

*Titolo articolo / Article title:*

### **La Radioterapia Adattiva Offline nel trattamento del carcinoma prostatico: utilizzo delle CBCT giornaliere e fusione deformabile delle immagini per un corretto replanning**

*Autori / Authors:* L. Capone, F. Cavallo, D. Di Minico, F. Lusini, L. Nicolini, G. Triscari, V. Forte, N. Gennuso, P. Gentile

*Pagine / Pages:* 15-34, N.1, Vol.5 - 2021

*Submitted:* 22 March 2021 – *Revised:* 18 April 2021– *Accepted:* 3 May 2021–  
*Published:* 30 June 2021

*Contatto autori / Corresponding author:*

**Francesca CAVALLO, cavallof@upmc.edu**

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

**Direttore responsabile/Editor in chief:** Francesco Paolo SELLITTI

**Direttore di redazione/Editorial manager:** Antonio ALEMANNI, Luca CAMONI

**Comitato di redazione/Editorial team:**

Antonio ALEMANNI, Simone URIETTI, Mario  
CORIASCO, Annamaria VERNONE, Sergio

**Editors:** RABELLINO, Francesco SCIACCA, Luciana GENNARI,  
Patrizia GNAGNARELLA, Alessandro PIEDIMONTE,  
Luca CAMONI, Manuela GIACOMELLI

**Journal manager e ICT Admin:** Simone URIETTI, Annamaria VERNONE

**Book manager:** Francesco P. SELLITTI

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

**Comitato scientifico/Scientific board:**

Dott. Anna Rosa Accornero	Dott. Mario Gino CORIASCO	Prof. Daniela MESSINEO
Prof. Roberto ALBERA	Dott. Laura DE MARCO	Dott. Sergio MODONI
Dott. Massimo BACCEGA	Dott. Patrizio DI DENIA	Dott. Alfredo MUNI
Dott. Alberto BALDO	Dott. Chiara FERRARI	Dott. Grazia Anna NARDELLA
Prof. Nello BALOSSINO	Prof. Diego GARBOSSA	Dott. Salvatore PIAZZA
Prof. Paolo BENNA	Dott. Luciana GENNARI	Prof. Lorenzo PRIANO
Prof. Mauro BERGUI	Dott. Ramon GIMENEZ	Dott. Sergio RABELLINO
Dott. Salvatore BONANNO	Dott. Gianfranco GRIPPI	Dott. Fabio ROCCIA
Prof. Ezio BOTTARELLI	Prof. Caterina GUIOT	Dott. Saverio STANZIALE
Prof. Gianni Boris BRADAC	Prof. Leonardo LOPIANO	Dott. Lorenzo TACCHINI
Dott. Gianfranco BRUSADIN	Prof. Alessandro MAURO	Prof. Silvia TAVAZZI
Dott. Luca CAMONI	Dott. Cristian MAZZEO	Dott. Ersilia TROIANO
Prof. Alessandro CICOLIN	Prof. Aristide MEROLA	Dott. Irene VERNERO

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

## SOMMARIO / TABLE OF CONTENTS Numero 1, Volume 5 - 2021

1	<i>Effetto terapeutico della Vitamina D3 nella cura della rinite allergica</i>  <i>Therapeutic effect of Vitamin D3 in the treatment of allergic rhinitis</i>	Stefano Mancin, Francesca Vecchio, Marianna Melina
15	<i>La Radioterapia Adattiva Offline nel trattamento del carcinoma prostatico: utilizzo delle CBCT giornaliere e fusione deformabile delle immagini per un corretto replanning</i>	Luca Capone, Francesca Cavallo, Debora Di Minico, Federica Lusini, Leonardo Nicolini, Giulia Triscari, Velia Forte, Nataschia Gennuso, Piercarlo Gentile
35	<i>Offline Adaptive Radiation Therapy for prostate cancer: using daily CBCT and deformable image fusion for correct replanning</i>	Luca Capone, Francesca Cavallo, Debora Di Minico, Federica Lusini, Leonardo Nicolini, Giulia Triscari, Velia Forte, Nataschia Gennuso, Piercarlo Gentile
53	<i>Metodologia MA.MU. (metodo maieutico multisensoriale) e attività di laboratorio del tecnico di radiologia</i>  <i>MA.MU. (multisensory maieutic method) methodology and laboratory activities of the radiographer</i>	Tommaso Prioreshi, Mario Gino Coriasco, Simona Francioni, Ferdinando Paternostro, Monica Del Moro

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

SOMMARIO / TABLE OF CONTENTS Numero 1, Volume 5 - 2021

76	<i>Lo sviluppo di competenze professionali del Dietista: una revisione integrativa della letteratura sui tirocini nella formazione di base</i> <i>Dietitians professional competence development: an integrative review on traineeships literature in undergraduate education</i>	Irene Aglaia Matelloni, Lucia Zannini
101	<i>Abilità lavorativa percepita: indagine su un campione di professionisti sanitari della riabilitazione</i> <i>Perceived work ability: a survey among health professionals for rehabilitation</i>	Carmelo Lorenzo Sgroi
112	<i>La revisione di un articolo scientifico: luci e ombre</i> <i>Scientific article review process: pros and cons</i>	Valentina Fiano, Laura De Marco

OPEN ACCESS JOURNAL

<http://www.ojs.unito.it/index.php/jbp>

ISSN 2532-7925



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

## La Radioterapia Adattiva Offline nel trattamento del carcinoma prostatico: utilizzo delle CBCT giornaliere e fusione deformabile delle immagini per un corretto replanning

Luca Capone<sup>1</sup>, Francesca Cavallo<sup>2</sup>, Debora Di Minico<sup>2</sup>, Federica Lusini<sup>1</sup>,  
Leonardo Nicolini<sup>1</sup>, Giulia Triscari<sup>1</sup>, Velia Forte<sup>2</sup>, Natascia Gennuso<sup>2</sup>,  
Piercarlo Gentile<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> UPMC Hillman Cancer Center San Pietro FBF, Roma

<sup>2</sup> UPMC Hillman Cancer Center Villa Maria, Mirabella Eclano (AV)

Contatto autori: Francesca Cavallo – [cavallof@upmc.edu](mailto:cavallof@upmc.edu)

N. 1, Vol. 5 (2021) – 15:34

Submitted: 22 March 2021

Revised: 18 April 2021

Accepted: 3 May 2021

Published: 30 June 2021

Think green before you print



Distribuita con Licenza Creative Commons. Attribuzione – Condividi 4.0 Internazionale

---

## RIASSUNTO

### INTRODUZIONE

La radioterapia adattiva è una pratica clinica consolidata, soprattutto in alcuni tipi di trattamenti soggetti a rapidi cambiamenti a causa della presenza di organi a rischio (OAR) che influenzano il movimento del target. Il processo di adattabilità del trattamento al singolo caso combina strumenti come l'acquisizione di immagini pretrattamento, la valutazione clinica del reale bisogno di adattamento, la pianificazione del nuovo trattamento e la garanzia della qualità finale di questo processo. Le moderne apparecchiature di radioterapia permettono di attuare diverse strategie in modalità online o offline. Lo scopo di questo lavoro è definire una procedura di ART offline capace di garantire un corretto replanning nei trattamenti prostatici secondo parametri di valutazione oggettivi.

### MATERIALI E METODI

Il protocollo di simulazione e trattamento dei pazienti prostatici prevede lo svuotamento dell'ampolla rettale (quando ritenuto clinicamente necessario) e il riempimento della vescica previa assunzione di un predeterminato volume d'acqua da parte del paziente e un'attesa utile al defluire dell'urina nella stessa. Affinchè le condizioni della simulazione vengano rispettate anche durante il trattamento, si effettuano controlli giornalieri tramite immagini CBCT. Il protocollo IGRT prevede la fusione rigida delle immagini acquisite nel bunker con quelle derivate dalla TC di simulazione. Per lo studio sono stati selezionati 23 pazienti affetti da adenocarcinoma della prostata (medio e basso rischio) sottoposti a 40 frazioni con una dose giornaliera di 2Gy/die (80 Gy). I pazienti sono stati trattati in posizione supina, le braccia sopra il torace e le gambe su un sistema di immobilizzazione (Prostep Klarity). Il workflow ART offline ha richiesto l'uso delle verifiche pretrattamento, la registrazione con le immagini della simulazione e il calcolo delle variazioni di riempimento di retto e vescica. L'analisi è stata effettuata tramite software Velocity v4.0 (Varian Medical System). Alla fine del procedimento automatico generato dal software Velocity, si sono rese disponibili delle immagini adattate tra TC e CBCT chiamate aCT (adaptive CT). La contornazione degli organi di interesse sulle aCT è avvenuta in maniera automatica. Per permettere un confronto quantitativo efficace sono stati presi in considerazione il coefficiente di DICE e indici statistici di dispersione e distribuzione.

### RISULTATI

La dispersione dei valori percentuali relativi al volume del retto risulta maggiore nei casi afferenti al gruppo A. La distribuzione delle percentuali di cambiamento del retto nel gruppo A ha avuto come valore IQR = 5,55% (Q1 = -4,06%; Q2 = -1,13%; Q3 = 1,49%) mentre nel gruppo B IQR = 4,24% (Q1 = -2,50%; Q2 = 2,09%; Q3 = 1,75%). La dispersione dei valori percentuali relativi al volume della vescica risulta maggiore nei casi afferenti al gruppo A. La distribuzione delle percentuali di cambiamento della vescica nel gruppo A ha avuto come valore IQR = 9,65% (Q1 = -7,34%; Q2 = -2,32%; Q3 = 2,31%) mentre nel gruppo B IQR = 12,13% (Q1 = -7,18%; Q2 =

-1,56%; Q3 = 4,96%). Il coefficiente di DICE nel gruppo A ha evidenziato una sovrapposibilità giornaliera della vescica in media pari a  $0,91 \pm 0,07$ . Nel gruppo B, la stessa sovrapposibilità ha raggiunto il valore medio di  $0,92 \pm 0,06$ . Il volume del retto, nel gruppo A ha avuto coefficiente di Dice medio pari a  $0,87 \pm 0,10$ , mentre nel gruppo B la stessa sovrapposibilità ha raggiunto un valore medio di  $0,89 \pm 0,09$ .

### CONCLUSIONI

Dai risultati ottenuti si evince che il valore del coefficiente DICE è un indice utile per stabilire se la localizzazione dei volumi è sovrapposibile a quella della TC di simulazione. Andrebbe perciò verificato, in fase di attuazione di un protocollo di ART Offline, per le prime cinque frazioni di terapia, ritenute nella nostra pratica clinica un tempo utile affinché si possa stimare velocemente l'effettiva necessità di ripianificazione. Poiché questo indice non prende in considerazione i volumi ma solo la loro sovrapposibilità geometrica, in caso di adozione di un workflow di radioterapia adattiva offline, si consiglia di effettuare anche un controllo delle medie dei volumi degli OAR, soprattutto per quel che concerne la vescica, più soggetta a cambiamenti di questo tipo che di variazioni della localizzazione spaziale.

Dice coefficient rectum $\Delta Dice_R$	Dice coefficient bladder $\Delta Dice_B$	CBCT image acceptance	Volume variation percentage rectum $\Delta V_R$	Volume variation percentage bladder $\Delta V_B$
> 0.83	> 0.93	Replanning not required	<3%	<6%
> 0.50 <0.83	> 0.80 <0.93	Consider replanning	> 3% <6%	>6% <9%
< 0.50	< 0.80	Recommended replanning	>6%	>9%

**Parole chiave:** Radioterapia Adattiva Offline, replanning, registrazioni deformabili, carcinoma prostatico, IGRT, Cone Beam CT.

### INTRODUZIONE

La sfida principale nel trattamento della neoplasia prostatica, nella moderna radioterapia a fasci esterni, risiede nelle variazioni anatomiche e di posizionamento della prostata e degli organi a rischio circostanti [1]. Tali variazioni sono spesso un limite all'accuratezza del trattamento e possono ridurre l'efficacia della terapia [2]. Infatti, le tecniche dinamiche ad intensità modulata (IMRT) o la modulazione volumetrica ad arco (VMAT), comunemente utilizzate per il trattamento della neoplasia prostatica [3], permettono di rilasciare il massimo della dose al target con un gradiente di dose circostante elevato [4]. Proprio questa caratteristica richiede che il target (PTV) sia correttamente localizzato e identificato grazie ad immagini acquisite prima del trattamento. La radioterapia guidata dalle immagini (IGRT) si avvale di immagini volumetriche (CBCT-ConeBeam Computed Tomography) [5] acquisite prima di ogni frazione o in accordo a differenti

protocolli personalizzati [6]. Le verifiche pretrattamento permettono così di ottenere informazioni sui cambiamenti di anatomia del paziente. Le differenze volumetriche degli OAR e del PTV [7] tra la simulazione e il trattamento possono essere di natura progressiva, randomica o mista [8].

I cambiamenti progressivi sono influenzati da fattori sistematici alle strutture irradiate (come, ad esempio, il “downsizing” o lo “shrinking” della patologia da irradiare); le variazioni randomiche sono indipendenti dai cambiamenti di volume e si manifestano a causa di una diversa localizzazione della patologia nel corso del trattamento. Le trasformazioni di natura mista combinano le caratteristiche di entrambe le variazioni precedenti.

Affinché si raggiunga il migliore risultato in termini di efficacia e accuratezza del trattamento, si possono adottare diverse strategie per il controllo degli OAR e del movimento del PTV. Alcune strategie prevedono un intervento attivo sul paziente per la localizzazione di fiducial markers direttamente nel sito da irradiare [9][10], altri si limitano a pianificare correzioni online e offline delle variazioni che si riscontrano giornalmente durante le verifiche del posizionamento del paziente. Nel caso in cui vengano riscontrate discrepanze tra le immagini utilizzate per la pianificazione del trattamento e quelle di verifica, si può procedere alla modifica del piano di trattamento per garantire gli obiettivi terapeutici. Le azioni che si intraprendono per modificare la terapia dei pazienti in caso di incongruenze rientrano nelle procedure di radioterapia adattiva ART (Adaptive RadioTherapy) [11].

Nei casi in cui le modifiche intercorrano nella frazione in corso si definisce una strategia di radioterapia adattiva online; nel caso in cui si utilizzi una statistica predittiva per definire i nuovi parametri di irradiazione si presenta una strategia di radioterapia adattiva Offline [12].

Nei trattamenti prostatici, le differenze da tenere sotto osservazione possono essere corrette con entrambe le strategie di ART [13]. Utilizzando la tecnica online si eliminano le incertezze geometriche interfrazione, compensando la variazione degli organi interessati al trattamento [14].

La tecnica offline permette di gestire le principali variazioni sistematiche proponendo una nuova distribuzione di dose, mediata dalle variazioni del target e degli OAR. La radioterapia adattiva è dunque uno strumento fondamentale per permettere un corretto svolgimento dei trattamenti secondo i canoni qualitativi moderni. Il suo utilizzo consente di ridurre i margini del target secondo variazioni specifiche per ogni paziente, tenendo conto dei cambiamenti agli organi interni.

I risultati [15] dei follow-up a lungo termine hanno mostrato risultati incoraggianti in termini di outcome e tossicità, sottolineando la forte correlazione tra gli effetti clinici della modifica dei PTV in base alle immagini acquisite e i trattamenti adattati. La maggior parte degli studi analizzati riflette sull'utilità della ART per la definizione di margini da CTV a PTV dettati dalle modifiche degli OAR [16]. In molti studi si ritrova anche la correlazione [17] tra i cambiamenti e la dose che raggiunge il target di terapia [18].



Lo scopo del nostro lavoro è di elaborare dei protocolli adeguati ai livelli internazionali di qualità in caso di radioterapia alla prostata, focalizzando l'attenzione sugli OAR e i loro cambiamenti di volume durante il trattamento. Lo studio traslazionale retrospettivo si pone come obiettivo di indagare i limiti di accettabilità delle variazioni di retto e della vescica, nei trattamenti della prostata in pazienti a medio e alto rischio, in caso di radioterapia adattiva offline tramite fusione di immagini deformabili tra le CBCT giornaliera e la TC di simulazione.

## MATERIALI E METODI

La difficoltà di riprodurre fedelmente il trattamento radiante nei pazienti affetti da tumore prostatico (medio e alto rischio) è dovuta ai cambiamenti fisiologici degli organi a rischio, della prostata e delle vescicole seminali.

### Protocollo IGRT

	Head	Pelvis	Spotlight	Thorax	Image Gently	Pelvis Obese	4D Thorax	4D Spotlight
Voltage [kVp]	100	125	125	125	80	140	125	125
Tube current [mA]	15	60	60	15	20	75	40	40
Pulse duration [ms]	20	20	25	20	10	25	20	20
Frame rate [fps]	15	15	15	15	15	15	7	7
Scan arc [deg]	200	360	200	360	200	360	360	200
Gantry rotation speed [deg/s]	6	6	6	6	6	6	3	3
Scan duration [s]	33	60	33	60	33	60	120	67
Number of projections	500	900	500	900	500	900	840	467
Exposure (mAs)	150	1080	750	270	100	1688	672	373
CTDIw, norm [mGy / 100 mAs]	1.95	1.32	1.34	1.32	0.84	1.64	1.32	1.34
CTDIw (mGy)	2.93	14.3	10.1	3.56	0.84	27.7	8.87	5.00
Fan type	Full fan	Half fan	Full fan	Half fan	Full fan	Half fan	Half fan	Full fan
Default pixel matrix	512 x 512	512 x 512	512 x 512	512 x 512	512 x 512	512 x 512	512 x 512	512 x 512
Slice thickness [mm]	2	2	2	2	2	2	2	2
Ring suppression algorithm	Medium	Medium	Medium	Medium	Medium	Medium	Disabled	Disabled

Figura 1: Specifiche tecniche riguardanti i diversi protocolli di acquisizione immagini kVCBCT

Per garantire un trattamento efficace, il protocollo di IGRT, nei trattamenti del distretto pelvico, prevede l'acquisizione giornaliera di immagini kV-CBCT prima di ogni seduta di terapia [19][20]. Le immagini sono acquisite secondo il protocollo pelvis [21] riportato in figura 1.

Le immagini vengono controllate dal personale tecnico in modalità online match e dai medici radioterapisti in modalità offline review [22] a fine giornata o comunque prima di ogni terapia successiva.

La verifica delle immagini online e offline avviene secondo la schedulazione riassunta in Tabella 1.

Le prime 5 frazioni di terapia vengono controllate dal medico radioterapista in modalità "online" e successivamente in "offline review".

Le immagini sono registrate secondo una fusione rigida basata sui reperi ossei contenuti in un FOV (Field Of View) definito il primo giorno di terapia dal medico radioterapista.

	Online Match	Offline Review
MONDAY	RO	RO
TUESDAY	RTT	RO
WEDNESDAY	RTT	RO
THURSDAY	RTT	RO
FRIDAY	RO	RO
#5 FR	RO	RO

Tabella 1: Pianificazione delle verifiche online e offline secondo il protocollo IGRT in uso (RO= Radiation Oncologist; RTT= Radiation Therapist)

### Linee guida alla valutazione delle immagini

Affinché fosse possibile la verifica delle immagini CBCT secondo criteri univoci, sono state stilate delle linee guida condivise con tutto il personale che si occupa della validazione delle immagini. Le linee guida si occupano di definire un protocollo di simulazione e trattamento che prevede l'assunzione da parte del paziente di un volume d'acqua utile alla dislocazione delle anse intestinali rispetto al target ed una distensione delle pareti della stessa, e di un'attesa per la scansione per il raggiungimento di tale obiettivo.

Inoltre, dopo l'acquisizione degli scanogrammi AP ed LL in fase di TC di simulazione, da protocollo, viene valutato lo stato dell'ampolla rettale e viene decisa dal medico l'eventuale necessità di somministrare al paziente un clistere per rimuovere eventuali feci o se inserire un sondino rettale per eliminare gas presenti.

Dopo l'acquisizione della TC, in caso di riempimento vescicale inadeguato rispetto alle esigenze cliniche, si sollecita il paziente ad assumere un'ulteriore quantità di acqua o di attendere più tempo prima di ripetere la scansione.

Non sono state date indicazioni speciali su diete o consigli nutrizionali da seguire per non incorrere in problematiche legate ai cambiamenti di abitudine dei pazienti. In caso di discrepanze tra le immagini di simulazione e quelle di posizionamento viene sempre richiesta la presenza di un medico radioterapista alla consolle dell'acceleratore e nei casi più particolari anche di un fisico sanitario.

I limiti di accettazione delle immagini risiedono nell'esperienza del medico radioterapista e quindi possono differire da un operatore ad un altro. A tal proposito, sono state valutate le CBCT pretrattamento, prendendo in considerazione solo quelle approvate per la terapia radiante.

L'indagine effettuata si è avvalsa della sensibilità legata alla valutazione delle immagini biomediche di diversi operatori esperti (tecnici adeguatamente formati e medici radioterapisti) al fine di ottenere una correlazione tra l'accettabilità delle immagini e i valori statistici dei volumi di interesse.

### **Criteri di eleggibilità**

Per lo studio sono stati selezionati 23 pazienti affetti da adenocarcinoma della prostata, medio e basso rischio, sottoposti ad un trattamento radioterapico da 40 frazioni (2Gy/die per un totale di 80Gy) nel periodo compreso tra ottobre 2018 a maggio 2019 presso il centro di radioterapia ad alta specializzazione UPMC San Pietro di Roma.

I pazienti sono stati trattati in posizione supina, con le braccia sopra il torace e le gambe posizionate su un sistema di immobilizzazione (Prostep Klarity). Sono state eseguite in totale 1121 kV-CBCT pretrattamento ma sono state selezionate solo le 1080 kV-CBCT applicate per la terapia e non quelle scartate a causa di riempimenti di retto e vescica inadeguati.

### **Radioterapia adattiva offline**

Nel campione esaminato, 14 pazienti hanno effettuato l'intero trattamento senza necessità di ripianificazione (Gruppo A), mentre 9 hanno avuto necessità di essere ripianificati (Gruppo B).

Quando necessaria, la richiesta di re-planning è stata effettuata dal medico radioterapista sulla base delle immagini CBCT, tenendo conto delle variazioni degli OAR durante le varie sedute di trattamento, e della conseguente variazione di posizione della prostata e delle vescicole seminali, unitamente alla dose da erogare al paziente.

I pazienti che hanno effettuato ripianificazione offline sono stati identificati come riferimento per i limiti di accettabilità dei riempimenti dei volumi degli OAR mentre quelli che non hanno effettuato ripianificazione offline sono stati presi in considerazione per accertare se, utilizzando i limiti quantitativi di riempimento degli OAR, avrebbero effettuato o meno replanning.

Il workflow offline utilizzato ha richiesto l'uso di verifiche pretrattamento kV-CBCT, la registrazione delle stesse con le immagini della TC di simulazione e il calcolo delle variazioni di riempimento di retto e vescica. L'analisi della radioterapia adattiva offline è stata possibile grazie al software Velocity v4.0 (Varian Medical System, Palo Alto CA), che permette di valutare e di confrontare le immagini DICOM che vengono importate al suo interno tramite l'esecuzione di fusioni rigide o deformabili (DIR), al fine di effettuare analisi sui singoli voxel e di estrapolare dati quantitativi sull'andamento del trattamento e sui riempimenti degli OAR nel corso delle varie sedute di trattamento.

Queste metodiche di valutazione e di analisi delle immagini offline permettono di effettuare valutazioni di adaptive radiotherapy offline nel caso in cui vengano utilizzate apparecchiature che non consentono di effettuare adaptive radiotherapy online, e permettono di predire dei valori di cut-off da poter utilizzare per i trattamenti futuri, o di stabilire quali modifiche apportare ad un trattamento in corso in caso di necessità di re-planning.

Le TC di simulazione con i relativi contorni di PTV e OAR sono state esportate dal TPS (Treatment Planning System) ARIA v15.2 (Varian Medical System) unitamente alle CBCT giornaliere e le relative registrazioni rigide effettuate alla workstation del bunker durante i trattamenti.

Tutti i dati sono stati importati nel software Velocity per la creazione di immagini adattate contenenti informazioni provenienti dalle TC e dalle CBCT per ogni singolo paziente.

### Fusione di immagini deformabile (DIR) e adaptive CT

Le DIR utilizzate per questo studio sono state effettuate tra le immagini provenienti dalle simulazioni TC dei pazienti e le immagini kV-CBCT pretrattamento acquisite nel bunker di terapia.

La registrazione di partenza utilizzata come riferimento per la creazione di immagini deformabili è stata la registrazione rigida approvata per il trattamento radiante [23]. Tale registrazione ha permesso di correggere l'errore di setup (traslazionale e rotazionale) in quanto applicata in modalità online prima della terapia.

Per ottenere le DIR, la prima fase del workflow è stata la selezione sul software Velocity della fusione rigida di interesse; una volta selezionati i due volumi utili (registrazione rigida tra TC di simulazione e CBCT relativa alla seduta considerata di volta in volta), è stata lanciata la fusione automatica tramite una funzione chiamata "*assessment-plan generator-actor*" e sono stati seguiti i comandi dettati step by step dal software.

È stata impostata dall'operatore TSRM una VOI all'interno della quale sono stati compresi retto, vescica e prostata attraverso un check sui tre piani anatomici (assiale, coronale e sagittale) ed è stato avviato il processo di adattamento delle immagini tramite fusione deformabile.

Sono stati infine controllati dal TSRM i vettori delle modifiche deformabili dei vari voxel per controllare che non ci fossero distorsioni di immagini troppo significative che potessero inficiare la validità dell'analisi.

Le DIR così ottenute, hanno permesso di correlare anche l'errore sistematico all'errore random [24]. Infatti, alla fine del procedimento automatico generato dal software Velocity, si sono rese disponibili delle immagini adattate tra TC e CBCT chiamate aCT (adaptive CT) [25].

Le aCT sono quindi immagini TC che contengono le informazioni dimensionali e spaziali delle CBCT ma hanno le caratteristiche di risoluzione, contrasto e rumore provenienti dalla TC di simulazione. La possibilità di utilizzare le unità Hounsfield delle aCT per il calcolo della dose agli OAR e al PTV è attualmente in analisi presso un altro studio.

### Contornazione automatica

La contornazione degli organi di interesse sulle CBCT è avvenuta in maniera automatica durante il processo di creazione delle aCT. Per assicurare l'efficacia della contornazione automatica sono state revisionate le immagini, valutate le registrazioni deformabili basate sulle registrazioni rigide e accettati i contorni dei nuovi OAR.

In nessun caso si è reso necessario intervenire manualmente per modificare il contorno automatico.

### Coefficiente di somiglianza tra due volumi

Lo studio delle CBCT e la creazione delle aCT con i volumi di interesse hanno permesso di stabilire quanto i nuovi OAR derivati dalle immagini pretrattamento siano differenti dagli stessi volumi contornati in fase di simulazione [26][27].

Attraverso le funzioni del software velocity, è stato possibile generare dei valori quantitativi distribuiti nel tempo dalle aCT sui riempimenti della vescica e del retto durante le varie sedute di terapia, ed attraverso questi dati è stato possibile estrapolare dei grafici per capire quanta deviazione c'è stata in questi valori rispetto alla baseline stabilita dalla TC di simulazione.

Tuttavia, per permettere un confronto quantitativo efficace è stato preso in considerazione il coefficiente di Dice [28] che fornisce una misura di quanto siano sovrapposte due strutture simili ovvero quanto sia il loro volume condiviso.

Il risultato è un numero in scala tra 0 e 1 dove:

0 = le due strutture non hanno sovrapposizioni in comune o hanno volumi differenti;

1 = le due strutture hanno volumi identici e sovrapposti.

La formula utilizzata per il calcolo del coefficiente di Dice è stata:

$$DSC(A, B) = \frac{2|A \cap B|}{|A| + |B|}$$

*A: Volume del contorno su TC*

*B: Volume del contorno su aCT*

*$\cap$  è la sovrapposizione dei due contorni [29]*

## RISULTATI

I risultati ottenuti dall'analisi dei cambiamenti dei volumi degli OAR, in esame durante le verifiche di setup dei pazienti prostatici, sono stati divisi tra il campione di pazienti non sottoposti a re-planning (Gruppo A) e quelli che hanno avuto necessità di ripianificazione del trattamento (Gruppo B).

I medici radioterapisti non hanno avuto necessità di ripianificare i pazienti del gruppo A (Tabella 2), per questo, le medie riscontrate possono essere utilizzate come limite di accettabilità delle immagini.

Le medie raccolte nella Tabella 3 mostrano le percentuali di cambiamento di retto e vescica prima e dopo la ripianificazione.

Solo in un caso si è potuta osservare una netta diminuzione della percentuale di cambiamento del volume della vescica. Nel resto dei casi non si è osservata differenza significativa tra i valori precedenti e successivi alla ripianificazione.

I risultati inerenti dispersione, distribuzione e sovrapposizione dei volumi nei due gruppi di pazienti sono riportati nelle sottosezioni riguardanti il retto, la vescica e il coefficiente DICE.

GRUPPO A				
	Bladder		Rectum	
	Media $\pm$ SD	Dice $\pm$ SD	Media $\pm$ SD	Dice $\pm$ SD
#1	8.43% $\pm$ 0.05	0.95 $\pm$ 0.04	2.01% $\pm$ 0.02	0.94 $\pm$ 0.05
#2	6.37% $\pm$ 0.06	0.94 $\pm$ 0.04	6.82% $\pm$ 0.03	0.88 $\pm$ 0.09
#3	9.76% $\pm$ 0.05	0.94 $\pm$ 0.03	2.26% $\pm$ 0.02	0.78 $\pm$ 0.12
#4	8.20% $\pm$ 0.10	0.93 $\pm$ 0.05	2.72% $\pm$ 0.02	0.77 $\pm$ 0.17
#5	6.10% $\pm$ 0.07	0.69 $\pm$ 0.23	3.84% $\pm$ 0.05	0.89 $\pm$ 0.08
#6	8.65% $\pm$ 0.05	0.95 $\pm$ 0.04	5.29% $\pm$ 0.06	0.80 $\pm$ 0.17
#7	5.70% $\pm$ 0.08	0.96 $\pm$ 0.02	2.65% $\pm$ 0.04	0.93 $\pm$ 0.05
#8	3.95% $\pm$ 0.05	0.94 $\pm$ 0.06	3.47% $\pm$ 0.02	0.78 $\pm$ 0.16
#9	4.60% $\pm$ 0.06	0.96 $\pm$ 0.02	2.67% $\pm$ 0.05	0.90 $\pm$ 0.05
#10	6.41% $\pm$ 0.05	0.95 $\pm$ 0.04	3.15% $\pm$ 0.03	0.93 $\pm$ 0.06
#11	5.03% $\pm$ 0.03	0.96 $\pm$ 0.03	2.65% $\pm$ 0.02	0.92 $\pm$ 0.05
#12	3.24% $\pm$ 0.03	0.91 $\pm$ 0.09	3.11% $\pm$ 0.03	0.89 $\pm$ 0.11
#13	3.74% $\pm$ 0.03	0.93 $\pm$ 0.08	1.97% $\pm$ 0.02	0.89 $\pm$ 0.10
#14	4.29% $\pm$ 0.03	0.96 $\pm$ 0.02	3.66% $\pm$ 0.02	0.94 $\pm$ 0.04

Tabella 2: Medie e coefficiente di DICE dei cambiamenti di volume di retto e vescica dei pazienti del gruppo A

GRUPPO B				
	Bladder PRE		Bladder POST	
	Media $\pm$ SD	Dice $\pm$ SD	Media $\pm$ SD	Dice $\pm$ SD
#1	15.09% $\pm$ 0.06	0.92 $\pm$ 0.05	2.90% $\pm$ 0.03	0.95 $\pm$ 0.04
#2	5.91% $\pm$ 0.06	0.90 $\pm$ 0.07	5.38% $\pm$ 0.05	0.94 $\pm$ 0.04
#3	7.71% $\pm$ 0.03	0.95 $\pm$ 0.03	4.70% $\pm$ 0.05	0.95 $\pm$ 0.03
#4	3.12% $\pm$ 0.04	0.85 $\pm$ 0.12	6.02% $\pm$ 0.07	0.92 $\pm$ 0.03
#5	9.54% $\pm$ 0.14	0.94 $\pm$ 0.05	8.80% $\pm$ 0.13	0.93 $\pm$ 0.08
#6	5.23% $\pm$ 0.05	0.91 $\pm$ 0.08	4.72% $\pm$ 0.05	0.93 $\pm$ 0.06
#7	6.61% $\pm$ 0.03	0.95 $\pm$ 0.03	4.50% $\pm$ 0.05	0.95 $\pm$ 0.03
#8	3.22% $\pm$ 0.04	0.95 $\pm$ 0.12	2.12% $\pm$ 0.08	0.93 $\pm$ 0.03
#9	5.32% $\pm$ 0.05	0.95 $\pm$ 0.03	3.12% $\pm$ 0.06	0.95 $\pm$ 0.06

	Rectum PRE		Rectum POST	
	Media $\pm$ SD	Dice $\pm$ SD	Media $\pm$ SD	Dice $\pm$ SD
#1	3.45% $\pm$ 0.03	0.91 $\pm$ 0.07	2.17% $\pm$ 0.02	0.90 $\pm$ 0.11
#2	3.50% $\pm$ 0.05	0.86 $\pm$ 0.10	2.63% $\pm$ 0.05	0.87 $\pm$ 0.13
#3	2.02% $\pm$ 0.02	0.90 $\pm$ 0.11	2.73% $\pm$ 0.02	0.77 $\pm$ 0.20
#4	2.07% $\pm$ 0.02	0.83 $\pm$ 0.11	3.57% $\pm$ 0.02	0.69 $\pm$ 0.17
#5	2.62% $\pm$ 0.03	0.89 $\pm$ 0.12	5.79% $\pm$ 0.03	0.87 $\pm$ 0.15
#6	2.62% $\pm$ 0.03	0.89 $\pm$ 0.12	5.79% $\pm$ 0.03	0.87 $\pm$ 0.15
#7	2.32% $\pm$ 0.02	0.90 $\pm$ 0.11	2.43% $\pm$ 0.02	0.77 $\pm$ 0.20
#8	2.37% $\pm$ 0.03	0.83 $\pm$ 0.07	2.40% $\pm$ 0.02	0.90 $\pm$ 0.07
#9	3.57% $\pm$ 0.03	0.85 $\pm$ 0.06	2.10% $\pm$ 0.02	0.87 $\pm$ 0.05

Tabella 3 – Medie e coefficiente di DICE dei cambiamenti di volume di retto e vescica del gruppo B

#### Retto

La dispersione dei valori percentuali relativi al volume del retto risulta maggiore nei casi afferenti al gruppo A. La distribuzione delle percentuali di cambiamento del retto nel gruppo A ha avuto come valore IQR=5,55% (Q1=-4.06%; Q3= 1.49%) mentre nel gruppo B IQR=4,24% (Q1=-2,50%; Q3=1,75%).

#### Vescica

La dispersione dei valori percentuali relativi al volume della vescica risulta maggiore nei casi afferenti al gruppo A. La distribuzione delle percentuali di cambiamento della vescica nel gruppo A ha avuto come valore IQR=9,65% (Q1=-7,34%; Q3=2,31%) mentre nel gruppo B IQR=12,13% (Q1=-7,18%; Q3=4,96%).

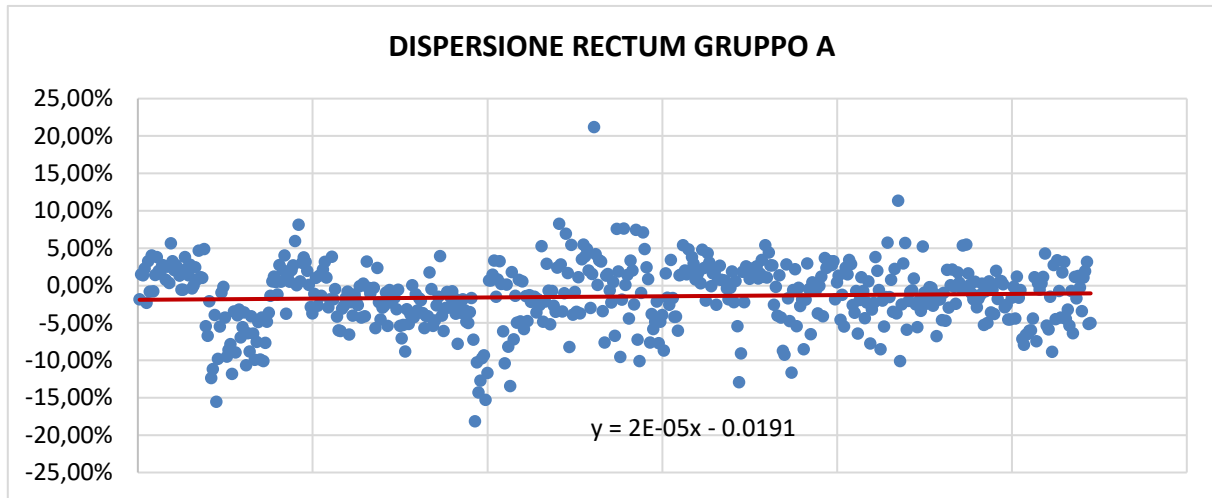


Figura 2: Grafico della dispersione delle percentuali di cambiamento dei volumi del retto nei pazienti del gruppo A. In rosso la linea di tendenza.

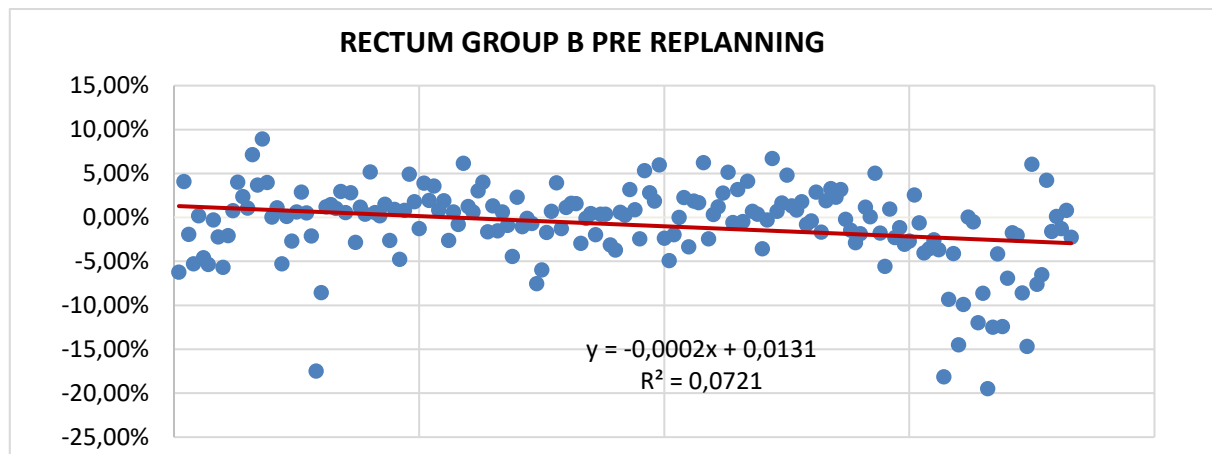


Figura 3 - Grafico della dispersione delle percentuali di cambiamento dei volumi del retto nei pazienti del gruppo B. In rosso la linea di tendenza



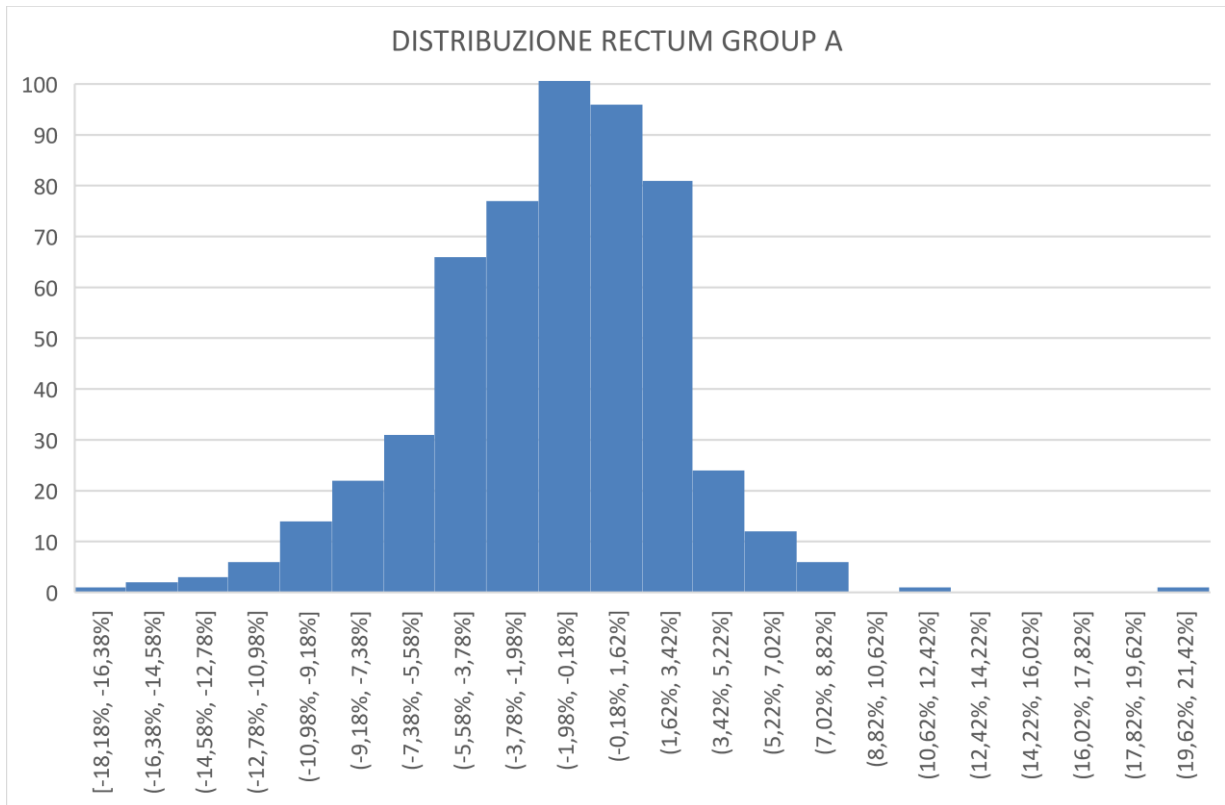


Figura 4 - Grafico della distribuzione delle percentuali di cambiamento dei volumi del retto nei pazienti del Gruppo A

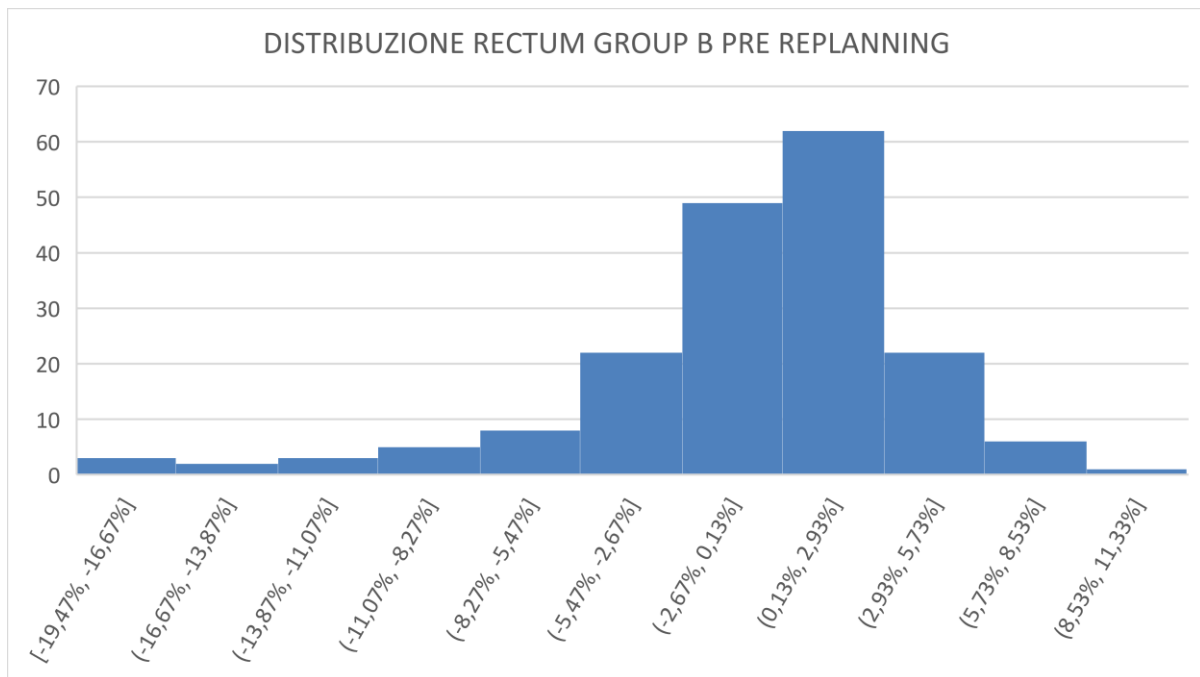


Figura 5 - Grafico della distribuzione delle percentuali di cambiamento dei volumi del retto nei pazienti del Gruppo B

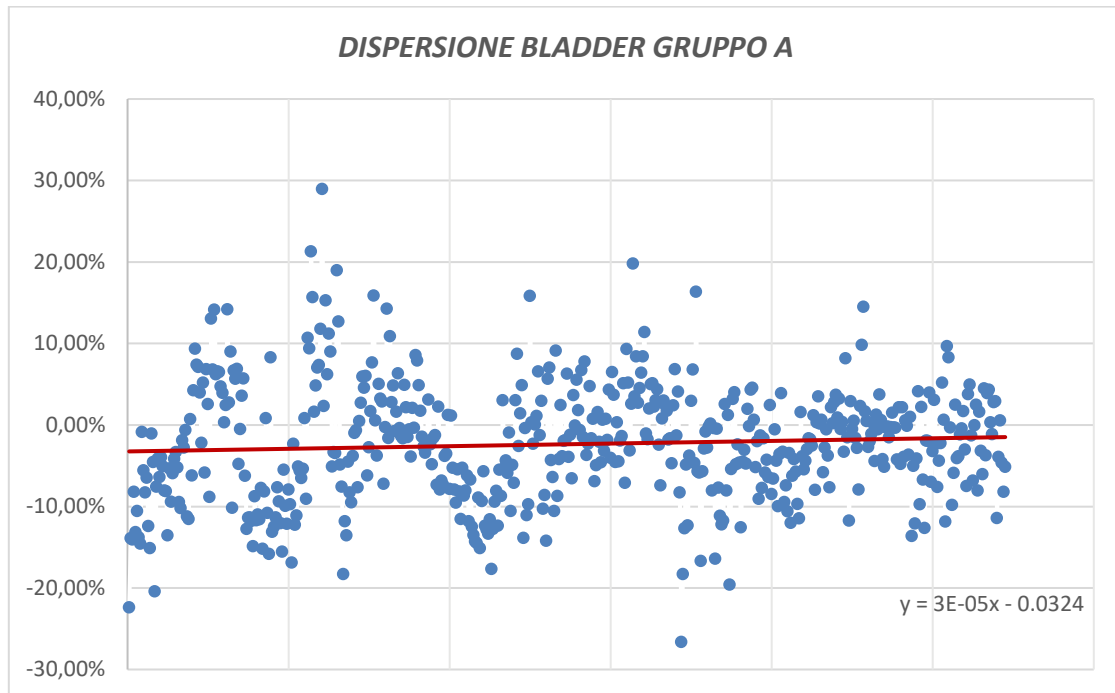


Figura 6: Grafico della dispersione delle percentuali di cambiamento dei volumi della vescica nei pazienti del Gruppo A. In rosso la linea di tendenza.

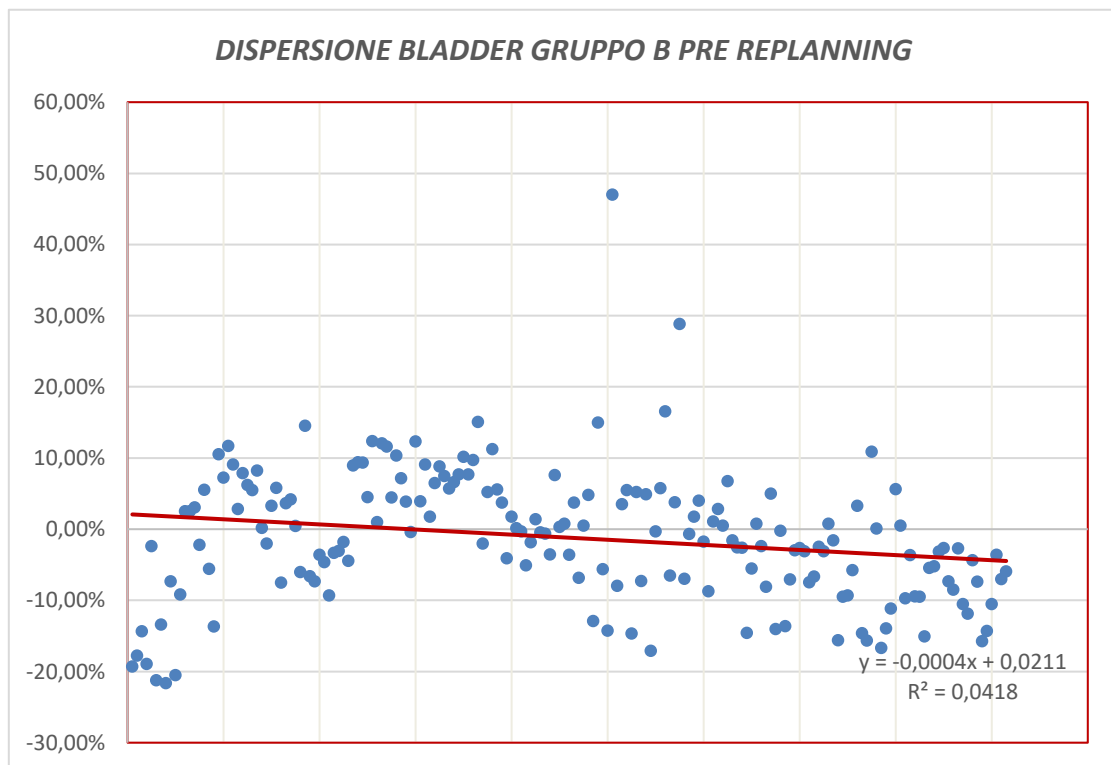


Figura 7: Grafico della dispersione delle percentuali di cambiamento dei volumi della vescica nei pazienti del Gruppo B. In rosso la linea di tendenza

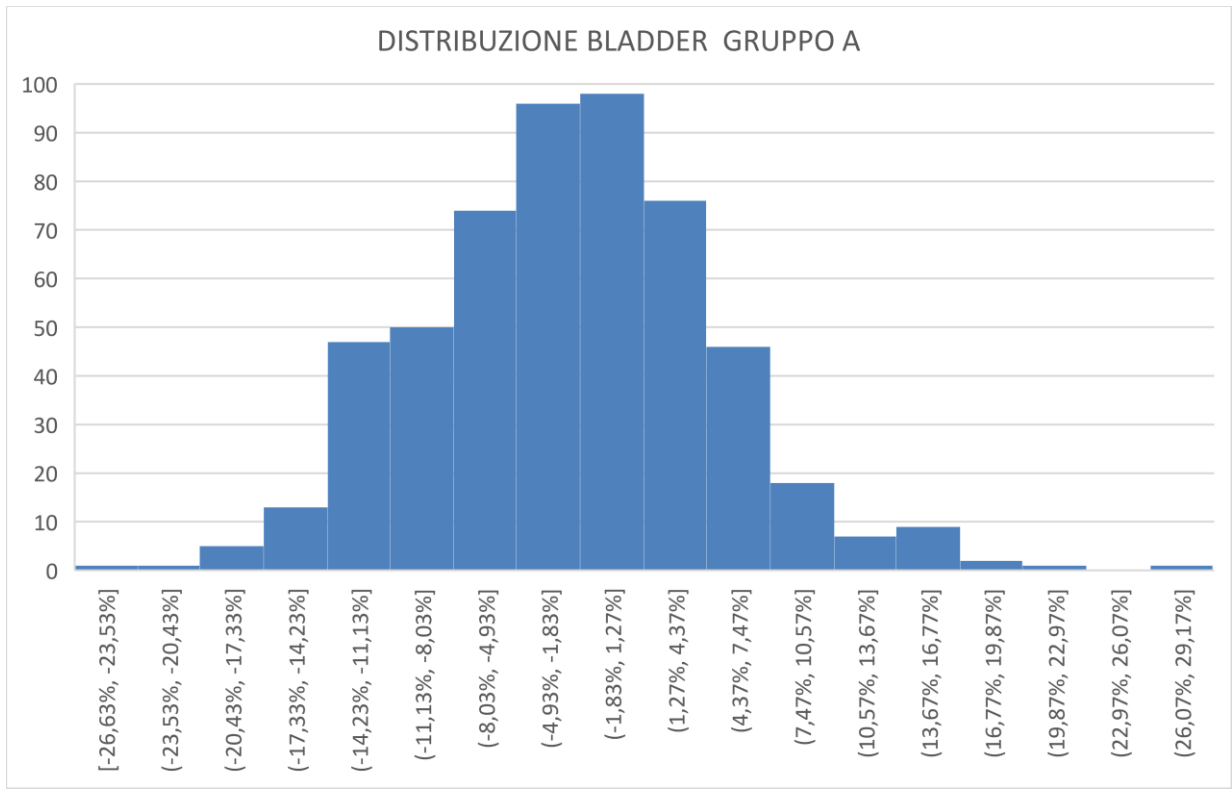


Figura 8: Grafico della distribuzione delle percentuali di cambiamento dei volumi della vescica nei pazienti del Gruppo A

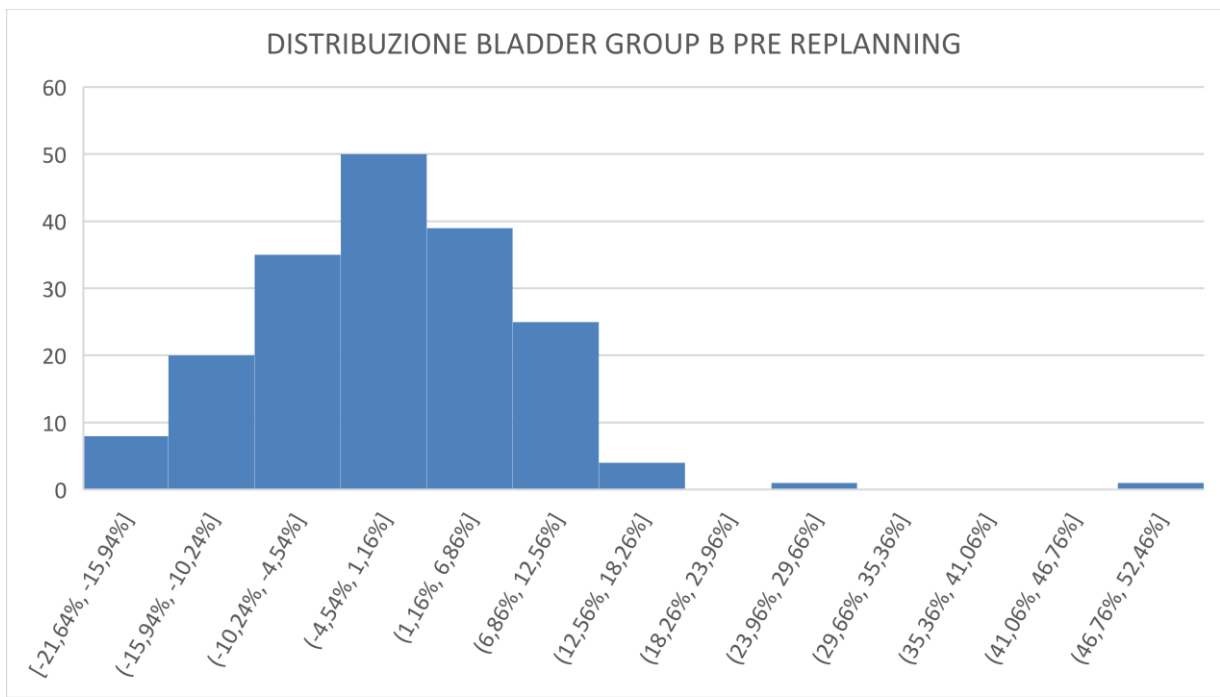


Figura 9 - Grafico della distribuzione delle percentuali di cambiamento dei volumi della vescica nei pazienti del Gruppo B

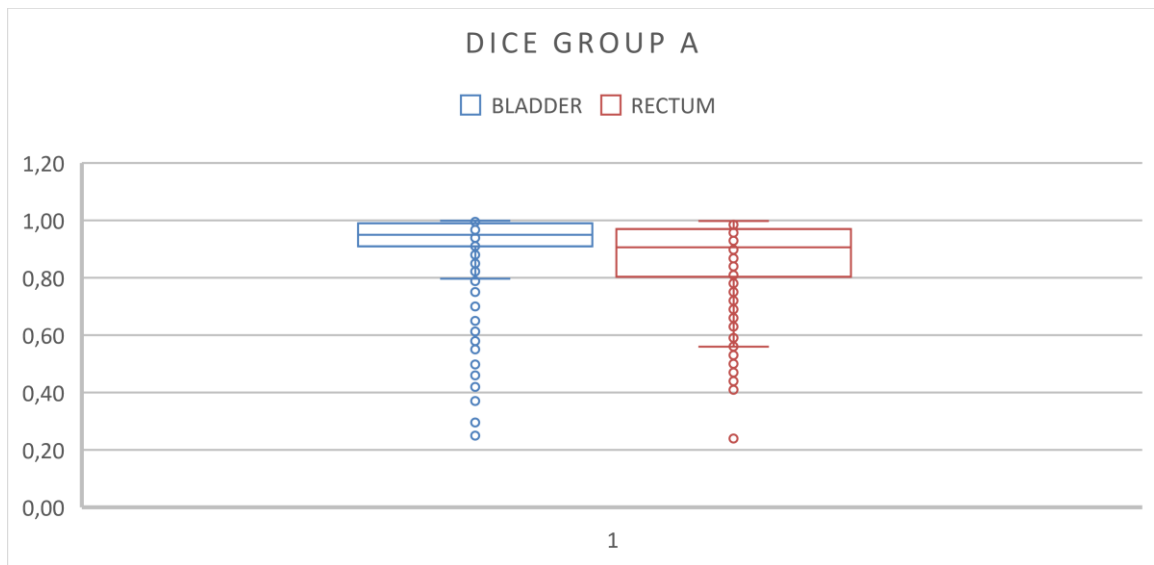


Figura 10 - Box Plot dell'indice di DICE di retto e vescica nei pazienti del Gruppo A

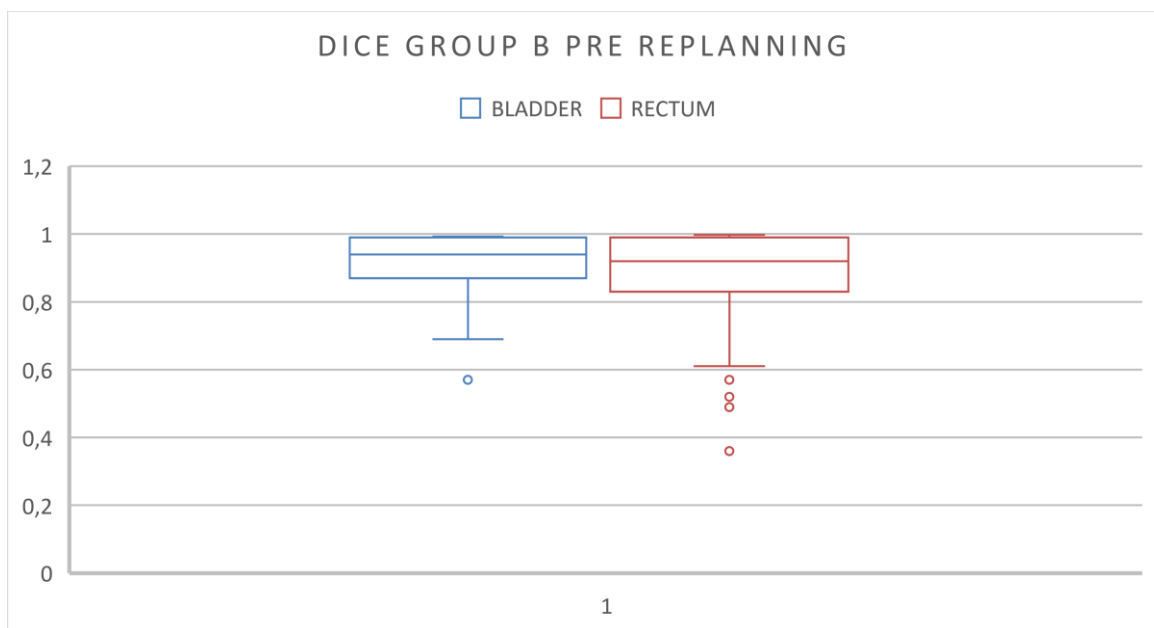


Figura 11 - Box Plot dell'indice di DICE di retto e vescica nei pazienti del Gruppo B

### Coefficiente di DICE

Lo studio ha voluto indagare anche le variazioni geometriche nella dislocazione dei volumi. Il coefficiente di DICE nel gruppo A ha evidenziato una sovrapposibilità giornaliera della vescica in media pari a  $0,91 \pm 0,07$ . Nel gruppo B, la stessa sovrapposibilità ha raggiunto il valore medio di  $0,92 \pm 0,06$ . Il volume del retto ha avuto coefficiente di Dice medio pari a  $0,87 \pm 0,10$  (Gruppo A) e  $0,89 \pm 0,09$  (Gruppo B).

## DISCUSSIONE

Nella radioterapia adattiva online, la maggior parte dell'attenzione viene posta alla valutazione giornaliera del PTV e dei suoi cambiamenti di posizione, forma e volume. L'analisi degli OAR principalmente coinvolti nella valutazione giornaliera delle CBCT (retto e vescica) ha permesso di identificare parametri quantitativi in relazione a dati qualitativi utilizzati per l'accettazione o il diniego delle immagini pretrattamento.

Dall'analisi risulta evidente come la vescica sia l'organo a rischio che maggiormente influenza lo spostamento della prostata e delle vescicole seminali durante il trattamento, tanto da essere l'ago della bilancia nella maggior parte dei casi in cui si è resa necessaria la ripianificazione della terapia, a causa della differenza di volume giornaliera. Il retto risente in misura minore dei cambiamenti di volume giornalieri, anche in ragione delle procedure di correzione definite dal protocollo IGRT, ma risente maggiormente delle dislocazioni giornaliere.

Nelle aCT di entrambi i gruppi, il retto aveva in media un coefficiente di Dice pari a 0,86 (Gruppo A 0,87; Gruppo B 0,88), inferiore a quello della vescica pari a 0,92 (Gruppo A 0,91; Gruppo B 0,92), mentre le percentuali di cambiamenti di volume sono risultati minori nel caso del retto (Gruppo A: Min=-18,18%; Max=21,19%; Gruppo B: Min=-17,49%; Max=8,93%) rispetto alla vescica (Gruppo A: Min=-21,64%; Max=28,85%; Gruppo B: Min=-21,64%; Max=47,00%).

La dispersione dei valori del retto risulta maggiore nei casi afferenti al gruppo A (IQR=5,55%) rispetto al gruppo B (IQR=4,24%). Anche la dispersione dei valori percentuali relativi al volume della vescica risulta maggiore nei casi afferenti al gruppo A (IQR=9,65%) rispetto al gruppo B (IQR=12,13%). Tali dati contribuiscono a sottolineare la validità delle operazioni di replanning, scelte in base alle immagini acquisite in fase di setup del paziente dal medico radioterapista.

Nonostante le procedure di correzione dei riempimenti di volume del retto siano fondamentali per ottenere delle variazioni poco significative tra una terapia e la successiva, la posizione dello stesso non viene garantita. Infatti, è stato possibile riscontrare coefficiente di DICE del retto pari a  $A\ 0,87 \pm 0,10$  (MAX=1,00; MIN=0,24) per il gruppo A e  $0,89 \pm 0,09$  (MAX=1,00; MIN=0,27) per il gruppo B.

Il riempimento della vescica risulta essere la criticità maggiore da tenere sotto controllo. Se è vero che è difficile ottenere sempre la stessa dimensione di volume, anche in presenza di un protocollo condiviso, è anche vero che la posizione della vescica è maggiormente riproducibile rispetto a quella del retto. Il coefficiente di DICE nel gruppo A ha evidenziato una sovrapposibilità giornaliera della vescica in media pari a  $0,91 \pm 0,13$  (MAX=1,00; MIN=0,25). Nel gruppo B, la stessa sovrapposibilità ha raggiunto il valore medio di  $0,92 \pm 0,08$  (MAX=0,99; MIN=0,57). I dati raccolti mostrano una efficacia, seppur minima, delle procedure di radioterapia adattiva offline rispetto al trattamento consecutivo non ripianificato in base ai cambiamenti dei volumi degli OAR dei pazienti.

## CONCLUSIONI

La valutazione di ripianificazione si basa su elevati standard qualitativi moderni. In assenza di infrastrutture adeguate alla radioterapia adattiva online, come apparecchiature ibride di ultima generazione, per garantire una terapia di elevata qualità, è necessario adottare procedure capaci di analizzare i dati a disposizione, come le immagini pretrattamento, secondo dei limiti di accettazione delle variazioni di volume che siano il più possibile chiari e oggettivi.

In presenza di IGRT giornaliero per la prostata, il parametro che meglio racchiude i limiti di accettabilità delle condizioni di retto e vescica nelle immagini kV-CBCT, in fase di controllo del posizionamento, è il coefficiente di somiglianza Dice.

Dai risultati ottenuti si evince che il valore del coefficiente Dice è un indice utile per stabilire se la localizzazione dei volumi è sovrapponibile a quella della TC di simulazione. I valori di questo indice andrebbero perciò verificati, in fase di attuazione di un protocollo di Adaptive RT Offline, durante l'analisi delle immagini relative alle prime cinque frazioni di terapia, ritenute nella nostra pratica clinica il tempo minimo per stimare tempestivamente l'effettiva necessità di ripianificazione.

Questo tempo risulterebbe altresì ragionevole per l'esecuzione dei calcoli utili a stabilire la necessità di replanning per i processi citati in precedenza.

Poiché questo indice non prende in considerazione i volumi ma solo la loro sovrapponibilità geometrica, in caso di adozione di un workflow di radioterapia adattiva offline, si consiglia di effettuare anche un controllo delle medie dei volumi degli OAR, soprattutto per quel che concerne la vescica, più soggetta a cambiamenti di questo tipo che di variazioni della localizzazione spaziale.

Dalle analisi effettuate si può concludere che laddove si riscontrino dei valori di variazione dei volumi di vescica inferiori al 6%, non è necessaria la ripianificazione del trattamento.

Al contrario, per valori superiori al 9%, è consigliabile attuare delle strategie di ripianificazione.

Percentuale di cambiamento di volume del retto	Percentuale di cambiamento di volume della vescica	Accettabilità delle immagini CBCT
$\Delta VR < 3\%$	$\Delta VB < 6\%$	Ripianificazione non necessaria
$3\% < \Delta VR < 6\%$	$6\% < \Delta VB < 9\%$	Valutare ripianificazione
$\Delta VR > 6\%$	$\Delta VB > 9\%$	Ripianificazione consigliata

Questi valori statistici possono essere di supporto ma non possono sostituire la valutazione clinica del medico radioterapista.

---

## RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- [1] Malicki J. The importance of accurate treatment planning, delivery, and dose verification. *Rep Pract Oncol Radiother.* 2012;17: 63–65
- [2] Ye JC, Qureshi MM, Clancy P et al. Daily patient setup error in prostate image guided radiation therapy with fiducial-based kilovoltage onboard imaging and conebeam computed tomography. *Quant Imaging Med Surg.* 2015;5(5):665–672.
- [3] Quan EM, Li X, Li Y, et al. A comprehensive comparison of IMRT and VMAT plan quality for prostate cancer treatment. *Int J RadiatOncolBiol Phys.* 2012;83(4):1169–1178.
- [4] Juneja P, Colvill E, Kneebone A, et al. Quantification of intrafraction prostate motion and its dosimetric effect on VMAT. *Australas Phys EngSci Med.* 2017; 40: 317.
- [5] Dang A, Kupelian PA, Cao M et al. Image-guided radiotherapy for prostate cancer. *TranslAndrol Urol.* 2018;7(3):308–320.
- [6] Garibaldi C. et al. Cone-beam CT-based inter-fraction localization errors for tumors in the pelvic region. *PhysicaMedica: European Journal of Medical Physics*, Volume 46, 59 – 66
- [7] Hüttenrauch P, Witt M, Wolff Det al. Target volume coverage and dose to organs at risk in prostate cancer patients. Dose calculation on daily cone-beam CT data sets. *StrahlentherOnkol.* 2014;190:310–316
- [8] Posiewnik M et al. A review of cone-beam CT applications for adaptive radiotherapy of prostate cancer, *PhysicaMedica: European Journal of Medical Physics*, Volume 59, 13 - 21
- [9] Moreau J et al. Intraprostatic Fiducials Compared with Bony Anatomy and Skin Marks for Image-Guided Radiation Therapy of Prostate Cancer. *Cureus.* 2017
- [10] Ghaffari H et al. Fiducial markers in prostate cancer image-guided radiotherapy. *Medical journal of the Islamic Republic of Iran.* 11 Mar 2019; vol. 33 15.
- [11] Nevin Ma et al. Techniques for adaptive prostate radiotherapy, *Phys Med.* 2016 Mar
- [12] Olga L, Green O, Henke E, et al. Practical Clinical Workflows for Online and Offline Adaptive Radiation Therapy, *Seminars in Radiation Oncology*, 2019; Volume 29, Issue 3, Pages 219-227
- [13] Qin, An et al. Evaluation of Online/Offline Image Guidance/Adaptation Approaches for Prostate Cancer Radiation Therapy, *Int J RadiatOncolBiol Phys* 2015 Apr 1;91(5):1026-33.
- [14] Yang, Chengliang et al. Combined online and offline adaptive radiation therapy: A dosimetric feasibility study. *Practical Radiation Oncology*, 2014; Volume 4, Issue 1, E75 - E83.
- [15] Y. Hama, T. Kaji, Long-term Follow-up Results of CT-guided Daily Adaptive Radiation Therapy for Localized Prostate Cancer. *Anticancer Res* October 2018 38 (10) 5959-5962;
- [16] M. Posiewnika, T. Piotrowskib, c. "A review of cone-beam CT applications for adaptive radiotherapy of prostate cancer," *Phys Med.* 2019 Mar
- [17] Pearson D, Gill SK, Campbell N et al. Dosimetric and volumetric changes in the rectum and bladder in patients receiving CBCT-guided prostate IMRT: analysis based on daily CBCT dose calculation. *J Appl Clin Med Phys.* 2016;17(6):107–117. Published 2016 Nov 8.

- 
- [18] Cheng Peng et al. Characterizing interfraction variations and their dosimetric effects in prostate cancer radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011 Mar
- [19] Linee guida Carcinoma della Prostata - AIRO, 2016.
- [20] Indicazioni pratiche all'utilizzo dei sistemi di radioterapia a guida di immagine, Gruppo Interregionale Piemonte, Liguria e Valle d'Aosta. AIRO, 2015.
- [21] TruebeamstxSystem Specifications – kvcbctspecifications – Deployed CBCT modes – Pelvis protocol
- [22] Levin Det al. Real-time Online Matching in High Dose-per-Fraction Treatments: Do Radiation Therapists Perform as Well as Physicians?. *Practical Radiation Oncology*, 2019; Volume 9, Issue 2, E236 - E241
- [23] Kirby N, Chuang C, Ueda U et al. The need for application-based adaptation of deformable image registration. *Med Phys.* 2013; 40:011702.
- [24] Liu H, Wu Q. Dosimetric and geometric evaluation of a hybrid strategy of offline adaptive planning and online image guidance for prostate cancer radiotherapy. *Phys Med Biol.* 2011 Aug
- [25] Motegi, K., Tachibana, H., Motegi, A et al. Usefulness of hybrid deformable image registration algorithms in prostate radiation therapy. *J Appl Clin Med Phys*, 2019; 20: 229-236.
- [26] Rohlfing T. Image similarity and tissue overlaps as surrogates for image registration accuracy: widely used but unreliable. *IEEE Trans Med Imaging.* 2012; 31:153–63.
- [27] Kim J, Kumar S, Liu C, et al. A novel approach for establishing CBCT/CT deformable image registration in prostate cancer radiotherapy. *Phys Med Biol.* 2013; 58:8077–97.
- [28] Tanabe et al. Evaluation of the correlation between prostatic displacement and rectal deformation using the Dice similarity coefficient of the rectum. *Med Dosim.* 2019 Jan
- [29] Velocity instructions for use, Velocity 4.0 Varian medical System, March 2018