



*Azienda Ospedaliera Nazionale
SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo
Alessandria*

Working Paper of Public Health

Nr. 17/2016



La serie di *Working Paper of Public Health* (WP) dell'Azienda Ospedaliera di Alessandria è una serie di pubblicazioni *online* ed *Open Access*, *progressiva* e *multi disciplinare* in *Public Health* (ISSN: 2279-9761). Vi rientrano pertanto sia contributi di medicina ed epidemiologia, sia contributi di economia sanitaria e management, etica e diritto. Rientra nella politica aziendale tutto quello che può proteggere e migliorare la salute della comunità attraverso l'educazione e la promozione di stili di vita, così come la prevenzione di malattie ed infezioni, nonché il miglioramento dell'assistenza (sia medica sia infermieristica) e della cura del paziente. Si prefigge quindi l'obiettivo scientifico di migliorare lo stato di salute degli individui e/o pazienti, sia attraverso la prevenzione di quanto potrebbe condizionarla sia mediante l'assistenza medica e/o infermieristica finalizzata al ripristino della stessa.

Gli articoli pubblicati impegnano esclusivamente gli autori, le opinioni espresse non implicano alcuna responsabilità da parte dell'Azienda Ospedaliera "SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo" di Alessandria.

La pubblicazione è presente in: [Directory of Open Access Journals \(DOAJ\)](#); [Google Scholar](#); [Academic Journals Database](#);

Comitato Scientifico:

Prof. Balduzzi Renato	Dr.ssa Baraldi Giovanna
Prof. Bellomo Giorgio	Dr. Bertetto Oscar
Dr. Cappelletti Mauro	Dr. Casagrande Ivo
Dr. Coccia Mario	Dr.ssa Corbascio Caterina
Dr.ssa Cosimi Maria Flavia	Dr.ssa Costanzo Paola
Dr.ssa Degiovanni Daniela	Dr. D'Incalci Maurizio
Dr.ssa Falavigna Greta	Dr. Ferretti Gabriele
Dr.ssa Franzone Paola	Dr.ssa Gambarini Lorella
Dr. Gazzolo Diego	Dr. Guaschino Roberto
Dr. Ladetto Marco	Dr. Lera Riccardo
Dr. Levis Alessandro	Dr. Musante Francesco
Dr. Numico Gianmauro	Dr. Petrozzino Salvatore
Dr. Spinoglio Giuseppe	

Comitato di Direzione:

Dr. Antonio Maconi
Dr.ssa Federica Grosso
Dr. Ennio Piantato

Responsabile:

Dr. Antonio Maconi
telefono: +39.0131.206818
email: amaconi@ospedale.al.it

Segreteria:

Roberto Ippoliti, Ph.D.
telefono: +39.0131.206819
email: rippoliti@ospedale.al.it

Norme editoriali:

Le pubblicazioni potranno essere sia in lingua italiana sia in lingua inglese, a discrezione dell'autore. Sarà garantita la sottomissione di manoscritti a tutti coloro che desiderano pubblicare un proprio lavoro scientifico nella serie di WP dell'Azienda Ospedaliera di Alessandria, purché rientrino nelle linee guida editoriali. Il Responsabile Scientifico di redazione verificherà che gli articoli sottomessi rispondano ai criteri editoriali richiesti. Nel caso in cui lo si ritenga necessario, lo stesso Responsabile valuterà l'opportunità o meno di una revisione a studiosi o ad altri esperti, che potrebbero o meno aver già espresso la loro disponibilità ad essere revisori per il WP (i.e. *peer*

review). L'utilizzo del *peer review* costringerà gli autori ad adeguarsi ai migliori *standard* di qualità della loro disciplina, così come ai requisiti specifici del WP. Con questo approccio, si sottopone il lavoro o le idee di un autore allo scrutinio di uno o più esperti del medesimo settore. Ognuno di questi esperti fornirà una propria valutazione, includendo anche suggerimenti per l'eventuale miglioramento, all'autore, così come una raccomandazione esplicita al Responsabile Scientifico su cosa fare del manoscritto (i.e. *accepted* o *rejected*).

Al fine di rispettare criteri di scientificità nel lavoro proposto, la revisione sarà anonima, così come l'articolo revisionato (i.e. *double blinded*).

Diritto di critica:

Eventuali osservazioni e suggerimenti a quanto pubblicato, dopo opportuna valutazione di attinenza, sarà trasmessa agli autori e pubblicata *on line* in apposita sezione ad essa dedicata.

Questa iniziativa assume importanza nel confronto scientifico poiché stimola la dialettica e arricchisce il dibattito su temi d'interesse. Ciascun professionista avrà il diritto di sostenere, con argomentazioni, la validità delle proprie osservazioni rispetto ai lavori pubblicati sui Working Paper of Public Health.

Nel dettaglio, le norme a cui gli autori devono attenersi sono le seguenti:

- I manoscritti devono essere inviati alla Segreteria esclusivamente in formato elettronico all'indirizzo e-mail dedicato (i.e. rippoliti@ospedale.al.it);
- A discrezione degli autori, gli articoli possono essere in lingua italiana o inglese. Nel caso in cui il manoscritto è in lingua italiana, è possibile accompagnare il testo con due riassunti: uno in inglese ed uno in italiano, così come il titolo;
- Ogni articolo deve indicare, se applicabile, i codici di classificazione JEL (scaricabili al sito: http://www.econlit.org/subject_descriptors.html) e le Keywords, nonché il tipo di articolo (i.e. Original Articles, Brief Reports oppure Research Reviews);
- L'abstract è il riassunto dell'articolo proposto, pertanto dovrà indicare chiaramente: Obiettivi; Metodologia; Risultati; Conclusioni;
- Gli articoli dovrebbero rispettare i seguenti formati: *Original Articles* (4000 parole max., abstract 180 parole max., 40 references max.); *Brief Reports* (2000 parole max., abstract 120 parole max., 20 references max., 2 tabelle o figure) oppure *Research Reviews* (3500-5000 parole, fino a 60 references e 6 tabelle e figure);
- I testi vanno inviati in formato Word (Times New Roman, 12, interlinea 1.5). Le note, che vanno battute in apice, non possono contenere esclusivamente riferimenti bibliografici. Inoltre, la numerazione deve essere progressiva;
- I riferimenti bibliografici vanno inseriti nel testo riportando il cognome dell'Autore e l'anno di pubblicazione (e.g. Calabresi, 1969). Nel caso di più Autori, indicare nel testo il cognome del primo aggiungendo *et al*; tutti gli altri Autori verranno citati nei riferimenti bibliografici alla fine del testo.
- I riferimenti bibliografici vanno elencati alla fine del testo in ordine alfabetico (e cronologico per più opere dello stesso Autore).

Nel sottomettere un manoscritto alla segreteria di redazione, l'autore accetta tutte le norme qui indicate.



Titolo: Indicazione pratica all'utilizzo dei sistemi di radioterapia a guida d'immagine

Autori: Pastorino A.;¹ Todisco L.;² Cazzulo E.;³ Berretta L.;² Orecchia A.;² Pozzi G.;²
Barbero M.P.;³ Franzone P.;² Corvò R.^{1,4}

Tipo: Review

Keywords: IMRT, IGRT, Dose efficace.

¹ Università degli Studi di Genova, Scuola di Specializzazione in Radioterapia

² Struttura Complessa Radioterapia – A.S. O. S.S. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo - Alessandria

³ Struttura Complessa Fisica Sanitaria– A.S. O. S.S. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo – Alessandria

⁴ U.O.C. Oncologia Radioterapica IRCCS San Martino-IST- Genova

* Autore per la corrispondenza

E-mail : pfranzone@ospedale.al.it



RADIOTERAPIA A GUIDA DI IMMAGINE: RAZIONALE ED OBIETTIVI

Dalle immagini portali a megavoltaggio acquisite su sistema elettronico (EPID), la ricerca tecnologica ha sviluppato modalità di verifica volumetriche 3D, recentemente 4D, permettendo una diretta visualizzazione del target, un confronto diretto con la planning-TC e un'ottimizzazione del trattamento (riduzione errori di set-up, verifica della necessità di ripianificazione), portando alla modernissima *Radioterapia Guidata dalle immagini* (IGRT - Image Guided RadioTherapy).

L'IGRT permette soluzioni tecniche differenti attraverso la visualizzazione diretta o indiretta del tumore e l'acquisizione d'immagini di verifica pre-trattamento, consentendo di identificare, quantificare e correggere gli errori correlati al set-up e all'organ-tumor motion, ottenendo una maggiore conformità della dose erogata, diminuendo il rischio del "geographic miss" e la tossicità ai tessuti sani e riducendo i margini da CTV a PTV per l'attuazione di protocolli di "dose escalation".

Uno dei primi autori a parlare di "errore ed incertezza geometrica" nel trattamento radioterapico è stato *Van Herk (2004)* che ha definito "errore" tutto ciò che comporta una differenza tra il trattamento pianificato e il trattamento somministrato ed "incertezze" gli errori non prevedibili, quantificabili dalla variazione standard.

Dirimenti per l'IGRT sono: un sistema di acquisizione di immagini con adeguata definizione grafica, un set di immagini di riferimento per il confronto, un software per il match di confronto tra immagini di riferimento e planning-CT ed un protocollo che definisca il metodo di correzione.

Si possono distinguere due tipi di procedure per la strategia di correzione: *on-line* e *off-line*.

La *correzione on-line* prevede l'analisi delle informazioni immediatamente dopo l'acquisizione delle immagini e, se presenti deviazioni di posizionamento oltre i cut-off prestabiliti, l'applicazione della correzione.

La *correzione off-line* prevede che i dati ricavati dalle immagini di verifica siano acquisiti ed immagazzinati, ma analizzati e corretti successivamente; si basa sulla considerazione che le incertezze che influiscono sulla definizione del margine siano maggiormente determinate dall'errore sistematico e solo in misura minore dall'errore random. Solitamente vengono acquisite immagini di verifica sequenziali in un numero sufficiente di frazioni iniziali



(solitamente 3-5 frazioni) da esaminare in seguito: i protocolli off-line mirano a correggere l'errore sistematico medio senza correggere l'errore giornaliero. Le procedure statistiche di correzione off-line sono state mutuare dall'esperienza dei controlli mediante immagini elettroniche portali: sulla base di modelli biologici e considerazioni fisiche è stato stimato che il numero di immagini giornaliere sufficienti per ottenere valutazioni veritiere sull'errore sistematico, da applicare al restante tempo di trattamento, è circa il 10% del numero di sedute complessive.

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

Hugo et al. (2006) hanno comparato differenti strategie di *image-guided ed adaptive radiotherapy* per la gestione della variabilità interfrazione, il calcolo dei margini basati su dati di popolazione e strategie di ripianificazione con procedure on-line o off-line: si evince che la maggiore restrizione dei margini si ottiene attuando una strategia adattativa off-line, confermando l'importanza dell'errore sistematico. La strategia di correzione on-line giornaliera, seppur corregga l'errore random, non è molto accurata, se non si adotta una personalizzazione dei margini.

Indipendentemente dalla procedura, occorre stabilire un *marginale di tolleranza*, range di errore di set-up tra il pianificato e l'osservato considerato accettabile: dipende dai margini di espansione CTV-PTV adottati caso per caso, valutando il presidio di immobilizzazione, l'organ motion per la sede e la tipologia di paziente (paziente obeso e difficilmente posizionabile, ansioso, in posizione antalgica).

Si devono poi definire *livelli di azione*, ossia l'atteggiamento da adottare se si registra una deviazione superiore alla tolleranza (riposizionamento per deviazioni importanti o ripetizione dell'imaging per deviazioni minime).

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

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

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

Un confronto diretto tra i protocolli SAL e NAL, con una media di dieci frazioni con imaging pre-RT in 600 pazienti con carcinoma prostatico (figura 1), ha mostrato che il protocollo NAL è più efficiente in termini di numero di immagini necessarie per la riduzione dell'errore sistematico (*de Boer H.C et al., 2001*).

Figura 1 - distribuzione errore sistematico

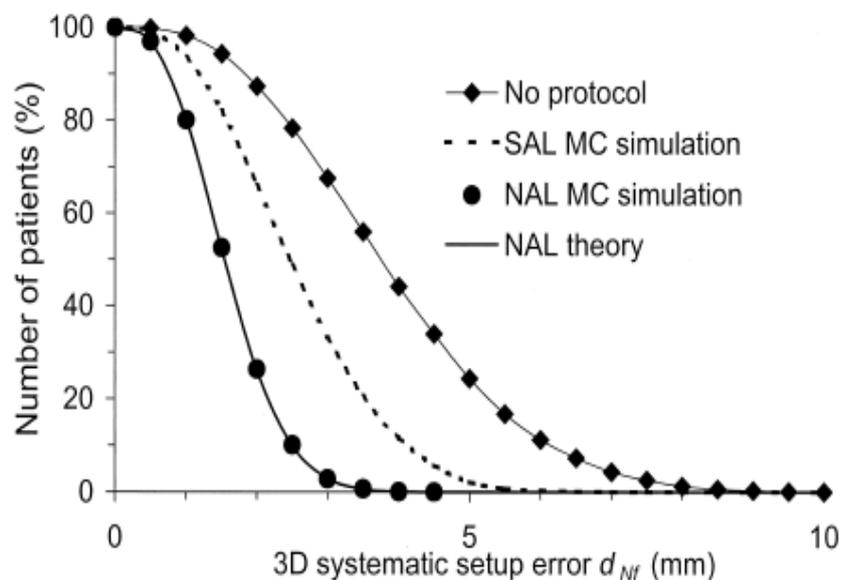


Fig. 3. The cumulative distribution of the 3D systematic setup errors d_{Nf} obtained from MC simulations (with population characteristics from Table 1) for the NAL and optimal SAL OVP for $N_{\text{meas}} = 3$: $(\alpha, N_{\text{max}}) = (6.2, 2)$. For the NAL OVP, the analytical result is also given (solid line).

PRINCIPALI SISTEMI DI IGRT

I diversi sistemi di IGRT mostrano vantaggi e svantaggi: è importante identificare ed applicare il sistema più adatto al contesto oncologico in un rapporto di costo-beneficio (Tab.1).

Tabella 1 - Principali sistemi di IGRT

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

ASPETTI DOSIMETRICI LEGATI ALL'UTILIZZO DELL'IGRT

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

La valutazione della dose addizionale, come specificato nel Report AAPM TG 75, richiede tre fondamentali distinzioni: tra dose puntuale (energia per unità di massa rilasciata in un punto) e integrale (dose integrata sull'intero volume irradiato), tra dose planare (immagini 2D) ed assiale (immagini tomografiche), tra la diversa energia (kV o MV) dei fasci di acquisizione delle immagini.

La numerosità delle diverse modalità di imaging utilizzate in IGRT rende difficile il confronto e la somma della dose erogate tra i vari sistemi: per confrontarle devono essere convertite in un'unica grandezza, definita "*effective dose*", ossia dose efficace espressa in Sievert (Sv); è correlata con il rischio stocastico di induzione di secondi tumori e permette di stimarne la probabilità, moltiplicando la dose efficace per il fattore riportato nella pubblicazione ICRP 60, pari a 5×10^{-5} per mSv.

Ding et al. (2013) hanno comparato la dose di esposizione per singola immagine di verifica mediante immagini portali ortogonali con MV e kV ed immagini volumetriche mediante kV-CBCT. Per tutte le regioni corporee le immagini portali a MV conferiscono una dose



maggiore (da 2-10 volte in più) rispetto alle verifiche kV-CBCT, risultando minori per la regione cranica, maggiori per il torace ed ancor più per la regione pelvica.

Per la dose conferita in cone-beam CT, in letteratura si trovano lavori che forniscono valori anche molto discordanti tra loro.

La stima del rischio permette di eseguire, per ogni paziente, la valutazione clinica del rapporto rischio-beneficio, con la predisposizione di protocolli di esecuzione delle CBCT (giornaliere, settimanali, giornaliere per un certo numero di sedute) specifici per patologia, che tengano conto dell'età del paziente, dello stadio, dell'intento del trattamento, della tecnica di erogazione, in particolare per i trattamenti pediatrici e nei combinati CT-RT per la maggiore tossicità ematologica, dal momento che una singola scansione CBCT eroga una dose addizionale al paziente inferiore all'esecuzione di immagini portali con EPID, circa doppia se eseguita giornalmente.

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

NEOPLASIE ENCEFALICHE

A differenza di altri distretti anatomici le strutture encefaliche non sono soggette a grandi cambiamenti di posizione interna, essendo vincolati dalle strutture ossee, le quali permettono l'immagine guidance. L'errore di set-up è stimato essere di 3 mm con maschere "high melting point acrylic system" e di 5 mm per le maschere termoplastiche. In caso di frame stereotassico l'errore stimato è di 1,3-2,5 mm. Il calcolo e la correzione degli errori sistematici richiedono almeno l'imaging off-line per le prime 3 frazioni con applicazione della media degli errori per quelle successive. Un ulteriore imaging settimanale è utile (protocollo off-line e-NAL) per monitorare le tendenze nel corso del trattamento, come le modifiche di set-up dovute ad un aumento di peso o alla perdita di capelli.

NEOPLASIE DEL DISTRETTO CERVICO CEFALICO

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



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

Numerosi sono i fattori che possono influire sul corretto set-up del paziente durante il trattamento, quali l'accuratezza dei sistemi di immobilizzazione, le modifiche anatomiche del paziente, la riduzione di volume del tumore e delle adenopatie.

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

Chen et al. (2011) hanno valutato l'errore di set-up in 225 pazienti trattati in IMRT, eseguendo verifiche quotidiane con CBCT prima di ogni seduta. I primi 95 pazienti sono stati trattati con un margine di espansione CTV-PTV di 5 mm, i successivi 130 con un margine di espansione di 3 mm, senza evidenziare differenze nell'incidenza di recidive tra i due gruppi. Gli autori suggeriscono che la riduzione dei margini del PTV a <5 mm è giustificata solo con l'esecuzione giornaliera di CBCT.

Recentemente *Yu et al. (2014)* hanno dimostrato che, con un'espansione CTV-PTV di 5 mm, un protocollo di CBCT a giorni alterni e un protocollo con l'acquisizione di CBCT per le prime 5 sedute, seguite da acquisizioni CBCT settimanali, permettono rispettivamente un'incidenza di "geographic miss" del 10.3% e 4.1%.

Numerosi studi hanno evidenziato come i dati di set-up pre-trattamento non siano i soli fattori da tenere in considerazione quando si valutano i protocolli di CBCT e i margini di espansione CTV-PTV: devono essere sempre considerati i movimenti intrafrazione (organ motion) e i cambiamenti anatomici durante il trattamento. Un lavoro di *Xu et al. (2008)* ha analizzato 111 CBCT post-trattamento: sia l'errore sistematico che l'errore random erano leggermente aumentati dopo il trattamento e variavano tra 0.6 e 1 mm. *Suzuki et al. (2006)* hanno analizzato i movimenti intra e inter-frazione di 10 pazienti trattati con IMRT, tecnica che prevede un tempo relativamente lungo di trattamento: gli autori concludono che anche se la



SD del movimento d'organo è <1 mm, l'espansione CTV-PTV deve sempre prendere in considerazione questi valori.

NEOPLASIA DELLA PROSTATA

Molteplici sono i lavori disponibili in letteratura che hanno valutato i sistemi di IGRT mettendo in luce la criticità del trattamento relativamente alla problematica di organ motion sia in termini di interfraction ed intrafraction motion che di interfraction deformation.

I metodi per eseguire IGRT possono prevedere l'utilizzo di molteplici sistemi in grado di localizzare in maniera idonea la prostata: immagini planari, volumetriche sia a basso (KV) che ad alto voltaggio (MV), sistemi elettromagnetici o ecografici.

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

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

La direzione più delicata e difficile da controllare è quella antero-posteriore, in quanto il differente riempimento rettale sposta la prostata e inficia la copertura del target. Questo aspetto è stato ben evidenziato dal lavoro di *Palombarini et al. (2012)*: analizzando i valori assoluti degli spostamenti registrati da CBCT giornaliere eseguite su pazienti in trattamento per carcinoma prostatico hanno evidenziato uno scarto di 6.3 ± 0.2 mm in direzione anteriore e di 3.9 ± 0.2 mm in direzione posteriore. Con un margine di 8 mm anteriormente il 30% dei trattamenti sarebbero stati fuori dai margini, salendo a 55% con margini di 5 mm. Come mostrato dallo stesso Palombarini, mentre per la direzione X e Y questa strategia riduce gli scostamenti > 5 mm dal 20 al 10%, e con margine di 8 mm in Z anteriormente ($Z > 0$) dal 30 al 5%, in direzione Z posteriormente ($Z < 0$) ciò non succede e un margine di 5 mm lascia il 30% delle sedute al di fuori dei margini.

Kupelian et al. (2008) avevano simulato differenti scenari di frequenza di controllo di immagine con markers fiduciali definendo i margini necessari (Tab.2).

Tabella 2- differenze di frequenza di controllo imaging con diverse strategie

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

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

Rijkhorst et al. (2009) riportano la possibilità di adottare un margine CTV-PTV di 7 mm garantendo una Dmin al 95% del CTV se vengono corretti giornalmente tutti gli errori traslazionali registrati dalla CBCT, scendendo a 4 mm se vengono corrette anche le rotazioni con un risparmio di irradiazione per retto e vescica. Rispetto alla dose agli OAR, e nello specifico al retto, Prabhakar evidenzia l'estrema variabilità del riempimento rettale definendo differenti spostamenti dello stesso in base al tratto considerato (retto basso, medio o alto) ed inoltre proprio per la variabilità, emerge che il PRV del retto, ottenuto dalla somma dei volumi rettali dopo le prime 5 CBCT, non predice il PRV del retto dell'intero trattamento.

In uno studio di *Zucca et al. (2011)* è stato testato l'impiego della MV-CBCT per valutare l'errore di set-up, confrontandolo con la più convenzionale valutazione bidimensionale mediante EPID. Sono stati valutati 9 pazienti sottoposti sia ad immagini EPID che MV-CBCT, nella stessa sessione di trattamento. Gli EPID sono stati confrontati con le DRR mentre le CBCT con la planning-CT, attraverso il matching di registrazione manuale basato sui reperi ossei, sui tessuti molli e quello di registrazione automatica e la misura degli shift sui tre assi principali (anteroposteriore, craniocaudale e laterolaterale), valutando un totale di 50 coppie di immagini per sistema. Assumendo una tolleranza massima di 2 mm non sono state osservate differenze significative tra EPID e la registrazione manuale basata sui reperi ossei per nessuno dei tre assi. Una significativa differenza ($p < 0.001$) è stata osservata lungo l'asse anteroposteriore confrontando l'EPID con la registrazione automatica ed anche confrontando l'EPID con la registrazione manuale basata sui tessuti molli. Si evince che i



reperi ossei, normalmente impiegati per il controllo del set-up mediante il sistema degli EPID, non costituisce un efficace surrogato della posizione del target: confrontando gli shift ottenuti mediante il sistema degli EPID o quello della registrazione manuale della MV-CBCT basata sui reperi ossei con gli shift ottenuti mediante il sistema della registrazione manuale basata sui tessuti molli, si osservano delle differenze significative a supporto dell'utilità di un sistema di verifica diretto della posizione del target.

NEOPLASIE DEL RETTO - CANALE ANALE - REGIONE PELVICA

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

Considerando gli ampi volumi del target di trattamento di queste patologie quando è prevista una pianificazione in 3DCRT, alcune linee guida consigliano di eseguire semplicemente immagini di verifica portali basandosi sui reperi ossei e non adottare sistemi più sofisticati, anche se alcuni studi riportano una riduzione della tossicità mediante tecnica IMRT con supporto di IGRT. Uno studio pubblicato su 24 pazienti con tumore del retto localmente avanzato che avevano ricevuto un trattamento in IMRT mediante tomoterapia ad una dose di 46 Gy/2 Gy frazione/die ha dimostrato che l'impiego della IGRT può ridurre la tossicità gastrointestinale nei trattamenti pre-operatori, permettendo una dose escalation sino a 55.2 Gy, mediante boost simultaneo, senza significativo incremento della tossicità (*De Ridder et al., 2008*).

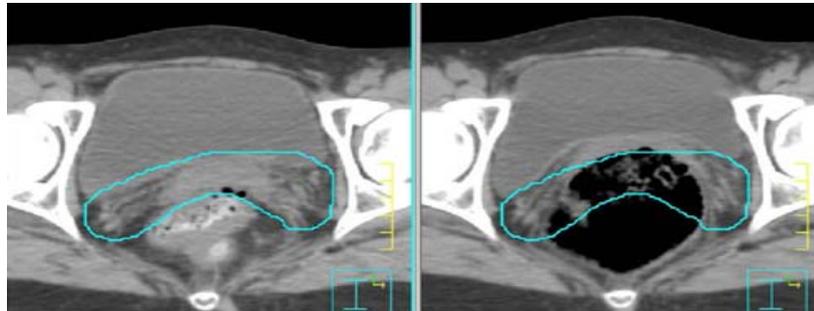
NEOPLASIE GINECOLOGICHE

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

Un'importante problematica nell'utilizzare tecniche 3D-CRT oppure IMRT è la mobilità dell'utero all'interno della pelvi durante il trattamento: lo spostamento può essere causata sia dalla regressione tumorale come risposta alla radioterapia, sia dal grado di riempimento del retto (vedi figura 2) e della vescica tra una frazione l'altra (*interfraction motion*); i cambiamenti anatomici possono manifestarsi anche durante ciascuna seduta (*intrafraction*

motion), determinando anomalie di traslazione, rotazione e deformazione dell'utero e degli organi pelvici.

Figura 2 – spostamento del target volume a causa del riempimento del retto



Haripotepornkul et al. (2011) hanno evidenziato che durante la radioterapia esterna il movimento inter ed intrafrazione della cervice intatta e dell'utero è in media di 3 mm in ogni direzione sino a massimo di 18 mm dalla posizione iniziale; tali spostamenti, qualora non vengano utilizzati margini sufficientemente ampi tra CTV e PTV, possono comportare un'inadeguata copertura del target.

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

Kerkorf et al. (2009) hanno proposto la correzione del movimento intrafrazione utilizzando una registrazione per i tessuti molli basata sulle immagini di risonanza utilizzando un acceleratore integrato con una MR.

Alcuni Autori hanno evidenziato che durante un trattamento radioterapico frazionato esclusivo o associato alla chemioterapia si assiste generalmente ad una regressione volumetrica delle neoplasie localmente avanzate della cervice sino al 60-80% del volume tumorale iniziale; in rapporto allo stadio di malattia, la radioterapia può essere effettuata sulle stazioni linfonodali pelviche e paraaortiche con tassi di tossicità acuta e tardiva gastrointestinale e genitourinaria particolarmente elevati qualora vengano utilizzate tecniche convenzionali, a causa dei generosi margini di sicurezza (24-40 mm) che devono essere applicati per compensare l'organ motion.

In relazione ai cambiamenti volumetrici del tumore e dell'anatomia degli organi pelvici nonché all'*organ motion*, l'utilizzo di tecniche ad alto gradiente di dose deve prevedere, nel contesto di margini già ridotti con utilizzo di IMRT, un'accurata definizione dei margini di



sicurezza (*internal target volume - ITV*). *Collen et al. (2010)* hanno valutato il movimento della cervice e dell'utero in 10 pazienti mediante l'acquisizione di immagini giornaliere MVCT, evidenziando un movimento maggiore del fondo dell'utero rispetto alla cervice, e raccomandando un margine fra CTV e PTV non inferiore a 2 cm.

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

NEOPLASIA PANCREATICA

Il ruolo della radioterapia nel trattamento delle neoplasie pancreatiche rimane ancora controverso, in particolare negli stadi localmente avanzati inoperabili e in quelli potenzialmente operabili dopo trattamenti chemioterapici associati neoadiuvanti. Le moderne tecniche di trattamento, quali l'IMRT e la disponibilità dell'IGRT, stanno modificando il ruolo della radioterapia in questo tumore, migliorandone l'efficacia e riducendone la tossicità. In uno studio di *Sinn et al. (2014)* sono stati valutati outcome e tossicità in un gruppo di 22 pazienti con neoplasia pancreatico localmente avanzata trattati in parte con tecnica 3DCRT (6 pazienti) e in parte con IMRT-IGRT (16 pazienti) dopo chemioterapia, con dosi medie di 50,4 Gy (range 9–54). La PFS mediana globale valutata dall'inizio della radioterapia era di 5,8 mesi: 2,6 mesi nel gruppo trattato con la radioterapia convenzionale e 7,1 in quello trattato con IMRT-IGRT ($p=0.029$); l'OS mediana era di 11,0 mesi: 4,2 per la radioterapia convenzionale e 14,0 per l'IMRT-IGRT ($p=0.141$); l'OS RT-specifica mediana nel gruppo di pazienti sottoposti a chemioterapia prolungata (> 9 mesi) era di 19,0 mesi rispetto a 8,5 mesi in quelli che avevano eseguito una CT più breve (<9 mesi) ($p=0.049$). L'IMRT-IGRT dopo chemioterapia, in particolare quando eseguita per un numero elevato di cicli, può consentire, grazie alla riduzione della tossicità, l'esecuzione e il completamento di un trattamento radioterapico con risultati in termini di outcome superiori a parità di dose.

Nell'irradiazione del pancreas gli aspetti da tenere presente sono fondamentalmente due: la copertura del PTV da una parte, al fine di garantire la massima probabilità di controllo locale,

ed il risparmio degli organi sani, in particolare della mucosa duodenale, organo molto prossimo alla testa del pancreas e radiosensibile. Da *Whitfield et al. (2012)* emerge che la mobilità dell'organo, quantunque sia di pertinenza retroperitoneale, possa raggiungere anche i 20 mm; impiegando un sistema di verifica con CBCT ed usando un protocollo di correzione del set-up off-line è risultato che l'errore sistematico e quello random erano rispettivamente: nella direzione latero-laterale di 2,4 e 3,2 mm; nella direzione antero-posteriore di 2 e 1,7 mm; nella direzione cranio-caudale 3,2 e 3,6 mm. E' stato inoltre valutato l'errore di set-up inter e intra-fraction impiegando reperi fiduciali (quali stent, clips o semi) sia mediante il sistema di CBCT che mediante immagini ortogonali fluoroscopiche. I cambiamenti random inter-frazione nella posizione media dei reperi fiduciali era di 2 mm nella direzione latero-laterale, di 1,6 mm nella direzione antero-posteriore e di 2,6 mm nella direzione cranio-caudale. Infine il 95% del movimento dei reperi fiduciali "peak-to-peak" è risultato essere fino a 6,7 mm nella direzione latero-laterale, 10,1 mm nella direzione antero-posteriore e 20,6 mm nella direzione cranio-caudale.

NEOPLASIE DEL DISTRETTO TORACICO

Il polmone è uno dei distretti più difficili da trattare, poiché soggetto al movimento respiratorio con significativo "intrafraction tumor motion"; ulteriori problematiche sono le importanti variazioni in corso di trattamento legate al performance status del paziente (calo ponderale, difficoltà respiratorie) nonché modificazioni del parenchima polmonare (aree di atelettasia o reinflazione).

Lo studio di *Liu et al. (2007)* ha mostrato che più del 50% dei tumori polmonari si muove di un'escursione >5 mm, e il 10.8% si muove >1 cm, potendo raggiungere anche i 3-4 cm, soprattutto per le lesioni prossime al diaframma. L'importanza di stimare il movimento è correlata alla necessità di determinare margini individuali.

Bissonnette et al. (2009) hanno valutato l'errore di set-up nel trattamento di lesioni polmonari in stadio iniziale e localmente avanzato tramite verifica con CBCT adottando 3 mm come livello di tolleranza. Un errore di posizionamento superiore a 5 mm secondo un vettore 3D è stato registrato nel 54.5% delle frazioni complessive, un errore maggiore di 10 mm in almeno una seduta nel 47.7% dei pazienti. La CBCT riduce sia l'errore sistematico sia random permettendo di ridurre i margini a 4-2 mm nelle diverse direzioni spaziali.

Yeung et al. (2009) hanno analizzato il posizionamento di 13 pazienti trattati per carcinoma polmonare con radioterapia in frazionamento convenzionale, usando immagini CBCT di



verifica giornaliera: considerando le tre direzioni spaziali, la maggiore deviazione si è evidenziata in senso cranio-caudale. L'allineamento sui soli reperi cutanei, senza effettuare una metodica di IGRT, ha evidenziato un errore residuo >5 mm nel 49% dei casi in direzione CC e >1 cm nel 20% dei casi. L'errore di set-up sistematico e random sono stati rispettivamente di 3,2-5,6 mm e 2-3,5 mm, i margini di sicurezza relativi di 1-1,6 cm.

Il netto vantaggio di una metodica IGRT porterebbe ad eseguire verifiche giornaliere, ma se questo è richiesto in maniera ovvia prima di ogni singola frazione nei trattamenti di radioterapia stereotassica, non è così scontato nel trattamento di lesioni in stadio localmente avanzato trattate con frazionamento convenzionale, in cui le sedute da eseguire sono in numero notevolmente maggiore.

Yeung et al. (2010) hanno retrospettivamente simulato differenti scenari di controllo del posizionamento (no IGRT, CBCT settimanali, CBCT nelle prime 5 frazioni indi settimanale, CBCT a giorni alterni) analizzando i dati di 13 pazienti precedentemente sottoposti a immagini di verifica giornaliera e calcolandone i rispettivi errori sistematici e random e i margini da adottare. L'analisi dei risultati ha evidenziato che l'errore residuo non è mai annullato: anche quando sono eseguiti controlli a giorni alterni, si registra un errore residuo >5 mm nel 24% di tutte le frazioni, soprattutto in direzione supero-inferiore. Ciò è dovuto all'evidenza che mentre l'errore sistematico diminuisce con l'incremento della frequenza dei controlli, l'errore random non segue questo iter e rimane pressoché invariato in tutti gli scenari.

Higgins et al. (2011) hanno condotto un analogo studio analizzando vari scenari di controllo con differenti livelli di intervento, evidenziando che eseguire una metodica di IGRT riduce l'entità e la frequenza dell'errore di set-up, passando da un errore ≥ 5 mm in direzione CC nel 21% dei casi in assenza di IGRT al 2% eseguendo controlli con sistema CBCT.

NEOPLASIE A SEDE PARAVERTEBRALE

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

La possibilità di erogare alte dosi, al fine di aumentare la probabilità di controllo locale preservando i limiti di tolleranza del midollo spinale, presuppone una riduzione dei margini del target eseguibile solo se si diminuiscono anche le incertezze di posizionamento.

I gradienti di dose particolarmente ripidi dati dall'IMRT e dalla SBRT richiedono un'elevata precisione nell'erogazione della dose: è importante controllare e correggere i possibili errori



rotazionali e traslazionali al fine di garantire un'adeguata copertura del target con la dose prescritta dal piano di trattamento.

Uno studio eseguito per valutare le incertezze di set-up in 45 pazienti con tumori paraspinali trattati con IMRT frazionata preceduta da IGRT basata su in-room CT scan, ha riportato un totale di 321 controlli CT che hanno evidenziato come gli errori di traslazione fossero di entità minore per i tumori in sede cervicale seguiti da quelli in sede toracica e da quelli lombari, mentre gli errori rotazionali si sono dimostrati trascurabili (*Guckenberger et al, 2007*).

IGRT IN CASO DI RITRATTAMENTI

La reirradiazione sta diventando sempre più frequente nella pratica clinica: in caso si ritenga possibile un ritrattamento, esso deve essere eseguito con la tecnica più adatta, generalmente una stereotassi o un'IMRT, alla quale è doveroso associare un accurato controllo di immagine ad ogni frazione.

L'utilità di sistemi IGRT si pone soprattutto nei confronti di un'attenta localizzazione degli organi critici, come l'occhio ed i nervi ottici nel caso di re-irradiazioni di volumi cranio-facciali, il midollo spinale in caso di metastasi vertebrali o il retto e la vescica nel caso di re-irradiazioni pelviche.

NEOPLASIE PEDIATRICHE

L'incidenza di secondi tumori radio-indotti in pediatria è un problema molto importante. Il Childhood Cancer Survivor Study (*CCSS- Friedman et al. 2010*) riporta i risultati di 14359 pazienti guariti da un tumore infantile da almeno 5 anni: 1402 hanno sviluppato una seconda neoplasia. L'incidenza cumulativa a 30 anni era del 20.5% (95% intervallo di confidenza [CI]= 19.1%-21.8%). In un'analisi multivariata, la radioterapia insieme all'età (<math><0></math> di 15 anni), la diagnosi iniziale, il sesso femminile e l'esposizione al platino e all'epidoxorubicina, risultavano essere i fattori di rischio maggiori.

Lo studio di *Zhang et al. (2014)* valutava il rischio di cancerogenesi radio-indotta dopo RT con protoni o fotoni con tecnica IMRT o VMAT. Il rapporto del rischio relativo tra protoni/fotoni era pari a 0,1-0,22 per l'incidenza di tumore radio-indotto e 0,2 e 0,53 per la mortalità cancro-specifica.

Figura 3 – Rischio di leucemia e tumore encefalico dopo progressa irradiazione correlato alla dose ricevuta con un trattamento radioterapico durante l'infanzia

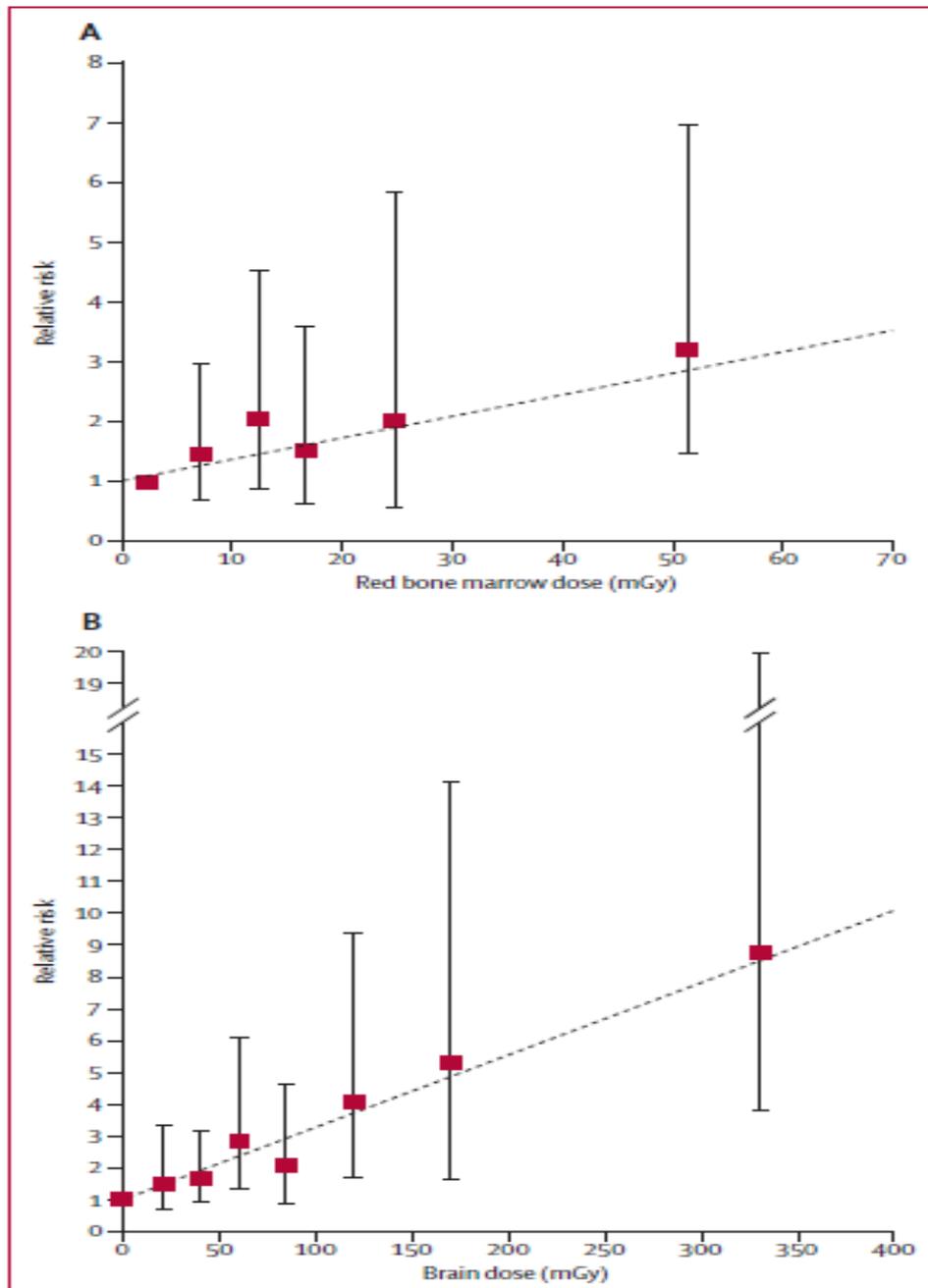


Figure: Relative risk of leukaemia and brain tumours in relation to estimated radiation doses to the red bone marrow and brain from CT scans (A) Leukaemia and (B) brain tumours. Dotted line is the fitted linear dose-response model (excess relative risk per mGy). Bars show 95% CIs.

E' noto che la lunga aspettativa di vita, la maggiore radiosensibilità dei piccoli pazienti e l'esposizione a basse dosi, al di fuori dell'area trattata, sono fattori gravanti sull'insorgenza delle neoplasie. Appare dirimente valutare con estrema attenzione le dosi ricevute



impiegando tecniche IGRT, oggi sempre più usate anche in campo pediatrico. Attualmente non esistono dati di letteratura su l'esposizione di dose dopo IGRT nei trattamenti oncologici pediatrici, quindi può essere utile valutare i dati riportati da *Pearce et al. (2012)* (figura 3) e *Matthew et al. (2013)*. Secondo questi autori il rischio relativo di secondi tumori era di 0,033-0,029 per mGy dopo un CT diagnostica in età infantile. Una recente review esamina diverse problematiche su l'utilizzo dell'IGRT in pediatria: gli autori propongono una diminuzione dell'impiego di metodiche con fasci ionizzanti; nei casi in cui non è possibile eseguire un trattamento senza l'impiego di IGRT volumetrica consigliano una valutazione di alcuni parametri: età, sesso, sede anatomica del target, diminuzione dell'amperaggio, utilizzo di filtri, impiego di protocolli per aumentare la qualità dell'immagine acquisita con dosi di esposizione minori, utilizzo di protocolli personalizzati per la frequenza delle IGRT e attenta documentazione della dose ricevuta al target e a tutti sani (*Hess et al., 2016*).

RUOLO DEL TECNICO DI RADIOTERAPIA

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



CONCLUSIONI E PROPOSTE PER LE VERIFICHE DI POSIZIONAMENTO NEI VARI DISTRETTI DI INTERESSE RADIOTERAPICO

Ogni distretto anatomico presenta proprie caratteristiche per quanto riguarda il posizionamento, gli organi critici e le differenze intra ed interfrazione.

Al fine di ottenere un risultato quanto più soddisfacente ed evitare sia un'eccessiva dose al paziente che un impegno sovramassimale per il personale medico e tecnico, si è giunti ad individuare delle linee di comportamento che potessero coniugare l'adeguatezza terapeutica con la semplificazione delle procedure di trattamento (tabella 3).

Tabella 3

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



BIBLIOGRAFIA

- Bissonnette J.P, Purdie T, Higgins J, Li W, Bezjak A. Cone-Beam Computed Tomographic image guidance for lung cancer radiation therapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology, Physics* 7(3):927-934, 2009
- Chen A.M, Farwell D.G, Lu Q, Donald P.J, Perks J, Purdy J.A. Evaluation of the planning target volume in the treatment of head and neck cancer with intensity-modulated radiotherapy: what is the appropriate expansion margin in the setting of daily image guidance? *International Journal of Radiation Oncology Biology, Physics* 81(4):943-949, 2011
- Collen C, Engels B, Duchateau M, Toumel K, De Ridder M, Bral S, Verellen D, Storme G. Volumetric imaging by megavoltage computed tomography for assessment of internal organ motion during radiotherapy for cervical cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology, Physics* 77:1590-1595, 2010
- de Boer H.C, Heijmen B.J. A protocol for the reduction of systematic patient setup errors with minimal portal imaging workload. *International Journal of Radiation Oncology Biology, Physics* 50(5):1350-1365, 2001
- De Ridder M, Tournel K, Van Nieuwenhove Y, Engels B, Hoorens A, Everaert H, Op de Beeck B, Vinh-Hung V, De Grève J, Delvaux G, Verellen D, Storme GA. Phase II study of preoperative helical tomotherapy for rectal cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology, Physics* 70(3):728-34, 2008
- Ding G.X, Munro P.N. Radiation exposure to patients from image guidance procedures and techniques to reduce the imaging dose. *Radiotherapy and Oncology* 108(1), 2013
- Friedman D.L, Whitton J, Leisenring W, Mertens A.C, Hammond S, Stovall M, Donaldson S.S, Meadows A.T, Robison L.L, Neglia J.P. Subsequent Neoplasms in 5-Year Survivors of Childhood Cancer: The Childhood Cancer Survivor Study. *Journal of the National Cancer Institute* 102(14):1083-1095, 2010
- Guckenberger M, Meyer J, Wilbert J, Baier K, Bratengeier K, Vordermark D, Flentje M. Precision required for dose-escalated treatment of spinal metastases and implications for image-guided radiation therapy (IGRT). *Radiotherapy and Oncology* 84(1):56-63, 2007



- Haripotepornkul N.H, Sameer K, Scanderbeg N.D, Saenz C., Yashar C.M. Evaluation of intra- and inter-fraction movement of the cervix during intensity modulated radiation therapy. *Radiotherapy and Oncology* 98:347-351, 2011
- Hess C.B, Thompson H.M, Benedict S.H, Seibert J.A, Wong K., Vaughan A.T, Chen A.M. Exposure Risks Among Children Undergoing Radiation Therapy: Considerations in the Era of Image Guided Radiation Therapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology, Physics* 94(5):978-992, 2016
- Higgins J, Bezjak A, Hope A, Panzarella T, Li W, Cho JBC, Craig T, Brade A, Sun A, Bissonette J.P. Effect of image-guidance frequency on geometric accuracy and setup margin in radiotherapy for locally advanced lung cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology, Physics* 80(5):1330-1337, 2011
- Hugo G, Vargas C, Liang J, Kestin L, Wong J.W, Yan D. Changes in the respiratory pattern during radiotherapy for cancer in the lung. *Radiotherapy and Oncology* 78(3):326-333, 2006
- Kerkhof E.M, van der Put R.W, Raaymakers B.W, van der Heide U.A, Jürgenliemk-Schulz I.M, Lagendijk J.J. Intrafraction motion in patients with cervical cancer: the benefit of soft tissue registration using MRI. *Radiotherapy and Oncology* 93(1):115-121, 2009
- Kupelian P.A, Langen K.M, Willoughby T.R, Zeidan O.A, Meeks S.L. Image-Guided Radiotherapy for Localized Prostate Cancer: Treating a Moving Target. *Seminar in Radiation Oncology* 18(1):58-66, 2008
- Liu H, Balter P, Tutt T, Choi B, Zhang J, Wang C, Chi M, Luo D, Pan T, Hunian S, Starkshall G, Rosen I, Prado K, Liao Z, Chang J, Komaki R, Cox J.D, Mohan R, Dong L. Assessing respiration-induced tumor motion and internal target volume using 4D-CT for radiation therapy of lung cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology, Physics* 68(2):531-540, 2007
- Mathews J.D, Forsythe A.V, Brady Z, Butler M.W, Goergen SK, Byrnes G.B, Giles G.G, Wallace A, Anderson P.R, Guiver T.A, McGale P, Cain T.M, Dowty J.G, Bickerstaffe A.C. Cancer risk in 680,000 people exposed to computed tomography scans in childhood or adolescence: Data linkage study of 11 million Australians. *British Medical Journal* 2013:346
- Palombarini M, Mengoli S, Fantazzino P, Cadioli C, Degli Espositi C, Frezza GP. Analysis of inter-fraction setup errors and organ motion by daily kilovoltage cone beam computed tomography in intensity modulated radiotherapy of prostate cancer. *Radiation Oncology* 7(56), 2012



- Pearce M.S, Salotti J.A, Little M.P, McHugh K, Lee C, Kim K.P, Howe N.L, Ronckers C.M, Rajaraman P, Craft A.W, Louise P, Berrington de Gonzales A. Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: A retrospective cohort study. *Lancet* 380:499-505, 2012
- Rijkhorst E.J, Lakeman A, Nijkamp J, Sonke J.J. Strategies for online organ motion correction for intensity-modulated radiotherapy of prostate cancer: prostate, rectum, and bladder dose effects. *International Journal of Radiation Oncology Biology, Physics* 75(4):1264-60, 2009
- Sinn M, Ganeshan R, Graf R, Pelzer U, Stieler J.M, Striefler K, Bahra M, Wust P, Riess H. Intensity-modulated and image-guided radiotherapy in patients with locally advanced inoperable pancreatic cancer after preradiation chemotherapy. *The Scientific Word Journal Volume 2014*, 2014
- Suzuki M, Nishimura Y, Nakamatsu K, Okumara M, Hashiba H, Koike S, Shibata T. Analysis of interfractional set-up errors and intrafractional organ motions during IMRT for head and neck tumors to define an appropriate planning target volume (PTV)- and planning organs at risk volume (PRV)-margins. *Radiotherapy and Oncology* 78(3):283–29, 2006
- Whitfield G, Jain P, Green M, Watkins G, Henry A, Stratford J, Amer A, Marchant T, Moore C, Price P. Quantifying motion for pancreatic radiotherapy margin calculation. *Radiotherapy and Oncology* 103(3):360-366, 2012
- Xu F, Wang J, Bai S, Li Y, Shen Y, Zhong R, Jiang X, Xu Q. Detection of intrafractional tumour position error in radiotherapy utilizing cone beam computed tomography. *Radiotherapy Oncology* 89(3):311–319, 2008
- Yeung A.R, Li J.G, Shi W, H. E Newlin, Chvetsov A, Liu C, Palta J.R, Olivier K. Tumor localization using Cone Beam CT reduces setup margins in conventionally fractionated radiotherapy for lung tumors. *International Journal of Radiation Oncology Biology, Physics* 74(4):1100-1110, 2009
- Yeung A.R, Jonathan L, Wenyin S, Heather N, Morris C.G, Sanjiv S, Anneyuko S, Alexei C, Chihray L, Jatinder P, Kenneth O. Optimal image guidance scenario with Cone-Beam Computed Tomography in Conventionally fractionated radiotherapy for lung tumors. *American Journal of Clinical Oncology* 33(3), 2010
- Yu Y, Michaud A.L, Sreeraman R, Liu T, Purdy J.A, Chen A.M. Comparison of daily versus non daily image-guided radiotherapy protocols for patients treated with intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer. *Head & Neck* 36(7): 992-997, 2014



van Herk M. Errors and Margins in radiotherapy. *Seminars in Radiation Oncology* 14(1):52-64, 2004;

Zhang R., Howell R.M, Taddei P.J, Giebeler A, Mahajan A, Newhauser W.D. A comparative study on the risks of radiogenic second cancers and cardiac mortality in a set of pediatric medulloblastoma patients treated with photon or proton craniospinal irradiation. *Radiotherapy and Oncology* 113:84-88, 2014.

Zucca S, Carau B, Solla I, Garibaldi E, Farace P, Lay G, Meleddu G, Gabriele P. Prostate image-guided radiotherapy by megavolt cone beam CT. *Strahlentherapie Onkologie* 187(8):473-8, 2011