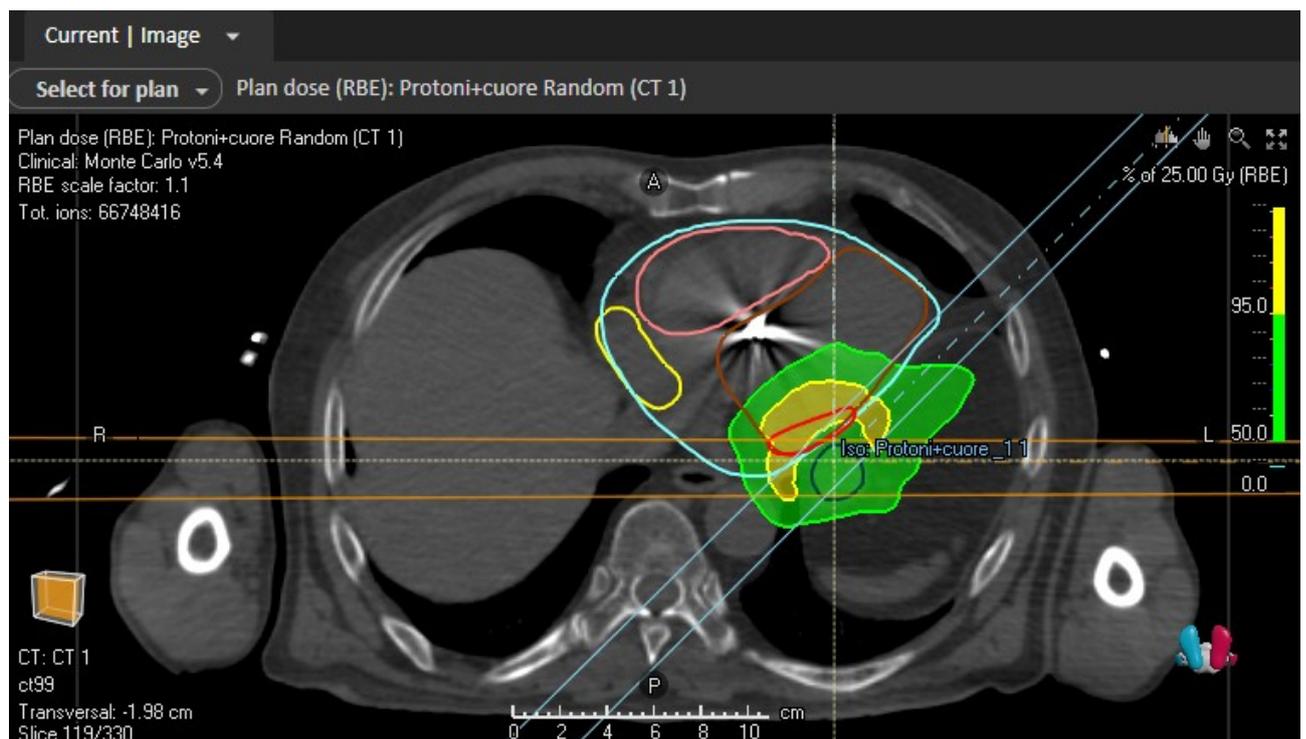


Figura 37 Distribuzione di dose assiale del paziente 5.

1.17.3 Confronto grafico

Per meglio evidenziare le differenze ottenute con le tre modalità di pianificazione si è scelta una rappresentazione grafica che possa far notare in modo intuitivo le differenze, in termini dosimetrici, tra i tre trattamenti studiati.

Come per il paragrafo 1.15.4, anche qui, si è scelto di riportare solo le strutture di maggior interesse e la copertura al target, con la linea rossa orizzontale che rappresenta il constraint per gli OAR e la copertura del 95% nel caso del target.

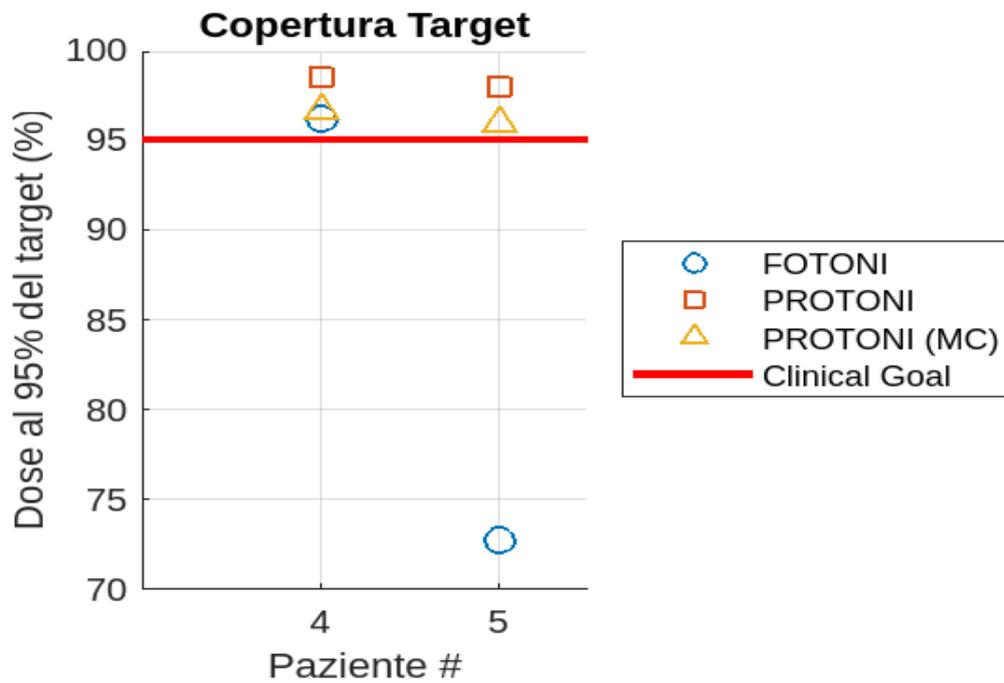


Figura 38 Confronto tra i valori di copertura del piano fotoni, protoni e protoni+MC (tenendo conto del movimento cardiaco)

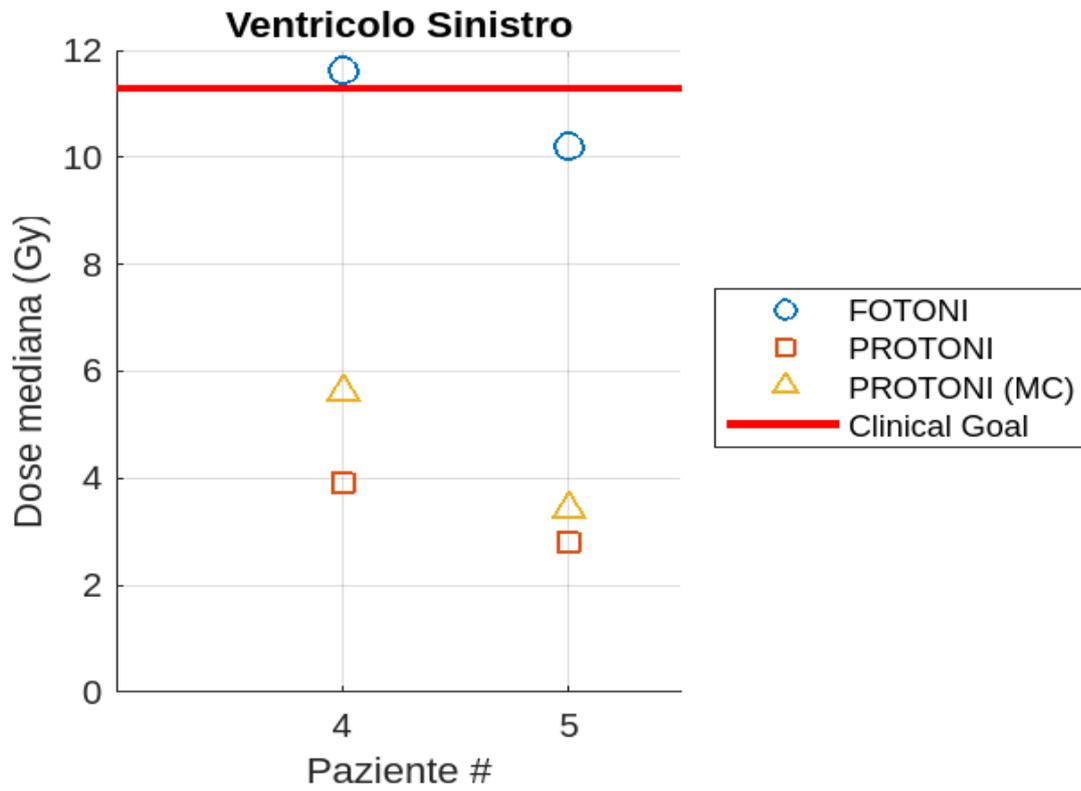


Figura 39 Confronto tra le mediane dei tre piani di trattamento per il ventricolo sinistro.

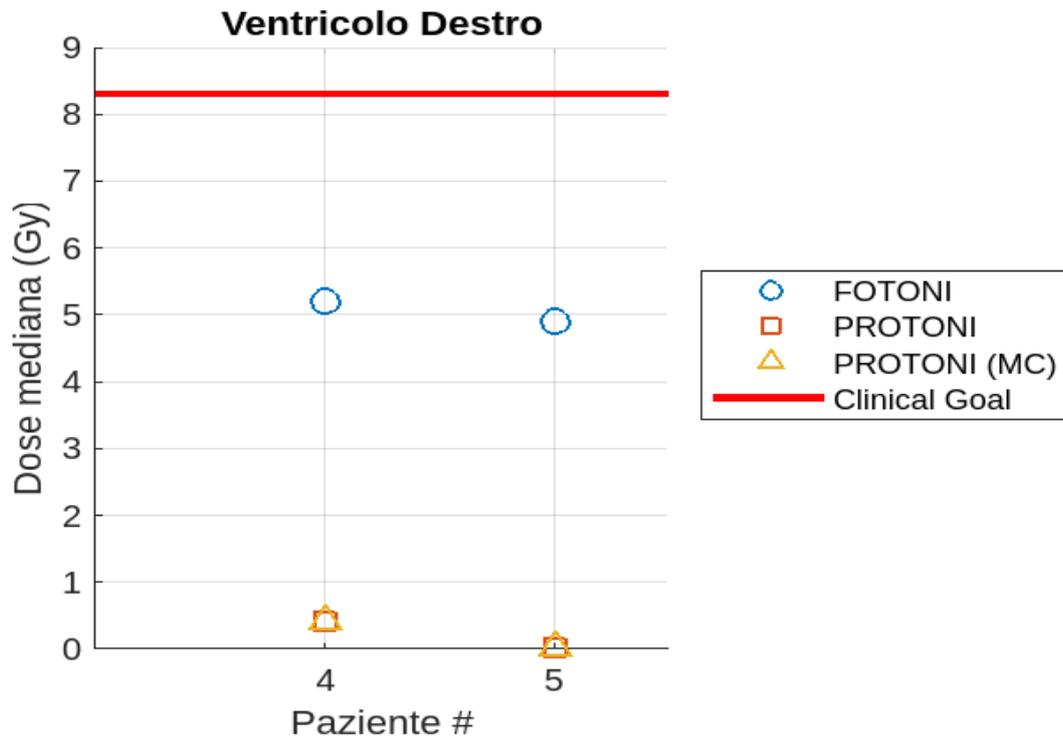


Figura 40 Confronto tra le mediane dei tre piani di trattamento per il ventricolo Destro.

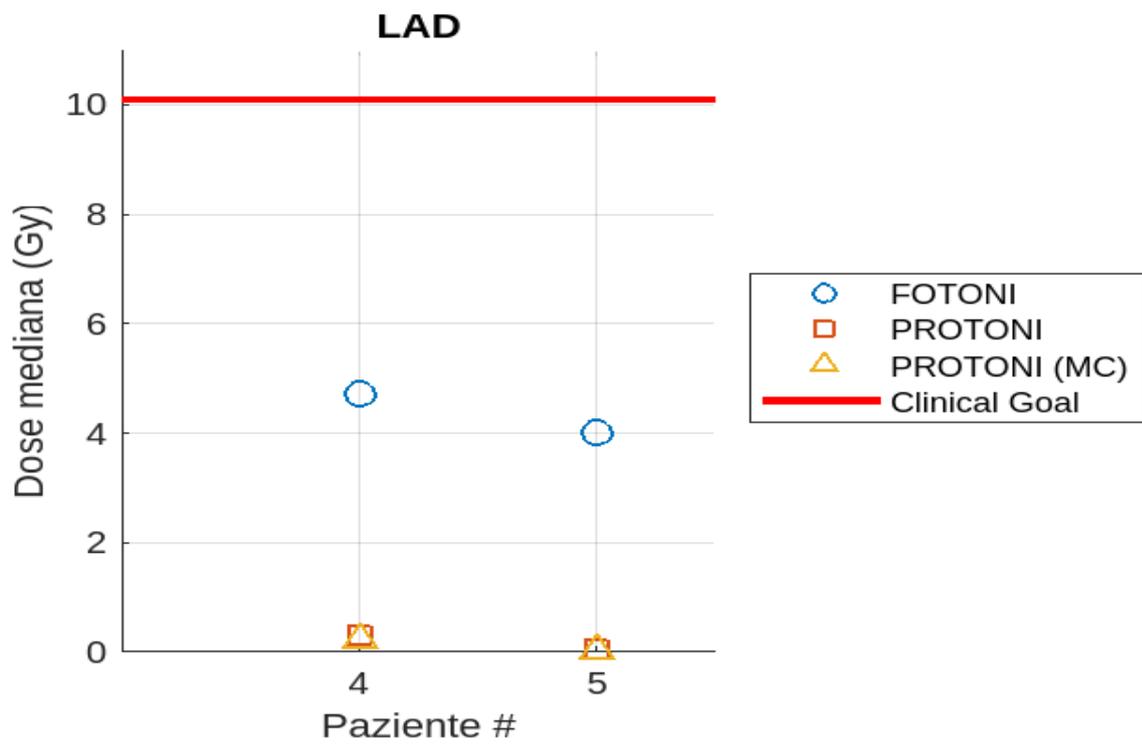


Figura 41 Confronto tra le medie dei tre piani di trattamento per la LAD.

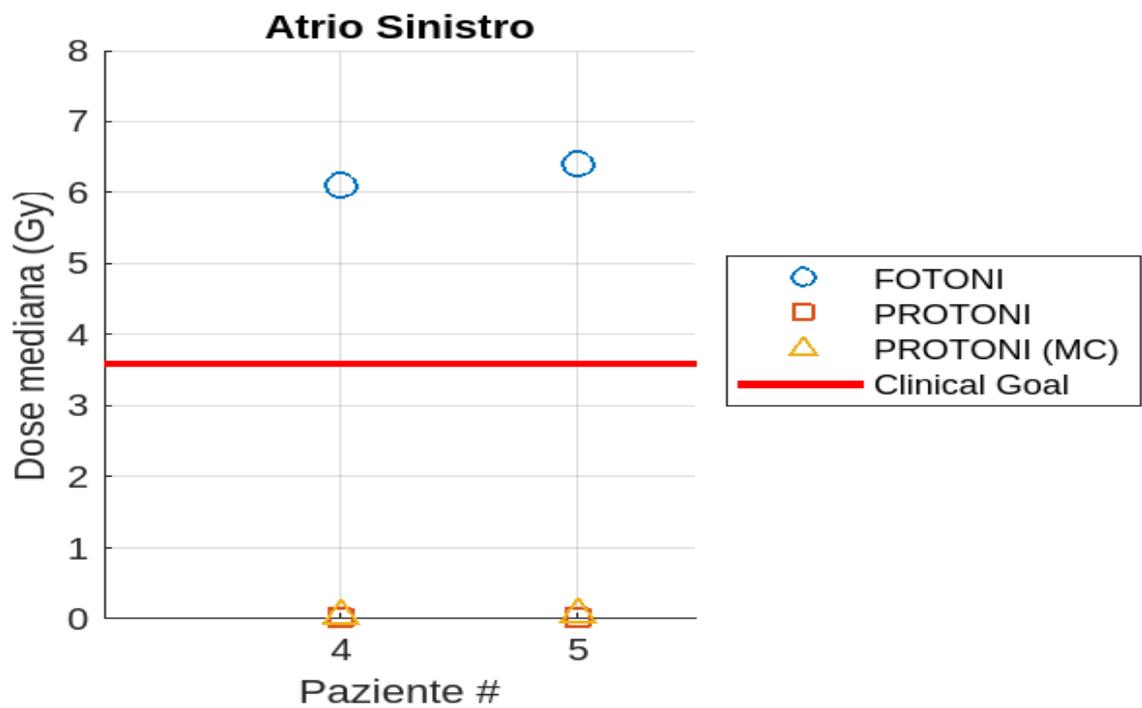


Figura 42 Confronto tra le medie dei tre piani di trattamento per l'atrio sinistro.

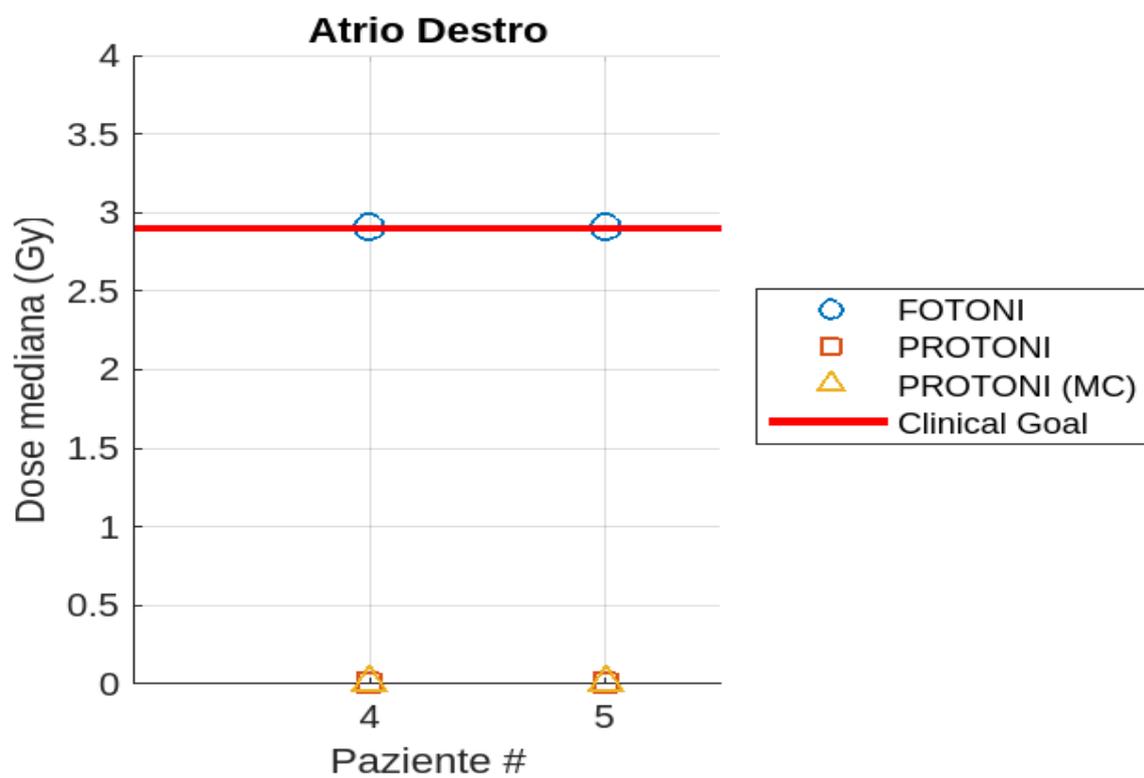


Figura 43 Confronto tra le mediane dei tre piani di trattamento per l'atrio destro.

1.18 Metodo 2 confronto tra piani fotoni, protoni e protoni con movimentazione cardiaca

Rispetto al precedente paragrafo in questo verranno mostrati i confronti tra piani introducendo anche il movimento cardiaco (MC).

Per rendere più semplice la visualizzazione tramite i DVH si è scelto di riportare solamente le curve riguardanti il cuore ed alcune sue sottostrutture.

In particolare sarà posta particolare attenzione alla dose media al cuore poiché diminuendo la dose media si riduce del 7.4% la possibilità di eventi cardiaci avversi per ogni Gy risparmiato [11].

1.18.1 Paziente 4

Focalizzandosi sulle dosi medie al cuore riportate in Figura 44 è possibile notare che si è ottenuto:

- Fotoni $D_{media} = 9.7$ Gy
- Protoni $D_{media} = 5$ Gy
- P+MC $D_{media} = 5.8$ Gy



Figura 44 Confronto piano fotoni, protoni e protoni considerando il movimento cardiaco per il paziente 4.

1.18.2 Paziente 5

Focalizzandosi sulle dosi medie al cuore riportate in Figura 45 è possibile notare che si è ottenuto:

- Fotoni $D_{media} = 7.9$ Gy
- Protoni $D_{media} = 3.2$ Gy
- P+MC $D_{media} = 3.6$ Gy

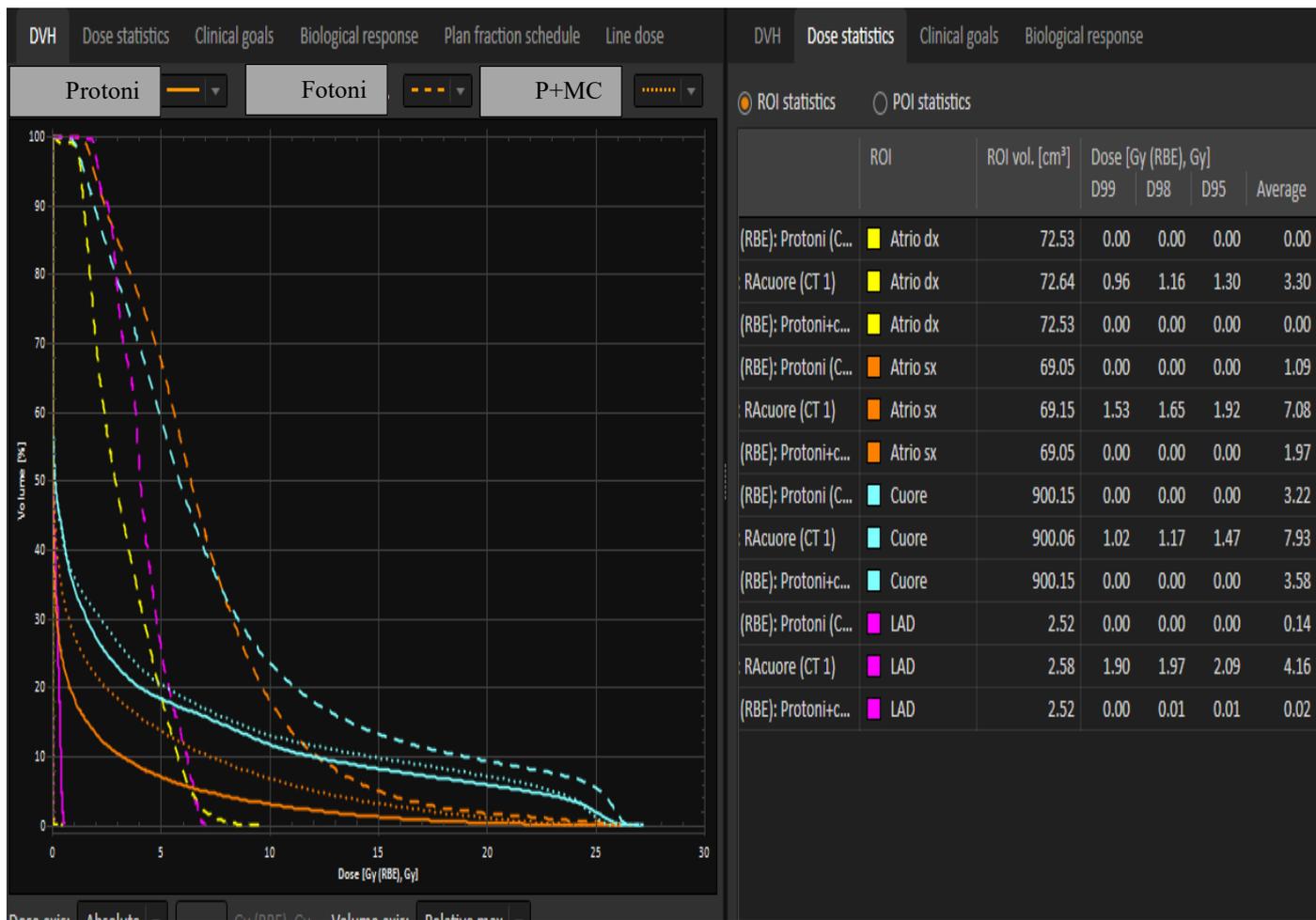


Figura 45 Confronto piano fotoni, protoni e protoni considerando il movimento cardiaco per il paziente 5.

DISCUSSIONE

1.18.3 Metodo 1 di ottimizzazione

Nella Tabella 1 e 2 è possibile osservare i risultati ottenuti con il metodo 1 di pianificazione, cioè il metodo più simile a quanto fatto con i piani fotoni, quindi tenendo in considerazione solo il movimento respiratorio in fase di ottimizzazione robusta tramite la 4DCT.

Si può osservare che, per quanto riguarda la copertura del target, i valori risultino migliori per i piani eseguiti con protoni ($D_{95\%} = 97.1 \pm 1.2$) rispetto all'utilizzo dei fotoni ($D_{95\%} = 91.8 \pm 8.5$). Il risparmio dosimetrico per gli OAR invece è ancor più evidente nel caso in cui questi ultimi non siano nelle immediate vicinanze del target. L'utilizzo dei protoni infatti, non porta ad un risparmio degli organi adiacenti al target per i valori di dose massima, ma il loro utilizzo risulta più efficace se si considera il risparmio volumetrico (D_{media}) dell'organo a rischio in esame.

Per esempio, se nella suddetta tabella si prende in considerazione il dato dosimetrico (D_{max}) relativo allo stomaco per il paziente n. 1 notiamo che la D_{max} per i Protoni è 21.2 Gy mentre la D_{max} per i Fotoni è 20.8 Gy, quindi si hanno due dati dosimetrici perfettamente confrontabili. Questo risultato è da imputarsi al fatto che l'ottimizzazione robusta crea una distribuzione delle alte dosi non perfettamente adese al target e quindi l'eventuale vicinanza (se non addirittura contiguità, come in questo paziente) di un organo a rischio causa delle dosi massime che sono confrontabili con quelle della radioterapia convenzionale. Questa stessa situazione è osservabile anche per altri OAR in altri pazienti, per esempio nel paziente 2 la D_{max} (Ventricolo Dx) per piano fotoni è di 26.1 Gy mentre quella del piano protoni è 26.2 Gy, per il paziente 7 invece la D_{max} (Ventricolo Sx) del piano fotoni è 27.3 Gy coincidente con quella del piano protoni.

Se invece si considerano le dosi medie e mediane si può notare il grande vantaggio della terapia con protoni rispetto a quella convenzionale. Sempre a titolo di esempio per il paziente 2 $D_{mediana}$ (Ventricolo Dx) per piano fotoni 9.4 Gy mentre quella del piano protoni è 2.8, per il paziente 7 invece la $D_{mediana}$ (Atrio Sx) del piano fotoni è 6.9 Gy mentre quella del piano protoni è 0.04 Gy.

In generale se si studiano le Tabella 1 e Tabella 2 è possibile notare come le dosi medie e mediane dei piani di cura con protoni siano sempre minori (in molti casi significativamente minori) rispetto al trattamento con fotoni.

Questo risultato è cruciale in questa tipologia di pazienti poiché diminuendo la dose media al cuore, tramite il trattamento con protoni, si riduce del 7.4% la possibilità di eventi cardiaci avversi per ogni Gy risparmiato [14]. È utile ricordare che questo risparmio è dovuto in particolare alla differente interazione dei protoni con la materia.

1.18.4 Metodo 2 di ottimizzazione

L'interazione delle particelle cariche con la materia differisce da quella dei fotoni e per questo motivo nel caso di pianificazione con protoni bisogna considerare molto più attentamente tutti i materiali attraversati ed i possibili movimenti d'organo che possono esservi durante il passaggio del fascio di particelle, soprattutto quando questi movimenti coinvolgono tessuti di densità molto differente fra loro.

Nel trattamento della VT tramite protoni diventa quindi cruciale considerare oltre al movimento respiratorio anche quello cardiaco.

I risultati che sono stati ottenuti in questo lavoro di tesi portano a concludere come si necessario estendere lo studio sulla MC su gli altri 5 pazienti, così da poter confermare quanto emerso dai primi due pazienti analizzati, cioè la necessità di tener conto anche del movimento cardiaco, oltre a quello respiratorio, durante la fase di ottimizzazione. Una soluzione che potrebbe portare ad una riduzione dell'incertezza dovuta al movimento cardiaco è l'utilizzo di un gating tramite ECG, soluzione ad oggi non possibile poiché in commercio non esiste tale soluzione.

Relativamente al presente studio si è scelto di procedere, come già spiegato nel paragrafo 1.9.2, nella seguente maniera: si è pensato di considerare la 4DCT cardiaca (sapendo del limite principale di tale 4DCT, cioè la non possibilità di fusione con la CT di simulazione e quindi del suo diretto utilizzo nell'ottimizzazione robusta), che i pazienti arruolati hanno eseguito prima del trattamento radioterapico presso il Centro Cardiologico Monzino, poiché rappresenta l'unica fonte d'informazione relativa al movimento cardiaco paziente specifico a disposizione. In questo modo è

stato possibile effettuare un'ottimizzazione robusta che tenga maggiormente conto del movimento cardiaco, portando così ai risultati presentati nel paragrafo 1.17.

In Tabella 7 sono presentati i valori dosimetrici ottenuti pianificando con il metodo 2, in particolare si possono confrontare i suddetti valori con quanto ottenuto con i piani fotoni o i piani protoni utilizzando il metodo 1. Se dalla Tabella 7 estrapoliamo i dati relativi alla copertura del target si ottiene che per il paziente 4 la $D_{95\%}$ (fotoni) è 96.1% mentre la $D_{95\%}$ (Protoni+MC) è 96.6%, per il paziente 5 invece la $D_{95\%}$ (fotoni) è 72.7% mentre la $D_{95\%}$ (Protoni+MC) è 95.8%. Per quanto riguarda gli OAR invece focalizzandosi per esempio sulla dose mediana all'atrio Sx ed al ventricolo Sx si ottiene per il paziente 4 una D_{mediana} (Ario Sx) per il piano fotoni di 6.1 Gy mentre per il piano protoni+MC 0 Gy invece per quanto riguarda la D_{mediana} (Ventricolo Sx) si ha per il piano fotoni il valore di 11.6 Gy mentre per il piano protoni+MC di 5.6 Gy. Per il paziente 5 invece la D_{mediana} (Ario Sx) per il piano fotoni è di 6.4 Gy mentre per il piano protoni+MC 0.1 Gy invece per quanto riguarda la D_{mediana} (Ventricolo Sx) si ha per il piano fotoni il valore di 10.2 Gy mentre per il piano protoni+MC di 3.4 Gy.

Da questi valori è possibile osservare che anche nel caso dei piani con protoni in cui si tiene conto del Movimento Cardiaco risulta essere migliore sia la copertura del target che il risparmio della maggior parte degli OAR, confermando quindi il vantaggio di questa tecnica, a livello dosimetrico, rispetto alla radioterapia convenzionale.

Purtroppo è stato possibile eseguire questo studio solamente per 2 pazienti per cui si avevano i dati della CT cardiaca.

Dopo avere ottimizzato e calcolato il nostro piano nominale, come già descritto nel paragrafo 1.11 è stato possibile effettuare la valutazione robusta che simuli la distribuzione di dose del piano nominale attraverso scenari di incertezza, per poter così verificare se il nostro piano soddisfi i clinical goal imposti oppure no.

A titolo d'esempio è utile commentare l'analisi della robustezza in Figura 46 per il paziente 5 (metodo 1) poiché per quanto riguarda il clinical goal relativo alla copertura della $D_{95\%} \geq 95\%$ è stato nel 93% degli scenari analizzati con un worst scenario coperto dalla $D_{95\%} = 92\%$, ciò significa che nel peggior caso simulato il nostro target di trattamento sarà coperto da una $D_{95\%} = 92\%$.

Il clinical goal sulla dose massima allo stomaco, che rappresentava la struttura critica per questo paziente data la sua vicinanza al target, è stato rispettato nel 45% degli scenari, con un worst scenario di $D_{\text{max}} = 26$ Gy, valore che supera il limite massimo di 22 Gy. A questo punto sarà il medico che giudicherà accettabile o meno questo piano di trattamento.

Analogamente se si vanno ad analizzare gli stessi risultati ottenuti per lo stesso paziente ma considerando anche il movimento cardiaco (metodo2) si ottiene che il clinical goal sulla copertura $D_{95} \geq 95\%$ è stato raggiunto nel 13% degli scenari analizzati con un worst scenario coperto dalla $D_{95} = 72\%$. Questo è giustificato dal fatto che stiamo considerando delle incertezze maggiori dovute al considerare oltre alle incertezze di set-up, di range e di movimento respiratorio anche il movimento cardiaco che va ad impattare pesantemente, per questo paziente, sulla robustezza del piano.



Figura 46 Analisi della robustezza del paziente 5.

1.18.5 Valutazione del piano di cura (“Robust evaluation”)

Al termine del precedente paragrafo sono stati riportati i dati non ottimali provenienti dall’analisi robusta del piano protoni con MC del paziente 5. Questi dati saranno utili per comprendere nel dettaglio come viene effettuata in modo critico ed accurato una “robust evaluation”.

Una volta effettuata una valutazione robusta la tipica schermata che si ottiene è quella riportata in Figura 47 dove nel lato sinistro in alto è possibile visualizzare le bande di DVH per ogni scenario prodotto, in basso a sinistra vengono mostrati i clinical goals con tre informazioni importanti:

- Percentuale degli scenari dove il clinical goal è stato raggiunto (1).
- Valore dosimetrico nello scenario selezionato (2).
- Valore peggiore per quel clinical goal tra tutti gli scenari possibili (3).

Nella parte a destra della figura è possibile visualizzare la distribuzione di dose sulla CT per ogni singolo scenario, oppure visualizzare il voxelwise min o max.

Il voxelwise min rappresenta uno scenario creato come somma dei voxel di dose minima presi da tutti gli scenari considerati, mentre il voxel wise max rappresenta esattamente il contrario, cioè uno scenario creato dalla somma dei voxel di dose massima presi da tutti gli scenari considerati.

Quando si cerca di capire se un piano è robusto o meno il primo punto su cui soffermarsi è la visualizzazione delle bande del DVH, uno strumento che può venire in aiuto in un primo momento è la percentuale di successo nel raggiungimento del clinical goal (1). Infatti se questo valore fosse del 100% significherebbe che l’obiettivo è stato raggiunto in tutti gli scenari possibili, se invece risultasse inferiore allora richiederebbe un’analisi più approfondita per definire l’accettabilità degli scenari in cui il clinical goal non è rispettato.

Qui può aiutare il punto (3) (worst scenario), poiché andando a capire qual è il valore peggiore raggiunto per quel clinical goal (e su quanti scenari è raggiunto) è possibile decidere insieme al medico radioterapista se comunque il piano possa essere considerato accettabile oppure no.

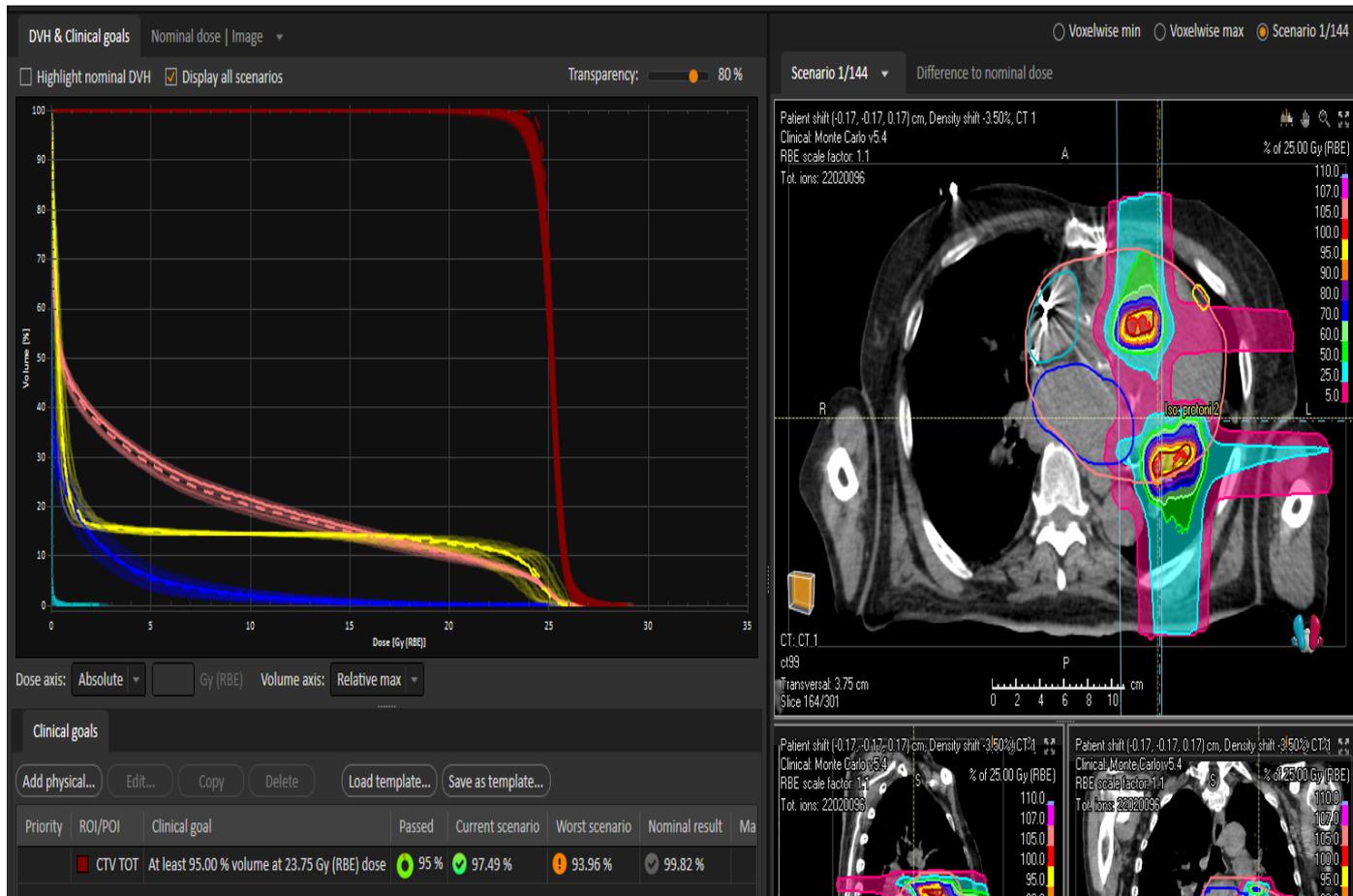


Figura 47 Visualizzazione completa dell'analisi della robustezza.

1.18.6 Valutazione piani protoni (con movimentazione cardiaca)

Nella sezione 1.18 è possibile prendere visione del confronto sia tramite DVH che tramite grafici (es. Figura 39) di cosa comporti a livello dosimetrico ottimizzare tenendo conto del movimento cardiaco oltre quello respiratorio.

Il confronto diretto tra piani fotoni e piani protoni (con MC) conduce sempre ad un risparmio maggiore dei tessuti sani (nella maggior parte dei casi) utilizzando quest'ultima tecnica di trattamento. Se invece si pone attenzione al confronto diretto tra i piani protoni con e senza MC quello che si nota che il risparmio maggiore per OAR lo si ha con la pianificazione senza MC, infatti se si prendono i valori dosimetrici della D_{media} (cuore) e della $D_{mediana}$ (Ventricolo Sx) per il paziente 4 si ha una D_{media} (cuore) per il piano protoni di 4.9 Gy mentre per i protoni+MC 5.7 Gy, per la $D_{mediana}$ (Ventricolo Sx) invece si ha per il piano protoni 3.9 Gy mentre per il piano protoni+MC 5.7 Gy, per il paziente 5 invece la D_{media} (cuore) del piano protoni è 3.2 Gy mentre per i protoni+MC 3.7 Gy, per la $D_{mediana}$ (Ventricolo Sx) invece si ottiene per il piano protoni 2.8 Gy mentre per il piano protoni+MC 3.4 Gy.

Il motivo di questo risultato è dettato proprio dal funzionamento dell'ottimizzazione robusta, poiché considerando la MC, l'algoritmo non fa altro che creare una distribuzione di dose che possa adattarsi agli scenari prodotti, creando così un "bagno" di alte dosi che risultano non essere conformate intorno al target e che quindi producono un leggero aumento delle dosi agli OAR circostanti.

Vale la pena commentare il piano tramite protoni (con MC) del paziente n.5 per quanto detto nella sezione 1.18.5, poiché in questo caso se ci si soffermasse sulla sola visualizzazione del DVH potrebbe sembrare un piano non riuscito ottimamente, ma se andassimo a considerare nello specifico il fatto che in questo caso il target è notevolmente vicino allo stomaco, anche un piano che nella valutazione robusta del DVH può sembrare non robusto, da un'analisi più approfondita mette in evidenza che il piano nominale è comunque accettabile.

In questo particolare caso lo scenario peggiore ha una copertura per la $D_{95\%}=76\%$, questo valore è però da valutare tenendo in considerazione la notevole vicinanza dello stomaco, il quale da constraint ha una $D_{max}=22$ Gy in singola frazione [15] e nella valutazione robusta è rispettato solo nell'11% dei casi. Quindi per cercare di rispettare al meglio questo valore, in tutti gli scenari possibili, l'algoritmo crea una distribuzione di dose tale da ottenere questo risultato con il clinical goal sulla copertura raggiunto solamente nel 40% dei casi. Inoltre se si osserva, per lo stesso caso, i dati dosimetrici del piano fotoni si potrà notare come vi siano state le stesse criticità.

CONCLUSIONI

Questo studio ha mostrato che l'utilizzo della radioterapia con protoni potrebbe risultare vantaggiosa rispetto alla radioterapia convenzionale, sia per quanto riguarda la copertura del target tumorale che per il risparmio dei tessuti sani circostanti. Tuttavia, è importante notare che l'ottimizzazione robusta con l'inclusione del movimento cardiaco (MC) ha mostrato alcuni risultati non ottimali. In alcuni scenari, la distribuzione di dose risultante dai piani con protoni (MC) ha generato un leggero aumento delle dosi agli OAR (rispetto ai piani senza MC), soprattutto per i pazienti con organi critici vicini al target tumorale. Questo potrebbe richiedere una maggiore attenzione nella pianificazione e nella valutazione dei piani con MC per garantire il rispetto dei clinical goal imposti.

Tuttavia, è fondamentale sottolineare che, deliberatamente, non si è valutato l'effetto dell'interplay che potrebbe verificarsi sia a causa del movimento cardiaco che del movimento respiratorio, poiché al momento non si dispone di un fantoccio adeguato ad effettuare tali misurazioni.

Nonostante i risultati positivi ottenuti con la pianificazione con protoni, il presente studio è stato eseguito solo su un numero limitato di pazienti a disposizione. Pertanto, ulteriori analisi su un numero più ampio di pazienti sono necessarie per confermare e generalizzare tali risultati, soprattutto se si considera il fatto che il trattamento è di 25 Gy in singola seduta, e che quindi diventa importante e indispensabile essere quanto più accurati possibile nell'erogazione di tali dosi terapeutiche.

Per il futuro, si sta avviando una collaborazione per lo sviluppo e la prova di un ecografo ed un fantoccio 3D che permettano di eseguire sia un gating cardiaco che di ottenere misure sperimentali (es. valutazione dell'effetto dell'interplay) in modo tale da poter superare le limitazioni sorte in questa fase preliminare dello studio, oltre che a collaborare con il Centro Cardiologico Monzino per l'ottenimento di 4DCT cardiache direttamente utilizzabili nella fase di pianificazione robusta.

BIBLIOGRAFIA

- [1] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02661048>.
- [2] (.-V. (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02919618>).
- [3] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03601832>.
- [4] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03349892>.
- [5] C. C. e. all., STRA-MI-VT (STereotactic RadioAblation by Multimodal Imaging for Ventricular Tachycardia): rationale and design of an Italian experimental prospective study, 2020.
- [6] W. e. al, «Proton or photon radiosurgery for cardiac ablation of ventricular tachycardia? Breath and ECG gated robust optimization,» 2020.
- [7] S. H. e. all, «Catheter-free ablation of infarct scar through proton beam therapy: Tissue effects in a porcine model,» 2020.
- [8] B. C. P. M. R. M. J. P. D. J. S. N. S. H. T. W. L. R. R. Rajesh Pidikiti, «Commissioning of the world's first compact pencil-beam scanning proton therapy system».
- [9] T.-C. H. e. all., «Thoracic Tumor Volume Delineation in 4D-PET/CT by Low Dose Interpolated CT for Attenuation Correction,» 2013.
- [10] raysearchlabs, «ROBUST OPTIMIZATION IN RAYSTATION».
- [11] U. e. al, «Robust radiotherapy planning,» 2018.
- [12] G. M. e. all., «Calculation of the uncertainty in the dose delivered during radiation therapy,» 1985.

- [13] Knutson, Radiation Therapy Workflow and Dosimetric Analysis from a Phase 1/2 Trial of Noninvasive Cardiac Radioablation for Ventricular Tachycardia, 2019.
- [14] D. e. al., Risk of Ischemic Heart Disease in Women after Radiotherapy.
- [15] F. MR, Stereotactic ablative body radiosurgery (SABR) or Stereotactic body radiation therapy (SBRT), 2017.
- [16] G. C. e. all, Noninvasive cardiac arrhythmia ablation with particle beams, 2018.
- [17] B. A. J.-F. C Carbucicchio # 1.

APPENDICE

	Paz. 1 F	Paz. 2 F	Paz. 3 F	Paz. 4 F	Paz. 5 F	Paz. 6 F	Paz. 7 F	Paz. 1 P	Paz. 2 P	Paz. 3 P	Paz. 4 P	Paz. 5 P	Paz. 6 P	Paz. 7 P
D _{max}	114,1	110,4	109,3	110,7	109,6	109,1	109,4	109,9	105,2	107,7	109,9	106,5	109,3	110
D _{98%}	91	94,2	92,8	94,4	59,8	91,3	87,62	91	96,9	95,9	97,5	96,6	94,3	96,3
D _{95%}	94,9	96,2	94,6	96,1	72,7	94,8	93,4	95,5	97,8	97,1	98,4	97,9	95,4	97,9
D _{2%}	109,1	105,2	106	106,7	105,5	106,4	107,1	104,9	103,8	104,3	105	104,3	106,8	104,8
D _{mediana}	101,4	101,7	100,8	102	101,8	101	100,7	100,1	100,6	100,1	101,2	0,1	100,9	100,8
D _{max} (Gy)	6,5	5,3	5,2	8,5	6,8	8,3	6,1	6,4	0,02	0	0,1	0	7,9	0,01
V _{50%} (cc)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
D _{max} (Gy)	0,4	0,5	8,7	1,9	1,8	0,2	0,7	0,03	0,04	0	0,1	0,3	0,01	0,05
V _{27,5%} (cc)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
D _{max} (Gy)	20,8	0,4	21,7	22,3	21,3	12,4	22	21,2	0,03	22	18,6	21,8	3,4	11,6
V _{37,5%} (cc)	0,5	0	0,7	0,5	1,1	0	2,7	1,3	0	0,1	0,2	2,8	0	0
V _{7,5%} (cc)	349,3	207	7,9	353,6	164,6	372,1	372,1	178,5	59	2	229	83	363	0,3
D _{medio} (Gy)	8,1	8,2	10,4	9,6	7,9	10,25	8,5	5,6	5,6	5,3	4,9	3,2	7,3	5
D _{5%} (Gy)	26,7	25,9	26,2	26,3	25,9	26,1	26,2	25,5	25,2	25,3	25,4	25	26	25,2
D _{mediana} (Gy)	2,5	6,5	6,3	5,5	6,6	4,5	4,5	0,3	3,8	0,4	0,3	0,1	4	0,4
D _{5%} (Gy)	23,7	23,5	23,4	23,1	21	23,8	23,8	22,3	21,5	25,3	19	15,4	22,9	20,2
D _{max} (Gy)	0,67	10,2	25,2	27,4	2,3	0,35	25	0,04	15	23,7	26	0,16	0,01	19,7
D _{mediana} (Gy)	0,36	0,9	1,6	1,4	0,6	0,26	0,6	0	0,2	0,1	0,1	0,01	0	0,02
D _{max} (Gy)	22,65	1,3	26,3	26,7	3,3	25,7	25,7	21,1	0,3	24,9	25,1	0,06	25,9	23,5
D _{mediana} (Gy)	0,74	0,47	1	1,4	0,4	0,24	0,4	0,03	0,01	0	0	0	0	0
D _{max} (Gy)	4,87	\	26,2	27,1	5,7	2,46	26,8	2,8	\	25,2	25,4	0,13	4	25,5
D _{mediana} (Gy)	1,53	\	12,3	13,5	3,2	1,6	17,21	0,1	\	10,3	8,3	0,01	0,6	11,4
D _{max} (Gy)	27,4	26,3	24,1	26	26,7	23,2	27	27	25,2	21,3	24,1	25,75	25	26,9
D _{mediana} (Gy)	2	8,87	8,8	6,1	6,4	1,95	6,9	0,2	2,4	0	0	0,01	0,2	0,04
D _{max} (Gy)	24,38	22,6	25,6	9,8	9,6	15,3	27,22	24,2	19,5	24,1	1,1	0,22	7,3	25,1
D _{mediana} (Gy)	2,2	1,9	2,8	2,9	2,9	2,1	3,1	0,02	0,01	0	0	0	0,01	0,01
D _{max} (Gy)	0,86	26,7	26,3	26,1	26,6	1,7	26,6	0,1	25,7	25,4	25,8	19,7	0,7	22,1
D _{mediana} (Gy)	0,75	0,3	9,2	23,9	6,5	0,9	8,5	0,03	0	0,03	22	0,25	0,07	0,05
D _{max} (Gy)	17,49	0,9	7,1	10,5	8,1	22,6	18,9	6,3	0,03	0,4	0	0,03	18,8	5,1
D _{mediana} (Gy)	1,3	0,5	3	3,9	6,2	12,4	7,3	0,04	0	0	0	0	2,3	0,04
D _{max} (Gy)	0,662	26,4	23	26,6	3,2	6	3,5	0,03	25,1	22	25,4	0,05	0,6	6,5
D _{mediana} (Gy)	0,611	20	13,9	13,1	2,3	3,3	2,8	0,01	20,8	12	10,2	0,01	0,02	2,5
D _{max} (Gy)	26,96	26,9	26,6	27,7	7	8	27,2	25,2	25,1	25,2	26	0,6	4,5	22,9
D _{mediana} (Gy)	1,7	25,6	19,3	4,7	4	0,97	14,9	0,03	21,6	11,8	0,3	0,03	0,01	12,5
D _{max} (Gy)	2,18	8	8,6	20,8	8,1	/	13,33	0,05	9	4	17,5	0,23	/	2,6
D _{mediana} (Gy)	1,23	2,9	3	4,7	3	/	3,5	0,01	0,04	0,02	0	0	/	0
D _{max} (Gy)	27,54	26,1	27,3	27,5	11,1	26,9	27,4	27,3	26,2	25,6	26,3	4,2	26,8	26,3
D _{mediana} (Gy)	9	9,4	12,8	5,2	4,9	11,5	12,9	5	2,8	7,3	0,4	0,01	4,8	4,7
D _{max} (Gy)	28,31	27,2	27,1	27,3	27,3	27	27,3	27,5	27	26,9	28	26,2	27,4	27,3
D _{mediana} (Gy)	8,7	2,3	9,6	11,6	10,2	21	10,1	5,8	1,7	7,45	3,9	2,8	14,7	8,7
D _{max} (Gy)	24,3	3,7	3,2	2,7	4,9	1,2	6,1	26	0,03	0,01	0,01	0,01	0,04	0,1
D _{mediana} (Gy)	13,7	0,6	1,1	1,6	0,4	0,3	0,6	3,6	0	0	0	0	0	0
D _{max} (Gy)	13,7	\	10,2	22,6	17,4	21,5	13,4	15,9	\	0,06	12,2	15,8	24	0,04
V _{50%} (cc)	0	\	0	1,5	0	0,9	0,7	0	\	0	0	0	0,8	0

Figura 48 Dati dosimetrici di tutti i pazienti analizzati tramite il metodo 1. La F e la P alla fine del numero del paziente stanno ad indicare se il dato dosimetrico proviene dal trattamento con fotoni oppure con protoni.

