UNIVERSITA' POLITECNICA DELLE MARCHE

Facolta' di Medicina e Chirurgia

Corso di Laurea in:
TECNICHE DI RADIOLOGIA MEDICA, PER IMMAGINI E RADIOTERAPIA
Presidente: Prof. G. Polonara

Tesi di Laurea:

RADIOTERAPIA IPOFRAZIONATA NEL CARCINOMA PROSTATICO: VARIAZIONI VOLUMETRICHE DEL RETTO E IMPATTO DOSIMETRICO

HYPOFRACTIONATED RADIOTHERAPY FOR PROSTATE CANCER: RECTAL VOLUME VARIATIONS AND DOSIMETRIC IMPACT

Candidato:
Micucci Simona

Relatore:
Prof.ssa Francesca Cucciarelli

Correlatore:
Prof. Marco Valenti

Anno Accademico 2025-2026

INTRODUZIONE

Il carcinoma prostatico è la neoplasia più frequente nella popolazione maschile europea e rappresenta, a livello mondiale, il secondo tumore per incidenza negli uomini. Grazie alla diagnosi precoce e al miglioramento dei trattamenti, la prognosi è oggi favorevole nella maggior parte dei casi, con una sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi che raggiunge il 91%; per questo motivo, accanto al controllo della malattia, assume un'importanza sempre maggiore la riduzione degli effetti collaterali legati alle terapie.

Nella malattia localizzata, la radioterapia a fasci esterni costituisce una delle principali opzioni di trattamento con intento curativo e, grazie all'evoluzione delle tecniche di pianificazione e di erogazione, consente di conformare con precisione la dose al volume bersaglio, risparmiando il più possibile gli organi sani circostanti. Tra questi, il retto rappresenta uno dei principali organi a rischio per la sua stretta vicinanza alla prostata, e la sua esposizione alle radiazioni può causare tossicità gastrointestinali acute e tardive. Il piano di trattamento viene elaborato sull'anatomia rilevata alla TC di centraggio, ma il volume e la conformazione del retto possono variare da una seduta all'altra in base al grado di riempimento e alla presenza di aria o di materiale fecale: la dose effettivamente ricevuta dall'organo può quindi discostarsi da quella prevista, anche quando il posizionamento del paziente viene verificato quotidianamente con tecnica IGRT.

L'obiettivo dello studio è valutare le variazioni volumetriche giornaliere del retto e il loro impatto sulla dose ricevuta dall'organo in pazienti affetti da carcinoma prostatico e sottoposti a radioterapia ipofrazionata moderata con intento curativo.

Sono stati analizzati retrospettivamente dieci pazienti affetti da adenocarcinoma prostatico a rischio intermedio favorevole, sottoposti presso la SOD di Radioterapia dell'Azienda Ospedaliero Universitaria delle Marche a radioterapia con schema ipofrazionato moderato in 20 frazioni, con dose totale di 60 Gy e dose/frazione di 3 Gy (otto pazienti), o in 28 frazioni, con dose totale di 70 Gy e dose/frazione di 2,5 Gy (due pazienti). Per ciascun paziente il retto è stato ricontornato su tutte le CBCT acquisite durante il trattamento e i volumi ottenuti

sono stati confrontati con quello della TC di centraggio, calcolandone la media, la deviazione standard e il coefficiente di variazione. I nuovi contorni sono stati poi utilizzati per ricavare i DVH di ogni seduta e, infine, il piano somma, i cui parametri dosimetrici sono stati confrontati con quelli del piano originale e con i vincoli di dose previsti dal protocollo.

Nei pazienti trattati in 20 frazioni il volume rettale ha mostrato una variabilità inter-frazione apprezzabile, con un coefficiente di variazione compreso tra il 7% e il 22%, riconducibile principalmente al diverso riempimento dell'organo e, in un caso, a una differente riproduzione del set-up. Nonostante queste oscillazioni, in sette pazienti su otto i parametri dei DVH giornalieri si sono mantenuti vicini a quelli del piano originale, a conferma che una maggiore variabilità del volume rettale non si traduce necessariamente in un aumento della dose ricevuta dall'organo, che dipende anche dal modo in cui il retto modifica la propria conformazione e la propria posizione rispetto alle regioni ad alta dose. Nel piano somma i vincoli V37 Gy $\leq$ 50% e V46 Gy $\leq$ 30% sono stati rispettati in tutti i pazienti, compreso quello che aveva mostrato l'incremento dosimetrico più marcato. Tra i due pazienti trattati in 28 frazioni, uno ha mantenuto parametri sovrapponibili a quelli pianificati, mentre nell'altro, il cui piano originale era già prossimo ai limiti di dose, l'aumento costante del volume rettale ha portato al superamento del vincolo V65 Gy (28,8% a fronte di un limite del 25%).

Nella casistica esaminata, le variazioni del volume rettale osservate durante il trattamento non hanno determinato, nella quasi totalità dei casi, il superamento dei limiti di dose, e il trattamento si è quindi svolto in condizioni di sicurezza. I risultati confermano l'importanza di un'accurata preparazione del paziente, della corretta riproduzione del set-up e del controllo quotidiano con CBCT, che permette di distinguere le normali oscillazioni inter-frazione dalle situazioni che richiedono una maggiore attenzione.

INDICE

1. IL CARCINOMA PROSTATICO: EPIDEMIOLOGIA E TRATTAMENTO 1

1.1 CENNI ANATOMICI 1

1.2 INCIDENZA DEL CARCINOMA PROSTATICO 1

1.3 DIAGNOSI 3

1.4 STADIAZIONE 5

1.5 TRATTAMENTO DEL CARCINOMA PROSTATICO 7

1.5.1 La prostatectomia radicale 7

1.5.2 La terapia ormonale 8

1.5.3 Trattamento radioterapico del carcinoma prostatico 9

1.5.4 Frazionamenti radioterapici 12

1.6 IGRT 16

1.7 IL PERCORSO RADIOTERAPICO 18

1.7.1 La prima visita radioterapica 18

1.7.2 TC di centraggio 20

1.7.3 Contornazione dei volumi di trattamento, definizione degli organi a rischio e prescrizione della dose 22

1.7.4 Pianificazione del trattamento 24

1.7.5 Acquisizione delle immagini ed esecuzione del trattamento 26

2. PARTE SPERIMENTALE 29

2.1 OBIETTIVI 29

2.2 MATERIALI E METODI 30

2.2.1 Selezione e caratteristiche pazienti 30

2.2.2 Contornazione dei volumi del retto su CBCT 30

2.2.3 Definizione dei volumi rettali su ogni CBCT 31

2.2.4 Analisi dei DVH e del piano somma 31

2.3 RISULTATI E DISCUSSIONI DATI 33

2.3.1 Analisi delle variazioni volumetriche del retto 33

2.3.2 Valutazione dei DVH 41

2.3.3 Analisi del piano somma 46

3. CONCLUSIONI 51

BIBLIOGRAFIA 53

1. IL CARCINOMA PROSTATICO: EPIDEMIOLOGIA E TRATTAMENTO

1.1 CENNI ANATOMICI

La prostata è una ghiandola dell'apparato genitale maschile, fondamentale per la funzione riproduttiva e urinaria.

La sua funzione principale è produrre liquido prostatico, componente essenziale dello sperma che nutre e protegge gli spermatozoi.

La prostata è localizzata nella regione pelvica, posteriormente alla sinfisi pubica, sotto la vescica e davanti al retto, e circonda il primo tratto dell'uretra. Questa posizione spiega perché un aumento di volume della ghiandola possa determinare la comparsa di sintomi urinari come difficoltà a urinare, flusso debole o minzione frequente.

È un organo impari e mediano ed ha una forma simile ad un cono schiacciato con un diametro trasverso di circa 4 cm e un peso di circa 20 g nell'adulto, con la base rivolta verso la vescica, l'apice rivolto verso il basso e possiede una faccia anteriore, posteriore e due infero-laterali.

Dal punto di vista istologico, la prostata è composta per il 70% da tessuto ghiandolare deputato alla produzione di secrezioni e per il 30% da stroma fibro-muscolare, la cui contrazione consente l'espulsione del secreto.

Secondo il modello zonale di McNeal, nella prostata si distinguono tre zone ghiandolari: una zona periferica o zona mantellare, sede principale dei tumori prostatici (vi origina circa il 70% degli adenocarcinomi), una zona di transizione sede dell'ipertrofia prostatica benigna, e infine una zona centrale, raramente coinvolta da patologie.

1.2 INCIDENZA DEL CARCINOMA PROSTATICO

Il carcinoma prostatico è la neoplasia più comune tra gli uomini in Europa, specialmente nella fascia d'età superiore ai 65-70 anni. A livello mondiale, il

carcinoma prostatico è il secondo tumore per incidenza negli uomini, con una stima di 1,4 milioni di diagnosi nel 2020 [1].

Secondo le stime dell'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC), in Italia nel 2022 sono stati registrati circa 40.500 nuovi casi di tumore della prostata, il 19,8% di tutti i tumori maschili, con un incremento dell'1,5% rispetto al 2020. Secondo i dati stimati dall'IARC, tra il 2020 e il 2040 l'Italia vedrà un incremento annuo dell'1% nel numero complessivo di nuove diagnosi di carcinoma prostatico [2].

Nonostante l'incidenza elevata, la probabilità che la malattia abbia un esito infausto è bassa, soprattutto se si interviene in tempo e con il giusto trattamento.

La sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi si attesta infatti al 91%, una tra le percentuali più alte in caso di tumore, soprattutto se si tiene conto dell'avanzata età media dei pazienti [2].

L'eziologia del carcinoma prostatico è multifattoriale ed è il risultato di una complessa interazione tra fattori genetici di suscettibilità ed ambientali.

Tra i principali fattori di rischio troviamo:

- familiarità: il rischio di ammalarsi è pari al doppio per chi ha un parente consanguineo con la malattia rispetto a chi non ha nessun caso in famiglia. Se 2 o più parenti di primo grado sono affetti da questo tumore, il rischio può aumentare fino a 3-6 volte. Inoltre, una diagnosi in famiglia prima dei 60 anni è considerato un fattore di rischio ancora più elevato.

- età: l'incidenza del tumore prostatico aumenta con l'età. Le possibilità di ammalarsi sono scarse prima dei 40 anni, ma aumentano sensibilmente dopo i 50 anni e circa 2 tumori su 3 sono diagnosticati in persone con più di 65 anni.

- etnia: gli uomini di origine africana sono più a rischio di sviluppare una malattia avanzata con conseguente aumento della mortalità.

- fattori genetici: la presenza di mutazioni in alcuni geni come BRCA2 e BRCA1 può aumentare il rischio di cancro alla prostata. Globalmente circa il 12% dei pazienti affetti da carcinoma prostatico in fase metastatica è portatore di mutazioni germinali a carico di almeno uno dei 16 geni coinvolti nella riparazione del DNA, più frequentemente a livello del gene BRCA2; i portatori di mutazioni di BRCA2 tendono a sviluppare forme più aggressive e precoci della malattia.

- obesità: la maggior parte degli studi sembrerebbe indicare un aumentato rischio di sviluppare una neoplasia prostatica aggressiva nei pazienti obesi, nonché un'associazione con il rischio di una maggiore letalità della malattia.

- sindrome metabolica: è associata ad un aumentato rischio di carcinoma prostatico, di mortalità cancro-specifica e di recidiva di malattia nei pazienti sottoposti a prostatectomia radicale.

- stile di vita e dieta: fumo, consumo di alcol, sedentarietà e alimentazione scorretta sembrano favorire l'insorgenza di tale patologia [2, 3].

Oltre il 90% dei tumori della prostata è rappresentato da adenocarcinomi, così chiamati perché si sviluppano dall'epitelio ghiandolare; nella maggior parte dei casi essi originano dalla zona periferica detta mantellare, lontano dall'uretra: per questo motivo nelle fasi iniziali la neoplasia è generalmente asintomatica. Inoltre, l'adenocarcinoma prostatico è una neoplasia a lenta progressione, e tende pertanto a manifestarsi in età avanzata.

Quando la massa tumorale cresce, può dare origine a sintomi urinari come difficoltà ad urinare, in particolare a iniziare la minzione, o bisogno di urinare più frequente, dolore quando si urina, sangue nelle urine o nello sperma, sensazione di non riuscire a urinare in modo completo.

1.3 DIAGNOSI

Il percorso diagnostico del carcinoma prostatico si articola nelle seguenti fasi:

- esplorazione rettale: deve costituire il primo approccio diagnostico al paziente che presenti sintomatologia riferibile ad una patologia prostatica: l'urologo esamina la prostata attraverso il retto per verificare eventuali anomalie, come noduli o indurimenti, che potrebbero indicare la presenza di un tumore a prescindere dai valori dell'antigene prostatico specifico (PSA). L'esplorazione rettale è più utile se abbinata al dosaggio del PSA, perché permette di selezionare meglio i pazienti da candidare a ulteriori accertamenti.

- dosaggio del PSA: il PSA è una proteina prodotta dalla ghiandola prostatica, secreta nel liquido prostatico e in piccole quantità è rilasciata fisiologicamente anche nel sangue. Il PSA è un marcatore organo-specifico ma non tumore-specifico: i suoi valori possono aumentare, oltre che in presenza di neoplasia, anche in caso di ipertrofia prostatica benigna, prostatite o dopo manovre sulla ghiandola. Il dosaggio viene eseguito con un semplice prelievo di sangue.

- ecografia transrettale: una sonda ecografica viene inserita dall'urologo nel retto e vengono prodotte immagini della prostata e delle strutture circostanti che possono far sospettare la presenza di una neoplasia.

- agobiopsia prostatica: viene effettuata tramite ecografia transrettale o in casi più rari transperineale e consente di prelevare dei piccoli frammenti della ghiandola per poi analizzarli con esame istologico. Con un apposito ago vengono effettuati dei prelievi casuali in più zone della prostata, il numero di prelievi (in genere 10-12) deve essere sufficiente a campionare in modo rappresentativo l'intera ghiandola.

- risonanza magnetica multiparametrica della prostata: è l'esame fondamentale per studiare il tumore della prostata, in quanto, oltre a permettere di individuare l'anatomia della prostata, prende in esame anche la funzionalità e il metabolismo delle cellule e riesce ad individuare con

maggiore specificità le lesioni tumorali; permette pertanto di effettuare con aumentata precisione la biopsia prostatica mirata.

Inoltre, fornisce con accuratezza i rapporti tra la prostata e gli organi vicini e consente di stabilire la strategia terapeutica migliore.

La RM prostatica permette anche di effettuare una biopsia prostatica fusion, utilizzando le immagini RM e sovrapponendole alle ecografie transrettali, in modo tale da ridurre il numero di prelievi da eseguire poiché le aree di lesione vengono individuate meglio [4].

Nei casi di diagnosi di carcinoma prostatico, la stadiazione clinica prevede che venga richiesta una TC torace-addome e una scintigrafia ossea, per escludere la presenza di metastasi linfonodali e/o a distanza; nei pazienti ad alto rischio è sempre più utilizzata la PET-TC con PSMA, più sensibile delle metodiche convenzionali [4].

1.4 STADIAZIONE

Per definire lo stadio del tumore si utilizza il sistema TNM, mentre il punteggio di Gleason esprime l'aggressività della malattia.

La combinazione di questi parametri con il valore del PSA consente di identificare la classe di rischio del tumore (bassa, intermedia e alta) e, di conseguenza, il trattamento più adatto.

Con il primo indicatore, il TNM, si fa riferimento a:

- T: indica l'estensione locale del tumore (da 1 a 4, se confinato alla prostata o se si estende alle vescichette seminali o agli altri organi limitrofi)

- N: indica il coinvolgimento dei linfonodi di drenaggio (N0 se non interessati, N1 se interessati dalla malattia)

- M: indica la presenza di metastasi a distanza (0 se assenti, 1 se presenti)

Il secondo indicatore che valuta il grado di aggressività della neoplasia prostatica è il grado di Gleason. Il patologo che analizza il tessuto prelevato con la biopsia assegna un numero compreso tra 1 e 5, che indica quanto l'aspetto delle ghiandole tumorali sia simile o diverso dalle ghiandole normali.

Per calcolare il punteggio di Gleason vengono identificati i due pattern architetturali più rappresentati nel tessuto tumorale: quello prevalente (pattern primario) e il secondo per estensione (pattern secondario). A ciascuna di questi vengono attribuiti valori compresi tra 1 e 5, sulla base di specifiche caratteristiche, quali la morfologia e l'estensione del tessuto tumorale. Il patologo assegnerà prima il Gleason del tessuto tumorale più esteso, poi quello della zona tumorale ad estensione inferiore ed infine i due valori verranno sommati per ottenere il punteggio complessivo. Poiché nella pratica attuale i pattern 1 e 2 non vengono più assegnati, il punteggio finale varia da 6 a 10. Dal 2014 la classificazione ISUP raggruppa i punteggi di Gleason in cinque Grade Group (da 1 a 5), di più immediata interpretazione prognostica [5].

Sulla base del Gleason score i tumori vengono classificati di grado basso (GS 6), intermedio (GS 7 – favorevole se GS 3 + 4 vs sfavorevole se GS 4 + 3) e alto (GS 8,9,10).

Se, per esempio, il tessuto tumorale con estensione predominante ha un Gleason di 3 e l'area tumorale secondaria ha un Gleason di 4 il Gleason score complessivo sarà 3 + 4 e non 4 + 3; il primo caso indicherà un rischio minore rispetto al secondo, anche se entrambi hanno un punteggio complessivo uguale a 7.

1.5 TRATTAMENTO DEL CARCINOMA PROSTATICO

1.5.1 La prostatectomia radicale

La prostatectomia radicale (PR) prevede l'asportazione della prostata, delle vescichette seminali e la successiva esecuzione di un'anastomosi vescico-uretrale. La PR può essere completata dall'asportazione chirurgica dei linfonodi situati su entrambi i lati della zona pelvica. L'obiettivo oncologico primario della PR è la completa eradicazione della neoplasia prostatica, con la massima preservazione possibile delle strutture anatomiche circostanti, deputate soprattutto alla continenza urinaria e alla funzione erettile. La PR può essere realizzata a cielo aperto (open) per via retropubica o perineale e per via laparoscopica tradizionale o robot-assistita. Tra le tecniche chirurgiche disponibili, nessuna ha evidenziato, rispetto alle altre, vantaggi in termini di risultati oncologici a breve, medio e lungo termine. In termini di recupero della continenza urinaria e della potenza erettile la prostatectomia radicale robot-assistita si è dimostrata superiore alla prostatectomia radicale laparoscopica. L'ampia diffusione della tecnologia robotica ha determinato, negli ultimi due decenni, un progressivo aumento del numero delle prostatectomie eseguite con approccio robot-assistito, riducendo conseguentemente l'impiego della prostatectomia laparoscopica o a cielo aperto, soprattutto nei centri che non dispongono della tecnologia robotica. Tuttavia, i dati presenti in letteratura sottolineano che i risultati oncologici e funzionali della PR sono significativamente influenzati dall'esperienza del chirurgo e dal volume di attività dell'ospedale.

La PR è indicata con intento curativo nei pazienti con malattia clinicamente confinata alla prostata (stadi T1 e T2) e nel contesto di un trattamento multimodale nei pazienti con malattia non metastatica ad elevato rischio o localmente avanzata. È generalmente riservata ai pazienti con un'aspettativa di vita superiore ai 10 anni.

1.5.2 La terapia ormonale

I dati di letteratura dimostrano che, nei pazienti affetti da carcinoma prostatico ad alto rischio, l'associazione della terapia di deprivazione androgenica (ADT) alla radioterapia determina un miglioramento della sopravvivenza globale rispetto al trattamento con la sola radioterapia o con la sola terapia androgeno-deprivativa.

La decisione di iniziare tempestivamente una terapia di ADT è indicata principalmente nei pazienti con valori di PSA elevati o con un rapido tempo di raddoppiamento del PSA, soprattutto quando presentino una lunga aspettativa di vita. Nei soggetti più anziani o caratterizzati da una lenta progressione dei valori di PSA, invece, può essere appropriata una strategia di semplice osservazione.

Per quanto concerne l'ormonoterapia associata a chirurgia radicale, l'ADT è stata valutata sia a scopo neoadiuvante, prima della prostatectomia radicale, sia a scopo adiuvante nei casi che presentino fattori prognostici sfavorevoli dopo la prostatectomia radicale.

In particolare, la terapia ormonale neoadiuvante ha l'obiettivo di ridurre l'estensione della malattia prima del trattamento chirurgico e di diminuire il rischio di margini chirurgici positivi. Tuttavia, nonostante alcuni benefici in termini di riduzione dello stadio tumorale, le evidenze disponibili non hanno dimostrato un significativo miglioramento della sopravvivenza o della ripresa biochimica della malattia. Pertanto, attualmente non vi è indicazione all'impiego routinario della terapia androgeno-soppressiva in ambito neoadiuvante, mentre il potenziale ruolo dei più recenti farmaci anti-recettore degli androgeni è ancora oggetto di studio.

Con riguardo invece ai pazienti sottoposti a PR con riscontro di metastasi linfonodali, la terapia androgeno-soppressiva adiuvante può determinare un beneficio in termini di sopravvivenza e controllo della malattia. Attualmente, il trattamento con analoghi dell'ormone di rilascio dell'ormone luteinizzante

(LHRH) per un periodo di 2-3 anni può essere preso in considerazione nei pazienti con coinvolgimento linfonodale dopo prostatectomia radicale e linfadenectomia pelvica. Nei casi caratterizzati da un limitato interessamento linfonodale o dalla presenza di micro-metastasi, la decisione terapeutica deve essere individualizzata, valutando attentamente il rapporto tra benefici e potenziali rischi. In questi pazienti può inoltre essere considerata l'associazione con la radioterapia.

1.5.3 Trattamento radioterapico del carcinoma prostatico

La radioterapia, insieme alla chirurgia e alla terapia ormonale, costituisce una delle principali strategie terapeutiche impiegate per il trattamento del carcinoma prostatico. La radioterapia rappresenta un trattamento locale, diretto alla neoplasia e ai tessuti vicini che possono contenere cellule neoplastiche, viene realizzata da un'apparecchiatura chiamata Acceleratore Lineare (LINAC), in grado di generare fasci di fotoni o di elettroni ad alta energia, conformati sul bersaglio tramite un sistema di collimazione (radioterapia a fasci esterni). Dopo valutazione da parte di un gruppo multidisciplinare, a seconda del caso, il paziente sarà indirizzato a una radioterapia esclusiva oppure a un trattamento radioterapico combinato con le altre strategie terapeutiche.

La radioterapia a fasci esterni è un'opzione di trattamento standard per gli uomini con cancro della prostata localizzato e può avere diverse finalità a seconda del caso clinico:

- Radioterapia esclusiva o radicale: la radioterapia a fasci esterni viene somministrata nel carcinoma localizzato della prostata, in alternativa all'intervento di prostatectomia radicale. La radioterapia esclusiva offre risultati paragonabili, in termini di sopravvivenza globale e di qualità della vita, a quelli della chirurgia [6]. Al fine di erogare dosi elevate riducendo al contempo l'esposizione dei tessuti sani circostanti, la radioterapia deve avvalersi delle più moderne tecniche di somministrazione. I trattamenti a

intensità modulata Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT)/Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT) e la tomoterapia, integrati con tecniche di Image Guided Radiation Therapy (IGRT), rappresentano attualmente lo standard terapeutico nel trattamento del carcinoma prostatico localizzato.

- Radioterapia adiuvante precoce: la radioterapia viene somministrata prima dell'evidenza di ripresa di malattia e generalmente entro 4-6 mesi dall'intervento chirurgico nei pazienti a maggior rischio di recidiva per caratteristiche istopatologiche sfavorevoli. Prima di effettuare la radioterapia adiuvante è necessario che il paziente abbia recuperato la funzionalità urinaria.

- Radioterapia di salvataggio: trattamento radiante eseguito nel paziente con recidiva biochimica (PSA > 0.2 ng/mL riscontrato in due misurazioni successive), ma senza evidenza di metastasi a distanza. Negli ultimi anni è andata affermandosi nella pratica clinica la tendenza a sostituire il trattamento adiuvante immediato con il trattamento di salvataggio precoce nei pazienti a minor rischio di recidiva, per consentire il miglior recupero della continenza e soprattutto per evitare l'overtreatment di pazienti che probabilmente non sarebbero destinati a una ripresa di malattia biochimica.

Nei pazienti sottoposti a prostatectomia il PSA dovrebbe risultare non dosabile dopo circa 6 settimane dall'intervento e la definizione di recidiva biochimica dopo chirurgia più comunemente accettata prevede, come cut-off, il valore di 0,2 ng/ml e almeno 2 determinazioni successive con valori in incremento.

Per i pazienti radiotrattati, si utilizza la definizione di "Phoenix", secondo la quale è indicativo di recidiva biochimica un aumento del PSA ≥ 2 ng/ml rispetto al valore minimo (nadir) raggiunto dopo la radioterapia [7]. Dopo la diagnosi di recidiva biochimica, per cercare di stabilire se l'incremento del PSA sia indicativo di una recidiva anche a livello sistemico, notevole importanza viene data ai seguenti parametri: tempo intercorso tra la risalita

del PSA e il trattamento locoregionale, PSA doubling time (tempo di raddoppiamento del PSA, cioè il periodo di tempo necessario affinché il valore del PSA nel sangue si raddoppi), stadio patologico alla diagnosi e Gleason score. Si ritiene che i pazienti che presentino un tempo alla risalita del PSA <1 anno, quelli con un PSA DT <10 mesi, quelli con malattia extraprostatica alla diagnosi e quelli con Gleason score >7 siano, con più probabilità, affetti da una recidiva di malattia (subclinica) a livello sistemico e non siano, pertanto, candidati ideali a trattamenti di tipo (esclusivamente) locoregionale.

Va sottolineata la crescente importanza, a questo riguardo, delle nuove tecniche di imaging come la PET-TC. La PET con PSMA radiomarcato è impiegata nella diagnostica della recidiva biochimica dopo trattamento primario (chirurgia o radioterapia) e presenta un tasso di identificazione delle lesioni (detection rate) più elevato rispetto alla PET-TC con 11C-18F- colina e 18F-fluciclovina, specialmente per valori di PSA inferiori a 1 ng/ml [4]. La PET con 11C-18F-colina è indicata nel cancro della prostata dopo prostatectomia radicale (± linfadenectomia) o dopo radioterapia con intento radicale, in caso di elevazione del PSA. In particolare, la PET-TC con colina marcata in fase di ristadiazione è comunemente utilizzata in presenza di: a) PSA ≥1 ng/ml; b) PSA doubling time (PSA DT) <6 mesi; c) PSA velocity (PSAvel) >1 ng/ml/anno.

- Vigile attesa (watchful waiting): si propone di evitare il trattamento locale della malattia fino a che non compaiono i sintomi e parte dal presupposto che, soprattutto negli uomini anziani, frequentemente la malattia non comporti conseguenze rilevanti per la salute del paziente.

- Sorveglianza attiva (active surveillance): la sorveglianza attiva si propone di selezionare nel tempo i pazienti che andranno avviati a trattamento ed in particolare alla prostatectomia o radioterapia curativa, in quanto in essi la malattia è destinata ad evolvere in maniera più aggressiva. La finalità della

sorveglianza attiva resta curativa e non palliativa e i controlli periodici sono fondamentali per garantire un monitoraggio adeguato della situazione clinica e biologica del paziente e non restringere la "finestra di curabilità".

- Brachiterapia (BRT): consiste nell'impianto di sorgenti radioattive all'interno della prostata ed è tradizionalmente utilizzata come trattamento esclusivo nelle neoplasie a basso rischio e in casi selezionati a rischio intermedio favorevole, mentre nella malattia ad alto rischio viene impiegata soprattutto come sovradosaggio (boost) in associazione alla radioterapia a fasci esterni.

Esistono due metodiche di BRT prostatica: BRT a impianto temporaneo High Dose-Rate (HDR) e BRT a impianto permanente Low Dose-Rate (LDR).

La BRT HDR prevede l'inserimento di un impianto temporaneo con l'uso di una singola sorgente radioattiva (Iridio192) per un tempo breve, in genere in 2 sedute successive. La BRT HDR può essere utilizzata come terapia esclusiva nelle neoplasie a basso rischio o come boost dopo radioterapia esterna nei pazienti a rischio intermedio-alto.

La BRT della prostata con impianto permanente (LDR) è un trattamento radioterapico in cui capsule di titanio, contenenti isotopi radioattivi a basso "dose-rate" (Iodio125 o Palladio103), vengono impiantate su guida ecografica per via perineale nella ghiandola prostatica. Costituisce una alternativa alla PR con risultati equivalenti a medio e lungo termine.

1.5.4 Frazionamenti radioterapici

Le caratteristiche radiobiologiche del carcinoma prostatico, in particolare il basso valore del rapporto α/β (parametro del modello lineare-quadratico che descrive la sensibilità di un tessuto alla variazione della dose per frazione), stimato generalmente tra 1,5 e 3 Gy [8], inferiore a quello dei tessuti sani circostanti a risposta tardiva come il retto (circa 3-5 Gy), hanno contribuito allo sviluppo di schemi radioterapici ipofrazionati. Questo approccio prevede

l'erogazione della dose complessiva in un numero ridotto di frazioni, ciascuna caratterizzata da una dose maggiore, consentendo di ottenere un'efficacia biologica sul tumore uguale o superiore, a parità di tossicità tardiva, e di ridurre la durata complessiva del trattamento. Attualmente, l'ipofrazionamento moderato, caratterizzato da una dose per frazione compresa indicativamente tra 2,4 e 3,4 Gy, rappresenta uno degli approcci maggiormente utilizzati nel trattamento del carcinoma prostatico.

L'ipofrazionamento moderato è stato confrontato con il frazionamento convenzionale in diversi studi randomizzati di fase III, che hanno complessivamente arruolato oltre 6.000 pazienti con carcinoma prostatico localizzato. Tra questi, lo studio canadese PROFIT [9] è particolarmente rilevante per il presente lavoro, poiché ha valutato lo stesso schema (60 Gy in 20 frazioni) adottato nella maggior parte dei pazienti analizzati.

Si tratta di uno studio multicentrico randomizzato di non inferiorità condotto su pazienti con carcinoma prostatico a rischio intermedio: un gruppo di pazienti è stato assegnato alla radioterapia convenzionale, pari a 78 Gy in 39 frazioni nell'arco di 8 settimane, mentre un altro gruppo alla radioterapia ipofrazionata con 60 Gy in 20 frazioni nell'arco di 4 settimane. La deprivazione androgenica non era consentita durante il trattamento.

L'outcome primario era il fallimento biochimico-clinico (BCF), definito dalla presenza di uno dei seguenti eventi: fallimento del PSA (nadir + 2), trattamento ormonale, fallimento clinico locale o a distanza, oppure morte dovuta a carcinoma prostatico.

Il follow-up mediano è stato di 6,0 anni. Centonove dei 608 pazienti nel braccio ipofrazionato rispetto a 117 dei 598 nel braccio standard hanno presentato BCF. La maggior parte degli eventi era rappresentata da fallimenti del PSA. La sopravvivenza libera da BCF a 5 anni è risultata pari all'85% in entrambi i gruppi. Dieci decessi dovuti al carcinoma prostatico si sono verificati nel braccio breve e 12 nel braccio standard. Non sono state rilevate

differenze importanti tra i due bracci per quanto riguarda la tossicità genitourinaria e gastrointestinale tardiva.

In conclusione, lo studio ha dimostrato la non inferiorità in termini di sopravvivenza libera da malattia, BCF e sopravvivenza globale e l'isoequivalenza in termini di tossicità acuta e tardiva gastroenterica e genitourinaria.

Il più ampio studio sull'argomento è il trial britannico CHHiP [10], che ha randomizzato 3.216 pazienti, prevalentemente a rischio intermedio, a tre differenti schedule di trattamento: 74 Gy in 37 frazioni (braccio convenzionale), 60 Gy in 20 frazioni e 57 Gy in 19 frazioni. Con un follow-up mediano di oltre 5 anni, la sopravvivenza libera da BCF a 5 anni è stata dell'88,3% con 74 Gy, del 90,6% con 60 Gy e dell'85,9% con 57 Gy: lo schema da 60 Gy in 20 frazioni è risultato non inferiore al frazionamento convenzionale, mentre la non inferiorità non è stata dimostrata per lo schema da 57 Gy. La tossicità tardiva gastrointestinale e genitourinaria è risultata bassa e sovrapponibile nei tre bracci, anche grazie all'impiego delle tecniche IMRT e di vincoli di dose rigorosi per il retto.

Lo studio olandese HYPRO [11] ha confrontato, in 820 pazienti a rischio intermedio-alto, uno schema più marcatamente ipofrazionato (64,6 Gy in 19 frazioni da 3,4 Gy, 3 sedute a settimana) con il frazionamento convenzionale (78 Gy in 39 frazioni). La sopravvivenza libera da recidiva a 5 anni è risultata simile (80,5% contro 77,1%), ma non è stata dimostrata la superiorità attesa dello schema ipofrazionato; inoltre, si è osservato un aumento della tossicità genitourinaria tardiva di grado ≥ 3 (19,0% contro 12,9%) [12].

Questi risultati suggeriscono che dosi per frazione superiori a circa 3 Gy, se non accompagnate da un'adeguata riduzione della dose totale, possono incrementare la tossicità.

Lo studio statunitense RTOG 0415 [13] ha arruolato 1.115 pazienti a basso rischio, confrontando 70 Gy in 28 frazioni da 2,5 Gy con 73,8 Gy in 41 frazioni. Lo schema ipofrazionato è risultato non inferiore in termini di sopravvivenza libera da malattia a 5 anni (86,3% contro 85,3%), a fronte di un modesto aumento della tossicità tardiva gastrointestinale e genitourinaria di grado 2-3. Questo schema corrisponde a quello impiegato, nel presente studio, nei pazienti trattati in 28 frazioni.

Sulla base di queste evidenze, le linee guida congiunte ASTRO/ASCO/AUA del 2018 [14] raccomandano di offrire l'ipofrazionamento moderato ai pazienti candidati a radioterapia a fasci esterni, indipendentemente dalla classe di rischio, dall'età e dalle comorbidità, indicando come schemi preferenziali proprio 60 Gy in 20 frazioni e 70 Gy in 28 frazioni. Analogamente, le linee guida europee (EAU-EANM-ESTRO) e italiane (AIOM) considerano l'ipofrazionamento moderato un'opzione standard nel carcinoma prostatico localizzato [2, 4]. Gli studi sottolineano tuttavia che l'aumento della dose per frazione rende ancora più importante l'accuratezza del trattamento: il rispetto dei vincoli di dose per il retto, la riproducibilità della preparazione del paziente e la verifica quotidiana con IGRT sono requisiti essenziali per garantire un profilo di tossicità favorevole.

Non meno importanti sono i benefici per i pazienti (che devono accedere con minor frequenza ai reparti di radioterapia) e per l'organizzazione sanitaria, con una potenziale riduzione delle liste d'attesa.

Lo schema di trattamento più utilizzato quando la patologia coinvolge non solo la prostata ma anche le vescichette seminali e i linfonodi pelvici è di 70 Gy in 28 frazioni, con una dose frazione di 2,5 Gy. Se la malattia coinvolge solo la prostata, il trattamento ipofrazionato moderato prevede 60 Gy di dose totale in 20 frazioni, con una dose frazione di 3 Gy.

Infine, in pazienti selezionati con malattia a basso o intermedio rischio è inoltre possibile ricorrere all'ultra-ipofrazionamento, generalmente costituito da cinque frazioni con una dose superiore a 5 Gy per seduta. Studi clinici randomizzati, come HYPO-RT-PC (42,7 Gy in 7 frazioni) [15] e PACE-B (36,25 Gy in 5 frazioni con tecnica stereotassica) [16], hanno evidenziato che, in pazienti adeguatamente selezionati, questo approccio può garantire un controllo della malattia e un'incidenza di effetti collaterali comparabili a quelli dei trattamenti radioterapici convenzionali o moderatamente ipofrazionati.

1.6 IGRT

La radioterapia a fasci esterni con programmi di dose-escalation rappresenta un'alternativa terapeutica con finalità curativa alla chirurgia in tutte le classi di rischio.

Per poter somministrare dosi elevate e risparmiare i tessuti sani circostanti la terapia radiante deve avvalersi delle nuove tecniche di delivery. I trattamenti modulati IMRT, VMAT e tomoterapia, associati all'IGRT, sono attualmente lo standard nel trattamento del carcinoma prostatico localizzato.

L'IGRT utilizza immagini acquisite sul lettino di trattamento, prima della seduta, per verificare la precisa posizione del paziente e del target radioterapico, in modo da garantire che durante il trattamento venga riprodotta la stessa posizione del bersaglio registrata nella TC di centraggio.

L'avvento dell'IGRT ha reso possibile una definizione più accurata del margine CTV-PTV (il margine di sicurezza aggiunto al volume clinico per tenere conto delle incertezze geometriche) [17], consentendo di migliorare la precisione del trattamento e di ridurre i margini, compensando gli errori di set-up e di organ motion.

La scelta del margine deve tenere in considerazione diversi fattori che possono condizionarlo, oltre agli errori di set-up, che derivano da un non

corretto posizionamento del paziente, dobbiamo considerare nel trattamento del tumore prostatico una significativa variabilità dell'organ motion intra- e inter-frazione legata al diverso riempimento del retto e della vescica. Inoltre, la definizione del margine CTV-PTV dipende anche dalla scelta del protocollo IG e del tipo di imaging effettuato, dalla presenza di marker intraprostatici, dall'utilizzo di sistemi di immobilizzazione interna o di protezione del retto, come il palloncino endorettale (endorectal balloon) o spaziatori perirettali in idrogel (ad esempio SpaceOAR), dai protocolli di preparazione del paziente, dalla frequenza delle sessioni IGRT, dalla tecnica di delivery, dal timing dell'imaging (prima o durante RT), e infine anche dall'esperienza dell'operatore nella co-registrazione dell'imaging.

Per il CTV prostatico la letteratura supporta, dopo correzione del set-up con imaging 2D o 3D [2]:

- margini PTV di 10 mm, se si effettua il set-up su reperi cutanei o su reperi ossei;

- margini di 5-8 mm quando si dispone di imaging 3D (CBCT - MVCT) e si effettua co-registrazione sui tessuti molli o su marker intraprostatici impiantati;

- margini PTV di 3 mm quando si utilizzano tecniche altamente sofisticate di delivery rapido, tracking, ripianificazione online, con protocolli che incorporano correzioni sia per rotazione che per traslazioni del target prostatico.

Il margine per le vescichette seminali non dovrebbe essere inferiore a 1 cm, anche quando la co-registrazione viene effettuata sulla prostata (tessuti molli o fiducials). Quando realizzabile, il PTV adattato offline sulle prime 5 CBCT garantisce una compensazione ottimale dell'organ motion delle vescichette seminali, con il miglior risparmio dei tessuti sani. Il margine per i linfonodi è generalmente di 7 mm. Anche in questo ambito può essere vantaggioso il

controllo offline della corretta copertura delle aree linfonodali sulle prime 5 CBCT.

La definizione del margine CTV-PTV della loggia prostatica nei trattamenti post-operatori è più complessa e meno uniforme, poiché la loggia è un volume "virtuale", privo di confini anatomici netti e difficilmente visualizzabile all'imaging; i margini riportati variano generalmente tra 5 e 10 mm.

1.7 IL PERCORSO RADIOTERAPICO

1.7.1 La prima visita radioterapica

La prima fase del percorso radioterapico del paziente consiste nella prima visita radioterapica, dove il Medico Radioterapista Oncologo prende visione della documentazione clinica e fornisce al paziente tutte le indicazioni del trattamento, gli scopi, i benefici e gli effetti collaterali che durante la terapia potrebbero presentarsi.

La visita radioterapica si conclude con la firma del paziente per presa visione dell'informativa al trattamento, mentre il consenso vero e proprio viene fatto firmare al paziente il giorno dell'inizio della radioterapia.

Inoltre, se non disponibili al momento della prima visita, vengono richiesti: una risonanza magnetica multiparametrica pelvica, per valutare se la malattia sia confinata alla ghiandola o coinvolga anche la capsula prostatica e le vescichette seminali, nonché una TC addome-pelvi e una scintigrafia ossea per escludere la presenza di lesioni secondarie.

Durante la prima visita, da parte del Medico Radioterapista Oncologo, viene posta particolare attenzione alla preparazione del paziente in vista della TC di centraggio e delle successive sedute di trattamento. In particolare, viene sottolineata l'importanza di mantenere quanto più possibile costante il grado di riempimento del retto e della vescica, al fine di favorire una maggiore

riproducibilità anatomica tra la fase di pianificazione e le singole frazioni radioterapiche.

Nel trattamento del carcinoma prostatico, la preparazione rettale assume un ruolo particolarmente rilevante. Il retto, infatti, è un organo mobile e deformabile, il cui volume e la cui posizione possono variare quotidianamente in relazione alla presenza di feci e gas intestinali. Una preparazione rettale non corretta determina variazioni che possono modificare i rapporti anatomici e determinare differenze tra le distribuzioni di dose pianificata sulla TC di centraggio e quella effettivamente erogata durante il trattamento.

Per il trattamento del carcinoma prostatico vengono forniti i seguenti consigli:

- Assumere Simeticone (es. Mylicongas), farmaco antimeteorico che riduce il gas intestinale, da assumere a partire da alcuni giorni prima della TC di centraggio, di solito due compresse dopo pranzo e due compresse dopo cena. Il paziente dovrà proseguire l'assunzione dell'integratore per tutta la durata del trattamento radiante salvo diversa indicazione medica.

- Eseguire un microclisma rettale (es. Melilax) almeno due ore prima della TC di simulazione; in caso di stipsi è consigliabile ripeterlo anche la sera precedente la TC di simulazione; qualora non fosse possibile in tale lasso di tempo, da effettuarsi il più vicino possibile all'orario dell'appuntamento.

- Portare una bottiglia d'acqua da ½ litro, poiché il riempimento della vescica deve essere il più possibile costante. Prima di iniziare la procedura il paziente dovrà andare al bagno e poi bere mezzo litro di acqua 30/45 minuti prima della TC di centraggio. Le stesse indicazioni dovranno essere eseguite prima di ogni seduta di trattamento.

- Vengono fornite indicazioni dietetiche il giorno della prima visita radioterapica, da iniziare nei giorni antecedenti la TC di centraggio e da proseguire per tutta la durata del trattamento radiante (v. tabella indicata).

ALIMENTI consentiti	….e come utilizzarli….
- Yogurt magro e intero, aromatizzato alla frutta (senza pezzi) o bianco. -Latte HD (ad alta digeribilità) -Latte di soia	In caso di diarrea, gas, meteorismo e dolori addominali, si possono utilizzare prodotti delattosati
- Frutta fresca	Preferire frutta fresca ben matura, privata di tutta la buccia e dei semi oppure cotta, scegliendo fra banana ben matura, albicocca, pera, mela, melone e pesca.
- pane, pasta, riso, fette biscottate, cracker, grissini e biscotti **non** integrali, senza frutta secca o semi	
-Carni magre rosse o bianche, pesce "azzurro" cotti in maniera semplice	Evitare l'uso di soffritto
-Formaggi	-Prediligere quelli stagionati -Limitare i formaggi freschi come mozzarella, certosino, ricotta, quartirolo, fiocchi magri -Evitare i formaggi fermentati (gorgonzola)
Prosciutto cotto o crudo sgrassati, speck, bresaola, affettati di pollo o tacchino	
Uova cucinate in maniera semplice	Uova alla coque, sode o in camicia. In frittata se cotte in padella antiaderente senza grassi
Legumi	Si possono consumare in forma di passati o purea
Verdure e Ortaggi	Preferire ortaggi cotti, ben tritati scegliendo fra patate lessate in piccole porzioni, carote, zucchine, zucca gialla, bieta, spinaci oppure lattuga (la parte interna più tenera), carote grattugiate, pomodori e salsa di pomodoro senza bucce e semi come condimento per il primo piatto
Acqua naturale, tisane, infusi, the	Eliminare le bevande alcoliche, le bevande gasate e/o zuccherate
Condimenti	-Prediligere l'olio extravergine di oliva a crudo. Evitare burro, margarina, strutto -Sono sconsigliati: salse da tavola, mostarda, senape e semi

1.7.2 TC di centraggio

Dopo la prima visita radioterapica viene eseguita la TC di centraggio che costituisce la base per la contornazione dei volumi bersaglio, degli organi a rischio e per la pianificazione del trattamento radioterapico.

Prima di effettuare la TC di centraggio, il TSRM si accerta che il paziente abbia effettuato la preparazione intestinale, in modo da avere il retto il più possibile privo di materiale fecale e senza un'importante distensione gassosa, e che abbia bevuto il mezzo litro di acqua, per avere un riempimento vescicale riproducibile per tutta la durata del trattamento radioterapico.

Successivamente, è importante stabilire un determinato set-up per garantire un corretto posizionamento, riproducibile per ogni seduta di trattamento.

Vengono utilizzati dei sistemi di immobilizzazione che, nel caso del distretto pelvico, sono rappresentati da:

- Omniboard, cioè una tavola indicizzata che viene fissata al lettino della TC di centraggio e anche sopra il lettino del LINAC. Essa è dotata di una scala indicizzata sui margini che facilita la riproducibilità del posizionamento in ogni seduta del trattamento. Inoltre, permette di ancorare ad essa anche gli altri sistemi di immobilizzazione.

- Cuscini poggia testa, di varia dimensione, che vengono scelti sulla base dell'anatomia del paziente e della conformazione di testa e collo.

- Kneefix, ossia un cuscino in gommapiuma per appoggiare le ginocchia, che viene ancorato alla tavola Omniboard, ad un'altezza individuata sulla scala indicizzata, consona all'altezza e alla struttura fisica del paziente.

- Dispositivo poggiapiedi, con inclinazione regolabile in base all'altezza e all'anatomia del paziente.

Il paziente, quindi, viene posizionato supino sul lettino della TC, con le braccia portate sul petto e incrociate, in modo tale che non ricadano nel campo di vista delle immagini TC.

Una volta individuato il posizionamento corretto, che dovrà essere riproducibile nelle sedute di trattamento successive, vengono posizionati sulla cute del paziente 4 marker radiopachi, uno centrale che rappresenta lo 0 TC a livello pubico, due reperi laterali ed il repere di allineamento che viene posizionato a livello sternale. Una volta acquisita la TC di centraggio, i marker verranno rimossi e si procederà a tatuarli con la china per ritrovarli nei giorni successivi durante il riposizionamento in sala di trattamento.

Tutto ciò che è stato utile al TSRM per il posizionamento del paziente in fase di simulazione viene annotato su una "Scheda di simulazione", ossia un documento da conservare nella cartella clinica, cosicché possa essere sempre disponibile al momento del posizionamento in fase di trattamento. Sulla

“Scheda di simulazione” sono registrati sia gli indici numerici identificati sulla scala indicizzata del lettino TC usati come riferimento, sia i sistemi di immobilizzazione e supporti per la testa, adottati per il confort del paziente, sia fotografie scattate al momento della simulazione per essere sicuri che, ad ogni seduta di trattamento successiva, la posizione del paziente sia identica.

Il set di immagini acquisito viene, quindi, inviato al Treatment planning system (TPS) per la fase successiva di definizione dei volumi di trattamento.

1.7.3 Contornazione dei volumi di trattamento, definizione degli organi a rischio e prescrizione della dose

Una volta importata la TC di centraggio nel TPS ed aver effettuato la co-registrazione con la risonanza magnetica pelvica diagnostica che consente una migliore definizione della ghiandola prostatica, il Medico Radioterapista Oncologo procede con la definizione dei volumi di trattamento e degli organi a rischio e alla loro prescrizione di dose.

Nei pazienti inclusi nello studio e sottoposti a trattamento ipofrazionato moderato con intento curativo, il volume di trattamento clinico, Clinical Target Volume (CTV), è rappresentato dalla ghiandola prostatica e, in relazione al coinvolgimento delle strutture adiacenti, il CTV può comprendere anche le vescichette seminali e le stazioni linfonodali pelviche.

Vengono, quindi, identificati e contornati gli organi a rischio in prossimità dei volumi di trattamento. Per ciascun organo a rischio vengono definiti specifici limiti di dose (constraints di dose), che non devono essere superati, con l’obiettivo di limitare i possibili effetti collaterali. Nel caso dei trattamenti nella regione pelvica, essi sono rappresentati da: vescica, retto, testa e collo femorale di destra e di sinistra, bulbo penieno e cavità peritoneale. I constraints di dose vengono riportati sul foglio di prescrizione e derivano dalla letteratura (in particolare dalle raccomandazioni QUANTEC) e dai protocolli dei principali studi clinici [20].

Successivamente viene stabilito il Planning Target Volume (PTV), cioè il volume contenente il CTV con l'aggiunta di margini di sicurezza per compensare errori di set-up e organ motion.

Nel protocollo adottato nel nostro centro, al CTV prostatico viene applicato un margine di circa 7 mm nelle diverse direzioni. Nel caso in cui il volume target comprenda anche le vescichette seminali e i linfonodi pelvici, può essere necessario applicare margini specifici, generalmente maggiori rispetto a quelli utilizzati per la sola prostata. I margini CTV-PTV per le vescichette seminali sono generalmente di 10 mm, mentre per i linfonodi pelvici di 7 mm.

Infine, il Medico Radioterapista Oncologo provvederà a prescrivere la dose ai vari PTV (CTV prostata +/- CTV vescichette seminali +/- CTV linfonodi pelvici con margine stabilito) e ad indicare i constraints di dose agli organi a rischio. Per i trattamenti radioterapici che prevedono 28 frazioni la prescrizione di dose è di 70 Gy, con una dose frazione di 2.5 Gy, mentre per i trattamenti con 20 frazioni il trattamento ipofrazionato moderato prevede una dose totale di 60 Gy con una dose frazione di 3 Gy. Nelle figure sottostanti sono riportati i limiti di dose per gli organi a rischio (Figure 1 e 2).

PRESCRIZIONE OAR PROSTATA 28 FRAZIONI

OAR	Limiti di dose consigliati	Protocolli di ottimizzazione	Valori di dose ottenuti nel piano di cura
□ Bulbo penieno	Dmean ≤ 5000–5200 cGy §		
□ Intestino tenue (cavità peritoneale) escluso PTV	V45 ≤ 195 cc *		
□ Intestino tenue (singole anse)	V15 ≤ 120 cc *		
□ Retto	V50 ≤ 50% V60 ≤ 35% V65 ≤ 25% V70 ≤ 20% (15% se CHIR) V75 ≤ 15% *		
□ Testa e collo femorale dx	Dmean ≤ 4000 cGy ^ V52 ≤ 10% °		
□ Testa e collo femorale sx	Dmean ≤ 4000 cGy ^ V52 ≤ 10% °		
□ Vescica (se RT per ca prostatico)	V65 ≤ 50% V70 ≤ 35% V75 ≤ 25% V80 ≤ 15% *		

Figura 1. Foglio di prescrizione con i limiti di dose degli organi a rischio per i trattamenti con 28 frazioni.

PRESCRIZIONE OAR
PROSTATA 20 FRAZIONI

OAR	Limiti di dose	Protocolli di ottimizzazione	Valori di dose ottenuti nel piano di cura
□ Parete rettale (rectal wall = margine interno di 3 mm)	V46 Gy ≤ 30% V37 ≤ 50%		
□ Parete vescicale (bladder wall = margine interno di 5 mm)	V48 Gy ≤ 25% V41 ≤ 50%	V60 Gy ≤ 5%	
□ Testa e collo femorale dx	Dmean ≤ 40 Gy V43 ≤ 5%		
□ Testa e collo femorale sx	Dmean ≤ 40 Gy V43 ≤ 5%		
□ Bulbo penieno	Dmean ≤ 20 Gy		

Figura 2. Foglio di prescrizione con i limiti di dose degli organi a rischio per i trattamenti con 20 frazioni.

1.7.4 Pianificazione del trattamento

Una volta definiti CTV, PTV, e organi a rischio, la cartella del paziente e il foglio di prescrizione vengono trasmessi al Fisico Medico che, in base all'anatomia del paziente, ai volumi individuati e alle dosi prescritte, definisce la tecnica più appropriata per quel singolo paziente.

Nel trattamento radioterapico della prostata viene generalmente impiegata una tecnica ad intensità modulata, in particolare la sua evoluzione rotazionale, la tecnica VMAT, realizzata mediante 2 o 3 archi.

Nella tecnica VMAT la testata dell'acceleratore lineare ruota intorno al paziente durante l'erogazione di raggi X. La fluenza delle radiazioni sul paziente viene modulata dal Linac attraverso la variazione simultanea delle lamelle del collimatore multilamellare (MLC), che si muovono sull'area da irradiare con una sequenza prestabilita e controllata, e tramite la variazione della velocità angolare della testata e del dose rate dell'acceleratore (dose erogata nell'unità di tempo).

La modulazione di intensità si ottiene con la pianificazione inversa (inverse planning), che ribalta l'approccio tradizionale. Nella pianificazione diretta il fisico definisce la geometria dei campi e valuta poi la distribuzione di dose risultante; nell'inverse planning, invece, il sistema elabora il piano a partire dagli obiettivi dosimetrici inseriti, ottimizzando iterativamente la fluenza dei fasci. Gli input da inserire nell'inverse planning sono quindi la dose di prescrizione, il volume da trattare e i constraints di dose degli organi a rischio.

Lo strumento principale per la valutazione di un piano di trattamento è l'istogramma dose-volume (DVH, Dose-Volume Histogram) [21]. Il DVH riassume in un grafico bidimensionale la distribuzione di dose tridimensionale all'interno di ciascuna struttura contornata: sull'asse delle ascisse è riportata la dose, sull'asse delle ordinate la percentuale (o il volume assoluto) della struttura. Nella forma cumulativa, la più utilizzata, ogni punto della curva indica quale percentuale del volume riceve una dose uguale o superiore a quella corrispondente in ascissa. Per il PTV si desidera una curva il più possibile "rettangolare", cioè con quasi tutto il volume che riceve la dose prescritta (ad esempio, almeno il 95% del PTV deve ricevere il 95% della dose); per gli organi a rischio, al contrario, la curva deve essere il più possibile spostata verso le basse dosi. Dal DVH si ricavano i parametri utilizzati per esprimere i vincoli di dose: la dose massima (Dmax), la dose media (Dmean) e i parametri del tipo Vx, che indicano la percentuale del volume dell'organo che riceve una dose pari o superiore a x Gy. Ad esempio, per il retto il vincolo V46 Gy $\leq$ 30% significa che non più del 30% del volume rettale deve ricevere una dose di 46 Gy o superiore. Il piano così ottenuto viene verificato dal Fisico Medico, che ne controlla anche la corretta erogabilità con misure dosimetriche (controlli di qualità paziente-specifici), e successivamente valutato dal Medico Radioterapista Oncologo, che verifica la copertura dei volumi bersaglio e il rispetto dei vincoli di dose agli organi a rischio, sia sul DVH sia sulla distribuzione di dose strato per strato. Solo

dopo l'approvazione congiunta del Fisico Medico e del Medico Radioterapista Oncologo il piano può essere trasferito all'acceleratore lineare per l'esecuzione del trattamento

1.7.5 Acquisizione delle immagini ed esecuzione del trattamento

Come fase conclusiva del percorso radioterapico si procede all'esecuzione del trattamento, preceduta dall'acquisizione delle immagini necessarie alla verifica del corretto posizionamento del paziente.

Prima dell'inizio di ciascuna seduta, il TSRM si assicura che il paziente abbia eseguito la stessa preparazione della vescica e del retto, secondo le stesse modalità adottate in occasione della TC di centraggio.

Il paziente, a questo punto, viene accompagnato nella sala di trattamento e fatto accomodare sul lettino del LINAC, dove viene posizionato riproducendo le stesse condizioni realizzate durante la TC di centraggio, con l'obiettivo di garantire la massima riproducibilità della posizione del paziente tra una seduta e l'altra.

La corretta riproduzione del set-up riveste un ruolo fondamentale, in quanto consente di ridurre le variazioni geometriche tra la fase di pianificazione e quella di trattamento e di migliorare l'accuratezza complessiva dell'irradiazione. Per assicurare il corretto utilizzo dei dispositivi di immobilizzazione, il TSRM fa affidamento alla Scheda di simulazione compilata il giorno della TC di centraggio, nella quale sono riportate tutte le informazioni relative al posizionamento del paziente, ai sistemi di immobilizzazione adottati e ai riferimenti necessari alla riproduzione del set-up.

Dopo il corretto posizionamento del paziente sul lettino di trattamento, il TSRM procede alla verifica dell'allineamento iniziale mediante i riferimenti cutanei precedentemente individuati. Sarà necessario far coincidere il sistema laser installato sulle pareti della sala di trattamento con i 4 tatuaggi cutanei

di allineamento e una volta ottenuta la corretta corrispondenza tra i riferimenti cutanei e i laser, vengono applicati gli spostamenti del lettino definiti durante la fase di pianificazione dal Fisico Medico, necessari per trasferire il paziente dalla posizione di riferimento all'isocentro di trattamento.

Completata la fase di centratura, il TSRM lascia la sala bunker e raggiunge la postazione di comando esterna, dove viene avviata l'acquisizione dell'IGRT giornaliera. Nel nostro centro le immagini di verifica sono acquisite mediante Cone Beam CT (CBCT).

La CBCT è una TC volumetrica, a risoluzione di contrasto inferiore rispetto alla TC diagnostica, acquisita sul lettino di trattamento con una tecnica diversa dalle tradizionali TC, è ottenuta infatti con una geometria Cone Beam, ossia con un fascio di raggi X di forma conica che, in un'unica rotazione, include l'intera regione da trattare, in questo caso la pelvi. Il tubo radiogeno e il rivelatore a pannello (flat panel), montati sul gantry dell'acceleratore, effettuano una rotazione di 360° intorno all'asse longitudinale del paziente, senza che avvenga lo spostamento del lettino porta paziente.

Una volta acquisite le immagini CBCT, il TSRM esegue il match (co-registrazione), andando a confrontare le immagini della TC di centraggio con quelle effettuate con la CBCT ogni giorno del trattamento. Su queste due immagini messe a confronto, nelle tre proiezioni (assiale, sagittale e coronale) si andrà a controllare, in primo luogo, la corrispondenza dei reperi ossei, per accertarci che il set-up del paziente sia corretto, successivamente verranno controllati i tessuti molli e gli organi a rischio, in particolare il corretto riempimento del retto e della vescica, per verificare che il paziente si sia preparato in maniera opportuna, infine si procede con il verificare che il CTV sia all'interno del PTV pianificato. Il Radioterapista Oncologo il primo giorno di trattamento segue la procedura e controlla che venga

effettuata nella maniera corretta, quindi approva l'inizio con una password. Nei giorni successivi verrà chiamato se ci sono difficoltà nel match, in caso di preparazione inadeguata o in caso di riscontrata non ottimale copertura del target. Se la preparazione inadeguata del paziente non consente il trattamento, il paziente viene fatto scendere dal lettino e fatto ripreparare. In caso di aria nel retto è possibile posizionare una sonda rettale per far fuoriuscire l'aria. Il Medico Radioterapista, inoltre, sarà chiamato a rivedere offline le prime cinque CBCT per un eventuale replanning (ripianificazione del piano di trattamento in caso di inadeguata copertura del target).

Una volta effettuato il match, verranno applicati gli shift, cioè gli spostamenti del lettino necessari per correggere la posizione del paziente.

Infine, una volta completate le verifiche del posizionamento e della preparazione del paziente si procede all'erogazione della frazione del trattamento radioterapico.

2. PARTE SPERIMENTALE

2.1 OBIETTIVI

Nei pazienti affetti da carcinoma prostatico, la radioterapia rappresenta una delle modalità terapeutiche ad intento curativo. L'evoluzione delle sue tecniche ha permesso di migliorare la conformazione della dose al volume bersaglio, cercando contemporaneamente di limitare l'irradiazione degli organi sani circostanti.

Tra questi ultimi, il retto rappresenta uno dei principali organi a rischio, tenuto conto della sua stretta vicinanza alla prostata. In particolare, l'esposizione rettale alla radiazione può determinare l'insorgenza di tossicità gastrointestinali acute e tardive [20].

Per questo motivo, durante la pianificazione del trattamento vengono analizzati specifici parametri volumetrici e dosimetrici, utili a stimare la dose assorbita dall'organo e il conseguente rischio di tossicità. Tuttavia, la distribuzione di dose prevista in fase di pianificazione può differire da quella effettivamente assorbita nel corso delle singole frazioni giornaliere. Le variazioni quotidiane del riempimento e della conformazione del retto possono infatti modificare la posizione rispetto alla prostata e influenzare la distribuzione della dose finale. È stato inoltre dimostrato che un retto disteso al momento della TC di pianificazione si associa a un maggior rischio di fallimento biochimico e locale, poiché la prostata, spinta anteriormente, durante le sedute successive può spostarsi al di fuori dell'area ad alta dose [22].

In definitiva, se da un lato l'IGRT consente di ridurre le incertezze correlate al posizionamento del paziente, dall'altro esso non elimina del tutto le variazioni anatomiche inter-frazione date dal diverso riempimento del retto e dalla scorretta preparazione del paziente prima di iniziare il trattamento. Per questo motivo diversi autori hanno ricontornato il retto sulle immagini CBCT

giornaliere per stimare la dose realmente ricevuta, riscontrando differenze rilevanti rispetto al DVH di pianificazione [23].

In questo contesto, l'obiettivo dello studio è quello di valutare le variazioni volumetriche giornaliere del retto con i rispettivi DVH e le distribuzioni di dose giornaliere ricevute dal retto in pazienti affetti da carcinoma prostatico e sottoposti a trattamento radioterapico ipofrazionato moderato a fasci esterni con intento curativo.

2.2 MATERIALI E METODI

2.2.1 Selezione e caratteristiche pazienti

Il presente studio è un'analisi retrospettiva condotta su dieci pazienti, di età superiore ai 60 anni, affetti da adenocarcinoma prostatico non operato a rischio intermedio favorevole, sottoposti, presso la SOD di Radioterapia dell'Azienda Ospedaliero Universitaria delle Marche a radioterapia a fasci esterni con intento curativo, con schema ipofrazionato moderato, con trattamento su acceleratore lineare Truebeam stereo. Il volume di trattamento è rappresentato dalla prostata e dalla base delle vescichette seminali. In 8 pazienti il trattamento è stato effettuato con schema ipofrazionato moderato in 20 frazioni, con dose totale di 60 Gy e dose/frazione di 3 Gy, in due pazienti in 28 frazioni, con dose totale di 70 Gy e dose/frazione di 2,5 Gy.

2.2.2 Contornazione dei volumi del retto su CBCT

Al termine del trattamento radioterapico dei 10 pazienti, al TPS, per ciascun paziente, è stato utilizzato come riferimento il contorno del retto delineato sulla TC di centraggio durante la fase di pianificazione del trattamento e successivamente, sulle immagini CBCT acquisite quotidianamente, è stata valutata la posizione e la conformazione del retto rispetto alla situazione anatomica iniziale. Il retto è stato quindi ricontornato sulle singole CBCT di trattamento, partendo dal passaggio retto - sigma fino al canale anale, come riportato in figura 3.

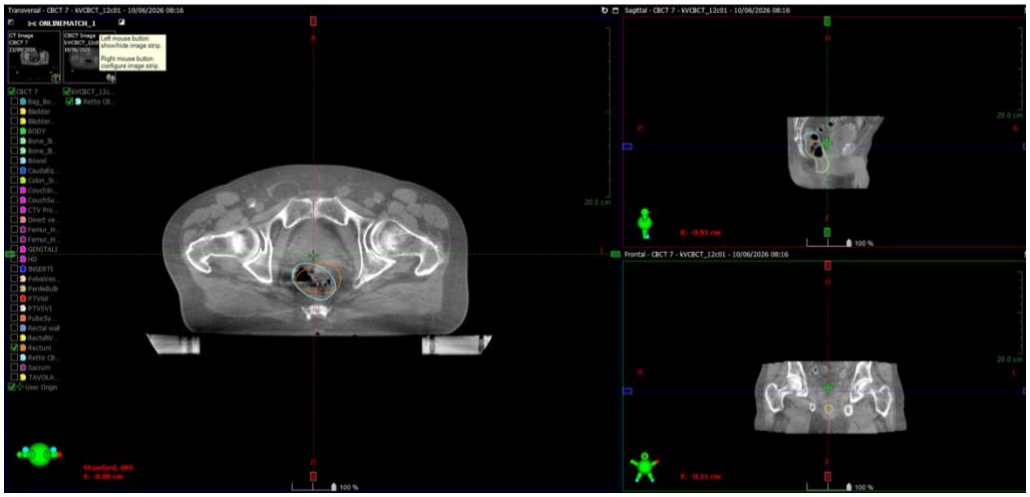


Figura 3. Contornazione del retto sulla CBCT di una seduta di trattamento.

Questa procedura ha consentito di valutare le variazioni anatomiche inter-frazione dell'organo, correlate principalmente alle differenze di riempimento e alla presenza di contenuto fecale o gas.

2.2.3 Definizione dei volumi rettali su ogni CBCT

I contorni ottenuti sulle CBCT giornaliere sono stati successivamente elaborati al TPS per confrontare la geometria del retto con quella osservata sulla TC di centraggio e per valutare le conseguenti variazioni dei parametri dosimetrici. Quindi per ciascun paziente sono stati estrapolati i volumi della parete rettale di ogni CBCT e della TC di pianificazione. A partire dai volumi della parete rettale di ogni CBCT sono state calcolate la media, la deviazione standard e la variazione percentuale rispetto alla TC di centraggio, al fine di determinare la variabilità tra le sedute di trattamento e la condizione iniziale di pianificazione.

2.2.4 Analisi dei DVH e del piano somma

Successivamente, per ciascuna CBCT, i nuovi contorni della parete rettale sono stati proiettati sulle TC di centraggio e utilizzati per ottenere i rispettivi DVH.

I pazienti che hanno effettuato 20 sedute di trattamento sono stati analizzati separatamente da quelli che hanno eseguito le 28 sedute. Per i pazienti che

hanno effettuato 20 frazioni, dai DVH sono state estrapolate la dose massima e la dose media, e i parametri V185 cGy e V230 cGy per poi essere confrontati con i valori della parete rettale del piano originale. I parametri V185 cGy e V230 cGy rappresentano la percentuale del volume della parete rettale che riceve, nella singola frazione, una dose pari o superiore rispettivamente a 185 cGy (1,85 Gy) e 230 cGy (2,30 Gy). Queste soglie corrispondono, moltiplicate per le 20 frazioni, a 37 Gy e 46 Gy, cioè ai livelli di dose sui quali sono definiti i vincoli di dose rettali del protocollo a 20 frazioni (V37 Gy $\leq$ 50% e V46 Gy $\leq$ 30%, Figura 2): in questo modo, i valori ottenuti dalla singola CBCT sono direttamente confrontabili con i vincoli utilizzati in fase di pianificazione. Invece, per i pazienti che hanno effettuato 28 sedute di trattamento sono stati estrapolati i valori di dose massima, dose media e i parametri V178,0 cGy, V214,0 cGy, V232,0 cGy, V250,0 cGy e confrontati con i parametri dosimetrici del retto della TC di pianificazione. Analogamente, V178, V214, V232 e V250 cGy indicano la percentuale del volume del retto che riceve, nella singola frazione, almeno 1,78, 2,14, 2,32 e 2,50 Gy; moltiplicate per le 28 frazioni, le soglie di 178, 214, 232 e 250 cGy corrispondono rispettivamente a circa 50, 60, 65 e 70 Gy, livelli di dose su cui sono espressi i vincoli rettali del protocollo a 28 frazioni (Figura 1). Mentre per le 20 frazioni è stata considerata la parete rettale, per le 28 frazioni è stato considerato il retto in toto, in quanto i constraints di dose ripresi dai dati di letteratura considerano questi due diversi parametri per i due frazionamenti.

Infine, è stato ottenuto il piano somma per ogni paziente, andando a sommare le distribuzioni di dose delle singole frazioni. Dal piano somma sono stati estrapolati, per gli 8 pazienti trattati in 20 frazioni, i parametri V3700,0 cGy e V4600 cGy, mentre per i 2 pazienti trattati in 28 frazioni sono stati ricavati i parametri V5000,0 cGy, V6000,0 cGy, V6500 cGy, V7000,0 cGy e sono stati successivamente confrontati con i corrispondenti valori della parete rettale del piano originale. Espressi in Gy, tali parametri corrispondono a V37

Gy e V46 Gy per il gruppo a 20 frazioni e a V50 Gy, V60 Gy, V65 Gy e V70 Gy per il gruppo a 28 frazioni: ciascuno indica la percentuale del volume della parete rettale che ha ricevuto, al termine dell'intero trattamento, una dose cumulativa pari o superiore al valore indicato, e coincide con i parametri sui quali sono espressi i vincoli di dose del protocollo. Il piano somma consente quindi di stimare la dose complessivamente ricevuta dal retto, tenendo conto delle variazioni anatomiche giornaliere, e di verificare se i vincoli di dose stabiliti in fase di pianificazione siano stati effettivamente rispettati.

2.3 RISULTATI E DISCUSSIONI DATI

2.3.1 Analisi delle variazioni volumetriche del retto

2.3.1.1 Analisi dei pazienti con 20 CBCT

I volumi rettali ricavati dai nuovi contorni sono stati messi a confronto con il volume della TC di pianificazione. Per ogni paziente è stata calcolata la media dei volumi della parete rettale, la deviazione standard e il coefficiente di variazione (rapporto percentuale tra deviazione standard e volume medio) delle CBCT. I risultati per gli 8 pazienti sono riassunti nella Tabella 1.

Paziente	Volume iniziale TC (cm^3)	Volume medio (cm^3)	Deviazione standard (cm^3)	Coefficiente di variazione (%)
P1	105,20	112,92	14,06	12,45
P2	60,91	73,29	16,01	21,85
P3	65,96	65,15	4,60	7,06
P4	82,02	90,80	15,17	16,71
P5	109,15	120,71	24,00	19,88
P6	84,84	97,47	11,72	12,03
P7	64,91	80,06	17,15	21,42
P8	53,81	53,50	7,75	14,49

Tabella 1. Variazione dei volumi della parete rettale.

Negli 8 pazienti del gruppo trattato in 20 frazioni, il paziente P3 presenta minore variabilità, mentre i pazienti P2, P5 e P7 sono quelli con la maggiore variabilità. Nel complesso, secondo i dati riportati in tabella, il coefficiente di variazione dei volumi rettali si colloca in un range compreso tra il 7 e il 22%, con una deviazione standard massima nel paziente P5, pari a 24,00 cm^3.

Nei grafici successivi sono descritti gli andamenti dei volumi rettali nelle singole CBCT, che permettono di osservare meglio in quante sedute si discostano dal valore del volume originale.

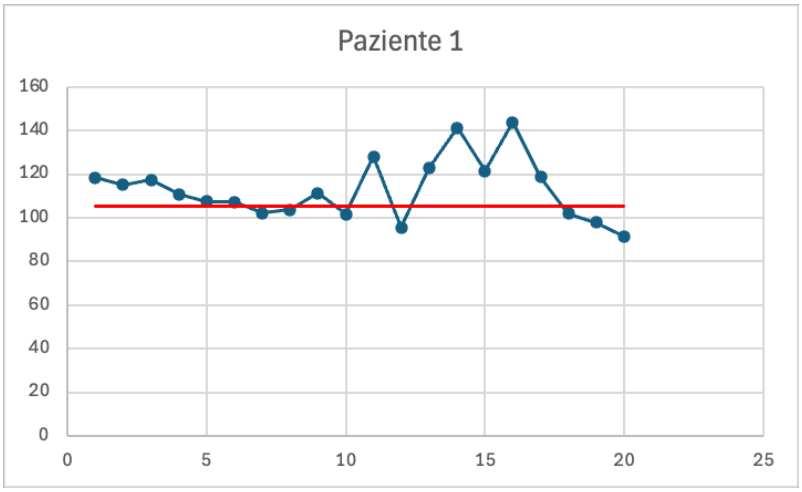


Grafico 1.

Nel paziente P1 il volume rettale segue inizialmente un andamento simile a quello della TC di pianificazione, per poi assumere, a metà trattamento, alcune oscillazioni, soprattutto nelle CBCT14 e 16. Nella parte finale del trattamento, il volume rettale si riduce rispetto al valore della TC di pianificazione.

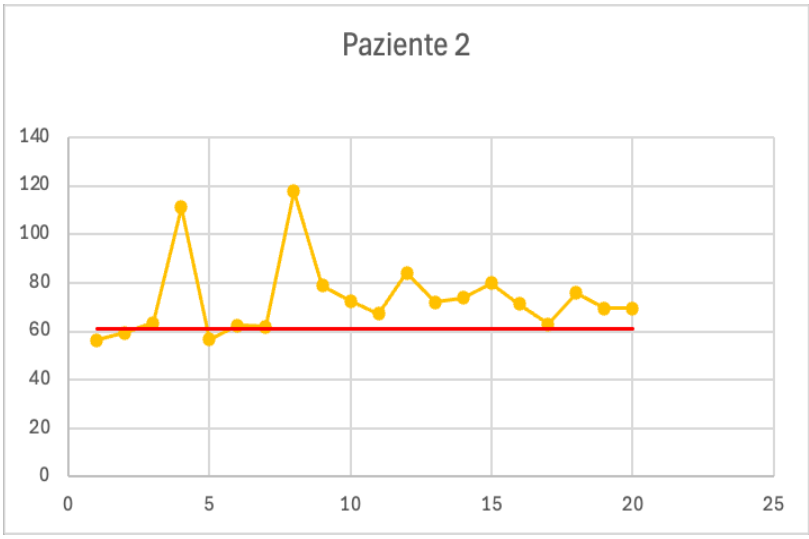


Grafico 2.

Nel paziente P2 si distinguono due aumenti marcati del volume nelle CBCT 4 e 8, con dei valori pari a 111,00 e 117,60 cm^3, rispetto al volume della TC di pianificazione di 60,91 cm^3. Dopo il secondo picco, l'andamento del grafico dimostra che il volume rettale si è mantenuto quasi sempre superiore al volume di confronto.

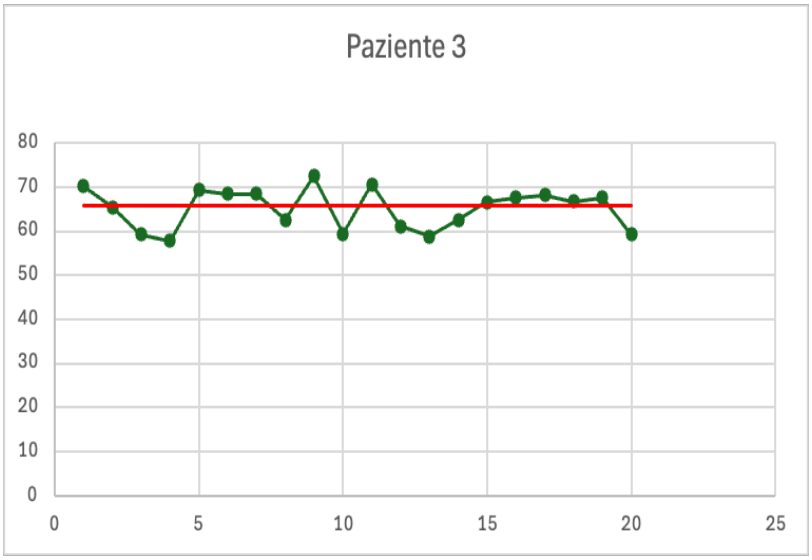


Grafico 3.

Nel paziente P3 i volumi delle CBCT si aggirano intorno al volume della TC di pianificazione, risultando il paziente con il minore coefficiente di variazione come riportato nella Tabella 1.

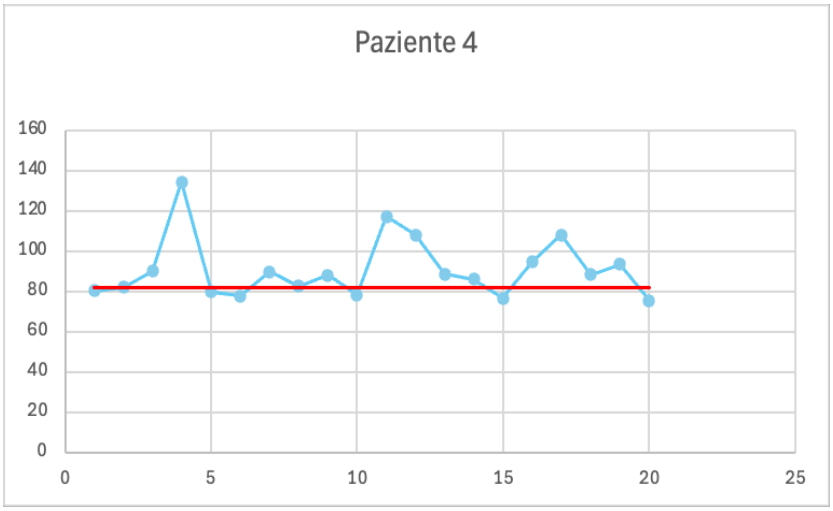


Grafico 4.

Nel paziente P4 il grafico mostra delle oscillazioni del volume rettale, con il picco più marcato rappresentato dalla CBCT 4 con un volume di 134,10 cm^3 rispetto al riferimento iniziale di 82,02 cm^3. Sebbene ci siano diversi aumenti, nel complesso le CBCT non risultano particolarmente distaccate dal valore di riferimento iniziale.

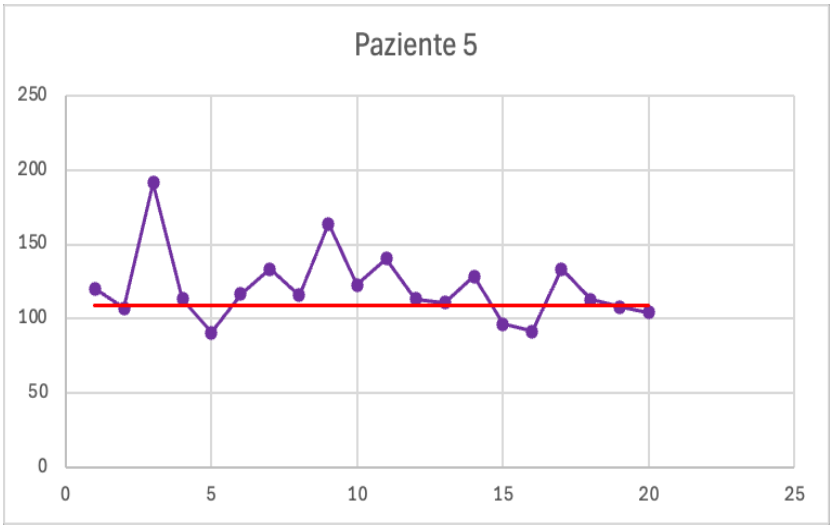


Grafico 5.

Nel paziente P5 si osservano diverse variazioni del volume rettale, con un picco massimo nella CBCT 3 di 191,60 cm^3 e un altro picco nella CBCT 9 con 163,90 cm^3 rispetto al valore della TC di pianificazione di 109,15 cm^3.

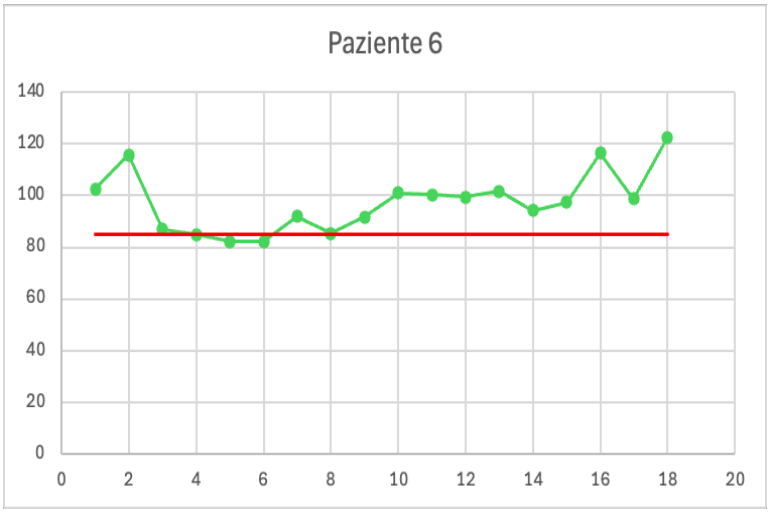


Grafico 6.

Nel paziente P6 il volume rettale risulta superiore a quello di riferimento nella maggior parte delle CBCT. Dopo i valori elevati delle prime due acquisizioni, il volume rettale per le tre successive CBCT risulta vicino al valore della TC di pianificazione, per poi aumentare progressivamente verso valori più elevati, discostandosi da quello della TC di partenza.

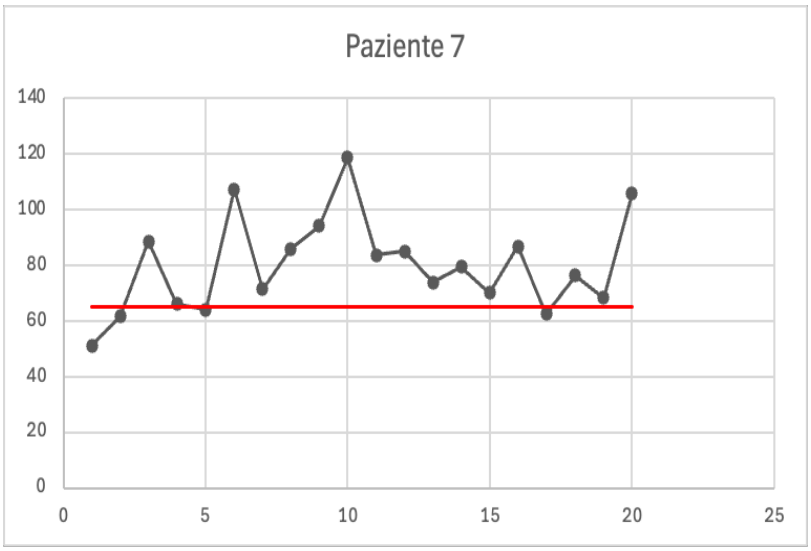


Grafico 7.

Nel paziente P7 il grafico mostra molte oscillazioni, con valori prevalentemente superiori a quello della TC di pianificazione iniziale di 64,91 cm^3, con una tendenza all'aumento nel corso del trattamento. Il valore

minimo lo si ha con la CBCT 1, con 51,20 cm³, mentre il valore massimo riscontrato in questo paziente è nella CBCT 10, con 118,70 cm³.

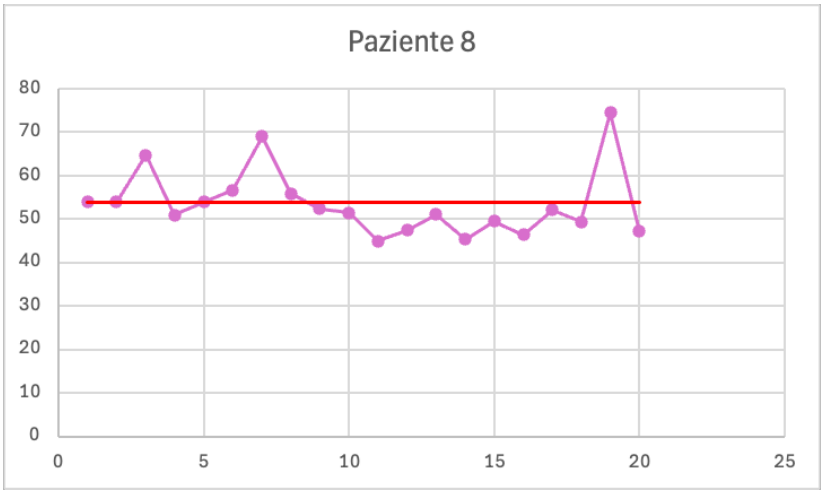


Grafico 8.

Nel paziente P8, ad eccezione della CBCT 3, 7 e 19, i valori delle acquisizioni rimangono simili o addirittura inferiori al valore della TC di pianificazione di 53,81 cm³, raggiungendo un minimo di 44,90 cm³ nella CBCT 11.

L'analisi volumetrica del retto negli otto pazienti trattati con 20 frazioni evidenzia la variabilità inter-frazione, sia tra pazienti differenti sia tra le singole sedute di trattamento.

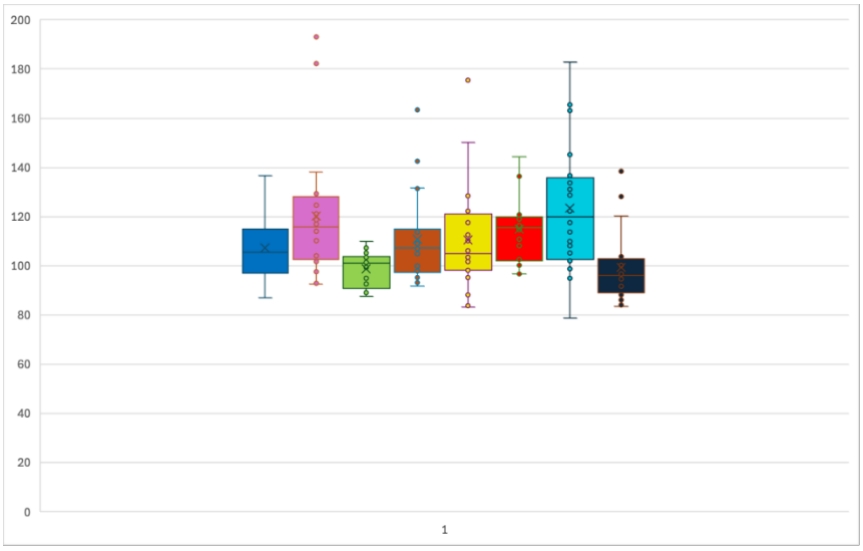


Grafico 9.

La variabilità dei volumi rettali è osservabile anche nel grafico 9, che consente di riassumere queste differenze osservate tra i pazienti. In particolare, nel grafico si osserva una variazione più raccolta nel paziente P3, mentre nei pazienti P2, P5 e P7 si osserva una variazione più marcata. Queste differenze possono essere collegate al diverso riempimento del retto e alla difficoltà di riprodurre, tramite preparazione del paziente, in maniera identica, la posizione del retto presente al momento della TC di centraggio. In questi pazienti con maggiore variabilità, infatti, le CBCT mostrano in alcune sedute una diversa preparazione rettale, con presenza di aria e/o materiale fecale, fattori che possono determinare modificazioni del volume e della conformazione del retto.

Un caso distinto è il paziente P6, nel quale il retto risulta, nella maggior parte delle CBCT, esteso anteriormente: in questo caso la variazione del volume del retto non è determinata da una preparazione non corretta, ma da una differente riproduzione del set-up del paziente rispetto alla TC di pianificazione. Il paziente presenta infatti una maggiore contrazione dei glutei legata verosimilmente alla difficoltà di trattenere l'urina (la vescica risulta tendenzialmente più piena nelle CBCT successive alla fase iniziale e inoltre cominciano a comparire disturbi urinari), che comporta uno spostamento del retto costante.

Tuttavia, questa analisi non consente di stabilire l'effettivo impatto dosimetrico, ma evidenzia soltanto l'importanza della preparazione del paziente; risulta quindi necessario correlare questi risultati ai DVH ricavati dalle CBCT.

2.3.1.2 Analisi dei pazienti con 28 CBCT

Per i due pazienti che hanno effettuato il trattamento con 28 frazioni sono stati estratti i volumi ricavati dalle CBCT, e per ciascun paziente sono state calcolate la media dei volumi, la deviazione standard e il coefficiente di variazione. I risultati sono riassunti nella Tabella 2.

Paziente	Volume iniziale TC (cm^3)	Volume medio (cm^3)	Deviazione standard (cm^3)	Coefficiente di variazione (%)
P9	81,03	82,62	7,02	8,50
P10	63,88	74,69	6,65	8,91

Tabella 2. Variazione dei volumi della parete rettale.

La Tabella 2 mostra che il coefficiente di variazione del volume rettale per i due pazienti è simile. Tuttavia, il volume medio per il paziente P9 risulta sovrapponibile al volume iniziale della TC di pianificazione, mentre per il paziente P10 il volume medio risulta superiore.

Nei grafici successivi vengono descritti gli andamenti dei volumi rettali nelle singole CBCT, che permettono di osservare meglio in quante sedute si discostano dal valore del volume di riferimento.

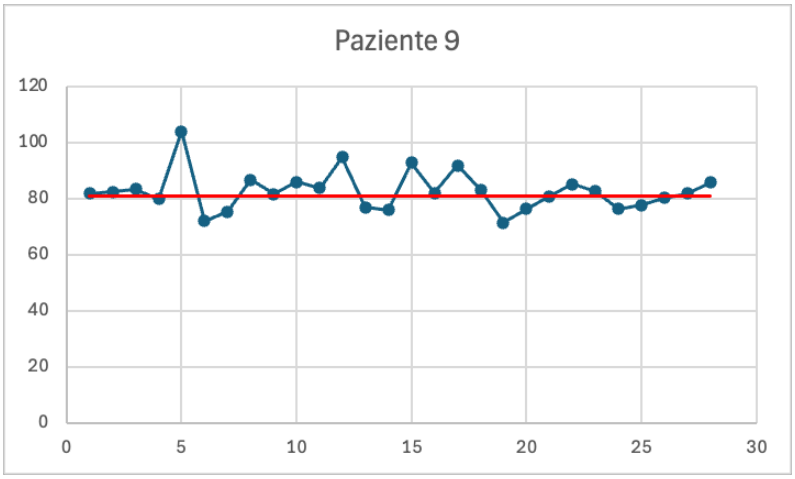


Grafico 10.

Nel grafico 10, il volume rettale per ogni CBCT risulta generalmente vicino al valore di riferimento della TC di pianificazione. Sono tuttavia presenti delle oscillazioni in alcuni giorni di trattamento, con un evidente aumento nella CBCT 5 con un volume di 104 cm^3 rispetto al valore di riferimento di 81,03 cm^3.

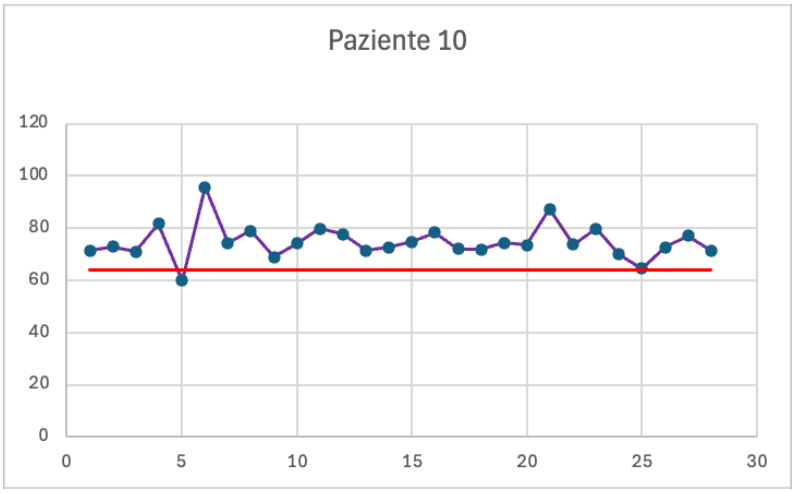


Grafico 11.

Nel grafico 11, i valori dei volumi rettali delle CBCT risultano sempre superiori al valore di riferimento della TC di pianificazione, ad eccezione della CBCT 5 e 25 che si avvicinano al valore di riferimento di 63,88 cm^3.

P9 e P10 pur presentando coefficienti di variazione e deviazioni standard simili, differiscono per il rapporto tra il volume medio delle CBCT e il volume registrato nella TC di pianificazione. Per il paziente P9 i volumi del retto durante le sedute di trattamento risultano complessivamente vicini a quello iniziale, mentre per il paziente P10 si osserva un aumento costante durante il trattamento. Tale differenza tra i due pazienti mette in evidenza l'importanza della corretta preparazione del paziente durante il trattamento radioterapico. Tuttavia, anche in questo gruppo di pazienti, dal punto di vista dosimetrico, risulta fondamentale valutare anche i DVH, poiché la sola valutazione della variazione del volume rettale non consente di determinare la sicurezza del trattamento o di stabilire un aumento della dose ricevuta al retto.

2.3.2 Valutazione dei DVH

2.3.2.1 Valutazione dei DVH per i pazienti con 20 frazioni

Successivamente, dopo aver analizzato le variazioni dei volumi rettali, i contorni di ogni CBCT sono stati proiettati sulla TC di centraggio per

ricavare i rispettivi DVH. Dopodiché sono stati valutati i parametri dosimetrici ottenuti dai DVH per ogni contorno della parete rettale. Nelle tabelle 3 e 4 sono riportati, per gli otto pazienti, i parametri V185,0 e V230,0 cGy con la media, la deviazione standard, la normalizzazione (rapporto percentuale tra valore medio sulle CBCT e valore del piano originale) e lo scarto relativo (differenza percentuale tra i due valori) ricavati dai valori delle singole CBCT e del piano originale.

Paziente	Piano originale (%)	CBCT media ± DS (%)	Normalizzazione (%)	Scarto relativo (%)
P1	22,20	20,63 ± 1,84	92,93	-7,07
P2	30,40	26,96 ± 3,33	88,67	-11,33
P3	27,90	29,76 ± 2,48	106,65	+6,65
P4	29,40	22,50 ± 2,55	76,53	-23,47
P5	26,10	26,97 ± 3,10	103,33	+3,33
P6	23,50	42,48 ± 12,50	180,78	+80,78
P7	28,80	30,79 ± 3,09	106,89	+6,89
P8	17,80	16,16 ± 2,43	90,76	-9,24

Tabella 3. V185 della parete rettale; confronto delle CBCT con il piano originale.

Come riportato nella Tabella 3, nei pazienti P1, P2, P4 e P8 il valore medio di V185 risulta inferiore rispetto al piano originale, mentre per P3, P5, P6 e P7 è superiore. Osservando lo scarto relativo, sette degli otto pazienti presentano degli scarti relativi compresi tra il -23,47% e il +6,89%, mentre P6 si distingue per il maggiore aumento con un valore medio di V185 di 42,48%, rispetto al 23,50% del piano originale, con uno scarto relativo del +80,78%.

Paziente	Piano originale (%)	CBCT media ± DS (%)	Normalizzazione (%)	Scarto relativo (%)
P1	17,80	16,74 ± 1,53	94,04	-5,96
P2	23,50	20,82 ± 2,86	88,60	-11,40
P3	19,70	21,54 ± 1,85	109,31	+9,31
P4	22,30	16,59 ± 2,23	74,39	-25,61
P5	19,30	20,22 ± 2,57	104,74	+4,74
P6	18,10	36,52 ± 12,38	201,75	+101,75
P7	22,30	24,38 ± 2,60	109,33	+9,33
P8	14,00	12,60 ± 2,31	89,96	-10,04

Tabella 4. V230 della parete rettale.

Nella Tabella 4, sempre nei pazienti P1, P2, P4 e P8 il valore medio di V230 risulta inferiore rispetto al valore di riferimento del piano originale, mentre i pazienti P3, P5, P6 e P7 mostrano valori superiori a quello di riferimento. Esaminando lo scarto relativo, anche per il V230 sette degli otto pazienti presentano scarti relativi tra il -25,61% e il +9,33%, mentre per P6 si osserva sempre un aumento marcato con un valore medio di 36,52%, rispetto al 18,10% del piano originale, con uno scarto relativo del +101,75%.

Secondo i dati riportati nelle Tabelle 3 e 4, i parametri V185 e V230 permettono di valutare l'impatto delle variazioni del volume del retto nelle sedute di trattamento. Escludendo il paziente P6 che verrà studiato separatamente, i restanti sette pazienti, pur avendo i valori che oscillano sia al di sopra che al di sotto dei valori pianificati, mostrano scostamenti contenuti rispetto ai valori del piano originale, come riportato nei grafici 12 e 13.

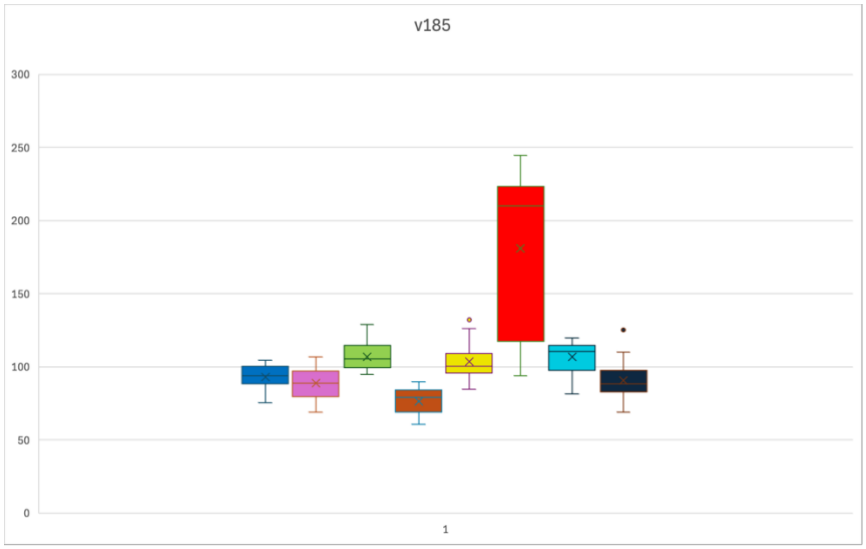


Grafico 12.

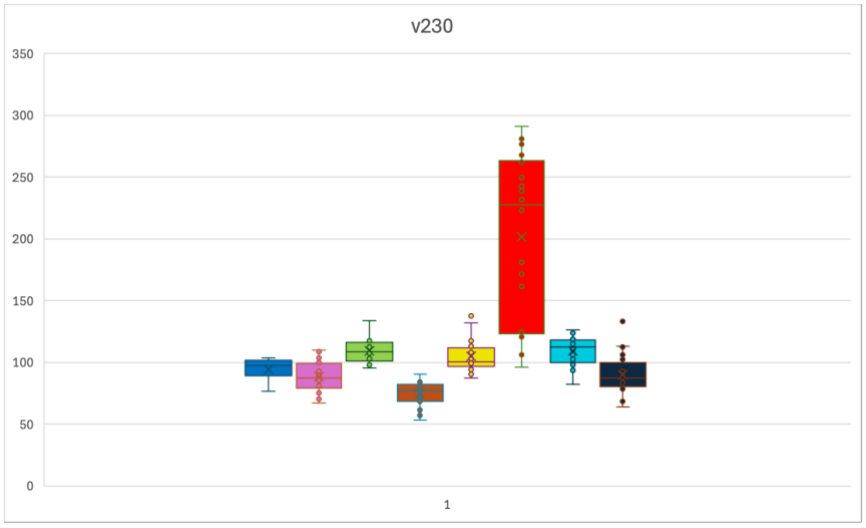


Grafico 13.

Se si confrontano i DVH con le variazioni volumetriche del retto, alcuni pazienti, pur presentando una notevole variazione anatomica, non mostrano un'analoga variazione di V185 e V230. P2, ad esempio, mostra una variazione volumetrica elevata (Tabella 1), ma la variazione dosimetrica rimane contenuta, risultando inferiore rispetto al piano originale. Questo suggerisce che una maggiore variabilità del volume rettale non implica direttamente un aumento della dose ricevuta all'organo. Una differente dosimetria nei DVH non dipende solo da un aumento o da una riduzione dei volumi rettali, ma anche dalla modalità con cui il retto modifica la sua conformazione e la posizione rispetto alla prostata e alle regioni con alte dosi.

Una distensione del retto lontano dalla prostata può quindi portare ad un aumento nella variazione volumetrica, senza però determinare un aumento dei parametri V185 e V230.

Il paziente P6 rappresenta un caso a sé: pur presentando una variazione volumetrica del retto relativamente contenuta, nell'analisi dei DVH è quello con i valori più elevati, discostandosi da quelli osservati negli altri pazienti, come si può osservare nei Grafici 12 e 13. Osservando le CBCT che ha effettuato il paziente nel corso del trattamento, la causa non è da attribuire ad una scorretta preparazione, né ad un errore di allineamento sui reperi ossei, ma può essere correlata ad una differente riproduzione del set-up del paziente e, in particolare ad una diversa posizione dei glutei, che ha determinato una maggiore estensione del retto in senso antero-posteriore, con conseguente spostamento di una quota maggiore della parete rettale verso le regioni ad alta dose.

2.3.2.2 Valutazione dei DVH per i pazienti con 28 frazioni

Per i pazienti P9 e P10, i contorni di ogni CBCT sono stati proiettati sulla TC di centraggio per ricavare i rispettivi DVH. Poiché per i pazienti trattati in 28 sedute i vincoli di dose differenti, sono stati valutati parametri dosimetrici diversi. In particolare, sono stati analizzati i valori di V178, V214, V232, V250 e calcolate le rispettive medie, deviazioni standard e scarto relativo.

Parametro	**P9 Piano originale**	**P9 CBCT media ± DS**	**P9 Scarto relativo (%)**	**P10 Piano originale**	**P10 CBCT media ± DS**	**P10 Scarto relativo (%)**
Dose massima (cGy)	251,5	253,39 ± 2,37	+0,75	251,1	257,41 ± 1,90	+2,51
Dose media (cGy)	115,0	120,55 ± 7,07	+4,82	142,8	151,28 ± 10,51	+5,94
V178 (%)	31,2	32,67 ± 2,27	+4,72	38,8	43,04 ± 5,31	+10,94
V214 (%)	20,5	21,10 ± 1,78	+2,94	27,5	33,60 ± 5,23	+22,18
V232 (%)	14,8	15,05 ± 1,50	+1,74	20,7	27,96 ± 5,12	+35,09
V250 (%)	0,0	0,10 ± 0,18	n.c.	0,0	3,59 ± 2,44	n.c.

Tabella 5. Parametri dosimetrici ricavati dai DVH.

I valori ricavati dai DVH mostrano un comportamento differente nei due pazienti. Nel Paziente P9 i parametri dosimetrici ottenuti sono simili a quelli del piano originale, mentre nel paziente P10, invece, si osserva un aumento dei parametri dosimetrici rispetto a quelli del piano originale.

Questi dati risultano coerenti con le variazioni volumetriche: nel paziente P9 il volume medio è simile a quello della TC di pianificazione, mentre nel paziente P10 risultava aumentato. Questa differenza suggerisce che, nel paziente P10, l'aumento del volume rettale rispetto alla TC di pianificazione possa aver contribuito al maggiore incremento dei valori del DVH, e conferma l'importanza della preparazione del paziente per mantenere il più possibile costante il grado di riempimento dell'organo.

2.3.3 Analisi del piano somma

2.3.3.1 Piano somma per i pazienti trattati con 20 frazioni

Dopo l'analisi dei dati estrapolati dai singoli DVH, è stato ottenuto il piano somma per ogni paziente per confrontarlo con i valori della parete rettale della TC di pianificazione. I parametri considerati sono V3700 cGy e V4600 cGy (cioè V37 Gy e V46 Gy), soglie che corrispondono a 185 e 230 cGy moltiplicati per le 20 frazioni previste dal trattamento radioterapico. Nelle Tabelle 6 e 7 sono presenti, per ciascun paziente, i valori del piano originale e del piano somma con la loro normalizzazione rispetto al riferimento iniziale e lo scarto relativo.

Paziente	Piano originale (%)	Piano somma elaborato (%)	Variazione (%)	Scarto relativo (%)
P1	22,20	22,20	100,00	0,00
P2	30,40	26,80	88,16	-11,84
P3	27,90	32,40	116,13	+16,13
P4	29,40	23,70	80,61	-19,39
P5	26,10	34,50	132,18	+32,18
P6	23,50	36,10	153,62	+53,62
P7	28,80	29,70	103,13	+3,13
P8	17,80	15,40	86,52	-13,48

Tabella 6. V3700 parete rettale; confronto tra il piano originale e il piano somma.

Nella Tabella 6 sono riportati i dati relativi a V3700 cGy, e per i pazienti P2, P4 e P8 i valori risultano inferiori rispetto al riferimento. Nel paziente P1 i valori risultano invariati rispetto al riferimento, mentre per i pazienti P3, P5, P7 i valori sono superiori al valore di riferimento; P6 presenta il maggiore aumento con 36,10% rispetto al 23,50% del valore di riferimento.

Paziente	Piano originale (%)	Piano somma elaborato (%)	Variazione (%)	Scarto relativo (%)
P1	17,80	18,10	101,69	+1,69
P2	23,50	19,80	84,26	-15,74
P3	19,70	23,80	120,81	+20,81
P4	22,30	17,90	80,27	-19,73
P5	19,30	26,60	137,82	+37,82
P6	18,10	30,00	165,75	+65,75
P7	22,30	22,90	102,69	+2,69
P8	14,00	11,70	83,57	-16,43

Tabella 7. V4600 della parete rettale; confronto tra il piano originale e il piano somma.

Nella Tabella 7 ci sono i valori che fanno riferimento a V4600, e sempre per P2, P4 e P8 i valori risultano inferiori rispetto al valore del piano originale, mentre per gli altri risultano superiori. In P1 e in P7 la variazione non risulta marcata, con uno scarto relativo di +1,69 e + 2,69. P6 invece mostra il

maggiore aumento, dal 18,10% del valore di riferimento a 30,00% con uno scarto relativo di +65,75.

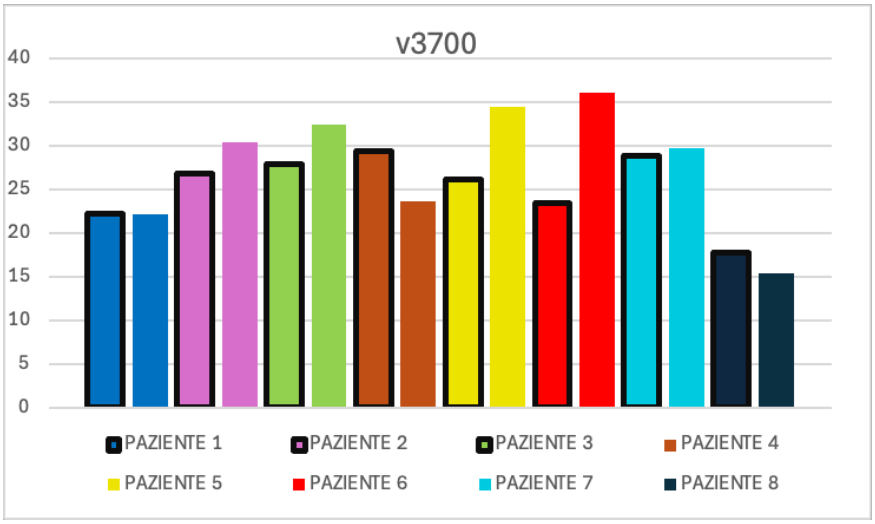


Grafico 14.

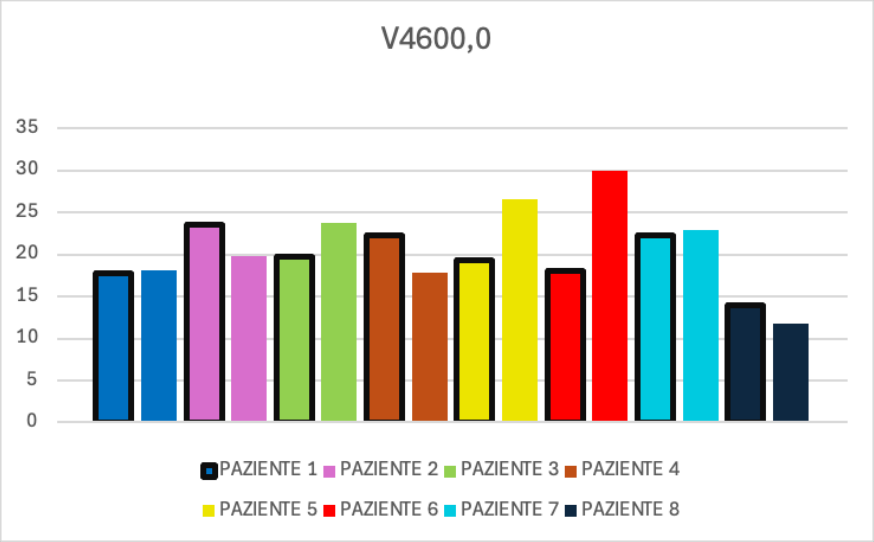


Grafico 15.

I grafici 14 e 15, relativi a V3700 cGy e V4600 cGy, consentono di visualizzare in maniera immediata il confronto tra i valori del piano originale e quelli ottenuti dal piano somma. Nell'insieme, si rilevano variazioni sia in diminuzione che in aumento rispetto al piano originale, dimostrando che le variazioni volumetriche del retto possono comportare differenze nella distribuzione cumulativa della dose al retto. Tuttavia, queste variazioni

devono essere confrontate con i limiti di dose previsti per i trattamenti con 20 frazioni, pari a V37 ≤ 50% e V46 ≤ 30%.

Esaminando il grafico 14, in tutti i pazienti il piano somma risulta inferiore al limite del 50%, anche nei casi in cui risulta superiore al piano originale. Anche nel paziente P6 che ha il valore più elevato, pari al 36,10%, rimane comunque al di sotto del limite previsto, a dimostrazione del fatto che ad una variazione del piano somma rispetto al piano originale non corrisponde necessariamente un superamento dei limiti di dose previsti per il trattamento. Lo stesso vale per il grafico 15, dove sono sempre presenti differenze tra i valori del piano somma finale e quello previsionale, ma rimangono tutti all'interno del limite di dose stabilito per V46, cioè al di sotto del 30%. Anche in questo caso il paziente P6 ha il valore più elevato, pari al 30%, raggiungendo quindi il limite di dose, ma senza superarlo. Di conseguenza, anche se presente una variazione del piano somma finale rispetto a quello di previsione, questa analisi conferma la sicurezza del trattamento radioterapico, poiché una variabilità volumetrica compresa tra il 7% e il 22% (coefficiente di variazione) non ha comportato una variazione significativa dei DVH e un superamento dei limiti di dose considerati.

2.3.3.2 Piano somma per i pazienti trattati con 28 frazioni

I parametri considerati per i pazienti che hanno effettuato il trattamento con le 28 sedute sono V5000 cGy, V6000 cGy, V6500 cGy e V7000 cGy (cioè V50, V60, V65 e V70 Gy).

Parametro	P9 Piano originale (%)	P9 Piano somma (%)	P9 Scarto relativo (%)	P10 Piano originale (%)	P10 Piano somma (%)	P10 Scarto relativo (%)
V5000 (%)	31,1	31,2	+0,32	38,6	43,8	+13,47
V6000 (%)	20,4	20,2	-0,98	27,4	34,5	+25,91
V6500 (%)	14,7	14,4	-2,04	20,7	28,8	+39,13
V7000 (%)	0,0	0,1	n.c.	0,0	4,1	n.c.

Tabella 8. Valori ricavati del piano somma per i pazienti con 28 frazioni.

I valori ottenuti per i pazienti P9 e P10 sono stati confrontati con i limiti di dose previsti per il trattamento del carcinoma prostatico con 28 sedute, pari a V50 ≤ 50%, V60 ≤ 35%, V65 ≤ 25% e V70 ≤ 15%.

Nel paziente P9 i risultati del piano somma risultano simili a quelli del piano originale, e osservando lo scarto relativo, per V50 il dato è quasi sovrapponibile a quello del piano originale, mentre per V60 e V65 lo scarto relativo indica un lieve miglioramento nel piano somma finale e per V70 il valore rimane trascurabile (0,1%). Tutti i parametri, quindi, risultano inferiori ai rispettivi limiti di dose, mostrando una buona stabilità nei DVH e il mantenimento della sicurezza del trattamento.

Nel paziente P10 si osservano variazioni più evidenti. Per questo paziente, è importante sottolineare, che già nel piano originale i valori risultavano relativamente elevati e prossimi ai limiti di dose, lasciando quindi un margine più ridotto rispetto ai limiti di dose. Per V6500 cGy, infatti, si osserva un superamento del limite di dose del 25% (28,8%), mentre, nei restanti, i valori del piano somma si avvicinano molto ai limiti di dose previsti. Dal punto di vista della sicurezza del trattamento, per il paziente P10, si osserva complessivamente un buon controllo, con il rispetto dei vincoli di dose nella quasi totalità dei parametri analizzati. Il superamento del parametro V65, però, conferma l'importanza della preparazione del paziente e del controllo quotidiano tramite IGRT.

3. CONCLUSIONI

Il presente studio ha l'obiettivo di valutare le variazioni volumetriche giornaliere del retto nei pazienti sottoposti a radioterapia per carcinoma prostatico e di analizzare il possibile impatto di tali variazioni sulla dose ricevuta dall'organo durante il trattamento.

I risultati evidenziano che il retto è un organo che presenta una variabilità inter-frazione ed il suo volume può modificarsi tra una seduta e l'altra in base al diverso grado di riempimento, alla presenza di aria o materiale fecale o alle condizioni anatomiche presenti al momento del trattamento. Nei pazienti che hanno effettuato il trattamento con 20 frazioni, si osserva un coefficiente di variazione del volume rettale compreso tra il 7% e il 22%: durante il trattamento, quindi, il volume rettale dei pazienti analizzati si discosta in misura variabile da quello osservato nella TC di centraggio e utilizzato per la pianificazione.

Dopo aver estrapolato da ogni CBCT i rispettivi DVH, e averli confrontati con i volumi rettali, si evince che le modifiche inter-frazione di tali volumi non determinano una variazione proporzionale della dose ricevuta al retto. Nei pazienti studiati, anche se i volumi rettali oscillano in modo evidente, nella maggior parte dei casi i parametri dei DVH restano vicini a quelli del piano originale e questo dimostra che la sola valutazione dei volumi rettali non è sufficiente per prevedere la dose ricevuta al retto.

L'analisi del piano somma permette di valutare l'effetto cumulativo delle variazioni osservate nel corso del trattamento. Nei pazienti trattati con 20 frazioni, i parametri V37 e V46, anche se in alcuni casi peggiorano rispetto al piano originale, rimangono comunque entro i limiti di dose stabiliti, dimostrando che, pur in presenza di un volume rettale diverso da quello di pianificazione, il trattamento radioterapico si svolge in una condizione di

sicurezza e che l'impatto della dose dipende anche dalle modalità con cui il retto si modifica nella sua conformazione.

Nei pazienti trattati con 28 frazioni, il paziente P9 mantiene parametri sovrapponibili a quelli pianificati, mentre nel paziente P10, il cui piano originale era già prossimo ai vincoli, l'aumento costante del volume rettale determina un incremento dei parametri dosimetrici, con il superamento del vincolo V65 Gy (28,8% contro un limite del 25%).

Per concludere, i risultati ottenuti nel campione analizzato mostrano che le variazioni del volume rettale osservate durante il trattamento non determinano, nella quasi totalità dei casi, un superamento dei limiti di dose. Dal punto di vista pratico, risultano fondamentali la preparazione del paziente e il suo controllo tramite CBCT giornaliere, che consentono di distinguere le normali oscillazioni inter-frazione dalle situazioni che potrebbero richiedere una maggiore attenzione.

Nel complesso, questo studio permette di affermare che la combinazione tra preparazione del paziente, corretta riproduzione del set-up e controllo quotidiano con tecnica IGRT permette di somministrare il trattamento del carcinoma prostatico con sicurezza e, seppure si svolga su un numero limitato di pazienti, fornisce indicazioni utili per futuri approfondimenti e ulteriori valutazioni.

BIBLIOGRAFIA

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209-249.
2. AIOM – Associazione Italiana di Oncologia Medica. Linee guida Carcinoma della prostata. Edizione 2024. Sistema Nazionale Linee Guida – Istituto Superiore di Sanità. Disponibile su: www.iss.it
3. Fondazione AIRC per la ricerca sul cancro. Tumore della prostata. Disponibile su: www.airc.it/cancro/informazioni-tumori/guida-ai-tumori/tumore-della-prostata
4. Cornford P, van den Bergh RCN, Briers E, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on Prostate Cancer – 2024 Update. Part I: Screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. Eur Urol. 2024;86(2):148-163.
5. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason grading of prostatic carcinoma. Am J Surg Pathol. 2016;40(2):244-252.
6. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, et al. Fifteen-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for prostate cancer. N Engl J Med. 2023;388(17):1547-1558.
7. Roach M 3rd, Hanks G, Thames H Jr, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006;65(4):965-974.
8. Dasu A, Toma-Dasu I. Prostate alpha/beta revisited – an analysis of clinical results from 14 000 patients. Acta Oncol. 2012;51(8):963-974.

9. Catton CN, Lukka H, Gu CS, et al. Randomized trial of a hypofractionated radiation regimen for the treatment of localized prostate cancer. J Clin Oncol. 2017;35(17):1884-1890.

10. Dearnaley D, Syndikus I, Mossop H, et al. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. Lancet Oncol. 2016;17(8):1047-1060.

11. Incrocci L, Wortel RC, Alemayehu WG, et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with localised prostate cancer (HYPRO): final efficacy results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2016;17(8):1061-1069.

12. Aluwini S, Pos F, Schimmel E, et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with prostate cancer (HYPRO): late toxicity results from a randomised, non-inferiority, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2016;17(4):464-474.

13. Lee WR, Dignam JJ, Amin MB, et al. Randomized phase III noninferiority study comparing two radiotherapy fractionation schedules in patients with low-risk prostate cancer. J Clin Oncol. 2016;34(20):2325-2332.

14. Morgan SC, Hoffman K, Loblaw DA, et al. Hypofractionated radiation therapy for localized prostate cancer: an ASTRO, ASCO, and AUA evidence-based guideline. J Clin Oncol. 2018;36(34):3411-3430.

15. Widmark A, Gunnlaugsson A, Beckman L, et al. Ultra-hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the HYPO-RT-PC randomised, non-inferiority, phase 3 trial. Lancet. 2019;394(10196):385-395.

16. van As N, Griffin C, Tree A, et al. Phase 3 trial of stereotactic body radiotherapy in localized prostate cancer (PACE-B). N Engl J Med. 2024;391(15):1413-1425.

17. van Herk M, Remeijer P, Rasch C, Lebesque JV. The probability of correct target dosage: dose-population histograms for deriving treatment margins in radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000;47(4):1121-1135.

18. Smeenk RJ, Teh BS, Butler EB, van Lin EN, Kaanders JH. Is there a role for endorectal balloons in prostate radiotherapy? A systematic review. Radiother Oncol. 2010;95(3):277-282.

19. Mariados N, Sylvester J, Shah D, et al. Hydrogel spacer prospective multicenter randomized controlled pivotal trial: dosimetric and clinical effects of perirectal spacer application in men undergoing prostate image guided intensity modulated radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2015;92(5):971-977.

20. Michalski JM, Gay H, Jackson A, Tucker SL, Deasy JO. Radiation dose-volume effects in radiation-induced rectal injury. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010;76(3 Suppl):S123-S129.

21. International Commission on Radiation Units and Measurements. ICRU Report 83: Prescribing, recording, and reporting photon-beam intensity-modulated radiation therapy (IMRT). J ICRU. 2010;10(1).

22. de Crevoisier R, Tucker SL, Dong L, et al. Increased risk of biochemical and local failure in patients with distended rectum on the planning CT for prostate cancer radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005;62(4):965-973.

23. Hatton JA, Greer PB, Tang C, et al. Does the planning dose-volume histogram represent treatment doses in image-guided prostate radiation

therapy? Assessment with cone-beam computerised tomography scans. Radiother Oncol. 2011;98(2):162-168.

RINGRAZIAMENTI

Desidero innanzitutto rivolgere un sincero ringraziamento alla Prof.ssa Cucciarelli, per la disponibilità e la guida che mi ha offerto durante la realizzazione di questo lavoro di tesi. Un ringraziamento va anche al Prof. Valenti, correlatore di questa tesi, per la disponibilità e il contributo fornito nello sviluppo di questo elaborato.

Ringrazio la SOD di Radioterapia dell'Azienda Ospedaliero Universitaria delle Marche e la SOD di Fisica Sanitaria, per la disponibilità, l'accoglienza e il supporto nella raccolta dati.

Ringrazio inoltre tutto il Corso di Laurea che, nel corso di questi anni, hanno contribuito alla mia formazione accademica e professionale, permettendomi di acquisire conoscenze, competenze ed esperienze che porterò con me nel mio futuro lavorativo.

Un ringraziamento speciale va alla mia famiglia, che mi ha sostenuto con affetto, pazienza e comprensione durante tutto il mio percorso universitario.

Grazie al mio ragazzo, per essermi stato accanto e per aver condiviso con me le difficoltà e le soddisfazioni di questi anni e per avermi incoraggiato anche nei momenti in cui arrivare a questo traguardo sembrava più difficile.

Ringrazio di cuore i miei amici, per aver alleggerito le giornate più impegnative, per l'affetto, la vicinanza e per tutti i momenti condivisi anche al di fuori dell'università e ringrazio i miei compagni di corso per aver affrontato insieme questo percorso rendendolo più leggero e significativo e mi ha permesso di creare legami che spero possano continuare anche al di fuori dell'ambiente universitario.