



# RAPPORTI ISTISAN 25|18

ISSN: 1123-3117 (cartaceo) • 2384-8936 (online)

## **Assicurazione di qualità nella radioterapia ad intensità modulata**

Gruppo di studio  
"Assicurazione di qualità in radioterapia"



TECNOLOGIE  
E SALUTE



**ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ**

**Assicurazione di qualità  
nella radioterapia ad intensità modulata**

Gruppo di Studio “Assicurazione di qualità in radioterapia”

ISSN: 1123-3117 (cartaceo) • 2384-8936 (online)

**Rapporti ISTISAN**  
**25/18**

Istituto Superiore di Sanità  
**Assicurazione di qualità nella radioterapia ad intensità modulata.**  
Gruppo di studio “Assicurazione di qualità in radioterapia”  
2025, x, 108 p. Rapporti ISTISAN 25/18

La radioterapia oncologica rappresenta una terapia fondamentale nella cura dei tumori e nel risparmio delle funzioni degli organi prossimi alla (o coinvolti dalla) neoplasia. La sua efficacia si avvale moltissimo dell'innovazione tecnologica ed è in continuo sviluppo. In questo documento, vengono analizzati gli aspetti operativi che al momento sembrano più rilevanti di una di queste innovazioni, come la radioterapia a intensità modulata (*Intensity-Modulated Radiation Therapy*, IMRT), al fine di favorire l'appropriatezza di indicazione, la qualità ottimale nel suo utilizzo e l'ingaggio dei pazienti, per evidenziarne i benefici nella moderna oncologia. Il documento è il frutto di un lavoro multidisciplinare, che ha coinvolto diverse figure professionali in tutte le fasi, dal disegno alla stesura e revisione. Radioterapisti oncologi, specialisti in fisica medica, tecnici di radiologia medica hanno collaborato per garantire una visione completa e dettagliata di questa innovazione tecnologica e delle sue implicazioni cliniche.

*Parole chiave:* Radioterapia ad intensità modulata; Assicurazione di qualità; Ricerca e sviluppo

Istituto Superiore di Sanità  
**Quality assurance in the intensity modulated radiotherapy.**  
Working Group “Quality Assurance in Radiation Therapy”  
2025, x, 108 p. Rapporti ISTISAN 25/18 (in Italian)

Oncological radiotherapy represents a fundamental therapy in the treatment of tumors and in preserving the functions of organs near to (or involved by) the neoplasm. Its effectiveness greatly relies on technological innovation and is continuously evolving. This document analyzes the operational aspects that currently seem most relevant to one of these innovations, such as IMRT (Intensity-Modulated Radiation Therapy), in order to promote appropriate indications, optimal quality in its use, and patient engagement, highlighting its benefits in modern oncology. The document is the result of a multidisciplinary effort, involving various professionals at all stages, from design to drafting and revision. Oncological radiotherapists, medical physicists, and radiological technicians collaborated to ensure a comprehensive and detailed view of this technological innovation and its clinical implications

*Key words:* Intensity modulated radiotherapy; Quality assurance; Research and innovation

Per informazioni su questo documento scrivere a: [cinzia.deangelis@iss.it](mailto:cinzia.deangelis@iss.it), [alessandra.palma@iss.it](mailto:alessandra.palma@iss.it)

Il rapporto è accessibile online dal sito di questo Istituto: [www.iss.it](http://www.iss.it).

Citare questo documento come segue:

Gruppo di studio “Assicurazione di qualità in radioterapia”. *Assicurazione di qualità nella radioterapia ad intensità modulata*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2025. (Rapporti ISTISAN 25/18).

---

Legale rappresentante dell'Istituto Superiore di Sanità: *Rocco Bellantone*  
Registro della Stampa - Tribunale di Roma n. 114 (cartaceo) e n. 115 (online) del 16 maggio 2014

Direttore responsabile della serie: *Antonio Mistretta*  
Redazione: *Sandra Salinetti*

La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori, che dichiarano di non avere conflitti di interesse.

## **Gruppo di Studio “Assicurazione di qualità in radioterapia”**

### **Radioterapia oncologica**

D'Angelo Elisa	Azienda USL di Bologna
Iotti Cinzia	Azienda USL - IRCCS di Reggio Emilia
Magli Alessandro	Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano-Isontina, Trieste
Marletta Francesco	Azienda Ospedaliera Cannizzaro, Catania
Peguri Ludovica	ASST- Spedali Civili, Brescia
Ramella Sara	Fondazione Policlinico Universitario Campus Bio-Medico, Roma Università Campus Bio-Medico di Roma
Ravo Vincenzo	IRCCS Fondazione Pascale, Napoli
Valentini Vincenzo	Ospedale Isola Tiberina-Gemelli Isola, Roma

### **Fisica medica**

Broggi Sara	IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano
Cavedon Carlo	Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona
Cusumano Davide	Mater Olbia Hospital, Olbia
Fiorino Claudio	IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano
Mancosu Pietro	Humanitas University, Pieve Emanuele (Milano) IRCCS Humanitas Research Hospital Rozzano (Milano)
Marino Carmelo	Humanitas Istituto Clinico Catanese, Misterbianco (Catania)
Marrazzo Livia	Università di Firenze, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze
Russo Serenella	AUSL Toscana Centro, Firenze

### **Tecniche di radiologia medica, per immagini e radioterapia**

Cornacchione Patrizia	Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma
Curzel Mauro	Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari di Trento
Galdieri Carmela	IRCCS Humanitas Research Hospital, Rozzano (Milano)
Perosini Pierluigi	IRCCS Ospedale Sacro Cuore Don Calabria, Negrar di Valpolicella (Verona)

### **Coordinamento dell'Istituto Superiore di Sanità**

#### *Servizio Grandi Strumentazioni e Core facilities*

De Angelis Cinzia

#### *Centro Nazionale delle Tecnologie Innovative per la Salute Pubblica*

Palma Alessandra

Rosi Antonella

#### *Esperta designata*

Tabocchini M. Antonella



# INDICE

<b>Acronimi</b> .....	vii
<b>Prefazione</b> .....	ix
<b>Introduzione</b> .....	1
<b>1. Percorso del paziente</b> .....	3
1.1 Giustificazione e appropriatezza .....	3
1.2 Prescrizione.....	3
1.2.1 Peculiarità dell'IMRT .....	3
1.2.2 <i>Simultaneous Integrated Boost</i> .....	4
1.2.3 <i>Isotoxic dose prescription</i> .....	5
1.2.4 Re-irradiazione .....	6
1.3 Simulazione virtuale .....	6
1.3.1 Descrizione .....	6
1.3.2 Gestione del movimento durante la simulazione .....	7
1.3.2.1 4DCT .....	7
1.3.2.2 <i>Breath-hold</i> .....	8
1.4 Definizione dei volumi di interesse.....	8
1.4.1 Utilizzo di <i>imaging</i> multimodale .....	9
1.4.1.1 Ruolo della PET nella definizione dei volumi bersaglio.....	9
1.4.1.2 Ruolo dell' <i>imaging</i> di risonanza magnetica nel contornamento .....	9
1.4.1.3 Registrazione di immagini .....	9
1.4.2 Definizione dei volumi sull' <i>imaging</i> 4D .....	10
1.4.3 Contornazione/segmentazione di organi a rischio e volume bersaglio .....	10
1.4.4 Definizione dei margini .....	11
1.4.5 Controllo indipendente .....	12
1.5 Pianificazione.....	12
1.5.1 Ottimizzazione fisica e radiobiologica.....	12
1.5.2 Algoritmi di calcolo .....	13
1.5.3 Pianificazione automatica .....	14
1.5.3.1 Ottimizzazione multicriterio.....	14
1.5.3.2 Ottimizzazione basata su protocolli.....	14
1.5.3.3 Ottimizzazione knowledge-based.....	14
1.5.4 Gestione degli artefatti.....	15
1.5.5 Controllo indipendente .....	15
1.6 Esecuzione del trattamento: verifiche di <i>imaging</i> .....	16
1.6.1 Metodi di correzione dell'errore con IGRT: <i>on-line</i> e <i>off-line</i> .....	17
1.6.2 Margini di tolleranza e livelli di azione .....	17
1.6.3 Aspetti radioprotezionistici dell'IGRT .....	17
1.7 Esecuzione del trattamento: verifiche dosimetriche.....	18
1.7.1 Dosimetria in vivo con diodi e scintillatori.....	19
1.7.2 Dosimetria in vivo con <i>Electronic Portal Imaging Devices</i> .....	19
1.7.3 Rivelatori a trasmissione.....	20
1.7.4 Dosimetria con file log .....	21

1.8. Strategia <i>Adaptive</i> .....	21
1.8.1 Variazioni anatomiche del paziente durante terapia, variazione del volume target, variazione degli organi a rischio .....	21
1.8.2 <i>Re-planning</i> e piani somma .....	22
Bibliografia .....	23
<b>2. Standard di sicurezza e qualità</b> .....	<b>31</b>
2.1 Introduzione .....	31
2.2 <i>Commissioning</i> e controlli di qualità dell'apparecchiatura .....	31
2.2.1 Simulazione (CT, MRI, PET/CT, PET/MRI) .....	32
2.2.1.1 Simulatori CT .....	32
2.2.1.2 Simulatori MRI .....	33
2.2.1.3 Simulatori PET/CT .....	34
2.2.1.4 Sistemi PET/MRI .....	34
2.2.2 Sistemi di trattamento .....	34
2.2.3 Sistema di pianificazione .....	39
2.2.3.1 Sistema di pianificazione del trattamento .....	39
2.2.3.2 Registrazione di immagini multimodale (rigida/non rigida) .....	40
2.2.4 Sistemi di <i>imaging</i> in terapia per image-guided RT .....	41
2.2.5 Sistemi di gating/tracking .....	43
2.2.6 Test end-to-end/audit dosimetrico .....	43
2.3 Assicurazione di qualità dei pazienti .....	44
2.3.1 Metodi per l'AQ del paziente .....	44
2.3.2 Criteri di accettabilità .....	45
2.3.3 Protocollo di AQ del paziente .....	46
2.4 Rischio clinico .....	48
2.4.1 Metodiche di incident reporting .....	48
2.4.2 Approccio reattivo .....	49
2.4.3 Approccio proattivo .....	49
2.5 Requisiti organizzativi .....	50
2.5.1 Attrezzature .....	50
2.5.2 Risorse umane .....	50
2.5.3 Formazione .....	52
2.5.3.1 Percorso formativo del medico radioterapista oncologo .....	52
2.5.3.2 Percorso formativo dello specialista in fisica medica .....	52
2.5.3.3 Percorso formativo del tecnico di radiologia medica .....	53
2.5.3.4 Percorso formativo comune .....	53
2.5.4 Audit clinici .....	54
2.5.5 Indicatori di performance .....	54
Bibliografia .....	55
<b>3. Qualità percepita</b> .....	<b>60</b>
3.1 Umanizzazione delle cure: accoglienza, comunicazione empatica e centralità dei bisogni della persona assistita .....	60
3.2 Valenza dell'informazione e del consenso dell'atto sanitario .....	61
3.2.1 Norme in materia di consenso informato e di disposizioni .....	61
3.2.2 Consenso informato e partecipazione attiva e consapevole del paziente .....	62
3.2.3 Strumenti per semplificare il linguaggio tecnico .....	62
3.3 <i>Patient-Reported Outcome Measures</i> e <i>Patient-Reported Experience Measures</i> .....	63

3.4 Strumenti per la valutazione della qualità percepita .....	64
3.4.1 Questionari e App: il digitale a supporto della qualità percepita .....	64
3.4.2 Utilizzo del digitale.....	64
Bibliografia.....	65
<b>4. Ambiti di sviluppo tecnologico e prospettive future .....</b>	<b>70</b>
4.1 Introduzione .....	70
4.2 Intelligenza artificiale e automazione .....	70
4.2.1 Intelligenza artificiale e automazione nel <i>commissioning</i> , assicurazione di qualità e <i>maintenance</i> .....	70
4.2.2 Intelligenza artificiale e automazione nella segmentazione.....	71
4.2.3 Intelligenza artificiale e automazione nel <i>planning</i> .....	72
4.2.4 Intelligenza artificiale e automazione nel <i>planning</i> online e <i>Adaptive RT</i> .....	73
4.2.5 Intelligenza artificiale e automazione nel set-up del paziente e verifica posizionamento.....	73
4.2.6 Intelligenza artificiale e automazione nell'assicurazione di qualità del paziente e verifica della dose .....	74
4.3 Avanzamenti tecnologici in room .....	75
4.3.1 Macchine ibride e loro possibile sviluppo e diffusione.....	75
4.3.2 Apparecchiature dedicate per RCH e SBRT .....	76
4.3.3 Tracking e gestione dei movimenti intra-frazione .....	76
4.3.4 Ruolo e futuro di RT con adroni .....	77
4.4 Sistemi avanzati di gestione della informazione, monitoraggio del paziente e decisione clinica .....	77
4.4.1 Data sharing e data-driven RT .....	77
4.4.2 Stazioni e strumenti di supporto della decisione clinica .....	78
4.4.3 Digital Health.....	78
4.4.4 Incorporazione di informazioni di <i>imaging</i> quantitativo nel percorso terapeutico .....	79
4.5 Nuovi approcci terapeutici e possibile sviluppo di una nuova generazione di macchine per radioterapia .....	79
4.5.1 FLASH RT .....	79
4.5.2 Radioterapia con frazionamento spaziale della dose .....	80
4.6 Futuro impatto delle nuove linee di sviluppo su ruoli e responsabilità .....	81
4.6.1 Medico radioterapista oncologo.....	81
4.6.2 Specialista in fisica medica.....	81
4.6.3 Tecnico sanitario di radiologia medica .....	82
4.6.4 Integrazione delle figure professionali.....	83
Bibliografia.....	83
<b>Conclusioni.....</b>	<b>91</b>
<b>Appendice A</b>	
Requisiti di garanzia della qualità con relative frequenze e tolleranze per simulatori CT .....	93
Tabella A1. Specifiche di test per i componenti elettromeccanici della CT .....	95
Tabella A2. Specifiche di test per la valutazione delle prestazioni dell' <i>imaging</i> .....	96
<b>Appendice B</b>	
Tabelle di sintesi degli aspetti rilevanti per la qualità del trattamento relative agli argomenti dei singoli paragrafi .....	97



## ACRONIMI

3DCRT	<i>3-Dimensional Conformal Radiation Therapy</i> (radioterapia conformazionale 3D)
4DCT	<i>Four-dimensional Computed Tomography</i> (tomografia computerizzata quadridimensionale)
ALARA	<i>As Low As Reasonably Achievable</i> (il più basso ragionevolmente raggiungibile)
ALARP	<i>As Low As Reasonably Practicable</i> (il più basso ragionevolmente praticabile)
AQ	Assicurazione di Qualità
ART	<i>Adaptive Radiotherapy</i> (radioterapia adattativa)
BgRT	<i>Biology-guided Radiotherapy</i> (radioterapia biologicamente guidata)
CBCT	<i>Cone Beam Computerized Tomography</i> (tomografia computerizzata <i>cone beam</i> )
CDSS	<i>Clinical Decision Support System</i> (sistema di supporto alle decisioni cliniche)
CQ	Controlli di Qualità
CT	Computer Tomography (tomografia computerizzata)
CTDI	<i>Computed Tomography Dose Index</i> (indice di dose della tomografia computerizzata)
CTV	<i>Clinical Target Volume</i> (volume del target clinico)
DICOM	<i>Digital Imaging and Communications in Medicine</i> (immagini e comunicazioni digitali in medicina)
DLG	<i>Dosimetric Leaf Gap</i> (gap dosimetrico delle lamelle)
DTA	<i>Distance-to-Agreement</i> (distanza di accordo)
DVH	<i>Dose Volume Histogram</i> (istogramma dose volume)
EPID	<i>Electronic Portal Imaging Devices</i> (dispositivo di imaging del portale elettronico)
FMEA	<i>Failure Mode and Effects Analysis</i> (analisi delle modalità di errore e dei loro effetti)
fMR	<i>Functional Magnetic Resonance</i> (risonanza magnetica funzionale)
gEUD	<i>generalized Equivalent Uniform Dose</i> (dose uniforme equivalente generalizzata)
GPR	<i>Gamma Passing Rate</i> (percentuale di superamento del test gamma)
GPU	<i>Graphics Processing Units</i> (unità di elaborazione grafica)
GTV	<i>Gross Target Volume</i> (volume bersaglio macroscopico)
HU	<i>Hounsfield Unit</i> (numero/unità Hounsfield)
IA	<i>Intelligenza Artificiale</i>
IDE	<i>Isotoxic Dose Escalation</i> (incremento di dose isotossica)
IDP	<i>Isotoxic Dose Prescription</i> (prescrizione inversa)
IGRT	<i>Image Guided Radiation Therapy</i> (radioterapia guidata dalle immagini)
IMRT	<i>Intensity Modulated Radiation Therapy</i> (radioterapia a intensità modulata)
IPR	Indice di Priorità di Rischio
ITV	<i>Internal Target Volume</i> (volume bersaglio interno)
kVPI	<i>kilovoltage Portal Imaging</i> (imaging portale a kV)
LA-NSCLC	<i>Locally advanced Non-Small Cell Lung Cancer</i> (cancro del polmone non a piccole cellule localmente avanzato)
LINAC	<i>LINear ACcelerator</i> (acceleratore lineare)
LRT	<i>Lattice RadioTherapy</i> (radioterapia a reticolo)
MBRT	<i>Minibeam RadioTherapy</i> (radioterapia a fasci submillimetrici)
MLC	<i>Multileaf Collimator</i> (collimatore multilamellare)
MR	<i>Magnetic Resonance</i> (risonanza magnetica)
MRI	<i>Magnetic Resonance Imaging</i> (imaging a risonanza magnetica)

MVCT	<i>Megavoltage Computed Tomography</i> (tomografia computerizzata a megavoltaggio)
MVPI	MVoltage portal imaging ( <i>imaging</i> portale a megavoltaggio)
NAL	No Action Level (soglia di non intervento)
NTCP	<i>Normal Tissue Complication Probability</i> (probabilità di complicazioni del tessuto normale)
OAR	<i>Organs at risk</i> (organi a rischio)
OMC	Ottimizzazione MultiCriterio
PACS	<i>Picture Archiving and Communication System</i>
pCT	<i>Planning Computed Tomography</i> (tomografia computerizzata di pianificazione)
PDD	<i>Percentage Depth Dose</i> (percentuale di dose in profondità)
PET	<i>Positron Emission Tomography</i> (tomografia a emissione di positroni)
PET/CT	<i>Positron Emission Tomography/Computed Tomography</i> (tomografia a emissione di positroni/tomografia computerizzata)
PET/MRI	<i>Positron Emission Tomography/Magnetic Resonance Imaging</i> (tomografia a emissione di positroni/ <i>imaging</i> di risonanza magnetica)
PREM	<i>Patient-Reported Experience Measures</i> (misure dell'esperienza riportata dai pazienti)
PROM	<i>Patient-Reported Outcome Measures</i> (misure dei risultati riportate dai pazienti)
PRV	<i>Planning organ at Risk Volume</i> (pianificazione del volume degli organi a rischio)
PSQA	<i>Patient Specific Quality Assurance</i> (assicurazione di qualità specifica per il paziente)
PTV	<i>Planning Target Volume</i> (volume bersaglio di pianificazione)
QoL	<i>Quality of Life</i> (qualità di vita)
RCA	<i>Root Cause Analysis</i> (analisi della causa radice/principale)
RCH	<i>Radiochirurgia</i>
RT	<i>RadioTherapy</i> (radioterapia)
SAL	<i>Shrinking Action Level</i> (livello di intervento decrescente)
SBRT	<i>Stereotactic Body Radiation Therapy</i> (radioterapia stereotassica corporea)
SFRT	<i>Spatially Fractionated Radiation Therapy</i> (radioterapia spazialmente frazionata)
SIB	<i>Simultaneous Integrated Boost</i> (sovradosaggio simultaneo integrato)
SIMES	<i>Sistema Informativo per il Monitoraggio degli Errori in Sanità</i>
SPECT	<i>Single Photon Emission Computed Tomography</i> (tomografia computerizzata a emissione di singolo fotone)
TBI	<i>Total Body Irradiation</i> (irradiazione al corpo intero)
TCP	<i>Tumor Control Probability</i> (probabilità di controllo del tumore)
TM	<i>Tolerance Margin</i> (margin di tolleranza)
TPS	<i>Treatment Planning System</i> (sistema di pianificazione del trattamento)
TSRM	Tecnico Sanitario di Radiologia Medica
UM	Unità Monitor
US	Ultrasuoni
VMAT	<i>Volumetric Modulated Arc Therapy</i> (radioterapia volumetrica ad arco)
μBRT	<i>microbeam Radiotherapy</i> (radioterapia con microfasci)

## PREFAZIONE

L'Istituto Superiore di Sanità (ISS) ha da sempre tra i suoi compiti istituzionali quello di svolgere attività di consulenza per la tutela della salute pubblica in relazione alla produzione e all'impiego delle radiazioni usate a scopi diagnostici e terapeutici.

A partire dal 1995, in risposta prima al DL.vo 187/2000 (1) e attualmente alla nuova direttiva 2013/59/Euratom (2) e suo recepimento nazionale del DL.vo 101/2020 (3), l'ISS si occupa di assicurazione di qualità nelle scienze radiologiche (radioterapia, radiodiagnostica, radiologia interventistica e medicina nucleare).

Il lavoro svolto in questo ambito è collocato all'interno del Centro Nazionale delle Tecnologie Innovative per la Salute Pubblica (TISP) in collaborazione con il Servizio Grandi Strumentazioni e Core Facilities (FAST) ed è coordinato da ricercatori e ricercatrici ISS che istituiscono Gruppi di Studio (GdS) multidisciplinari, periodicamente rinnovati, nelle specifiche discipline delle scienze radiologiche, con il coinvolgimento di tutte le figure professionali nazionali, operative nel settore, delegate dalle rispettive Società Scientifiche/Professionali di appartenenza. In risposta alla richiesta espressa dalle strutture presenti sul territorio nazionale sono stati finora elaborati 50 documenti pubblicati nella serie *Rapporti ISTISAN* e diverse pubblicazioni su riviste internazionali *peer-reviewed*, e organizzati numerosi corsi di formazione itineranti su territorio e *audit* clinici e dosimetrici.

Gli argomenti su cui sviluppare raccomandazioni nascono da istanze promosse dal territorio su procedure che presentano particolari criticità. Sono state elaborate indicazioni sia su temi generali, che su tematiche più specifiche.

I GdS ISS cercano di affrontare le tematiche emergenti legate agli sviluppi tecnologici delle strumentazioni che fanno uso di radiazioni ionizzanti. I progressi tecnologici nella radioterapia degli ultimi anni e la loro rapida diffusione hanno contribuito ad aumentare la complessità dei trattamenti con la necessità di una più accurata conformazione della dose al bersaglio tumorale accompagnata a un maggior risparmio di esposizione agli organi critici, processo che impone sempre di più l'adozione di programmi di AQ e la loro costante implementazione. Il rapido sviluppo tecnologico che si è avuto passando dalla 3DCRT all'IMRT e a tecniche correlate impone oggi un aggiornamento che sia più consono alle realtà diffuse su tutto il territorio nazionale.

L'IMRT rappresenta una delle più avanzate tecniche di radioterapia oncologica. La possibilità di conformare la distribuzione della dose terapeutica alla geometria, anche molto complessa, del volume tumorale, con una rapida caduta della dose alla sua periferia, consente di salvaguardare in modo ottimale i tessuti sani adiacenti. La riduzione della probabilità di complicanze ai tessuti sani permette, in linea di principio, di erogare al bersaglio una dose più elevata rispetto alla 3DCRT. Questo si traduce, per alcune patologie (es. la neoplasia della prostata), in un aumento della probabilità di controllo locale.

L'entusiasmo per l'uso dell'IMRT deve, però, essere temperato da un'appropriata comprensione della sua complessità riguardo agli aspetti tecnico-dosimetrici, alla gestione del paziente e alla valutazione clinica del trattamento. Tutto ciò comporta la necessità di una specifica formazione e di un'approfondita conoscenza dei vantaggi e degli svantaggi che la contraddistinguono. L'IMRT e le sue evoluzioni tecnologiche come la VMAT e la Tomoterapia sono attualmente ampiamente utilizzate su tutto il territorio.

Un primo documento proprio nelle fasi iniziali di implementazione della tecnica è stato elaborato nel 2012 e pubblicato come *Rapporto ISTISAN 08/12*.

Più di un decennio trascorso ha evidenziato le criticità per una implementazione della tecnica che operi nell'ambito di condizioni di assicurazione di qualità.

Obiettivo di questo documento è proprio quello di evidenziare le criticità e proporre soluzioni, con uno sguardo verso gli ambiti di sviluppo e le prospettive future.

## INTRODUZIONE

La radioterapia oncologica rappresenta una terapia fondamentale nella cura dei tumori e nel risparmio delle funzioni degli organi prossimi alla (o coinvolti dalla) neoplasia. La sua efficacia si avvale moltissimo dell'innovazione tecnologica ed è in continuo sviluppo. In questo documento, verranno analizzati gli aspetti operativi che al momento sembrano più rilevanti di una di queste innovazioni, come la IMRT, al fine di favorire l'appropriatezza di indicazione, la qualità ottimale nel suo utilizzo e l'ingaggio dei pazienti, per evidenziarne i benefici nella moderna oncologia.

Il documento è il frutto di un lavoro multidisciplinare, che ha coinvolto diverse figure professionali in tutte le fasi, dal disegno alla stesura e revisione. Specialisti nelle discipline di radioterapia oncologica, fisica medica e tecniche di radiologia medica, per immagini e radioterapia hanno collaborato per garantire una visione completa e dettagliata di questa innovazione tecnologica e delle sue implicazioni cliniche.

Il documento è strutturato in quattro capitoli principali: Percorso del paziente, Standard di sicurezza e qualità, Qualità percepita e Ambiti di sviluppo e prospettive future. Ogni capitolo si propone di mettere in luce la correttezza delle indicazioni, l'ecellenza nell'applicazione della tecnologia e i vantaggi per i pazienti derivanti dall'uso della IMRT, esplorandone in dettaglio gli aspetti cruciali. Il presente documento può essere considerato in continuità con il *Rapporto ISTISAN 08/12*, volendone aggiornare parte dei contenuti allo scenario attuale della radioterapia.

Seguendo la struttura del documento, il primo capitolo riguarda il complesso e articolato percorso del paziente, che necessita di approcci e metodologie multidisciplinari. Innovazioni come la simulazione virtuale e l'uso di tecniche avanzate di *imaging*, come la PET/CT e la RM, hanno migliorato la precisione nella delineazione dei volumi bersaglio e degli OAR. Inoltre, l'adozione di sistemi di immobilizzazione avanzati e tecniche di controllo del movimento, come il *breath-hold* e la 4DCT, garantiscono una maggiore accuratezza nel posizionamento del paziente, riducendo le incertezze del trattamento.

Il capitolo affronta anche gli aspetti legati alla giustificazione e appropriatezza delle scelte terapeutiche e tecnologiche, la prescrizione della dose, le peculiarità legate alla introduzione dell'IMRT, fino alle operatività riguardanti simulazione virtuale, segmentazione/contornazione, pianificazione, esecuzione del trattamento con verifiche di *imaging* IGRT, esecuzione del trattamento con verifiche dosimetriche, e strategia *Adaptive*. Particolare attenzione è stata data alle azioni/strategie necessarie per garantire un appropriato uso della tecnologia IMRT, dalla simulazione iniziale alla esecuzione del trattamento.

Il secondo capitolo riguarda gli aspetti indispensabili a garantire trattamenti sicuri ed efficaci legati alla gestione tecnologica e del rischio clinico. Vengono affrontate per prime le problematiche di AQ delle apparecchiature, punto indispensabile per un corretto utilizzo di tecnologie avanzate e complesse come quelle della radioterapia dei giorni nostri. Quindi, vengono esaminate le tecnologie e le pratiche legate all'AQ del paziente, atte a verificare a livello individuale la corretta erogazione del trattamento. Viene esaminato l'ambito del rischio clinico, incluso il *report* di incidenti, indispensabile a garantire un continuo monitoraggio della qualità del percorso terapeutico e della riduzione del rischio di incidenti. Infine, viene affrontato l'importante tema dei requisiti organizzativi in termini di definizione delle risorse, organizzazione, formazione, *audit* clinici e definizione di indicatori di *performance*. Per ogni sezione, vengono suggerite azioni e strategie, in linea con la legislazione vigente, atte a garantire il soddisfacimento degli standard di sicurezza appropriati.

Il terzo capitolo si dedica all'ancora sottovalutato ambito della qualità percepita, indicando la necessità di una sempre maggiore integrazione del paziente all'interno del percorso terapeutico, incluse l'appropriata comunicazione e interazione tra medico e paziente, il consenso informato, la valutazione delle tossicità *patient-reported*, ecc. L'inserimento di questi temi nel documento rappresenta nell'intenzione degli autori una spinta nella direzione di una accelerazione di un percorso di umanizzazione sul quale molto resta ancora da fare.

Infine, l'ultimo capitolo riguarda le prospettive future: il futuro della radioterapia oncologica è ricco di potenziali sviluppi tecnologici che potrebbero ulteriormente rivoluzionare il campo. L'integrazione dell'IA nei processi di pianificazione, ottimizzazione ed erogazione del trattamento potrà permettere di migliorare ulteriormente la precisione e l'efficacia delle terapie. L'uso di nuove modalità di *imaging* funzionale e molecolare permetterà una caratterizzazione ancora più dettagliata dei tumori, facilitando l'applicazione di trattamenti mirati. Inoltre, le tecniche di radioterapia adattativa, che consentono di modificare il piano di trattamento in base alle variazioni anatomiche del paziente durante il corso della terapia, rappresentano un'altra area di grande interesse per migliorare i risultati clinici. Vengono anche brevemente discussi le possibili direzioni di modificazione e integrazione dei ruoli e delle responsabilità degli operatori, in particolare in riferimento agli ambiti legati a IA e automazione.

Il capitolo include anche accenni a potenziali sviluppi tecnologici dei prossimi anni, incluso il campo della modulazione temporale e spaziale dei fasci.

Questi paragrafi delineano le potenziali evoluzioni che potrebbero ulteriormente rivoluzionare la radioterapia oncologica (es. SBRT, controlli qualità su sistemi IA) e indicano la necessità di affiancare, come ISS, i prossimi sviluppi tecnologici con documenti specifici che aiutino la comunità della radioterapia italiana ad una corretta ed efficiente implementazione e gestione. In particolare, la SBRT e, con esigenze molto diverse, l'implementazione di metodiche/tecniche di IA, sono gli ambiti in cui l'istituzione di nuovi gruppi di studio ISS sembra più impellente.

In conclusione, il presente documento mira a fornire una comprensione approfondita delle innovazioni in atto nella radioterapia oncologica e delle loro implicazioni per il trattamento del cancro con l'uso della IMRT. Attraverso un'esplorazione dettagliata dei diversi aspetti che al momento sembrano più rilevanti del percorso terapeutico e della gestione clinica, si evidenziano le sfide e le opportunità che definiscono il futuro di questa metodica, con l'obiettivo di favorirne la diffusione e migliorare continuamente la cura e il benessere dei pazienti oncologici.

# 1. PERCORSO DEL PAZIENTE

## 1.1 Giustificazione e appropriatezza

Ad oggi le tecnologie che utilizzano la radioterapia a intensità modulata sono applicate per la cura di numerose neoplasie. La maggior parte delle evidenze scientifiche sono relative a trattamenti a intento curativo o adiuvante (es. per il tumore del testa-collo, della prostata, del polmone e della cervice uterina), ma l'impiego della IMRT – spesso associata alla IGRT – è in costante e progressiva crescita in altri molteplici ambiti, in virtù della sua proprietà di ridurre la dose agli organi sani adiacenti e quindi di minimizzare il rischio di tossicità. Questo *trend* ad un più estensivo impiego della IMRT si è affiancato ad un'evoluzione delle indicazioni alla radioterapia ad alte dosi ad intento curativo, in particolare nel paziente oligometastatico. L'applicazione della IMRT può infine trovare giustificazione anche in un *setting* meramente palliativo, laddove il vantaggio di ridurre la tossicità è elemento di importanza capitale per il contenimento dei sintomi e il mantenimento di una buona qualità di vita in pazienti, spesso fragili, con malattia avanzata.

L'IMRT è un processo complesso che richiede la realizzazione di numerose azioni cliniche, tecniche e fisiche volte ad assicurare la qualità delle prestazioni, come di seguito descritto. Tuttavia, l'aderenza a tali attività può essere modulata sulla base di vari fattori, tra cui ad esempio la sede tumorale, la dose di prescrizione e il frazionamento, la tolleranza dei tessuti sani adiacenti, l'intento del trattamento, la complessità del piano e l'esperienza già maturata nei controlli di qualità paziente-specifici. Sarebbe in tal senso auspicabile l'adozione, da parte dei singoli centri, di procedure volte a definire l'intero processo in funzione della tipologia del trattamento.

## 1.2 Prescrizione

La fase prescrittiva dell'atto terapeutico radioterapico fa seguito alla fase di indicazione medica al trattamento stesso e si contraddistingue per una definizione dettagliata dei volumi bersaglio, degli organi a rischio e della dose totale/frazionamento appropriati per la condizione clinica di presentazione della malattia. Sulla base dei fattori suddetti, nella maggior parte dei casi la prescrizione include anche la scelta della tecnica di trattamento.

### 1.2.1 Peculiarità dell'IMRT

La radioterapia a intensità modulata rappresenta una delle più avanzate tecniche di trattamento. In generale, una tecnica si può definire a intensità modulata quando si varia l'intensità della radiazione all'interno dei singoli fasci, rendendoli non uniformi. Nella maggior parte dei casi, l'uso di tecniche IMRT richiede una elaborazione di un piano di trattamento con tecnica di *inverse planning*: un approccio computazionale mediante il quale si specificano prima gli obiettivi clinici di dose (obiettivi funzione) e a partire da questi si ricerca, utilizzando un algoritmo iterativo di ottimizzazione, la distribuzione di dose erogabile quanto più vicina possibile a quella desiderata.

Il vantaggio offerto dall'IMRT, rispetto a tecniche conformazionali 3DCRT, è relativo alla possibilità di produrre distribuzioni di dose omogenee, strettamente conformate al volume bersaglio e con ripidi gradienti tra questo e gli organi sani circostanti (1). L'indice di conformazione e l'omogeneità della distribuzione di dose al suo interno possono tuttavia

degradarsi nel caso si pongano obiettivi di risparmio prioritari sugli organi critici; in tal caso possono crearsi all'interno del volume bersaglio zone di bassa dose in prossimità dell'organo da proteggere e, per contro, zone calde in cui la dose da esso allontanata va a depositarsi.

In considerazione delle sue caratteristiche dosimetriche e in particolare della possibilità di generare distribuzioni relativamente disomogenee, il report ICRU 83 (2) ha introdotto nel 2010 raccomandazioni per standardizzare tecniche e procedure e armonizzare le modalità di prescrizione, specificazione e *reporting* della dose in IMRT. In particolare, l'ICRU 83 raccomanda che la prescrizione di dose in IMRT non avvenga in un punto, ma sia basata sui DVH. Il tipo di prescrizione può influenzare l'indice di omogeneità della distribuzione di dose all'interno del volume. Di conseguenza la valutazione di un piano IMRT non può prescindere da un'attenta valutazione, quantitativa e qualitativa della distribuzione di dose nel PTV e negli organi a rischio.

La VMAT è un'evoluzione della tecnica IMRT a campi fissi. L'erogazione è effettuata mediante una rotazione continua della sorgente di radiazioni intorno al paziente, con possibilità di variare il rateo di dose e la velocità di rotazione del *gantry* (3-5). La VMAT permette di produrre distribuzioni di dose analoghe o migliori rispetto all'IMRT a campi fissi, a fronte di una riduzione dei tempi di trattamento e delle UM utilizzate (6-10). L'efficienza della metodica favorisce un maggiore *comfort* del paziente sul lettino di terapia, e riduce l'impatto degli spostamenti d'organo intra-frazione. Vari studi clinici hanno documentato l'appropriatezza della VMAT nel trattamento di diverse patologie tumorali (11-13). Un'altra forma di IMRT rotazionale è rappresentata dalla tomoterapia elicoidale in cui l'irradiazione è effettuata con una tecnica simile a quella di una CT diagnostica, combinando la rotazione continua della sorgente col movimento del lettino all'interno del *gantry* (14).

L'introduzione della IMRT ha aperto il campo a nuovi approcci di pianificazione ed erogazione della dose e favorito lo sviluppo di nuove indicazioni. La metodica del SIB e del *dose painting*, l'IDE e la re-irradiazione ne sono alcuni esempi paradigmatici.

### **1.2.2 Simultaneous Integrated Boost**

Il SIB è una tecnica che consente di trattare contemporaneamente, con un unico piano di trattamento, volumi diversi a livelli di dose differenti. Da un punto di vista dosimetrico, la tecnica SIB-IMRT produce una migliore conformazione della dose e una maggiore omogeneità di dose nel volume *boost*, a costo di una distribuzione di dose relativamente più eterogenea nei volumi trattati in elezione (15-17). Il cambiamento più significativo associato alla tecnica SIB rispetto all'approccio sequenziale riguarda la strategia di frazionamento. Il SIB può essere realizzato mantenendo un frazionamento di tipo convenzionale con contestuale riduzione della dose/frazione sui volumi elettivi, come ad esempio nel tumore del canale anale (18) o, più spesso, applicando uno schema di moderato ipofrazionamento sul volume *boost*, con conseguente accorciamento del tempo totale di trattamento. La scelta tra queste due diverse soluzioni dipende da vari fattori, tra cui le caratteristiche del tumore e dei tessuti sani.

La patologia testa-collo rappresenta uno degli scenari tipici in cui è utilizzata la tecnica SIB (19). Trattandosi di tumori che possono esprimere un potenziale di crescita rapida, il SIB è generalmente attuato con aumento della dose/frazione sul volume *boost*, in base al presupposto radiobiologico che la riduzione del tempo globale di trattamento aumenti la probabilità di controllo locale. Il confronto con le tecniche di *boost* sequenziale ha dimostrato un miglioramento del controllo locale e/o della sopravvivenza, a fronte di un rischio di tossicità acuta (dermatite, mucosite e disfagia) che è risultato maggiore in alcuni studi, ma non significativamente differente in altri (20).

L'utilizzo della tecnica SIB si sta dimostrando affidabile e sicuro anche nel *setting* adiuvante nella patologia mammaria. Lo studio multicentrico di fase III IMRT-MCL2 (21) ha confrontato la tecnica IMRT-SIB con la 3DCRT più *boost* sequenziale in 509 pazienti sottoposte a radioterapia adiuvante per carcinoma mammario. I risultati pubblicati a due anni hanno documentato nel gruppo sottoposto a IMRT-SIB un miglioramento significativo della qualità della vita, in termini di dolore e sintomi legati alla funzionalità dell'arto superiore, vantaggio già presente a sei mesi dal termine della radioterapia.

Il *dose painting* è una modalità di SIB che consiste nel somministrare una dose intenzionalmente disomogenea al volume tumorale (22). L'assunto alla base del *dose painting* è che all'interno del tumore possono esistere aree con caratteristiche biologiche a maggiore radioresistenza. Le cause più note di radioresistenza sono il carico tumorale, la proliferazione delle cellule clonogeniche e l'ipossia. Le aree tumorali in cui sono espresse queste caratteristiche accolgono una percentuale maggiore di cellule tumorali sopravvivenuti all'irradiazione e sono a più alto rischio di recidiva. Lo scopo del *dose painting* è quello di applicare una prescrizione non uniforme della dose in accordo con le caratteristiche funzionali del tumore, valutate con l'*imaging* biologico (23). In tal modo è possibile effettuare una *dose-escalation* circoscritta ai sotto-volumi tumorali radioresistenti, con l'obiettivo di migliorare la probabilità di controllo locale senza incremento del rischio di tossicità.

Per identificare le aree tumorali radioresistenti PET/CT è la modalità di *imaging* più largamente utilizzata in ambito clinico. Il tracciante utilizzato dipende dal fenomeno biologico che si intende indagare ( $^{18}\text{F}$ -FDG-PET per lo studio del metabolismo glucidico,  $^{18}\text{F}$ -EF5,  $^{18}\text{F}$ -HX4,  $^{18}\text{F}$ -MISO per lo studio delle aree ipossiche, [ $^{18}\text{F}$ ]-FLT per le cellule in rapida proliferazione e così via). Anche alcune sequenze funzionali di *imaging* con RM si sono dimostrate utili per la caratterizzazione biologica del tumore (24-26).

### 1.2.3 Isotoxic dose prescription

Convenzionalmente la dose è prescritta al volume tumorale. La dose prescritta è la stessa per ogni paziente con una data patologia (*one-size-fits-all*), ma può essere insufficiente per ottenere il controllo locale. Tuttavia, la possibilità di aumentare la dose totale o la dose/frazione (per ridurre il tempo globale di trattamento) è limitata dal rischio di tossicità severa a carico dei tessuti sani. Il trattamento radiante del tumore polmonare ne è l'esempio più rappresentativo.

Una strategia alternativa di prescrizione del trattamento è la IDP, in cui la prescrizione della dose è basata sui vincoli dei tessuti sani o sull'NCTP. Lo scopo è di somministrare al paziente la dose più alta possibile mantenendo il rischio di tossicità equivalente a quello di un trattamento standard (27, 28). Con l'IDP la *dose-escalation* è quindi isotossica e personalizzata, in quanto il livello di dose raggiungibile non è definito *a priori* ma è variabile in ogni paziente, in funzione del volume e della posizione del tumore.

La IMRT, che si contraddistingue per la sua capacità di risparmiare i tessuti sani, rende possibile un incremento di dose superiore a quello raggiungibile con la 3DCRT, rispettando i limiti di tolleranza degli OAR (29).

Nel tumore polmonare, ad esempio, l'IDP si è dimostrata un approccio fattibile (30), sicuro ed efficace, come dimostrato nello studio di Fase III PET-PLAN che ha riportato una riduzione del 50% della probabilità di progressione locale (31).

## 1.2.4 Re-irradiazione

La re-irradiazione rappresenta tuttora una sfida terapeutica complessa perché il beneficio atteso deve essere attentamente bilanciato con il rischio, non eliminabile, di tossicità severa a carico degli organi sani. Ancora oggi non c'è un consenso unanime riguardo a quali pazienti proporla o quale schema di frazionamento adottare ma, grazie al maggior risparmio dei tessuti sani e al miglior *targeting* della lesione, le tecniche IMRT (come altre nuove tecnologie radioterapiche) possono consentire la somministrazione in modo più sicuro delle dosi necessarie per un controllo duraturo di malattia, ampliando in tal modo la finestra terapeutica della re-irradiazione.

La re-irradiazione è una strategia di approccio di particolare attualità in quanto l'evolversi dei trattamenti oncologici ha portato a un aumento dei pazienti sopravvissuti a medio e lungo termine, che possono manifestare nel tempo una ripresa di malattia o un secondo tumore in una sede corporea già irradiata (32). Se non operabili, per questi pazienti può essere indicata la re-irradiazione, con l'obiettivo di ottenere un controllo locale duraturo e, in alcuni casi selezionati, anche la guarigione definitiva.

Gli ambiti in cui la re-irradiazione si è dimostrata utile sono molteplici. La re-irradiazione gioca un ruolo fondamentale nei pazienti con tumore squamoso del distretto testa-collo in cui la recidiva locoregionale rimane la principale causa di morte (33, 34). Nel ritrattamento del tumore del testa-collo, Lee e collaboratori hanno riportato un rateo di sopravvivenza a 2 anni libera da progressione locoregionale del 52% nei pazienti trattati con IMRT *versus* il 20% in quelli trattati con tecniche non-IMRT (35).

Il tumore del polmone LA-NSCLC è gravato da un rateo di ricaduta locale del 20-40% (36, 37). Studi su pazienti affetti da LA-NSCLC sottoposti a re-irradiazione, con varie tecniche tra cui IMRT, hanno documentato dati di sopravvivenza a 2 anni tra il 23% e il 51% (38, 39).

## 1.3 Simulazione virtuale

### 1.3.1 Descrizione

La simulazione virtuale rappresenta la prima fase del percorso del paziente in radioterapia e consiste nell'acquisizione di immagini di CT che servono a identificare e delineare il volume da trattare (volume bersaglio) e gli organi a rischio da proteggere, e a ottenere una mappa 3D delle densità elettroniche del paziente necessaria per l'elaborazione del piano di trattamento.

La simulazione deve essere effettuata nelle condizioni idonee ad assicurare la migliore distribuzione di dose e la massima riproducibilità del trattamento durante tutte le sedute di terapia.

La procedura è caratterizzata da diverse fasi. Prima di procedere con la simulazione virtuale, il radioterapista oncologo (o un sanitario da lui delegato) spiega al paziente la finalità della simulazione e la modalità con cui si svolge. Questo colloquio è fondamentale per promuovere la massima collaborazione durante le fasi successive e può coinvolgere anche i familiari, specialmente nel caso di pazienti pediatrici. Il paziente viene posizionato sul lettino dello scanner CT in modo appropriato per il trattamento previsto, utilizzando dei sistemi di immobilizzazione che hanno lo scopo di garantire la riproducibilità del posizionamento e allo stesso tempo il *comfort* del paziente.

La scelta del sistema di immobilizzazione è effettuata in collaborazione dal TSRM, dal radioterapista oncologo e dallo specialista in fisica medica e deve tenere conto del distretto da

irradiare, del tipo di trattamento previsto (tecnica e dose), dell'anatomia del paziente, delle sue condizioni psico-fisiche e della sua *compliance*.

In alcuni casi, prima dell'esecuzione della CT, sono fornite al paziente istruzioni finalizzate all'ottenimento di specifiche condizioni anatomiche (quali la replezione o deplezione di organi cavi come la vescica, il retto o lo stomaco) che facilitano la riproducibilità del trattamento e la protezione degli organi sani. In tali casi, gli stessi accorgimenti richiesti prima dell'esecuzione della CT dovranno essere osservati anche per tutte le sedute di terapia.

Se il volume bersaglio è collocato nel torace o nell'addome superiore può risentire del movimento respiratorio per la cui gestione possono essere adottate, durante l'acquisizione delle immagini CT, metodiche quali la 4DCT e la *breath-hold* che saranno descritte di seguito. È opportuno che l'adozione di queste metodiche sia preceduta da una adeguata informazione del paziente e, nel caso della *breath-hold*, da una fase di allenamento necessaria sia per valutare la capacità del paziente di trattenere il respiro per il tempo utile sia per addestrarlo a ripetere la procedura più volte in maniera consecutiva.

Una volta identificato il posizionamento del paziente e la modalità di trattamento, si procede all'acquisizione delle immagini CT. Per alcune patologie può essere utile acquisire immagini con mezzo di contrasto. In tale evenienza si raccomanda di acquisire contestualmente anche immagini in bianco su cui effettuare il piano di trattamento, in modo che il calcolo della dose non sia influenzato dagli alti valori di densità elettronica del mezzo di contrasto. In questo caso è comunque opportuna una analisi delle possibili incertezze introdotte. Alla fine della procedura il TSRM annota il sistema di immobilizzazione usato e, allo scopo di poter replicare lo stesso posizionamento del paziente sulla macchina di terapia, provvede a effettuare sul paziente dei tatuaggi puntiformi la cui posizione è definita dal sistema di centratura laser di cui il simulatore è provvisto.

Recentemente si sta diffondendo l'uso di sistemi in grado di effettuare un riconoscimento del posizionamento del paziente modellizzandone la superficie corporea attraverso la ricostruzione con sistemi ottici (sistemi di *surface guidance*). Tali sistemi consentono di evitare l'uso dei tatuaggi (*tattoo-less*).

Da alcuni anni si stanno sviluppando, sia nella pratica clinica che nell'ambito della ricerca, altre tecniche di simulazione che utilizzano la PET/CT e la RM. L'obiettivo di queste tecniche è quello di fornire informazioni aggiuntive biologiche/funzionali e/o morfologiche sul volume tumorale e sui tessuti sani adiacenti. Queste tecniche saranno approfondite nel capitolo relativo agli sviluppi futuri.

### **1.3.2 Gestione del movimento durante la simulazione**

Come accennato nel paragrafo precedente, per alcuni trattamenti del torace e dell'addome superiore sono state sviluppate diverse strategie per la gestione del movimento respiratorio del tumore e degli organi a rischio.

Di seguito vengono riportate le caratteristiche principali dell'acquisizione 4DCT, effettuata a respiro libero, e della tecnica *breath-hold*, effettuata a respiro trattenuto.

#### **1.3.2.1 4DCT**

Con il termine 4DCT si intende un'acquisizione CT, nella quale, oltre alle tre dimensioni spaziali, viene presa in considerazione la variabile tempo, così da poter evidenziare l'escursione della lesione durante l'intero atto respiratorio.

L'esame 4DCT consiste nell'effettuare una normale scansione CT del paziente, che deve respirare liberamente ma nel modo più regolare possibile. Per aiutare il paziente a mantenere una respirazione regolare possono essere usati supporti, definiti di *coaching*, uditivi o visivi.

Durante il periodo di acquisizione della CT viene contemporaneamente registrato il tracciato respiratorio monitorando un segnale surrogato che può essere esterno, ad esempio un repere metallico) o interno (l'escursione della cupola diaframmatica). Le immagini CT acquisite vengono quindi riordinate sulla base delle diverse fasi respiratorie: esistono diversi metodi di ricostruzione, i più comuni prevedono il raggruppamento in base all'ampiezza (*amplitude binning*) o alla fase (*phase binning*) del segnale respiratorio registrato. Mediamente si ricostruiscono 10 pacchetti di immagini corrispondenti alle diverse fasi respiratorie; tuttavia, la valutazione del numero di fasi da utilizzare dipende anche dalle caratteristiche paziente-specifiche del *pattern* respiratorio.

Dalle diverse immagini ottenute è possibile poi ricostruire digitalmente un'immagine sintetica: a seconda dell'elaborazione scelta, si può ottenere un'immagine dove ogni *voxel* riporti il valore medio dei corrispondenti *voxel* delle singole acquisizioni (*average*) oppure il valore massimo (*maximum intensity projection*), o il valore minimo (*minimum intensity projection*).

Si può quindi procedere all'elaborazione del piano di trattamento utilizzando una di queste ricostruzioni o utilizzare serie riferite a diverse fasi (es. espirio, inspirio, intermedie), al fine di rappresentare la posizione del tumore durante l'atto respiratorio, definendo in tal modo l'ITV. In alternativa si può optare per un trattamento in *gating* respiratorio, in cui l'irradiazione si effettua solo quando il tumore si trova in determinate fasi del respiro. Le caratteristiche di queste tecniche di pianificazione saranno approfondite nel capitolo relativo.

### 1.3.2.2 *Breath-hold*

La tecnica *breath-hold* consiste nell' eseguire la CT di simulazione e il trattamento a respiro trattenuto. Anche in questo caso per monitorare il movimento respiratorio può essere utilizzato il sistema già descritto.

La tecnica a respiro trattenuto può avere due diverse finalità. Può essere impiegata per ridurre il movimento del tumore e quindi il volume di trattamento, come si fa ad esempio per il trattamento di noduli polmonari. Oppure può essere utilizzata per ottenere una condizione anatomica favorevole per proteggere un organo sano: è quanto si realizza nel trattamento del tumore della mammella sinistra in cui l'espansione del volume polmonare in inspirazione profonda allontana dalla mammella il cuore, riducendone l'esposizione alle alte dosi.

A seconda della sede del tumore e dell'obiettivo della metodica la tecnica di *breath-hold* può essere effettuata in inspirazione o espirazione profonda o in altre condizioni, tenendo conto anche della riproducibilità dello stato di respiro trattenuto.

## 1.4 Definizione dei volumi di interesse

Nella fase di contornazione (detta anche contornamento) vengono delineati sulla CT di simulazione i volumi bersaglio e gli organi a rischio. La loro accurata individuazione è un requisito essenziale del processo radioterapico, in particolare per le tecniche a modulazione di intensità in considerazione della sua modalità di pianificazione (*inverse planning*) e del rapido gradiente di dose generato alla periferia del bersaglio.

### 1.4.1 Utilizzo di *imaging* multimodale

La radioterapia moderna prevede l'impiego di immagini multimodali durante tutto il processo radioterapico, dalla pianificazione del trattamento fino alla sua erogazione, nonché per la valutazione della risposta. In fase di pianificazione si utilizza la CT di simulazione come studio primario per la contornazione dei volumi di interesse e per la successiva produzione del piano di cura ottimale per il paziente. Le informazioni presenti nelle immagini CT possono essere integrate con altre modalità di *imaging*, allo scopo principale di migliorare l'accuratezza della delineazione del volume tumorale e degli organi a rischio e di acquisire informazioni sulle caratteristiche funzionali o biologiche espresse dal tumore o da parti di esso. La tipologia di immagini usata per l'integrazione varia in base al tipo di tumore, al distretto trattato e allo scopo del trattamento. Quelle maggiormente impiegate sono la PET/CT e la MR. In alcuni casi clinici è utile acquisire immagini CT con mezzo di contrasto vascolare.

#### 1.4.1.1 Ruolo della PET nella definizione dei volumi bersaglio

L'*imaging* PET/CT in fase diagnostica è utile per definire la natura di una lesione di dubbia interpretazione all'*imaging* morfologico o per discriminare il tessuto neoplastico dal tessuto circostante in situazioni difficilmente determinabili con la sola CT, come ad esempio nel tumore polmonare associato ad atelectasia. Un ulteriore vantaggio offerto dallo studio PET è la possibilità di visualizzare il tumore in aree che, alla CT o alla MR, sono gravate da pesanti artefatti da materiale metallico. Nella pianificazione del trattamento radioterapico, il radioterapista oncologo utilizza le immagini PET/CT, acquisite con diversi traccianti in funzione del tipo di tumore, per una più accurata definizione dell'estensione e localizzazione della malattia. L'*imaging* PET può inoltre essere utilizzato per l'identificazione di un target biologico: rende infatti possibili strategie di incremento e/o di modulazione della dose in base all'attività metabolica espressa dalla malattia e alla sua variazione in corso di terapia.

#### 1.4.1.2 Ruolo dell'*imaging* di risonanza magnetica nel contornamento

Per la sua capacità di rappresentare i tessuti molli e per la disponibilità di un'ampia varietà di metodiche di contrasto delle immagini, la risonanza magnetica è molto utile nella delineazione del volume tumorale e degli organi sani di diversi distretti corporei, soprattutto addomino-pelvico, ORL ed encefalico. Grazie all'applicazione di varie sequenze funzionali la RM è anche in grado di caratterizzare il tumore da un punto di vista fisiologico o biochimico, fornendo informazioni che possono essere indagate con ruolo di biomarcatori per trattamenti di *Adaptive* o di *dose painting*. Il ruolo fondamentale della MR nella visualizzazione di molti tumori destinati ad un trattamento radioterapico ha portato allo sviluppo di sistemi di unità radianti combinate con MRI (MR-LINAC) e di sistemi di pianificazione radioterapica basati su MR (*MR-only*) che non necessitano dell'acquisizione di un'immagine CT (attualmente non ancora di uso corrente).

#### 1.4.1.3 Registrazione di immagini

Per poter utilizzare immagini multimodali per la contornazione/segmentazione dei volumi di interesse è necessario che i diversi set di immagini siano co-registrati. La registrazione è il processo di determinazione della trasformazione geometrica che mette in relazione punti (anatomici) identici in due serie di immagini, di cui uno viene considerato il set di riferimento (40).

La registrazione si dice rigida se la trasformazione preserva la distanza tra tutti i punti nell'immagine (può includere rotazioni e traslazioni), mentre si dice deformabile se la trasformazione è spazialmente variante.

La registrazione può poi essere manuale, semiautomatica o completamente automatica. Attualmente si può fare affidamento su algoritmi di registrazione di immagine accurati ed efficienti. Chi esegue la registrazione automatica, può fornire un punto di partenza se i due set di immagini hanno uno spostamento iniziale importante (cioè diversi cm), oppure, se ritiene che l'algoritmo automatico non abbia trovato una soluzione ottimale, intervenire modificando manualmente la registrazione. Questa regolazione manuale dovrebbe essere limitata alla registrazione rigida, mentre non è raccomandata nel caso della registrazione deformabile (40), dove gli effetti di un intervento manuale sono poco prevedibili e difficilmente valutabili. Resta fondamentale la valutazione clinica della qualità della co-registrazione finale da parte dell'équipe.

Una volta compiuta questa fase e con la conoscenza delle trasformazioni geometriche avvenute con la registrazione, le strutture di interesse possono essere contornate sulla serie di immagini che ne consente la miglior visualizzazione per poi essere automaticamente propagate sulla serie primaria (*structure mapping*).

#### **1.4.2 Definizione dei volumi sull'*imaging* 4D**

Il trattamento radioterapico può riguardare bersagli interessati dal movimento respiratorio (prevalentemente nel distretto toracico e in quello addominale superiore): la 4DCT è attualmente il metodo più accurato e diffuso per costruire un modello del bersaglio che tenga conto di tale movimento. Per determinare sulla 4DCT un volume che incorpori l'escursione del tumore durante l'intero atto respiratorio la delimitazione dovrebbe essere effettuata su ogni set di immagini (fase) disponibile. Come descritto nel paragrafo 1.3, da uno studio in 4D è anche possibile ottenere delle ricostruzioni digitali sintetiche del volume tumorale.

Sebbene la 4DCT sia un ottimo strumento per ottenere un modello dell'escursione delle lesioni soggette al movimento respiratorio, è necessario tenere presente che ogni set di dati 4DCT rappresenta l'anatomia del paziente e il ciclo respiratorio acquisito in un momento specifico (quello della simulazione). In corso di trattamento la posizione del tumore può modificarsi, così come la sua posizione rispetto agli organi sani circostanti e al ciclo respiratorio. Pertanto, anche quando si utilizza una 4DCT per la pianificazione del trattamento, permangono ancora incertezze geometriche relative alla posizione e alla traiettoria del tumore e dei tessuti sani vicini delle quali è necessario tenere conto (41).

#### **1.4.3 Contornazione/segmentazione di organi a rischio e volume bersaglio**

Durante la fase di contornazione il radioterapista oncologo delinea manualmente i volumi bersaglio e gli organi a rischio sulle immagini acquisite in fase di simulazione, avvalendosi di software dedicati.

La procedura manuale presenta alcune problematiche e limitazioni legate all'intervento umano. Il medico, infatti, impiega un tempo variabile da 30 minuti fino a più di 3 ore (a seconda del numero di strutture da contornare e della loro conformazione) (42). Esiste inoltre un'importante variabilità inter-operatore (43) e anche la variabilità intra-operatore non è, in generale, trascurabile (44).

Una contornazione errata può condurre ad un'errata pianificazione che si traduce in un'inappropriata erogazione della dose su volume bersaglio e/o OAR. Con le tecniche IMRT l'impatto di tali errori può essere particolarmente rilevante, in virtù del processo di pianificazione impiegato, dell'alto indice di conformazione della dose e dei ripidi gradienti di dose prodotti. La definizione di linee guida sul contornamento può ridurre la variabilità solo in una certa misura (44).

Allo scopo di standardizzare il processo di contornamento e di ridurne i tempi, negli ultimi anni sono stati sviluppati numerosi algoritmi di segmentazione automatica e sono stati condotti molti studi sul loro impiego, che tuttavia, ad oggi, è dedicato principalmente alla contornazione degli OAR.

I sistemi commerciali di pianificazione del trattamento sono tradizionalmente dotati di metodi semiautomatici di segmentazione, ma è possibile automatizzare i processi di contornamento solo se si dispone di sistemi basati su atlanti o, ancora meglio, di sistemi di IA.

I metodi basati su atlanti si avvalgono di un insieme di immagini di riferimento contornate da uno o più medici esperti e di un software dedicato, la cui funzione è quella di massimizzare, per mezzo di trasformazioni lineari e non lineari, la somiglianza fra l'immagine target (su cui deve essere effettuata la contornazione) e quella di riferimento. Il principio si basa sull'esecuzione di una registrazione deformabile dell'anatomia di un soggetto presente nell'atlante con quella del soggetto da contornare, applicando poi la stessa trasformazione alle strutture dell'atlante al fine di ottenere una proposta di segmentazione.

Sebbene i contorni ottenuti con algoritmi basati su atlante richiedano alcune modifiche manuali, a seconda dell'ampiezza numerica e accuratezza dei casi presenti nell'atlante, questi sistemi si sono dimostrati efficaci nel ridurre il tempo di contornamento e la variabilità inter-operatore in vari distretti anatomici (45, 46).

Più recentemente, la crescente disponibilità di potenza di calcolo e spazio di archiviazione, insieme allo sviluppo di strumenti di IA, ha promosso lo sviluppo di metodi di segmentazione automatica basati su metodiche di *deep learning*, che si sono dimostrati molto efficaci nel produrre contorni che richiedono un minimo intervento da parte dell'operatore. Questi metodi si sono dimostrati superiori a quelli basati su atlanti sia in termini di accuratezza che di efficienza (47, 48).

Tali strumenti automatici di ausilio alla segmentazione sono di applicazione decisamente più complessa e delicata quando si parla di volume bersaglio. In questo ambito, si deve tenere presente il rischio di un *missing* geografico e/o di eccessivo incremento dei volumi. Il *missing* geografico comporterebbe un aumentato rischio di ripresa di malattia, mentre un volume ingiustificatamente ampio si assocerebbe ad un rischio eccessivo di tossicità.

Si deve inoltre considerare che alla definizione del target tumorale contribuiscono molteplici informazioni cliniche e non (quali ad esempio l'esame clinico-fisico, la storia naturale e le vie di diffusione della patologia in esame), che devono essere integrate a quelle fornite dall'*imaging* morfologico e funzionale. Proprio a causa di queste considerazioni, la segmentazione automatica dei volumi bersaglio è molto meno diffusa di quella degli OAR. Questo ambito è oggetto di ampia ricerca e si auspica che, nel prossimo futuro, metodi di IA sempre più affidabili possano consentire una più accurata ed efficiente identificazione e segmentazione dei volumi bersaglio (49).

Attualmente, la tecnologia di *autocontouring* è considerata uno strumento efficiente, utile per fornire un buon punto di partenza da sottoporre a successiva verifica da parte del radioterapista oncologo. Le piattaforme hardware moderne dotate di GPU consentono di eseguire la maggior parte delle attività di segmentazione automatica in pochi minuti (50).

#### 1.4.4 Definizione dei margini

La definizione dei margini riveste una parte fondamentale del processo di contornamento, ancor più con tecniche IMRT ad elevato gradiente di dose. Il margine tra CTV e PTV deve essere determinato tenendo conto degli errori che possono verificarsi durante la seduta di terapia (intra-frazione) o tra diverse sedute (inter-frazione), dovuti al posizionamento (set-up), al movimento d'organo o a variazioni anatomiche. Inoltre, per la definizione della ampiezza del margine devono essere considerati il sistema di immobilizzazione utilizzato, le modalità di verifica (tipologia e

frequenza) previste nella fase di erogazione e l'incertezza nell'*imaging* e nella registrazione. Dati i ripidi gradienti di dose che possono essere presenti in prossimità dei tessuti sani, è raccomandato che per OAR cosiddetti seriali (come il midollo spinale) sia delineato il PRV, cioè un'espansione tridimensionale dell'organo stesso che tenga conto di suoi possibili spostamenti in corso di terapia. Le attuali tecniche di IGRT permettono di controllare e contenere significativamente l'errore di posizionamento inter-frazione, consentendo, in alcuni casi, una riduzione dei margini del PTV e quindi un maggior risparmio tissutale. Particolare attenzione deve essere data ai movimenti intra-frazione legati al movimento respiratorio, significativi per i trattamenti toracici, mammari e dell'addome superiore. Come già riportato, si evidenzia che, pur con l'impiego di metodiche di gestione del respiro, permane un errore residuo che deve essere considerato nella definizione del margine.

### 1.4.5 Controllo indipendente

Per le sue peculiarità di pianificazione e di distribuzione della dose, un trattamento IMRT è maggiormente dipendente dall'accuratezza del contornamento, rispetto ai trattamenti conformazionali. Un'errata definizione dei volumi target e/o degli OAR può avere un effetto rilevante sulla distribuzione di dose e in ultimo, sull'*outcome* clinico.

Per questo motivo, una volta che il radioterapista oncologo ha completato la fase di segmentazione delle immagini, al fine di ridurre l'eventualità di errori e la variabilità inter-operatore, si raccomanda di introdurre nel flusso di lavoro un controllo indipendente della co-registrazione (quando presente) e delle contornazioni, da parte di un secondo medico.

## 1.5 Pianificazione

Uno degli obiettivi dell'IMRT è quello di creare una distribuzione di dose il più possibile conformata al volume bersaglio nel rispetto dei limiti di dose imposti agli organi a rischio. Nella quasi totalità dei casi l'IMRT è associata ad un sistema di *inverse planning*, metodo per il quale si specifica *a priori* la distribuzione di dose desiderata alle varie strutture. Il compromesso tra la dose di prescrizione al tumore e la dose limite ai tessuti sani è l'aspetto che caratterizza il processo di ottimizzazione dell'IMRT: il fine è quello di ottenere il miglior piano fisicamente realizzabile entro i limiti fisici dell'apparecchiatura utilizzata e della tecnica stessa, che più si avvicina alla distribuzione di dose idealmente desiderata (51).

### 1.5.1 Ottimizzazione fisica e radiobiologica

Nel processo di ottimizzazione inversa vengono generalmente definiti i vincoli di dose e a ciascuno di questi viene associato un peso relativo. A seconda del sistema di pianificazione del trattamento in uso si utilizza una funzione costo che rappresenta questi obiettivi; il processo di ottimizzazione consiste nel minimizzare, tramite un algoritmo, la funzione costo in modo da ottenere una distribuzione di dose il più vicino possibile a quella ideale desiderata. Independentemente dal raggiungimento dei valori di dose limite per i diversi organi a rischio, nel processo di ottimizzazione si suggerisce di seguire un approccio di tipo ALARA, cioè di cercare di ridurre la dose agli organi a rischio quanto più possibile, garantendo la copertura del volume bersaglio.

I sistemi in uso per l'ottimizzazione di un trattamento con tecnica IMRT possono essere basati sia su criteri fisici che radiobiologici.

I criteri fisici, più diffusi clinicamente, sono criteri che vengono espressi in termini di quantità misurabili come dose o punti del DVH. I vincoli di dose generalmente usati per le strutture bersaglio sono espressi in termini di percentuale di volume coperto dalla dose di prescrizione, dose minima ( $D_{min}$ ) o massima ( $D_{max}$ ). Per quanto concerne gli organi o le strutture a rischio vengono invece utilizzati criteri differenti a seconda che l'organo sia di tipo seriale o parallelo. Per le strutture critiche di tipo seriale, come il midollo spinale, il criterio che si deve cercare di raggiungere è la limitazione della dose massima, espresso come un valore di dose a un volume molto piccolo (1% o 0,003 cc) (52, 53).

Per le strutture di tipo parallelo, come il polmone, si utilizzano criteri di ottimizzazione come la dose media ( $D_{mean}$ ) e/o vincoli di dose/volume sul DVH (non più di una certa percentuale di volume di un organo può ricevere una dose superiore ad un certo valore di dose  $D$ ). Nel processo di ottimizzazione generalmente è bene definire dei vincoli di dose/volume su tutto il range di dose così da ottenere una migliore e più efficace soluzione.

Accanto a criteri fisici è possibile includere nel processo di ottimizzazione un metodo basato su criteri radiobiologici, quali TCP e NTCP o loro combinazioni. Questo approccio permette di ottimizzare la probabilità di controllo del tumore libero da complicanze. L'indicatore radiobiologico maggiormente utilizzato nell'ottimizzazione dei piani è la gEUD (54, 55).

### 1.5.2 Algoritmi di calcolo

Il calcolo della dose può essere effettuato utilizzando gli stessi algoritmi utilizzati in radioterapia conformazionale; occorre però tenere presente che nell'impiego delle tecniche ad alto grado di conformazione è necessaria un'elevata precisione nel calcolo della distribuzione di dose per cui è senza dubbio da preferire la scelta degli algoritmi più accurati a disposizione.

Gli algoritmi di calcolo che vengono generalmente utilizzati possono essere classificati in due tipologie: algoritmi di tipo semi-empirico (*correction-based*) e metodi basati sulla modellizzazione del fascio (*model-based*). Nel primo caso, il calcolo della distribuzione di dose nel paziente tiene conto di misure sperimentali eseguite in fantoccio ad acqua, corrette poi per l'effettiva geometria del paziente e per le disomogeneità degli organi e considerando le densità elettroniche differenti da quelle dell'acqua.

Gli algoritmi di tipo *model-based* calcolano invece la distribuzione di dose al paziente mediante un modello che simula il fascio incidente e le sue interazioni nel tessuto. Partendo dalla geometria di irraggiamento, dalla fluenza superficiale di particelle, dalla geometria e tipologia dei tessuti, viene calcolata la dose all'interno del paziente utilizzando un modello di trasporto della radiazione (espresso generalmente da uno o più *kernel*).

Per i trattamenti IMRT gli algoritmi di tipo *correction-based* risultano spesso inadeguati; quelli *model-based*, come *collapsed cone superposition* o Monte Carlo, sono senza dubbio da preferirsi in quanto più accurati nella stima del valore di dose (56).

Per un accurato calcolo della dose sono anche indispensabili la corretta modellizzazione del lettino porta-paziente e un'appropriata gestione dei sistemi di immobilizzazione e posizionamento (57). La modellizzazione del lettino di trattamento è particolarmente importante per tecniche di erogazione ad arco, per le quali una frazione considerevole della dose viene erogata da angoli posteriori. La gestione del lettino può essere diversa a seconda del TPS impiegato ed è quindi estremamente importante che gli utilizzatori siano consapevoli delle modalità corrette.

I moderni sistemi di pianificazione sono generalmente in grado di eseguire calcoli della dose accurati e affidabili in presenza dei diversi tipi di sistemi di immobilizzazione impiegati, a condizione che siano correttamente inclusi nello studio.

### 1.5.3 Pianificazione automatica

Come detto, il processo di ottimizzazione consiste nella soluzione di una funzione-costo di molteplici obiettivi, spesso in conflitto tra loro. L'ottimizzazione di un piano IMRT è generalmente un processo di *trial-and error* che richiede molteplici iterazioni prima di produrre un piano clinicamente accettabile. Il risultato finale di un'ottimizzazione inversa, oltre ad essere un processo *time-consuming*, è fortemente dipendente dall'esperienza del pianificatore, anche in presenza di protocolli scritti o di *template* per l'ottimizzazione del piano. Per questo motivo la qualità di un piano di trattamento può variare fortemente tra i pianificatori di uno stesso istituto e, ancor di più, tra pianificatori di istituti differenti, anche in caso di obiettivi e strategie di pianificazione simili.

Per cercare di minimizzare la variabilità inter-operatore di pianificazione, di ridurre il tempo di pianificazione e al fine di migliorare la qualità dei piani di trattamento, in questi ultimi anni si sono sviluppate tecniche di pianificazione automatica. Gli approcci di pianificazione automatica possono essere suddivisi in tre grandi famiglie: ottimizzazione multicriterio, ottimizzazione basata su protocolli e approccio di tipo *knowledge-based* (58).

Nel caso di introduzione di un sistema di pianificazione automatica nel flusso di lavoro, è fondamentale il ruolo dell'équipe multiprofessionale a cui resta la scelta finale nell'ambito delle rispettive competenze e responsabilità, anche – ma non solo – in relazione a criteri clinici che non possono essere oggettivati dai sistemi automatici.

#### 1.5.3.1 Ottimizzazione multicriterio

L'MCO è basata sul concetto di soluzione del fronte di Pareto ottimale. Un piano si dice Pareto-ottimale se nessuno degli obiettivi può essere migliorato a meno di peggiorarne un altro. Ci sono due tipi di approcci per MCO: un approccio *a posteriori* e uno *a priori*. Secondo l'approccio *a posteriori*, vengono generati automaticamente molteplici piani sul fronte di Pareto e l'insieme dei vari piani deve essere iterativamente esplorato dal pianificatore al fine di selezionare il piano considerato migliore da un punto di vista clinico. La criticità maggiore di questo approccio è il numero di piani generati, che può rendere la scelta difficile e operatore dipendente, soprattutto nel caso di molteplici OAR. Nell'approccio *a priori* viene invece generato un singolo piano ottimale di Pareto, la cui ottimizzazione è basata su una lista di *constraints* e obiettivi, generalmente specifici per ogni distretto. Per ogni nuovo paziente, le funzioni obiettivo sono minimizzate sequenzialmente a seconda delle differenti priorità assegnate, al fine di ottenere un piano clinicamente accettabile che tende a soddisfare i vari compromessi tra i vari obiettivi. Secondo questo approccio, la qualità dei piani di trattamento è correlata e dipendente dal settaggio dei *constraints* con relative priorità (59, 60).

#### 1.5.3.2 Ottimizzazione basata su protocolli

L'ottimizzazione *protocol-based* si basa su un *template* di obiettivi e priorità che viene definito dall'utente. L'idea di questo approccio è quella di automatizzare l'ottimizzazione iterativa al fine di soddisfare i vari obiettivi e *constraints* definiti. In questo approccio vengono quindi automatizzate le operazioni che compirebbe un pianificatore manuale. Il vantaggio è un considerevole risparmio del tempo operatore e un generale miglioramento della qualità dei piani (61-66).

#### 1.5.3.3 Ottimizzazione *knowledge-based*

L'ottimizzazione *knowledge-based* si basa su una libreria di piani di trattamento clinici esistenti utilizzata per predire le caratteristiche dosimetriche di un nuovo paziente, a partire dalla

sua geometria anatomica. L'assunzione di base è che in pazienti con caratteristiche anatomiche simili si dovrebbero poter raggiungere distribuzioni di dose altrettanto simili (67-71).

L'approccio *knowledge-based* si dice basato su DVH quando i contorni presenti nella libreria di piani sono utilizzati per costruire un modello predittivo del DVH basato sulle relazioni tra le caratteristiche anatomiche e quelle geometriche per un dato distretto anatomico. Una limitazione è che i DVH possono essere predetti solo per le regioni di interesse effettivamente contornate. Inoltre, i DVH non forniscono alcuna informazione spaziale.

Per superare queste limitazioni, sono stati introdotti approcci basati su *voxel*, che utilizzano le informazioni ricavate dalla libreria di piani per costruire un modello che possa prevedere la dose in ogni singolo *voxel* del set di immagini del paziente.

Differentemente dai due precedenti approcci, le performance dell'approccio *knowledge-based* sono altamente dipendenti e influenzate dalla qualità dei piani che vengono utilizzati per creare il modello di predizione.

### 1.5.4 Gestione degli artefatti

Il successo o il fallimento di un trattamento radioterapico dipendono sia dall'accuratezza della segmentazione dei volumi di interesse e della prescrizione della dose che dall'accuratezza con cui la dose viene effettivamente calcolata. Le prescrizioni di dose fanno generalmente riferimento a mezzi omogenei ma il corpo umano consiste di più componenti disomogenee, come osso e cavità aeree, con una densità diversa da quella tipica dell'acqua pari a uno. In aggiunta, possono essere presenti disomogeneità artificiali come protesi dentarie, protesi articolari, viti di fissaggio della colonna vertebrale, espansori mammari, ecc. La maggior parte di questi materiali sono ad alto numero atomico  $Z$  e tendono ad attenuare i fasci impiegati in radioterapia, influenzando grandemente la distribuzione di dose effettivamente erogata. L'intensità e l'estensione spaziale di questi effetti dipendono dall'energia, dal numero atomico, dalla dimensione della disomogeneità stessa, nonché dall'algoritmo di calcolo utilizzato. Oltre all'attenuazione della radiazione, la presenza di materiali ad alto  $Z$  influenza la qualità delle immagini CT creando artefatti a stella e fornendo un'informazione errata delle densità dell'immagine stessa. Nella pratica clinica si suggerisce di contornare gli artefatti presenti nell'immagine e assegnare loro una densità pari a quella del tessuto circostante (generalmente prossimo ad acqua equivalente). I più moderni simulatori CT sono tuttavia dotati di sistemi in grado di minimizzare o eliminare gli artefatti metallici. Per quanto riguarda le disomogeneità artificiali ad alto  $Z$  si consiglia, laddove possibile, di acquisire informazioni sulla composizione del materiale in questione e quindi sulla sua specifica densità e, comunque, di evitare l'ingresso dei fasci in loro corrispondenza (a meno che non siano di piccole dimensioni). Laddove possibile, la disponibilità di immagini CT acquisite ad energie elevate può ridurre o eliminare la presenza di artefatti: la disponibilità nel centro di una apparecchiatura di tomoterapia (con possibilità di ottenere immagini MVCT) può servire, ad esempio, a questo scopo.

### 1.5.5 Controllo indipendente

Vista la complessità dei trattamenti IMRT, al fine di ridurre i possibili errori legati alla pianificazione e il conseguente rischio di dosi accidentali, si raccomanda di introdurre nel flusso di lavoro un controllo indipendente del piano di trattamento da parte di un secondo specialista in fisica medica. A questo scopo, è utile introdurre delle *check-list* specifiche per agevolare, indirizzare e standardizzare il controllo indipendente (72).

In tale direzione si esprime anche il DL.vo 101/2020 (73) che stabilisce che compito dello specialista in fisica medica è contribuire alla prevenzione e all'analisi delle esposizioni accidentali e indebite. Il doppio controllo del piano di cura può essere considerato come una indicazione di facile implementazione allo scopo di ridurre e prevenire errori legati alla pianificazione. Il controllo indipendente che verifica la congruità dei dati tra il piano di trattamento approvato e quello presente sulla macchina di terapia è parte del processo di controllo.

Inoltre, sono attualmente disponibili, sia per LINAC che per tomoterapia, software di ricalcolo indipendente della dose che utilizzano generalmente algoritmi di calcolo di tipo *model-based* per calcolare la dose corrispondente al piano di trattamento approvato a partire dal file DICOM RTPlan esportato dal TPS e che possono essere usati per questo scopo.

## 1.6 Esecuzione del trattamento: verifiche di *imaging*

Prima di somministrare la terapia al paziente è necessario verificare che quanto impostato nelle fasi di contornazione e di pianificazione corrisponda esattamente a quanto sarà erogato. L'uso dell'*imaging* durante il trattamento, quotidianamente o con diversa frequenza, definisce l'IGRT. L'IGRT si avvale di sistemi di acquisizione di immagini installati sulle macchine di terapia. È disponibile una vasta gamma di modalità di IGRT (74): *imaging* portale kVPI e MVPI, fluoroscopia, CBCT, MVCT, MR, ultrasuoni.

Confrontando le immagini acquisite prima della seduta di terapia con quelle di riferimento ottenute durante la simulazione, è possibile individuare eventuali errori di posizionamento del paziente e correggerli, in modo da indirizzare con precisione la dose di radiazione al volume bersaglio. Le correzioni possono essere inviate in maniera automatica al lettino porta-paziente ed eseguite in sala di trattamento o da remoto dalla consolle di trattamento attraverso il sistema di *record and verify*. Se disponibile un modello di lettino robotizzato a 6 gradi di libertà, possono essere effettuate sia correzioni per traslazioni che rotazioni.

Grazie alla maggior precisione nella somministrazione della dose, l'IGRT permette inoltre di ridurre la dimensione dei margini con possibilità di eseguire trattamenti a dosi più elevate e/o a minor rischio di tossicità. Infine, le metodiche di IGRT volumetrica consentono di evidenziare modifiche di forma e/o dimensione della lesione e/o degli organi sani vicini tali da richiedere una ripianificazione del trattamento. Tali cambiamenti, se non individuati, potrebbero portare ad erogare distribuzioni di dose non adeguate (75, 76).

L'IMRT, che si caratterizza per distribuzioni di dose molto conformate e con gradienti molto ripidi, richiede la massima accuratezza nell'erogazione del trattamento per cui deve sempre essere integrata con l'IGRT, la cui modalità e periodicità di esecuzione può essere definita da protocolli specifici. Ogni centro di radioterapia dovrebbe disporre di protocolli di IGRT che tengano conto dei diversi fattori che influenzano l'accuratezza del trattamento (distretto anatomico, dose erogata, sistema di immobilizzazione utilizzato, condizioni cliniche e *compliance* del paziente) e che siano adattati alle peculiarità del centro stesso.

Nell'ambito della verifica del posizionamento si è recentemente sviluppata la SGRT, adottata negli ultimi anni da molti centri (77). Avvalendosi di sistemi a scansione ottica superficiale, la SGRT consente il posizionamento del paziente e il monitoraggio del movimento senza l'utilizzo di radiazioni ionizzanti. La SGRT costituisce una metodica complementare e non sempre alternativa all'IGRT, dal momento che spesso la superficie esterna non è un buon surrogato della posizione del target. Un'applicazione comune dell'SGRT è il monitoraggio del *breath-hold*, metodica che può essere utilizzata in diversi trattamenti, tra i quali, ad esempio, quelli del carcinoma della mammella sinistra, del nodulo polmonare solitario, delle metastasi epatiche e delle lesioni pancreatiche.

### 1.6.1 Metodi di correzione dell'errore con IGRT: *on-line* e *off-line*

Esistono due metodiche di correzione dell'errore: il metodo *on-line* e il metodo *off-line* (78, 79). Le strategie di correzione *on-line* prevedono l'acquisizione e la verifica delle immagini e l'applicazione della correzione, se necessaria, prima della seduta di trattamento (78-80), o anche durante l'erogazione, nel caso siano utilizzate tecniche di *tracking/gating* basate su tecnologie RX o MR. Con questa metodica, gli errori sistematici e casuali vengono effettivamente corretti nel momento in cui sono rilevati. Tuttavia, il processo di analisi e correzione deve essere veloce, semplice e inequivocabile.

Con la metodica di correzione *off-line*, i dati delle immagini vengono analizzati in un secondo momento e, qualora necessario, sono applicate le dovute correzioni (80, 81). Una metodologia utilizzata di frequente consiste nell'acquisizione di immagini sequenziali in un numero sufficiente di sessioni iniziali (di solito 3-5) cui seguono le eventuali modifiche necessarie (78), con possibilità di correggere la componente sistematica degli errori.

In generale, le strategie *on-line* consentono una maggiore riduzione delle incertezze geometriche rispetto ai metodi *off-line*, ma con un maggiore impegno del personale.

Un approccio *on-line* è da preferire soprattutto quando il volume a dose elevata è prossimo agli OAR, nei programmi di *dose escalation* o per i trattamenti fortemente ipofrazionati.

### 1.6.2 Margini di tolleranza e livelli di azione

Indipendentemente dal metodo di correzione adottato, dovrebbe essere determinato per ogni trattamento un intervallo di errore accettabile TM del *set up* considerando il distretto anatomico, la priorità di copertura al volume bersaglio, la dose agli OAR, l'ampiezza del movimento degli organi sani e del tumore e le caratteristiche del paziente. Da questo deriva la definizione dei livelli di azione.

Nei protocolli di correzione *off-line* sono possibili due procedure: NAL e SAL.

La NAL è la procedura più utilizzata: l'errore sistematico, calcolato come media degli errori individuati nelle prime  $n$  frazioni, viene corretto sistematicamente in tutte le sessioni successive, senza limiti di tolleranza. Nella procedura NAL estesa (e-NAL), vengono eseguiti anche controlli settimanali aggiuntivi. Se l'errore misurato è inferiore al TM, non sono suggerite ulteriori correzioni; se il TM viene superato, è giustificata l'acquisizione di più immagini per identificare eventuali errori sistematici residui. Nel protocollo SAL, la correzione viene eseguita se l'errore misurato supera il TM.

I confronti diretti tra SAL e NAL mostrano che il protocollo NAL può essere più conveniente in termini di numero di immagini necessarie per la riduzione sistematica degli errori (82), ma possono essere utilizzate entrambe le procedure, a seconda della valutazione clinica del radioterapista oncologo nel singolo caso.

### 1.6.3 Aspetti radioprotezionistici dell'IGRT

Diversi studi si sono interrogati sull'importanza di quantificare e valutare la dose cumulativa assorbita da varie procedure di IGRT, cosa che non viene considerata di routine nel flusso di lavoro clinico, principalmente a causa dell'assenza di un metodo efficiente di stima della dose per singolo paziente.

Studi recenti hanno indicato che scansioni ripetute possono depositare dosi di radiazioni non trascurabili su alcuni organi radiosensibili, potenzialmente aumentando il rischio di insorgenza di secondi tumori (83).

Sebbene molti studi abbiano puntato a quantificare la dose da *imaging* in radioterapia utilizzando il sistema Monte Carlo o altri sistemi di misurazione, manca un'indagine sistematica sulle dosi cumulative derivanti da procedure di *imaging* utilizzate nell'IGRT, basate su un'ampia coorte (75).

La dose da *imaging* viene oggi calcolata da diversi sistemi di pianificazione, e ovviamente ha un impatto tanto più grande tanto maggiore è il numero di sedute di trattamento. A differenza della dose derivante da un trattamento radioterapico, quella da *imaging* non è focalizzata sul volume bersaglio; quindi, può essere assorbita in maniera uniforme da una quota maggiore di tessuti sani.

È quindi raccomandata l'applicazione di protocolli di ottimizzazione della dose da *imaging*. In tale contesto, la riduzione della dose da CBCT costituisce una delle linee di ricerca attive della fisica medica.

È importante chiarire che la dose cumulativa da *imaging* di verifica in corso di trattamento radioterapico è notevolmente inferiore alla dose cumulativa del trattamento stesso e il vantaggio offerto da un buon protocollo IGRT in termini di precisione e accuratezza è tale da giustificare l'eventuale potenziale danno causato al paziente dalle dosi assorbite da *imaging*.

## 1.7 Esecuzione del trattamento: verifiche dosimetriche

La validazione del piano di trattamento da parte dello specialista in fisica medica, costituisce uno degli *step* essenziali del percorso del paziente e interviene per garantire la conformità tra quanto prescritto e quanto effettivamente erogato.

Questa si articola in una fase pre-trattamento, per la quale si rimanda al capitolo su sicurezza e qualità, e in una fase durante il trattamento a cui si fa riferimento come dosimetria *in vivo* e che invece è l'oggetto del presente paragrafo. Per dosimetria *in vivo* si intende una misura della dose di radiazione ricevuta dal paziente durante il trattamento radioterapico.

Nonostante gli enormi sforzi che caratterizzano tutto il processo radioterapico per garantire l'esatta corrispondenza tra le dosi calcolate e quelle effettivamente erogate, alcune discrepanze possono comunque verificarsi. Tra le cause vi sono, ad esempio, l'inaccuratezza nel calcolo della dose da parte del sistema di pianificazione del trattamento, errori di trasferimento del piano all'acceleratore, errori meccanici di erogazione, o anche variazioni nella geometria/anatomia del paziente dalla fase di *planning* a quella di trattamento.

La dosimetria *in vivo* è un elemento molto importante della moderna radioterapia, perché ha la capacità di rilevare gli errori di erogazione del trattamento, permettendo una quantificazione oggettiva delle differenze tra la dose pianificata e quella erogata.

Sulla base delle informazioni ottenute dalla dosimetria *in vivo* è inoltre possibile stabilire la necessità di adattare il trattamento radioterapico in corso di terapia, compensando variazioni importanti come quelle anatomiche (84).

La dosimetria *in vivo* richiede un carico di lavoro importante sia in fase di *commissioning* che di utilizzo e molti sistemi commerciali sono ancora carenti rispetto all'automatizzazione dei processi di acquisizione, analisi, estrazione e documentazione dei risultati, il che favorirebbe una maggiore adozione clinica di questa metodica (85). Per questi motivi la sua implementazione clinica è stata lenta ed è attualmente limitata.

### 1.7.1 Dosimetria *in vivo* con diodi e scintillatori

Tra i primi sistemi con cui è stata effettuata la dosimetria *in vivo* ci sono i diodi, rivelatori puntuali a semiconduttore posizionati sul paziente durante l'erogazione del trattamento. Sebbene semplici da utilizzare e ancora diffusi in diverse applicazioni, tali sistemi hanno la grande limitazione di fornire una misura di dose puntuale che ha un valore abbastanza limitato se viene considerato l'alto gradiente di dose che caratterizza i moderni piani di trattamento ad intensità modulata. Per questo motivo, essi vengono generalmente utilizzati per verifiche di piani di radioterapia TBI e 3DCRT, e posizionati in aree in cui è prevista una dose spazialmente omogenea.

Un altro rivelatore puntuale che può essere utilizzato su paziente per dosimetria *in vivo* è lo scintillatore: si tratta di una fibra ottica sulla cui punta è depositato del materiale scintillante, che, investito dalla radiazione ionizzante, emette un segnale luminoso per fluorescenza ritardata o fosforescenza. Il segnale luminoso prodotto dallo scintillatore viene raccolto dalla fibra e trasportato su un fotomoltiplicatore, che converte il segnale luminoso in impulso elettrico. I rivelatori a scintillazione sono caratterizzati da una elevatissima risoluzione temporale e trovano grande applicazione in radioterapia metabolica e in medicina nucleare: per quanto riguarda la dosimetria *in vivo* di trattamenti di radioterapia a fasci esterni, anche questi dosimetri soffrono del medesimo problema dei rivelatori a semiconduttore.

Diversi gruppi di ricerca sono attivi per cercare di produrre sistemi commerciali basati su film di scintillatori in grado di fornire quindi informazioni bidimensionali (86).

### 1.7.2 Dosimetria *in vivo* con *Electronic Portal Imaging Devices*

I sistemi di immagini portali EPID sono stati sviluppati con lo scopo di acquisire immagini a megavoltaggio in formato digitale prima e durante il trattamento del paziente, prevalentemente per la determinazione e la correzione degli errori di posizionamento. I più diffusi sono i *flat panel*, matrici di rivelatori a silicio amorfo (a-Si) in grado di offrire immagini planari ad alta risoluzione spaziale. L'immagine dell'EPID si può correlare alla dose assorbita dal pannello, il che lo rende un potenziale sistema di dosimetria. I sistemi EPID sono particolarmente efficienti poiché possono fornire informazioni in tempo reale, per la loro elevata risoluzione spaziale, perché non sono invasivi e perché permettono di ricavare informazioni sia di tipo bidimensionale (2D) che tridimensionale (3D) sulla distribuzione di dose effettivamente erogata al paziente. Questo aspetto li rende particolarmente adatti all'impiego di dosimetria *in vivo* per tecniche IMRT.

Il motivo per cui la loro diffusione e il loro impiego come sistemi di dosimetria *in vivo* sono ancora limitati è legato alla necessità di configurare e calibrare accuratamente gli EPID per questo scopo, con conseguente importante impegno aggiuntivo di risorse, e alla difficoltà di costruire un modello per correlare la risposta dell'EPID alla dose erogata. La loro risposta è infatti sostanzialmente indipendente dal rateo di dose, ma solo approssimativamente lineare con la dose. Presentano una sovra-risposta alla radiazione di bassa energia (a causa della deviazione dall'acqua-equivalenza dei materiali di cui sono costituiti) che determina una differente risposta dei *pixel* a seconda della loro posizione fuori asse (dovuta all'effetto di indurimento del fascio causato dal *flattening filter*), della distanza dal paziente e dallo spessore del paziente. Inoltre, i pannelli presentano il fenomeno del *ghosting*, cioè la permanenza per un certo tempo di un segnale residuo a seguito dell'irraggiamento (87).

Ci sono due approcci possibili all'utilizzo dell'EPID come sistema di dosimetria *in vivo*: predire le immagini portali al livello dell'EPID usando la CT del paziente e confrontarle quindi con le immagini misurate, oppure impiegare degli algoritmi di retroproiezione per riportare la dose misurata al livello dell'EPID ad una distribuzione di dose al livello del paziente. Il secondo

è sicuramente un approccio più promettente dal momento che nel primo caso è difficile correlare il confronto al livello dell'EPID a ciò che succede nel paziente.

Negli ultimi anni sono stati sviluppati algoritmi di retroproiezione capaci di ricostruire la distribuzione di dose 3D in paziente a partire dalle misure con l'EPID (88). Queste possono essere confrontate con la dose attesa da piano di trattamento e anche usate per ricavare un nuovo DVH basato sulla misura, il che permette di valutare la ripercussione delle discrepanze tra dose misurata e dose calcolata sul DVH (metrica di confronto basata su DVH) e quindi di avere un'idea più chiara dell'effetto clinico di tali discrepanze.

La dosimetria EPID è l'unica tecnica tra le dosimetrie *in vivo* che può efficacemente quantificare variazioni dosimetriche dovute alle variazioni anatomiche del paziente durante il corso del trattamento: le altre tecniche che sono presentate qui di seguito misurano soltanto variazioni di *performance* dell'apparecchiatura, ma non sono in grado di intercettare modifiche anatomiche del paziente.

### 1.7.3 Rivelatori a trasmissione

Per effettuare un monitoraggio *in vivo* dell'erogazione e per verificare il processo di *delivery* ad ogni seduta di trattamento sono stati introdotti sistemi a trasmissione che possono essere montati sulla testata dell'acceleratore lineare per misurare la fluenza in uscita. Questi sistemi possono essere basati su diversi tipi di rivelatori: camere a ionizzazione con un gradiente in una direzione (89), camere a ionizzazione *multiwire* (90), matrici di camere a ionizzazione (91), diodi (92-94) e fibre scintillanti (95).

Tra questi, i sistemi commerciali più diffusi sono quelli basati su camere a ionizzazione con un gradiente in una direzione (89), matrici di camere a ionizzazione (91) e matrici di diodi (92).

Il primo (89) è un sistema di monitoraggio dell'*output* dell'acceleratore lineare: grazie al gradiente presente nel detettore, il sistema produce un segnale dotato di sensibilità spaziale. Il valore atteso di tale segnale viene automaticamente calcolato a partire dal file DICOM del piano di trattamento (RTPlan) per ogni *control point* del piano VMAT e quindi confrontato con il segnale misurato (sia cumulativo che per *control point*). Questo dispositivo non permette di verificare la dose che riceve il paziente.

Il secondo (91), costituito da una matrice formata da un elevato numero di camere a ionizzazione, ad esempio 1600, consente invece anche il ricalcolo della dose (3D e 4D) in paziente sulla base del segnale misurato, permettendo quindi di usare per il confronto sia la metrica gamma che una metrica basata su DVH.

Il terzo (92), costituito da un numero elevato di diodi di tipo p con diametro di 1mm (es. 4040 in un sistema disponibile commercialmente), può essere impiegato per il ricalcolo della dose in fantoccio ma non in paziente, il che consente di applicare la metrica gamma per il confronto, ma non una metrica basata su DVH.

Indipendentemente dal tipo di rivelatore, essi forniscono una risposta in tempo reale e sono di solito piuttosto semplici da utilizzare poiché basta montarli alla testata dell'acceleratore e non richiedono un particolare *set-up*.

Tuttavia, sussistono alcune problematiche relative all'uso di questo tipo di rivelatori per misure dosimetriche: i potenziali problemi di collisione durante il trattamento, il fatto che la loro presenza perturbi la fluenza del fascio, la necessità di tenere conto dell'attenuazione del fascio nel TPS e l'aumento della dose superficiale. È quindi necessario valutare il rapporto costo/beneficio prima di introdurre uno di questi sistemi nella pratica clinica.

### 1.7.4 Dosimetria con file *log*

Un altro sistema per valutare l'accuratezza della dose erogata e in grado di fornire informazioni dosimetriche tridimensionali è quello basato sull'analisi dei file *log* (86). Durante ogni trattamento radioterapico di tipo IMRT e VMAT, i moderni sistemi di radioterapia registrano diverse informazioni mecc. aniche (posizione del *gantry*, del collimatore e delle lamelle) e di erogazione (unità *monitor* erogate per singolo segmento) in un file di registro, chiamato file *log*, disponibile a fine trattamento.

Negli ultimi anni sono stati sviluppati software in grado di utilizzare le informazioni raccolte in questi file, per calcolare una distribuzione di dose 3D, che stima quella erogata, da poter poi confrontare con quella calcolata dal sistema di pianificazione, in termini di analisi gamma e confronto DVH.

## 1.8. Strategia *Adaptive*

Con l'introduzione sistematica dell'IGRT si sono resi più visibili nella pratica quotidiana i cambiamenti anatomici che avvengono nel corso del trattamento radioterapico (dell'anatomia della persona, degli OAR e del volume bersaglio). Tali variazioni possono avere una dimensione tale da incidere significativamente sulla distribuzione della dose.

### 1.8.1 Variazioni anatomiche del paziente durante terapia, variazione del volume target, variazione degli organi a rischio

I cambiamenti nell'anatomia del paziente possono avere diverse cause come, ad esempio, la modifica della forma e della dimensione del tumore, la perdita di peso o la presenza di edema post-chirurgico (90). Queste variazioni possono essere clinicamente significative, soprattutto nei trattamenti di lunga durata, e influire negativamente sul trattamento. Da qui la necessità di implementare tecniche di ART. L'ART è una strategia che consente di modificare e ottimizzare il piano di trattamento incorporando le informazioni sulle variazioni anatomiche, geometriche, biologiche, dosimetriche, che possono realizzarsi durante il trattamento stesso. L'ART può essere applicata su tre scale temporali differenti: *off-line*, tra una seduta di trattamento e l'altra, (generalmente tramite una funzione *off-line review* del TPS), *on-line*, immediatamente prima dell'erogazione, e in *real-time*, durante una frazione di trattamento. Quest'ultima sarà trattata nel paragrafo 4.2.4.

Ad esempio, nel trattamento radiante dei tumori del testa-collo, vari studi hanno riportato un sovradosaggio degli OAR e/o un sottodosaggio del CTV rispetto al pianificato conseguente alle modifiche anatomiche del paziente e/o del volume tumorale, soprattutto linfonodale (22, 94, 96-101). Sono stati studiati differenti tipi di variazioni anatomiche che potrebbero costituire un parametro per l'avvio di un *re-planning*, tra cui cambiamenti anatomici rilevabili clinicamente (riduzione di masse laterocervicali), riduzione dello spessore del tessuto sottocutaneo >0,5 cm alla IGRT-CT (102), mancato *matching* dei volumi bersaglio o degli OAR (deviazione >1 cm) (103) e modifiche del profilo corporeo >1,5 cm (104).

Tuttavia, l'impatto clinico delle variazioni dosimetriche conseguenti ai cambiamenti anatomici non è del tutto chiarito e ad oggi, per il distretto testa-collo, il *timing* della ripianificazione è prevalentemente frutto di una valutazione globale auspicabilmente supportata da metodi di ricalcolo della dose su *imaging* fornito da IGRT.

Il trattamento radiante del tumore prostatico può causare tossicità tardiva al retto e alla vescica (105). Schaake *et al.* hanno riportato che il rischio di ematuria, incontinenza urinaria e dolore alla minzione sono correlate alle alte dosi ricevute dalla vescica durante il trattamento radiante. La terapia adattativa quotidiana potrebbe essere un'opzione per ridurre tali effetti.

La radioterapia dei tumori localmente avanzati del polmone è un trattamento che presenta numerose incertezze legate al *set-up* del paziente, ai movimenti respiratori e ai cambiamenti anatomici interfrazione. I più comuni cambiamenti anatomici osservati sono: atelectasia, versamento pleurico, polmonite (106), *tumor shrinkage* (107). La percentuale di pazienti che presenta una riduzione del volume target varia dal 25% al 40% e il grado di *shrinkage* dal 29% a 40% (108, 109). La ART può permettere una riduzione del volume di trattamento polmonare e, conseguentemente, delle dosi agli OAR. Questo può tradursi in una riduzione di frequenza e severità delle polmoniti attiniche, senza compromissione della probabilità di controllo locale.

### 1.8.2 Re-planning e piani somma

Una nuova pianificazione del trattamento (*re-planning*) prevede l'acquisizione di una nuova CT di pianificazione in corso di trattamento, la contornazione dei volumi di interesse e la ottimizzazione del piano di cura sulla nuova anatomia. La dose complessiva può essere stimata mediante la somma delle dosi (*dose accumulation*). A tale scopo è indispensabile impiegare una registrazione deformabile (40), poiché in presenza di modificazioni anatomiche significative la registrazione rigida non consente di far corrispondere i diversi set di immagini.

Una volta effettuata la registrazione, la distribuzione di dose è trasferita da un set di immagini all'altro. Il trasferimento (o mappatura) delle distribuzioni di dose si basa sul presupposto che qualsiasi trasformazione che descrive la mappatura geometrica tra i due sistemi di riferimento delle immagini può essere applicata alle corrispondenti distribuzioni di dose (110). Attualmente, esistono diversi sistemi software che consentono di effettuare *dose accumulation*.

Prima di utilizzare il risultato di una registrazione deformabile per scopi di *dose accumulation*, deve essere eseguita una verifica della bontà della registrazione, tenendo conto che l'uso della registrazione deformabile per valutare la dose accumulata richiede requisiti di accuratezza maggiori che l'uso per altri scopi, come ad esempio la propagazione di un contorno. Infatti, per una stima accurata della dose accumulata, ogni singolo *voxel* che riceve una dose significativa deve essere accuratamente allineato. È necessario essere ben consapevoli delle limitazioni e delle incertezze correlate con l'impiego della registrazione deformabile (40), a causa soprattutto del significato della dose accumulata in *voxel* in cui l'anatomia è soggetta a modifiche sostanziali.

Oltre al ricalcolo su una nuova CT di pianificazione, che costituisce senz'altro l'approccio più semplice, esiste anche la possibilità di effettuare il calcolo della dose sulla CBCT, il sistema di *imaging* attualmente più diffuso sugli acceleratori lineari. La disponibilità delle immagini CBCT (spesso acquisite quotidianamente) ha fatto intravedere la possibilità di misurare la dose effettivamente assorbita in ogni singola seduta di trattamento. Questo aspetto è stato ampiamente investigato in letteratura (111). Il calcolo della dose sulla CBCT è soggetto ad errori maggiori di quelli che si hanno quando si calcola sulla CT *fan beam* (come è la CT di pianificazione) a causa dell'indeterminazione nella corrispondenza tra densità (o densità elettronica) e HU. Questa indeterminazione è dovuta alla presenza di artefatti e, soprattutto, alla radiazione diffusa che è diversa per ogni paziente e per ogni protocollo di acquisizione.

Esistono diverse strategie che possono essere impiegate per il calcolo della dose su CBCT. Gli approcci più utilizzati sono i seguenti:

- la dose è calcolata su immagini CBCT utilizzando curve di calibrazione densità/HU generate con misure specifiche su fantocci o popolazioni di pazienti;

- la dose è calcolata su immagini CBCT nelle quali i valori delle HU sono stati sostituiti (si parla di *override* delle densità) con quelli della corrispondente pCT di pianificazione;
- la dose è calcolata su immagini generate deformando la geometria della pCT sulla CBCT;
- la dose calcolata sulla pCT è deformata utilizzando lo stesso campo vettoriale di deformazione che deriva dalla registrazione della pCT con la CBCT (*dose warping*).

Ognuno di questi metodi non è scevro da indeterminazioni e necessita di opportuna validazione e assicurazione di qualità. Indipendentemente dal metodo utilizzato, il miglioramento della qualità delle immagini CBCT, a cui si è assistito nel tempo, si traduce in una maggiore accuratezza del calcolo della dose (112). Inoltre, un approccio basato sul ricalcolo della dose sembra essere più accurato per scopi di accumulo della dose rispetto ad un approccio basato sulla deformazione della dose in applicazioni di radioterapia adattiva (113).

## Bibliografia

1. Nutting CM, Convery DJ, Cosgrove VP, Rowbottom C, Padhani AR, Dearnaley DP. Reduction of small and large bowel irradiation using an optimized intensity-modulated pelvic radiotherapy technique in patients with prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;48(3):649-56.
2. ICRU. International Commission on Units and Measurements. Report 83: Prescribing, recording and reporting intensity-modulated photon-beam therapy (IMRT). *J of the ICRU*. 2010;10(1):1-106. DOI:10.1093/jicru/ndq001Oxford.
3. Otto K. Volumetric modulated arc therapy: IMRT in a single gantry arc. *Med Phys*. 2008;35(1):310-7.
4. Palma DA, Vollans E, James K, Nakano S, Moiseenko V, Shaffer R, *et al*. Volumetric modulated arc therapy for delivery of prostate radiotherapy: comparison with intensity-modulated radiotherapy and three-dimensional conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;72(4):996-1001.
5. Yu CX, Li XA, Ma L, Chen D, Naqvi S, Shepard D, Sarfaraz M, *et al*. Clinical implementation of intensity-modulated arc therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;53(2):453-63.
6. Palma DA, Verbakel WF, Otto K, Senan S. New developments in arc radiation therapy: a review. *Cancer Treat Rev*. 2010;36:393-99.
7. Clivio A, Fogliata A, Franzetti-Pellanda A, Nicolini G, Vanetti E, Wyttenbach R, Cozzi L. Volumetric-modulated arc radiotherapy for carcinomas of the anal canal: A treatment planning comparison with fixed field IMRT. *Radiother Oncol*. 2009;92(1):118-24.
8. Shaffer R, Nichol AM, Vollans E, Fong M, Nakano S, Moiseenko V, *et al*. A comparison of volumetric modulated arc therapy and conventional intensity-modulated radiotherapy for frontal and temporal high-grade gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76:1177-84.
9. Cozzi L, Dinshaw KA, Shrivastava SK, Mahantshetty U, Engineer R, Deshpande DD, *et al*. A treatment planning study comparing volumetric arc modulation with RapidArc and fixed field IMRT for cervix uteri radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2008;89(2):180-91.
10. Verbakel WF, Cuijpers JP, Hoffmans D, Bieker M, Slotman BJ, Senan S. Volumetric intensity-modulated arc therapy vs. conventional IMRT in head-and-neck cancer: a comparative planning and dosimetric study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;74(1):252-9.
11. Franzese C, Fogliata A, Loi M, Badalamenti M, Franceschini D, Comito T, *et al*. Dosimetric impact of volumetric modulated arc therapy for nasopharyngeal cancer treatment. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2021;26(1):101-10.
12. Macchia G, Deodato F, Cilla S, Cammelli S, Guido A, Ferioli M, *et al*. Volumetric modulated arc therapy for treatment of solid tumors: current insights. *Onco Targets Ther*. 2017;10:3755-72.

13. Infusino E. Clinical utility of RapidArc™ radiotherapy technology. *Cancer Magn Res.* 2015;7:345-56.
14. Mackie TR, Holmes T, Swerdloff S, Reckwerdt P, Deasy JO, Yang J, *et al.* Tomotherapy: a new concept for the delivery of dynamic conformal radiotherapy. *Comparative Study Med Phys.* 1993;20(6) 1709-19.
15. Mohan R, Wu Q, Manning M, Schmidt-Ullrich R. Radiobiological considerations in the design of fractionation strategies for intensity-modulated radiation therapy of head and neck cancers. *Int Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;46(3) 619-30.
16. Dogan N, King S, Emami B, Mohideen N, Mirkovic N, Leybovich LB, Sethi A. Assessment of different IMRT boost delivery methods on target coverage and normal-tissue sparing. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;57(5):1480-91.
17. Fogliata A, Bolsi A, Cozzi L, Bernier J. Comparative dosimetric evaluation of the simultaneous integrated boost with photon intensity modulation in head and neck cancer patients. *Radiother Oncol.* 2003;69(3):267-75.
18. Kachnic LA, Winter KA, Myerson RJ, Goodyear MD, Abitbol AA, Streeter OE, Augspurger ME, Schefter TE, Katz AW, Fisher BJ, Henke LE, Narayan S, Crane CH. Long-term outcomes of NRG Oncology/RTOG 0529: a phase 2 evaluation of dose-painted intensity modulated radiation therapy in combination with 5-fluorouracil and mitomycin-c for the reduction of acute morbidity in anal canal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2022 Jan 1;112(1):146-157. doi: 10.1016/j.ijrobp.2021.08.008.
19. Orlandi E, Palazzi M, Pignoli E, Fallai C, Giostra A, Olmi P. Radiobiological basis and clinical results of the simultaneous integrated boost (SIB) in intensity modulated radiotherapy (IMRT) for head and neck cancer: A review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2010;73(2):11-25.
20. Spiotto MT, Weichselbaum RR. Comparison of 3D conformal radiotherapy and intensity modulated radiotherapy with or without simultaneous integrated boost during concurrent chemoradiation for locally advanced head and neck cancers. *PLoS One* 2014, PMID: 24714187
21. Forster T, Hommertgen A, Häfner MF, Arians N, König L, Harrabi SB, *et al.* Quality of life after simultaneously integrated boost with intensity-modulated versus conventional radiotherapy with sequential boost for adjuvant treatment of breast cancer: 2-year results of the multicenter randomized IMRT-MC2 trial. *Radiother Oncol.* 2021;163:165-76.
22. Ling CC, Humm J, Larson S, Howard A, Fuks Z, Leibel S, *et al.* Towards multidimensional radiotherapy (MD-CRT): biological imaging and biological conformality. *Int J Radiation Oncology Biol Phys.* 2000;47(3):551–60.
23. Bentzen SM and Gregoire V. Molecular imaging-based dose painting: a novel paradigm for radiation therapy prescription. *Semin Radiat Oncol.* 2011;21(2):101-10.
24. Wright P, Arnesen MR, Lønne PI, Sulamo S, Silvoniemi A, Dale E, Minn H, Malinen E. Repeatability of hypoxia dose painting by numbers based on EF5-PET in head and neck cancer. *Acta Oncol.* 2021;60(11):1386-91.
25. Even AJ, van der Stoep J, Zegers CM, Reymen B, Troost EG, Lambin P, van Elmpt W. PET-based dose painting in non-small cell lung cancer: Comparing uniform dose escalation with boosting hypoxic and metabolically active sub-volumes. *Radiother Oncol.* 2015;116(2);281-6.
26. Grönlund E, Almhagen E, Johansson S, Traneus E, Nyholm T, Thellenberg C, Ahnesjö A. Robust treatment planning of dose painting for prostate cancer based on ADC-to-Gleason score mappings - what is the potential to increase the tumor control probability? *Acta Oncol.* 2021;60(2):199-206.
27. van Baardwijk A, Bosmans G, Bentzen SM, Boersma L, Dekker A, Wanders R, Wouters BG, Lambin P, De Ruyscher D. Radiation dose prescription for non-small-cell lung cancer according to normal tissue dose constraints: an in silico clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008 Jul 15;71(4):1103-10. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.11.028.

28. Zindler JD, Thomas CR Jr, Hahn SM, Hoffmann AL, Troost EG, Lambin P. Increasing the therapeutic ratio of stereotactic ablative radiotherapy by individualized isotoxic dose prescription. *J Natl Cancer Inst.* 2015;108(2):djv305. doi: 10.1093/jnci/djv305.
29. Adams E, Boulton MG, Horne A, Rose PW, Durrant L, Collingwood M *et al.* The effects of pelvic radiotherapy on cancer survivors: symptom profile, psychological morbidity and quality of life *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2014 Jan;26(1):10-7. doi: 10.1016/j.clon.2013.08.003.
30. De Ruyscher D, van Baardwijk A, Wanders R, Hendriks LE, Reymen B, van Empt W, *et al.* Individualized accelerated isotoxic concurrent chemo-radiotherapy for stage III non-small cell lung cancer: 5-year results of a prospective study. *Radiother Oncol.* 2019;135:141-6.
31. Nestle U, Schimek-Jasch T, Kremp S, Schaefer-Schuler A, Mix M, Küsters A, Tosch M, Hehr T, Eschmann SM, Bultel YP, Hass P, Fleckenstein J, Thieme A, Stockinger M, Dieckmann K, Miederer M, Holl G, Rischke HC, Gkika E, Adebahr S, König J, Grosu AL; PET-Plan study group. Imaging-based target volume reduction in chemoradiotherapy for locally advanced non-small-cell lung cancer (PET-Plan): a multicentre, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol.* 2020 Apr;21(4):581-592. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30013-9.
32. Andratschke N, Willmann J, Appelt AL, Alyamani N, Balermipas P, Baumert BG, *et al.* European Society for Radiotherapy and Oncology and European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus on re-irradiation: definition, reporting, and clinical decision making. *Lancet oncology.* 2022;23(10):E469-E478. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(22\)00447-8](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(22)00447-8).
33. Brockstein B, Haraf DJ, Rademaker AW, Kies MS, Stenson KM, Rosen F, *et al.* Patterns of failure, prognostic factors and survival in locoregionally advanced head and neck cancer treated with concomitant chemoradiotherapy: a 9-year, 337-patient, multi-institutional experience. *Ann Oncol.* 2004;15(8):1179-86.
34. Cooper JS, Zhang Q, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Saxman SB, *et al.* Long-term follow-up of the RTOG 9501/intergroup phase III trial: postoperative concurrent radiation therapy and chemotherapy in high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;84(5):1198-1205.
35. Lee N, Chan K, Bekelman JE, Zhung J, Mechalakos J, Narayana A, *et al.* Salvage re-irradiation for recurrent head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;68(3):731-40.
36. Curran WJ Jr, Paulus R, Langer CJ, Komaki R, Lee JS, Hauser S, *et al.* Sequential vs. concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: randomized phase III trial RTOG 9410. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(19):1452-60.
37. Chao HH, Berman AT, Simone CB 2nd, Ciunci C, Gabriel P, Lin H, *et al.* Multi-institutional prospective study of reirradiation with proton beam radiotherapy for locoregionally recurrent non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2017;12(2):281-92.
38. Maddalo M, D'Angelo E, Fiorica F, Argenone A, Scricciolo M, Cozzi S, Re-irradiation Study Group of the Italian Association of Radiation Oncology *et al.* Thoracic re-irradiation with 3D-conformal or more advanced techniques: A systematic review of treatment safety by the re-irradiation study group of the Italian Association of Radiation and Oncology AIRO. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2021;167:10.1016/j.critrevonc.2021.103500
39. Hunter B, Crockett C, Faivre-Finn C, Hiley C, Salem A. Re-irradiation of recurrent non-small cell lung cancer. *Semin Radiat Oncol.* 2021;31(2):124-32.
40. Brock KK, Mutic S, McNutt TR, Li H, Kessler ML. Use of image registration and fusion algorithms and techniques in radiotherapy: Report of the AAPM radiation therapy committee Task Group No. 132. *Med Phys.* 2017;44(7):e43-e76. doi: 10.1002/mp.12256.
41. Schwarz M, Cattaneo GM, Marrazzo L. Geometrical and dosimetrical uncertainties in hypofractionated radiotherapy of the lung: A review. *Phys Med.* 2017;36:126-39. doi:10.1016/j.ejmp.2017.02.011.

42. PWJ Voet, Automation of Contouring and Planning in Radiotherapy. Smart Printing Solutions, Gouda. Rotterdam 2014: Volume unico 137 pp
43. Caravatta L, Macchia G, Mattiucci GC, Sainato A, Cernusco NL, Mantello G, *et al.* Inter-observer variability of clinical target volume delineation in radiotherapy treatment of pancreatic cancer: a multi-institutional contouring experience. *Radiat Oncol* 2014;9:198. doi: 10.1186/1748-717X-9-198.
44. Vinod SK, Min M, Jameson MG, Holloway LC. A review of interventions to reduce inter-observer variability in volume delineation in radiation oncology. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2016;60(3):393-406.
45. Sims R, Isambert A, Gregoire V, Bidault F, Fresco L *et al.* A pre-clinical assessment of an atlas-based automatic segmentation tool for the head and neck. *Radioth Oncol*. 2009;93:474-8
46. Commowick O, Gregoire V, Malandain G. Atlas-based delineation of lymph node levels in head and neck computed tomography images. *Radiother Oncol*. 2008;87(2):281-9.
47. Cardenas CE, Yang J, Anderson BM, Court LE, Brock KB. Advances in auto-segmentation. *Semin Radiat Oncol*. 2019;29(3):185-197. doi: 10.1016/j.semradonc.2019.02.001.
48. Harrison K, Pullen H, Welsh C, Oktay O, Alvarez-Valle J, Jena R. Machine learning for auto-segmentation in radiotherapy planning. *Clin Oncol. (R Coll Radiol)*. 2022;34(2):74-88.
49. Cha E, Elguindi S, Onochie I, Gorovets D, Deasy JO, Zelefsky M, Gillespie EF. Clinical implementation of deep learning contour autosegmentation for prostate radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2021;159:1-7.
50. Wang H, Peng H, Chang Y, Liang D. A survey of GPU-based acceleration techniques in MRI reconstructions. *Quant Imaging Med Surg*. 2018;8(2):196-208. doi: 10.21037/qims.2018.03.07
51. Ezzell GA, Galvin JM, Low D, Palta JR, Rosen I, Sharpe MB, Xia P, Xiao Y, Xing L, Yu CX; IMRT Subcommittee, AAPM Radiation Therapy Committee. Guidance document on delivery, treatment, planning and clinical implementation of IMRT: report of the IMRT Subcommittee of the AAPM Radiation Therapy Committee. *Med Phys*. 2003;30(8):2089-115.
52. ICRU. International Commission on Units and Measurements. Prescribing, recording and reporting photon beam therapy (Supplement to ICRU Report 50). ICRU Report 62. Bruxelles, Belgium 1999.
53. Seuntjens J, Lartigau EF, Cora S, Ding GX, Goetsch S *et al.* ICRU Report 91. Prescribing, recording, and reporting of stereotactic treatments with small photon beams. *J. ICRU*. 2014;14(2):1-160.
54. Djajaputra D, WU Q. On relating the generalized equivalent uniform dose formalism to the linear-quadratic model. *Med Phys*. 2006;33(12):4481-9.
55. Thieke C, Bortfeld T, Niemierko A, Nill S. From physical dose constraints to equivalent uniform dose constraints in inverse radiotherapy planning. *Med Phys*. 2003;30(9):2559-60.
56. AAPM. *Report of the Task Group n. 65 of the Radiation Therapy Committee of the American Association of Physicist in Medicine Tissue inhomogeneity corrections for megavoltage photon beams*. College Park, MD: American Association of Physicists in Medicine Publishing; 2004. (AAPM Report n. 85).
57. Olch AJ, Gerig L, Li H, Mihaylov I, Morgan A. Dosimetric effects caused by couch tops and immobilization devices: report of AAPM Task Group 176. *Med Phys*. 2014;41(6):061501.
58. Hussein M, Heijmen BJM, Verellen D, Nisbet A. Automation in intensity modulated radiotherapy treatment planning-a review of recent innovations. *Br J Radiol* 2018; 91(1092):20180270.
59. Teichert K, Süß P, Serna JI, Monz M, Küfer KH, Thieke C. Comparative analysis of Pareto surfaces in multi-criteria IMRT planning. *Phys Med Biol*. 2011;56:3669-84.
60. Monz M, Küfer KH, Bortfeld TR, Thieke C. Pareto navigation - Algorithmic foundation of interactive multi-criteria IMRT planning. *Phys Med Biol*. 2008;53:985-98.

61. Gintz D, Latifi K, Caudell J, Nelms B, Zhang G, Moros E, *et al.* Initial evaluation of automated treatment planning software. *J Appl Clin Med Phys.* 2016;17:331-46.
62. Xhaferllari I, Wong E, Bzdusek K, Lock M, Chen JZ. Automated IMRT planning with regional optimization using planning scripts. *J Appl Clin Med Phys.* 2013;14:176-91.
63. Marrazzo L, Meattini I, Arilli C, Calusi S, Casati M, Talamonti C, Livi L, Pallotta S. Auto-planning for VMAT accelerated partial breast irradiation. *Radiother Oncol.* 2019;132:85-92.
64. Marrazzo L, Arilli C, Pellegrini R, Bonomo P, Calusi S, Talamonti C *et al.* Automated planning through robust templates and multicriterial optimization for lung VMAT SBRT of lung lesions. *J Appl Clin Med Phys.* 2020;21(6):114-20.
65. Heijmen B, Voet P, Fransen D, Penninkhof J, Milder M, Akhlat H, *et al.* Fully automated, multi-criterial planning for Volumetric Modulated Arc Therapy - An international multi-center validation for prostate cancer. *Radiother Oncol.* 2018;128(2):343-8.
66. Cilla S, Ianiro A, Romano C, Deodato F, Macchia G, Buwenge M, *et al.* Template-based automation of treatment planning in advanced radiotherapy: a comprehensive dosimetric and clinical evaluation. *Sci Rep.* 2020;10(1):423.doi: 10.1038/s41598-019-56966-y.
67. Ge Y, Wu QJ. Knowledge-based planning for intensity-modulated radiation therapy: A review of data-driven approaches. *Med Phys.* 2019;46:2760-75.
68. Cagni E, Botti A, Wang Y, Iori M, Petit SF, Heijmen BJM. Pareto-optimal plans as ground truth for validation of a commercial system for knowledge-based DVH-prediction. *Phys Med.* 2018;55:98-106.
69. Tudda A, Castriconi R, Benecchi G, Cagni E, Cicchetti A, Dusi F, *et al.* Knowledge-based multi-institution plan prediction of whole breast irradiation with tangential fields. *Radiother Oncol.* 2022;175:10-16.
70. Castriconi R, Esposito PG, Tudda A, Mangili P, Broggi S, Fodor A *et al.* replacing manual planning of whole breast irradiation with knowledge-based automatic optimization by virtual tangential-fields arc therapy. *Front Oncol.* 2021;11:712423.
71. Castriconi R, Cattaneo GM, Mangili P, Esposito P, Broggi S, Cozzarini C, *et al.* Clinical implementation of knowledge-based automatic plan optimization for helical tomotherapy. *Pract Radiat Oncol.* 2021;11(2):e236-e44.
72. AAPM. American association of Physicist in Medicine. Ford e, Conroy L, Dong L, de Los Santos LF, Greener A, Gwe-Ya Kim G *et al.* Strategies for effective physics plan and chart review in radiation therapy: Report of AAPM Task Group 275. *Med Phys* 2020;47(6) e236-72.
73. Italia. Decreto Legislativo 101 del 31 luglio 2020. Attuazione della Direttiva 2013/59/Euratom, che stabilisce norme fondamentali di sicurezza relative alla protezione contro i pericoli derivanti dall'esposizione alle radiazioni ionizzanti, e che abroga le direttive 89/618/Euratom, 90/641/Euratom, 96/29/Euratom, 97/43/Euratom e 2003/122/Euratom e riordino della normativa di settore in attuazione dell'articolo 20, comma 1, lettera a), della legge 117 del 4 ottobre 2019. *Gazzetta Ufficiale* n. 201 del 12 agosto 2020 - Supplemento ordinario 29.
74. Simpson DR, Lawson JD, Nath SK, Rose BS, Mundt AJ, Mell LK. A survey of image-guided radiation therapy use in the United States. *Cancer.* 2010;116(16):3953-60
75. Sonke JJ, Lebesque J, van Herk M. Variability of four-dimensional computed tomography patient models. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;70(2):590-8.
76. Polat B, Wilbert J, Baier K, Flentje M, Guckenberger M. Nonrigid patient set-up errors in the head-and-neck region. *Strahlenther Onkol.* 2007;183(9):506-11.
77. Freisleder P, Batista V, Öllers M, Buschmann M, Steiner E, Kügele M *et al.* ESTRO-ACROP guideline on surface guided radiation therapy. *Radiother Oncol.* 2022;173:188-196.

78. Van Herk M. Different styles of image-guided radiotherapy. *Semin Radiat Oncol.* 2007;17(4):258-67.
79. Chang JY, Dong L, Liu K, Starkschall G, Balter P, Mohan R, *et al.* Image-guided radiation therapy for non small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2008;3(2):177-86.
80. Thorson T, Prosser T. X-ray volume imaging in image-guided radiotherapy. *Med Dosim.* 2006;31(2):126-33.
81. Herman MG. Clinical use of electronic portal imaging. *Semin Radiat Oncol.* 2005;15(3):157-67.
82. de Boer HC, Heijmen BJ. A protocol for the reduction of systematic patient setup errors with minimal portal imaging workload. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001 Aug 1;50(5):1350-65. doi: 10.1016/s0360-3016(01)01624-8.
83. Luh JY, Albuquerque KV, Cheng C, Ermoian RP, Nabavizadeh N, Parsai H. ACR-ASTRO Practice Parameter for Image-guided Radiation Therapy (IGRT). *Am J Clin Oncol.* 2020;43(7):459-468.
84. Mijnheer B, Beddar S, Izewska J, Reft C. In vivo dosimetry in external beam radiotherapy. *Med Phys.* 2013;40(7):070903. doi: 10.1118/1.4811216.
85. Olaciregui-Ruiz I, Beddar S, Greer P, Jornet N, McCurdy B, Paiva-Fonseca G *et al.* vivo dosimetry in external beam photon radiotherapy: Requirements and future directions for research, development, and clinical practice. *Phys. Imaging Radiat Oncol.* 2020;15:108-16.
86. Esposito M, Villaggi E, Bresciani S, Cilla S, Falco MD, Garibaldi C, *et al.* Estimating dose delivery accuracy in stereotactic body radiation therapy: A review of *in-vivo* measurement methods. *Radiother Oncol.* 2020;149:158-67.
87. van Elmpt W, McDermott L, Nijsten S, Wendling M, Lambin P, Mijnheer B. A literature review of electronic portal imaging for radiotherapy dosimetry. *Radiother Oncol.* 2008;88:289-309.
88. Mans A, Remeijer P, Olaciregui-Ruiz I, Wendling M, Sonke JJ, Mijnheer B, van Herk M, Stroom J, 3D dosimetric verification of volumetric-modulated arc therapy by portal dosimetry. *Radiother Oncol.* 2010;94:181-7.
89. Islam MK, Norrlinger BD, JSmale JR, R.K. Heaton, D. Galbraith, C. Fan, *et al.* An integral quality monitoring system for real-time verification of intensity modulated radiation therapy. *Med Phys.* 2009;36(12):5420-28.
90. Poppe B, Looe HK, Chofor N, Rühmann A, Harder D, Willborn KC. Clinical performance of a transmission detector array for the permanent supervision of IMRT deliveries. *Radiother Oncol.* 2010;95(2):158-65
91. Giglioli FR, Gallio E, Franco P, Badellino S, Ricardi U, Fiandra C. Clinical evaluation of a transmission detector system and comparison with a homogeneous 3D phantom dosimeter. *Phys Med.* 2019;58:159-64.
92. Petrucci E, Radici L, Casanova Borca V, Ferrario S, Paolini M, Pasquino M, Delta4 Discover transmission detector: A comprehensive characterization for in-vivo VMAT monitoring. *Phys Med.* 2021;5:15-23.
93. Wong JHD, Fuduli I, Carolan M, Petasecca M, Lerch MLF, Perevertaylo VL, *et al.* Characterization of a novel two dimensional diode array the “magic plate” as a radiation detector for radiation therapy treatment. *Med Phys.* 2012;39(5):2544-58. 10.1118/1.3700234
94. Blue A, Bates R, Laing A, Maneuski D, O’Shea V, Clark VA, *et al.* Characterisation of Vanilla—A novel active pixel sensor for radiation detection. *Nucl Instrum Methods Phys Res.* 2007;581(1-2):287-90.
95. Goulet M, Gingras L, Beaulieu L. Real-time verification of multileaf collimator-driven radiotherapy using a novel optical attenuation-based fluence monitor. *Med Phys.* 2011;38(3):1459-67.

96. Avgousti R, Antypasa C, Armpiliaa F, Simopouloub Z, Liakoulis P, Karaiskosc V, *et al.* Adaptive radiation therapy: When, how and what are the benefits that literature provides? *Cancer/Radiother.* 2022;26(4):622-36.
97. Castadot P, Lee JA, Geets X, Grégoire V. Adaptive radiotherapy of head and neck cancer. *Semin Radiat Oncol.* 2010;20:84–93. <http://dx.doi.org/10.1016/j.semradonc.2009.11.00>.
98. Castelli J, Simon A, Rigaud B, Chajon E, Thariat J, BenezeryK, *et al.* Adaptive radiotherapy in head and neck cancer is required to avoid tumor underdose. *Acta Oncol.* 2018;57:1267-70. <http://dx.doi.org/10.1080/0284186x.2018.1468086>.
99. Brouwer CL, Steenbakkers RJHM, Langendijk JA, Sijtsema NM. Identifying patients who may benefit from Adaptive radiotherapy: does the literature on anatomic and dosimetric changes in head and neck organs at risk during radiotherapy provide information to help? *Radiother Oncol.* 2015;115:285–94. <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2015.05.018>.
100. Height R, Khoo V, Lawford C, Cox J, Joon DL, Rolfo A, *et al.* The dosimetric consequences of anatomic changes in head and neck radiotherapy patients. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2010;54:497–504. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1754-9485.2010.02209.x>.
101. Barker JL, Garden AS, Ang KK, O’Daniel JC, Wang H, Court LE, *et al.* Quantification of volumetric and geometric changes occurring during fractionated radiotherapy for head-and-neck cancer using an integrated CT/linear accelerator system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;59:960-70. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2003.12.024>.
102. Duma MN, Kampfer S, Schuster T, Winkler C, Geinitz H. Adaptive radiotherapy for soft tissue changes during helical tomotherapy for head and neck cancer. *Strahlenther Onkol.* 2012;188:243-7. <http://dx.doi.org/10.1007/s00066-011-0041-8>.
103. Jensen AD, Nill S, Huber PE, Bendl R, Debus J, Mütner MW. A clinical concept for interfractional Adaptive radiation therapy in the treatment of head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82:590–6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.10.072>.
104. Wu H, Chen X, Yang X, Tao Y, Xia Y, Deng X, *et al.* Early prediction of acute xerostomia during radiation therapy for head and neck cancer based on texture analysis of daily CT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018;102:1308–18. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2018.04.059>.
105. Schaake W, van der Schaaf A, van Dijk LV, van den Bergh ACM, Langendijk JA, Hurst R. Development of a prediction model for late urinary incontinence, hematuria, pain and voiding frequency among irradiated prostate cancer patients. *PLoS ONE.* 2018;13:e0197757.
106. Møller DS, Khalil AA, Knap MM, Hoffmann L. Adaptive radiotherapy of lung cancer patients with pleural effusion or atelectasis. *Radiother Oncol* 2014;110:517-22.
107. Knap MM, Hoffmann L, Nordmark M, Vestergaard A. Daily cone-beam computed tomography used to determine tumour shrinkage and localisation in lung cancer patients. *Acta Oncol* 2010;49:1077-84.
108. Kwint M, Conijn S, Schaake E, Kneijens J, Rossi M, Remeijer P, *et al.* Intra thoracic anatomical changes in lung cancer patients during the course of radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2014;113:392-7.
109. Siker ML, Tome WA, Mehta MP. Tumor volume changes on serial imaging with megavoltage CT for non-small-cell lung cancer during intensity-modulated radiotherapy: How reliable, consistent, and meaningful is the effect? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;66:135-41.
110. Murr M, Brock KK, Fusella M, Hardcastle N, Hussein M, Jameson MG, Wahlstedt I, Yuen J, McClelland JR, Vasquez Osorio E. Applicability and usage of dose mapping/accumulation in radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2023;182:109527
111. Giacometti V, Hounsell AR, McGarry CK. A review of dose calculation approaches with cone beam CT in photon and proton therapy. *Phys Med.* 2020;76:243-76.

112. Fusella M, Giglioli FR, Fiandra C, Ragona R, Evaluation of dose recalculation vs. dose deformation in a commercial platform for deformable image registration with a computational phantom. *Med Dosim.* 2018;43,(1):82-90.
113. Brock KK, Mutic S, McNutt TR, Li H, Kessler ML. Use of image registration and fusion algorithms and techniques in radiotherapy: Report of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 132. *Med Phys.* 2017;44(7):e43-e76.

## 2. STANDARD DI SICUREZZA E QUALITÀ

### 2.1 Introduzione

Nel panorama radioterapico l'IMRT, nelle sue diverse declinazioni, è la tecnica di RT più diffusa a livello sia nazionale che internazionale; attualmente tutte le apparecchiature più moderne per il trattamento radioterapico hanno intrinsecamente la capacità di erogare trattamenti ad intensità modulata, tuttavia, nonostante l'ampia diffusione e l'esperienza ormai consolidata nella sua applicazione, l'IMRT rimane a tutt'oggi, in virtù delle sue caratteristiche (alti gradienti spaziali interni al campo, prossimità agli organi critici, disponibilità di tecnologia avanzata e a elevata automazione, ecc.), una tecnica altamente complessa che richiede l'applicazione di un robusto programma di AQ, indirizzato a tutto il processo IMRT, capace di garantire accuratezza e sicurezza del trattamento.

In questo capitolo sono quindi affrontati/discussi gli aspetti volti a garantire la sicurezza dei pazienti sottoposti a trattamento a intensità modulata che al momento sembrano più rilevanti. Sono quindi fornite indicazioni per la definizione dei protocolli per le prove di accettazione e per i test periodici di funzionamento, accompagnati dalle corrispondenti tolleranze, per tutte le apparecchiature e le strumentazioni coinvolte nelle varie fasi del processo, con riferimento alla letteratura più recente e sulla quale esiste un generale consenso.

L'attenzione è anche rivolta al processo di AQ del paziente: sono quindi analizzate le modalità di verifiche dei piani di trattamento e i relativi criteri di accettabilità, suggerendo l'utilizzo anche di nuovi approcci al fine di rendere più sostenibile il processo di verifica paziente specifico, come già indicato anche nel *Rapporto ISTISAN 08/12* (1).

Sono inoltre fornite indicazioni per la necessaria implementazione di metodi di *risk management*, come strumenti per l'identificazione di eventuali carenze nel sistema che possono concorrere all'accadimento di un evento avverso e per l'analisi di rischio.

Infine, i requisiti organizzativi in termini di attrezzature per l'esecuzione dei trattamenti a intensità modulata sono delineati e sono formulate indicazioni per definire i livelli minimi adeguati di personale e il relativo percorso formativo. Sono anche suggeriti indicatori specifici in grado di valutare e monitorare l'efficienza, l'efficacia, la qualità e la sicurezza complessiva del processo IMRT.

### 2.2 *Commissioning* e controlli di qualità dell'apparecchiatura

Le procedure di *commissioning* propedeutiche all'avvio clinico dell'apparecchiatura per l'esecuzione del trattamento radioterapico IMRT riguardanti i diversi aspetti di simulazione, pianificazione, verifica e *delivery* del trattamento sono descritte in questo paragrafo. La successiva definizione dei protocolli per le prove di corretto funzionamento a intervalli regolari, comprensivi di periodicità e tolleranze, per tutte le apparecchiature e le strumentazioni coinvolte nelle varie fasi del processo, è altresì indicata. Tali tolleranze sono da ritenersi valide anche per l'esecuzione delle prove di corretto funzionamento dopo ogni intervento rilevante di manutenzione richieste dall'art.163 c3 del DL.vo 101/2020 (2). Infine, è raccomandato l'*audit* dosimetrico come strumento efficace per validare l'appropriatezza delle procedure di misura della dose adottate con l'obiettivo di un miglioramento continuo della qualità delle prestazioni (3).

## 2.2.1 Simulazione (CT, MRI, PET/CT, PET/MRI)

### 2.2.1.1 Simulatori CT

Le prova di accettazione e quelle periodiche di corretto funzionamento dei simulatori CT devono essere volte a valutare la qualità dell'immagine e la dose assorbita dal paziente attraverso le misure dei parametri generalmente utilizzati per le CT diagnostiche quali rumore, numero CT medio, linearità, uniformità, risoluzione spaziale, spessore dello strato, risoluzione a basso contrasto. Inoltre, è necessario verificare, sia in fase di accettazione che periodicamente, l'allineamento dei laser esterni e la distanza tra i laser esterni e i laser del *gantry* attraverso fantocci dedicati, con periodicità dei controlli e tolleranze dei parametri di misura analoghi a quelli utilizzati sulle apparecchiature per terapia (4).

Dal momento che le immagini CT sono utilizzate dal TPS per la pianificazione del trattamento radioterapico, è necessario convertire il numero CT in densità elettronica attraverso una opportuna curva di calibrazione determinata in fase di accettazione dell'apparecchiatura, soggetta a verifiche di costanza e rivalutata a ogni modifica significativa effettuata sull'apparecchiatura stessa, ad esempio in occasione di importanti interventi di manutenzione o riparazione. Per questa valutazione sono disponibili in commercio oggetti test specifici (*Electron Density CT Phantom*) che dispongono di numerosi dettagli. Tale relazione tra numero CT e densità elettronica è approssimativamente lineare, anche se in corrispondenza dei valori alti del numero CT presenta una deviazione a causa del contributo elevato dell'effetto fotoelettrico all'attenuazione rispetto all'effetto Compton (4).

I requisiti di garanzia della qualità, con relative frequenze e tolleranze, sono disponibili nelle tabelle II e III del documento "Quality assurance for computed-tomography simulators and the computed tomography simulation process: Report 83 of the AAPM Task Group n° 66" (5), riportate nell'Appendice A del presente documento.

La simulazione 4DCT è ormai divenuta una procedura essenziale per i tumori che presentano un movimento indotto dalla respirazione. Questa tecnica consente di creare più set di dati di immagini anatomiche 3D che caratterizzano l'anatomia del paziente nelle varie fasi del ciclo respiratorio e può essere realizzata utilizzando strategie prospettiche e retrospettive (6). Le strategie prospettiche si traducono tutte nella creazione di un unico set di immagini, corrispondente a una fase respiratoria (apnea volontaria o assistita o acquisizione *gated* con la singola fase respiratoria). Per le strategie retrospettive, il paziente respira liberamente e il risultato di tale procedura di scansione consiste in una serie di set di immagini 3D che descrivono l'anatomia del paziente nelle varie fasi respiratorie. La scansione può essere eseguita in modalità cine o elicoidale. Nella scansione retrospettiva, ogni proiezione di immagini è contrassegnata dal tempo e associata a una fase respiratoria. I set di immagini 3D corrispondenti ai vari stadi respiratori vengono quindi ricostruiti combinando insieme solo i dati di proiezione che corrispondono a quello stadio respiratorio, con il *binning* eseguito per fase o ampiezza.

Il protocollo di garanzia della qualità del sistema 4D deve essere parte integrante del AQ CT e deve valutare la capacità del sistema di scansione di creare set di immagini digitali 3D accurati di un oggetto in movimento, mediante ricostruzioni basate sia sulla fase che sull'ampiezza, per modelli respiratori regolari e irregolari. Dal momento che il sistema 4D si basa su un segnale respiratorio che è correlato con i dati di proiezione acquisiti, l'accuratezza del trasferimento del *pattern* respiratorio alla *workstation* che lo utilizza per la ricostruzione dell'immagine è essenziale per la qualità del processo.

Per il processo di AQ devono essere disponibili un sistema di *gating* respiratorio e un fantoccio, possibilmente di forma antropomorfa e contenente un oggetto target, in grado di simulare l'atto respiratorio e il movimento 3D del target ad esso associato. Le prestazioni del

sistema sono valutate confrontando la ricostruzione 4DCT del target con quello reale e le caratteristiche di movimento.

Il processo di *commissioning* 4DCT è articolato in due parti:

- AQ dell'accuratezza del trasferimento dei dati di movimento tra il sistema di rilevamento del movimento e CT;
- AQ dell'accuratezza delle caratteristiche geometriche e dinamiche dell'*imaging* bersaglio (preservazione del volume e della forma e l'ampiezza del movimento del centro di massa).

La Tabella 1 (è mutuata da (7) riporta l'attività di AQ per sistemi 4DCT per modelli respiratori regolari e irregolari.

**Tabella 1. Controlli di qualità per 4DCT – modificato da (7)**

Attività di AQ	Respirazione regolare	Respirazione irregolare
1. Trasferimento della curva/modello del movimento respiratorio dal sistema di rilevamento del movimento alla CT	Confronto della curva/modello di respirazione. Verifica attraverso sovrapposizione dei modelli di respirazione in scala dal dispositivo di rilevamento e il segnale registrato dal software presente sulla CT	Verifica di frequenza/ampiezza del respiro. Conferma tramite lettura alla consolle CT
2. Accuratezza del volume target	Confronto del volume target nominale con la struttura target sagomata su ciascun set di immagini	Confronto dell'ITV (derivato teoricamente) con l'ITV derivato utilizzando il 4DCT
3. Accuratezza della forma del target	Misura dello spostamento nelle fette più estreme in cui è presente il target e verifica che corrispondano all'ampiezza di movimento pre-impostata. Misura dell'ITV lungo la direzione del movimento e verifica che corrisponda all'ITV derivato teoricamente	Misura dell'ITV lungo la direzione del movimento e verifica che corrisponda alla dimensione ITV derivata teoricamente
4. Ampiezza del movimento del target	Misura dell'ampiezza del centro di massa del movimento del target sull'intero set di immagini 4DCT (0% corrisponde alla fase di inspirazione, 50% corrisponde alla fase di espirazione)	Misura dell'ampiezza del centro di massa del movimento del target sull'intero set di immagini 4DCT (0% corrisponde alla fase di inspirazione, ma l'espirazione varia da ciclo a ciclo)

AQ Assicurazione di Qualità; ITV volume bersaglio interno; CT tomografia computerizzata

Le tolleranze devono essere basate sullo spessore della fetta di ricostruzione: le distanze misurate devono essere valutate per confronto con i rispettivi valori teorici con una tolleranza di  $\pm 0,5 d$ , dove  $d$  è lo spessore della fetta ricostruita, mentre per i volumi ricostruiti, le tolleranze sono definite dai volumi calcolati considerando per ciascuna delle dimensioni lineari la stessa tolleranza di  $\pm 0,5 d$  (7).

### 2.2.1.2 Simulatori MRI

Riguardo all'utilizzo di immagini MR in radioterapia, il flusso di lavoro attualmente più condiviso prevede la definizione di target e OAR su MRI seguita da un trasferimento di contorni su CT tramite registrazione delle immagini. Questo comporta l'introduzione di incertezze geometriche spesso dovute all'assenza di dispositivi di immobilizzazione durante la simulazione MRI. Per far fronte a queste limitazioni, sono state introdotte piattaforme di simulazione MRI dedicate alla radioterapia con l'obiettivo generale di migliorare l'accuratezza della fase di contornazione dei volumi di interesse. I simulatori MRI sono dotati di laser di allineamento e lettino piatto. Specifiche

considerazioni devono essere fatte circa le dimensioni dell'apertura del *gantry*, la configurazione e l'intensità del campo magnetico. Riguardo alle procedure di CQ, oltre ai requisiti di sicurezza e di qualità validi per scanner MRI, devono essere definite attività e tolleranze specifiche per l'uso in radioterapia delle immagini MRI, per garantire elevata accuratezza spaziale, integrità delle immagini e ripetibilità degli esami. Nel rapporto dell'AAPM Task Group 298 (8) sono descritti i test relativi alla messa in servizio, i test annuali e i CQ post-modifiche software e hardware. L'appendice B (8) dello stesso report delinea un programma AQ mensile completo, comprensivo di tolleranze suggerite, per un tempo totale stimato di circa un'ora (8, 9).

### **2.2.1.3 Simulatori PET/CT**

I simulatori PET/CT sono sistemi dotati di laser di allineamento e di lettino piatto indicizzato per consentire l'uso di dispositivi di posizionamento e immobilizzazione. Per l'assicurazione di qualità, CQ specifici si aggiungono alle prove raccomandate per simulatori CT. Recentemente, EFOMP ha proposto un protocollo di CQ per sistemi PET/CT e PET/MRI affinché funzionino in condizioni ottimali, con conseguenti migliori prestazioni per le attività cliniche di routine (10).

Riguardo ai simulatori PET/CT, si evidenzia che la procedura CQ giornaliera è divenuta quasi automatica, garantendo un alto livello di riproducibilità e, in generale, evitando errori nell'acquisizione della sorgente e/o nell'elaborazione dell'immagine (11). La procedura è finalizzata alla valutazione della corretta risposta e della stabilità dei rivelatori. Ogni produttore ha il proprio protocollo di test che deve essere eseguito prima dell'uso clinico. CQ periodici sono costituiti dalle verifiche della qualità di visualizzazione delle immagini e dalle verifiche meccaniche e di sicurezza (12-14). Inoltre, è necessario verificare l'accuratezza della registrazione di immagini CT e PET e a questo scopo si utilizzano generalmente fantocci contenenti una distribuzione tridimensionale nota di oggetti, visibile sia in CT che in PET [13]. Test rigorosi sono previsti per la verifica dell'allineamento PET/CT, che includono la valutazione della flessione del lettino sotto carico (15).

### **2.2.1.4 Sistemi PET/MRI**

I CQ proposti per la componente MRI sono volti principalmente a testare i parametri che possono influenzare le immagini PET attraverso la correzione dell'attenuazione, piuttosto che fornire un programma completo di garanzia della qualità dell'immagine. In quest'ottica, l'uniformità e la costanza del rapporto segnale/rumore rispetto al valore di base dovrebbe essere verificata mediante test eseguito con un fantoccio omogeneo sulle sequenze MR clinica maggiormente utilizzate per la correzione dell'attenuazione. Inoltre, deve essere progettato un test del processo di correzione dell'attenuazione basato su MR utilizzato in PET/MR, come suggerito dal recente protocollo EFOMP (15).

L'elenco completo dei test inclusi nel protocollo EFOMP CQ su PET/CT e PET/MRI è riportato nella Tabella 1 dello stesso protocollo (15).

## **2.2.2 Sistemi di trattamento**

La fase di *commissioning* di un'apparecchiatura riveste un'importanza fondamentale per il suo utilizzo clinico. Prevede la caratterizzazione dosimetrica dei fasci di trattamento disponibili sull'apparecchiatura e segue la fase di accettazione e di collaudo condotta secondo protocolli specifici della casa madre, eventualmente completati da test richiesti dall'utente. Lo specialista in fisica medica è responsabile della scelta della strumentazione, come da art 160 del DL.vo 101/2020, nonché della misura della dose durante le prove di accettazione e di funzionamento dell'apparecchiatura, ai fini del collaudo tecnico e della messa in servizio della stessa e dopo ogni

rilevante intervento manutentivo (2). Nella fase di *commissioning*, l'implementazione di tecniche a modulazione di intensità su acceleratore lineare (LINAC) richiede, ad esempio, la misura di un *set* completo di dati dosimetrici composto da PDD e profili trasversi *inplane* e *crossplane* a profondità variabili tra la profondità del massimo e almeno 30 cm, fattori di campo (*field output factors*) e calibrazione assoluta in condizioni di riferimento. La misura di questi dati deve essere effettuata per un insieme di campi di trattamento di dimensioni variabili almeno da 1cm x 1cm alle massime disponibili. Un grande vantaggio per la successiva implementazione dei dati nel TPS è costituito dalla possibilità di utilizzare un singolo rivelatore (es. rivelatore a diamante) per effettuare la misura delle distribuzioni di dose lungo l'asse del fascio e in direzione trasversa (16). Alcune raccomandazioni per l'acquisizione dei dati dosimetrici di *commissioning* riguardano: la verifica dell'etichettatura e dell'accuratezza della posizione del sistema di scansione prima di iniziare le misure, l'impostazione di velocità, ritardo e tempo di acquisizione ottimali per il sistema di scansione e la regolazione del passo di scansione adeguato al gradiente di dose presente sul rivelatore, l'esecuzione della scansione dalla profondità più profonda alla superficie durante la scansione per PDD (17).

L'utilizzo di tecniche IMRT prevede la realizzazione di aperture del campo di forma variabile e di piccole dimensioni, tali da non permettere di soddisfare le condizioni di equilibrio elettronico laterale durante la misura della dose o addirittura consentire la parziale occlusione della sorgente primaria del fascio. La dosimetria dei piccoli campi presenta differenti problematiche che interessano in misura più o meno consistente tutti i tipi di rivelatori. Il rapporto dell'AAPM Task Group 155 (18) suggerisce la scelta di rivelatori con diametro esterno inferiore alla metà della dimensione del campo per fornire dati accurati e raccomanda di effettuare un attento confronto utilizzando almeno due tipi di rivelatori adatti ai piccoli campi. L'applicazione di fattori correttivi dipendenti dal tipo di dosimetro e dalla qualità e dimensioni del fascio è indicata non solo per la misura dei fattori di campo, ma in alcuni casi anche per le PDD e per profili trasversi (18). In particolare, la misura dei fattori di campo deve essere sempre accompagnata da una misura dei profili trasversi per valutare la dimensione effettiva del campo e applicare fattori di correzione per la corrispondente dimensione (19).

Inoltre, come ben descritto nel *Rapporto ISTISAN 08/12* (1), il ruolo strategico giocato dal MLC nella realizzazione di tecniche IMRT richiede la precisa valutazione dei parametri *inter- and intraleaf leakage*, penombra, effetto *tongue and groove*, oltre ad una accurata modalità di calibrazione delle lamelle e alla valutazione della velocità di movimento delle lamelle e della sua stabilità (1, 20).

Recentemente, i processi di produzione per gli acceleratori lineari sono notevolmente maturati, rendendo possibile da parte dei fornitori un processo di standardizzare delle macchine. Possono così essere forniti *golden data* che contengono la maggior parte dei dati dei fasci richiesti dal TPS o l'intero *data set*, se il TPS è dello stesso fornitore dell'apparecchiatura. Poiché non è certo che le procedure di fabbricazione assicurino un livello di riproducibilità accettabile per l'uso clinico (17) per ogni acceleratore lineare e dato che le fasi di installazione e accettazione possono portare a delle modifiche, si suggerisce di misurare tutti i dati richiesti, con particolare riguardo alla dosimetria dei piccoli campi dove le differenze possono essere maggiori. La verifica di un solo sottoinsieme selezionato di dati può infatti non essere sufficiente ad individuare eventuali problematiche o difetti specifici della singola apparecchiatura. Tuttavia, la disponibilità di *golden data* è un'ottima fonte di garanzia della qualità per verificare che le misure del singolo centro siano in buon accordo con quelle di altre istituzioni. Un esempio tipico è l'unità di Tomoterapia elicoidale; all'interno del TPS sono già presenti i *golden data* relativi ai parametri del fascio per le tre larghezze di campo clinicamente utilizzabili. Durante la fase di *commissioning*, compito dello specialista in fisica medica è comunque la verifica della corrispondenza tra i dati del fascio misurati e quelli calcolati e la misura delle caratteristiche specifiche del MLC (20).

Altra possibilità messa a disposizione degli utenti è quella di adattare, al momento dell'installazione, i parametri della macchina a quelli di una macchina già presente nello stesso centro di radioterapia, rendendo le due apparecchiature gemelle. In questo caso, per il confronto delle distribuzioni di dose realizzate dai due LINAC si applicano stretti valori di tolleranza (tipicamente entro  $\pm 1\%$ ), al fine di consentire ai pazienti l'interscambiabilità delle apparecchiature (17).

Il programma di AQ per le macchine di *delivery* deve essere volto a garantire che le caratteristiche della macchina non si discostino dai valori di base acquisiti al momento dell'accettazione e della messa in servizio. A tale scopo devono essere definiti dei valori di tolleranza e di intervento, oltre alla periodicità, che devono essere specifici per la tecnica di trattamento.

Nelle Tabelle 2-4 è riportato un esempio per le tecniche IMRT erogate con acceleratore lineare modificato da AAPM 142 (21).

**Tabella 2. LINAC - controlli giornalieri: procedure e tolleranze – modificato da AAPM TG 142 (21)**

Procedura/controllo	Tolleranza/condizione di conformità
Dosimetria	
Costanza dell'output (tutte le energie raggi-X)	3%
Mecc.anica	
Coincidenza laser-crocifilo	1,5 mm
Distanza ottica all'isocentro (SSD)	2 mm
Coincidenza campo luce -Indicatore digitale posizione del collimatore	2 mm
Sicurezza	
<i>Interlock</i> porta (fascio off)	Funzionante
Sicurezza porta chiusa	Funzionante
Monitor audio/video	Funzionante
Indicazione fascio on	Funzionante

**Tabella 3. LINAC - controlli mensili (per tutte le energie) – modificato da AAPM TG 142 (21)**

Procedura/controllo	Tolleranza/condizione di conformità
Dosimetria	
Costanza <i>output</i>	2%
Costanza <i>output</i> della camera monitor di <i>backup</i>	2%
Costanza <i>output</i> per piccole Unità Monitor – UM (<5)	2% rispetto al valore a regime
Costanza <i>dose rate</i>	2%
Costanza del profilo del fascio	1%
Costanza del profilo per piccole UM (<5)	2% rispetto al valore a regime
Mecc.anica	
Coincidenza campo luce/radiazione	1 mm/1% per lato
Indicatore digitale angolo collimatore/ <i>gantry</i>	1°
Indicatore digitale della posizione dei <i>jaws</i>	1 mm
Accuratezza crocifilo ( <i>cross-hair</i> )	1 mm
Indicatore digitale posizione lettino	2 mm/1°
Accuratezza localizzazione dei laser	1 mm
Sicurezza	
Test di <i>interlock</i> del laser <i>guard</i>	Funzionante
Collimatore MLC	
Accuratezza Posizionamento lamelle	1 mm
Velocità movimentazione lamelle	Velocità lamelle entro 0,5 cm/s
Posizionamento collimatore di backup (solo per LINAC Elekta)	2 mm

Tabella 4. LINAC - controlli annuali (per tutte le energie) – modificato da AAPM TG 142 (21)

Procedura/controllo	Tolleranza/condizione di conformità
<b>Dosimetria</b>	
Costanza flatness	1% dal riferimento
Costanza simmetria	1% dal riferimento
Calibrazione <i>output</i>	1% (assoluto)
Valutazione di <i>output factors</i>	2% per <4x4cm <sup>2</sup> ; 1% per 4x4cm <sup>2</sup>
Valutazione qualità del fascio (TPR <sub>20-10</sub> o PDD <sub>10</sub> )	1 % dal riferimento
Linearità delle camere <i>monitor</i> (UM)	5% <5UM; 2% ≥5UM
Costanza dell' <i>output</i> rispetto al <i>dose rate</i>	2 % dal riferimento
Costanza dell' <i>output</i> rispetto all'angolo del <i>gantry</i>	1 % dal riferimento
<b>Mecc.anica</b>	
Isocentro di rotazione del collimatore/ <i>gantry</i> /lettino	1 mm dal riferimento
<b>Coincidenza isocentro mecc.anico/radiante</b>	
Posizione lettino (tre direzioni)	2 mm dal riferimento
Posizione lettino (angolo)	1°
Massima escursione lettino	2 mm
<b>Collimatore MLC</b>	
Trasmissione MLC	0,5% da accettazione
Riproducibilità posizionamento lamelle	1 mm
<i>Spoke shot</i>	1mm (raggio)
Coincidenza campo luce - campo RX (per ogni energia)	2 mm per ciascun banco MLC

Tabella 5. Tomoterapia - controlli giornalieri – modificato da AAPM TG 148 (22)

Procedura/controllo	Tolleranza/condizione di conformità
<b>Dosimetria</b>	
Costanza dell' <i>output</i> (in condizione rotazionale o statica)	3%
<b>Mecc.anica</b>	
Coincidenza laser rossi e verdi (in fase di inizializzazione)	1,5 mm
Mecc.anica/ <i>Imaging</i>	2 mm
Coincidenza immagine/Coordinata laser	2 mm
Allineamento laser/Registrazione immagine	1 mm
<b>Sicurezza</b>	
<i>Interlock</i> porta (fascio <i>off</i> )	Funzionante
Sicurezza porta chiusa	Funzionante
Monitor audio/video	Funzionante
<i>Interlock</i> porta (fascio <i>off</i> )	Funzionante
Indicazione fascio <i>on</i>	Funzionante

Nelle Tabelle 5-8 viene riportato un esempio di programma di AQ per l'unità di Tomoterapia elicoidale (22, 23).

Tabella 6. Tomoterapia - controlli mensili – modificato da AAPM TG 148 (22)

Procedura/controllo	Tolleranza/condizione di conformità
<b>Dosimetria</b>	
Costanza <i>output</i> (condizione statica e rotazionale)	2%
Costanza <i>output</i> tra le camere <i>monitor</i>	2%
Costanza della qualità del fascio (PPD <sub>10</sub> o TMR <sup>20</sup> <sub>10</sub> )	1%
Costanza del profilo trasversale	1% (differenza media parte centrale)
Costanza del profilo longitudinale	1%
Corrispondenza tra dose calcolata e misurata piano IMRT	3%
Procedura di interruzione (accordo con procedura senza interruzione)	3%
<b>Mecc.anica/Allineamento</b>	
Allineamento assiale laser verde (distanza e <i>twist</i> )	1 mm/0,3°
Corretto movimento laser rossi	1 mm
Lettino. corrispondenza tra movimento e coordinata digitale	1mm
Lettino: livellamento	0,5°
Lettino: allineamento movimento longitudinale	1 mm
Lettino: effetto abbassamento	5 mm
<b>Imaging: MVCT</b>	
Distorsione geometrica	2 mm
Rumore/Uniformità/Contrasto	consistenza con accettazione
Risoluzione spaziale	1,6 mm (oggetto)
<b>MVCT (se usata per calcolo della dose)</b>	
Uniformità	25 HU
HU ( <i>plug</i> acqua)	entro HU 30 (dal valore di accettazione)
HU ( <i>plug</i> polmone/Osso)	entro HU 50 (dal valore di accettazione)

Tabella 7. Tomoterapia - controlli quadrimestrali – modificato da AAPM TG 148 (22)

Procedura/controllo	Tolleranza
<b>Sincronizzazione</b>	
Sincronizzazione angolo <i>gantry</i> /apertura MLC	1°
Sincronizzazione rotazione <i>gantry</i> /movimento lettino	1 mm su una distanza di 5 cm
Uniformità di velocità di movimentazione del lettino	2%
<b>MVCT: dose</b>	
Dose erogata con MVCT	consistenza con <i>baseline</i>

Tabella 8. Tomoterapia - controlli annuali – modificato da AAPM TG 148 (22)

Procedura/controllo	Tolleranza
<b>Dosimetria - Parametri del fascio</b>	
Qualità del fascio (per ciascuna larghezza di campo)	1% PPD <sub>10</sub> o TMR <sup>20</sup> <sub>10</sub>
Profili Trasversale (per ciascuna larghezza di campo)	1% differenza media nella parte centrale
Profili Longitudinali (per ciascuna larghezza di campo)	1% (FWHM)
Calibrazione dose assoluta	1%
Corrispondenza dose misurata /dose calcolata (piani IMRT)	< 3% (zona basso gradiente) 3%-3mm (zona alto gradiente)
<b>Mecc.anica/Allineamento</b>	
Allineamento sorgente/ asse y dei <i>jaw</i>	0,3 mm (a livello della sorgente)
Allineamento sorgente /asse x MLC	0,34 mm (a livello della sorgente)
Allineamento sorgente /Asse di rotazione del <i>gantry</i>	0,5 mm all'isocentro
Allineamento <i>y-jaw</i> / Asse di rotazione del <i>gantry</i>	0,5°
Allineamento <i>y-jaw</i> rispetto alla sorgente (centraggio campi di trattamento)	0,5 mm all'isocentro
Allineamento MLC /centro di rotazione	1,5 mm all'isocentro
Allineamento MLC/ piano del fascio	0,5°
<b>MVCT</b>	
Coincidenza coordinata laser/ <i>imaging</i> /trattamento	2 mm

## 2.2.3 Sistema di pianificazione

### 2.2.3.1 Sistema di pianificazione del trattamento

La fase di *commissioning* del sistema di pianificazione del trattamento include la modellizzazione e la verifica dei dati dosimetrici per tutti i fasci di trattamento disponibili. Anche i test di qualità e di convalida di routine richiesti a seguito di un aggiornamento software o hardware che interessano l'algoritmo della dose sono sottoinsiemi di questo lavoro.

La pianificazione del trattamento con tecniche a modulazione di intensità presuppone l'uso di algoritmi di calcolo della dose *model-based* con correzioni dell'eterogeneità 3D tra cui *convolution/superposition*, algoritmi analitici anisotropi e di tipo Monte Carlo. Prima di procedere con l'acquisizione delle misure di *commissioning*, lo specialista in fisica medica deve conoscere la configurazione e le caratteristiche del LINAC nonché i dettagli dei dati di *modelling* degli algoritmi di calcolo del TPS. Devono essere seguite le raccomandazioni del fornitore del TPS per l'insieme dei dati richiesti, integrando eventualmente con altre misure, se il profilo fornito è minimale (24).

I dati dosimetrici misurati possono presentare rumore statistico variabile a seconda del sistema di acquisizione. Prima di inserire i dati nel TPS potrebbe essere necessario eseguire alcune elaborazioni: sono generalmente disponibili routine di livellamento e filtraggio che aiutano a rimuovere il rumore ed estrarre i dati effettivi. Tuttavia, se è richiesta un'elaborazione significativa (es. centratura  $>1$  mm, *mirroring* per correggere l'asimmetria  $>1\%$ ), si raccomanda di considerare la ripetizione delle misure poiché un buon *set* di dati iniziali per il *commissioning* dovrebbe richiedere una elaborazione minima (17).

Il *beam fitting* degli algoritmi *model-based* si compone di due fasi separate: modellizzazione della testata per fornire la fluenza di energia in uscita dalla macchina di trattamento e modellizzazione della deposizione di dose in fantoccio o paziente. La distribuzione di fluenza del fascio di fotoni è data da una componente primaria, caratterizzata da una distribuzione gaussiana, e da una componente secondaria data dai fotoni diffusi dai sistemi di modifica del fascio. La dimensione e la forma della sorgente primaria, la geometria del collimatore e la trasmissione attraverso le lamelle del MLC sono i fenomeni più critici nella modellazione della fluenza per il successivo calcolo accurato della dose. La dimensione della sorgente viene spesso utilizzata come parametro di *fitting* durante il *commissioning* degli algoritmi, adattando i profili di dose calcolati per grandi campi a quelli misurati. Tuttavia, per piccoli campi, data la sensibilità dei fattori di *output* alle dimensioni della sorgente, devono essere utilizzate accurate misure per validare la dimensione della sorgente. La modellizzazione del profilo del fascio dipende dalla trasmissione attraverso le estremità arrotondate delle lamelle del MLC. Alcuni TPS modellizzano il profilo di attenuazione delle lamelle come uno spostamento nella posizione del collimatore proporzionale all'effettivo *offset* del *gap* (DLG). Altri TPS combinano, in maniera più accurata, correzioni esplicite della proiezione dell'estremità della lamella con una regione di transizione modulata che può essere vantaggiosa per l'uso clinico (18). È raccomandata la verifica dell'accuratezza e della riproducibilità della posizione delle lamelle, nonché la determinazione e la stabilità del *leaf position offset* e del *gap* secondo quanto riportato in precedenza nel rapporto (1).

Oltre alla pratica standard di verificare il *beam fitting* dei fasci in fantoccio omogeneo, sarebbe opportuno effettuare verifiche di dose, anche puntuali, in presenza di disomogeneità, in particolare per materiali a bassa densità (24). Inoltre, si raccomanda l'esecuzione di test *end-to-end* per verificare l'accuratezza dell'intero processo dalla simulazione CT fino alla erogazione del trattamento. Esistono in commercio diversi fantocci che includono supporti eterogenei che possono essere utilizzati per effettuare misure puntuali con diversi rivelatori o 2D con film.

Inoltre, una valutazione indipendente come quella fornita da un servizio di *audit* dosimetrico, assicura informazioni preziose sull'accuratezza del calcolo della dose e sull'intero processo di trattamento.

Come ricordato nel capitolo precedente, sono attualmente disponibili software di calcolo indipendente della dose per ricalcolare la dose a partire dal file DICOM RTPlan esportato dal TPS. Questi sistemi sono dotati di algoritmi di calcolo della stessa tipologia di quelli presenti nel TPS, pertanto necessitano di una fase di *commissioning* e di verifica analoga a quella del TPS, dettagliata all'interno del documento AAPM-TG 219 (25).

### 2.2.3.2 Registrazione di immagini multimodale (rigida/non rigida)

Tutti i TPS e i sistemi software che utilizzano immagini in radioterapia hanno la possibilità di co-registrare immagini di diversi tipi (es. CT, CBCT, MRI, PET, SPECT). Questo consente l'utilizzo di informazioni complementari (es. metaboliche, temporali) per aiutare nella delimitazione del volume target e degli organi a rischio circostanti. Poiché l'*output* del processo di registrazione dell'immagine è utilizzato come *input* per la successiva ottimizzazione del piano di trattamento, è importante quantificare l'incertezza associata alla specifica registrazione che deve essere tenuta in conto nella definizione dell'espansione tra CTV e PTV.

La co-registrazione può essere rigida o deformabile. Nella co-registrazione rigida le immagini sono roto-traslate rigidamente. Nella co-registrazione deformabile (o elastica) ad ogni *voxel* è applicato un vettore di roto-traslazione specifico, con lo scopo di minimizzare differenze di caratteristiche specifiche (cioè geometriche o di intensità) tra le due serie di immagini.

Le possibili sorgenti di incertezze possono essere: artefatti (da movimento o da metalli/aria), grandi cambiamenti nell'anatomia tra le due sequenze (cioè perdita di peso/intervento chirurgico), fallimento dell'algoritmo di co-registrazione.

Attualmente non esiste un unico formalismo matematico standard per valutare quantitativamente la bontà di una co-registrazione. L'accuratezza della registrazione può essere valutata con diverse tecniche:

- i) distanza tra *marker* anatomici;
- ii) similarità tra contorni dello stesso organo/struttura volumetrica;
- iii) determinante della matrice Jacobiana che identifica il cambio del volume a seguito della registrazione.

Una valutazione specifica su pazienti può essere effettuata quando si registra una serie di immagini per migliorare l'identificazione del tumore, andando a verificare l'accuratezza della co-registrazione nelle zone adiacenti al target. Si sottolinea l'importanza della revisione attraverso il controllo visivo da parte del clinico. Inoltre, si raccomanda di co-registrare tutte le serie di immagini con un'unica serie (in genere la CT di pianificazione) così da evitare la propagazione delle incertezze.

Ogni software di registrazione di immagini deve essere inizialmente commissionato. Si raccomanda di eseguire valutazioni *end-to-end* su fantocci fisici, test su fantocci digitali e test su immagini di pazienti reali. I fantocci hanno il vantaggio di poter valutare le registrazioni in condizioni note.

La Tabella 9 riporta le tolleranze raccomandate dall'AAPM TG 132. Si rimanda al report dell'AAPM TG 132 per una valutazione complessiva dei controlli (26).

**Tabella 9. Valutazioni di qualità e tolleranze per *commissioning*, controlli annuali e controlli paziente specifici per l'*imaging registration* – modificato da AAPM TG 132 (26)**

Metrica di qualità	Tolleranza/condizione di conformità
<b>Commissioning, annuale, e dopo upgrade</b>	
<i>Usando un fantoccio fisico</i>	
Trasferimento del dato (incluso orientazione, dimensione, integrità), valutato lungo tutta la procedura (test <i>end-to-end</i> )	Esatto
<i>Usando fantocci digitali</i>	
Accuratezza di registrazione rigida	Uguale al riferimento
Accuratezza di registrazione elastica	Uguale al riferimento
<i>Usando pazienti clinici reali</i>	
Esempi di pazienti noti (incluso orientazione, dimensione, integrità del dato)	Uguale al riferimento
<b>Paziente</b>	
Trasferimento dato	Esatto
Orientazione paziente	Esatta nelle tre direzioni
Dimensione dell'immagine	Qualitativa – nessuna distorsione o ingrandimento
Integrità del dato e <i>import</i>	Definito dall'AAPM-TG53
Propagazione dei contorni	Conferma visuale che i contorni siano dentro 1-2 <i>voxel</i> rispetto all'atteso
Dimensione dell'immagine	Qualitativa – nessuna distorsione o ingrandimento
Accuratezza di registrazione rigida	Al <i>planning</i> : conferma che i contorni dell'anatomia registrata siano dentro 1-2 <i>voxel</i> . Al trattamento: conferma che i bordi visibili siano dentro i margini PTV/PRV (escludendo il movimento intrafrazione)
Accuratezza di registrazione deformabile	Al <i>planning</i> : conferma che i bordi e le caratteristiche anatomiche visibili e rilevanti nelle immagini registrate siano dentro 1-2 <i>voxel</i> ; eventuali errori residui devono essere ragionevoli; prevedere una valutazione quantitativa se i risultati risultano dubbi. Al trattamento: conferma che i bordi visibili siano contenuti entro i margini PTV/PRV (escludendo il movimento intrafrazione)
<b>Lettingo</b>	
Massima escursione	± 2 mm

## 2.2.4 Sistemi di *imaging* in terapia per *image-guided RT*

I sistemi di *imaging* in terapia permettono di verificare che il posizionamento del paziente durante la terapia sia consistente con il posizionamento durante la CT di simulazione.

I diversi tipi di *imaging* utilizzati possono essere classificati in diversi modi: *imaging* bidimensionali (es. kV, MV planari) vs. tridimensionali (CBCT, MRI); radiazione ionizzante (raggi X) vs. non-ionizzante (es. MRI, US, sistemi ottici superficiali) (27). Ognuno di questi

sistemi deve essere commissionato e verificato nel tempo con controlli di qualità periodici e costanti. Ogni sistema ha le proprie peculiarità e i controlli raccomandati sono specifici. In questo paragrafo si prende come esempio la CBCT, che è il sistema attualmente più utilizzato per IGRT su LINAC (28). Per la Tomoterapia i controlli di qualità sono specificati nelle tabelle 5-8 del paragrafo 2.2.2. I principi fondamentali sono estendibili a tutti i sistemi di *imaging* in terapia per riposizionamento del paziente.

La CBCT è utilizzata per descrivere l'anatomia interna del paziente tridimensionalmente e relazionarla spazialmente con l'isocentro radiante del LINAC. La CBCT può essere ripetuta durante la singola seduta di trattamento per valutare il movimento intrafrazione. In tutti i casi, la verifica dell'isocentro geometrico rispetto all'isocentro radiante è fondamentale ed è consigliata con cadenza quotidiana. A tale scopo si può allineare un fantoccio cubico al cui centro è inserita una pallina metallica/radiopaca utilizzando i laser di posizionamento e si verifica la posizione della pallina nella CBCT rispetto al centro della CBCT stessa. Un aspetto fondamentale per garantire la corretta rilevabilità dei tessuti molli è la linearità e l'accuratezza del numero HU (in particolare se si utilizza per il calcolo di dose). Deve essere anche eseguito un controllo mediante CTDI per valutare la dose assorbita dal paziente dovuta alla CBCT.

La maggior parte dei test di controllo della qualità dell'immagine può essere eseguita utilizzando fantocci disponibili in commercio che contengono multipli inserti su misura per testare vari aspetti della qualità dell'immagine (es. accuratezza della dimensione del *voxel* e della distorsione geometrica, risoluzione spaziale, basso contrasto, uniformità e rumore, dose dell'immagine (29), registrazione di immagini, accuratezza dello spostamento del lettino dopo *matching*, dimensione della fetta). In Tabella 10 sono riportate le frequenze e le tolleranze raccomandate dall'AAPM Task Group 179 (28).

**Tabella 10. Riassunto dei controlli di qualità per IGRT basati su CT/CBCT**

Frequenza	Metrica di qualità	Check qualitativo	Tolleranza/condizione di conformità
Giornaliera	Sicurezza	Collisione e altri <i>interlock</i>	Funzionanti
		Luci d'allarme	Funzionanti
	Funzionamento e accuratezza del sistema	Laser/immagini/coincidenza isocentro	$\pm 2$ mm
		Localizzazione fantoccio e riproducibilità con spostamento noto	$\pm 2$ mm
Mensile e dopo <i>upgrade</i>	Geometrica	Mappa di calibrazione geometria	Rifatta/riverificata
		Allineamento kV/MV/laser	$\pm 1$ mm
		Accuratezza spostamento del lettino	$\pm 1$ mm
	Qualità dell'immagine	Scala, distanza, orientamento	Uguale al riferimento
		Uniformità, rumore	Uguale al riferimento
		Risoluzione ad alto contrasto	$\leq 2$ mm (o $\leq 5$ lp/cm)
Annuale (se utilizzata per calcolo di dose)	Qualità dell'immagine	Detezione a basso contrasto	Uguale al riferimento
	Dose	Stabilità e accuratezza numeri CT	Uguale al riferimento
	Prestazione del sistema di <i>imaging</i>	Dose dell' <i>imaging</i>	Uguale al riferimento
		Prestazione della sorgente kV: differenza di potenziale, mA, accuratezza ms, linearità	Uguale al riferimento
	Geometrica	Le tre orientazioni sono mantenute	Accurato
Operazioni sul sistema	Risorse fisiche di <i>storage</i>	Supportare l'uso in clinica e le attuali procedure di <i>imaging</i>	

## 2.2.5 Sistemi di *gating/tracking*

I sistemi di *gating/tracking* respiratorio hanno lo scopo di tener conto del movimento indotto dalla respirazione e mitigarne gli effetti durante l'erogazione della dose. A tale scopo si possono utilizzare sistemi di *tracking* diretto (in cui la lesione è direttamente monitorata es. con fluoroscopia) o sistemi indiretti/esterni in cui la posizione interna dell'organo bersaglio è determinata sulla base di misure indirette (es. spirometria, *marker* superficiali, monitoraggio della superficie del paziente (30).

I sistemi attualmente più utilizzati sono quelli indiretti. In questi sistemi, la correlazione interno/esterno può essere influenzata da cambiamenti transitori nella respirazione. Per questo motivo, è importante l'addestramento del paziente per consentirgli di familiarizzare con la tecnica respiratoria e per valutare la sua capacità di ottenere segnali respiratori riproducibili.

I controlli di qualità appropriati devono essere eseguiti dopo qualsiasi modifica hardware/software del sistema di monitoraggio o dell'apparecchiatura che si interfaccia con il dispositivo di gestione del movimento respiratorio e dello *scanner* (es. CT, LINAC). Lo scopo dei controlli di qualità dei sistemi di *tracking/gating* è di valutare l'incertezza potenziale nella posizione del tumore in funzione del tempo e la calibrazione spaziale tra il sistema di coordinate di *tracking* e il sistema di coordinate del fascio di trattamento.

Nel caso di *tracking* diretto, occorre verificare che il sistema di *imaging* abbia una relazione meccanicamente rigida con il sistema di erogazione del fascio di trattamento.

Nel caso di *tracking* indiretto, bisogna verificare che il sistema di monitoraggio esterno sia calibrato con l'*imaging* e con il sistema di erogazione del fascio di trattamento. A tale scopo, esistono fantocci progettati per verificare la relazione geometrica tra il sistema di tracciamento e i sistemi di erogazione del fascio di trattamento.

## 2.2.6 Test *end-to-end/audit* dosimetrico

L'*audit* dosimetrico è un processo di valutazione delle procedure dosimetriche su cui si basa l'erogazione della dose al paziente. Ha lo scopo di portare a un miglioramento della qualità di tali procedure. L'*audit* si realizza mediante un sistema dosimetrico indipendente dall'apparecchiatura clinica che, fissate determinate condizioni di *set-up*, permette di valutare se il centro di radioterapia è in grado di erogare un prefissato quantitativo di dose entro il limite di incertezza dichiarato. Gli *audit* dosimetrici indipendenti rappresentano un metodo efficace per valutare se la qualità delle pratiche di dosimetria in uso è adeguata e aiutano a identificare possibili problemi e criticità delle procedure applicate, fornendo anche supporto per la loro risoluzione.

Si distinguono due tipi di *audit* dosimetrico: in loco e da remoto. I primi vengono eseguiti tipicamente con rivelatori attivi, come le camere a ionizzazione, con la supervisione di un operatore incaricato dalla sede organizzatrice. I secondi prevedono l'utilizzo di rivelatori passivi, come i rivelatori a termoluminescenza TLD, irraggiati dal personale della sede ospedaliera e poi valutati presso il laboratorio della sede organizzatrice. Sia per la dosimetria clinica che per quella di riferimento, gli *audit* dosimetrici in loco esaminano direttamente tutti i passaggi che portano all'erogazione della dose mentre gli *audit* dosimetrici da remoto in genere forniscono solo la verifica della dose in determinate condizioni.

È riconosciuto che gli *audit* dosimetrici, insieme alle verifiche del funzionamento delle apparecchiature, migliorano l'accuratezza con cui viene valutata la dose erogata ai pazienti (31).

Tra le varie metodologie di *audit*, i test *End-to-End* (E2E) permettono di verificare se tutti gli elementi coinvolti nel processo di preparazione ed erogazione dei trattamenti radioterapici concorrono affinché la dose prescritta sia accuratamente erogata nella regione target. Storicamente i test E2E nascono come *audit* proposti da istituti indipendenti, ma nel tempo sono diventati un importante strumento interistituzionale che permette non solo di validare nuove tecniche (propedeuticamente alla partecipazione ad *audit* esterni), ma anche di verificare periodicamente le tecniche già consolidate, divenendo quindi parte integrante dei programmi di assicurazione di qualità. Quest'ultimo aspetto viene sottolineato anche nel DL.vo 101/2020 (2), in cui si dispone che ogni centro di radioterapia applichi i controlli di qualità non solo alla singola strumentazione ma anche all'intero sistema; queste indicazioni sono peraltro ribadite da protocolli e pubblicazioni internazionali.

Nel 2018, su proposta dell'AIFM, è nata una collaborazione con l'ENEA-INMRI per l'implementazione a livello nazionale di un servizio di *audit* dosimetrico da remoto certificato per fasci di fotoni in condizioni di riferimento. Esistono inoltre numerosi organismi internazionali che offrono la possibilità di fare *audit*, in diverse condizioni (non solo di riferimento) e per tecniche di trattamento sia standard che avanzate. È raccomandata l'esecuzione di *audit* dosimetrico contestualmente alla fase di *commissioning* della apparecchiatura.

## 2.3 Assicurazione di qualità dei pazienti

L'assicurazione di qualità del paziente è stata oggetto negli ultimi anni di numerosi dibattiti circa le modalità con cui può e deve essere garantita.

Ad alimentare le diverse interpretazioni fornite dalla comunità scientifica, ha certamente contribuito la sempre crescente disponibilità di soluzioni tecnologiche alternative a quelle storicamente utilizzate. Ad esempio, la digitalizzazione delle apparecchiature di radioterapia ha permesso di poter disporre, in qualunque momento, di tutti i parametri utilizzati per l'erogazione dei trattamenti radioterapici; questo, di fatto, permette di effettuare tutta una serie di valutazioni che contribuiscono all'obiettivo di garantire l'AQ del paziente, senza tuttavia misurare la dose assorbita così come viene tradizionalmente intesa. Valgono tutt'ora le considerazioni riportate nel *Rapporto ISTISAN 08/12* (1) che già prevedeva lo scenario attualmente disponibile.

### 2.3.1 Metodi per l'AQ del paziente

Il processo di PSQA storicamente prevede la creazione, erogazione e valutazione di un piano di verifica che presenti le medesime caratteristiche (o parte di esse) del piano di trattamento reale del paziente, ma la cui distribuzione di dose sia predetta e/o calcolata e/o erogata su fantocci e/o rivelatori dedicati.

Indipendentemente dalla modalità di verifica utilizzata, le valutazioni effettuate possono essere di tipo 0D/1D (dose puntuale, profilo di dose), 2D (distribuzione di dose planare) o 3D (distribuzione di dose tridimensionale).

Allo scopo, possono essere utilizzate camere a ionizzazione, pellicole, matrici planari (o non co-planari) di camere a ionizzazione o diodi, EPID, gel dosimetrici, ecc. Tutte le modalità di verifica dovrebbero condividere la medesima interpretazione dal punto di vista del confronto: la quantità misurata, sia essa la dose o la sua distribuzione, rappresenta la quantità di riferimento rispetto alla quale confrontare il dato calcolato mediante TPS, algoritmi secondari di calcolo, metodi di ricostruzione, ecc. Le valutazioni di tipo puntuale richiedono l'impiego di camere a ionizzazione adeguate sia in termini di volume che di posizionamento di misura (regioni di dose

uniforme) e la dose misurata dovrebbe essere confrontata con la dose calcolata sul volume della camera piuttosto che in un singolo punto; le dosi valutate dovrebbero essere rilevanti dal punto di vista clinico e quindi relative a strutture al PTV o ad organi a rischio (32).

Per le distribuzioni di dose 2D e 3D, l'indice gamma, il parametro più diffuso, permette di confrontare la distribuzione di dose misurata con quella calcolata tramite TPS; l'indice controlla simultaneamente la differenza di dose tra punti (DD%) e la distanza tra uguali punti di dose (DTAmm) fornendo un valore quantitativo, %GPR, che indica l'accordo (o il disaccordo) nelle regioni che soddisfano (o non soddisfano) i criteri di accettabilità (33).

La scelta del tipo di normalizzazione da applicare al fine della valutazione gamma gioca un ruolo determinante: in un approccio di tipo globale la differenza di dose, tra punti misurati e calcolati, viene normalizzata utilizzando lo stesso valore per tutte le coppie di punti analizzati (valore che dovrebbe essere scelto in una regione a basso gradiente e  $\geq 90\%$  della dose massima presente nel piano di misura), mentre in un approccio di tipo locale la differenza di dose tra due punti è normalizzata alla dose pianificata nel punto dato (34).

Molti sistemi integrano anche la possibilità di effettuare valutazioni di natura clinica utilizzando il DVH, mediante retroproiezione della misura o dei file *log* sulle immagini CT del paziente. La possibilità di valutare un piano in termini di DVH offre ulteriori informazioni significative e agevola il processo decisionale sull'opportunità di procedere o meno all'esecuzione di un piano di trattamento (35).

Al fine di una corretta interpretazione dei risultati ottenuti sia in termini di GPR che di DVH, è necessario porre particolare attenzione agli aspetti legati alla risoluzione di calcolo e dei rivelatori utilizzati (36-38). La risoluzione spaziale della distribuzione di dose calcolata dovrebbe essere maggiore o uguale alla risoluzione spaziale della distribuzione di dose misurata e dovrebbe essere interpolata, prima dell'analisi gamma, qualora risultasse più grande di 1/3 del criterio DTA che si intende utilizzare (32).

### 2.3.2 Criteri di accettabilità

L'individuazione dei criteri di accettabilità relativi al PSQA non può prescindere da una fase di validazione delle procedure di verifica e di *commissioning* dei rivelatori utilizzati, che ciascuno deve realizzare per rendere efficaci le successive scelte cliniche derivanti dal loro utilizzo. L'individuazione dei più adeguati criteri di accettabilità passa, infatti, attraverso un processo di contestualizzazione della tecnologia impiegata alle modalità di prescrizione, pianificazione ed erogazione specificatamente utilizzate nella pratica clinica.

Solo dopo l'attuazione di questo processo, sarà possibile individuare e differenziare limiti di tolleranza (il cui intento è di intercettare eventuali problemi prima che raggiungano soglie clinicamente inaccettabili) e limiti di intervento (valori al di sotto dei quali è garantita la sicurezza del paziente). Un dato di riferimento viene comunque suggerito dall'AAPM TG-218 (32) che propone dei limiti universali: nel caso di confronti di tipo puntuale l'accettabilità di un piano di trattamento dovrebbe prevedere limiti di tolleranza e di intervento che rispettivamente dovrebbero essere  $\leq 2\%$  e  $\leq 3\%$ ; nel caso di confronti 2D e 3D il GPR dovrebbe essere  $\geq 95\%$  con criteri  $3\%/2\text{mm}$  (10% soglia di dose), mentre per i limiti di intervento il GPR dovrebbe essere  $\geq 90\%$  con gli stessi criteri precedenti e utilizzando un approccio di tipo globale. Il TG-218 indica inoltre la metodologia per determinare limiti di intervento e di tolleranza a livello locale applicando il metodo del controllo statistico di processo ai risultati dei PSQA effettuati.

L'impiego di un'analisi di tipo globale è considerato più rilevante, dal punto di vista clinico, rispetto all'analisi di tipo locale che, essendo più restrittiva, potrebbe essere impiegata nelle fasi di *commissioning* dei trattamenti IMRT e VMAT. L'eventuale superamento dei limiti di intervento dovrebbe comunque essere interpretato pragmaticamente, valutando, ad esempio, se il risultato è nettamente influenzato da regioni clinicamente irrilevanti che renderebbero condivisibile la scelta di procedere comunque all'erogazione del trattamento.

### 2.3.3 Protocollo di AQ del paziente

Nonostante la verifica PSQA, classicamente intesa, rappresenti ancora oggi il metodo più robusto per garantire l'AQ del paziente, è evidente che il sempre crescente impiego delle tecniche IMRT e VMAT rende poco sostenibile l'applicazione di questo processo a tutti i pazienti da trattare. D'altro canto, l'esperienza ormai ventennale maturata nell'applicazione di queste tecniche avanzate ha consentito di acquisire un livello di confidenza che può suggerire una rimodulazione della tipologia e frequenza dei controlli stessi, giustificando anche la riduzione delle verifiche PSQA tradizionali, associate a una misura. Inoltre, la disponibilità di sistemi di calcolo indipendenti (25), la possibilità di utilizzare file *log* (39, 40) generati dalle moderne apparecchiature di radioterapia e il sempre crescente sviluppo di sistemi basati su intelligenza artificiale (41), rende possibile strutturare un programma di AQ del paziente che preveda l'impiego di vecchie e nuove filosofie di verifica che sinergicamente concorrono a garantire la sicurezza dei pazienti.

Ad integrazione di eventuali procedure più rapide si consiglia di strutturare verifiche periodiche di riproducibilità erogando piani di riferimento, per diversi distretti anatomici (*brain*, H&N, torace, addome), utilizzando l'approccio PSQA tradizionale.

Pertanto, dopo una strutturata fase di validazione delle procedure di verifica e di eventuali nuove metodologie, di *commissioning* dei rivelatori e di monitoraggio dell'accuratezza e della stabilità dei risultati ottenuti, è possibile introdurre procedure più rapide (1) e quindi auspicabilmente applicabili a tutti i pazienti in trattamento.

Il protocollo di AQ del paziente dovrebbe necessariamente comprendere anche indicazioni relative alla verifica dei rivelatori e delle eventuali nuove metodologie utilizzate che non prevedono la fase di misura tradizionalmente intesa; infatti, così come la risposta di un rivelatore può cambiare nel corso del tempo a causa di diversi fattori (ed è pertanto necessario verificarne periodicamente costanza e accuratezza), è allo stesso modo necessario verificare periodicamente, ad esempio, anche l'integrità dei file *log* eventualmente utilizzati.

Sulla base delle precedenti considerazioni e tenuto conto delle più recenti indicazioni disponibili in letteratura (42), secondo cui sistemi indipendenti di calcolo della dose (correlati all'analisi di file *log*, fluenze, ecc.) potrebbero integrare efficacemente il processo di verifica pretrattamento fondato sulla misura, si suggerisce di seguito il *workflow* di riferimento per l'AQ del paziente (Figura 1).

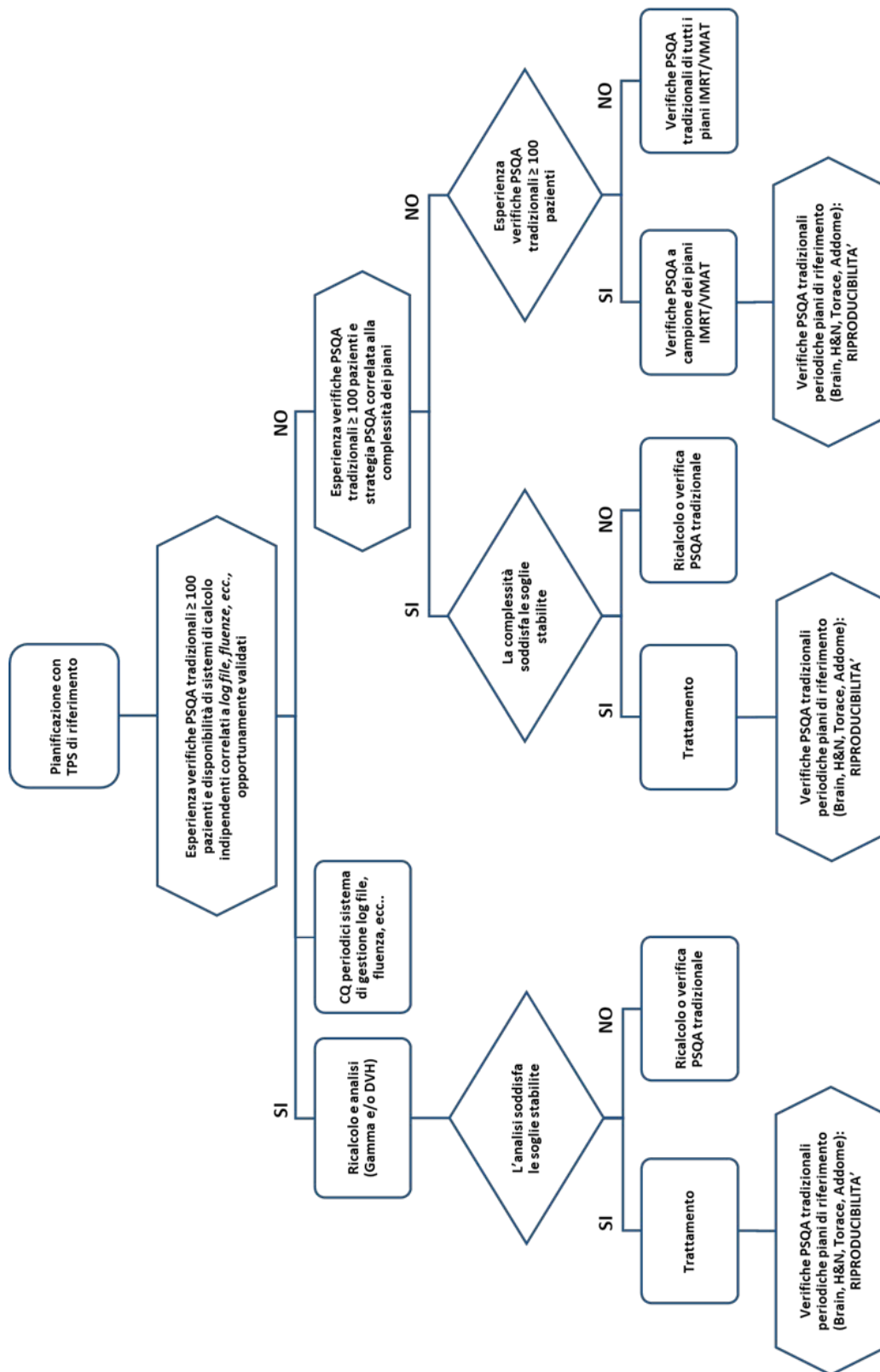


Figura 1. *Workflow* di riferimento per l'assicurazione di qualità del paziente

## 2.4 Rischio clinico

La sicurezza dei pazienti è uno dei fattori determinanti la qualità delle cure e pertanto è uno degli obiettivi prioritari che il Servizio Sanitario Nazionale si pone. Secondo la normativa recentemente recepita nel DL.vo 101/2020 (43, 2), la presa in cura del paziente si identifica con una precisa responsabilità del medico responsabile dell'impianto nonché delle altre figure professionali coinvolte, ciascuna nell'ambito delle rispettive competenze professionali (44), nel garantire le cure, la gestione dell'iter di trattamento, l'attuazione di un adeguato programma di assicurazione di qualità e la formazione del personale che prende parte al processo di cura.

In questo contesto, si definisce rischio clinico la possibilità che un paziente subisca un danno o disagio imputabile, anche se in modo involontario, alle cure mediche che causa un prolungamento del periodo di degenza, un peggioramento delle condizioni di salute o la morte (45). La gestione del rischio clinico in sanità rappresenta l'insieme delle azioni messe in atto per migliorare la qualità delle prestazioni sanitarie e garantire la sicurezza dei pazienti. La finalità dei diversi metodi e strumenti per l'analisi dell'errore e la gestione del rischio è quella di individuare le insufficienze nel sistema che possono contribuire all'accadimento di un evento avverso e di progettare le idonee barriere protettive.

Il DL.vo 101/2020 ha recentemente sottolineato la necessità di adottare tutte le procedure ragionevoli per ridurre al minimo la probabilità e l'entità delle esposizioni accidentali o indebite ed ha assegnato allo specialista in fisica medica il compito di definire le procedure di valutazione dei rischi di esposizioni accidentali o indebite e di fornire al responsabile dell'impianto radiologico le indicazioni necessarie a prevenirle (2).

Tra gli ambiti di cura, il trattamento radioterapico a intensità modulata, per la presenza di molteplici fasi, di diverse figure professionali che si interfacciano e di strumenti di terapia avanzati e a elevata automazione, rappresenta un noto esempio di procedura altamente complessa da gestire al fine di garantire la sicurezza del paziente. In particolare, sistemi di *reporting* sono considerati strumenti indispensabili in tutte le organizzazioni che vogliono sviluppare attività di gestione del rischio. Una strategia globale di gestione del rischio clinico deve tuttavia tenere conto sia di un approccio di tipo reattivo che di tipo proattivo al fine di contribuire alla prevenzione e all'analisi delle esposizioni accidentali e indebite.

### 2.4.1 Metodiche di *incident reporting*

L'*incident reporting* è la modalità con cui gli eventi avversi sono raccolti in maniera strutturata allo scopo di fornire una base di analisi per predisporre strategie e azioni di correzione e miglioramento così da prevenire che riaccada in futuro. Tali sistemi devono adottare una terminologia quanto più possibile condivisa e standardizzata. Inoltre, devono intendersi come documenti confidenziali, in modo da favorire una cultura della non colpevolizzazione individuale.

I sistemi possono essere interni o esterni a una struttura; nel secondo caso, la maggiore numerosità può favorire un'analisi e garantire un beneficio su più ampia scala. Sono disponibili diverse classificazioni di *incident reporting*, alcune specifiche per la radioterapia, tra le quali i sistemi di *reporting* SAFRON e ROSEIS (46, 47).

Recentemente e in maniera innovativa, il DL.vo 101/2020 (2) ha istituito l'obbligo per l'esercente di istituire un sistema per la rilevazione, registrazione e analisi di eventi accidentali e, per i professionisti sanitari che svolgono aspetti pratici delle procedure, di comunicare tempestivamente al responsabile dell'impianto radiologico ogni situazione, anche solo potenziale, di esposizione accidentale o indebita occorsa e per il responsabile di impianto di informare la funzione aziendale deputata alla gestione del rischio clinico, ai fini della comunicazione

dell'evento al Sistema Informativo per il Monitoraggio degli Errori in Sanità (SIMES), istituito presso il Ministero della Salute (48).

Sulla base delle analisi di questi *database*, si sono proposti diversi strumenti volti a mitigare il rischio clinico come ad esempio: presenza di *check list*, processi automatizzati, *commissioning* adeguato e controlli di qualità periodici delle apparecchiature, procedure standardizzate e condivise, personale informato e formato, *audit* periodici.

### 2.4.2 Approccio reattivo

Nell'approccio reattivo si parte dall'analisi dall'evento o quasi-evento avverso e si ricostruisce a ritroso la sequenza di avvenimenti con lo scopo di identificare i fattori che hanno causato/contribuito al verificarsi dell'evento. A questo scopo è utile avere dei criteri prestabiliti che permettano di analizzare gli eventi significativi (detti anche sentinella), avere un gruppo multidisciplinare formato che possa adeguatamente e precocemente analizzare quanto avvenuto. Tra i diversi metodi di analisi, RCA è tra i più efficaci e adattabili al contesto sanitario e corrisponde alla modalità di analisi prevista dal SIMES (48). La RCA è uno strumento rigoroso e strutturato che permette l'analisi delle cause e dei fattori contribuenti al verificarsi di un evento avverso, la determinazione delle strategie di riduzione del rischio, lo sviluppo di un piano di azione di miglioramento, e, infine, l'individuazione di sistemi di misurazione per valutarne l'efficacia. Questo metodo usa come strumenti di sintesi diagrammi di causa-effetto e tiene conto del coinvolgimento di molti soggetti, richiedendo un approccio multidimensionale, multidisciplinare e un clima di collaborazione.

### 2.4.3 Approccio proattivo

L'introduzione di strumenti di analisi critica dell'evento avverso occorso al paziente ha permesso lo sviluppo di strategie proattive di valutazione del rischio clinico nell'ottica di miglioramento del sistema, attraverso un processo di analisi non statico ma continuo, modulato sull'evoluzione della tecnologia e della pratica clinica e sulla crescente esperienza della équipe coinvolta. In questo contesto, recentemente anche la normativa nazionale (2) ha promosso la definizione di percorsi formativi che comprendano, per quanto di competenza delle rispettive figure professionali lo sviluppo della capacità di implementare metodiche di prevenzione e di analisi proattiva del rischio.

L'approccio proattivo parte dalla revisione dei processi e delle procedure esistenti, identificando nelle diverse fasi i punti di criticità, sui quali costruire eventuali ulteriori procedure che impediscano l'errore. Diversi sono i sistemi di analisi basati sull'approccio proattivo e tra i più affermati abbiamo la FMEA, in grado di permettere l'identificazione dell'errore, la valutazione delle conseguenze e l'identificazione delle misure preventive e correttive da attuare (49).

La metodologia FMEA richiede la definizione del contesto di lavoro e la costituzione di un gruppo di studio multidisciplinare che provveda a descrivere il processo e a scomporlo nelle varie fasi, identificando in ciascuna di esse i potenziali rischi e le possibili cause, nonché i possibili effetti sul paziente. Per ciascuna fonte potenziale di rischio è determinata una stima soggettiva della probabilità di manifestazione (*occurrence*), della gravità (*severity*) e della possibilità di rilevabilità dell'errore (*detectability*), tutti fattori che concorrono al calcolo dell'Indice di Priorità di Rischio (IPR). È così possibile stabilire quali sono i processi soggetti ad un maggiore rischio di fallimento e conseguentemente, definire le azioni e misure volte alla riduzione del rischio di ripetizione dell'evento, identificare le barriere da adottare e successivamente valutare il beneficio

delle azioni di contenimento. L'analisi FMEA è stata applicata specificatamente alla radioterapia ad intensità modulata dal Task Group 100 dell'AAPM (50): le maggiori fonti di errore emerse sono riconducibili ad errore umano, ma anche a mancanza di standardizzazione dei processi, a mancata formazione e comunicazione inadeguata.

La possibilità di effettuare in modo efficiente e sinergico una dettagliata analisi FMEA e di permetterne un'agile revisione e un aggiornamento periodico necessario per la continua evoluzione tecnologica del processo radioterapico con fasci ad intensità modulata può essere agevolata dallo sviluppo di software dedicati (51).

L'integrazione dei diversi approcci di analisi riportati si rende necessaria in una strategia di mitigazione del rischio per poter indagare tutte le fasi potenzialmente soggette a rischio di fallimento. Importante considerare che questo processo di miglioramento continuo non è in grado di azzerare il rischio, ma di renderlo minore possibile e di permettere l'individuazione precoce dell'evento e possibilmente di rendere meno serie le conseguenze.

## 2.5 Requisiti organizzativi

### 2.5.1 Attrezzature

L'esecuzione di trattamenti a modulazione d'intensità prevede la dotazione di apparecchiature di nuova generazione con MLC integrato nella testata dell'acceleratore e provviste di sistema (CT per l'acquisizione di immagini volumetriche per eseguire trattamenti a guida d'immagine (IGRT). È importante che l'apparecchiatura consenta l'erogazione del trattamento con gestione del movimento respiratorio (sia in modalità *gating* che in modalità *breath-hold*), con l'ausilio di un sistema di *gating* in grado di comandare automaticamente l'avvio e l'interruzione del fascio radiante. Eventualmente può essere prevista la dotazione del lettino porta paziente robotizzato con 6 gradi di libertà di movimento e del sistema ottico di rilevamento di superficie per il controllo del posizionamento, per il monitoraggio in tempo reale e per la registrazione del segnale respiratorio del paziente. È suggerita anche la presenza di un sistema di dosimetria *in vivo* in grado di stimare la dose effettivamente erogata al paziente durante la terapia (52). Inoltre, come indicato nel DL.vo 101/2020 (2), le apparecchiature con energia nominale superiore a 1 MeV devono obbligatoriamente essere dotate di sistemi di registrazione e verifica dei parametri di trattamento.

### 2.5.2 Risorse umane

La definizione dei carichi di lavoro e del fabbisogno di personale per la realizzazione del piano di cura di un paziente sottoposto a trattamento radioterapico con tecnica a modulazione di intensità deve includere l'insieme di tutte le attività del processo di cura, dalla valutazione iniziale (anche multidisciplinare) del paziente alla somministrazione del trattamento fino al suo follow-up.

Nel panorama europeo il radioterapista oncologo è la figura cardine dell'intero processo radioterapico perché responsabile della diagnosi, del trattamento, del follow-up e delle cure di supporto del paziente oncologico e con lui collaborano con ruoli e responsabilità diverse da paese a paese le altre figure professionali, con particolare riguardo allo specialista in fisica medica e al tecnico sanitario di radiologia medica. Recentemente a livello nazionale, il DL.vo 101/2020 ha ribadito che tutti *i professionisti sanitari direttamente coinvolti nelle procedure medico-radiologiche partecipano al processo di ottimizzazione, ciascuno nell'ambito delle proprie competenze*, assegnando al medico specialista in radioterapia *la responsabilità clinica del*

*trattamento*, allo specialista in fisica medica *in via esclusiva la responsabilità della misura e della valutazione delle dosi assorbite dai pazienti e in capo al tecnico sanitario di radiologia medica gli aspetti pratici per l'esecuzione della procedura* (2). La moderna pratica radioterapica richiede fortemente la presenza di infermieri, sia per le necessità dell'attività ambulatoriale che per la gestione del reparto di degenza e del day hospital oncologico.

Da considerare inoltre la necessità di personale per la gestione amministrativa dell'unità operativa.

Per definire il fabbisogno di personale delle diverse figure professionali è necessario prendere in considerazione tutte le attività cliniche svolte dalle medesime partendo dal medico radioterapista oncologo che ha un ruolo clinico più ampio rispetto alla sola realizzazione del piano di cura e alla scelta delle metodologie e tecniche di trattamento più idonee. Infatti, il suo obiettivo è la presa in carico totale del paziente dalla fase diagnostica e terapeutica a quella del follow up, passando per l'assistenza medica in reparto di degenza, ai trattamenti chemioterapici, alle cure palliative, alle consulenze presso altri reparti, alla partecipazione ai Gruppi Oncologici Multidisciplinari, alla comunicazione con i pazienti, alla gestione del rischio clinico. A queste attività si aggiunge l'aggiornamento, cruciale in uno scenario in costante e rapida evoluzione come quello radioterapico, e – in base alla tipologia dell'organizzazione di appartenenza – la didattica e la ricerca. Le attività dello specialista in fisica medica, volte prevalentemente a *definire e mettere in atto i programmi di garanzia della qualità delle apparecchiature e ad effettuare la pianificazione fisico-dosimetrica nei trattamenti radioterapeutici e assicurare le necessarie verifiche dosimetriche, sono arricchite nel DL.vo 101/2020 da un esplicito richiamo alla formazione, finalizzata alla protezione del paziente, dei professionisti sanitari coinvolti nelle esposizioni mediche e, in maniera altamente innovativa, alla prevenzione e all'analisi delle esposizioni accidentali e indebite. Importante ricordare il carico di lavoro attribuito dal DL.vo101/2020 sia allo specialista in fisica medica che al medico radioterapista oncologo, responsabile di impianto radiologico, derivante dal coinvolgimento nella definizione delle specifiche tecniche delle attrezzature e nella progettazione e collaudo degli impianti nell'ambito dell'organizzazione della struttura sanitaria, nonché dal coinvolgimento nei procedimenti di acquisizione di beni o servizi relativi a tecnologie correlate all'impiego medico di radiazioni ionizzanti da parte delle strutture appaltanti,*

Il TSRM è il professionista sanitario che segue il paziente durante tutto il suo percorso, dalla acquisizione di *imaging* diagnostico per simulazione fino al completamento del trattamento radioterapico, intervenendo anche nella gestione dei sistemi informatici che accompagnano le varie fasi del percorso di cura, con particolare riguardo alle metodiche di posizionamento del paziente. Inoltre, i controlli di qualità per il corretto funzionamento delle apparecchiature possono essere effettuati dal TSRM, sulla base delle indicazioni e del protocollo di esecuzione predisposti dallo specialista in fisica medica.

La crescente complessità della radioterapia ha portato ad un aumento del carico di lavoro del personale, per il cui fabbisogno devono essere considerati non solo il mero numero dei pazienti in gestione ma molteplici fattori, quali ad esempio gli schemi di frazionamenti adottati e la complessità clinica e tecnica del trattamento. In letteratura sono presenti i risultati di varie indagini condotte a livello europeo sul bisogno di risorse umane: il progetto QUARTS (*RadioTherapy for Cancer: QUAntification of Infrastructure and Staffing Needs*), condotto da ESTRO circa 20 anni fa, ha fornito una panoramica sul fabbisogno di risorse (53) raccomandando un rapporto di un medico radioterapista oncologo per ogni 200-250 pazienti e di uno specialista in fisica medica per ogni 450-500 pazienti. Per il numero di TSRM il progetto QUARTS si è limitato a stabilire il numero di due unità per turno per acceleratore lineare. Lo studio ESTRO-HERO, condotto quasi un decennio dopo e pubblicato nel 2014, non ha introdotto sostanziali variazioni alle raccomandazioni sulla dotazione di personale pubblicate nel 2005, ma ha evidenziato, rispetto a

quanto da esse definito, un incremento dello staff medico, fisico e TSRM, segno che le risorse effettive erano state tempestivamente adeguate alle esigenze derivanti dall'introduzione di trattamenti complessi e innovativi, con tempi più rapidi rispetto all'aggiornamento delle linee guida (54). Di recente, è stato sviluppato un modello di calcolo basato sulle attività della radioterapia a fasci esterni (55) che consente di stimare la quantità di attrezzature e risorse umane necessarie per trattare una specifica popolazione con la radioterapia. Questo modello ha stimato un utilizzo delle risorse al limite inferiore delle raccomandazioni QUARTS per il personale (circa 200 e 400 corsi all'anno per medico radioterapista oncologo e specialista in fisica medica, rispettivamente), mentre il numero richiesto di TSRM è rimasto legato al numero di macchine e all'articolazione della turnistica, quindi trascurando l'effettivo carico di lavoro e la partecipazione ad altre funzioni.

In sostanza, riguardo al fabbisogno di personale mancano valutazioni e raccomandazioni attuali che considerino la molteplicità delle attività e il livello di complessità e di innovazione che connotano un centro di radioterapia. È importante, tuttavia, sottolineare che laddove tecnologia e personale non sono adeguati alle esigenze al carico di lavoro del centro di radioterapia la possibilità di errore aumenta.

## **2.5.3 Formazione**

### **2.5.3.1 Percorso formativo del medico radioterapista oncologo**

La formazione del medico specialista in radioterapia è normata dal DL.vo 368 del 17 agosto 1999 (56) e successive modificazioni, conformemente alla normativa europea. L'accesso a tale percorso è riservato ai soggetti in possesso di titolo diverso dalla laurea magistrale in medicina e chirurgia, attivate ai sensi del DPR 162/1982 (57) e riordinate ai sensi del Decreto interministeriale 716/2016 (58). Con il Decreto interministeriale 68/2015 (59), è stato eseguito un riordino delle scuole di specializzazione che ha visto l'introduzione di crediti formativi universitari finalizzati al raggiungimento di obiettivi formativi di base, integrati, ecc. Inoltre, è stato stabilito che almeno il 70% dei CFU deve essere acquisito tramite attività professionalizzante pratica e di tirocinio. L'attività viene svolta all'interno delle unità operative incluse nella rete formativa, secondo i principi del Consiglio della scuola di specializzazione. La durata del corso degli studi per la scuola di specializzazione in radioterapia è definita nell'ordinamento didattico specifico della scuola ai sensi del Decreto interministeriale 4 febbraio 2015 (59) e prevede 4 anni. Lo specialista in radioterapia deve aver acquisito, nel percorso di formazione, capacità metodologica in relazione alla clinica, al *management* del paziente e alle decisioni diagnostico/terapeutiche che garantiscano un approccio generale e unitario alla soluzione dei problemi clinici. Con lo scopo di uniformare la formazione del medico specialista in ambito europeo, migliorare la qualità della formazione e facilitare gli spostamenti in ambito sovranazionale, nel 2019 l'associazione europea di radioterapia e oncologia (ESTRO), ha pubblicato una ulteriore revisione del cosiddetto ESTRO core curriculum del radioterapista oncologo (60).

### **2.5.3.2 Percorso formativo dello specialista in fisica medica**

Il DL.vo 101/2020 stabilisce che L'esercizio professionale specialistico della fisica medica è consentito ai laureati in fisica, in possesso del diploma di specializzazione in fisica medica, ecc., iscritti all'albo istituito presso il pertinente Ordine dei chimici e dei fisici (2). Il percorso formativo della scuola di specializzazione è di 3 anni e le attività didattiche, seminariali e professionalizzanti sono a frequenza obbligatoria. L'attività professionalizzante di tirocinio si svolge presso le strutture sanitarie incluse nella rete formativa. L'accesso alla scuola prevede il

conseguimento della laurea magistrale nonché la corrispondente laurea specialistica o la laurea in fisica del vecchio ordinamento. La formazione post-specializzazione è quella prevista dal DL.vo 101/2020 (2) nell'ambito del programma di Educazione Continua in Medicina (ECM) e viene fornita ad esempio dall'Associazione Italiana di Fisica Medica e Sanitaria, società scientifica di riferimento per gli specialisti in fisica medica in Italia, attraverso la Scuola Superiore di Fisica in Medicina P. Caldirola con eventi ECM in forma di corsi residenziali e Formazione a Distanza (FAD), per un costante aggiornamento su argomenti di interesse scientifico e professionale.

### **2.5.3.3 Percorso formativo del tecnico di radiologia medica**

La situazione nazionale prevede che L'esercizio professionale delle attività proprie del TSRM è consentito ai laureati in tecniche di radiologia medica per immagini e radioterapia, o in possesso di titolo di studio equipollente, iscritti all'albo del pertinente Ordine dei tecnici sanitari di radiologia medica, delle professioni sanitarie tecniche, della riabilitazione e della prevenzione., ai sensi dell'art 159 c12 del DL.vo 101/2020 (2). La Laurea di 1° livello in tecniche di radiologia medica, per immagini e radioterapia, prevede programmi declinati in insegnamenti per la radioterapia con moduli dedicati al quadro teorico di riferimento di fisica, tecnologie e apparecchiature, principi di radioterapia e tecniche di radioterapia strettamente legate ad esperienze di tirocinio professionale sostenuto da tutor formati in competenze pedagogiche. L'investimento sul tirocinio professionale rappresenta una componente essenziale nel percorso di apprendimento universitario ed è sostenuto sia dall'ordine professionale che dalla Conferenza Permanente delle Classi di Laurea delle Professioni Sanitarie con specifici documenti di indirizzo e standard formativi (61, 62). La formazione post-laurea prevede ampi percorsi di approfondimento con proposte di Master di 1° livello specifici fra i quali Master in radioterapia con la possibilità di up grading delle competenze nelle tecniche di pianificazione dei trattamenti radianti, esecuzione dei controlli di qualità delle apparecchiature di radioterapia, gestione e organizzazione dei percorsi di trattamento. La laurea magistrale in scienze tecniche diagnostiche prevede un biennio post-laurea di 1° livello e garantisce una formazione su 3 ambiti: management, formazione e ricerca articolati in insegnamenti e moduli connessi ad esperienze di tirocinio.

Il quadro europeo della *Higher Education Network for Radiography in Europe* ha sviluppato modelli di percorsi universitari basati sui descrittori di Dublino (standard di livelli di attesa nella formazione) che vengono declinati nella progettazione dei corsi di laurea in tecniche di radiologia medica, per immagini e radioterapia a livello nazionale (63, 64).

### **2.5.3.4 Percorso formativo comune**

Per quanto riguarda la formazione permanente, il DL.vo 101/2020 (2) specifica puntualmente al datore di lavoro gli obblighi di informazione e formazione dei lavoratori soggetti ai rischi derivanti dall'esposizione alle radiazioni ionizzanti, al fine di garantire loro la conoscenza di base dei rischi connessi, dei principi di radioprotezione e della normativa vigente in materia, nonché dell'organizzazione e della radioprotezione operativa attuata nei contesti lavorativi in relazione alle specifiche mansioni svolte. Inoltre, i professionisti sanitari che operano in ambiti direttamente connessi con l'esposizione medica devono seguire corsi di formazione in materia di radioprotezione del paziente nell'ambito della formazione continua. Infine, il DL.vo 101/2020 (2) stabilisce la necessità di prevedere percorsi formativi che, nel rispetto delle competenze di ciascuna figura professionale, includano la gestione del rischio clinico specifico, lo sviluppo della sensibilità di segnalare gli eventi avversi e il potenziamento della capacità di implementare metodiche di prevenzione del rischio.

## 2.5.4 Audit clinici

Secondo la definizione data dal DL.vo 101/2020 (2), l'*audit* clinico corrisponde all'esame sistematico o al riesame delle procedure finalizzato al miglioramento della qualità e del risultato delle cure somministrate al paziente, mediante un processo strutturato di verifica delle procedure rispetto a standard accreditati di buona pratica. La realizzazione di audit clinici è prevista nell'art 168 comma 5 da parte degli organi nazionali al fine di perseguire il miglioramento continuo della qualità e della sicurezza delle prestazioni erogate, nonché delle modalità di verifica della loro giustificazione e appropriatezza (2). L'*audit* clinico non va confuso con il monitoraggio periodico di indicatori clinici, in quanto implica anche l'analisi della documentazione clinica e non solo di dati aggregati; inoltre non va confuso con l'analisi di singoli eventi (SEA), bensì una revisione dell'assistenza al paziente e dei processi rispetto a criteri predefiniti. Dal punto di vista pratico, l'attività di *audit* si articola nelle seguenti fasi:

- identificazione delle aree cliniche e dei problemi assistenziali e organizzativi oggetto della valutazione, con conseguente identificazione del campione di pazienti;
- identificazione del *set* di informazioni da raccogliere per ciascun caso secondo modalità standardizzate, rilevanti ai fini della valutazione;
- identificazione dei parametri di riferimento (criteri, indicatori e relativi standard);
- analisi dei dati raccolti ai fini di un confronto tra i profili assistenziali e i loro esiti clinici documentati e gli standard di riferimento;
- definizione delle opportune strategie di miglioramento laddove sia stata riscontrata una
- significativa differenza tra i profili assistenziali documentati e gli standard professionali di riferimento;
- ripetizione del processo di valutazione e gli interventi attuati per ottenere e/o sostenere il miglioramento.

Alla base, dunque, del processo vi è la scelta dell'ambito, la definizione di un criterio di analisi per il confronto con parametri di riferimento, la sua traduzione in un indicatore e la definizione di una soglia ossia di uno standard. Infine, la valutazione dei risultati ottenuti. Il processo dell'*audit* clinico dovrebbe coinvolgere un gruppo di persone interessate allo svolgimento del processo, che siano in grado di svolgere le operatività richieste e che siano poi in grado di tradurre efficacemente il cambiamento nella pratica clinica.

L'analisi della letteratura scientifica sull'argomento evidenzia come l'*audit*, determinando un cambiamento del comportamento professionale, abbia un impatto sullo sviluppo professionale e modificando le *performance* abbia anche un impatto sui risultati clinici.

## 2.5.5 Indicatori di *performance*

La valutazione della *performance* delle strutture sanitarie è ormai diventata necessaria per lo sviluppo di una sanità adeguata al soddisfacimento dei bisogni delle persone e sostenibile, in considerazione del crescente impegno di risorse economiche richiesto.

La *performance* rappresenta il contributo che ciascuna struttura, oltre che il singolo dipendente, apporta al raggiungimento delle finalità e degli obiettivi programmati. La qualità dell'assistenza sanitaria è una variabile multidimensionale ed è misurabile attraverso *audit* e indicatori specifici con i quali è possibile valutare e monitorare l'efficienza, l'efficacia, la qualità e la sicurezza complessiva dell'assistenza sanitaria.

Gli indicatori sono suddivisi in tre categorie principali: di struttura, processo ed esito.

Gli *indicatori di struttura* comprendono i requisiti strutturali, tecnologici, organizzativi e professionali delle strutture sanitarie. Questi indicatori riguardano essenzialmente le dotazioni di personale, le attrezzature, i posti letto, l'adeguatezza dei locali nei quali vengono erogate le cure.

Gli *indicatori di processo* misurano l'appropriatezza del processo assistenziale in relazione a standard di riferimento (linee guida, percorsi assistenziali).

Gli *indicatori di esito* documentano il risultato del processo assistenziale valutando la modifica quantitativa di esiti assistenziali: clinici (mortalità, morbilità), economici (costi diretti e indiretti) e umanistici (qualità di vita, soddisfazione dell'utente).

Riguardo al processo di terapia eseguita con tecnica a modulazione di intensità si suggeriscono i seguenti indicatori di processo:

- uso di immagini multimodali per il piano di trattamento (per specifiche patologie quali ad esempio il tumore del polmone, il tumore del testa-collo, il tumore del retto);
- adeguatezza della frequenza di utilizzo della tecnica IGRT (per specifiche patologie e livelli di dose somministrata, ad esempio nel tumore della prostata, del testa-collo, del polmone);
- controllo indipendente del set di contorni da parte di un secondo medico;
- controllo indipendente del piano di trattamento da parte di un secondo fisico prima dell'avvio del trattamento.

L'introduzione di indicatori è fortemente raccomandata, in particolare quelli relativi al controllo indipendente del contornamento e del piano di trattamento. Ogni singolo centro, anche in funzione del suo profilo di attività, potrà identificare quelli più significativi e stabilire lo standard di riferimento, avvalendosi laddove disponibili, di evidenze scientifiche e linee guida.

## Bibliografia

1. Banci Buonamici F, De Angelis C, Iotti C, Paiusco M, Olmi P, Rosi A, Tabocchini MA (Ed.). *Indicazioni per l'Assicurazione di Qualità nella radioterapia ad intensità modulata*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2008. (Rapporti ISTISAN 08/12).
2. Italia. Decreto Legislativo 31 luglio 2020, n. 101. Attuazione della direttiva 2013/59/Euratom, che stabilisce norme fondamentali di sicurezza relative alla protezione contro i pericoli derivanti dall'esposizione alle radiazioni ionizzanti, e che abroga le direttive 89/618/Euratom, 90/641/Euratom, 96/29/Euratom, 97/43/Euratom e 2003/122/Euratom e riordino della normativa di settore in attuazione dell'articolo 20, comma 1, lettera a), della legge 4 ottobre 2019, n. 117. *Gazzetta Ufficiale* n. 201 - Supplemento Ordinario n. 29/L, 12 agosto 2020.
3. Merwe D Van Der, Christaki K, Merwe D Van Der, Christaki K. IAEA support to radiotherapy dosimetry. *Acta Oncol (Madr)*. 2020;0(0):1-2.
4. Gruppo di lavoro AIFM CT multistrato. *Tomografia computerizzata: descrizione e misura dei parametri caratteristici. Traduzione, revisione e integrazione del documento: "Measurement of the performance characteristics of diagnostic X-ray systems used in Medicine" Report n. 32 IPEM – Part III: Compuedd Tomography X-rays Scanners – (II edition 2003)*. Milano: Associazione Italiana di Fisica Medica; 2007. (Report AIFM N. 4).
5. Mutic S, Palta JR, Butker, EK, Das IJ, Huq MS, Loo LND, Salter BJ, McCollough CH Van Dyk, J. Quality assurance for computed-tomography simulators and the computed-tomography-simulation process: Report of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 66. *Med Phys*. 2003;30:2762-92.
6. Keall PJ, Mageras GS, Balter JM, Emery RS, Forster KM, Jiang SB, Kapatoes JM, Low DA, Murphy MJ, Murray BR, Ramsey CR, Van Herk MB, Vedam SS, Wong JW, Yorke E. The management of respiratory motion in radiation oncology: Report of AAPM Task Group 76. *Med Phys*. 2006;33(10):3874-900.

7. Polizzi M, Kim S, Rosu-Bubulac M. A comprehensive quality assurance procedure for 4D CT *commissioning* and periodic QA. *J Appl Clin Med Phys*. 2022;23:e13764 doi.org/10.1002/acm2.13764.
8. Prisciandaro J, Burmeister JW, De Luca Jr. PM, Gerbi BJ, Giger ML, Robar JL, Seibert JA Recommendations on certificate program/alternative pathway candidate education and training. Report of AAPM Task Group 298. *J Appl Clin Med Phys*. 2022;23(12):e13777.
9. Glide-Hurst CK, Paulson ES, McGee K, Tyagi N, Hu Y, Balter J, Bayouth J. Magnetic resonance imaging simulation in radiotherapy: Considerations for clinical implementation, optimization, and quality assurance: Report of AAPM Task Group 284. *Med Phys*. 2021;48(7):e636-e670. doi: 10.1002/mp.14695.
10. Matheoud R, Boellaard R, Pike L, Ptáček J, Reynés-Llompert G, Soret M, Vandenberghe *et al*. EFOMP's protocol quality controls in PET/CT and PET/MR. *Phys Med*. 2023;105:102506.
11. Reynés-Llompert G, Zorz A, Boellaard R, Ptáček J, Pike L, Soret M, Vandenberghe S, Matheoud R. Quality control in PET/CT and PET/MRI: Results of a survey amongst European countries. *Phys Med*. 2022;99:16-21.
12. Bevins NB, Silosky MS, Badano A, Marsh RM, Flynn MJ, Walz-Flannigan AI. Practical application of AAPM Report 270 in display quality assurance: A report of Task Group 270. Report of AAPM Task Group 270. *Med Phys*. 2020;47:e920-e8.
13. IAEA. Quality assurance for PET and PET/CT systems. *IAEA Human Health Series* No. 1, IAEA, Vienna: International Atomic Energy Agency; 2009.
14. EANM. European Association of Nuclear Medicine. Routine quality control recommendations for nuclear medicine instrumentation, *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37:662-71.
15. Matheoud R, Pike L, Ptáček J, Reynés-Llompert G, Soret M, Vandenberghe S, Zorz A. *EFOMP'S guideline quality controls in PET/CT and PET/MR*. Utrecht: EFOMP (European Federation of Organizations for Medical Physics); 2022. Disponibile all'indirizzo: <https://www.efomp.org/uploads/10fd24d1-354d-48d6-bf8f-e93e98cb7d81/EFOMP%E2%80%99S%20GUIDELINE%20QUALITY%20CONTROLS%20IN%20PETCT%20AND%20PETMR.pdf>; ultima consultazione 30 luglio 2025.
16. Seuntjens J, Lartigau EF, Cora S, Ding GX, Goetsch S, *et al*. ICRU Report 91. Prescribing, recording, and reporting of stereotactic treatments with small photon beams. *J. ICRU*. 2014;14(2):1-160.
17. Das IJ, Cheng CW, Watts RJ, Ahnesjö A, Gibbons J, Li XA, *et al*. Accelerator beam data *commissioning* equipment and procedures: Report of the TG-106 of the Therapy Physics Committee of the AAPM. *Med Phys*. 2008;35:4186-215.
18. Das IJ, Francescon P, Moran JM, Ahnesjö A, Aspradakis MM, Cheng CW, Ding GX, *et al*. Report of AAPM Task Group 155: Megavoltage photon beam dosimetry in small fields and non-equilibrium conditions. *Med Phys*. 2021;48:e886– e921.
19. IAEA. *Dosimetry of small static fields used in external beam radiotherapy*. Vienna: International Atomic Energy Agency; 2017. (Technical Reports Series No.483).
20. Balog J, Olivera G, Kapatoes J. Clinical helical tomotherapy *commissioning* dosimetry. *Med Phys*. 2003 Dec;30(12):3097-106. doi: 10.1118/1.1625444.
21. Klein EE, Hanley J, Bayouth J, Fang-Fang Y, Simon W, Dresser S, Serago C, Aguirre F, Ma L, Arjomandi B, Liu C. Task Group 142 Report: Quality assurance of medical accelerators. *Med Phys*. 2009;36:4197-212.
22. Langen KM, Papanikolaou N, Balog J, Crilly R, Followill D, Goddu SM, Grant III W, Olivera G, Ramsey CR, Shi C. QA for helical tomotherapy: Report of the AAPM TG 148. *Med Phys*. 2010 37:4817-4853.
23. Balog J, Mackie TR, Pearson D, Hui S, Paliwal B, Jeraj R. Benchmarking beam alignment for a clinical helical tomotherapy device. *Med Phys*. 2003 Jun;30(6):1118-27. doi: 10.1118/1.1576395.

24. Smilowitz JB, Das IJ, Feygelman V, Fraass BA, Kry SF, Marshall IR, Mihailidis DN, Ouhib Z, Ritter T, Snyder MG, Fairbrent L. AAPM Medical Physics Practice Guideline 5.a.: *Commissioning and QA of treatment planning dose calculations - megavoltage photon and electron beams*. *J Appl Clin Med Phys*. 2015;16:14-34.
25. Zhu TC, Stathakis S, Clark JR, Feng W, Georg D, Holmes SM, *et al*. Report of AAPM Task Group 219 on independent calculation-based dose/MU verification for IMRT. *Med Phys*. 2021;48(10); doi:10.1002/mp.15069.
26. Brock KK, Mutic S, McNutt TR, Li H, Kessler ML. Use of image registration and fusion algorithms and techniques in radiotherapy: Report of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 132. *Med Phys*. 2017;44(7):e43-e76.
27. Al-Hallaq H, Batista V, Kügele M, Ford E, Viscariello N, Meyer J. The role of surface-guided radiation therapy for improving patient safety. *Radiother Oncol*. 2021;163:229-36. doi: 10.1016/j.radonc.2021.08.008.
28. Bissonnette JP, Balter PA, Dong L, Langen KM, Lovelock DM, Miften M, *et al*. Quality assurance for image-guided radiation therapy utilizing CT-based technologies: a report of the AAPM TG-179 *Med Phys*. 2012;39(4):1946-63.
29. Ding GX, Alaei P, Curran B, Flynn R, Gossman M, Makie TR, Miften M, *et al*. Image guidance doses delivered during radiotherapy: Quantification, management, and reduction: Report of the AAPM Therapy Physics Committee Task Group 180. *Med Phys*. 2018;45(5):e84-e99.
30. Al-Hallaq HA, Cervino L, Gutierrez AN, Havnen-Smith A, Higgins SA, Kügele M, Padilla L, *et al*. AAPM task group report 302: Surface-guided radiotherapy. *Med Phys*. 2022;49(4):e82-e112.
31. IAEA. *Comprehensive audits of radiotherapy practices: a tool for quality improvement*. *Quality Assurance Team for Radiation Oncology (QUATRO)*. Vienna: International Atomic Energy Agency; 2007.
32. Miften M, Olch A, Mihailidis D, Moran J, Pawlicki T, Molineu A, *et al*. Tolerance limits and methodologies for IMRT measurement-based verification QA: Recommendations of AAPM task group No. 218. *Med Phys*. 2018;45(4):e53-e83.
33. Low DA, Dempsey JF. Evaluation of the gamma dose distribution comparison method. *Med Phys*. 2003;30:2455–2464. doi: 10.1118/1.1598711.
34. Park JM, Kim JI, Park SY, Oh DH, Kim ST. Reliability of the gamma index analysis as a verification method of volumetric modulated arc therapy plans. *Radiat Oncol*. 2018;13(1):175.
35. Zhen H, Nelms BE, Tome WA. Moving from gamma passing rates to patient DVH-based QA metrics in pretreatment dose QA. *Med Phys*. 2011;38(10):5477-89. doi: 10.1118/1.3633904.
36. Schreiner LJ, Salomons G, Holmes O. Analysis and evaluation of planned and delivered dose distributions: Practical concerns with  $\gamma$ - and  $\chi$ - evaluations. *J Phys Conf Series (Online)*. 2013;444(1):9.
37. Steers JM, Fraass BA. IMRT QA and gamma comparisons: The impact of detector geometry, spatial sampling, and delivery technique on gamma comparison sensitivity. *Med Phys*. 2021;48(9):5367-81.
38. Woon W, Ravindran PB, Ekayanake P, SV, Lim YY, Khalid J. A study on the effect of detector resolution on gamma index passing rate for VMAT and IMRT QA. *J Appl Clin Med Phys*. 2018;19(2):230-48.
39. Stanhope CW, Drake DG, Liang J, Alber M, Söhn M, Habib C, *et al*. Evaluation of machine log files/MC-based treatment planning and delivery QA as compared to ArcCHECK QA. *Med Phys*. 2018;45(7):2864-74.
40. Vazquez-Quino LA, Huerta-Hernandez CI, Rangaraj D. Clinical experience with Mobius FX software for 3D dose verification for prostate VMAT plans and comparison with physical measurements. *J Phys Conf Series*. 2017;847(1):012060.

41. Osman AFI, Nabil M. Maalej. Applications of machine and deep learning to patient-specific IMRT/VMAT quality assurance. *J Appl Clin Med Phys*. 2021; 22(9):20–36.
42. Xu Y, Zhang K, Liu Z, Liang B, Ma X, Ren W, Men K, Dai J. Treatment plan prescreening for patient-specific quality assurance measurements using independent Monte Carlo dose calculations. *Front Oncol*. 2022; 7:12:1051110.
43. Europa. Direttiva 2013/59/Euratom del Consiglio del 5 dicembre 2013 che stabilisce norme fondamentali di sicurezza relative alla protezione contro i pericoli derivanti dall'esposizione alle radiazioni ionizzanti, e che abroga le direttive 89/618/Euratom, 90/641/Euratom, 96/29/Euratom, 97/43/Euratom e 2003/122/Euratom. *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea* L 13, 17 gennaio 2014.
44. ASTRO. *Safety is no accident: a framework for quality radiation oncology care*. Arlington VA: American Society for Radiation Oncology; 2019.
45. Institute of Medicine (US) Committee on Quality of Health Care in America; Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS (Ed.). *To err is human: building a safer health system*. Washington, DC: National Academies Press (US); 2000.
46. IAEA. International Atomic Energy Agency. SAFRON. Disponibile all'indirizzo: <https://www.iaea.org/resources/rpop/resources/databases-and-learning-systems/safron> Europa, ultima consultazione 14 marzo 2025.
47. ESTRO. European Society for Radiotherapy and Oncology. ROSEIS. Disponibile all'indirizzo: <https://roseis.estro.org/>, ultima consultazione 29 agosto 2025.
48. Italia. Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali. Decreto 11 dicembre 2009. Istituzione del sistema informativo per il monitoraggio degli errori in sanità. *Gazzetta Ufficiale Serie Generale* N.8 del 12/1/2010.
49. Gruppo di Lavoro AIFM 'Approccio Prospettico per rischio incidenti in nuove tecnologie RT'. *Approccio prospettico alla sicurezza del paziente nella moderna RT*. Roma: Associazione Italiana di Fisica Medica; 2012. (Report AIFM n. 8 (2012)). Disponibile all'indirizzo: [https://www.fisicamedica.it/oldsite/sites/default/files/documenti/report\\_8.pdf](https://www.fisicamedica.it/oldsite/sites/default/files/documenti/report_8.pdf), ultima consultazione 1° agosto 2025.
50. Huq MS, Fraass BA, Dunscombe PB, Gibbons Jr. jP, Ibbot JS, *et al*. The report of task group 100 of the AAPM: Application of risk analysis methods to radiation therapy quality management. *Med Phys*. 2016;43:4209-62.
51. Mancosu P, Signori C, Clerici E, Comito T, D'Agostino GR, Franceschini D, Franzese C, Lobefalo F, Navarria P, Paganini L, Reggiori G, Tomatis S, Scorsetti M. Critical re-evaluation of a failure mode effect analysis in a radiation therapy department after 10 years. *Pract Radiat Oncol*. 2021;11:e329-38 <https://doi.org/10.1016/j.prro.2020.11.002>.
52. IAEA. *Development of procedures for in vivo dosimetry in radiotherapy*. Vienna: International Atomic Energy Agency; 2013. (IAEA Human Health Report No. 8).
53. Bentzen SM, Heeren G, Cottier B, Slotman B, Glimelius, Lievens Y, van den Bogaert W. Towards evidence-based guidelines for radiotherapy infrastructure and staffing needs in Europe: the ESTRO QUARTS project. *Radiather Oncol*. 2005;75(3):355-365.
54. Grau C, Defourny N, Malicki J, Dunscombe P, Borrás JM, Coffey M, Slotman B, *et al*. Radiotherapy equipment and departments in European countries: Final results from ESTRO-HERO survey. *Radiather Oncol*. 2014;112(2):155-164.
55. Defourny N, Pierré L, Borrás JM, Coffey M, Corral J, Hoozée S, van Loon J, *et al*. National costs and resource requirements of external beam radiotherapy: A time-driven activity-based costing model from the ESTRO-HERO project. *Radiather Oncol*. 2019;138:187-194 doi: 10.1016/j.radonc.2019.06.015.
56. Italia. Decreto legislativo n.368 del 17 agosto 1999. Attuazione della direttiva 93/16/CEE in materia di libera circolazione dei medici e di reciproco riconoscimento dei loro diplomi, certificati e altri titoli

- e delle direttive 97/50/CE, 98/21/CE, 98/63/CE e 99/46/CE che modificano la direttiva 93/16/CEE)). *Gazzetta Ufficiale* n. 250 del 23/10/1999 - Suppl. Ordinario n. 187.
57. Italia. Decreto del Presidente della Repubblica n.162 del 10 marzo 1982. Riordinamento delle scuole dirette a fini speciali, delle scuole di specializzazione e dei corsi di perfezionamento. *Gazzetta Ufficiale* n. 105 del 17 aprile 1982.
  58. Italia. Decreto Interministeriale n. 716 del 16 settembre 2016 Riordino delle Scuole di specializzazione ad accesso riservato ai «non medici». *Gazzetta Ufficiale* n.6 del 09-01-2017 - Serie Generale
  59. Italia. Decreto Interministeriale n.68 del 4 febbraio 2015. Riordino delle scuole di specializzazione di area sanitaria. *Gazzetta Ufficiale* 126 del 03 giugno 2015 - Supplemento ordinario 25.
  60. Benstead K, Lara PC, Andreopoulos D, Bibault JE, Dix A, Eller YG, Franco P, *et al.* Recommended ESTRO core curriculum for radiation oncology/radiotherapy 4th edition. *Radiother Oncol.* 2019 Dec;141:1-4. doi: 10.1016/j.radonc.2019.08.013.
  61. Saiani L, Bielli S, Marognoli O, Brugnoli A, Lombardi S, Galantini P, Bozzolan M, *et al.* *Documento di indirizzo su standard e principi del tirocinio nei corsi di laurea delle professioni sanitarie.* Conferenza permanente dei corsi di laurea delle professioni sanitarie. 23 dicembre 2009. Disponibile all'indirizzo: [https://elearning.uniroma1.it/pluginfile.php/147178/mod\\_resource/content/1/TirocinioConferenzaSaiani.pdf](https://elearning.uniroma1.it/pluginfile.php/147178/mod_resource/content/1/TirocinioConferenzaSaiani.pdf), ultima consultazione 29 luglio 2025.
  62. Cornacchione P, Curzel M, Da Dalt S, Pasini D. *Standard per la formazione universitaria in radioterapia.* Commissione nazionale CdL in TRMIR; 2017 (prima stesura) 2019 (revisione). Disponibile all'indirizzo: <https://www.tsm-pstrp.org/wp-content/uploads/2020/05/Standard-formativi-in-RADIOTERAPIA-aggiornato-nov-2019.pdf>; ultima consultazione 29 luglio 2025.
  63. European Higher Education Area. Disponibile all'indirizzo <http://www.ehea.info>, ultima consultazione 29 luglio 2025.
  64. Eriksen JG, Beavis AW, Coffey MA, Leer JWH, Magrini SM, Benstead K, Boelling T, *et al.* The updated ESTRO core curricula 2011 for clinicians, medical physicists and RTTs in radiotherapy/radiation oncology *Radiother Oncol.* 2012;103(1):103-108. doi:10.1016/j.radonc.2012.02.007.

### 3. QUALITÀ PERCEPITA

Nel contesto della radioterapia oncologica, la qualità dell'assistenza non si misura esclusivamente attraverso parametri di beneficio clinico e tecnologico, ma anche attraverso la percezione che il paziente ha della cura ricevuta. La qualità percepita rappresenta un elemento essenziale per comprendere l'efficacia di un percorso terapeutico e il livello di soddisfazione del paziente.

L'umanizzazione delle cure, una comunicazione empatica e la centralità dei bisogni del paziente sono principi fondamentali che orientano la pratica clinica. Garantire un'informazione chiara e accessibile, promuovere il consenso informato e facilitare l'utilizzo di strumenti innovativi, come i PROM e i PREM, consente di costruire un'alleanza terapeutica solida e di migliorare l'esperienza del paziente durante l'intero percorso di cura.

Tali pratiche, se adeguatamente proceduralizzate, possono divenire parte integrante di un modello organizzativo volto a garantire standard di qualità elevati e condivisi. Inoltre, non solo favoriscono una gestione più efficace della relazione paziente e ambiente di cura, ma contribuiscono anche a rafforzare la coesione motivazionale del *team* multidisciplinare. La condivisione di obiettivi comuni e la consapevolezza dell'impatto positivo delle cure sulla qualità di vita del paziente diventano un motore di motivazione e di responsabilità professionale.

#### 3.1 Umanizzazione delle cure: accoglienza, comunicazione empatica e centralità dei bisogni della persona assistita

La centralità del paziente rappresenta un principio fondamentale per l'umanizzazione delle cure, che si focalizza non solo sulla malattia ma sull'intera persona, includendo le sue esigenze psico-emotive (1). Questo approccio olistico richiede ambienti adeguati e il coinvolgimento armonioso di tutti gli operatori sanitari, il cui benessere ha un impatto diretto sulla qualità dell'assistenza (2).

In questo contesto, la comunicazione rappresenta un elemento chiave: un paziente ben informato ottiene migliori risultati psicosociali e segue con maggiore adesione i trattamenti. Aspetti essenziali comprendono il tempo dedicato al paziente dal medico, l'empatia, la continuità delle cure e il supporto del personale sanitario. Coinvolgere i pazienti nelle decisioni terapeutiche aumenta la loro soddisfazione e fornisce *feedback* preziosi per il miglioramento delle pratiche cliniche (3-5). Anche la presenza dei familiari e la progettazione di spazi di cura accoglienti, come ad esempio i bunker di radioterapia, contribuiscono al benessere psico-emotivo del paziente.

Inoltre, il saper ascoltare rappresenta una delle più semplici e potenti azioni quotidiane. L'ascolto attivo è infatti un pilastro della relazione terapeutica: valorizza il contributo del paziente, promuove il riconoscimento e crea un senso di accettazione e apertura. Non si tratta di un semplice sentire, ma di un ascolto consapevole che implica attenzione, domande aperte, rispetto dei silenzi, *feedback* e un atteggiamento privo di giudizio.

Questo approccio è essenziale per costruire un'alleanza terapeutica basata sull'empatia e sulla percezione di presa in carico. È strettamente legato all'intelligenza emotiva, che permette di riconoscere e gestire le emozioni proprie e altrui, favorendo una connessione profonda con il paziente. Daniel Goleman ha evidenziato come l'intelligenza emotiva contribuisca a creare

fiducia e apertura, migliorando l'efficacia delle cure anche in situazioni complesse o invasive (1, 2, 6).

Il bisogno è uno stato di carenza che spinge l'individuo a interagire con l'ambiente per soddisfarlo, coinvolgendo dimensioni biologiche, psicologiche, sociali, culturali e spirituali. Accompagnare il paziente significa condividere con lui un tratto di strada, rispondendo ai suoi bisogni in modo personalizzato e globale. Questo richiede di considerare la sua unicità, tenendo conto di fattori come età, genere, cultura e aspirazioni. Va riconosciuto che il paziente è parte di una famiglia e di una collettività, e il consenso informato è un requisito essenziale per coinvolgere le persone vicine nel percorso di cura. Il rispetto dell'autonomia, della *privacy* e della dignità del paziente è fondamentale: chi assiste deve promuovere l'indipendenza, rispondere con chiarezza e sensibilità alle domande e garantire il segreto professionale.

L'assistenza sanitaria è, pertanto, un lavoro d'équipe: ogni professionista contribuisce, in base alle proprie competenze, alla pianificazione, attuazione e valutazione di un programma di cura integrato (7, 8). L'obiettivo comune è offrire un'assistenza rispettosa e completa, che risponda alle necessità del paziente, ponendo sempre al centro la sua persona.

## 3.2 Valenza dell'informazione e del consenso dell'atto sanitario

L'attenzione sulla consapevole adesione dei pazienti agli atti sanitari che lo coinvolgono, conduce inevitabilmente all'importanza che assume la relazione con il medico e gli altri professionisti della salute.

Il ruolo sempre più attivo del paziente relativamente al consenso informato, ha contribuito ad abbandonare quell'atteggiamento passivo che in precedenza lo caratterizzava, mediante un cambio culturale che ha modificato anche la giurisprudenza. Quest'ultima, infatti, ritiene fondamentale il principio della obbligatorietà del consenso alla proposta di prestazioni sanitarie, principio che deve essere opportunamente chiarito instaurando una relazione medico-paziente efficace.

Il consenso si pone dunque come atto conclusivo di un complesso processo di comunicazione che trova nell'informazione che lo precede non un adempimento burocratico, bensì il suo momento più qualificante. Un ulteriore e utile strumento per affrontare la malattia e il suo trattamento nel modo migliore.

### 3.2.1 Norme in materia di consenso informato e di disposizioni

Il consenso informato è un processo fondamentale che garantisce il rispetto dell'autonomia del paziente e si basa su elementi essenziali: deve essere volontario, specifico, informato e concesso dopo un'adeguata riflessione. È necessario che il paziente sia competente, comprenda le implicazioni del trattamento e autorizzi liberamente il piano di cura. Il consenso deve essere documentato accuratamente, allegato alla cartella clinica e può essere manifestato in forma scritta, tramite videoregistrazioni o dispositivi di comunicazione per disabili.

Il processo include una fase di informazione, durante la quale il medico deve spiegare chiaramente il trattamento, assicurandosi che il paziente comprenda e possa porre domande. La Legge n. 219 del 22 dicembre 2017 (9) obbliga le strutture sanitarie a garantire la corretta attuazione del consenso informato, fornendo informazioni adeguate ai pazienti e formazione al personale.

Eccellenze al consenso possono verificarsi in emergenze cliniche, incapacità del paziente o rifiuto di essere informato. In ogni caso, il consenso deve essere manifesto, personale, consapevole, attuale, spontaneo e revocabile. Questo processo ha scopi legali (protezione dei diritti), etici (autodeterminazione), amministrativi (efficienza) e interpersonali (fiducia).

All'interno di tale processo il tempo dedicato alla comunicazione, deve essere considerato tempo di cura (art. 1, comma 8), e ogni struttura pubblica o privata è tenuta a garantire con proprie modalità organizzative la piena e corretta attuazione dei principi della Legge 219/2017 (9), assicurando, in particolare, la necessaria informazione ai pazienti e l'adeguata formazione del personale (art. 1, comma 9) (10, 11).

### **3.2.2 Consenso informato e partecipazione attiva e consapevole del paziente**

Tradizionalmente, il ruolo del paziente e il suo consenso alla prestazione medica non ha avuto nessuna rilevanza, diversamente da quello del medico che ha goduto sempre di ampia discrezionalità.

In Italia, il consenso informato trova la sua legittimazione nell'articolo 32 della Costituzione laddove si legge che *nessuno può essere obbligato a un determinato trattamento sanitario se non per disposizione di legge*. In aggiunta, nell'ultimo periodo, in Europa i rappresentanti dei pazienti sono coinvolti sempre di più e in maniera attiva in tavoli tecnici con gli altri stakeholder nella definizione dei piani di sviluppo clinico e in molteplici commissioni e gruppi di lavoro.

In un articolo pubblicato sulla rivista *JAMA*, che parte da un caso di mancato consenso informato arrivato fino alla Corte Suprema del Regno Unito nel 2015 (12), vengono affrontati alcuni aspetti delicati che riguardano la responsabilità medica e il ruolo del paziente (13).

Nello specifico, l'articolo riporta la decisione finale della Corte Suprema del Regno Unito, che ha stabilito che ciò che i medici devono comunicare ai pazienti circa i rischi, i benefici e le alternative di trattamento non sarà più determinato da ciò che ritiene necessario, ma da quello che un paziente ben informato ritiene importante su tutto il processo di cura.

Gli autori dell'articolo sottolineano anche i limiti che molto spesso emergono nell'elaborazione della modalità di comunicazione del consenso informato, che spesso risulta privo di dettagli sui rischi materiali, i benefici e le alternative a disposizione, informazioni fondamentali per il processo decisionale del paziente. Inoltre, i documenti che accompagnano il consenso informato, spesso tendono a essere generici rispetto al ruolo del medico o della struttura ospedaliera, talvolta sono invece scritti in modo complesso e sottoscritti pochi minuti prima dell'inizio di una procedura, momento in cui i pazienti sono più vulnerabili e meno propensi a porre domande (13).

### **3.2.3 Strumenti per semplificare il linguaggio tecnico**

Comunicare significa trasmettere un messaggio e per trasmetterlo è necessario che l'interlocutore lo riceva e lo comprenda. Se si sottovaluta questo aspetto non sarà possibile comunicare ed entrare in relazione con il paziente. Infatti, per far comprendere concetti che non fanno parte della sfera di competenza di chi ascolta si devono semplificare i contenuti dei messaggi garantendo in ogni caso il realismo e la completezza. Rendere semplice significa, nella relazione fra sanitario e paziente, renderla più agile e funzionale, agevolando il percorso di cura. Spesso la mancanza della semplificazione del linguaggio è motivata dalla volontà di consolidare la propria autorevolezza nella convinzione che essere professionisti significhi utilizzare un linguaggio specifico. Tuttavia, nella convinzione che le persone che ascoltano siano ammirate

dalla competenza specifica del professionista accade spesso l'esatto contrario: più si utilizza una terminologia incomprensibile, più gli interlocutori non capiranno. A volte il sanitario ha l'errata convinzione che spiegare sia controproducente in quanto l'interpretazione dei processi diagnostici e terapeutici da parte del paziente porterebbe a complicazioni e diffidenze. Al contrario, far comprendere un percorso di cura con alcuni concetti basilari può significare guadagnare stima, riconoscenza, autorevolezza, reputazione. Alcuni suggerimenti possono essere così sintetizzati:

- specificare le attività previste nel percorso terapeutico dettagliando gli *step* previsti;
- adattare il linguaggio all'interlocutore evitando termini in lingua inglese, soprattutto di fronte a pazienti che non hanno le stesse competenze linguistiche e/o pazienti pediatrici;
- portare dei termini di paragone chiari rispetto al percorso di cura e ai servizi di supporto che il paziente ritroverà tutti i giorni del trattamento;
- descrivere il beneficio e rischi in modo chiaro e spiegare nel dettaglio che cosa l'organizzazione può dare a supporto del paziente.

È pertanto necessario informare il paziente al fine di facilitare una partecipazione consapevole al percorso terapeutico da parte del paziente semplificando il linguaggio tecnico relativo agli *step* del trattamento e utilizzando efficaci competenze relazionali e comunicative (14-16).

### **3.3 Patient-Reported Outcome Measures e Patient-Reported Experience Measures**

Da alcuni decenni in campo sanitario sta aumentando la consapevolezza che il coinvolgimento attivo del paziente nell'ambito delle cure sia fondamentale, tanto che il concetto della centralità del paziente è declinato in modelli che mirano sempre più a coinvolgere il paziente in tutte le fasi della cura, i cosiddetti *patient engagement* e *patient empowerment*. Questi approcci tendono a un coinvolgimento maggiore e più attivo del paziente che, informato e formato sulla sua malattia, è coinvolto non solo nella sua gestione e monitoraggio continuo, ma sempre più anche nelle decisioni cliniche. Un ausilio in tal senso proviene dalle crescenti potenzialità della digitalizzazione, dei sistemi di telemedicina e dei sistemi di IA.

In questo panorama si inseriscono i PROM e i PREM che, pur esistendo da oltre trent'anni, hanno subito un notevole impulso nell'ultimo periodo (17). Sia i PROM che i PREM sono validi strumenti (in genere questionari) per misurare rispettivamente il punto di vista dei pazienti sul proprio stato di salute e la loro esperienza durante le cure, fornendo importanti indicazioni sulla qualità percepita dei trattamenti eseguiti o in corso, senza alcuna interpretazione esterna.

Con i PROM i pazienti forniscono dati che riguardano la loro condizione di salute, basati sulla propria percezione della malattia, del trattamento eseguito, delle disabilità e della qualità della vita correlata alla salute. Valutano, per esempio, il livello di ansia, i sintomi e il dolore, il livello di depressione e la *fatigue* (18).

I PREM invece misurano la percezione dei pazienti rispetto alla loro esperienza durante la ricezione delle cure. Possono riguardare aspetti quali la qualità della comunicazione, il supporto ottenuto per la gestione delle condizioni a lungo termine o ancora il tempo trascorso in attesa di ricevere l'assistenza e la facilità di accesso a quest'ultima (19). Le informazioni raccolte possono essere utilizzate per migliorare la qualità dell'assistenza sanitaria fornita e per monitorare i cambiamenti nell'esperienza del paziente nel tempo.

Sia i PROM che i PREM sono strumenti certificati che possono avere un'applicazione generica oppure possono essere strutturati per indagare una specifica patologia o gli esiti di uno specifico trattamento.

Lo sviluppo e l'utilizzo di questi strumenti ha avuto nell'ultimo decennio un aumento esponenziale, anche grazie allo sviluppo delle tecnologie digitali e della telemedicina (19). Nel prossimo futuro si prevede un ulteriore incremento dell'uso di questionari PROM e PREM, grazie all'aumento di dispositivi *touchscreen* come telefoni cellulari e tablet (20).

### 3.4 Strumenti per la valutazione della qualità percepita

Per misurare la qualità percepita nei servizi sanitari, vengono utilizzati strumenti di valutazione standardizzati, come i questionari di soddisfazione. Si tratta generalmente di questionari cartacei che vengono distribuiti ai pazienti ma l'innovazione tecnologica ha permesso l'introduzione di metodi di raccolta informatizzata dei dati, utilizzabili online o tramite *tool* automatici.

#### 3.4.1 Questionari e App: il digitale a supporto della qualità percepita

Si stanno implementando numerose applicazioni utilizzabili su smartphone, tablet o PC, tramite le quali è possibile conoscere e valutare l'esperienza del paziente e, soprattutto, monitorare a breve e lungo termine i sintomi di eventuali tossicità e i risultati clinici (21, 22). La possibilità di prolungare e intensificare la presa in carico del paziente attraverso App dedicate migliora certamente la percezione della qualità dell'assistenza.

In un simile contesto, non si può non considerare come tali approcci favoriscano anche la definizione di percorsi di umanizzazione nell'assistenza, che mettono al centro del processo di cura la persona, raccogliendone anche i suoi bisogni psicologici, sociali e spirituali.

#### 3.4.2 Utilizzo del digitale

Le diagnosi di cancro espongono i pazienti a stress traumatici, alterazioni del corpo e dell'autonomia, nonché a improvvisi cambiamenti nella propria quotidianità, con conseguenze a volte a lungo termine o, purtroppo, tali da condurre a fine vita (23).

Negli ultimi tre decenni, la mortalità per cancro ha mostrato un importante declino, soprattutto nella maggior parte dei Paesi ad alto reddito, che riflette i miglioramenti nella prevenzione, nella diagnosi e nella gestione del cancro (24). L'aumento dei tassi di sopravvivenza sottolinea anche la crescente necessità di interventi per migliorare il benessere emotivo dei pazienti (24). Infatti, i pazienti oncologici hanno spesso difficoltà durante il trattamento, come ansia, depressione e stress (25, 26). Questi problemi influenzano l'aderenza al trattamento, la sopravvivenza stessa e i costi del trattamento (27). Tra i trattamenti oncologici, la radioterapia richiede un carico quotidiano, spesso aggravato dalla chemioterapia concomitante (26, 28). La durata dei trattamenti e i possibili effetti collaterali rappresentano una sfida per ogni paziente oncologico (29, 30). Si tratta di trattamenti a lungo termine eseguiti prevalentemente in regime ambulatoriale, che spesso rendono i pazienti inclini a manifestare un disagio emotivo (26, 28).

L'implementazione della tecnologia digitale in una prospettiva *value-based* può contribuire alla reciproca integrazione tra il percorso del paziente oncologico e la valorizzazione del valore percepito dal paziente (31-34). Tale contesto (35) ci ha portato a riconsiderare in termini di vicinanza al paziente innovazioni tecnologiche come il *data mining* (36-38) il *process mining* (39, 40), i modelli predittivi basati sulle omiche (41-49), il telemonitoraggio dei pazienti, la comunicazione con i pazienti e l'*e-health* (50, 51). Queste innovazioni possono anche aumentare la *compliance* del paziente e consentire una migliore esperienza del paziente (52). In diversi studi,

compresi gli studi clinici randomizzati, l'impatto della tecnologia digitale per il monitoraggio dei pazienti durante i trattamenti oncologici è risultato efficace nell'aumentare i risultati di sopravvivenza (53, 54), nel prevenire le visite ricorrenti al pronto soccorso (55, 56) e nel migliorare le funzioni fisiche, il controllo dei sintomi e la qualità di vita dei pazienti (57). L'opportunità di ridurre le tossicità correlate al cancro rappresenta una prospettiva interessante non solo dal punto di vista clinico-scientifico ed etico, ma anche da quello economico. Infatti, i costi della tossicità correlata al cancro sono ben noti in letteratura (58). Ashmore *et al.* (59) hanno sottolineato che la tecnologia digitale dovrebbe essere utilizzata anche per mantenere il contatto con la struttura anche tra la fine delle cure e il successivo follow-up, quando la tossicità potrebbe verificarsi o esacerbarsi. Questa modalità di progettazione partecipata e di co-creazione è considerata fondamentale per garantire l'equità negli interventi di salute digitale (60, 61). Bhargava e Sainò (62, 63) hanno confermato la possibilità di ridurre i costi attraverso la tecnologia digitale, introducendo un'applicazione digitale di auto-segnalazione dei sintomi a distanza.

La tecnologia digitale, come ogni innovazione tecnologica introdotta nel settore sanitario, richiede anche un'educazione e una formazione dedicata del personale sanitario e amministrativo (62, 64, 65).

La scelta di dedicare le innovazioni tecnologiche a supportare il paziente nel percorso di cura, sinergizzando la comunicazione con il paziente, può aprire le frontiere di un nuovo umanesimo digitale aprendo, di fatto nell'oncologia, il campo della salute digitale a guida umana (66-68).

## Bibliografia

1. Del Nord T, Peretti G. *L'umanizzazione degli spazi di cura. Linee guida*. Ministero della Salute e Centro Interuniversitario di ricerca Tesis – Università degli Studi di Firenze; 2004
2. Burrai F, Apuzzo L, Micheluzzi V. Umanizzazione delle cure: innovazione e modello assistenziale. *Giornale di Clinica Nefrologica e Dialisi*. 2020;32:47-52.
3. van der Molen B. Relating information needs to the cancer experience: 1: Information as a key coping strategy. *Eur J Cancer Care Engl*. 1999;8:238-44.
4. Okamura H, Fukui S, Nagasaka Y, Koike M, Uchitomi Y. Psychoeducational intervention for patients with primary breast cancer and patient satisfaction with information: an exploratory analysis. *Breast Cancer Res Tr*. 2003;80:331-8.
5. Rubin HR, Gandek B, Rogers WH, Kosinski M, McHorney CA, Ware JE Jr. Patients' ratings of outpatient visits in different practice settings: Results from the Medical Outcomes Study. *JAMA*. 1993;270:835-40.
6. Goleman D. *Intelligenza emotiva. Che cos'è e perché ci rende felici*. Rizzoli ed. 2018. Bologna. Prima ed. 1996
7. Lancellotta V, De Sanctis V, Cornacchione P *et al.* HAPPY – Humanity Assurance Protocol in interventional radiotherapy (brachytherapy) – an AIRO interventional radiotherapy study group project. *J Contemp Brachytherapy*. 2019;11(6):510-15.
8. Cocco G. *La comunicazione interna da Maslow al Covid-19. Saperi, strategie e strumenti per le organizzazioni eccellenti*. Milano: Franco Angeli ed.; 2020.
9. Italia. Legge 22 dicembre 2017, n. 219. Norme in materia di consenso informato e di disposizioni anticipate di trattamento. *Gazzetta Ufficiale Serie Generale* n.12 del 16-01-2018.
10. Gruppo di lavoro AIRO (Corvò R, Catalano G, D'Angelo E, Lucà F, Gambacorta MA, Falchetto Osti M). *Raccomandazioni utili per il Consenso Informato in Radioterapia v. 11*. Milano: Associazione Italiana di Radioterapia; 2021.

11. FNOMCeO. *Il nuovo codice di deontologia medica*. Roma: Federazione Nazionale degli Ordini dei medici e degli odontoiatri; 2014.
12. United Kingdom Supreme Court. *Judgment Montgomery vs Lanarkshire Health Board*, 11/03/2015. Disponibile all'indirizzo: <https://www.bailii.org/uk/cases/UKSC/2015/11.html>; ultima consultazione 29 agosto 2025.
13. Spatz ES, Krumholz, HM, Moulton BW. The new era of informed consent getting to a reasonable-patient standard through shared decision making. *JAMA*. 2016;315(19):2063-2064. doi:10.1001/jama.2016.3070.
14. Paternoster A, Pisanty V, Calzavarini F. *Comprendere il linguaggio*. Bologna: Il Mulino; 2020.
15. Buhler K. *La teoria del linguaggio. La funzione rappresentativa del linguaggio*. Roma: Armando Ed.; 1983.
16. D'Elia EA. *Parlare strumenti e tecniche del discorso*. Milano: Hoepli Ed.; 2020.
17. Tarlov AR, Ware JE Jr., Greenfield S, Nelson EC, Perrin E, Zubkoff M. The medical outcomes study. An application of methods for monitoring the results of medical care. *JAMA*. 1989;262(7):925-30.
18. Baumhauer JF, Bozic KJ. Value-based healthcare: patient-reported outcomes in clinical decision making. *Clin Orthop Relat Res*. 2016;474(6):1375-1378. doi:10.1007/s11999-016-4813-4
19. Knapp A, Harst L, Hager S, Schmitt J, Scheibe M. Use of patient-reported outcome measures and patient-reported experience measures within evaluation studies of telemedicine applications: systematic review. *J Med Internet Res*. 2021;23(11):e30042.
20. Male L, Noble A, Atkinson J, Marson T. Measuring patient experience: a systematic review to evaluate psychometric properties of patient reported experience measures (PREMs) for emergency care service provision. *Int J Qual Health Care*. 2017;29(3):314-326. doi: 10.1093/intqhc/mzx027.
21. Park J, Yea JW, Oh SA, Park JW. Efficacy of an integrated mobile application system for patients with radiation therapy: a pilot study. *Healthcare*. 2022;10(9):1696. <https://doi.org/10.3390/healthcare10091696>.
22. Sprave T, Zöller D, Stoian R, Rühle A, Kalckreuth T, Haehl E, Fahrner H, Binder H, Grosu AL, Heinemann F, Nicolay NH. App-controlled treatment monitoring and support for head and neck cancer patients (APCOT): protocol for a prospective randomized controlled trial. *JMIR Res Protoc*. 2020;9(12):e21693. doi: 10.2196/21693.
23. Cordova MJ, Riba MB, Spiegel D. Post-traumatic stress disorder and cancer. *Lancet Psychiatry*. 2017;4:330-8.
24. Santucci C, Carioli G, Bertuccio P, Malvezzi M, Pastorino U, Boffetta P, *et al*. Progress in cancer mortality, incidence, and survival: a global overview. *Eur J Cancer Prev*. 2020; 29:367-81.
25. Kirchheiner K, Czajka A, Ponocny-Seliger E, Lütgendorf-Caucig C, Schmid MP, Komarek E, *et al*. Physical and psychosocial support requirements of 1,500 patients starting radiotherapy. *Strahlenther Onkol*. 2013;189:424-9.
26. Holtzman AL, Pereira DB, Yeung AR. Implementation of depression and anxiety screening in patients undergoing radiotherapy. *BMJ Open Qual*. 2018;7(2):e000034.
27. Pitman A, Suleman S, Hyde N, Hodgkiss A. Depression and anxiety in patients with cancer. *BMJ*. 2018 361:k1415. doi: 10.1136/bmj.k1415.
28. Tagliaferri L, Dinapoli L, Casà C, Ferdinando Colloca G, Marazzi F, Cornacchione P, *et al*. Art and digital technologies to support resilience during the oncological journey: the art4art project. *Tech Innov Pat Supp Rad Oncol*. 2022;24:101-6.
29. Hess CB, Chen AM. Measuring psychosocial functioning in the radiation oncology clinic: a systematic review. *Psycho Oncology*. 2014;23:841-54.

30. Tang PL, Lin HS, Wang HH, Hu LY, Chou FH. Demoralization level fluctuated at various time frame of radiotherapy for patients with different cancers: a longitudinal observational study. *BMC Palliat Care*. 2022;21:143.
31. Brown MM, Brown GC. Update on value-based medicine. *Curr Opin Ophthalmol*. 2013;24:183-9.
32. Brown GC, Brown MM, Sharma S. Value-based medicine: evidence-based medicine and beyond. *Ocul Immunol Inflamm*. 2003;11:157-70.
33. Brown MM, Brown GC, Sharma S, Landy J. Health care economic analyses and value-based medicine. *Surv Ophthalmol*. 2003;48:204-23.
34. Lievens Y, Borras JM, Grau C, Aggarwal A. Value-based radiotherapy: a new chapter of the ESTRO-HERO project. *Radiother Oncol*. 2021;160:236-9.
35. Laugsand EA, Sprangers MAG, Bjordal K, Skorpen F, Kaasa S, Klepstad P. Health care providers underestimate symptom intensities of cancer patients: a multicenter European study. *Health Qual. Life Outcomes*. 2010;8:104. doi: 10.1186/1477-7525-8-104.
36. Tagliaferri L, Gobitti C, Colloca GF, Boldrini L, Farina E, Furlan C, et al. A new standardized data collection system for interdisciplinary thyroid cancer management: thyroid COBRA. *Eur J Intern Med*. 2018;53:73-8.
37. Tagliaferri L, Budrukkar A, Lenkiewicz J, Cambeiro M, Bussu F, Guinot JL, et al. ENT COBRA ontology: the covariates classification system proposed by the head & neck and skin GECESTRO working group for interdisciplinary standardized data collection in head and neck patient cohorts treated with interventional radiotherapy (brachytherapy). *J Contemp Brachyther*. 2018;10:260-6.
38. Tagliaferri L, Kovács G, Autorino R, Budrukkar A, Guinot JL, Hildebrand G, et al. ENT COBRA (consortium for brachytherapy data analysis): interdisciplinary standardized data collection system for head and neck patients treated with interventional radiotherapy (brachytherapy). *JCB*. 2016;4:336-43.
39. Gatta R, Vallati M, Lenkiewicz J, Casà C, Cellini F, Damiani A, Vincenzo Valentini. A framework for event log generation and knowledge representation for process mining in healthcare. In: *30th IEEE International Conference on Tools with Artificial Intelligence (ICTAI 2018) IEEE 2018*. Disponibile all'indirizzo: <https://pure.hud.ac.uk/ws/portalfiles/portal/14206601/main.pdf>. Ultima consultazione 29/8/2025.
40. Lenkiewicz J, Gatta R, Masciocchi C, Casà C, Cellini F, Damiani A, et al. Assessing the conformity to clinical guidelines in oncology: an example for the multidisciplinary management of locally advanced colorectal cancer treatment. *Management Vision*. 2018;56:2172-86.
41. Gatta R, Vallati M, Dinapoli N, Masciocchi C, Lenkiewicz J, Cusumano D, et al. Towards a modularisation support system for radiomics: a case study on rectal cancer. *Artif Intell Med*. 2019;96:145-53.
42. Cusumano D, Meijer G, Lenkiewicz J, Chiloiro G, Boldrini L, Masciocchi C, et al. A field strength independent MR radiomics model to predict pathological complete response in locally advanced rectal cancer. *Radiol Med*. 2020;13:12. doi: 10.1007/s11547-020-01266-z.
43. Casà C, Piras A, D'Aviero A, Preziosi F, Mariani S, Cusumano D, et al. The impact of radiomics in diagnosis and staging of pancreatic cancer. *Clin Med Insights Gastroenterol*. 2022;15:263177452210815.
44. Soror T, Lancellotta V, Kovács G, Lanzotti V, Tagliaferri L, Casà C, et al. kOBCS©: a novel software calculator program of the objective breast cosmesis scale (OBCS). *Breast Cancer*. 2020;27:179-85.
45. Cusumano D, Boldrini L, Yadav P, Casà C, Lee SL, Romano A, et al. Delta radiomics analysis for local control prediction in pancreatic cancer patients treated using magnetic resonance guided radiotherapy. *Diagnostics*. 2021;11:1. doi: 10.3390/diagnostics11010072.

46. Chiloiro G, Rodriguez-Carnero P, Lenkowicz J, Casà C, Masciocchi C, Boldrini L, *et al.* Delta radiomics can predict distant metastasis in locally advanced rectal cancer: the challenge to personalize the cure. *Front Oncol.* 2020;10:595012.
47. Cusumano D, Catucci F, Romano A, Boldrini L, Piras A, Broggi S, *et al.* Evaluation of an early regression index (ERICTP) as predictor of pathological complete response in cervical cancer: a pilot-study. *Appl Sci.* 2020;10:8001. doi: 10.3390/app1022800.
48. Fionda B, Boldrini L, D'Aviero A, Lancellotta V, Gambacorta MA, Kovács G, *et al.* Artificial intelligence (AI) and interventional radiotherapy (brachytherapy) state of art and future perspectives. *J. Contemp. Brachytherapy.* 2020;12:497-500.
49. Boldrini L, Lenkowicz J, Orlandini LC, Yin G, Cusumano D, Chiloiro G, *et al.* Applicability of a pathological complete response magnetic resonance-based radiomics model for locally advanced rectal cancer in intercontinental cohort. *Radiat Oncol.* 2022;17:78. doi: 10.1186/s13014-022-02048-9.
50. Iezzi R, Casà C, Posa A, Cornacchione P, Carchesio F, Boldrini L, *et al.* Project for interventional oncology large-database in liver hepatocellular carcinoma – preliminary CT-based radiomic analysis (POLAR Liver 1.1). *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2022;26:2891-99.
51. Caravatta L, Rosa C, Di Sciascio MB, Tavella Scaringi A, Di Pilla A, Ursini LA, *et al.* COVID-19 and radiation oncology: the experience of a two-phase plan within a single institution in central Italy. *Radiat Oncol.* 2020;15:226. doi: 10.1186/s13014-020-01670-9.
52. Franco RD, Borzillo V, D'Ippolito E, Scipilliti E, Petito A, Facchini G, *et al.* COVID-19 and radiotherapy: potential new strategies for patients management with hypofractionation and telemedicine. *Eur Rev Pharmacol Sci.* 2020;24(23):12480-89.
53. Fionda B, Piras A, D'Aviero A, Venuti V, Casà C, Preziosi F, *et al.* The “PC-WIRED” study: patient centre evolution of websites of Italian radiotherapy departments. *Patient Educ Couns.* 2021;104:2152-3.
54. Basch E, Deal AM, Dueck AC, Scher HI, Kris MG, Hudis C, *et al.* Overall survival results of a trial assessing patient-reported outcomes for symptom monitoring during routine cancer treatment. *JAMA.* 2017;318:197-8.
55. Denis F, Basch E, Septans AL, Bennouna J, Urban T, Dueck AC, *et al.* Two-year survival comparing web-based symptom monitoring vs. routine surveillance following treatment for lung cancer. *JAMA.* 2019;321:306. doi: 10.1001/jama.2018.18085
56. Basch E, Deal AM, Kris MG, Scher HI, Hudis CA, Sabbatini P *et al.* Symptom monitoring with patient-reported outcomes during routine cancer treatment: a randomized controlled trial. *JCO.* 2016;34:557-65.
57. Barbera L, Sutradhar R, Seow H, Earle CC, Howell D, Mittmann N, *et al.* Impact of standardized Edmonton symptom assessment system use on emergency department visits and hospitalization: results of a population-based retrospective maCThe cohort analysis. *JCO Oncol Pract.* 2020;16:e958-65.
58. Basch E, Schrag D, Henson S, Jansen J, Ginos B, Stover AM, *et al.* Effect of electronic symptom monitoring on patient-reported outcomes among patients with metastatic cancer: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2022;327:2413. doi: 10.1001/jama.2022.9265
59. Carlotto A, Hogsett VL, Maiorini EM, Razulis JG, Sonis ST. The economic burden of toxicities associated with cancer treatment: review of the literature and analysis of nausea and vomiting, diarrhea, oral mucositis and fatigue. *Pharmacoeconomics.* 2013;31:753-66.
60. Ashmore LA, Stewart H, Hutton D, Evans K. Digital support for living with and beyond gynecological cancer. *Radiography.* 2020;26:e270-6.

61. Ventura F, Brovall M, Smith F. Beyond effectiveness evaluation: contributing to the discussion on complexity of digital health interventions with examples from cancer care. *Front Public Health*. 2022;10:883315. doi: 10.3389/fpubh.2022.883315
62. Bhargava R, Keating B, Isenberg SR, Subramaniam S, Wegier P, Chasen M, *et al*. A digital health tool for the remote self-reporting of symptoms in patients with cancer to address palliative care needs and minimize emergency department visits. *Curr Oncology*. 2021;28:4273-80.
63. Saisó SG, Marti MC, Medina FM, Pascha VM, Nelson J, Tejerina L, *et al*. Digital transformation for more equitable and sustainable public health in the age of digital interdependence. *Am J Public Health*. 2022;112:S621-4.
64. Casà C, Marotta C, Di Pumpo M, Cozzolino A, D'Aviero A, Frisicale EM, *et al*. COVID-19 and digital competencies among young physicians: Are we (really) ready for the new era? A national survey of the Italian young medical doctors association. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2021;57:1-6.
65. Finazzi T, Papachristofilou A, Zimmermann F. Connection failed: a word of caution on telemedicine in radiation oncology. *Int J Radiat Oncol*. 2020;108:435-7.
66. Vollmer S, Mateen BA, Bohner G, Király FJ, Ghani R, Jonsson P, *et al*. Machine learning and artificial intelligence research for patient benefit: 20 critical questions on transparency, replicability, ethics, and effectiveness. *BMJ*. 2020;368:l6927. doi: 10.1136/bmj.l6927
67. Cesario A, D'Oria M, Scambia G (Ed.). *La medicina personalizzata fra ricerca e cura*. Milano: Franco Angeli ed.; 2020.
68. Anelli F, Cesario A, D'Oria M, Giuliadori C, Scambia G (Ed.). *Persona e medicina. Sinergie sistemiche per la medicina personalizzata*. Milano: Franco Angeli ed.; 2021.

## 4. AMBITI DI SVILUPPO TECNOLOGICO E PROSPETTIVE FUTURE

### 4.1 Introduzione

L'innovazione tecnologica ha da sempre accompagnato lo sviluppo della radioterapia. Si può sicuramente affermare che essa ha rappresentato e rappresenta ancora oggi una componente primaria nell'avanzamento delle capacità di cura e di riduzione degli effetti collaterali, con il conseguente continuo incremento della sopravvivenza e il miglioramento della qualità di vita dei pazienti (1-3). Ed è chiaramente prevedibile che anche per il futuro le innovazioni tecnologiche accompagneranno questi successi. All'interno di tali sviluppi, non possiamo dimenticare la rapida crescita della disponibilità di strumenti e approcci di ottimizzazione del trattamento radioterapico legati all'automazione e alla gestione di grandi quantità di dati e immagini, attraverso ambiti avanzati di IA (4-8). L'implicita dinamicità di tali sviluppi impone, all'interno di un documento come questo, molto legato al presente, di offrire un necessario sguardo al prossimo futuro. Quindi, l'obiettivo di questo capitolo finale, pur rimanendo secondario rispetto agli obiettivi principali del documento, è quello di calare il presente in un processo dinamico di continua trasformazione. Da una parte, si vogliono qui identificare gli ambiti che più probabilmente andranno modificando la radioterapia e le sue procedure nel prossimo futuro; dall'altra, abbiamo voluto sottolineare la necessità di adattare continuamente ruoli, responsabilità e modalità di lavoro, partendo dalla solidità di una tradizione di buona pratica e di eccellenti risultati della radioterapia italiana. Infine, abbiamo voluto suggerire, attraverso questa breve esposizione, la necessità di attivare il gruppo coordinato dall'ISS nel supportare con documenti adeguati le importanti modifiche e innovazioni in vista. In particolare, riteniamo che alcuni temi necessitino di essere affrontati rapidamente, proprio a causa del rapido affacciarsi alla pratica clinica, al fine di supportare i centri di radioterapia nel garantire una loro implementazione e gestione in condizioni di alta qualità. Per altri temi/ambiti è auspicabile che gruppi di lavoro inizino ad occuparsene per essere pronti nel momento in cui le probabili (e auspicabili) innovazioni troveranno concreta applicazione in una crescente e significativa frazione dei centri italiani di radioterapia.

### 4.2 Intelligenza artificiale e automazione

#### 4.2.1 Intelligenza artificiale e automazione nel *commissioning*, assicurazione di qualità e *maintenance*

I controlli di qualità prevedono la valutazione della costanza di parametri specifici che vengono acquisiti in fase di *commissioning*. L'automazione e la creazione di modelli di *machine learning* stanno entrando nella pratica quotidiana così da prevedere e anticipare possibili discostamenti dei parametri della macchina dal livello di riferimento e intraprendere azioni correttive (9). Ciò può contribuire a migliorare il tempo di attività della macchina, la sua affidabilità e la conformità tra il trattamento pianificato e quello effettivamente erogato, nonché a ridurre il tempo-uomo dedicato a queste attività. Un esempio di come l'IA possa essere utilizzata in questo contesto è la previsione delle deviazioni delle posizioni delle lamelle del MLC, in modo da eseguire la manutenzione necessaria al momento migliore (10). Attualmente, i classificatori di

AQ basati su *machine learning* sono moderatamente affidabili ma non possono essere considerati ad oggi un sostituto del processo di AQ umano (11). Emerge oggi anche l'esigenza di spiegabilità (*explainability*) della predizione, soprattutto come strumento a supporto dell'esperto nel prendere decisioni. Inoltre, in caso di guasto o comportamento previsto non corretto, rimane fondamentale l'applicazione di modelli alternativi e/o l'utilizzo di strumenti indipendenti per la verifica del parametro/funzionalità segnalato.

In particolare, la fase del *commissioning* è particolarmente critica e l'introduzione di sistemi di automazione dovrebbe essere condotta con estrema cautela. In generale modelli di IA appaiono molto spesso come scatole nere agli utenti finali. Proprio per questo, dopo aver implementato con successo qualsiasi applicazione basata su IA, è raccomandato implementare un sistema di controlli di qualità. Si può distinguere tra AQ caso specifico e AQ di routine (12). Le prestazioni del modello sono stimate durante la messa in servizio in situazioni note (AQ di routine). Tuttavia, ciò non garantisce il comportamento desiderato in situazioni nuove e sconosciute. A seconda dell'interpretabilità del metodo, l'utente può scegliere di eseguire una valutazione più completa (AQ caso specifico). A tale scopo, al momento della messa in servizio di sistemi di automazione, dovrebbe essere selezionato un set di dati di riferimento. Inoltre, dovrebbe essere creata una piattaforma informatica o un file di registro per la raccolta di dati strutturati dei casi in cui le prestazioni del modello sono risultate essere non ottimali. Ciò può consentire di identificare i limiti del modello, le tendenze e può anche facilitare future revisioni del modello per migliorare le prestazioni in casi specifici.

In conclusione, questo è un ambito ancora nella sua infanzia ma possiamo facilmente prevedere che strumenti di supporto basati su IA andranno rapidamente diffondendosi, ponendo nuove questioni su ruoli, responsabilità e tipo/frequenza dei controlli, in particolare per lo specialista in fisica medica. Ad esempio, è plausibile attendersi una gradualità nel passaggio dall'attuale modello di AQ sistematico a frequenza fissa a modelli modulati dall'andamento del monitoraggio dei parametri macchina, basati su modelli di predizione allenati da grandi quantità di dati forniti direttamente dal costruttore, con una parte crescente dei controlli eseguiti dai sistemi in maniera automatica o semi-automatica. Quanto rapidamente e in che modo cambiamenti come quelli accennati entreranno nella routine è difficile da prevedere anche per la probabile necessità di modifica di parti della legislazione vigente che includano l'utilizzo sicuro di sistemi di questo tipo a supporto dell'attività umana.

#### 4.2.2 Intelligenza artificiale e automazione nella segmentazione

Negli ultimi anni stiamo assistendo alla rapida diffusione di sistemi per la segmentazione basati su modelli di IA. Attualmente sono già disponibili in diversi centri anche se il loro utilizzo estensivo è ancora relativamente limitato (13-16).

Rispetto alle precedenti generazioni di strumenti automatici o semi-automatici basati su algoritmi relativamente semplici o su atlanti, gli strumenti più recenti (e plausibilmente ancora di più le prossime evoluzioni) sembrano garantire *performance* molto soddisfacenti nella generazione automatica di OAR, sostanzialmente in tutti i distretti anatomici (14-19), sebbene permangano situazioni (es. organi soggetti a deformazioni molto irregolari) dove gli strumenti attuali non sono ancora sempre completamente affidabili. È tuttavia importante sottolineare l'indubbia urgenza di ampliare nei prossimi anni metodiche di validazione interna dell'utilizzo clinico di questi sistemi e di adattamento degli stessi alla pratica locale, estendendo l'approccio del *clinical commissioning* e di AQ periodici anche ad essi (15-18), come di routine previsto per tutte le apparecchiature in uso in radioterapia. Unitamente a questa evoluzione, è probabile la graduale estensione di strumenti allenati da sistemi di IA per il contornamento di target di GTV/CTV, partendo da quei casi in cui il target coincide con un organo (è il caso, ad esempio,

del tumore della prostata e della mammella), garantendo una certa regolarità e facilità di associazione rispetto alla anatomia (16,18). Sicuramente sviluppi più facili potranno derivare dalla disponibilità di sistemi per il contornamento di stazioni linfonodali elettive utilizzate in vari protocolli e linee guida per il contornamento di CTV, come ad esempio nel caso dei tumori della testa-collo e della regione pelvica. Più in generale, la crescente disponibilità di allenare tali sistemi con numeri adeguati di contorni di esperti porterà probabilmente nel futuro all'ampliamento dell'uso di questi sistemi nella definizione di GTV/CTV (13,14).

È molto probabile che nei prossimi anni la fase di contornamento sarà rapidamente supportata e in parte rimpiazzata dall'uso di strumenti basati su IA, a partire dagli OAR. Tali attività, pur non sottovalutando la problematica della loro corretta implementazione, validazione locale e attivazione di corrette procedure di *commissioning* e AQ periodico, si tradurrà con alta probabilità nella riduzione delle incertezze inter-osservatore. Inoltre, contribuirà in maniera rilevante a ridurre il tempo che il clinico oggi dedica alle attività di contornamento, fermo restando ovviamente la responsabilità finale del medico radioterapista oncologo nel fornire il corretto contornamento di OAR e GTV/CTV.

All'interno di questo ambito, le potenzialità dell'*autocontouring* basato su IA, coinvolgerà diverse modalità di *imaging* oltre alla tradizionale CT (in particolare MRI) nonché potrà facilitare l'introduzione di approcci probabilistici nella definizione dei target. proporre contorni con bande di incertezza che quantifichino i limiti della rete neurale utilizzata, la variabilità inter-osservatore o inter/istituto, ecc.). Chiaramente, a causa della velocizzazione della fase di contornamento/segmentazione, lo sviluppo di questi strumenti favorirà l'estensione di approcci adattativi (19), come descritto in una sezione successiva.

#### 4.2.3 Intelligenza artificiale e automazione nel *planning*

Indipendentemente dall'approccio seguito, i sistemi automatici hanno in generale dimostrato di poter produrre piani di qualità almeno comparabili con quelli manuali, di ridurre il tempo di pianificazione e la variabilità inter-operatore (20), il che ha generato un interesse crescente nei confronti di queste metodiche.

Una recente *survey* rivolta ai centri di radioterapia italiani, ha mostrato che, tra i 125 centri che hanno risposto all'indagine (71%), il 49% ha un TPS con qualche tipo di pianificazione automatica; questa viene usata clinicamente nel 33% dei centri, e il 13% lo applica in più del 50% dei propri piani (21). Le differenti possibilità di accesso ai sistemi automatici e le differenti risorse disponibili nei vari centri di radioterapia determina una certa eterogeneità nell'impiego di questi sistemi.

Anche guardando alla letteratura, il numero crescente di articoli sull'argomento dell'automazione nel trattamento radioterapico (49 articoli nel 2000 usando come chiavi di ricerca *automation treatment planning* e 537 articoli nel 2021) suggerisce l'avvento, negli anni a venire, di una duratura e profonda trasformazione delle pratiche di pianificazione del trattamento, con una presenza sempre più massiccia dei sistemi automatici nella pratica clinica.

Bisogna tenere presente che nella pratica clinica il processo di introduzione della pianificazione automatica è generalmente complesso e laborioso, poiché oltre a richiedere la configurazione dell'algoritmo ne richiede una opportuna validazione, dal momento che una configurazione subottimale si traduce in una qualità del piano sistematicamente inferiore a quella ottenibile.

Inoltre, è necessario compiere uno sforzo continuo per mantenere aggiornata la pianificazione automatica nel tempo. Attualmente la pianificazione automatica si applica prevalentemente a situazioni standard, proprio perché lo sviluppo e la messa in uso clinico di ogni nuova tecnica

richiede un notevole impegno. Non è escluso che nei prossimi anni si possa assistere all'impiego delle tecniche di pianificazione automatica anche nei casi più complessi.

Mentre alcuni approcci alla pianificazione automatica sono stati diffusamente studiati e sono più ampiamente impiegati, il più recente sviluppo dei metodi di IA basati sul *deep learning*, ha ravvivato l'interesse della ricerca su questo argomento. Lo sviluppo e l'adozione di sistemi basati su *deep learning* sta avvenendo rapidamente e promette di modificare ulteriormente la pratica clinica della pianificazione del trattamento radioterapico (22).

Sebbene si stia assistendo a questa rapida evoluzione, e a una presenza sempre più marcata della pianificazione automatica, il processo di pianificazione radioterapica non diventerà mai del tutto *driver-less*. Lo specialista in fisica medica resterà il responsabile della configurazione e della validazione dei sistemi di pianificazione automatica, dell'adeguamento delle tecniche automatiche ai nuovi protocolli e alle nuove tecnologie di erogazione, della sicurezza e della qualità del piano (23).

La diffusione degli strumenti di pianificazione automatica richiede un'evoluzione della formazione degli utilizzatori che devono comprenderne appieno il funzionamento e le limitazioni, e la stesura di nuove raccomandazioni per l'assicurazione della qualità.

#### **4.2.4 Intelligenza artificiale e automazione nel *planning online* e *Adaptive RT***

Negli ultimi anni si sono affacciate nuove tecnologie che offrono la possibilità di effettuare un trattamento adattativo online: grazie anche all'implementazione di strumenti basati su IA per *contouring* e *planning* (come discusso nelle sezioni precedenti) è possibile modificare ogni giorno il piano di trattamento del paziente, adattando i volumi di terapia alla situazione attuale e modificando di conseguenza la distribuzione di dose, mentre il paziente attende sul lettino di trattamento (24).

Questa procedura ad oggi necessita ancora di parecchi interventi manuali, per cui richiede un *team* esperto e dedicato. Tuttavia, con gli attuali sistemi, la fase *Adaptive* prima dell'erogazione del trattamento necessita ancora di un tempo non irrilevante (tipicamente 5-20 minuti) (25). Indubbiamente, il continuo miglioramento delle *performance* degli strumenti basati su IA per *autocontouring* e *autoplanning* potranno velocizzare, automatizzare, rendere robuste e maggiormente fruibili queste procedure (26).

La qualità con cui le procedure online (e l'utilizzo di sistemi IA) saranno implementate è cruciale: un protocollo di AQ appropriato è fondamentale al fine di intercettare tempestivamente possibili errori. In ogni caso, la diffusione di sistemi di *delivery* intrinsecamente concepiti per facilitare l'online *Adaptive RT* potrebbe essere abbastanza rapida, richiedendo sostanziali modifiche nelle procedure del trattamento nonché nei ruoli e responsabilità degli operatori. Un punto rilevante riguarderà sicuramente il bilanciamento tra i benefici attesi e lo sforzo richiesto che deve sempre essere giustificato da un evidente impatto clinico.

#### **4.2.5 Intelligenza artificiale e automazione nel *set-up* del paziente e verifica posizionamento**

L'adozione di sistemi automatici basati su software che utilizzano l'IA trova applicazione in molteplici fasi del processo radioterapico, tra cui le procedure di *set-up* del paziente e di verifica del posizionamento. Esistono sistemi capaci di adattare in modo attivo e in tempo reale il trattamento all'anatomia del paziente e alle minime variazioni di *set-up*. Questi sistemi si basano sulla rilevazione continua dell'*in-room-imaging* e possono sfruttare immagini radiologiche, sistemi di localizzazione a laser o rilevazioni ottiche.

L'integrazione dei sistemi IA permette di sviluppare le migliori funzionalità di controllo e verifica utilizzando tecnologie di visione in 2D e 3D adattate alle caratteristiche del paziente, del trattamento e dell'unità di terapia. Gli algoritmi alla base dei sistemi IA per il *set-up* e il monitoraggio durante l'erogazione sono potenzialmente in grado di apprendere nel tempo e di adattarsi alle mutevoli esigenze cliniche del paziente. Lo sviluppo di algoritmi di *machine learning* in grado di apprendere dai risultati ottenuti, associati alla potenza di calcolo offerta dai nuovi hardware, consentirà di ottimizzare sempre di più l'automazione dei processi. Ne è un esempio l'applicazione introdotta nei nuovi tomografi che utilizzano l'*auto set-up* del paziente grazie a un avanzato sistema che consente di collocare in modo automatico il distretto d'esame mediante l'utilizzo di una telecamera in grado di scansionare il paziente e di un algoritmo di IA. L'operatore può visualizzare le informazioni del paziente e gli assi di movimento, il protocollo correlato e il posizionamento predefinito, selezionando infine l'impostazione più adeguata ed effettuare l'esame (27). Facile immaginare la trasposizione di tali sistemi ai CT-Simulatori e alle unità di trattamento, con l'obiettivo di migliorare la standardizzazione e l'efficienza dei processi e ridurre il rischio di errore.

Sono stati implementati sistemi automatici anche per la validazione delle immagini IGRT per la verifica del posizionamento giornaliero del paziente, per la valutazione del corretto stato di riempimento/deplezione di organi e del rapporto tra organi e strutture nel volume di trattamento (28), per la verifica della posizione del target mediante KV *on-board imaging* senza impianto di *fiducials* (29) e anche per ottimizzare le procedure di IGRT (in termini di tempo e di dose al paziente) preservandone la qualità (30). Sono stati inoltre studiati sistemi a reti neurali per la personalizzazione del trattamento in base alla rilevazione e alla predizione del movimento intra-frazione (31). Nonostante si tratti di esperienze preliminari, questa branca di sviluppo promette rapide trasformazioni delle procedure di *set-up* (e di monitoraggio durante il trattamento) nel prossimo futuro, a cui dovrà conseguire un adattamento di ruoli e responsabilità degli operatori, in primo luogo dei TSRM.

#### **4.2.6 Intelligenza artificiale e automazione nell'assicurazione di qualità del paziente e verifica della dose**

L'assicurazione di qualità costituisce un aspetto essenziale e trasversale del processo radioterapico ed ha lo scopo di garantire la sicurezza del paziente e l'accuratezza dell'esecuzione del trattamento. Molte organizzazioni nazionali e internazionali hanno promosso la pubblicazione di linee guida e protocolli di AQ (32, 33) che prevedono una lista estremamente ampia di misure, con un impatto importante sul carico di lavoro degli esperti in fisica medica che lavorano in radioterapia e sul tempo macchina necessario all'esecuzione delle verifiche. In particolare, per quanto riguarda l'AQ paziente specifico, si può prevedere la verifica di tutti i singoli piani di trattamento oppure individuare, con vari criteri, un sottoinsieme di piani che richiedono verifica.

Anche in questo ambito, quindi, automazione e IA giocheranno un ruolo crescente, in particolare nel ridurre il carico di lavoro e la necessità di misure, consentendo di ottenere *performance* simili o migliori rispetto alle procedure di AQ standard (12).

La messa in uso e l'implementazione dei sistemi di AQ basati su AI dipendono dall'architettura e dalla soluzione specifica scelta. Senza entrare troppo nel dettaglio delle soluzioni proposte, gli algoritmi predittivi basati su *machine learning* sono in grado di prevederne con elevata precisione l'esito (es. in termini di *gamma passing rate*) sulla base di metriche di complessità del piano o parametri di erogazione (34, 35). Anche approcci che utilizzano reti neurali basati su mappe di fluenza possono ottenere capacità di previsione simili a quelle dei metodi di *machine learning*. Questi strumenti possono fornire un *feedback* nel processo di pianificazione del trattamento: se, ad esempio, l'algoritmo prevede che un piano possa fallire

l'AQ, in fase di ottimizzazione si può provare a ridurre la complessità. In ottica futura, queste applicazioni potrebbero guidare l'AQ paziente-specifica verso un approccio *measureless*. Tuttavia, bisogna anche tener presente che il crescente utilizzo di modelli di IA per l'automazione dell'AQ crea la necessità di nuove procedure di AQ che garantiscano la sicurezza di questi nuovi strumenti e processi (36).

## 4.3 Avanzamenti tecnologici *in room*

### 4.3.1 Macchine ibride e loro possibile sviluppo e diffusione

Negli ultimi anni hanno iniziato ad affacciarsi nel panorama della radioterapia le macchine ibride. L'idea alla base è quella di offrire al medico radioterapista oncologo un *imaging* ad alto contrasto (MR) e/o *imaging* funzionale (fMR, PET) durante il posizionamento e l'erogazione del trattamento. In particolare, gli MR-LINAC sono disponibili da qualche anno sul mercato e alcuni sono installati e clinicamente operativi anche nel nostro Paese. Rispetto alle immagini acquisite per IGRT mediante *Cone Beam CT* (o MVCT con tomoterapia), l'*imaging MR* offre una migliore visualizzazione dei tessuti molli, permettendo una più precisa delineazione dei volumi di terapia in molti distretti e una conseguente riduzione dei margini. Inoltre, non esponendo il paziente a radiazioni ionizzanti per l'acquisizione di immagini, le macchine ibride offrono la possibilità di effettuare una acquisizione continua del paziente durante tutto il trattamento radiante, permettendo così di monitorare direttamente lo spostamento del tumore in tempo reale (37). La possibilità di avere *imaging MR on-board* ad alta risoluzione temporale (da 2 a 8 immagini al secondo su uno, due o tre piani) permette inoltre di effettuare trattamenti a respiro trattenuto (*breath-hold*) monitorando in maniera continua la posizione della lesione, riducendo o eliminando completamente gli artefatti da movimento (38). Queste apparecchiature offrono la possibilità di sincronizzare l'erogazione del fascio con il momento in cui il paziente trattiene il respiro: tra le tecniche di gestione del movimento respiratorio, questa è attualmente l'unica modalità che permette un monitoraggio diretto della lesione senza l'utilizzo di surrogati esterni (39). I sistemi ibridi MR attualmente in commercio offrono oggi la possibilità di effettuare radioterapia adattativa *on-line*: come descritto precedentemente, gran parte di queste procedure sono ancora manuali, ma diverse applicazioni basate su IA promettono la loro parziale o completa automatizzazione nel prossimo futuro.

Un ulteriore vantaggio offerto dall'IA nel campo delle macchine ibride è quello della generazione di CT sintetiche partendo da immagini MR. Diverse esperienze stanno dimostrando la fattibilità di generare CT sintetiche direttamente da immagini MR, garantendo un'accuratezza nel calcolo della dose generalmente inferiore all'1% (40-42). In futuro è lecito pensare che la CT di simulazione verrà rimossa dal flusso di radioterapia guidata da immagini MR, rimuovendo del tutto la dose da *imaging* e rendendo le procedure di pianificazione più efficienti.

Uno dei limiti delle macchine ibride ad oggi è rappresentato dall'elevato costo e dal basso numero di trattamenti effettuabili in una giornata lavorativa se confrontato con quello di un convenzionale acceleratore lineare, cosa che mantiene attuale il tema della loro sostenibilità (43). D'altra parte, diversi studi hanno evidenziato come queste tecnologie potrebbero offrire benefici notevoli per il trattamento di alcuni tumori, come quelli del pancreas, del retto e del polmone e diversi *trial* clinici sono attivi in questo momento (44-46). In futuro, se il tema della sostenibilità economica verrà risolto, è lecito pensare che questi macchinari si diffondano sempre più nei centri di radioterapia del nostro Paese.

Anche se a breve il primo sistema ibrido con PET-LINAC sarà disponibile per uso clinico (47), non vi sono ancora esperienze significative tali da poter prevedere l'eventuale diffusione di queste macchine molto complesse nella comunità radioterapica, in particolare nel nostro Paese. Sicuramente gli alti costi e la necessità di dimostrare l'esistenza di un valore aggiunto rispetto all'utilizzo *off-line* di informazioni PET rimangono punti importanti che potrebbero limitare la loro implementazione clinica.

#### 4.3.2 Apparecchiature dedicate per RCH e SBRT

La RCH, per lesioni encefaliche, e la SBRT, per lesioni extra encefaliche, sono tecniche radioterapiche che erogano altissime dosi di radiazione a volumi molto contenuti in una o poche frazioni (48). RCH e SBRT sono associate a eccellenti valori di controllo locale e ridotti tassi di tossicità in diversi scenari clinici come per il caso di encefalo (RCH) (49), polmone (50, 51), fegato (52, 53), e prostata (54, 55). Queste tecniche, sempre più diffuse, sono erogate con macchine dedicate (es. la *Cyberknife*) o con acceleratori convenzionali (es. con tecniche VMAT), seguendo procedure specifiche che garantiscano una elevata accuratezza e precisione nell'individuazione del volume bersaglio, nella generazione di alti gradienti di dose e nel *set-up* del paziente.

Un possibile ruolo di macchine dedicate è quello di facilitare l'implementazione di RCH/SBRT e/o migliorarne le *performance* in applicazioni specifiche. Recentemente, sono stati proposti dei sistemi dedicati a distretti specifici. Ad esempio, per il distretto encefalico, è stato proposto un sistema di radiocirurgia auto-schermante (*Zap-X*) che grazie alla non-coplanarità dei raggi X permette una caduta di dose molto ripida (56). Per la mammella è stato proposto un sistema (*GammaPod*) con multiple sorgenti di cobalto che ruotano durante il trattamento così da generare un elevatissimo numero di fasci di trattamento non coplanari e creare un gradiente di dose elevatissimo (57).

#### 4.3.3 *Tracking* e gestione dei movimenti intra-frazione

Tra i movimenti intra-frazione, quelli legati alla respirazione sono sicuramente i più importanti, soprattutto per lesioni del distretto toracico e addominale superiore. Rispetto ad altre tecniche di gestione dei movimenti intra-frazione (es. rispetto ai cosiddetti *motion encompassing methods*), il *tumor-tracking* è particolarmente vantaggioso perché permette di ridurre le dimensioni del volume bersaglio. C'è bisogno però di sistemi di *delivery* capaci di seguire il target con grande accuratezza e con piccoli tempi di latenza, e di *imaging real-time* che fornisca informazioni sull'anatomia durante l'erogazione del trattamento. L'IA, grazie alla sua capacità predittiva, ha il potenziale di intervenire in maniera efficace per prevedere i cambiamenti anatomici del paziente durante l'erogazione del trattamento. In particolare, le tecniche di *deep learning* possono apprendere la trasformazione tra una proiezione 2D e un'immagine CT volumetrica (58, 59), consentendo una più accurata localizzazione nello spazio del volume target a partire da immagini planari acquisite durante l'erogazione. Metodi di IA possono essere impiegati anche per automatizzare completamente il rilevamento del movimento dei *marker* fiduciali collocati in prossimità del target e ottenere così una ricostruzione della posizione 3D e una valutazione del movimento intra-frazione (60). Inoltre, metodi di *machine learning* capaci di stimare la probabilità che il tumore sia presente in una regione di spazio (e addestrati con immagini 4DCT) possono essere utilizzati per *markerless tumor tracking*, consentendo così di superare gli svantaggi connessi con l'impianto di *marker* fiduciali (61). È probabile che queste metodiche basate su IA, che al momento sono prevalentemente *proof-of-concept*, siano sempre più integrate nei sistemi commerciali. Uno degli sviluppi di frontiera di gestione del movimento intra-frazione è la cosiddetta radioterapia BgRT), una nuova modalità di

erogazione della radioterapia a fasci esterni che combina una PET/CT con un acceleratore lineare da 6 MV, come accennato nel capitolo precedente (62). La tecnica utilizza il tumore stesso come *fiducial* a seguito dell'iniezione endovenosa di un radiotracciante; il sistema di *delivery* deve essere poi in grado di seguire l'emissione PET con tempi di latenza estremamente ridotti. Le possibili applicazioni ed evoluzioni future della BgRT sono molteplici, poiché questa tecnologia ha il potenziale di integrarsi con altre innovazioni nella radioterapia, tra cui nuovi schemi di *dose painting* e frazionamento, radiomica e nuovi radiotraccianti.

Il *tumor-tracking* è stato clinicamente implementato da molti anni in sistemi come *CyberKnife* (Accuray Inc. Sunnyvale, USA) e Vero (BrainLab AG, Feldkirchen, Germania). Più recentemente anche RadiXact (Accuray Inc. Sunnyvale, USA) prevede un sistema di *tumor-tracking* analogo a quello del *CyberKnife* e comincia ad esserci qualche esperienza pubblicata di utilizzo clinico (63). L'*MLC-tracking* costituisce invece un'implementazione su acceleratore lineare convenzionale che utilizza il collimatore multilamellare per adattarsi alla posizione del tumore; esso rappresenta pertanto una soluzione di gestione del movimento potenzialmente molto accessibile. L'*MLC-tracking* è stato implementato su tutti i principali fornitori di acceleratori lineari in un contesto di ricerca e vi è qualche esperienza clinica pubblicata (64, 65). Proprio la potenziale accessibilità di questo approccio per tutti gli utilizzatori di acceleratori lineari, lo rende uno sviluppo tecnologico in corso molto promettente.

#### 4.3.4 Ruolo e futuro di RT con adroni

Il ruolo degli adroni, in particolare dei protoni visto la loro maggiore disponibilità rispetto agli ioni pesanti, è andato consolidandosi nel corso degli anni, sebbene rappresentando ancora una porzione molto piccola del totale dei pazienti trattati nel nostro Paese. È difficile prevedere l'effettivo incremento di questo ambito, in termini di numero di pazienti trattati, nei prossimi anni; tuttavia, è importante sottolineare la presenza di diversi progetti nel nostro Paese che suggeriscono un loro possibile incremento sostanziale. L'ampliamento del settore potrà inoltre contribuire ad una riduzione dei costi, ad oggi ancora significativamente maggiori rispetto alla terapia con fotoni, con un possibile ampliamento delle installazioni di acceleratori di protoni.

Rispetto agli sviluppi tecnologici più rilevanti che si attendono nei prossimi anni, possiamo menzionare proprio la possibilità di rendere le macchine e i siti più compatti e meno costosi (66). Molte speranze ci sono nell'ambito della FLASH RT (vedi il capitolo dedicato), che, a differenza di fotoni ed elettroni, potrebbe trovare più rapida traslazione verso la clinica utilizzando acceleratori di protoni (67). Altri sviluppi di notevole rilevanza riguardano la possibilità di misure *in vivo* del range dei fasci (68), oltre che una migliore integrazione di sistemi di *imaging* per IGRT e 4D RT.

## 4.4 Sistemi avanzati di gestione della informazione, monitoraggio del paziente e decisione clinica

### 4.4.1 Data sharing e data-driven RT

Le decisioni cliniche in radioterapia sono sempre più guidate dai dati (69, 70). Ogni centro di radioterapia produce quotidianamente una grande quantità di dati e metadati provenienti da diverse fonti. Questi dati coinvolgono più parti interessate e utenti. Il *record and verify* in radioterapia consente di estrarre dati già strutturati che, insieme alle immagini associate nel PACS e alle informazioni presenti nella cartella clinica (es. diagnosi, follow-up), possono in principio essere utilizzati per creare modelli per guidare le decisioni cliniche. Attualmente, a causa della

ridotta interoperabilità, la maggior parte di questi dati rimane inutilizzata e vengono perse informazioni approfondite che potrebbero migliorare l'assistenza ai pazienti. È pertanto fondamentale favorire l'utilizzo di piattaforme che permettano l'inter-leggibilità. Inoltre, la predittività dei modelli è migliore se l'apprendimento è collaborativo e i dati provengono da più centri (71). Tuttavia, la legislazione sulla protezione dei dati personali è molto rigorosa, quindi è importante garantire che la condivisione dei dati sia sicura e rispetti le leggi sulla *privacy*. L'utilizzo del *cloud storage* potrebbe aiutare in questo contesto, a beneficio dei pazienti e del personale sanitario. Un approccio che potrebbe essere utilizzato è il *federated learning*, tecnologia che consente di formare modelli di IA decentralizzati sui dati locali degli utenti (72). Ciò significa che invece di inviare i dati sensibili a un *server* centrale per l'addestramento del modello, i dati rimangono sul dispositivo degli utenti e solo i risultati delle operazioni di addestramento vengono inviati al *server* centrale per la combinazione e la formazione finale del modello. In questo modo, il *federated learning* consente di proteggere la *privacy* dei dati dei pazienti, poiché i dati sensibili non vengono mai inviati al *server* centrale, e allo stesso tempo offre la possibilità di sfruttare la potenza dell'IA per supportare le decisioni cliniche.

#### 4.4.2 Stazioni e strumenti di supporto della decisione clinica

L'applicazione di tecnologie informatiche nel panorama sanitario è oggi realtà divenuta imprescindibile dall'offerta sanitaria in tutte le differenti discipline che ne fanno parte. L'uso delle informazioni del paziente e la presenza di sistemi informatici potenzialmente in grado di combinare la enorme mole di dati di letteratura e di esperienza medica pregressa, configurano i cosiddetti strumenti di supporto al CDSS (73). I CDSS possono essere basati sulla conoscenza medica (ovvero sulle evidenze di letteratura, la cosiddetta *EBM*), oppure non basati sulla conoscenza medica. Di questo secondo gruppo fanno parte quei sistemi che attraverso una fonte di dati supportano le decisioni cliniche, grazie alla IA e modelli di apprendimento automatico. Dunque, i benefici attesi sono: la riduzione dei costi, il miglioramento dell'appropriatezza clinica e della sicurezza, l'aumento dell'efficacia e la personalizzazione dei trattamenti.

In radioterapia, la mole di dati che viene raccolta in relazione all'uso di strumenti informatici viene usata per creare l'ambiente nel quale i CDSS possono supportare il clinico: ad esempio nel predire i risultati di una specifica terapia (74), o quale tecnica di trattamento sia più appropriata (75, 76). Le esperienze finora condotte hanno visto inoltre anche una combinazione dei diversi aspetti integrati tra loro nel tentativo di sfruttare informazioni di molteplici patologie trattate, differenti *schedule* e tecniche di trattamento, e trarne considerazioni di supporto al clinico (77).

Attualmente, questo rappresenta un ambito di ricerca di grande interesse, anche se ancora di scarso utilizzo clinico (78). È probabile che tali strumenti andranno gradualmente diffondendosi, proporzionalmente alla graduale dimostrazione della loro utilità, ad oggi non quantificabile. D'altra parte, come per altri ambiti di applicazione dell'IA alla medicina, è indispensabile la massima cautela nella loro implementazione e configurazione in termini di validazione clinica, affidabilità e utilizzabilità.

#### 4.4.3 Digital Health

L'uso di sistemi informativi avanzati ha mostrato grosse possibilità in radioterapia. Ad esempio, le app su cellulare consentono ai pazienti di monitorare i loro sintomi dopo radioterapia e comunicare facilmente con il medico radioterapista, il che può migliorare la loro qualità di vita e la gestione della malattia. Ma *et al.* (79) hanno dimostrato un significativo miglioramento grazie ad un *chat-bot* automatico che interagisce con pazienti trattati con radioterapia del testa-collo.

Tuttavia, è importante considerare anche i rischi, come la sicurezza dei dati e la dipendenza dalle tecnologie digitali. In particolare, è necessario introdurre un sistema di controlli di qualità per questi sistemi. Il medico radioterapista oncologo, lo specialista in fisica medica e il TSRM, secondo i propri ruoli e responsabilità dovranno permettere la sicura introduzione e utilizzo di questi sistemi di *digital health*.

#### **4.4.4 Incorporazione di informazioni di *imaging* quantitativo nel percorso terapeutico**

Un ambito di notevole interesse riguarda la crescente disponibilità di *imaging* prima, durante e dopo il trattamento e la possibilità di utilizzo di dati quantitativi estratti da queste immagini per personalizzare l'approccio terapeutico, al di là della sola correzione adattativa, già trattata in una sezione precedente. In particolare, la caratterizzazione tumorale mediante *imaging* quantitativo, morfologico e/o funzionale, avrà crescenti applicazioni nella definizione dei protocolli di trattamento, fornendo strumenti di previsione della risposta sia in termini di controllo del tumore che di insorgenza di effetti collaterali. La cosiddetta radiomica (80) è ancora nella sua infanzia, ma promette di estendere ulteriormente le potenzialità sopra citate. Molto importante, la disponibilità di *imaging* durante il trattamento può essere sfruttata per misurare la risposta precoce e potenzialmente adattare in maniera personalizzata la parte rimanente di terapia (81-89). In particolare, la misura della riduzione volumetrica del tumore e la sua modellizzazione (86-89) si dimostra in molte situazioni uno strumento potente di predizione dell'*outcome* e di possibile personalizzazione del trattamento. Anche la variazione di parametri più complessi durante il trattamento, quali i parametri radiomici (87), ha notevoli possibilità di identificare precocemente la risposta del paziente. Nel prossimo futuro potranno svilupparsi strategie innovative di intervento basate sulla risposta precoce al trattamento, che però richiederanno l'implementazione di nuove procedure per garantirne la qualità. È auspicabile l'introduzione di sistemi avanzati e integrati delle immagini all'interno dei TPS ai fini di facilitare l'implementazione di questi approcci.

### **4.5 Nuovi approcci terapeutici e possibile sviluppo di una nuova generazione di macchine per radioterapia**

#### **4.5.1 FLASH RT**

Un nuovo e molto promettente campo di ricerca riguarda la cosiddetta FLASH RT che sfrutta la possibilità di erogare un trattamento radioterapico con ratei di dose ultra-elevati ( $\geq 40$  Gy/s) (90). Studi pre-clinici su culture cellulari e su animali indicano una risposta differente tra tumori e tessuti sani rispetto a quanto avviene con ratei di dose convenzionali ( $< 1$  Gy/s), suggerendo un riparo del danno più efficace dei tessuti sani rispetto ai tumori in condizioni *FLASH*. Tuttavia, i meccanismi sottesi non sono ancora compresi e sono attualmente oggetto di molta ricerca pre-clinica, anche nel nostro Paese (91): attualmente le ipotesi sono diverse e ipotizzano effetti di deplezione dell'ossigeno, una diversa cinetica del danno radio-chimico del DNA fino ad una modulazione del danno di tipo immunitario. In parallelo, molta ricerca riguarda la soluzione dei problemi dosimetrici e lo sviluppo di tecnologie in grado di rendere disponibili fasci *FLASH* di

elettroni, protoni e fotoni di alta energia su acceleratori lineari clinici: alcune esperienze sono state riportate, prevalentemente con elettroni e protoni (92, 93).

È evidente che, malgrado si sia ancora lontani da una rapida applicazione clinica, nel caso di risposte positive dalla attuale ricerca pre-clinica, nei prossimi anni l'implementazione clinica della FLASH RT potrebbe drammaticamente accelerare a causa del potenziale significativo ampliamento delle possibilità terapeutiche della radioterapia, che potrebbe tradursi in approcci rivoluzionari per la cura di diversi tumori attualmente incurabili.

Quindi, se il processo di validazione pre-clinica e gli sviluppi tecnologici procederanno positivamente, è possibile che nei prossimi anni si assisterà allo sviluppo di una nuova generazione di apparecchiature che porranno nuove problematiche di gestione, AQ, dosimetria e sicurezza.

#### **4.5.2 Radioterapia con frazionamento spaziale della dose**

Possono essere identificate diverse tecniche di SFRT: la GRID RT, la LRT, la MBRT e la  $\mu$ BRT.

Tra le diverse applicazioni di radioterapia spazialmente frazionata, la GRID RT (una forma di SFRT bidimensionale) e la LRT (una forma di SFRT tridimensionale) permettono di erogare a sub-unità tumorali alte dosi di terapia), potenzialmente efficaci sulla componente tumorale radioresistente, assicurando allo stesso tempo il risparmio degli OAR adiacenti. È possibile, inoltre, che le distribuzioni di dose altamente disomogenee peculiari delle tecniche SFRT generino effetti di modulazione immunitaria, (94) aprendo il campo a future applicazioni sinergiche con farmaci immunomodulatori. In ambito clinico sono stati condotti studi in cui la SFRT è stata realizzata con tecniche a modulazione di intensità (95-100) e altri sono in arrivo. La SFRT è comunque da considerare ancora una tecnica sperimentale. A tal proposito sono state recentemente pubblicate raccomandazioni per la standardizzazione dei processi fisici e dosimetrici (101) e per il disegno degli studi (102).

Il promettente campo di ricerca di MBRT e  $\mu$ BRT utilizza fasci spazialmente modulati di dimensioni molto inferiori a GRID/LRT con specifici sistemi di collimazione (MBRT, dimensione dei fasci dell'ordine delle centinaia di  $\mu$ m o usando sorgenti monocromatiche (con sincrotrone)) capaci di erogare fasci ancora più piccoli, al di sotto del 100  $\mu$ m. In ambedue i casi la modulazione spaziale permetterebbe di modificare l'indice terapeutico e dare un vantaggio nella preservazione degli organi a rischio. Uno degli attuali limiti della applicazione clinica è rappresentato dalla necessità di apparecchiature dedicate di altissimo costo (sincrotroni). I sistemi MBRT potrebbero avere una più agevole traslazione verso la clinica. Al momento, come per la FLASH RT, i meccanismi dell'effetto di potenziale aumento della finestra terapeutica non sono ancora compresi (103) ed è in corso molta ricerca pre-clinica: la diffusione, anche nel nostro Paese, di apparecchiature pre-cliniche (micro-LINAC) darà sicuramente impulso a questo promettente e potenzialmente rivoluzionario campo di ricerca (104), attivo anche nel nostro Paese (105,106).

Come per la FLASH RT, non si possono escludere nei prossimi anni sviluppi di nuove generazioni di macchine (eventualmente in grado di combinare modulazione temporale e spaziale) che introdurranno problematiche del tutto nuove e impegnative.

## 4.6 Futuro impatto delle nuove linee di sviluppo su ruoli e responsabilità

### 4.6.1 Medico radioterapista oncologo

Gli sviluppi futuri del medico radioterapista oncologo passano inevitabilmente dal processo di continua evoluzione delle macchine che vengono usate. Oggi e nel futuro, macchine dedicate per trattamenti di altissima precisione (LINAC, CyberKnife®, ecc.), sistemi ibridi (MR-LINAC, ecc.), e nuove frontiere della erogazione della dose (FLASH RT, ecc.), vanno nella direzione di ampliare le possibili indicazioni radioterapiche e anche della loro integrazione con i farmaci oncologici.

Nonostante il trattamento radioterapico sia già di per sé concepito per essere altamente personalizzato, un ulteriore passo avanti in questa direzione avverrà grazie alla crescente conoscenza della biologia tumorale in risposta al trattamento radioterapico. Si può ritenere che la radiobiologia sarà ancor più di oggi un obiettivo comune alla ricerca del medico radioterapista oncologo e del fisico medico, anche attraverso la ricerca traslazionale.

La medicina personalizzata basata su *driver* genetici e molecolari rappresenta già oggi il principale oggetto di ricerca oncologica e in questo panorama la raccolta dei *big data* avrà un'importanza sempre maggiore. In tal senso, i dati a disposizione del radioterapista oncologo, tra cui la risposta ai trattamenti, saranno una fonte imprescindibile di informazioni su piattaforme integrate di ricerca. Il radioterapista oncologo sarà quindi chiamato a conoscere e utilizzare i sistemi di IA in grado di gestire e analizzare tale mole di dati, e applicare le nuove informazioni per definire la strategia di trattamento migliore e predirne l'esito, in modo ragionato e consapevole.

Il radioterapista oncologo dovrà affrontare la crescente introduzione dell'automazione nelle varie fasi del processo radioterapico, di cui dovrà conoscere funzionamento, azioni limiti e rischi.

Infine, le innovazioni di cui si è trattato nei precedenti paragrafi, porteranno molto verosimilmente ad un ampliamento delle indicazioni alla radioterapia e il radioterapista oncologo dovrà essere preparato ad affrontare, con metodo e rigore, nuovi e sfidanti scenari.

### 4.6.2 Specialista in fisica medica

Storicamente il fisico medico è lo specialista che aiuta ad implementare in maniera ottimale e sicura le innovazioni tecnologiche della radioterapia ed è indubbio che questo ruolo si confermerà anche per il futuro. Basti pensare al prevedibile continuo sviluppo di nuove tecnologie, come brevemente riportato in questo capitolo. In questa ottica, essendo l'automazione e l'IA tra i campi in più rapido sviluppo, lo specialista in fisica medica si troverà sempre più a gestire e ottimizzare l'utilizzo di questi nuovi strumenti e metodologie, in particolare nel loro adattamento alla situazione locale. Per questa ragione, è prevedibile la necessità di acquisire nuove competenze nell'applicazione dell'IA alla medicina e interfacciarsi con gli sviluppatori di algoritmi di IA. In particolare, come mostrato in questo capitolo, la segmentazione di OAR/target, l'automazione del *planning* di trattamento, i sistemi avanzati per adattare il trattamento intra- e inter-frazione, la creazione di modelli predittivi per personalizzare il trattamento sembrano essere gli ambiti prevalenti di sviluppo.

Lo specialista in fisica medica sarà in particolare il referente dell'introduzione sicura dei sistemi automatici e dell'applicazione di controlli di qualità/AQ specifici come mostrato nella sezione 2.1 di questo capitolo.

Inoltre, lo specialista in fisica medica dovrà acquisire competenze di gestione dei dati, interagendo con altre figure, oltre al medico e al TSRM, quali *data scientists*, informatici e statistici. D'altra parte, è prevedibile che la riduzione di attività ripetitive manuali, possano sempre più spingere lo specialista in fisica medica non solo a diventare un gestore delle complessità legate a questi nuovi mondi, ma a liberare risorse per dedicare maggiore tempo a sviluppi innovativi e di ricerca sia di tipo tecnologico che di tipo clinico. Ad esempio, il coinvolgimento in studi clinici per diversi ambiti di competenza e lo sviluppo e implementazione di modelli predittivi per la personalizzazione del trattamento. Anche per queste ragioni, maggiori competenze di tipo statistico e computazionale, nonché di radiobiologia e modellistica oltre che di metodologia della ricerca dovranno essere probabilmente rinforzate nel curriculum di studi.

#### 4.6.3 Tecnico sanitario di radiologia medica

Il ruolo del TSRM nei confronti dell'IA è quello di favorire l'utilizzo di questi sistemi nell'ambito della radioterapia oncologica e contribuire alla loro implementazione e sviluppo, in collaborazione con le altre figure professionali. Quest'ultime, nell'ambito dei servizi, dovranno essere in grado di utilizzare l'IA per potenziare la gestione dei flussi di lavoro per le normali pratiche di *imaging*, snellendo l'acquisizione dei dati. Nello specifico, sarà possibile implementare la standardizzazione di alcuni processi, come il posizionamento del paziente e la sua identificazione, oltre che gestire al meglio i controlli di qualità e sicurezza. Una nuova frontiera per l'IA risiede inoltre nelle fasi di post-elaborazione delle immagini, che potrà favorire i processi decisionali diagnostico-terapeutici (107).

La tecnologia può essere considerata il *core* della professione del TSRM, pertanto l'aggiornamento delle conoscenze, nonché l'acquisizione continua di competenze necessarie al suo corretto utilizzo, affinché questo sostanziale progresso sia controllato, pianificato ed eseguito con la massima qualità e sicurezza, sono da considerarsi imprescindibili. Recenti indagini a livello internazionale sul ruolo del TSRM operante in radioterapia mostrano un atteggiamento complessivamente positivo nei confronti dell'IA, con aree prioritarie specifiche per l'implementazione e una urgente necessità di adeguata formazione (108). Emergono tuttavia interrogativi sulla responsabilità, sulle modalità e sui limiti nell'utilizzo appropriato e sicuro di questi sistemi. L'IA potrebbe diventare un nuovo dirimente decisore nelle scelte terapeutiche, per tale ragione, si evince la necessità di conoscere e padroneggiare tutte le variabili che concorrono a comporre i complessi algoritmi della *black box* dei sistemi di IA (109), valutandone opportunità e rischi.

I TSRM possono essere identificati come i professionisti sanitari di collegamento che si interfacciano tra la tecnologia, la fase d'*imaging* e i pazienti, in un contesto in cui si ha la necessità di salvaguardare il benessere fisico ed emotivo dei pazienti, nel corso dell'intero trattamento, essendo la figura che quotidianamente accompagna il paziente in tutte le fasi della terapia.

Il TSRM svolge dunque un ruolo attivo nell'intera équipe, contribuendo all'ottimizzazione delle procedure e nella garanzia della sicurezza dalle radiazioni dei pazienti, degli assistenti e dei parenti/*caregiver*, in conformità al principio ALARP e alla legislazione in materia (110).

Doveroso sottolineare anche la possibilità di utilizzare applicazioni dell'IA anche per realizzare complesse procedure organizzative, spesso coordinate dai TSRM. Questi sistemi, ad esempio, possono configurarsi come pannelli di controllo delle attività e dei flussi di lavoro, in modo da valutare al meglio tutti i parametri che permettono di predisporre un *re-planning* del piano di trattamento del paziente e un ricalcolo dosimetrico, piuttosto che individuare strategie per recuperare un'eventuale terapia non effettuata. Consentono quindi una razionalizzazione e ottimizzazione non solo dei trattamenti in base alle necessità cliniche, ma anche dei tempi necessari e delle risorse disponibili, pur avendo sempre presente che il processo decisionale

rimane in capo al professionista sanitario e che i sistemi di IA non potranno mai sostituire il contatto umano, fondamentale per la costruzione di una relazione di cura.

#### 4.6.4 Integrazione delle figure professionali

L'evoluzione delle tre figure tradizionalmente coinvolte nella preparazione ed esecuzione del trattamento radioterapico (medico, fisico, tecnico), brevemente discussa nelle sezioni precedenti, non è da considerare in modo separato per le tre professioni. L'integrazione tra esse e il lavoro in *team* è pratica quotidiana nei reparti di radioterapia, indicando come l'evoluzione di compiti e responsabilità di una figura sia collegata alle altre. In questa sede si vuole sottolineare ancora una volta come la gestione delle varie fasi del trattamento radioterapico andrà ad incorporare crescenti elementi di personalizzazione e di automazione, innovativi e complessi. Queste linee di sviluppo, unitamente alla conseguente evoluzione tecnologica, spingono inevitabilmente verso una integrazione ancora più forte tra le tre figure, che si realizzerà in molteplici fasi del processo radioterapico, dalla sua preparazione alla sua erogazione. Le tre figure saranno quindi chiamate, ciascuna nel campo delle proprie competenze, ad una sempre maggiore sinergia, ad una crescita culturale armonica e ad un nuovo disegno delle rispettive attività e responsabilità.

In aggiunta, è plausibile che la presenza di nuove figure oltre alle tre tradizionali possa contribuire in ambiti di intersezione o di frontiera: ad esempio, una più stretta collaborazione con gli esperti di *imaging* (radiologi, neuroradiologi, medici nucleari, ecc.) renderà queste figure probabilmente più coinvolte nelle attività di cura (oltre che di ricerca). Altri esempi possono essere la presenza di *data scientists* per la gestione di flussi di dati e immagini, informatici addetti alla *cyber*-sicurezza ecc. È chiaramente molto difficile fare previsioni puntuali in tal senso, anche a causa degli assetti legali che attualmente regolano compiti e responsabilità professionali. È molto probabile che, almeno nei centri accademici più grandi, figure diverse da quelle tradizionali possano venire inserite nel collaborare con le altre tre figure attraverso progetti di innovazione e di ricerca che, seppure non direttamente coinvolti in attività cliniche, possono risultare molto preziosi anche per le figure tradizionali nell'incorporare/rinforzare nuove competenze e nell'esplorare nuovi ambiti.

#### Bibliografia

1. Atun R, Jaffray DA, Barton MB, Bray F, Baumann M, Vikram B, Hanna TP, Knaul FM, Lievens Y, Lui TYM, Milosevic M *et al.* Expanding global access to radiotherapy. *The Lancet Oncology*. 2015;16:1153-1186.
2. Baumann M, Mechtild R, Overgaard J, Debus J, Bentzen SM, Daartz J, Richter C, Zips D, Bortfeld T. Radiation oncology in the era of precision medicine. *Nature Cancer Rev*. 2016;16:234-49.
3. Fiorino C, Guckemberger M, Schwarz M, van der Heide UA, Heijmen B. Technology-driven research for radiotherapy innovation. *Mol Oncol* 2020;14:1500-13.
4. He J, Baxter SL, Xu J, Xu J, Zhou X, Zhang K. The practical implementation of artificial intelligence technologies in medicine. *Nat Med*. 2019;25:30-36.
5. Bosmans H, Zanca F, Gelaude F. Procurement, *commissioning* and QA of AI based solutions: An MPE's perspective on introducing AI in clinical practice. *Phys Med*. 2021;83:257-63.
6. Zanca F, Hernandez-Giron I, Avanzo M, Guidi G, Crijns W, Diaz O *et al.* Expanding the medical physicist curricular and professional programme to include Artificial Intelligence. *Phys Med*. 2021;83:174-83.

7. Dercle L, Henry T, Carré A, Paragios N, Deutsch E, Robert C. Reinventing radiation therapy with machine learning and imaging bio-markers (radiomics): State-of-the-art, challenges and perspectives. *Methods* 2021;188:44-60.
8. Vogelius IR, Petersen J, Bentzen SM. Harnessing data science to advance radiation oncology. *Mol Oncol.* 2020;14:1514-28.
9. El Naqa I, Ritter TA, De Marco J, Al-Allaq H, Booth J, *et al.* Machine learning for automated quality assurance in radiotherapy: A proof of principle using EPID data description. *Med Phys.* 2019;46(4):1914-21. doi: 10.1002/mp.13433.
10. Carlson JNK, Park JM, Park SY, Park JI Choi Y. *et al.* A machine learning approach to the accurate prediction of multi-leaf collimator positional errors. *Phys Med Biol.* 2016;61(6):2514-31. doi: 10.1088/0031-9155/61/6/2514
11. Chen Y, Alemann DM, Purdie TG, McIntosh C. Understanding machine learning classifier decisions in automated radiotherapy quality assurance. *Phys Med Biol.* 2022;67(2). doi: 10.1088/1361-6560/ac3e0e.
12. Vandewinckele L, Claessens M, Dinkla A, Brouwer C, Crijns W. *et al.* Overview of artificial intelligence-based applications in radiotherapy: Recommendations for implementation and quality assurance. *Radiother Oncol.* 2020;153:55-66. doi: 10.1016/j.radonc.2020.09.008
13. Boon IS, Au Yong TPT, Boon CS. (2018) Assessing the Role of Artificial Intelligence (AI) in clinical oncology: utility of machine learning in radiotherapy target volume delineation. *Medicines (Basel)* 2018;5(4):131. doi: 10.3390/medicines5040131.
14. Unkelbach J, Bortfeld T, Cardenas CE, Gregoire V, Hager W, Heijmen B *et al.* The role of computational methods for automating and improving clinical target volume definition. *Radiother Oncol.* 2020;153:15-25.
15. Rhee DJ, Akinfenwa CPA, Rigaud B, Jhingran A, Cardenas CE, Zhang L, Prajapati S, Kry SF, Brock KK, Beadle BM, Shaw W, O'Reilly F, Parkes J, Burger H, Fakie N, Trauernicht C, Simonds H, Court LE. Automatic contouring QA method using a deep learning-based autocontouring system. *J Appl Clin Med Phys.* 2022;23(8): e13647. doi: 10.1002/acm2.13647
16. Byun HK, Chang JS, Choi MS, Chun J, Jung J, Jeong C, Kim JS, Chang Y, Chung SY, Lee S, Kim YB. Evaluation of deep learning-based autosegmentation in breast cancer radiotherapy. *Radiat Oncol.* 2021;16(1):203. doi: 10.1186/s13014-021-01923-1.
17. Thor M, Apte A, Haq R, Iyer A, LoCastro E, Deasy JO. Using auto-segmentation to reduce contouring and dose inconsistency in clinical trials: the simulated impact on RTOG 0617. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2021;109(5):1619-26.
18. Duan J, Bernard M, Downes L, Willows B, Feng X, Mourad WF, St Clair W, Chen Q. Evaluating the clinical acceptability of deep learning contours of prostate and organs-at-risk in an automated prostate treatment planning process. *Med Phys.* 2022 Apr;49(4):2570-81. doi: 10.1002/mp.15525.
19. Byrne M, Archibald-Heeren B, Hu Y, Teh A, Beserminji R, Cai E, Liu G, Yates A, Rijken J, Collett N, Aland T. Varian ethos online Adaptive radiotherapy for prostate cancer: Early results of contouring accuracy, treatment plan quality, and treatment time. *J Appl Clin Med Phys.* 2022;23(1):e13479. doi: 10.1002/acm2.13479.
20. Hussein M, Heijmen BJM, Verellen D, Nisbet A. Automation in intensity modulated radiotherapy treatment planning-a review of recent innovations. *Br J Radiol.* 2018; 91(1092):20180270.
21. Pallotta S, Marrazzo L, Calusi S, Castriconi R, Fiorino C, Loi G, Fiandra C. Implementation of automatic plan optimization in Italy: Status and perspectives. *Phys Med.* 2021;92:86-94.
22. Netherton TJ, Cardenas CE, Rhee DJ, Court LE, Beadle BM. The emergence of artificial intelligence within radiation oncology treatment planning. *Oncology* 2021;99:124-34.

23. Wang C, Zhu X, Hong JC, Zheng, D. (2019). Artificial intelligence in radiotherapy treatment planning: present and future. *Technol Cancer Res Treat.* 2019;18:18. 153303381987392.
24. Boldrini L, Cusumano D, Cellini F, Azario L, Mattiucci GC, Valentini V. Online Adaptive magnetic resonance guided radiotherapy for pancreatic cancer: state of the art, pearls and pitfalls. *Radiat Oncol.* 2019;14:71. doi.org/10.1186/s13014-019-1275-3.
25. Güngör G, Serbez İ, Temur B, Gür G, Kayalılar N, Mustafayev TZ, *et al.* Time analysis of online Adaptive magnetic resonance-guided radiation therapy workflow according to anatomical sites. *Pract Radiat Oncol.* 2021;11(1):e11-e21.
26. Cusumano D, Boldrini L, Dhont J, Fiorino C, Green O, Güngör G, *et al.* Artificial intelligence in magnetic resonance guided radiotherapy: medical and physical considerations on state of art and future perspectives. *Phys Med* 2021;85:175-91.
27. Kataria B, Sandborg M, Althén JN. Implications of patient centering on organ dose in computed tomography. *Radiat Prot Dosimetry.* 2016;169(1-4):1305.
28. Miura H, Ozawa S, Doi Y, Nakao M, Ohnishi K, Kenjo M, Nagata Y. Automatic gas detection in prostate cancer patients during image-guided radiation therapy using a deep convolutional neural network. *Phys Med.* 2019;64:24-8.
29. Zhao W, Han B, Yang Y, Buyyounouski M, Hancock SL, Bagshaw H, Xing L. Incorporating imaging information from deep neural network layers into image guided radiation therapy (IGRT). *Radioth Oncol.* 2019;140:167-74.
30. Yuan N, Dyer B, Rao S, Chen Q, Benedict S, Shang L, Kang Y, Qi J, Rong Y. Convolutional neural network enhancement of fast-scan low-dose cone-beam CT images for head and neck radiotherapy. *Phys Med Biol.* 2020;65(3):035003. doi: 10.1088/1361-6560/ab6240
31. Kurosawa T, Nishio T, Moriya S, Tsuneda M, Karasawa K. Feasibility of image quality improvement for high-speed CBCT imaging using deep convolutional neural network for image-guided radiotherapy in prostate cancer. *Phys Med.* 2020;80:84-91.
32. AAPM. American Association of Physicists in Medicine. AAPM's TG-46; Comprehensive QA for radiation oncology. *Med Phys.* 1994;21:581-618.
33. Miften M, Olch A, Mihailidis D, Moran J, Pawlicki T, Molineu A, *et al.* Tolerance limits and methodologies for IMRT measurement-based verification QA: Recommendations of AAPM Task Group No. 218. *Med Phys.* 2018;45:e53-e83.
34. Vandewinckele L, Claessens M, Dinkla A, Brouwer C, Crijns W, Verellen D, van Elmp W. Overview of artificial intelligence-based applications in radiotherapy: Recommendations for implementation and quality assurance. *Radiother Oncol.* 2020;153:55-66.
35. Lambri N, *et al.* Multicentric evaluation of a machine learning model to streamline the radiotherapy patient specific quality assurance process. *Phys Med.* 2023;110:192593. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2023.102593>.
36. McNutt TR, Moore KL, Wu B, Wright JL. Use of big data for quality assurance in radiation therapy. *Semin Radiat Oncol.* 2019;29:326-32.
37. van der Heide UA. MR-guided radiation therapy. *Phys Med.* 2016;32:175. doi.org/10.1016/j.ejmp.2016.07.284.
38. Kurz C, Buizza G, Landry G, Kamp F, Rabe M, Paganelli C, *et al.* Medical physics challenges in clinical MR-guided radiotherapy. *Radiat Oncol.* 2020;15:93. doi.org/10.1186/s13014-020-01524-4.
39. Dieterich S, Green O, Booth J. SBRT targets that move with respiration. *Phys Med.* 2018;56:19-24.
40. Maspero M, Bentvelzen LG, Savenije MHF, *et al.* Deep learning-based synthetic CT generation for paediatric brain MR-only photon and proton radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2020;153:197-204. doi:10.1016/j.radonc.2020.09.029.

41. Cusumano D, Lenkowicz J, Votta C, et al. A deep learning approach to generate synthetic CT in low field MR-guided adaptive radiotherapy for abdominal and pelvic cases. *Radiother Oncol.* 2020;153:205-212. doi:10.1016/j.radonc.2020.10.018.
42. Maspero M, Savenije MHF, Dinkla AM, Seevinck PR, Intven MPW, Jurgenliemk-Schulz IM, et al. Dose evaluation of fast synthetic-CT generation using a generative adversarial network for general pelvis MR-only radiotherapy. *Phys Med Biol.* 2018;63:185001. <https://doi.org/10.1088/1361-6560/aada6d>.
43. Placidi L, Cusumano D, Boldrini L, Votta C, Pollutri V, Antonelli MV, et al. Quantitative analysis of MRI-guided radiotherapy treatment process time for tumor real-time gating efficiency. *J Appl Clin Med Phys.* 2020;21:70-9.
44. Rudra S, Jiang N, Rosenberg SA, Olsen JR, Roach MC, Wan L, et al. Using Adaptive magnetic resonance image-guided radiation therapy for treatment of inoperable pancreatic cancer. *Cancer Med.* 2019;8:2123-32.
45. Finazzi T, Palacios MA, Haasbeek CJA, Admiraal MA, Spoelstra FOB, Bruynzeel AME, et al. Stereotactic MR-guided Adaptive radiation therapy for peripheral lung tumors. *Radiother Oncol.* 2020;144:46-52.
46. Chiloiro G, Cusumano D, Boldrini L, Romano A, Placidi L, Nardini M, et al. THUNDER 2: THeragnostic Utilities for Neoplastic DisEases of the Rectum by MRI guided radiotherapy. *BMC Cancer.* 2022;22:67. doi.org/10.1186/s12885-021-09158-9.
47. Oderinde OM, Shirvani SM, Olcott PD, Kuduvalli G, Mazin S, Larkin D The technical design and concept of a PET/CT linac for biology-guided radiotherapy. *Clin Transl Radiat Oncol.* 2021;29:106-22.
48. Brown JM, Carlson DJ Brenner DJ. The tumor radiobiology of SRS and SBRT: are more than the 5 Rs involved? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014 Feb 1;88(2):254-62.
49. Brown PD, Kaeckle K, Ballman KV, Farace E, Cerhan JH, Anderson K et al. Effect of Radiosurgery Alone vs. Radiosurgery with whole brain radiation therapy on cognitive function in patients with 1 to 3 brain metastases: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2016; 316(4):401-409. doi: 10.1001/jama.2016.9839.
50. Baumann P, Nyman J, Hoyer M, Wennberg B, Gagliardi G, Lax I et al. Outcome in a prospective phase II trial of medically inoperable stage I non-small-cell lung cancer patients treated with stereotactic body radiotherapy. *J Clin Oncol.* 2009;27(20):3290-6. doi: 10.1200/JCO.2008.21.5681.
51. Timmerman RD, Paulus R, Pass HI, Gore EM, Edelman MJ et al. Stereotactic body radiation therapy for operable early-stage lung cancer: findings from the NRG Oncology RTOG 0618 trial. *JAMA Oncol.* 2018;4(9):1263-1266. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.1251.
52. Rusthoven KE, Kavanagh BD, Cardenes H, Stieber VW, Burri SH et al. Multi-institutional phase I/II trial of stereotactic body radiation therapy for liver metastases. *J Clin Oncol.* 2009;27(10):1572-8. doi: 10.1200/JCO.2008.19.6329.
53. Scorsetti M, Comito T, Tozzi A, Navarria P, Fogliata A Clerici E et al. Final results of a phase II trial for stereotactic body radiation therapy for patients with inoperable liver metastases from colorectal cancer. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2015;141(3):543-53. doi: 10.1007/s00432-014-1833-x.
54. Jackson WC, Silva J, Hartman HE, Dess RT, Kishan AU, Beeler WH et al. Stereotactic body radiation therapy for localized prostate cancer: a systematic review and meta-analysis of over 6,000 patients treated on prospective studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2019;104(4):778-789. doi: 10.1016/j.ijrobp.2019.03.051.
55. Alongi F, Cozzi L, Arcangeli S, Itfode C, Comito T Villa E, et al. LINAC based SBRT for prostate cancer in 5 fractions with VMAT and flattening filter free beams: preliminary report of a phase II study. *Radiat Oncol.* 2013;8:171. doi: 10.1186/1748-717X-8-171.

56. Srivastava SP, Jani SS, Pinnaduwaage DL, Yan X, Rogers L Barranco FD *et al.* Treatment planning system and beam data validation for the ZAP-X: A novel self-shielded stereotactic radiosurgery system. *Med Phys.* 2021;48(5):2494-2510. doi: 10.1002/mp.14740.
57. Kopchick B, Xu H, Niu Y, Becker S, Qiu X, Yu C. Technical Note: Dosimetric feasibility of lattice radiotherapy for breast cancer using GammaPod. *Med Phys.* 2020;47(9):3928-3934. doi: 10.1002/mp.14379.
58. Mancosu P, Lambri N, Castiglioni I, Dei D, Iori M, Loiacono D, *et al.* Applications of artificial intelligence in stereotactic body radiation therapy. *Phys Med Biol.* 2022;67(16):doi: 10.1088/1361-6560/ac7e18.
59. Lei Y, Tian Z, Wang T, Higgins K, Bradley JD, Curran WJ, Liu T, Yang X. Deep learning-based real-time volumetric imaging for lung stereotactic body radiation therapy: a proof-of-concept study. *Phys Med Biol.* 2020;65(23):235003.
60. Liang Z, Zhou Q, Yang J, Zhang L, Liu D, Tu B, Zhang S. Artificial intelligence-based framework in evaluating intrafraction motion for liver cancer robotic stereotactic body radiation therapy with fiducial tracking. *Med Phys.* 2020;47(11):5482-9
61. Sakata Y, Hirai R, Kobuna K, Tanizawa A, Mori S. A machine learning-based real-time tumor tracking system for fluoroscopic gating of lung radiotherapy *Phys Med Biol.* 2020;65(8):085014
62. Shirvani SM, Huntzinger CJ, Melcher T, Olcott PD, Voronenko Y, Bartlett-Roberto J, Mazin S. Biology-guided radiotherapy: redefining the role of radiotherapy in metastatic cancer. *Br J Radiol.* 2021;94(1117):20200873.
63. Chen GP, Tai A, Puckett L, Gore E, Lim S, Keiper T, Johnstone C, Shukla M, Lawton C, Li XA. Clinical implementation and initial experience of real-time motion tracking with jaws and multileaf collimator during helical tomotherapy delivery. *Pract Radiat Oncol.* 2021 Sep-Oct;11(5):e486-e495. doi: 10.1016/j.prro.2021.01.010.
64. Keall PJ, Colvill E, O'Brian R, Ng JA, Poulsen PR, Eade T, Kneebone A, Booth JT. The first clinical implementation of electromagnetic transponder-guided MLC tracking. *Med Phys.* 2014;41(2):020702.
65. Booth JT, Caillet V, Hardcastle N, O'Brien R, Szymura K, Crasta C, Harris B, Haddad C, Eade T, Keall PJ. The first patient treatment of electromagnetic-guided real time Adaptive radiotherapy using MLC tracking for lung SABR. *Clin Trial Radiother Oncol.* 2016;121(1):19-25.
66. Schippers JM, Lomax A, Garonna A, Parodi K. Can technological improvements reduce the cost of proton radiation therapy? *Semin Radiat Oncol.* 2018;28:150-9.
67. Patriarca A, Fouillade C, Auger M, Martin F, Pouzoulet F, Nauraye C *et al.* Experimental Set-up for FLASH proton irradiation of small animals using a clinical system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018;102:619-26.
68. Xie Y, Bentefour EH, Janssens G, Smeets J, Vander Stappen F *et al.* Prompt gamma imaging for in vivo range verification of pencil beam scanning proton therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017;99(1):210-8.
69. El Naqa I, Kosorok MR, Jin J, Mierzwa M, Ten Haken RK. Prospects and challenges for clinical decision support in the era of big data. *JCO Clin Cancer Inform.* 2018;2:DOI: 10.1200/CCI.18.00002
70. Kazmierska J, Hope A, Spezi E, Beddar S, Nailon WH *et al.* From multisource data to clinical decision aids in radiation oncology: The need for a clinical data science community. *Radiother Oncol.* 2020;153:43-54.
71. Zwanenburg A, Valliers M, Abdalah MA, Aerts HJWL, Andrearczyk V *et al.* The image biomarker standardization initiative: standardized quantitative radiomics for high-throughput image-based phenotyping. *Radiology.* 2020;295(2):328-38.

72. Niraula D, Cui S, Pakela J, Wei L, Luo Y, Ten Haken RK, El Naqa I. Current status and future developments in predicting outcomes in radiation oncology. *Br J Radiol.* 2022;95(1139):20220239. doi: 10.1259/bjr.20220239.
73. Osheroff J, Teich J, Levick D, Saldana L, Velasco F, *et al.* *Improving outcomes with clinical decision support: an implementer's guide. Second Edition.* Chicago, IL: HIMSS Publishing; 2012.
74. Valdes G, Solberg TD, Heskel M, Ungar L, Simone 2nd CB. Using machine learning to predict radiation pneumonitis in patients with stage I non-small cell lung cancer treated with stereotactic body radiation therapy. *Phys Med Biol.* 2016;61:6105-20
75. Oberije C, Nalbantov G, Dekker A, Boersma L, Borger J, *et al.* A prospective study comparing the predictions of doctors versus models for treatment outcome of lung cancer patients: a step toward individualized care and shared decision making. *Radiother Oncol.* 2014;112(1):3743.
76. Cheng Q, Roelof E, Ramaekers BLT, Eekers D, van Soest J, *et al.* Development and evaluation of an online three-level proton vs. photon decision support prototype for head and neck cancer—comparison of dose, toxicity and cost-effectiveness. *Radiother Oncol.* 2016;118(2):281-5.
77. Valdes G, Simone CB 2nd, Chen J, Lin A, Yom SS, Pattison AJ, Carpenter CM, Solberg TD. Clinical decision support of radiotherapy treatment planning: A data-driven machine learning strategy for patient-specific dosimetric decision making. *Radiother Oncol.* 2017;125(3):392-7.
78. Sutton RT, Pincock D, Baumgart DC, Sadowski DC, Fedorak RN, Kroeker KI. An overview of clinical decision support systems: benefits, risks, and strategies for success. *NPJ Digit Med.* 2020;3:17. doi: 10.1038/s41746-020-0221-y.
79. Ma D, Orner D, Ghaly MM, Parashar B, Ames JW, *et al.* Automated health chats for symptom management of head and neck cancer patients undergoing radiation therapy. *Oral Oncol.* 2021;122:105551.
80. Lambin P, Leijenaar RTH, Deist TM, Peerrlings J, de Jong EEC *et al.* Radiomics: the bridge between medical imaging and personalized medicine. *Nat Rev Clin Oncol.* 2017;14(12):749-62
81. Scalco E, Fiorino C, Cattaneo GM, Sanguineti G, Rizzo G. Texture analysis for the assessment of structural changes in parotid glands induced by radiotherapy. *Radioth Oncol.* 2013;109(3):384-7.
82. Thorwarth D, Welz S, Mönnich D, Pfannenbergl C, Nikolaou K, Reimold M, *et al.* Prospective evaluation of a tumor control probability model based on dynamic 18F-FMISO PET for head and neck cancer radiotherapy. *J Nucl Med.* 2019;60:1698-704.
83. Martens RM, Noij DP, Ali M, Koopman T, Marcus JT, Vergeer MR, de Vet H, de Jong MC, Leemans CR, Hoekstra OS, de Bree R, de Graaf P, Boellaard R, Castelijns JA. Functional imaging early during (chemo)radiotherapy for response prediction in head and neck squamous cell carcinoma; a systematic review. *Oral Oncology.* 2019;88:75-83.
84. Buizza G, Toma-Dasu I, Lazzeroni M, Paganelli C, Riboldi M, Chang Y, Smedby Ö, Wang C. Early tumor response prediction for lung cancer patients using novel longitudinal pattern features from sequential PET/CT image scans. *Phys Med.* 2018;54:21-9.
85. Borggreve AS, Goense L, van Rossum PSN, Heethuis SE, van Hillegersberg R, Lagendijk JJW, Lam MGEH, van Lier ALHMW, Mook S, Ruurda JP, van Vulpen M, Voncken FEM, Aleman BMP, Bartels-Rutten A, Ma J, Fang P, Musall BC, Lin SH, Meijer GJ. Preoperative prediction of pathologic response to neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with esophageal cancer using 18F-FDG PET/CT and DW-MRI: a prospective multicenter study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2020;106(5):998-1009.
86. Fiorino C, Gumina C, Passoni P, Palmisano A, Broggi S, Cattaneo GM *et al.* A CTP-based early regression index predicts the pathological response in neo-adjuvant radio-chemotherapy of rectal cancer. *Radiother Oncol.* 2018;128:564-68

87. Nardone V, Reginelli A, Grassi R, Boldrini L, Vacca G, D'Ippolito E, Annunziata S, Farchione A, Belfiore MP, Desideri I, Cappabianca S. Delta radiomics: a systematic review. *Radiologia Medica*. 2021;126(12):1571-83.
88. Enderling H, Alfonso JCL, Moros E, Caudell JJ, Harrison LB. Integrating mathematical modeling into the roadmap for personalized Adaptive radiation therapy. *Trends in Cancer*. 2019; 5(8):467-74.
89. Cusumano D, Boldrini L, Yadav P, Yu G, Musurunu B, Chiloiro G, Piras A, Lenkowicz J, Placidi L, Broggi S, Romano A, Mori M, Barbaro B, Azario L, Gambacorta MA, De Spirito M, Bassetti MF, Yang Y, Fiorino C, Valentini V. External Validation of Early Regression Index (ERICTP) as predictor of pathologic complete response in rectal cancer using magnetic resonance-guided radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2020;108(5):1347-56.
90. Favaudon V, Fouillade C, Vozenin MC. Ultrahigh dose-rate, "flash" irradiation minimizes the side-effects of radiotherapy. *Cancer Radiother*. 2015;19:526-31.
91. Giannini N, Gadducci G, Fuentes T, Gonnelli A, Di Martino F, Puccini P, Naso M, Pasqualetti F, Capaccioli S, Paiar F. Electron FLASH radiotherapy in vivo studies. A systematic review. *Front Oncol*. 2024 Apr 9;14:1373453. doi: 10.3389/fonc.2024.1373453.
92. Hageman E, Che PP, Dahele M, Slotman BJ, Sminia P. Radiobiological Aspects of FLASH Radiotherapy. *Biomolecules*. 2022;12:1376. doi.org/10.3390/biom12101376
93. Bourhis J, Montay-Gruel P, Gonçalves Jorge P, Bailat C, Petit B, Ollivier J, Jeanneret-Sozzi W, Ozsahin M, Bochud F, Moeckli R, et al. Clinical translation of FLASH radiotherapy: Why and how? *Radiother Oncol*. 2019;139:11-7.
94. Bekker RA, Obertopp N, Redler G, Penagaricano J, Caudell JJ, Yamoah K, Pilon-Thomas S, Moros EG, Enderling H. Spatially fractionated GRID radiation potentiates immune-mediated tumor control. *Radiat Oncol*. 2024 Sep 13;19(1):121.
95. McMillan MT, Khan AJ, Powell SN, Humm J, Deasy JO, Haimovitz-Friedman. Spatially fractionated radiotherapy in the era of immunotherapy. *Semin Radiat Oncol*. 2024 Jul;34(3):276-283.
96. Peñagaricano JA, Moros EG, Ratanatharathorn V, Yan Y, Corry P. Evaluation of Spatially Fractionated Radiotherapy (GRID) and definitive chemoradiotherapy with curative intent for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: initial response rates and toxicity. *Int J Radiat Oncol*. 2010;76:1369-75.
97. Neuner G, Mohiuddin MM, Walde NV, Goloubeva O, HaJ, Yu CX, Regine WF. High-dose spatially fractionated GRID Radiation Therapy (SFGRT): a comparison of treatment outcomes with cerrobend vs. MLC SFGRT. *Int J Radiat Oncol*. 2012;82:1642-9.
98. Duriseti S, Kavanaugh JA, Szymanski J, Huang Y, Basarabescu F, Chaudhuri A et al LITE SABR M1: A phase I trial of Lattice stereotactic body radiotherapy for large tumors. *Radiother Oncol* 2022;167:317-322.doi: 10.1016/j.radonc.2021.11.023.
99. Ferini G, Parisi S, Lillo S, Viola A, Minutoli F, Critelli P et al Impressive Results after "Metabolism-Guided" Lattice Irradiation in Patients Submitted to Palliative Radiation Therapy: Preliminary Results of LATTICE\_01 Multicenter Study. *Cancers (Basel)*. 2022;14(16):3909. doi: 10.3390/cancers14163909.
100. Iori F, Trojani V, Zamagni A, Ciammella P, Iori M, Botti A, Iotti C. Spatially fractionated radiation therapy for palliation in patients with large cancers: a retrospective study. *Advances in Radiation Oncology*. 2025;10(1), 101665
101. Zhang H, Wu X, Zhang X, Chang SX, Megooni A, Donnelly ED, AhmedMM, GriffinRJ, Welsh JS, Simone CB 2nd; et al. Photon GRID radiation therapy: A physics and dosimetry white paper from the radiosurgery society (RSS) GRID/LATTICE, microbeam and FLASH radiotherapy working group. *Radiat Res*. 2020;194:665-7.

102. Mayr NA, Snider JW, Regine WF, Mohiuddin M, Hippe DS, Peñagaricano J, Mohiuddin M, Kudrimoti MR, Zhang H, Limoli CL, Le QT, Simone CB 2nd. An international consensus on the design of prospective clinical-translational trials in spatially fractionated radiation therapy. *Adv Radiat Oncol.* 2021;7(2):100866.
103. Moghaddasi L, Reid P, Bezak E, Marcu LG. Radiobiological and treatment-related aspects of spatially fractionated radiotherapy. *Int J Mol Sci.* 2022;23:3366. doi.org/10.3390/ijms23063366.
104. González W, dos Santos M, Guardiola C, Delorme R, Lamirault C, Juchaux M, Le Dudal M, Jouvion G, Prezado Y. Minibeam radiation therapy at a conventional irradiator: Dose-calculation engine and first tumor-bearing animals irradiation. *Phys Med.* 2020;69:256-61.
105. Marson F, Pizzardi S, Alborghetti L, Vurro F, Lacavalla MA, Fiorino C, Spinelli AE. Real-time dose measurement in minibeam radiotherapy using radioluminescence imaging. *Physica Medica.* 2025;130, art. no. 104894 doi: 10.1016/j.ejmp.2025.104894;
106. Akbas CK, Vurro F, Fiorino C, Cozzarini C, Cavaliere F, Milani P, Broggi S, *et al.* Preclinical photon minibeam radiotherapy using a custom collimator: Dosimetry characterization and preliminary in-vivo results on a glioma model. *Physica Medica.* 2024;124. 103420 doi: 10.1016/j.ejmp.2024.103420
107. Malamateniou C, Knapp K M, Pergola M *et al.* Artificial intelligence in radiography: where are we now and what does the future hold? *Radiography.* 2021;27 Suppl 1:S58-S62
108. Ryan ML, O'Donovan T, McNulty JP. Artificial intelligence: The opinions of radiographers and radiation therapists in Ireland. *Radiography.* 2021;27:Suppl.1:S74-S82.
109. Baselli G, Codari M, Sardanelli F. Opening the black box of machine learning in radiology: can the proximity of annotated cases be a way? *Eur Radiol Exp.* 2020;4(1):30. doi: 10.1186/s41747-020-00159-0.
110. ISSRT, EFERS. Artificial Intelligence and the Radiographer/Radiological Technologist Profession. A Joint statement of the International Society of Radiographers & Radiological Technologists and the European Federation of Radiographer Societies. *Radiography.* 2020;26(2):93-5. 2020. Disponibile all'indirizzo: [https://www.radiographyonline.com/article/S1078-8174\(20\)30037-7/fulltext](https://www.radiographyonline.com/article/S1078-8174(20)30037-7/fulltext); ultima consultazione 25/07/2025.

## CONCLUSIONI

Ad oltre dieci anni dalla pubblicazione del *Rapporto ISTISAN 08/12*, la sentita necessità di riproporre in modo aggiornato il tema della AQ in radioterapia ha portato alla attivazione di un nutrito gruppo di studio, con il pieno coinvolgimento delle tre principali figure professionali, attraverso le rispettive associazioni nazionali. L'attenzione sui trattamenti ad intensità modulata è sembrata naturale, vista la loro diffusione sul territorio nazionale, che ne fa una modalità terapeutica standard per una larga fetta dei pazienti trattati nel nostro Paese. Malgrado l'esistenza di una ampia letteratura, il presente lavoro ha voluto riassumere aspetti che al momento sembrano più rilevanti nella AQ in un unico documento multidisciplinare che vuole proporsi come un supporto, di facile lettura e fruibilità, per i centri di radioterapia italiana, nello sforzo continuo di migliorare la qualità del trattamento dei nostri pazienti.

In particolare, oltre alla identificazione di procedure adeguate e alla definizione di suggerimenti di buona pratica nel campo della AQ, abbiamo voluto, attraverso un lavoro durato più di due anni, ristabilire e aggiornare una modalità di lavoro che è patrimonio della storia dell'ISS in questo ambito, basato sul coinvolgimento e sull'ascolto delle esigenze della comunità.

Abbiamo poi colto l'occasione per inserire alcuni elementi di innovazione verso ambiti spesso sottovalutati come quello della umanizzazione e del coinvolgimento del paziente, all'interno del capitolo 3, augurandoci di continuare su questa strada anche per futuri documenti e anche in altri ambiti clinici. Infine, la discussione sulle prospettive future, in particolare in ambito tecnologico, riassunta nel capitolo 4, ci ha aiutato ad evidenziare quegli ambiti che più ci sembra richiedano con urgenza la creazione di gruppi di lavoro multidisciplinari attraverso il coordinamento dell'ISS. A chiusura del documento, abbiamo raccolto nell'Appendice B le tabelle in cui per ogni paragrafo sono evidenziati gli aspetti di maggiore rilevanza ai fini del trattamento.

Inoltre, la discussione ha evidenziato una pressante necessità nell'ambito della radioterapia e radiochirurgia stereotassiche che dovrebbe vedere attivarsi nel prossimo futuro un gruppo di studio dedicato al fine di redigere documenti di supporto nell'ambito della AQ comprendenti tutti gli aspetti clinici, fisici e tecnici.

L'altro ambito che evidenzia una chiara necessità di intervento riguarda il vasto e rapidamente crescente campo delle applicazioni della IA in radioterapia. Il dirompente sviluppo di sistemi che incorporano strumenti basati sulla IA rende di crescente attualità la necessità di introdurre nuovi approcci e rigorosi percorsi di accettazione e AQ in questo campo, a partire dalle applicazioni che hanno maggiore pervasività e che già iniziano a diffondersi sul territorio nazionale. Le problematiche riguardanti l'IA, incluso l'automazione totale o parziale di molte pratiche, pongono nuove sfide che richiedono approcci innovativi e che promettono possibili adattamenti e trasformazioni dei ruoli e delle responsabilità degli operatori. È quindi nostra intenzione promuovere un gruppo di studio che possa diventare strumento di aiuto alla comunità radioterapica su questi temi, all'interno della citata tradizione di multidisciplinarietà, inclusione e servizio dell'ISS.



**APPENDICE A**  
**Requisiti di garanzia della qualità**  
**con relative frequenze e tolleranze**  
**per simulatori CT**



Tabella A1. Specifiche di test per i componenti elettromeccanici della CT

Parametro di prestazione	Obiettivo del test	Frequenza	Limiti di tolleranza
Allineamento dei laser del <i>gantry</i> con il centro del piano di <i>imaging</i>	Verificare la corretta identificazione del piano di scansione con i laser del <i>gantry</i>	Giornaliera	$\pm 2$ mm
Orientamento dei laser del <i>gantry</i> rispetto al piano di <i>imaging</i>	Verificare che i laser del <i>gantry</i> siano paralleli e ortogonali al piano di <i>imaging</i> lungo l'intera lunghezza della proiezione del laser	Mensile e dopo aggiustamenti laser	$\pm 2$ mm lungo la proiezione del laser
Distanza dei laser laterali dalla <i>scan plane</i> rispetto ai laser del <i>gantry</i> laterali	Verificare che i laser a muro sono accuratamente posizionati rispetto al piano di scansione. Questa distanza è usata per il posizionamento dei <i>marker</i> di localizzazione	Mensile e dopo aggiustamenti dei laser	$\pm 2$ mm
Orientamento del laser a soffitto rispetto al piano di <i>imaging</i>	Verificare che il laser a soffitto sia ortogonale al piano di <i>imaging</i>	Mensile e dopo aggiustamenti dei laser	$\pm 2$ mm lungo la lunghezza della proiezione del laser
Orientamento del piano del tavolo del <i>CT-scanner</i> rispetto al piano di <i>imaging</i>	Verificare che il piano del tavolo del <i>CT-scanner</i> sia livellato e ortogonale al piano di <i>imaging</i>	Mensile o quando i test AQ laser giornalieri rivelano problemi di rotazione	$\pm 2$ mm sulla lunghezza e larghezza del piano del tavolo
Movimento verticale e longitudinale del tavolo	Verificare che il movimento longitudinale del tavolo secondo gli indicatori digitali sia accurato e riproducibile	Mensile	$\pm 1$ mm sul range di movimento del tavolo
Indicizzazione e posizione del tavolo	Verificare l'accuratezza dell'indicizzazione e della posizione del tavolo sotto il controllo dello <i>scanner</i> .	Annuale	$\pm 1$ mm sul range di scansione
Localizzazione della scansione	Verificare l'accuratezza della localizzazione della scansione dalle immagini test.	Annuale	$\pm 1$ mm sul range di scansione
Larghezza del profilo di radiazione	Verificare che la larghezza del profilo di radiazione soddisfi le specifiche del produttore.	Annuale (questo test è opzionale se l'accuratezza del CTDI è stata verificata)	Specifiche del produttore
Larghezza del profilo di sensibilità	Verificare che la larghezza del profilo di sensibilità soddisfi le specifiche del produttore.	Semestrale	$\pm 1$ mm rispetto al valore nominale
Test del generatore	Verificare il corretto funzionamento del generatore a raggi X.	Dopo la sostituzione di componenti principali del generatore	Specifiche del produttore o raccomandazioni del Rapporto TG_39

**Tabella A2. Specifiche di test per la valutazione delle prestazioni dell'*imaging***

Parametro di prestazione	Frequenza	Limiti di tolleranza
Precisione del numero CT	Giornaliera - Numero CT per l'acqua; Mensile - 4-5 materiali differenti; Annuale - Phantom di densità elettronica	Per l'acqua, $\pm 5$ HU
Rumore dell'immagine	Giornaliera	Specifiche del produttore
Integrità spaziale sul piano	Giornaliera: direzione x o y; Mensile: entrambe le direzioni	$\pm 1$ mm
Uniformità del campo	Mensile: kVp più comunemente utilizzato; Annuale: altri valori di kVp utilizzati	$\pm 5$ HU
Conversione densità elettronica in numero CT	Annuale o dopo la calibrazione dello <i>scanner</i>	Coerente con i risultati della fase di <i>commissioning</i> e le specifiche del produttore del <i>phantom</i> di test
Risoluzione spaziale	Annuale	Specifiche del produttore
Risoluzione di contrasto	Annuale	Specifiche del produttore

**APPENDICE B**  
**Tabelle di sintesi**  
**degli aspetti rilevanti per la qualità del trattamento**  
**relative agli argomenti dei singoli paragrafi**



## 1.1 Giustificazione e appropriatezza

Possibile aspetto da attenzionare per la qualità del trattamento	Paragrafo di riferimento
Adozione di protocolli di prescrizione per garantire l'appropriatezza di indicazione e somministrazione della IMRT	1.1
Definizione delle attività di controllo della qualità in base ai fattori clinici e tecnici	1.1

## 1.2 Prescrizione

Possibile aspetto da attenzionare per la qualità del trattamento	Paragrafo di riferimento
Definizione dettagliata dei volumi bersaglio, organi a rischio e frazionamento della dose	1.2
Valutazione della distribuzione di dose nel PTV e negli organi a rischio con istogrammi DVH in base alla normalizzazione della dose utilizzata	1.2
Adozione di protocolli di prescrizione per garantire l'appropriatezza di indicazione e somministrazione di trattamenti SIB, IDV e re-irradiazione	1.2.2 1.2.3 1.2.4

## 1.3 Simulazione virtuale

Possibile aspetto da attenzionare per la qualità del trattamento	Paragrafo di riferimento
Acquisizione standardizzata delle immagini CT per identificare il volume bersaglio e gli organi a rischio	1.3.1
Uso di immagini CT con e senza mezzo di contrasto per la pianificazione della dose	1.3.1
Utilizzo di sistemi di immobilizzazione per garantire la riproducibilità del posizionamento del paziente	1.3.1
Istruzioni al paziente per ottenere condizioni anatomiche riproducibili (replezione/deplezione degli organi cavi)	1.3.1
Utilizzo di 4DCT e <i>breath-hold</i> per la gestione del movimento respiratorio	1.3.2

## 1.4 Definizione dei volumi di interesse

Possibile aspetto da attenzionare per la qualità del trattamento	Paragrafo di riferimento
Definizione dei volumi bersaglio e degli organi a rischio da identificare per tipologia di trattamento	1.4
In considerazione delle variazioni anatomiche e respiratorie nel corso del trattamento, Utilizzo della 4DCT per modellare il movimento del bersaglio in fase di simulazione	1.4.2
Eventuale integrazione della PET/CT e RM per migliorare la definizione dei volumi di interesse per tipologia di trattamento	1.4.1
Utilizzo della PET/CT per l'identificazione di target biologici e modulazione della dose per le varie tipologie di trattamento	1.4.1.1
Definizione della misura dei margini tra CTV e PTV tenendo conto degli errori di <i>set-up</i> e movimento d'organo	1.4.4
Introduzione di un controllo indipendente della contornazione da parte di un secondo medico	1.4.5

## 1.5 Pianificazione

Possibile aspetto da attenzionare per la qualità del trattamento	Paragrafo di riferimento
Ottimizzazione della distribuzione della dose per conformarla al volume bersaglio, in base ai vincoli posti per bilanciare dose al tumore e limiti per gli organi a rischio	1.5 1.5.1
Scelta di algoritmi di calcolo appropriati per il calcolo della dose, tenendo conto degli aspetti fisici e/o radiobiologici della pianificazione del trattamento	1.5.1 1.5.2
Gestione corretta della modellizzazione del lettino e dei sistemi di immobilizzazione	1.5.2
Valutare l'implementazione di tecniche di pianificazione automatica per ridurre la variabilità inter-operatore e l'accuratezza della pianificazione	1.5.3
Scelta di algoritmi di calcolo accurati per il calcolo della dose	1.5.2
Identificazione e gestione degli artefatti per migliorare la precisione della dose	1.5.4
Implementazione di un controllo indipendente del piano di trattamento	1.5.5
Utilizzo di software di ricalcolo indipendente della dose per verificare la correttezza del piano	1.5.5

## 1.6 Esecuzione del trattamento: verifiche di *imaging*

Possibile aspetto da attenzionare per la qualità del trattamento	Paragrafo di riferimento
Verifica del corretto posizionamento del paziente con IGRT prima del trattamento	1.6
Verifica tramite acquisizione di immagini per la correzione <i>on-line</i> per garantire precisione immediata o <i>off-line</i> per analisi a lungo termine delle deviazioni	1.6.1
Definizione dei margini di tolleranza e livelli di azione per la correzione del <i>set-up</i>	1.6.2
Ottimizzazione della dose da <i>imaging</i> per minimizzare la dose ai tessuti sani	1.6.3

## 1.7 Esecuzione del trattamento: verifiche dosimetriche

Possibile aspetto da attenzionare per la qualità del trattamento	Paragrafo di riferimento
Validazione del piano di trattamento pre-terapia da parte dello specialista in fisica medica	1.7
Utilizzo della dosimetria <i>in vivo</i> , tramite diodi, sistemi EPID con eventuali algoritmi di retroproiezione, rivelatori a trasmissione per monitorare la dose effettiva erogata al paziente	1.7.1 1.7.2 1.7.3
Utilizzo della dosimetria con file <i>log</i> per l'analisi della dose erogata	1.7.4

## 1.8 Strategia *Adaptive*

Possibile aspetto da attenzionare per la qualità del trattamento	Paragrafo di riferimento
Monitoraggio delle variazioni anatomiche del paziente durante la terapia per implementazione della <i>Adaptive RT</i> tramite modifiche <i>off-line</i> , <i>on-line</i> e in <i>real-time</i> del piano di trattamento	1.8.1
Identificazione dei parametri anatomici critici per determinare la necessità di <i>re-planning</i>	1.8.1
Controlli di qualità per la validazione del calcolo della dose accumulata e delle tecniche di calcolo della dose su CBCT	1.8.2

## 2.1 Introduzione

Possibile aspetto da attenzionare per la qualità del trattamento	Paragrafo di riferimento
Robusto programma di Assicurazione di Qualità (AQ)	2.1
Protocolli di accettazione e test periodici di funzionamento	2.1
Definizione delle tolleranze	2.1
Verifica dei piani di trattamento e criteri di accettabilità	2.1
Nuovi approcci di verifica del paziente	2.1
Implementazione di metodi di <i>risk management</i>	2.1
Definizione dei requisiti organizzativi e percorsi formativi	2.1
Indicatori di <i>performance</i> per il monitoraggio del processo	2.1

## 2.2 Commissioning e controlli di qualità dell'apparecchiatura

Possibile aspetto da attenzionare per la qualità del trattamento	Paragrafo di riferimento
Verifica della qualità dell'immagine (CT)	2.2.1.1
Verifica dell'allineamento dei laser (CT)	2.2.1.1
Calibrazione della curva di densità elettronica (CT)	2.2.1.1
AQ del sistema 4DCT	2.2.1.1
Test di accuratezza volume target (4DCT)	2.2.1.1
Simulatori MRI: accuratezza spaziale	2.2.1.2
Simulatori PET/CT: registrazione delle immagini	2.2.1.3
Dosimetria dei piccoli campi	2.2.2
Calibrazione dei Collimatori Multilamellari (MLC)	2.2.2
Verifica del sistema di pianificazione (TPS)	2.2.3
Registrazione multimodale delle immagini	2.2.3.2
Sistemi di <i>imaging</i> in terapia (CBCT)	2.2.4
Controlli dei sistemi di <i>gating/tracking</i>	2.2.5
Test <i>end-to-end</i>	2.2.6

## 2.3 Assicurazione di qualità del paziente

Possibile aspetto da attenzionare per la qualità del trattamento	Paragrafo di riferimento
Utilizzo di camere a ionizzazione, EPID, pellicole	2.3.1
Analisi Indice Gamma (2D/3D)	2.3.1
Valutazione tramite Istogramma Dose-Volume (DVH)	2.3.1
Risoluzione di calcolo adeguata	2.3.1
Validazione dei rivelatori	2.3.2
Criteri di accettabilità (puntuale e gamma)	2.3.2
Verifiche periodiche di riproducibilità	2.3.3
Verifica integrità file log e accuratezza dei sistemi AI	2.3.3
Utilizzo di sistemi di calcolo indipendenti	2.3.3

## 2.4 Rischio clinico

Possibile aspetto da attenzionare per la qualità del trattamento	Paragrafo di riferimento
Definizione di responsabilità delle figure professionali	2.4
Adozione di procedure per minimizzare esposizioni accidentali o indebite	2.4
Utilizzo di sistemi di <i>incident reporting</i>	2.4.1
Cultura della non colpevolizzazione nei sistemi di <i>reporting</i>	2.4.1
Comunicazione tempestiva di esposizioni accidentali o indebite	2.4.1
Utilizzo di <i>check list</i> e processi automatizzati	2.4.1
Approccio Reattivo con analisi RCA ( <i>Root Cause Analysis</i> )	2.4.2
Costituzione di un gruppo multidisciplinare per analisi RCA	2.4.2
Sviluppo di un piano di azione di miglioramento post-RCA	2.4.2
Approccio Proattivo con metodologia FMEA ( <i>Failure Mode and Effects Analysis</i> )	2.4.3
Costituzione di gruppi multidisciplinari per analisi FMEA	2.4.3
Aggiornamento periodico delle analisi FMEA	2.4.3
Utilizzo di software dedicati per la gestione della FMEA	2.4.3
Integrazione di approcci reattivi e proattivi nella gestione del rischio	2.4.3

## 2.5 Requisiti organizzativi

### 2.5.1 Attrezzature

Possibile aspetto da attenzionare per la qualità del trattamento	Paragrafo di riferimento
Dotazione di apparecchiature con collimatore multi-lamellare (MLC)	2.5.1
Sistema di tomografia computerizzata (CT) per IGRT	2.5.1
Gestione del movimento respiratorio ( <i>gating/breath-hold</i> )	2.5.1
Sistema di <i>gating</i> per avvio/interruzione automatica del fascio	2.5.1
Lettino robotizzato con 6 gradi di libertà	2.5.1
Sistema ottico di rilevamento di superficie	2.5.1
Sistema di registrazione del segnale respiratorio	2.5.1
Sistema di dosimetria <i>in vivo</i>	2.5.1
Sistemi di registrazione e verifica dei parametri di trattamento ( $\geq 1$ MeV)	2.5.1

### 2.5.2 Risorse umane

Possibile aspetto da attenzionare per la qualità del trattamento	Paragrafo di riferimento
Definizione adeguata dei carichi di lavoro e del fabbisogno di personale	2.5.2
Coinvolgimento multidisciplinare nel processo di cura	2.5.2
Chiarezza sui ruoli e responsabilità dei professionisti sanitari	2.5.2
Presenza di infermieri per la gestione ambulatoriale e del day hospital	2.5.2
Adeguate gestione dell'architettura informatica	2.5.2
Formazione continua dei professionisti	2.5.2
Adeguate presenza di personale amministrativo	2.5.2
Rispetto dei rapporti raccomandati tra personale e numero di pazienti	2.5.2
Valutazione del reale carico di lavoro	2.5.2
Coinvolgimento di nuove figure professionali	2.5.2
Pianificazione della sostituzione del personale in caso di assenze	2.5.2

### 2.5.3 Formazione

Possibile aspetto da attenzionare per la qualità del trattamento	Paragrafo di riferimento
Percorso formativo completo per il medico radioterapista oncologo	2.5.3.1
Acquisizione di competenze pratiche nel percorso di formazione del medico	2.5.3.1
Aggiornamento continuo secondo l'ESTRO <i>core curriculum</i>	2.5.3.1
Formazione specifica e continua dello specialista in fisica medica	2.5.3.2
Verifica costante della preparazione attraverso eventi ECM	2.5.3.2
Percorso formativo completo per il tecnico di radiologia medica	2.5.3.3
Investimento nel tirocinio professionale per i TSRM	2.5.3.3
Formazione post-laurea per l'aggiornamento delle competenze	2.5.3.3
Formazione permanente per tutti i professionisti coinvolti	2.5.3.4
Integrazione della gestione del rischio clinico nella formazione	2.5.3.4

### 2.5.4 Audit clinici

Possibile aspetto da attenzionare per la qualità del trattamento	Paragrafo di riferimento
Percorso formativo completo di tutte le figure professionali	2.5.3.1
Attuazione sistematica di <i>audit</i> clinici	2.5.4
Identificazione di criteri, indicatori e standard di riferimento per gli <i>audit</i>	2.5.4
Analisi critica dei dati raccolti durante gli <i>audit</i>	2.5.4
Definizione di strategie di miglioramento basate sui risultati degli <i>audit</i>	2.5.4
Coinvolgimento di personale competente nel processo di <i>audit</i>	2.5.4

### 2.5.5 Indicatori di *performance*

Possibile aspetto da attenzionare per la qualità del trattamento	Paragrafo di riferimento
Uso di immagini multimodali per il piano di trattamento	2.5.5
Adeguatezza della frequenza di utilizzo della tecnica IGRT	2.5.5
Controllo indipendente del set di contorni da parte di un secondo medico	2.5.5
Controllo indipendente del piano di trattamento prima dell'avvio del trattamento	2.5.5
Definizione e monitoraggio di indicatori di struttura, processo ed esito	2.5.5
Introduzione di standard di riferimento per gli indicatori di <i>performance</i>	2.5.5

### 3.1 Umanizzazione delle cure: accoglienza, comunicazione empatica e centralità dei bisogni della persona assistita

Possibile aspetto da attenzionare per la qualità del trattamento	Paragrafo di riferimento
Creare ambienti di cura accoglienti e adeguati	3.1
Garantire la centralità del paziente e dei suoi bisogni psico-emotivi	3.1
Sviluppare una comunicazione empatica e dedicare tempo di qualità al paziente	3.1
Coinvolgere attivamente il paziente nelle decisioni terapeutiche	3.1
Facilitare la presenza dei familiari e creare spazi accoglienti	3.1
Promuovere l'ascolto attivo nella relazione terapeutica	3.1
Favorire l'intelligenza emotiva tra gli operatori sanitari	3.1
Rispetto dell'autonomia, della <i>privacy</i> e della dignità del paziente	3.1
Valorizzare il lavoro d'équipe e la collaborazione tra professionisti	3.1

### 3.2 Valenza dell'informazione e del consenso dell'atto sanitario

Possibile aspetto da attenzionare per la qualità del trattamento	Paragrafo di riferimento
Garantire una comunicazione efficace e chiara con il paziente sul consenso informato	3.2
Assicurare che il consenso informato sia volontario, specifico, informato e riflessivo	3.2.1
Documentare accuratamente il consenso informato nella cartella clinica	3.2.1
Fornire formazione adeguata al personale sanitario sul consenso informato	3.2.1
Evitare il linguaggio tecnico complesso, adattando la comunicazione all'interlocutore	3.2.3
Descrivere chiaramente i benefici e i rischi dei trattamenti	3.2.3
Garantire che il paziente comprenda il percorso terapeutico	3.2.3
Utilizzare strumenti di comunicazione adatti, come videoregistrazioni o dispositivi per disabili	3.2.1
Semplificare il linguaggio e spiegare chiaramente ogni fase del percorso di cura	3.2.3

### 3.3 Patient-Reported Outcome Measures (PROM) e Patient-Reported Experience Measures (PREM)

Possibile aspetto da attenzionare per la qualità del trattamento	Paragrafo di riferimento
Utilizzare strumenti <i>PROM</i> per valutare la percezione della salute del paziente	3.3
Utilizzare strumenti <i>PREM</i> per misurare l'esperienza del paziente durante le cure	3.3
Integrare i dati raccolti da <i>PROM</i> e <i>PREM</i> nel processo decisionale clinico	3.3
Monitorare i cambiamenti nel tempo attraverso l'uso regolare di <i>PROM</i> e <i>PREM</i>	3.3
Adottare tecnologie digitali per la raccolta di dati tramite <i>PROM</i> e <i>PREM</i>	3.3
Assicurare la facilità di utilizzo dei dispositivi per la compilazione di questionari <i>PROM</i> e <i>PREM</i>	3.3
Personalizzare i questionari <i>PROM</i> e <i>PREM</i> in base alla specificità della patologia o del trattamento	3.3
Utilizzare le informazioni raccolte per il miglioramento continuo della qualità del trattamento	3.3

### 3.4 Strumenti per la valutazione della qualità percepita

Possibile aspetto da attenzionare per la qualità del trattamento	Paragrafo di riferimento
Utilizzo di strumenti standardizzati per la valutazione della qualità percepita (questionari cartacei e digitali)	3.4
Raccolta informatizzata dei dati tramite strumenti online o <i>tool</i> automatici	3.4
Monitoraggio a breve e lungo termine dei sintomi tramite App dedicate	3.4.1
Utilizzo di App per prolungare la presa in carico del paziente	3.4.1
Promozione di percorsi di umanizzazione attraverso la raccolta dei bisogni psicologici, sociali e spirituali del paziente	3.4.1
Implementazione della tecnologia digitale per il telemonitoraggio e la comunicazione con il paziente	3.4.2
Utilizzo di modelli predittivi e <i>process mining</i> per migliorare il percorso terapeutico	3.4.2
Utilizzo della tecnologia per la riduzione delle tossicità e il miglioramento dei risultati di sopravvivenza	3.4.2
Garantire la formazione del personale sanitario per l'uso efficace delle tecnologie digitali	3.4.2
Promozione di un umanesimo digitale per una migliore comunicazione e integrazione del paziente nel percorso di cura	3.4.2

### 4.1 Introduzione agli ambiti di sviluppo tecnologico e prospettive future

Possibile aspetto da attenzionare per la qualità del trattamento	Paragrafo di riferimento
Monitoraggio continuo delle innovazioni tecnologiche	4.1
Ottimizzazione del trattamento radioterapico tramite IA	4.1
Adattamento di ruoli, responsabilità e modalità di lavoro	4.1
Attivazione di documenti ISS per supportare le innovazioni	4.1
Identificazione tempestiva di ambiti di sviluppo	4.1
Formazione di gruppi di lavoro per la gestione delle novità	4.1

## 4.2 IA e automazione future

Possibile aspetto da attenzionare per la qualità del trattamento	Paragrafo di riferimento
Implementazione di modelli di <i>machine learning</i> per AQ e <i>maintenance</i>	4.2.1
Necessità di spiegabilità delle predizioni IA	4.2.1
Gestione dei dati di riferimento per la verifica delle prestazioni del modello IA	4.2.1
Validazione clinica e AQ periodico degli strumenti di auto-segmentazione	4.2.2
Adattamento degli strumenti di IA alla pratica locale	4.2.2
Controllo della qualità nei sistemi di pianificazione automatica	4.2.3
Adeguamento continuo dei sistemi di pianificazione IA ai nuovi protocolli	4.2.3
Validazione e AQ delle procedure di <i>Adaptive RT online</i>	4.2.4
Definizione di nuovi ruoli e responsabilità nell'uso di IA per <i>Adaptive RT</i>	4.2.4
Ottimizzazione delle procedure di <i>set-up</i> del paziente basate su IA	4.2.5
Validazione automatica delle immagini IGRT	4.2.5
Introduzione di algoritmi IA per la predizione dei movimenti intra-frazione	4.2.5
Implementazione di AQ basato su IA	4.2.6
Gestione dei dati per il AQ e verifica delle <i>performance</i> predittive	4.2.6

## 4.3 Avanzamenti tecnologici *in room*

Possibile aspetto da attenzionare per la qualità del trattamento	Paragrafo di riferimento
Precisione della localizzazione dei volumi con <i>imaging</i> MR nelle macchine ibride	4.3.1
Monitoraggio continuo del movimento tumorale durante il trattamento	4.3.1
Ottimizzazione delle tecniche di <i>breath-hold</i> monitorate da MR	4.3.1
Generazione di CT sintetiche da immagini MR	4.3.1
Sostenibilità economica delle macchine ibride	4.3.1
Valutazione dell'efficacia clinica dei PET-LINAC	4.3.1
Accuratezza nei trattamenti di radiochirurgia e SBRT con macchine dedicate	4.3.2
Implementazione di nuovi sistemi dedicati come Zap-X e GammaPod	4.3.2
Ottimizzazione del <i>tracking</i> dei movimenti intra-frazione	4.3.3
Automazione nel rilevamento del movimento dei <i>marker</i> fiduciali	4.3.3
Sviluppo di sistemi <i>markerless</i> per il <i>tracking</i>	4.3.3
Implementazione clinica della <i>biology guided radiotherapy</i>	4.3.3
Compattazione e riduzione dei costi per le macchine di protonterapia	4.3.4
Traslazione clinica della <i>FLASH RT</i> con protoni	4.3.4
Sviluppo di misure <i>in vivo</i> per il <i>range</i> dei fasci	4.3.4
Integrazione dei sistemi di <i>imaging</i> per IGRT e 4D RT	4.3.4

#### 4.4 Sistemi avanzati di gestione dell'informazione, monitoraggio del paziente e decisione clinica

Possibile aspetto da attenzionare per la qualità del trattamento	Paragrafo di riferimento
Interoperabilità dei dati tra sistemi di radioterapia e archivi	4.4.1
Sicurezza nella condivisione dei dati	4.4.1
Implementazione del <i>federated learning</i>	4.4.1
Configurazione e validazione dei CDSS	4.4.2
Uso di modelli IA nei CDSS senza validazione	4.4.2
Integrazione di diversi <i>data set</i> nei CDSS	4.4.2
Gestione della sicurezza dei dati nelle app di <i>digital health</i>	4.4.3
Monitoraggio efficace tramite app digitali	4.4.3
Introduzione di controlli di qualità nei sistemi <i>digital health</i>	4.4.3
Utilizzo di dati di <i>imaging</i> quantitativi per la personalizzazione del trattamento	4.4.4
Monitoraggio della risposta precoce al trattamento tramite <i>imaging</i>	4.4.4
Integrazione avanzata di dati di <i>imaging</i> nei TPS	4.4.4
Implementazione di strategie basate sulla risposta precoce	4.4.4
Sicurezza nella raccolta e gestione dei dati radiomici	4.4.4

#### 4.5 Nuovi approcci terapeutici e possibile sviluppo di una nuova generazione di macchine per RT

Possibile aspetto da attenzionare per la qualità del trattamento	Paragrafo di riferimento
Validazione dei meccanismi biologici alla base della <i>FLASH RT</i>	4.5.1
Sviluppo di tecnologie adeguate per la <i>FLASH RT</i>	4.5.1
Gestione della sicurezza e AQ nelle nuove apparecchiature <i>FLASH RT</i>	4.5.1
Controllo dell'efficacia delle apparecchiature sperimentali <i>FLASH</i>	4.5.1
Definizione di standard dosimetrici per la radioterapia spazialmente frazionata	4.5.2
Sviluppo di tecnologie per l'applicazione clinica di <i>minibeam radiotherapy</i> e <i>microbeam radiotherapy</i>	4.5.2
Valutazione dei meccanismi biologici della radioterapia spazialmente frazionata	4.5.2
Standardizzazione dei processi fisici e dosimetrici nella radioterapia spazialmente frazionata	4.5.2
Monitoraggio della sicurezza nell'implementazione di nuove tecnologie nella radioterapia spazialmente frazionata	4.5.2

#### 4.6 Futuro impatto delle nuove linee di sviluppo su ruoli e responsabilità

Possibile aspetto da attenzionare per la qualità del trattamento	Paragrafo di riferimento
Formazione avanzata del medico radioterapista oncologo sulle nuove tecnologie	4.6.1
Comprensione e utilizzo dell'intelligenza artificiale da parte del radioterapista oncologo	4.6.1
Adattamento all'automazione nei processi radioterapici	4.6.1
Gestione dell'introduzione di nuove tecnologie da parte del fisico medico	4.6.2
Acquisizione di competenze in data science da parte del fisico medico	4.6.2
Aggiornamento continuo del TSRM sulle tecnologie emergenti	4.6.3
Gestione dei controlli di qualità e sicurezza da parte del TSRM	4.6.3
Formazione del TSRM sui sistemi AI e sui rischi di <i>black box</i>	4.6.3
Integrazione delle competenze tra medico, fisico e tecnico	4.6.4

*Serie Rapporti ISTISAN  
numero di novembre 2025*

*Stampato in proprio  
Servizio Comunicazione Scientifica – Istituto Superiore di Sanità*

*Roma, novembre 2025*