



UNIVERSITA' POLITECNICA DELLE MARCHE
Facolta' di Medicina e Chirurgia

Corso di Laurea in:
TECNICHE DI RADIOLOGIA MEDICA,
PER IMMAGINI E RADIOTERAPIA

Tesi di Laurea:

**Standardizzazione dei protocolli di ottimizzazione
nella pianificazione dei trattamenti radioterapici
della prostata**

**Standardization of optimization protocols in the
planning of prostate radiotherapy treatments**

Candidato:
Simone Quercetti

Relatore:
Prof. Marco Valenti

Correlatore:
Prof. Luca Reversi

Anno Accademico 2024-2025

RIASSUNTO

Il tumore alla prostata è il cancro più diagnosticato tra gli uomini in più della metà dei paesi del mondo e viene continuamente trattato attraverso la radioterapia. L'evoluzione delle tecnologie di trattamento sempre più all'avanguardia, ha consentito di erogare la terapia in modo da garantire una corretta copertura del target e allo stesso tempo un maggior risparmio degli organi a rischio.

Questo lavoro di tesi si pone l'obiettivo di definire, sulla base di un'analisi retrospettiva di trattamenti già erogati, un protocollo di ottimizzazione standardizzato per ridurre la dose agli organi a rischio a parità di copertura del target da irradiare. Lo sviluppo di un protocollo di ottimizzazione standardizzato garantisce una maggiore uniformità dei trattamenti, indipendentemente dal pianificatore. L'ottimizzazione è stata eseguita attraverso un *inverse planning* su trattamenti del tumore alla prostata erogati con tecnica VMAT (Volumetric Modulated Arc Therapy).

Il primo capitolo spiega i principi teorici sui quali si è basato il lavoro; dopo una panoramica sulle caratteristiche generali del tumore alla prostata, vengono approfonditi vari concetti di radioterapia, in particolare tutto quello che interessa la fase di pianificazione.

Nel secondo capitolo è presente l'analisi del protocollo utilizzato presso la S.O.D. di Radioterapia dell'Azienda Ospedaliero Universitaria delle Marche e la descrizione del Treatment Planning System (TPS) utilizzato, ossia Eclipse, ovvero il software di pianificazione utilizzato durante il lavoro. La seconda parte del capitolo descrive tutte le fasi eseguite dello studio, dall'esportazione dei dati alla loro analisi, per poi illustrare com'è stato costruito e applicato il nuovo protocollo.

Il terzo capitolo mostra i risultati ottenuti, attraverso il confronto dei parametri dosimetrici dei piani realizzati con il protocollo standard e quelli ottenuti applicando il protocollo ottimizzato.

Nell'ultimo capitolo vengono interpretati i risultati ottenuti grazie all'analisi dei grafici e delle tabelle, traendo delle conclusioni sul lavoro.

1. INTRODUZIONE	1
1.1. Caratteristiche del tumore alla prostata	1
1.1.1. Epidemiologia e classificazione	1
1.1.2. Fattori di rischio e screening	3
1.1.3. Trattamenti	6
1.2. Acceleratore lineare	8
1.2.1. Componenti	8
1.2.2. Bunker e sala comando	12
1.3. Concetti di radioterapia	13
1.3.1. Le fasi di un trattamento radioterapico	13
1.3.2. Volumi radioterapici	15
1.4. Tecniche di trattamento	16
1.4.1. 3D-CRT e IMRT	16
1.4.2. VMAT	17
1.5. Fase di pianificazione	20
1.5.1. Forward e inverse planning	20
1.6. Tipi di frazionamento	23
2. MATERIALI E METODI	25
2.1. Selezione pazienti	25
2.2. Protocollo di riferimento	26
2.3. Eclipse	28
2.4. Esportazione dei dati dal TPS	29
2.5. Creazione ed applicazione del nuovo protocollo	34
3. RISULTATI	45
3.1. Confronto tra il nuovo protocollo e quello di riferimento	45
4. DISCUSSIONE E CONCLUSIONI	62
5. BIBLIOGRAFIA	65

INTRODUZIONE

1.1. Caratteristiche del tumore alla prostata

1.1.1. Epidemiologia e classificazione

Il tumore alla prostata (PCa) è il cancro più diagnosticato tra gli uomini in più della metà dei paesi del mondo, con una stima di 1,4 milioni di nuovi casi nel 2020. Come mostrato dalla Figura 1, i tassi di incidenza standardizzati per età più elevati si riscontrano nell'Europa settentrionale e occidentale, nei Caraibi, in Australia/Nuova Zelanda, in America settentrionale e meridionale e nell'Africa meridionale.

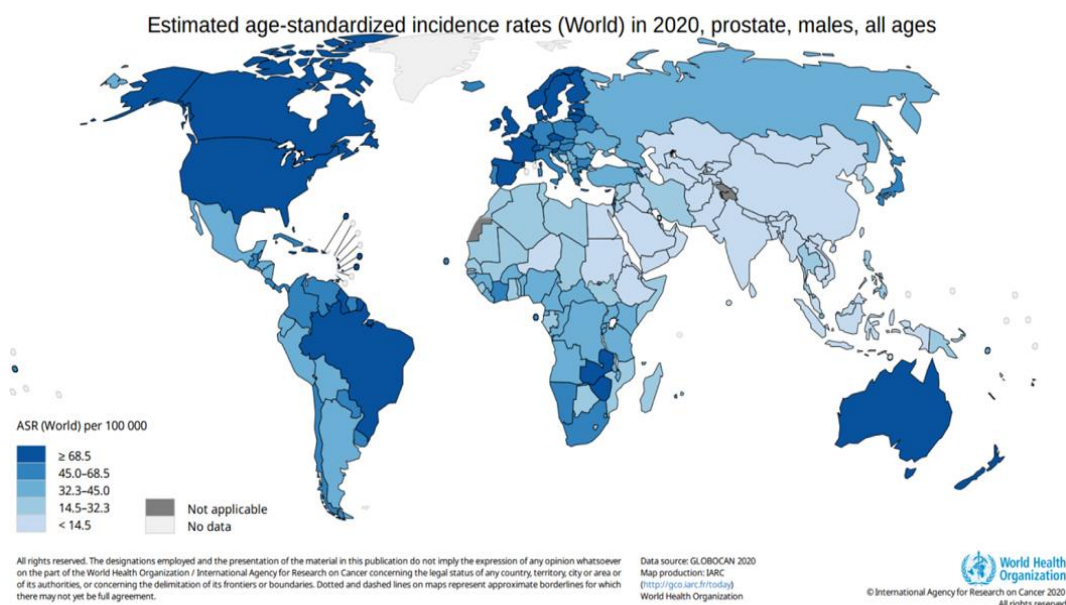


Figura 1- Incidenza stimata del cancro alla prostata standardizzata per età (mondo). ASR = tasso di incidenza standardizzato per età

Il PCa è la principale causa di morte per cancro tra gli uomini in un quarto dei paesi del mondo (48 su 185 paesi), con una stima di 375.000 decessi nel 2020. La Figura 2 mostra i tassi di mortalità standardizzati per età, dove i più elevati si osservano nei Caraibi (Barbados, Giamaica e Haiti), in alcune parti del Sud America e nell'Africa subsahariana.

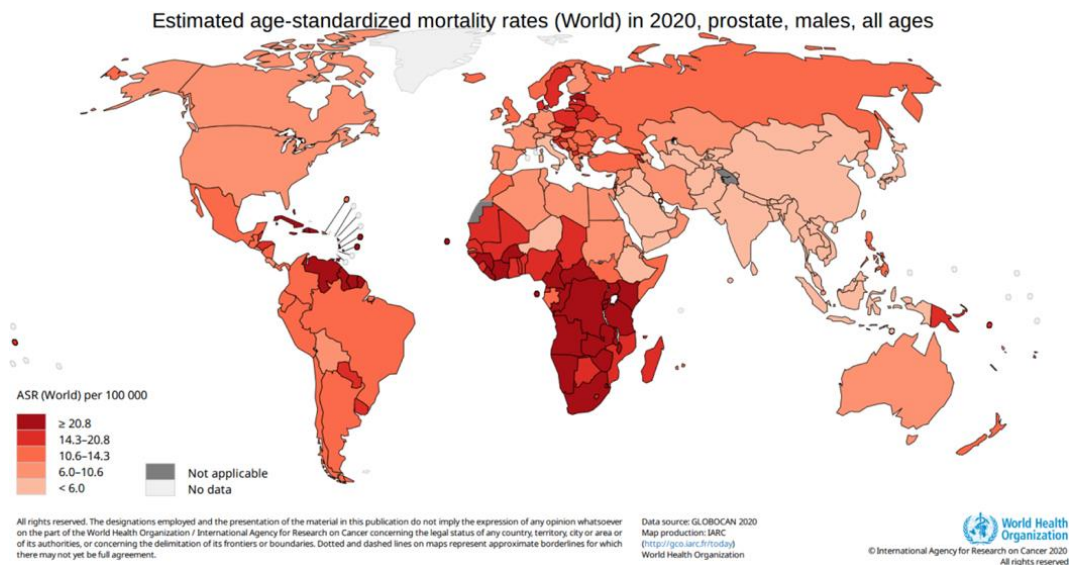


Figura 2- Tasso di mortalità stimato del cancro alla prostata standardizzato per età (mondo). ASR = tasso di incidenza standardizzato per età

Le differenze globali nell'incidenza e nella mortalità del PCa possono essere attribuite a differenze nello screening, nell'imaging, nell'accesso alle cure e nelle infrastrutture sanitarie. (1)

La classificazione del tumore alla prostata viene valutata, come in tutte le altre patologie neoplastiche, mediante i 3 parametri del sistema Tumor Nodes Metastasis (TNM), un sistema universale utilizzato per la classificazione dei tumori. La Tabella 1 mostra le varie categorie e sottocategorie:

- Categoria T: indica l'estensione locale del tumore; in particolare distingue la neoplasia organo-confinata (quando il tumore non supera la capsula prostatica), la malattia extracapsulare e le forme in grado di infiltrare organi adiacenti.
- Categoria N: definisce l'eventuale presenza di infiltrazione dei linfonodi regionali.
- Categoria M: indica la presenza o meno di metastasi a distanza. (2)

T	Tumore primitivo
T1	Tumore clinicamente non apprezzabile
T1a	Riscontro incidentale (<5%) dopo intervento disostruttivo
T1b	Riscontro incidentale (>5%) dopo intervento disostruttivo
T1c	Tumore diagnosticato mediante biopsia prostatica
T2	Tumore limitato alla prostata
T2a	Tumore che interessa la metà o meno di un lobo
T2b	Tumore che interessa più della metà di un lobo
T2c	Tumore che interessa entrambi i lobi (bilaterale)
T3	Tumore esteso al di fuori della prostata (extracapsulare)
T3a	Tumore con estensione extraprostata (unilaterale o bilaterale)
T3b	Tumore che invade una o entrambe le vescichette seminali
T4	Tumore fisso o infiltrante organi vicini
N	Linfonodi regionali
N0	Assenza di infiltrazione dei linfonodi regionali
N1	Presenza di infiltrazione dei linfonodi regionali
M	Metastasi a distanza
M0	Non metastasi a distanza
M1	Presenza di metastasi a distanza
M1a	Metastasi in linfonodi non regionali
M1b	Metastasi ossee
M1c	Metastasi in altre sedi

Tabella 1- Sistema internazionale TNM

1.1.2. Fattori di rischio e screening

Grazie a numerosi studi, nel tempo sono stati individuati dei fattori di rischio che aumentano la probabilità di insorgenza di questo tumore:

- Il primo fattore da considerare è l'età; il tasso di incidenza del cancro alla prostata aumenta drasticamente dopo i 55 anni. Negli Stati Uniti il

rischio di sviluppare un cancro alla prostata aumenta rapidamente con l'età, dallo 0,2% prima dei 50 anni al 6,5% negli uomini di età compresa tra 70 e 79 anni (Tabella 2). (3)

Dalla nascita ai 49 anni	0,2% (1 su 461)
50-59	1,8% (1 su 56)
60-69	5,3% (1 su 19)
70-79	6,5% (1 su 15)
80-89	4,0% (1 su 25)
Rischio per tutta la vita	12,8% (1 su 8)

Tabella 2- Incidenza per età

- L'anamnesi familiare di PCa è un fattore di rischio ben noto; il rischio di PCa è influenzato dal numero di parenti affetti, dal grado di parentela (primo grado o secondo grado), dall'età del familiare alla diagnosi e dall'età al decesso. Il rischio di ammalarsi aumenta dalle due alle tre volte se il padre o il fratello hanno subito una diagnosi di carcinoma prostatico. Gli uomini con un padre o un fratello deceduti per cancro alla prostata hanno un rischio doppio di morte rispetto agli uomini senza una storia familiare. (4)
- Esistono differenze notevoli nell'incidenza e nella mortalità del PCa tra le diverse etnie (Tabella 3). Ad esempio, negli Stati Uniti si riscontra una differenza tripla nei tassi di incidenza tra i gruppi razziali/etnici, con la più alta incidenza osservata tra gli uomini di colore. Inoltre, i decessi sono 2,4 volte maggiori tra gli uomini di colore rispetto ai bianchi. I tassi di incidenza e mortalità risultano inferiori tra gli asiatici/isolani del Pacifico, i nativi americani/dell'Alaska e gli uomini ispanici rispetto agli uomini bianchi non ispanici. La discrepanza di questi valori è causata da diversi fattori: deprivazione sociale, cultura e dieta, possono

influenzare la biologia e il rischio di malattia, la risposta al trattamento e il rischio di esiti sfavorevoli. Negli Stati Uniti la popolazione afroamericana è generalmente correlata a una maggiore probabilità di essere socioeconomicamente svantaggiata. Questo può portare ad esposizioni ambientali e ad un ridotto accesso a un'assistenza sanitaria di qualità, elementi che aumentano il rischio di sviluppare alcune malattie, tra cui il PCa. (5)

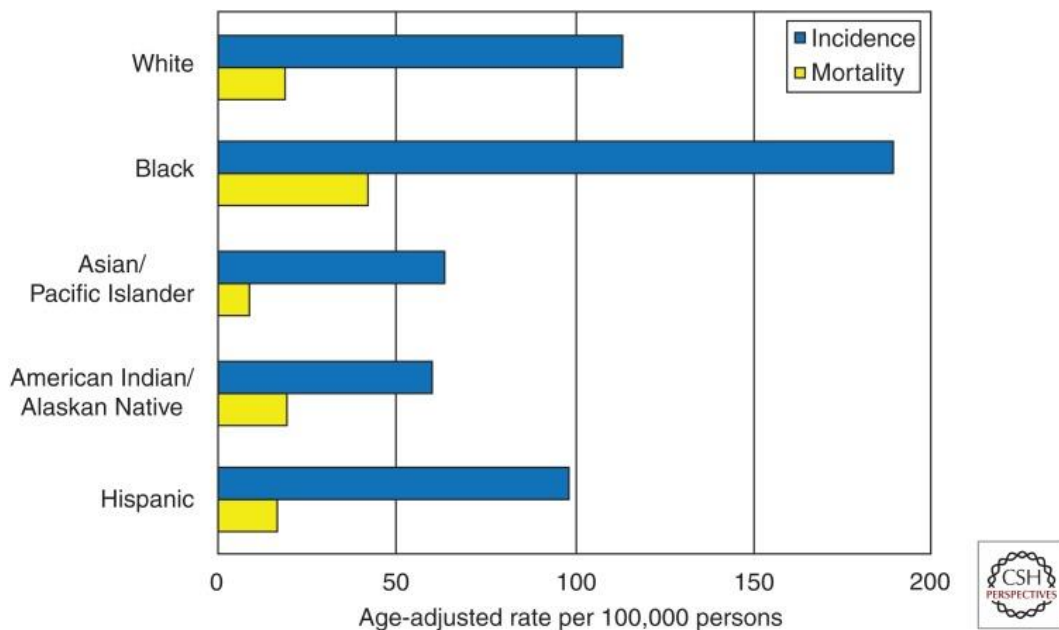


Tabella 3- Incidenza e tassi di mortalità per cancro alla prostata (ogni 100.000) per etnia negli Stati Uniti

Lo screening per il PCa si basa sull'esplorazione digitorettale (DRE) e sul test del PSA; è consigliato avviare la discussione medico-paziente sui rischi e benefici dello screening con PSA e DRE a partire dai 45 anni per i soggetti a rischio intermedio e dai 40 anni per i soggetti a rischio elevato. Un individuo rientra nelle categorie a rischio sulla base della storia familiare e personale, dell'esposizione ad agenti ambientali tossici ed dell'etnia afroamericana.

La DRE consiste nell'inserimento di un dito guantato nel retto del paziente da parte dell'urologo, al fine di valutare le dimensioni della prostata ed eventuali anomalie.

Il test dell'antigene prostatico specifico (PSA) rappresenta la chiave di volta per lo screening del carcinoma prostatico; il PSA è una glicoproteina secreta dalle cellule epiteliali della prostata, presente nello sperma e nel flusso sanguigno. Il test consiste nel prelevare campioni di sangue e analizzare il livello di PSA presente:

- Valori inferiori ai 4 ng/mL indicano una condizione normale.
- Valori compresi tra 4 ng/mL e 10 ng/mL indicano una probabilità su quattro di avere un cancro alla prostata.
- Valori superiori a 10 ng/mL, rappresentano la possibilità di avere un cancro alla prostata superiore al 50%.

E' importante sottolineare che questi sono valori generali, poichè svariati fattori possono influenzare il valore del PSA, tra cui età, etnia, utilizzo di farmaci, prostatite ed eiaculazioni recenti.

Il PSA è specifico della ghiandola prostatica e non specifico del PCa, quindi un valore alto non rappresenta necessariamente la presenza di un cancro, ma può indicare delle patologie benigne come l'iperplasia prostatica benigna (IPB) o la prostatite. (6)

1.1.3. Trattamenti

Grazie all'evoluzione tecnologica e alle nuove strumentazioni disponibili, il PCa può essere trattato con varie opzioni terapeutiche, a seconda della categoria di rischio in cui rientra la malattia:

- La terapia di deprivazione androgenica (ADT) è tipicamente utilizzata nella malattia avanzata, in particolare in presenza di metastasi, al fine

di rallentare la progressione tumorale e alleviare i sintomi. L'obiettivo è raggiungere il massimo blocco androgenico (MAB) con livelli di testosterone azzerati. La MAB può essere raggiunta tramite castrazione medica, la quale consiste nell'utilizzo di farmaci che bloccano la sintesi di testosterone o bloccano il recettore degli androgeni (AR). Tra i farmaci in grado di inibire la sintesi del testosterone rientrano gli agonisti e gli antagonisti dell'ormone di rilascio dell'ormone luteinizzante (LHRH). Gli agenti che bloccano l'AR possono essere steroidei (ciproterone acetato) o non steroidei (flutamide, bicalutamide ed enzalutamide).

- Le terapie ablative consistono nell'utilizzo di energia in modalità minimamente invasiva per distruggere i focolai cancerosi, riducendo al minimo il danno alle strutture adiacenti. Questo trattamento è indicato nei pazienti a basso rischio. Un esempio di trattamento ablativo è la crioterapia.
- La radioterapia ha assunto un ruolo importante nel trattamento del tumore alla prostata in quei casi di malattia localmente avanzata di alto grado; la possibilità di utilizzare fasci esterni ad alta energia, consente la somministrazione di dosi elevate nel volume bersaglio e il risparmio degli organi adiacenti.
- La brachiterapia prevede l'impianto permanente di radioisotopi β -emittenti, usualmente Iodio-125 e Palladio-103, sigillati in capsule di titanio, opportunamente impiantanti, per via perineale, in anestesia generale o spinale, nel contesto del volume prostatico predeterminato con TC stereoscopica e posizionati sotto guida ecografia e fluoroscopica.
- La prostatectomia radicale (PR) è la rimozione chirurgica della prostata, delle ampolle deferenziali e delle vescicole seminali, insieme

ad una porzione di tessuto circostante sufficiente per ottenere margini chirurgici negativi. Questa procedura ha l'obiettivo di eradicare la patologia e, quando possibile, preservare la continenza e la funzionalità erettile. (7)

1.2. Acceleratore lineare

Con "acceleratore lineare" si intende il percorso che le particelle cariche effettuano per guadagnare energia attraverso dei campi magnetici alternati.

Il primo acceleratore lineare fu installato nel 1948 a Chicago e, grazie all'evoluzione tecnologica, questi dispositivi sono progrediti permettendo una maggiore affidabilità nella somministrazione della terapia. Questa apparecchiatura permette l'irradiazione dei target tumorali secondo le modalità pianificate.

1.2.1. Componenti

L'acceleratore lineare (LINAC) è contenuto in un bunker creato per schermare le radiazioni e quindi garantire la sicurezza degli individui che si trovano nell'ambiente circostante. La Figura 3 mostra le parti che lo compongono:

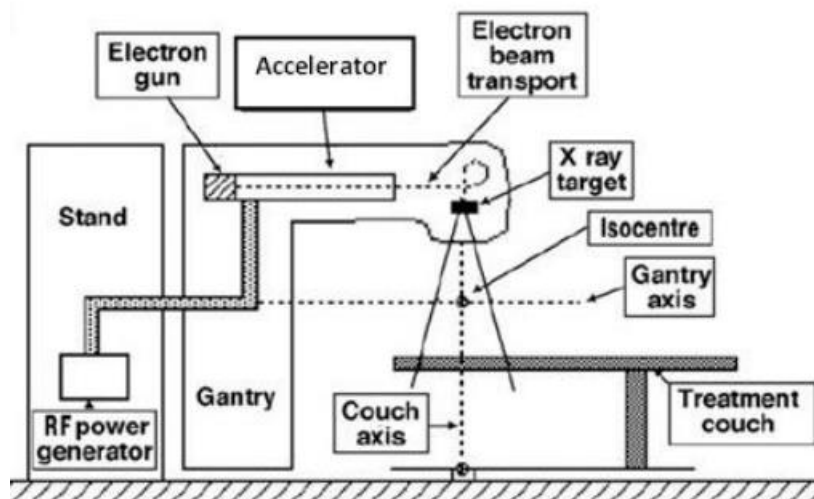


Figura 3- Acceleratore lineare

- Il modulatore è la componente che contiene i circuiti elettrici per fornire energia al LINAC. Esso è formato da un trasformatore che ha la funzione di innalzare la tensione della corrente in entrata dalla rete elettrica, per poi convertirla in corrente continua mediante un circuito di raddrizzamento a diodi. Il modulatore produce così impulsi ad alta frequenza che vengono trasmessi contemporaneamente al magnetron e all'electron gun.
- L'electron gun è costituito da un catodo di tungsteno che, per effetto termoionico, emette gli elettroni nella sezione acceleratrice. L'emissione degli elettroni è resa possibile dalla presenza del catodo e di un anodo perforato: grazie alla differenza di potenziale tra i due, gli elettroni generati dal catodo sono attratti dall'anodo, oltrepassandolo in quanto perforato, per poi essere convogliati nella sezione acceleratrice.
- Il magnetron e il klystron sono due dispositivi (tubi a vuoto) che, attraverso l'accelerazione e il frenamento degli elettroni immersi in campi elettrici e magnetici, cedono energia producendo microonde. I due hanno lo stesso scopo ma differiscono nel funzionamento; il magnetron è un generatore di radiofrequenze, mentre il klystron è un amplificatore di onde. In entrambi i casi, le microonde prodotte sono convogliate nella guida d'onda, una struttura che le trasporta alla sezione acceleratrice.
- La sezione acceleratrice è la componente nella quale avviene l'accelerazione degli elettroni prodotti dal gun, mediante le microonde generate dal magnetron, o dal klystron. Sulla sezione acceleratrice sono presenti 2 tipi di bobine: le *focus coils* e le *steering coils*. Le prime si trovano lungo tutta la sezione e generano dei campi magnetici con lo scopo di compattare il fascio elettronico; le seconde sono

posizionate nella parte iniziale e finale della sezione e generano dei campi magnetici per regolare la traiettoria del fascio.

- Il bending è una struttura posta al termine della sezione acceleratrice e devia gli elettroni precedentemente accelerati grazie ad un sistema di elettromagneti, consentendo loro di seguire un percorso perpendicolare alla superficie del lettino, essendo la sezione acceleratrice ortogonale alla direzione del fascio “d’uscita”.

La parte finale è rappresentata dalla testata, una struttura nella quale il fascio viene opportunamente modificato, filtrato e controllato a seconda della modalità d’erogazione stabilita. All’interno della testata sono presenti diverse componenti, come rappresentato dalla Figura 4.

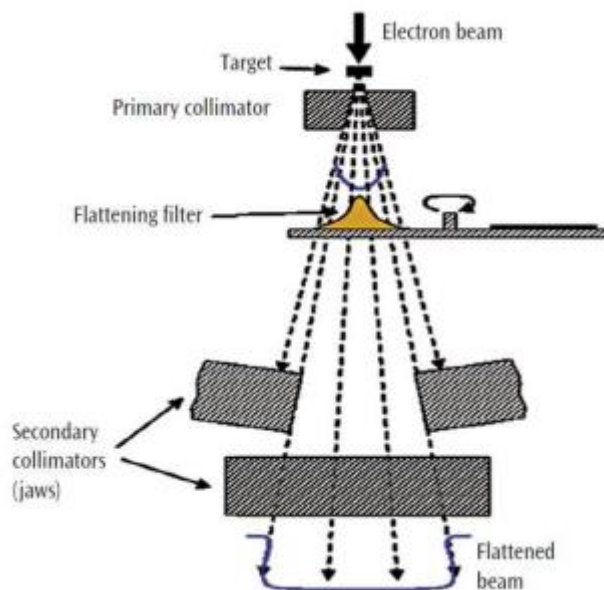


Figura 4- Rappresentazione schematica della testata

- Il target è una lamina di tungsteno colpita dal fascio di elettroni e, per effetto *bremsstrahlung*, produce dei fotoni. Nel caso si vogliono produrre elettroni, il target viene disinserito.

- Il collimatore primario è posto al di sotto del target e ha la funzione di determinare l'ampiezza massima del campo radiante.
- Il flattening filter (FF) è un filtro omogeneizzatore presente nel *carousel*. Quando un fascio di elettroni impatta sul target, si crea una fluenza di fotoni maggiore nella zona centrale rispetto alla parte esterna. Il FF ha la funzione di omogeneizzare il fascio di fotoni, sia in termini di energia che in termini di intensità. Nella Figura 5 sono mostrati i diversi fasci con o senza FF.

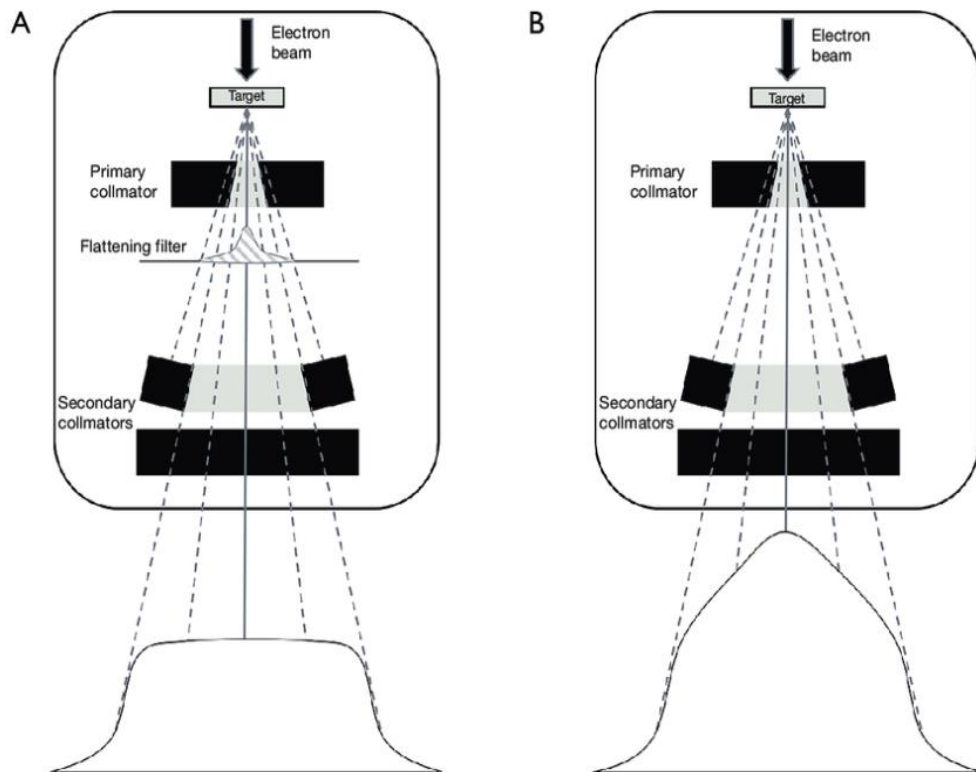


Figura 5- A: fascio con FF - B: fascio senza FF

- Le camere a ionizzazione servono a quantificare il *dose rate*, monitorare che il fascio rimanga costante e che l'asse centrale non si

sposti. Se uno di questi parametri non è rispettato, l'erogazione del fascio si blocca.

- I collimatori secondari sono formati da due coppie di blocchi in tungsteno, posizionati uno al di sopra dell'altro e a 90° l'uno dall'altro.
- Il collimatore terziario, chiamato anche *Multi-Leaf Collimators* (MLC) è costituito da due banchi di lamelle in tungsteno in grado di conformare il fascio di fotoni. Ogni lamella è mobile e autonoma grazie a un motore elettrico dedicato. L'elevato numero di lamelle e le loro dimensioni sottili consentono una migliore conformazione del fascio.
- I filtri dinamici sono inseriti sotto la testata e vanno a modulare l'intensità della radiazione variando la curva delle isodosi. Questi filtri sono dei collimatori che si aprono e chiudono con una determinata velocità, creando un gradiente di intensità di dose.

A questo punto il fascio è stato filtrato, modulato e controllato ed è pronto per essere erogato. (8) (9)

1.2.2. Bunker e sala comando

Il bunker, o sala di trattamento, è una stanza che contiene il Linac ed è costruita in modo tale da impedire la fuoriuscita delle radiazioni emesse dall'acceleratore lineare. Di solito le sale di trattamento sono costruite nel piano del seminterrato per minimizzare i costi dovuti alla realizzazione delle mura esterne, le quali sono costruite con cemento, mattoni e pietra, o altri materiali come il cemento bariato, adatti alla schermatura delle radiazioni.

All'interno del bunker, oltre al Linac, è presente il lettino di trattamento; questo dispositivo permette il posizionamento del paziente ed è costituito da carbonio radiotrasparente che permette di ottenere una bassa attenuazione dei fotoni. Nel lettino di trattamento sono presenti dei fori e degli spazi per l'aggancio dei sistemi di immobilizzazione. Il lettino ha la

capacità di spostarsi in diverse direzioni: laterale, verticale, longitudinale, di rotazione della base in cui è montato il lettino stesso e, negli acceleratori lineari di nuova generazione, anche rollio e beccheggio.

Nel bunker è presente anche un sistema di centratura che consiste in un centratore luminoso nella testata del Linac e 3 laser posizionati sulle pareti del bunker; questi proiettano il raggio lungo i 3 piani del paziente e devono incrociarsi in un punto stabilito, chiamato isocentro del Linac. I laser sono molto importanti per verificare il corretto posizionamento del paziente mediante la verifica dell'allineamento dei punti di repere.

Nella sala comando è presente la "consolle di comando", una struttura che consente di controllare l'acceleratore lineare. La consolle è costituita da un monitor ad alta risoluzione, una tastiera specifica per il trattamento radioterapico, una tastiera standard e una cabina che contiene il computer per il controllo della stessa consolle. Sul monitor è possibile visualizzare tutti i parametri del trattamento e lo stato dell'acceleratore. Tramite la tastiera dedicata, l'operatore può eseguire diversi comandi come attivare o interrompere l'irradiazione, abilitare o disabilitare i movimenti del Linac e interrompere l'energia in caso di emergenza.

1.3. Concetti di radioterapia

L'esecuzione di un trattamento radioterapico non si limita alla sola fase di erogazione, ma da molte parti preliminari dove un gruppo di specialisti collabora per definire un trattamento adeguato e sostenibile. La conoscenza delle diverse fasi e dei volumi radioterapici è fondamentale per capire come viene eseguito un trattamento.

1.3.1. Le fasi di un trattamento radioterapico

La radioterapia è la scelta migliore quando si tratta un PCa in stadio avanzato e consente di erogare alte dosi sul target, risparmiando gli organi adiacenti. Un trattamento radioterapico è formato da 5 fasi:

1. La prima fase è la visita dove il medico radioterapista, dopo aver valutato la storia clinica e le caratteristiche della neoplasia, propone e discute con il paziente il trattamento radioterapico ritenuto più indicato. Il medico illustra benefici, possibili effetti collaterali e indicazioni da seguire, acquisendo successivamente il consenso informato. Nel caso del tumore alla prostata, le indicazioni che il paziente deve seguire sono: evitare cibi che producano gas intestinali, svuotare il retto (eventuale clistere) e bere mezzo litro di acqua 30 minuti prima del trattamento. Queste accortezze consentono di garantire che il target e gli organi adiacenti rimangano nella stessa posizione.
2. Lo step successivo è la TC di simulazione, una fase dove viene eseguita una scansione TC del distretto anatomico in esame. Il paziente è posizionato nel lettino con dei sistemi di immobilizzazione specifici, i quali saranno riutilizzati durante tutto il trattamento per riprodurre lo stesso set. Una volta eseguita la scansione vengono applicati dei tatuaggi puntiformi sulla cute, detti reperi, che sono dei riferimenti iperdensi importanti per riprodurre il posizionamento durante tutto il trattamento.
3. La terza fase è la contornazione, ossia la definizione dei volumi di trattamento e degli organi a rischio sulla base delle immagini ottenute dalla TC di simulazione.
4. Il quarto step è la pianificazione dove fisici e medici elaborano il piano di trattamento. Vengono definiti la forma dei fasci, la geometria, la conformazione e la modulazione della dose con lo scopo di irradiare il target e risparmiare i tessuti sani.
5. L'ultimo passo è l'erogazione del trattamento con fasci esterni. Il paziente viene posizionato rispettando lo stesso set-up della TC di simulazione. Per riprodurre la stessa posizione vengono acquisite delle

immagini 3D, o 2D a seconda dei casi, e confrontate con le immagini ottenute dalla TC di simulazione. Le differenze di posizionamento sono rappresentate dagli *shift*, i quali vengono corretti attraverso il movimento del lettino, applicato dall'operatore nella sala comando. Questo accorgimento consente di correggere possibili errori di set up e di organ motion, garantendo la riproducibilità della posizione durante tutto il trattamento. (8)

1.3.2. Volumi radioterapici

Una fase cruciale per la pianificazione del trattamento è la fase di contornazione. Il medico radioterapista, utilizzando le immagini della TC di simulazione, va a identificare e definire i volumi di interesse. Questa parte è molto importante in quanto vengono definite le aree che devono essere irradiate con un'alta dose e le aree che devono essere evitate o trattate con la minima dose, seguendo i protocolli di ottimizzazione.

La contornazione dei volumi segue le raccomandazioni ICRU 62 (*International Commission on Radiations Units and Measurements Report 62*) e sono:

- Gross tumor volum (GTV): è il volume definito come l'estensione macroscopica della neoplasia, dove si concentra la maggiore densità di cellule tumorali.
- Clinical target volume (CTV): è il volume che definisce l'area di probabile infiltrazione microscopica del tumore. Definire il CTV richiede una valutazione clinica dell'estensione della malattia e dell'anatomia circostante.
- Planning target volume (PTV): questo volume è stato creato aggiungendo dei margini al CTV, per garantire che gli venga erogata la dose prescritta nonostante i possibili spostamenti causati da vari fattori. Gli errori di *organ motion* e di *set up* sono quelle variabili che rendono

necessario la presenza del PTV; i primi sono dovuti a movimenti naturali degli organi adiacenti, mentre i secondi sono causati da imprecisioni durante il posizionamento del paziente.

- **Organi a rischio (OAR):** sono tutti quelle strutture che devono essere preservate durante un trattamento radioterapico. Per fare ciò, durante la pianificazione, si rispettano i limiti di dose del protocollo di ottimizzazione utilizzato. Ogni organo presenta una sensibilità diversa alle radiazioni e perciò è importante rispettare i limiti di dose. Gli organi a rischio si suddividono in serie o in parallelo: i primi sono formati da unità funzionali disposte a catena, perciò il danneggiamento di una ha conseguenze su tutto l'organo. I secondi sono formati da unità funzionali che agiscono in maniera indipendente, pertanto il danneggiamento dell'organo è causato dall'inattivazione di molte unità. Per preservare gli organi in serie bisogna fare attenzione alla dose massima per un determinato volume, mentre per gli organi in parallelo è la dose media quella sulla quale bisogna concentrarsi. (8)

1.4. Tecniche di trattamento

I progressi tecnologici fatti in radioterapia hanno permesso lo sviluppo di nuove tecniche di trattamento sempre più sofisticate.

Alla fine degli anni 90' è stata introdotta la tecnica di radioterapia conformazionale tridimensionale (3D-CRT), in sostituzione della radioterapia bidimensionale. Nel decennio successivo la 3D-CRT è stata progressivamente sostituita dalle tecniche modulate come la radioterapia ad intensità modulata (IMRT) prima, e la terapia volumetrica ad arco modulato (VMAT) successivamente.

1.4.1. 3D-CRT e IMRT

La tecnica 3D-CRT utilizza sofisticati sistemi computerizzati per erogare le dosi stabilite ai target identificati con la TC di simulazione. Il trattamento si realizza con più campi di irradiazione da diverse angolazioni del gantry; il

fascio è conformato grazie alla presenza del collimatore multilamellare che, con una precisa disposizione delle lamelle, consente l'erogazione della dose nel target e la tutela dei tessuti sani. Attualmente la 3D-CRT è poco utilizzata, in quanto presenta dei limiti rispetto alle nuove tecniche modulate.

La IMRT permette di generare distribuzioni di dose fortemente conformate al target, con il vantaggio di poter modulare l'intensità della radiazione. Quest'ultima caratteristica rende la IMRT all'avanguardia rispetto alla 3D-CRT; poter modulare l'intensità del fascio permette di aumentare la dose al target riducendo l'esposizione ai tessuti sani e ciò consente l'utilizzo di protocolli ipofrazionati, caratterizzati da dosi più elevate per singola frazione.

Oltre alla possibilità di eseguire un ipofrazionamento, l'utilizzo di questa tecnica ha dei vantaggi sulle complicanze durante e post trattamento: secondo uno studio del "*International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*", eseguire il trattamento del PCa con una tecnica IMRT, rispetto a una 3D-CRT, riduce il rischio di sanguinamento gastrointestinale rettale e di proctite, ovvero l'infiammazione mucosa rettale.

Ci sono 2 modalità di erogazione del fascio:

- Modalità statica (*step and shoot*): il gantry dell'acceleratore lineare rimane fermo durante l'erogazione, per poi interrompere il fascio nel passaggio ad una configurazione successiva.
- Modalità dinamica (*sliding windows*): in questo caso il fascio radiante è continuamente erogato anche nelle fasi di passaggio tra le diverse configurazioni. (10)

1.4.2. VMAT

La tecnica VMAT è stata introdotta nel primo decennio degli anni 2000 ed è una evoluzione della IMRT. In realtà, la forma precedente di terapia ad arco modulato è stata la IMAT (*Intensity-Modulated Arc Therapy*), proposta da

Yu per la prima volta nel 1995 e richiedeva l'utilizzo di più archi sovrapposti per ottenere una distribuzione di dose soddisfacente.

La più evoluta VMAT consiste nella pianificazione di uno o più archi con rotazione continua del gantry che permette la continua erogazione del fascio radiante, andandone a modificare la fluenza attraverso l'accortezza di alcuni parametri: la variazione simultanea delle lamelle del MLC, della velocità angolare del gantry e del dose-rate, consente di ottenere un'ottima conformazione della dose al target e un significativo risparmio degli organi a rischio. La Figura 6 mostra gli archi su un trattamento radioterapico di PCa.

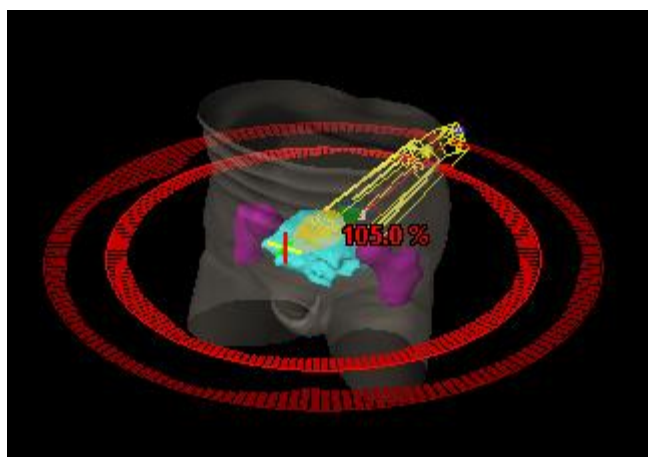


Figura 6- Archi di trattamento

Una tecnica basata sul metodo VMAT e sviluppata da Varian Medical Systems è il Rapidarc™, un sistema con delle caratteristiche precise:

- MLC dinamico con possibilità di interdigitazione delle lamelle (max 5 mm/grado e 2.5 cm/s)
- Dose rate variabile con un valore massimo di 600 UM/min

- Velocità del gantry variabile (da 0.5 a 4.8 gradi/s)

Il processo di ottimizzazione RapidArc utilizza 3 algoritmi: l'Ottimizzatore Dose Volumetrica (DVO), Algoritmo Analitico Anisotropico (AAA) e l'Ottimizzatore Progressivo di Risoluzione (PRO). Il PRO è un algoritmo specifico di RapidArc™ e determina gli archi ottimali a partire dagli obiettivi dose-volume definiti dall'utente. L'arco di trattamento è suddiviso in *Control Point* (CP) e per ognuno di essi viene ottimizzato il movimento delle lamelle, la velocità del gantry e il *dose rate*. Questi parametri variabili vengono modificati dal PRO attraverso una serie di iterazioni, divise in 5 fasi come mostrato dalla Figura 7.

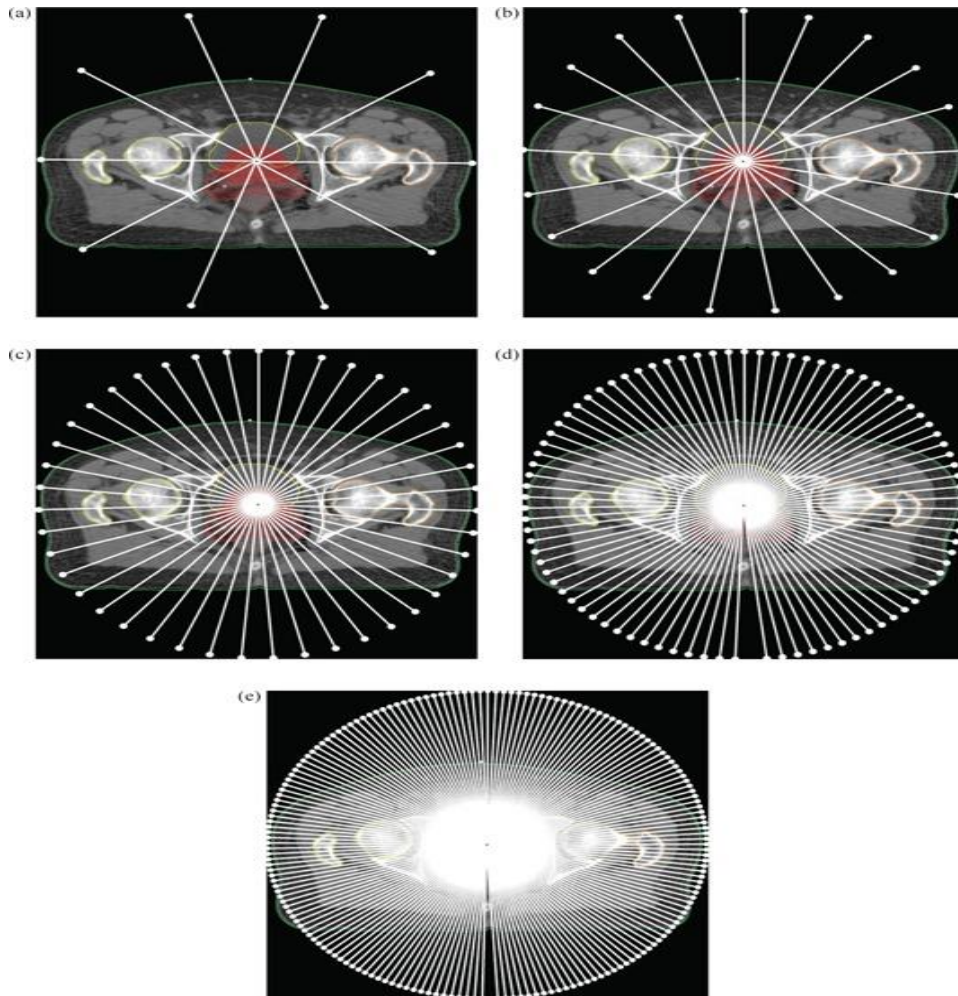


Figura 7- Rappresentazione dei livelli di risoluzione e dei Control Point

Il primo livello di risoluzione rappresenta l'intero arco di 10 CP. Per ogni livello successivo i CP vengono raddoppiati più uno, con l'arco finale rappresentato da 177 CP. I 177 CP creano 176 segmenti di fascio e durante ognuno di essi il gantry ruota di circa 2 gradi, mentre le lamelle del MLC si muovono costantemente in modo lineare da una configurazione all'altra.

La VMAT è diventata il riferimento nel trattamento del PCa, mostrando dei vantaggi rispetto alle altre tecniche; uno studio della "*Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*" ha confrontato diverse tecniche radioterapiche applicate a pazienti con PCa e la VMAT a 2 archi ha mostrato dei vantaggi:

- Migliore copertura del PTV
- Dose minore alla vescica e al retto
- Riduzione delle unità monitor e del tempo di trattamento (11) (12) (13)

1.5. Fase di pianificazione

La fase di pianificazione è la parte dove si concentra questo lavoro di tesi.

Il fisico elabora il piano di trattamento con lo scopo di garantire che la dose ricevuta dal target sia conforme alla dose prescritta e, allo stesso tempo, che vengano rispettati i limiti di tolleranza di ogni organo a rischio.

La pianificazione è realizzata tramite il TPS (treatment planning system), un software che permette di avere a disposizione diverse funzionalità utili per la creazione dei piani.

La fase di pianificazione viene impostata in base al tipo di trattamento scelto: nella tecnica 3D-CRT si utilizza un "forward planning", mentre nelle tecniche modulate si utilizza un "inverse planning".

1.5.1. Forward e inverse planning

Il *forward planning* è un tipo di pianificazione diretta usata nella tecnica 3D-CRT ed è formata da più fasi:

1. Il fisico seleziona il numero e l'orientamento dei campi di irradiazione e per fare ciò è facilitato dalla capacità del TPS di riprodurre in 3D la parte anatomica da trattare.
2. La fase successiva è la conformazione del campo al target; utilizzando il MLC le lamelle vengono posizionate correttamente rispetto al bersaglio. A questo punto è necessario introdurre dei filtri per modificare il profilo di dose mentre, per rendere più omogenea la distribuzione di dose, vengono modificati il peso dei fasci ovvero il contributo di ogni singolo fascio rispetto alla dose totale prescritta.
3. Viene poi calcolata come viene distribuita la dose utilizzando un preciso algoritmo di calcolo e una griglia di calcolo. Si procede poi con la normalizzazione della dose, ovvero individuare il punto di riferimento che riceve il 100% della dose prescritta, ossia l'isocentro di trattamento.
4. La fase finale è la validazione del piano; attraverso l'utilizzo delle curve di isodose e dei *Dose Volume Histogram* (DVH) si può valutare se nel piano è stata raggiunta una corretta copertura del target e se sono stati rispettati i limiti di dose degli organi a rischio. Le curve di isodose sono delle linee proiettate sull'anatomia interessata che collegano i punti che ricevono la stessa dose. I DVH sono dei grafici dose-volume che rappresentano graficamente la distribuzione di dose nei target e negli OAR.

Nella VMAT si utilizza un approccio di *inverse planning*, nel quale vengono definiti gli obiettivi di pianificazione che il TPS deve raggiungere, rispettando limiti e vincoli stabiliti:

1. Inizialmente vengono definiti il numero dei campi e l'angolazione del gantry.
 2. La fase di ottimizzazione è il processo di modulazione della dose per ogni fascio. L'operatore stabilisce la dose desiderata al target e i limiti di dose, o *constraints*, degli organi a rischio. A ciascun obiettivo di dose viene indicata una priorità attraverso un numero, ossia il peso in termini di importanza. Stabiliti tutti i parametri il software creerà un piano rispettando, per quanto possibile, i vincoli stabiliti.
 3. La modulazione ottenuta viene convertita nel movimento delle lamelle del MLC in quanto il TPS, per rispettare i vincoli stabiliti, calcolerà la posizione e la velocità delle lamelle durante il trattamento.
 4. Normalizzazione della dose.
 5. Anche nell'inverse planning l'ultima fase è la validazione del piano, quindi si utilizzano le curve di isodose e il DVH (Figura 8) per controllare che il target e gli organi a rischio ricevano la dose corretta.
- (8)



Figura 8- DVH

1.6. Tipi di frazionamento

Quando si esegue un trattamento radioterapico per PCa possono essere scelte diverse modalità di frazionamento:

- Frazionamento convenzionale (C-RT): la dose per singola frazione è di 1.8-2 Gy, con una dose totale di 76-80 Gy. Il trattamento viene somministrato 5 giorni alla settimana per un totale di circa 8 settimane, fino al raggiungimento della dose prescritta.
- Ipofrazionamento moderato (H-RT): in questo caso vengono somministrate dosi più elevate per singola frazione, ovvero tra 2.4 e 3.4 Gy. Un esempio di ipofrazionamento moderato è la prescrizione utilizzata presso la S.O.D. di Radioterapia dell'Azienda Ospedaliera Universitaria delle Marche, ovvero una dose di 3 Gy per singola frazione fino al raggiungimento della dose totale di 60 Gy. Questo frazionamento è stato il riferimento per sviluppare il lavoro di tesi.
- Ipofrazionamento estremo: si utilizza una dose pari o maggiore di 5 Gy per un numero limitato di frazioni. Date le dosi molto alte, sono state stabilite delle linee guida per l'applicazione di un ipofrazionamento estremo; la dose totale non deve superare 36.25 Gy totali in 5 frazioni (7.25 Gy/frazione). Essendo una tecnica molto particolare, il suo utilizzo è riservato solo a centri ad elevata *expertise* ed alta tecnologia.

Molti studi hanno paragonato la H-RT con la C-RT evidenziando i seguenti risultati:

- La H-RT ha dimostrato la non inferiorità rispetto alla C-RT in termini di sopravvivenza libera da malattia.
- La H-RT presenta la stessa efficacia in termini di sopravvivenza libera da ricaduta biochimica-clinica e di sopravvivenza globale.

- Le due modalità di trattamento hanno dimostrato tassi comparabili di tossicità acuta e tardiva. (14)

MATERIALI E METODI

Questo capitolo spiega ed elenca tutti i passaggi seguiti e descrive le apparecchiature e i software utilizzati che hanno contribuito alla realizzazione del lavoro.

L'obbiettivo è stato quello di creare un protocollo di ottimizzazione standardizzato che, tenendo conto delle tecnologie a disposizione, permetta di ottenere il maggior risparmio degli OAR a parità di copertura del target. Il protocollo definito nell'ambito del presente studio garantirà una maggiore omogeneità dei trattamenti, indipendentemente dall'operatore che realizza il piano di cura.

Per fare ciò sono stati selezionati dei pazienti secondo dei criteri che verranno successivamente elencati. Sui pazienti selezionati è stato effettuato uno studio retrospettivo delle caratteristiche dosimetriche dei piani di cura realizzati. In relazione a questo studio è stato predisposto un protocollo di ottimizzazione "ottimale".

In una seconda fase dello studio è stato applicato il protocollo ricavato, come descritto precedentemente, per ripetere la pianificazione dei trattamenti.

Nella fase finale dello studio è stato eseguito il confronto tra i risultati dosimetrici ottenuti applicando il protocollo ottimizzato e quelli ottenuti nella fase di ottimizzazione clinica, fase in cui la scelta dei parametri di ottimizzazione era lasciata al singolo esecutore del piano di cura.

2.1. Selezione pazienti

Tutti i pazienti selezionati hanno seguito un percorso radioterapico presso la S.O.D. di Radioterapia dell'Azienda Ospedaliero Universitaria delle Marche.

I criteri che hanno caratterizzato la scelta dei pazienti sono stati:

- Trattamento per PCa
- Tecnica modulata VMAT
- Schema di ipofrazione moderato (20 frazioni totali da 3 Gy ciascuna)
- 2 archi di trattamento
- Energia di 6 MV

La scelta di questi criteri ha consentito di ridurre la variabilità dosimetrica legata alla modifica dei parametri elencati. Le variazioni dosimetriche sono comunque inevitabili, in quanto molti altri fattori contribuiscono alla loro presenza, come l'anatomia.

Nel rispetto di questi criteri si è potuto accedere ai dati di 15 pazienti.

2.2. Protocollo di riferimento

La S.O.D. di Radioterapia dell'Azienda Ospedaliero Universitaria delle Marche utilizza uno schema di ipofrazione moderato per trattare il PCa con la radioterapia; il protocollo prevede la somministrazione di 60 Gy totali divisi in 20 frazioni da 3Gy ciascuna.

La stessa struttura ha stabilito degli obiettivi di pianificazione (Tabella 4) prendendo come riferimento l'articolo "*Dose constraints for moderate hypofractionated radio-therapy for prostate cancer: The French genitourinary group (GETUG) recommendations*" pubblicato da *Cancer Radiothérapie*.

OAR	LIMITI DI DOSE	PROTOCOLLI DI OTTIMIZZAZIONE
PARETE RETTALE	V37 Gy \leq 50%	
	V46 Gy \leq 30%	
PARETE VESCICALE	V41Gy \leq 50%	V60 Gy \leq 5%
	V48 Gy \leq 25%	
TESTA E COLLO FEMORALE SX	V43 Gy \leq 5%	
	Dmean \leq 40Gy	
TESTA E COLLO FEMORALE DX	V43 Gy \leq 5%	
	Dmean \leq 40Gy	
BULBO PENIENO	Dmean \leq 20 Gy	

Tabella 4- Vincoli di dose adottati per i trattamenti della prostata con schema moderatamente ipofrazionato (60 Gy in 20 frazioni) adottati presso la SOD di Radioterapia dell'AOU delle Marche

In riferimento alla Tabella 4 è importante spiegare il significato delle varie diciture: "Vx Gy \leq y" indica che il volume che riceve una dose maggiore o uguale a "x" deve essere inferiore o uguale a "y". Con "Dmean" si intende la dose media ricevuta dall'organo che non deve superare il valore stabilito. La colonna relativa ai limiti di dose stabilisce i vincoli che il piano deve rispettare per essere considerato clinicamente accettabile. La colonna dei protocolli di ottimizzazione definisce degli obiettivi di ottimizzazione che si provano a raggiungere, più stringenti dei vincoli.

Per quanto riguarda i volumi target la S.O.D. di Radioterapia dell'Azienda Ospedaliero Universitaria delle Marche ha stabilito che:

- L'isodose 95% (57Gy) deve coprire il 95-99% del PTV
- L'isodose 100% (60Gy) deve coprire il 95-99% del CTV

In entrambi i casi, l'obiettivo è che, a quelle isodosi, la copertura sia molto vicina al 99%. La dose massima, invece, è valutata su 1 cm³ di PTV e non deve superare 63 Gy. (15)

2.3. Eclipse

Per sviluppare questo lavoro di tesi è stato costantemente utilizzato il TPS Eclipse Version 15.1, prodotto da Varian.

Eclipse è un sistema che consente di accedere a una serie di strumenti per la contornazione dei volumi bersaglio e degli organi critici, la pianificazione e la valutazione delle caratteristiche dosimetriche dei piani elaborati. Grazie a ciò si è potuto accedere ai DVH dei pazienti e selezionare i dati da esportare per la successiva elaborazione.

Per garantire un calcolo della dose accurato, Eclipse utilizza un algoritmo di calcolo avanzato chiamato Acuros XB (AXB). AXB è un algoritmo che risolve in maniera analitica, con le opportune approssimazioni, l'equazione di trasporto di Boltzmann lineare (LBTE) per calcolare la dose nei volumi di interesse. L'implementazione di AXB su Eclipse ha due modelli:

- Modello di sorgente multiplo
- Modello di trasporto delle radiazioni, che consente di calcolare la dose tenendo conto della composizione elementare di specifiche regioni anatomiche derivate dai dati della TC.

AXB è l'algoritmo utilizzato per il calcolo della dose in tutti i piani di trattamento selezionati. (16)

2.4. Esportazione dei dati dal TPS

Dopo aver stabilito i criteri con i quali sono stati selezionati i 15 pazienti, si passa all'esportazione dei dati dei DVH di ogni singolo paziente dal TPS. Di seguito sono elencati e descritti tutti i passaggi che sono stati seguiti:

1. Si digita il nome del paziente che si sta cercando
2. Si apre il piano confermato ed erogato nella fase di trattamento (nominato "C1") e che servirà da confronto più avanti.
3. Selezionando il piano si ha accesso a numerose informazioni (DVH, geometria di trattamento, anatomia 3D...); ai fini del lavoro è stato selezionato le strutture che devono essere visualizzate nel DVH e per fare ciò bisogna andare nella sezione "dose statistics". Le strutture selezionate sono quelle precedute da una spunta, come mostrato dalla Figura 9.

Show DVH	Structure
<input type="checkbox"/>	Markers oro
<input type="checkbox"/>	PTV Sv1
<input type="checkbox"/>	PelvisVessels
<input type="checkbox"/>	PubicSymphys
<input type="checkbox"/>	RETTO crop
<input type="checkbox"/>	Sacrum
<input checked="" type="checkbox"/>	Bladder
<input checked="" type="checkbox"/>	BladderWall
<input checked="" type="checkbox"/>	CTV prostata
<input checked="" type="checkbox"/>	Femur_Head_L
<input checked="" type="checkbox"/>	Femur_Head_R
<input checked="" type="checkbox"/>	PTV 60
<input checked="" type="checkbox"/>	PenileBulb
<input checked="" type="checkbox"/>	RectalWall
<input checked="" type="checkbox"/>	Rectum

Figura 9- Elenco delle strutture selezionate con relativo colore di visualizzazione

Le strutture selezionate sono 9 di cui, 7 organi a rischio, 1 PTV e 1 CTV:

- Bladder (vescica)
- Bladder Wall (parete vescicale)
- Rectum (retto)
- Rectum Wall (parete rettale)
- Penile Bulb (bulbo penieno)
- Femur Head L (testa femorale sinistra)
- Femur Head R (testa femorale destra)
- CTV
- PTV 60

Le strutture selezionate con la spunta possono essere visualizzate nel DVH sotto forma di linee, ognuna di un colore diverso.

4. A questo punto selezionando “DVH Options” si accede a una schermata (Figura 10) dove si possono modificare le caratteristiche del DVH: in primis lo step size viene impostato a 10 cGy e questo passaggio consente di campionare i dati ogni 10 cGy. Successivamente si imposta il DVH con la dose in forma assoluta (cGy) e il volume in forma relativa (% del volume totale).

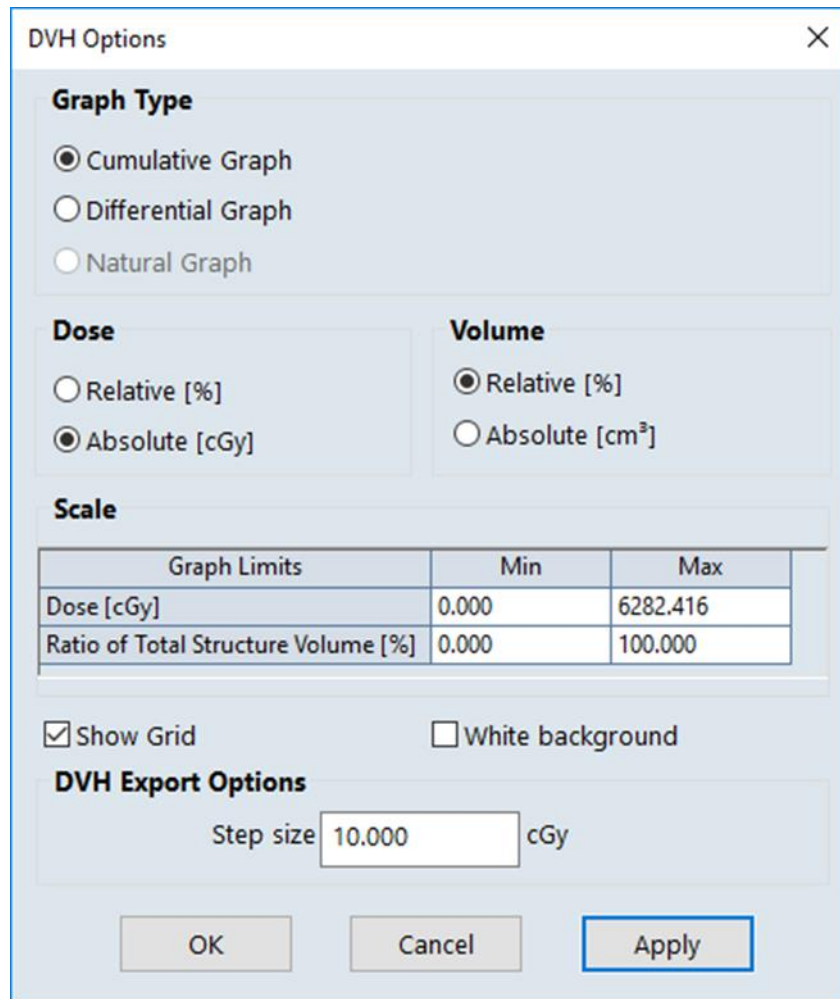


Figura 10- Finestra DVH options

- Si procede all'esportazione dei dati cliccando su "Export DVH in Tabular Format" per ricavare un file con i dati del DVH di tutte le strutture precedentemente selezionate. La Figura 11 mostra le informazioni relative alla singola struttura (in questo caso la vescica); la prima colonna indica la dose, mentre la terza indica la percentuale di volume dell'organo che riceve tale dose. La seconda colonna rappresenta la dose relativa in percentuale ma ai fini del lavoro è una informazione inutile.

```

Structure: Bladder
Approval Status: Approved
Plan: Prostata
Course: C1
Volume [cm³]: 95,4
Dose Cover, [%]: 100,0
Sampling Cover, [%]: 100,0
Min Dose [cGy]: 172,0
Max Dose [cGy]: 6455,2
Mean Dose [cGy]: 1814,7
Modal Dose [cGy]: 248,6
Median Dose [cGy]: 703,8
STD [cGy]: 1930,7
Equiv, Sphere Diam, [cm]: 5,7
Conformity Index: N/A
Gradient Measure [cm]: N/A
Dose Level [cGy]:
RTOG CI:
Paddick CI:
GI:
ICRU83 HI:
:

```

Dose [cGy]	Relative dose [%]	Ratio of Total Structure Volume [%]
0	0	100
10	0,166667	100
20	0,333333	100
30	0,5	100
40	0,666667	100
50	0,833333	100
60	1	100
70	1,166667	100
80	1,333333	100
90	1,5	100
100	1,666667	100
110	1,833333	100
120	2	100
130	2,166667	100
140	2,333333	100
150	2,5	100
160	2,666667	100
170	2,833333	100
180	3	99,9719

Figura 11- File con i dati del DVH

6. Le fasi 1, 2, 3 e 5 del paragrafo 2.4 sono state ripetute per i restanti 14 pazienti.
7. I dati esportati sono stati trasferiti su Excel; l'obiettivo è creare un foglio di lavoro per ogni struttura e avere un metodo omogeneo nell'inserimento dei dati. La Figura 12 mostra come sono stati ordinati i dati:

A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
1	Structure: Bladder	PAZIENTE 1				Structure: Bladder	PAZIENTE 2			
2	Approval Status:	Approved				Approval Status:	Approved			
3	Plan:	Prostata				Plan:	Prostata			
4	Course:	C1				Course:	C1			
5	Volume [cm ³]:		95,4			Volume [cm ³]:		83,7		
6	Dose Cover, [%]:		100			Dose Cover, [%]:		100		
7	Sampling Cover, [%]:		100			Sampling Cover, [%]:		100		
8	Min Dose [cGy]:			172		Min Dose [cGy]:		108,9		
9	Max Dose [cGy]:		6455,2			Max Dose [cGy]:		6296,6		
10	Mean Dose [cGy]:		1814,7			Mean Dose [cGy]:		1391,2		
11	Modal Dose [cGy]:		248,6			Modal Dose [cGy]:		207,4		
12	Median Dose [cGy]:		703,8			Median Dose [cGy]:		372,2		
13	STD [cGy]:		1930,7			STD [cGy]:		1825,3		
14	Equip, Sphere Diam, [cm]:				5,7	Equip, Sphere Diam, [cm]:			5,4	
15	Conformit Index:	N/A				Conformit Index:	N/A			
16	Gradient Measure [cm]:		N/A			Gradient Measure [cm]:		N/A		
17	Dose Level [cGy]:					Dose Level [cGy]:				
18	RTOG CI:					RTOG CI:				
19	Paddick CI:					Paddick CI:				
20	GI:					GI:				
21	ICRU83 HI:					ICRU83 HI:				
22										
23										
24	Dose cGy	Relative dose %	ratio of total structure volume %							
25	0	0	100			100				
26	10	0,166667	100			100				
27	20	0,333333	100			100				
28	30	0,5	100			100				
29	40	0,666667	100			100				
30	50	0,833333	100			100				
31	60	1	100			100				
32	70	1,166667	100			100				
33	80	1,333333	100			100				
34	90	1,5	100			100				
35	100	1,666667	100			100				
36	110	1,833333	100			99,9975				

Figura 12- Organizzazione dei dati esportati in Excel

- Nella prima riga viene specificata la struttura selezionata e il paziente (evidenziato in verde).
- Le righe evidenziate in arancione indicano la dose media e la dose massima ricevuta dal paziente in quella struttura. Queste sono informazioni importanti per i successivi calcoli.
- Nella parte inferiore è presente la colonna evidenziata in giallo che rappresenta la dose a step di 10 cGy, mentre la colonna evidenziata in azzurro indica la percentuale di volume che riceve tale dose; ogni colonna delle percentuali di volume è riferita ad un paziente in base ai dati estratti del DVH ed è l'informazione che verrà riportata sotto ogni singolo paziente essendo un dato essenziale per eseguire i calcoli.

8. Rispettando lo schema della Figura 12 sono stati creati 9 fogli di lavoro, uno per ogni volume.

9. Dopo aver ordinato tutti i dati sono state eseguite delle elaborazioni per ottenere degli indici statistici che si sono rivelati essenziali per la creazione del nuovo protocollo. Gli indici scelti sono stati:

- Media
- Percentile 10 e Percentile 90 (il percentile è un valore che, partendo da un insieme di dati ordinati, indica la percentuale di dati che si trovano al di sotto di quel valore)
- Deviazione standard (indica quanto i valori di un insieme di dati si discostano dalla loro media aritmetica)
- Minimo

Sono state eseguite ulteriori elaborazioni utilizzando i dati della dose massima e della dose media ricevute da ogni paziente per una determinata struttura, calcolando quindi:

- Percentile 10 della dose media
- Minimo della dose massima
- Deviazione standard delle dosi medie

2.5. Creazione ed applicazione del nuovo protocollo

Grazie alle elaborazioni descritte nel paragrafo 2.4, , sono stati ottenuti dei nuovi limiti di dose che sono stati usati per l'elaborazione del nuovo protocollo di ottimizzazione. Di seguito sono elencate le fasi:

1. Si torna su Eclipse e si cerca il paziente; questa volta è stato creato un nuovo piano, copiando e incollando quello utilizzato come base (piano usato per il trattamento); il risultato è la creazione di un secondo piano identico al primo, ma dove verrà applicato il nuovo protocollo di ottimizzazione. Per distinguere i 2, il nuovo piano viene rinominato “PERCENTILE 10”.
2. Dalla schermata principale del TPS si seleziona “planning” e poi “optimization”; a questo punto viene aperta la finestra di ottimizzazione rappresentata dalla Figura 13.

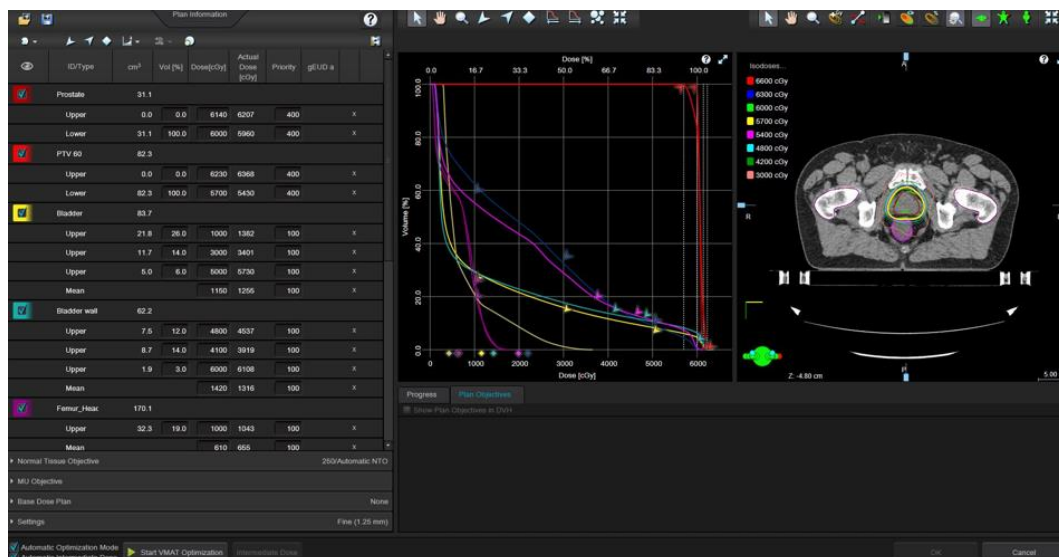


Figura 13- Finestra di ottimizzazione

Analizzando l'immagine si notano a sinistra tutte le strutture studiate sulle quali saranno applicati i “constraints”; in alto sono presenti delle opzioni per inserire i vincoli, che verranno successivamente elencati; nella parte centrale c'è il DVH che verrà modificato durante la fase di calcolo e a destra dell'immagine è rappresentata la TC di simulazione con le linee di isodose, anch'esse modificate durante il calcolo.

3. Prima di inserire i vincoli viene attivata la funzione “Automatic Optimization Mode” e “Automatic Intermediate Dose”.

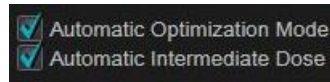


Figura 14- Automatic Optimization Mode e Automatic Intermediate Dose

4. A questo punto si cancellano i vecchi parametri per inserire i nuovi ottenuti dalle elaborazioni eseguite su Excel; per fare ciò è necessario utilizzare i 3 vincoli, in base alla struttura:

- Upper: si associa a un valore di volume (x) in % e di dose (y) in cGy; con esso si intende che la percentuale di volume che riceve una dose $\leq y$ cGy deve essere $\leq x\%$
- Lower: si associa un valore di volume (x) in % e di dose (y) in cGy; con esso si intende che la percentuale di volume che riceve una dose $\geq y$ cGy deve essere $\geq x\%$
- Mean: viene associato un valore di dose (y) in cGy; con esso si intende che la dose media ad un determinato volume sia $\leq y$ cGy

I parametri inseriti, che andranno a formare il nuovo protocollo, sono stati scelti grazie ai risultati ottenuti su Excel; in base alla struttura sono stati utilizzati degli indici statistici frutto di un calcolo preciso:

- Vescica, retto, parete vescicale, parete rettale, femore sinistro, femore destro e bulbo penieno: per queste strutture, quando si utilizza il vincolo upper, vengono inseriti i valori del volume % che corrispondono al Percentile 10 di una precisa dose di riferimento

(Tabella 4). Nel caso del vincolo mean i valori della dose in cGy sono il risultato del Percentile 10 delle dosi medie di tutti i pazienti.

- PTV e CTV: per questi volumi è stato utilizzato il vincolo upper, con i parametri ottenuti dal minimo della dose massima di tutti i pazienti, e il vincolo lower con i valori del volume % che corrispondono al Percentile 90 di una precisa dose di riferimento (Tabella 4).

Di seguito sono elencati tutti i parametri inseriti nel nuovo protocollo:

- Per il PTV sono stati inseriti 2 vincoli: 1 upper con volume 0% e dose di 6230 cGy e 1 lower con volume 100% e dose di 5700 cGy (Figura 15).

<input checked="" type="checkbox"/>	PTV 60	93.1		
	Upper	0.0	0.0	6230
	Lower	93.1	100.0	5700

Figura 15- Vincoli per il PTV

- Nel CTV sono stati utilizzati gli stessi criteri del PTV, utilizzando 2 vincoli: 1 upper con volume 0% e dose di 6140 cGy e 1 lower con volume 100% e dose di 6000 cGy (Figura 16).

<input checked="" type="checkbox"/>	CTV P+baseVS	32.7		
	Upper	0.0	0.0	6140
	Lower	32.7	100.0	6000

Figura 16- Vincoli per il CTV

- Nella “bladder” (vescica) non avendo dei limiti di dose definiti dal protocollo di riferimento, sono stati inseriti degli obiettivi sulla base dei dati calcolati, impostando 4 vincoli: i primi 3 sono degli upper dove nel primo è presente un volume al 26% e una dose di 1000 cGy, nel secondo un volume al 14% e una dose di 3000 cGy e nel terzo un volume al 6% e dose di 5000 cGy. L’ultimo vincolo è il mean con una dose di 1150 cGy (Figura 17).

<input checked="" type="checkbox"/>	Bladder	95.4		
	Upper	24.8	26.0	1000
	Upper	13.3	14.0	3000
	Upper	5.7	6.0	5000
	Mean			1150

Figura 17- Vincoli per la vescica

- Anche nel “rectum” (retto), non avendo dei limiti di dose definiti dal protocollo di riferimento, sono stati stabiliti dei “constraints” sulla base dei dati calcolati, impostando 4 vincoli: i primi 3 sono degli upper dove nel primo è presente un volume al 59% e una dose di 1000 cGy, nel secondo un volume al 34% e una dose di 300 cGy e nel terzo un volume al 10% e una dose di 5000 cGy. L’ultimo vincolo è il mean con una dose di 2190 cGy (Figura 18).

<input checked="" type="checkbox"/>	Rectum	53.2		
	Upper	31.4	59.0	1000
	Upper	18.1	34.0	3000
	Upper	5.3	10.0	5000
	Mean			2190

Figura 18- Vincoli per il retto

- Per il “rectal wall” (parete rettale) sono stati impostati 3 vincoli: i primi 2 sono upper dove nel primo è stato impostato un volume al 19% e una dose di 3700 cGy, mentre nel secondo il volume impostato è del 13% e una dose di 4600 cGy. L’ultimo vincolo è il mean con una dose di 1980 cGy (Figura 19).

<input checked="" type="checkbox"/>	RectalWall	24.5		
	Upper	4.7	19.0	3700
	Upper	3.2	13.0	4600
	Mean			1980

Figura 19- Vincoli per la parete rettale

- Nel “bladder wall” sono stati inseriti 4 vincoli: i primi 3 sono upper con il primo dove è stato impostato un volume al 14% e una dose di 4100 cGy, nel secondo un volume pari al 12% e una dose di 4800 cGy e nel terzo un volume del 3% e una dose di 6000 cGy. L’ultimo vincolo è il mean con una dose di 1420 cGy (Figura 20).

<input checked="" type="checkbox"/>	BladderWall	64.9		
	Upper	7.8	12.0	4800
	Upper	9.1	14.0	4100
	Upper	1.9	3.0	6000
	Mean			1420

Figura 20- Vincoli per la parete vescicale

- Il “femur head L” (testa femorale sinistra) è una situazione particolare, in quanto il protocollo di riferimento indica un limite di dose con molto margine e quindi facile da rispettare. Per questo motivo è stato stabilito un vincolo in modo consapevole sulla base dei dati ricavati. Nel vincolo upper è presente un volume pari al 19% con una dose di 1000 cGy. Il secondo vincolo è il mean con una dose di 613 cGy (Figura 21).

<input checked="" type="checkbox"/>	Femur_Head_L	167.6		
	Upper	31.8	19.0	1000
	Mean			610

Figura 21- Vincoli per la testa femorale sinistra

- Stesso discorso vale per il “femur head R” (testa femorale destra); anche in questo caso è stato stabilito un vincolo sulla base dei dati ricavati. Nel vincolo upper è presente un volume pari al 25% con una dose di 1000 cGy. Nel secondo vincolo il mean è espresso con una dose di 640 cGy (Figura 22).

<input checked="" type="checkbox"/>	Femur_Head_R	166.5		
	Upper	41.6	25.0	1000
	Mean			640

Figura 22- Vincoli per la testa femorale destra

- Il “penile bulb” (bulbo penieno) ha un solo vincolo che è un mean con valore di 416 cGy (Figura 23).

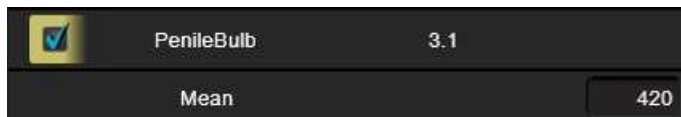


Figura 23- Vincoli per il bulbo penieno

5. Dopo aver aggiunto i parametri del nuovo protocollo, si passa a stabilire le priority per ogni vincolo utilizzato. Una priority è l'importanza che il TPS associa ad ogni obiettivo di ottimizzazione. Per raggiungere gli obiettivi stabiliti, il TPS ha bisogno di queste priority per capire su quale vincolo deve sforzarsi maggiormente; un valore più alto rispetto ad un altro indica che il raggiungimento di quell'obiettivo è più importante. L'impostazione di questi valori non deriva da nessun calcolo in particolare, ma da una serie di tentativi per trovare la combinazione migliore.
6. Una particolare priority è stata impostata nel Normal Tissue Objective (NTO), una funzione di Eclipse che permette di limitare la dose ai volumi circostanti al target, imponendo una rapida discesa di dose al di fuori del volume di trattamento; il valore della priority del NTO è sempre minore di quello del PTV e del CTV (Figura 24).

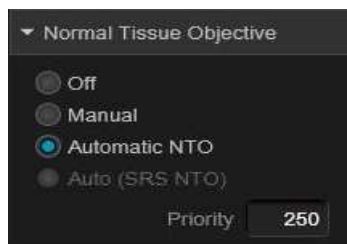


Figura 24- Normal Tissue Objective (NTO)

7. Per trovare la miglior combinazione di priority è stato calcolato il piano col nuovo protocollo per poi paragonarlo al piano di riferimento. Durante il calcolo il TPS cerca di minimizzare la funzione di costo costruita a partire dai vincoli impostati; la Figura 25 mostra nella parte sinistra l'andamento della funzione di costo in relazione alle diverse iterazioni, nella parte destra le barre orizzontali rappresentano quanto siamo "vicini" al vincolo di ottimizzazione impostato per la singola struttura (più la barra è spessa, più la differenza tra il vincolo impostato e la dose calcolata è alta).

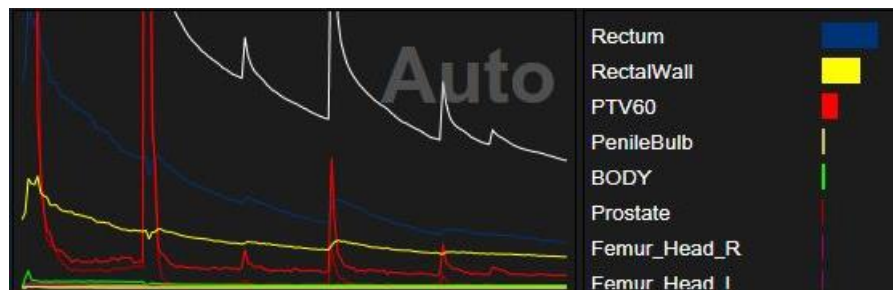


Figura 25- Difficoltà di Eclipse nel raggiungimento degli obiettivi impostati

Alla fine del calcolo viene confrontato il nuovo piano con quello di riferimento attraverso il DVH. Nella Figura 26 viene mostrato come avviene il confronto; sono state paragonate le linee dello stesso colore, che rappresentano la stessa struttura nei 2 piani, differenziati dai simboli presenti lungo le linee: il triangolo (nuovo piano) e il quadrato (piano di riferimento).

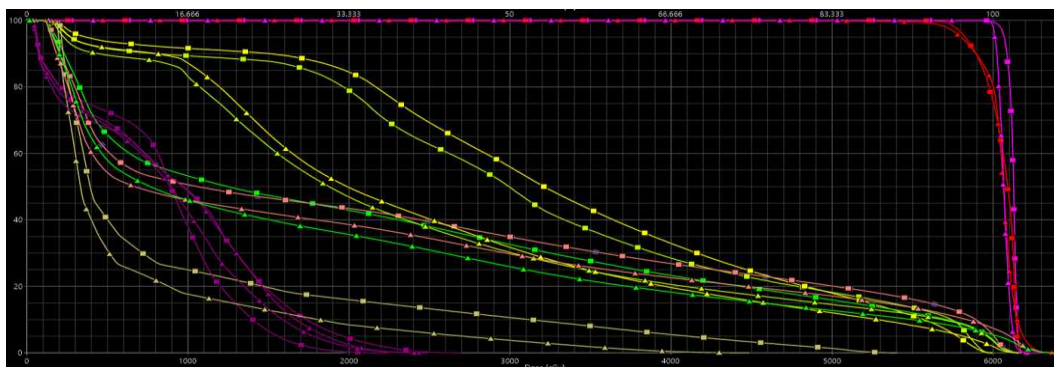


Figura 26- Confronto dei piani tramite il DVH

Quando in certe strutture il nuovo piano non ha mostrato un miglioramento, o addirittura un peggioramento, è stato aumentato il valore delle priority. Questo procedimento è stato ripetuto per numerose iterazioni, fino ad ottenere un risultato accettabile, stabilendo 2 valori di priority:

- 100 per i vincoli degli OAR
 - 400 per i vincoli del PTV e del CTV
8. Dopo aver stabilito le priority, è stato salvato il protocollo come template su Eclipse per poi utilizzarlo su ogni singolo paziente, senza dover reinserire manualmente tutti i vincoli. Per ogni paziente sono stati ripetuti i passi 1, 2, 3 del paragrafo 2.5, per poi applicare il nuovo protocollo su ognuno.
 9. Per ogni singolo caso è stato analizzato il nuovo DVH per controllare che siano stati rispettati i limiti di dose della Tabella 4 e le coperture dei target. In 12 casi su 15 l'applicazione del nuovo protocollo ha rispettato quanto richiesto per il PTV e il CTV, ma in 3 casi questo non è avvenuto. Per ovviare questo problema sono state fatte delle modifiche sulle

modalità di calcolo di queste 3 situazioni, impostando “On” sul *convergence mode* e “MR3” sul *MR level at restart* (Figura 27).

Convergence mode	On
MR level at restart	MR3

Figura 27- Convergence mode e MR level at restart

Utilizzare questa combinazione consente di migliorare la conformità e l'omogeneità dei target e di ridurre la dose agli OAR, senza compromettere la copertura sul PTV e CTV. Solitamente questa opzione è necessaria in quelle situazioni dove coprire i target e contemporaneamente risparmiare gli OAR è molto difficile a causa di svantaggi anatomici, come nel caso del trattamento del cancro nasofaringeo. Applicare questi fattori comporta un notevole aumento delle tempistiche; un'ottimizzazione senza questi parametri richiede un tempo di circa 30 minuti, a differenza dei 70 minuti necessari per applicare questa modalità di pianificazione. In un contesto clinico bisogna cercare il giusto compromesso tra la qualità del piano e la necessità di assicurare a tutti i pazienti un trattamento nei tempi adeguati. Utilizzando questo sistema, anche negli ultimi 3 casi sono stati rispettati i limiti di dose e le coperture ai target. (17) (18)

10. A questo punto sono stati estratti i dati dei nuovi DVH ottenuti, per poi trasferire tutto su Excel. I dati sono stati ordinati seguendo la stessa modalità eseguita per i precedenti DVH, per poi calcolare gli stessi indici statistici.

In conclusione si confrontano gli indici del nuovo protocollo con quelli del protocollo di riferimento, per trarne delle conclusioni.

RISULTATI

In questo capitolo vengono presentati i risultati ottenuti a seguito del lavoro di tesi. Attraverso gli indici statistici calcolati è stato possibile confrontare i piani già ottimizzati con i piani ottenuti dal nuovo protocollo, utilizzando grafici e tabelle per trasmettere in modo più esplicito le informazioni ottenute.

3.1. Confronto tra il nuovo protocollo e quello di riferimento

Prima di eseguire il confronto tra i piani di riferimento e i piani ottenuti con il nuovo protocollo di ottimizzazione, la Figura 28 mostra il protocollo di ottimizzazione “Percentile 10” con tutti i vincoli e le relative priority.

	ID/Type	cm ²	Vol [%]	Dose[cGy]	Actual Dose [cGy]	Priority	gEUD a	
	Prostate	31.1						
	Upper	0.0	0.0	6140	6207	400		x
	Lower	31.1	100.0	6000	5960	400		x
	PTV 60	82.3						
	Upper	0.0	0.0	6230	6368	400		x
	Lower	82.3	100.0	5700	5430	400		x
	Bladder	83.7						
	Upper	21.8	26.0	1000	1382	100		x
	Upper	11.7	14.0	3000	3401	100		x
	Upper	6.0	6.0	5000	5730	100		x
	Mean			1150	1255	100		x
	Bladder wall	62.2						
	Upper	7.5	12.0	4800	4537	100		x
	Upper	8.7	14.0	4100	3919	100		x
	Upper	1.9	3.0	6000	6108	100		x
	Mean			1420	1316	100		x
	Femur_Heac	170.1						
	Upper	32.3	19.0	1000	1043	100		x
	Mean			610	655	100		x
	Femur_Heac	168.6						
	Upper	42.1	25.0	1000	1021	100		x
	Mean			640	657	100		x
	PenileBulb	4.0						
	Mean			420	772	100		x
	Rectal wall	27.4						
	Upper	5.2	19.0	3700	3760	100		x
	Upper	3.6	13.0	4600	4603	100		x
	Mean			1980	1993	100		x
	Rectum	57.7						
	Upper	34.1	59.0	1000	1196	100		x
	Upper	19.6	34.0	3000	2907	100		x
	Upper	6.8	10.0	5000	4863	100		x
	Mean			2190	2153	100		x

Figura 28- Protocollo di ottimizzazione "Percentile 10"

A seguito dei risultati ottenuti sono state compilate 2 tabelle inserendo dei valori precisi; nelle Dmean sono stati inseriti i valori relativi alla media delle dosi medie di ogni singolo paziente, mentre nei volumi di tolleranza ($V_x Gy \leq y$) sono stati inseriti i valori relativi alla media dei volumi di ogni singolo paziente a quella determinata dose; accanto ad entrambi sono stati inseriti i valori relativi alle deviazioni standard.

OAR	LIMITI DI DOSE	RISULTATI	
		PROTOCOLLO DI RIFERIMENTO	NUOVO PROTOCOLLO
PARETE RETTALE	V37 Gy \leq 50%	V37 Gy = 29,5% \pm 8,6%	V37 Gy = 24,7% \pm 5,5%
	V46 Gy \leq 30%	V46 Gy = 20,4% \pm 5,4%	V46 Gy = 18,2% \pm 4,6%
PARETE VESCICALE	V41Gy \leq 50%	V41Gy = 21% \pm 5,8%	V41Gy = 19,4% \pm 5,1%
	V48 Gy \leq 25%	V48 Gy = 17,3% \pm 4,7%	V48 Gy = 16,1% \pm 4,4%
	V60 Gy \leq 5%	V60 Gy = 5,6% \pm 2,6%	V60 Gy = 7% \pm 1,7%
TESTA E COLLO FEMORALE DX	V43 Gy \leq 5%	V43 Gy = 0%	V43 Gy = 0%
	Dmean \leq 40Gy	Dmean = 924 cGy \pm 222 cGy	Dmean = 834 cGy \pm 157 cGy
TESTA E COLLO FEMORALE SX	V43 Gy \leq 5%	V43 Gy = 0%	V43 Gy = 0%
	Dmean \leq 40Gy	Dmean = 885 cGy \pm 245 cGy	Dmean = 787 cGy \pm 152 cGy
BULBO PENIENO	Dmean \leq 20Gy	Dmean = 1626 cGy \pm 1440 cGy	Dmean = 1194 cGy \pm 1292 cGy

Tabella 5- Confronto tra i piani di cura ottenuti prima e dopo l'applicazione del protocollo di ottimizzazione frutto del presente studio

La Tabella 5 mostra il confronto dosimetrico tra i valori ottenuti dalle elaborazioni dei dati del nuovo protocollo e i valori ottenuti dalle elaborazioni dei dati dei piani di riferimento. Nella seconda colonna sono riportati I limiti di dose della letteratura, gli stessi della Tabella 4. Nella terza colonna sono stati riportati i valori relativi alle elaborazioni fatte con i dati dei piani già erogati, mentre nella quarta colonna sono stati riportati i valori ottenuti con i dati dei piani ottimizzati con il nuovo protocollo. Nel limite “Dmean” sono stati inserite le medie delle dosi medie di ogni paziente, mentre nei volumi di tolleranza ($Vx Gy \leq y$) sono stati inseriti i valori relativi alla media dei volumi a quella determinata dose. Affianco ad entrambi sono presenti le deviazioni standard.

OAR	RISULTATI	
	PROTOCOLLO DI RIFERIMENTO	NUOVO PROTOCOLLO
PARETE RETTALE	Dmean = 2568 cGy ± 453 cGy	Dmean = 2314 cGy ± 305 cGy
PARETE VESCICALE	Dmean = 2082 cGy ± 587 cGy	Dmean = 1892 cGy ± 453 cGy
RETTO	V10 Gy = 73,3% ± 11,2%	V10 Gy = 69,2% ± 9,4%
	V30 Gy = 46,2% ± 13,5%	V30 Gy = 36,9% ± 7,7%
	V50 Gy = 18% ± 6,4%	V50 Gy = 14,6% ± 4,9%
	Dmean = 2801 cGy ± 522 cGy	Dmean = 2455 cGy ± 312 cGy
VESCICA	V10 Gy = 53,6% ± 22,7%	V10 Gy = 47,4% ± 19,3%
	V30 Gy = 29,3% ± 13,1%	V30 Gy = 23,8% ± 9,3%
	V50 Gy = 13,1% ± 5%	V50 Gy = 11,2% ± 4%
	Dmean = 2045 cGy ± 740 cGy	Dmean = 1789 cGy ± 586 cGy
TESTA E COLLO FEMORALE DX	V10 Gy = 47,4% ± 18%	V10 Gy = 41,1% ± 11,9%
TESTA E COLLO FEMORALE SX	V10 Gy = 46,2% ± 22,1%	V10 Gy = 35,2% ± 13,3%

Tabella 6- Confronto tra i piani di cura ottenuti prima e dopo l'applicazione del protocollo di ottimizzazione frutto del presente studio

Nella Tabella 6 sono stati scelti altri riferimenti, diversi dalla letteratura (non presenti nella Tabella 4), per ottenere maggiori informazioni dosimetriche. Nella parete rettale e vescicale è stato eseguito un confronto attraverso la Dmean. Nel retto e nella vescica sono state valutate le differenze a 10 Gy, 30 Gy, 50 Gy e Dmean. Per le teste femorali il limite “V43 ≤ 5%” presente nella Tabella 5 non ha consentito di fare delle valutazioni, perciò nella Tabella 6 è stato eseguito il confronto a 10 Gy.

Nella seconda colonna sono stati riportati i valori relativi alle elaborazioni fatte con i dati dei piani già erogati, mentre nella terza colonna sono stati riportati i valori ottenuti con i dati dei piani ottimizzati con il nuovo protocollo. Per “Dmean” sono stati inserite le medie delle dosi medie di ogni paziente, mentre nei volumi di tolleranza ($V_x \text{ Gy} \leq y$) sono stati inseriti i valori relativi alla media dei volumi a quella determinata dose. Affianco ad entrambi sono presenti le deviazioni standard.

Per ogni struttura studiata sono stati sviluppati 2 DVH con lo scopo di mostrare le differenze tra gli indici statistici ottenuti dai piani di riferimento e gli indici statistici ottenuti applicando il nuovo protocollo di ottimizzazione:

- Grafico A: contiene gli indici statistici media, percentile 10 e percentile 90 di entrambi i piani.
- Grafico B: contiene gli indici statistici media, media + deviazione standard e media - deviazione standard di entrambi i piani.

In entrambi i grafici la colonna delle ascisse indica il volume in forma percentuale rispetto al totale, mentre la colonna delle ordinate indica la dose (cGy). Le legende al di sotto di ogni grafico elencano gli indici statistici rappresentati; a fianco di ognuno è presente una dicitura, rispettivamente “R” per gli indici ottenuti con i piani di riferimento, e “N” per gli indici ottenuti con i piani ottimizzati col nuovo protocollo. Di seguito sono mostrati i grafici ottenuti dall’elaborazione eseguita su Excel per ogni struttura studiata:

- Vescica (Figura 29 e Figura 30):

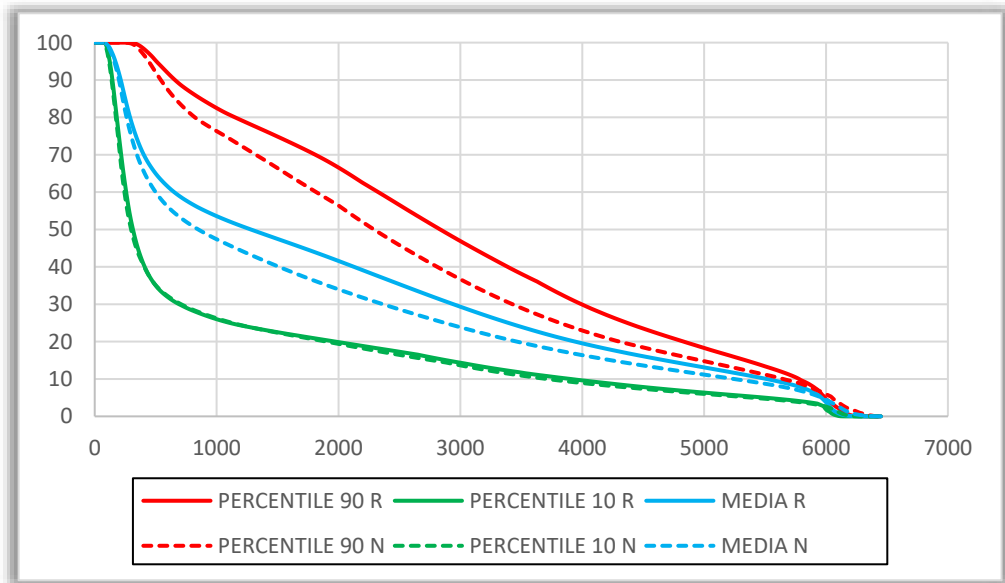


Figura 29- Grafico di tipo A: Le linee intere rappresentano gli indici ottenuti dai piani di riferimento. Le linee tratteggiate rappresentano gli indici ottenuti dai piani ottimizzati con il nuovo protocollo

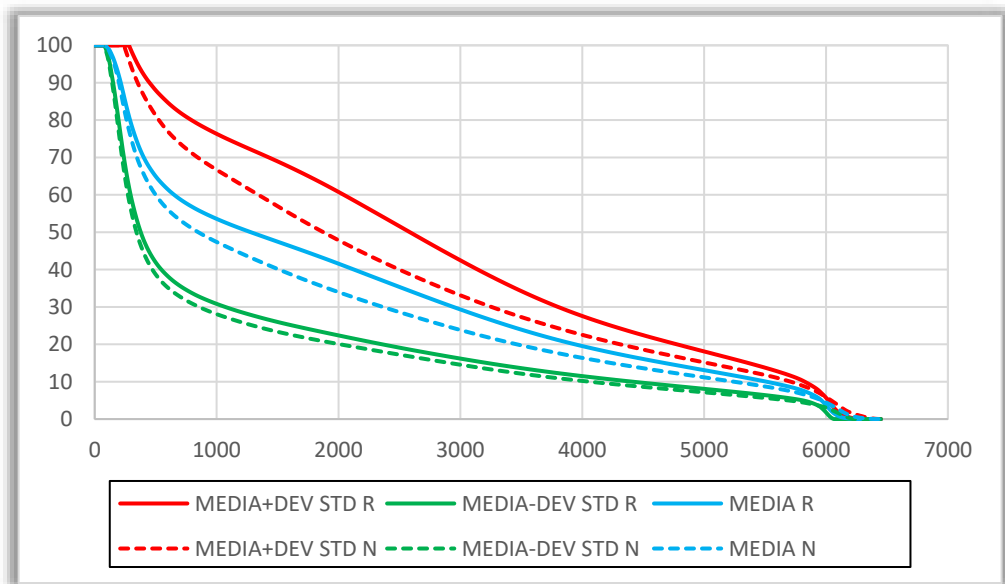


Figura 30- Grafico di tipo B: Le linee intere rappresentano gli indici ottenuti dai piani di riferimento. Le linee tratteggiate rappresentano gli indici ottenuti dai piani ottimizzati con il nuovo protocollo

- Parete vescicale (Figura 31 e Figura 32):

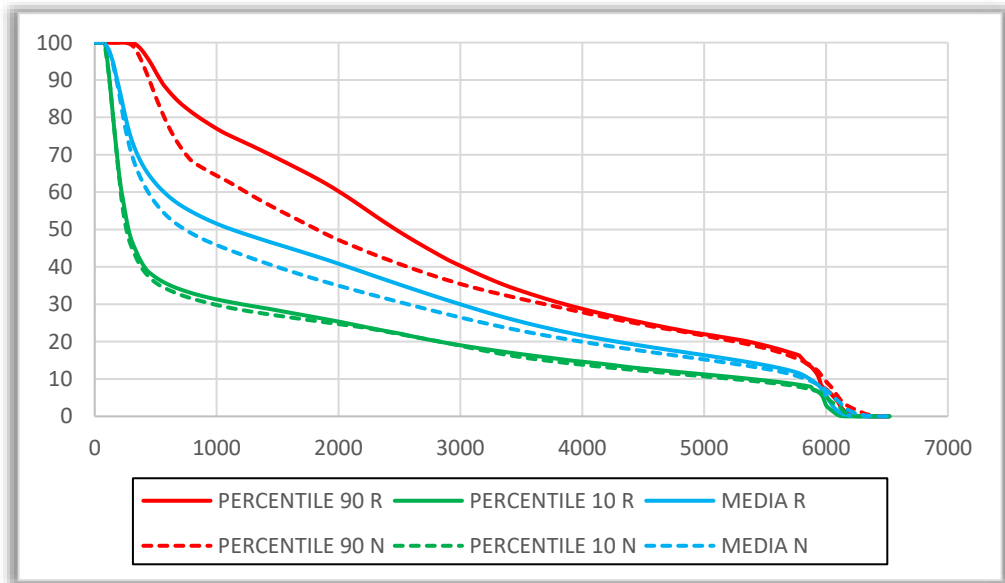


Figura 31- Grafico di tipo A: Le linee intere rappresentano gli indici ottenuti dai piani di riferimento. Le linee tratteggiate rappresentano gli indici ottenuti dai piani ottimizzati con il nuovo protocollo

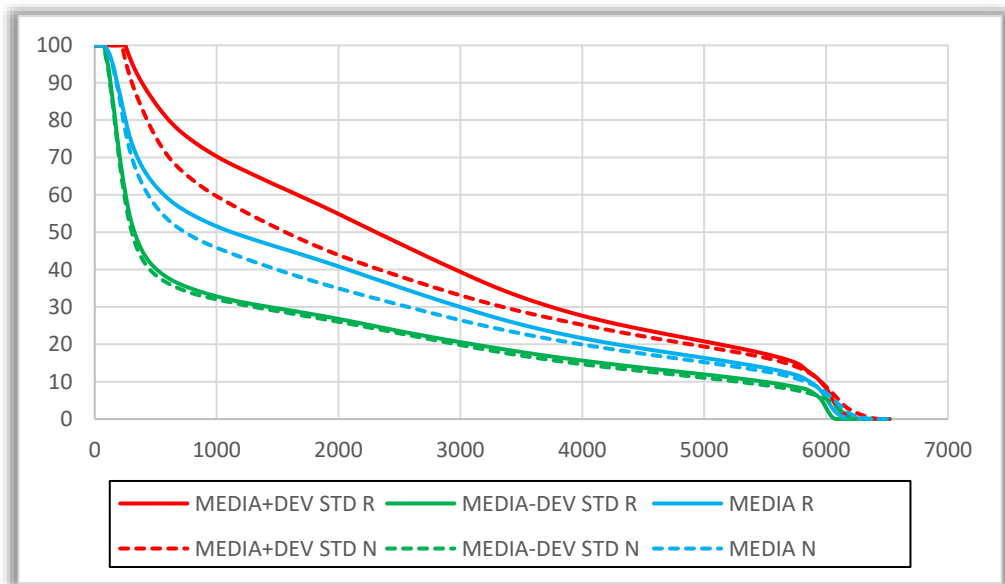


Figura 32- Grafico di tipo B: Le linee intere rappresentano gli indici ottenuti dai piani di riferimento. Le linee tratteggiate rappresentano gli indici ottenuti dai piani ottimizzati con il nuovo protocollo

- Retto (Figura 33 e Figura 34):

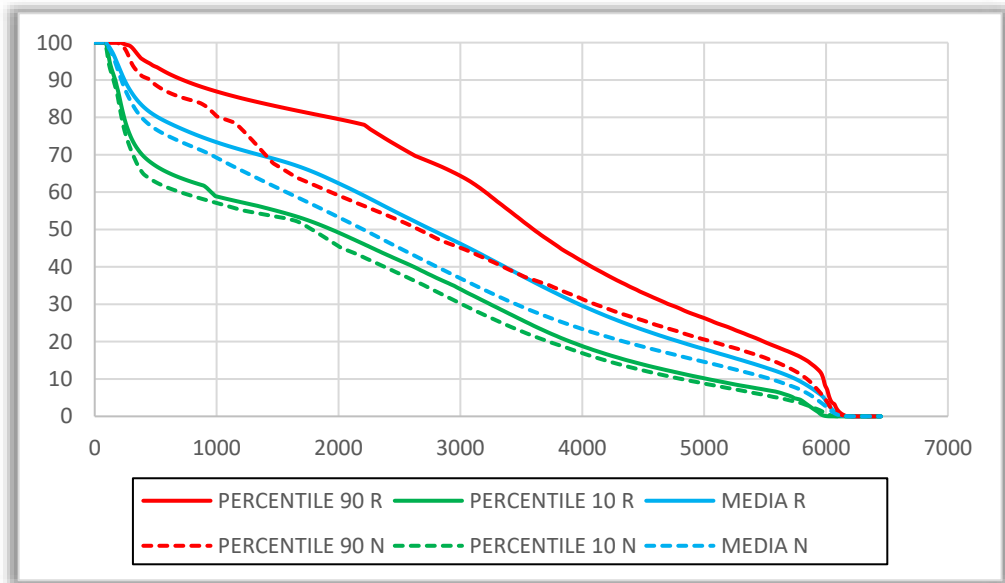


Figura 33- Grafico di tipo A: Le linee intere rappresentano gli indici ottenuti dai piani di riferimento. Le linee tratteggiate rappresentano gli indici ottenuti dai piani ottimizzati con il nuovo protocollo

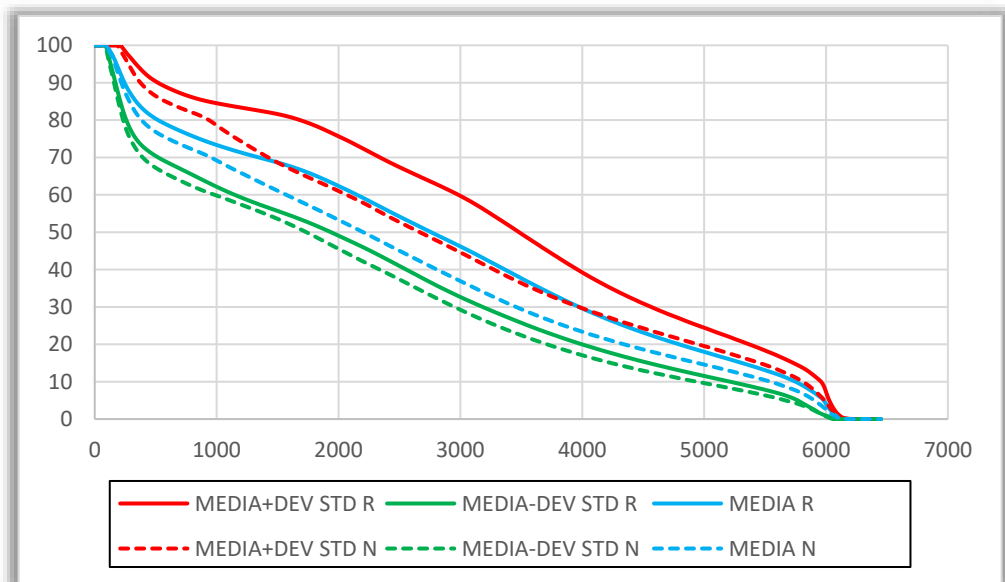


Figura 34- Grafico di tipo B: Le linee intere rappresentano gli indici ottenuti dai piani di riferimento. Le linee tratteggiate rappresentano gli indici ottenuti dai piani ottimizzati con il nuovo protocollo

- Parete rettale (Figura 35 e Figura 36):

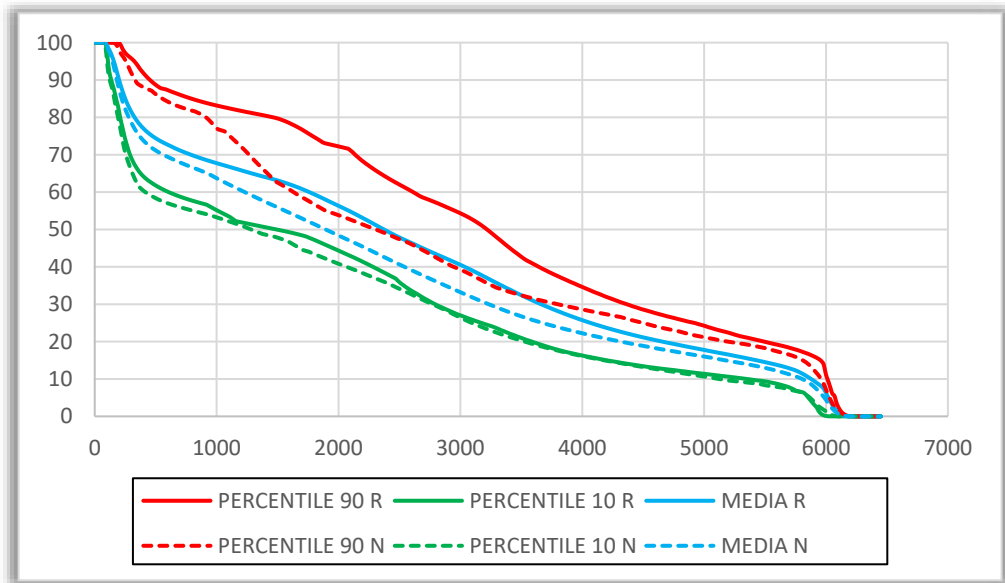


Figura 35- Grafico di tipo A: Le linee intere rappresentano gli indici ottenuti dai piani di riferimento. Le linee tratteggiate rappresentano gli indici ottenuti dai piani ottimizzati con il nuovo protocollo

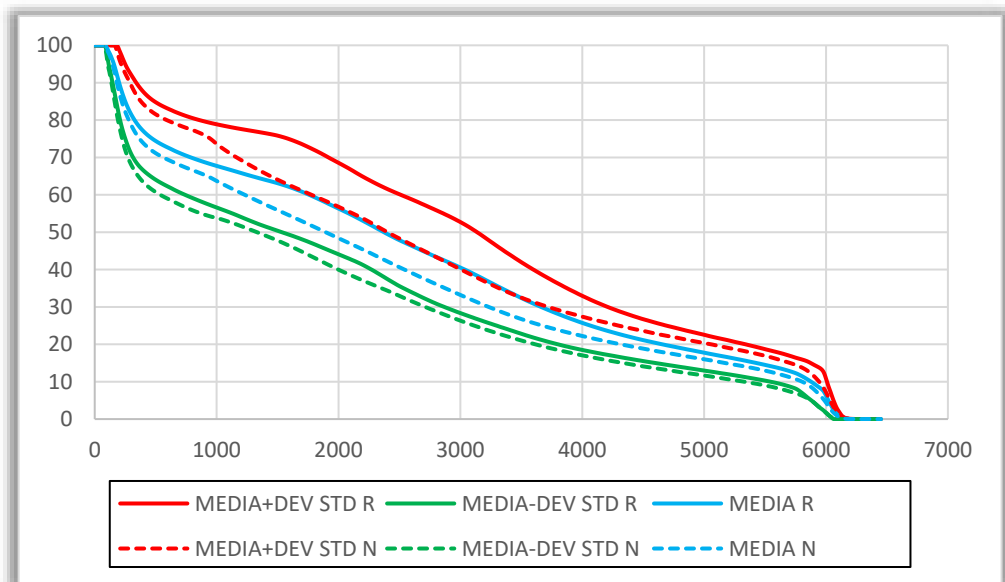


Figura 36- Grafico di tipo B: Le linee intere rappresentano gli indici ottenuti dai piani di riferimento. Le linee tratteggiate rappresentano gli indici ottenuti dai piani ottimizzati con il nuovo protocollo

- Femore sinistro (Figura 37 e Figura 38):

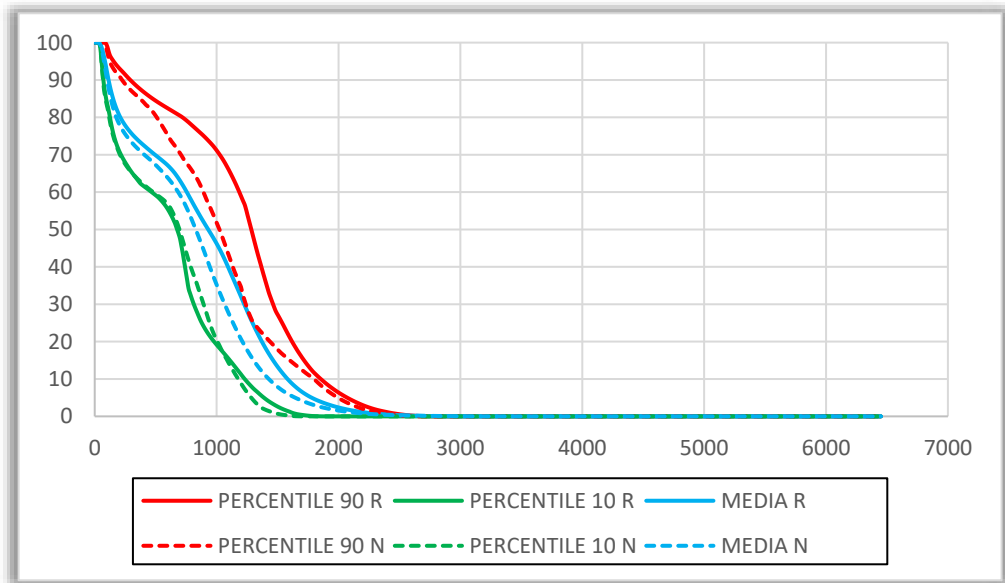


Figura 37- Grafico di tipo A: Le linee intere rappresentano gli indici ottenuti dai piani di riferimento. Le linee tratteggiate rappresentano gli indici ottenuti dai piani ottimizzati con il nuovo protocollo

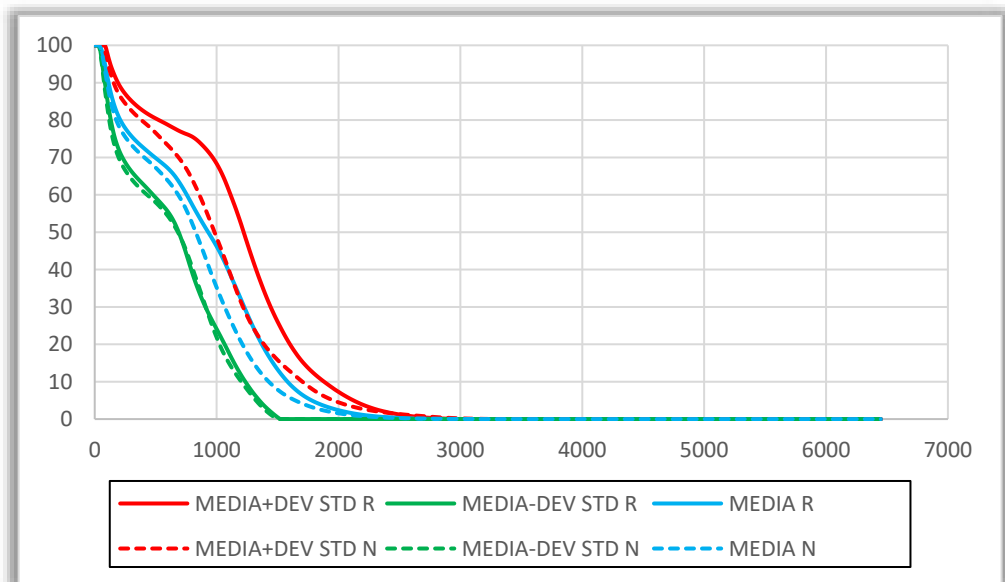


Figura 38- Grafico di tipo B: Le linee intere rappresentano gli indici ottenuti dai piani di riferimento. Le linee tratteggiate rappresentano gli indici ottenuti dai piani ottimizzati con il nuovo protocollo

- Femore destro (Figura 39 e Figura 40):

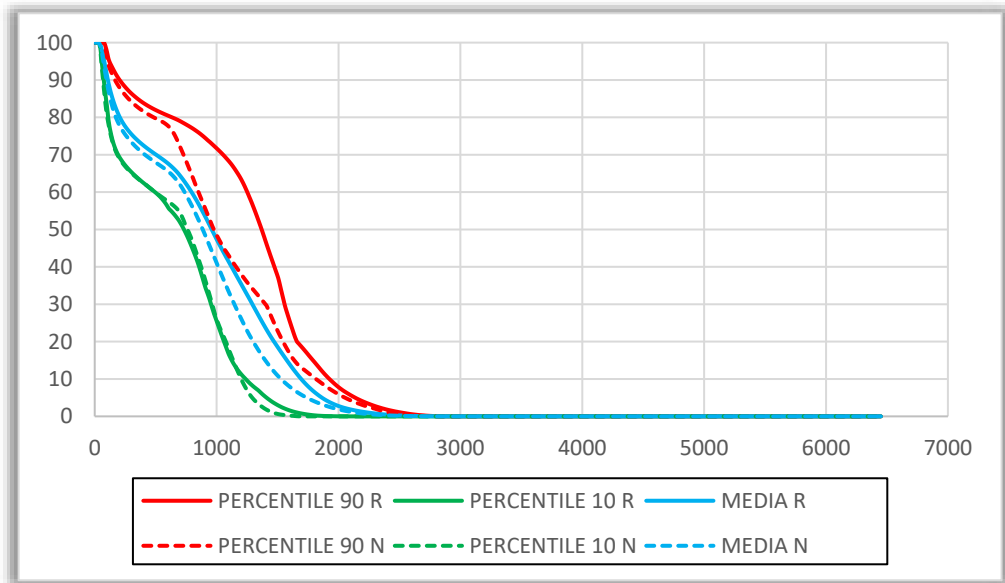


Figura 39- Grafico di tipo A: Le linee intere rappresentano gli indici ottenuti dai piani di riferimento. Le linee tratteggiate rappresentano gli indici ottenuti dai piani ottimizzati con il nuovo protocollo

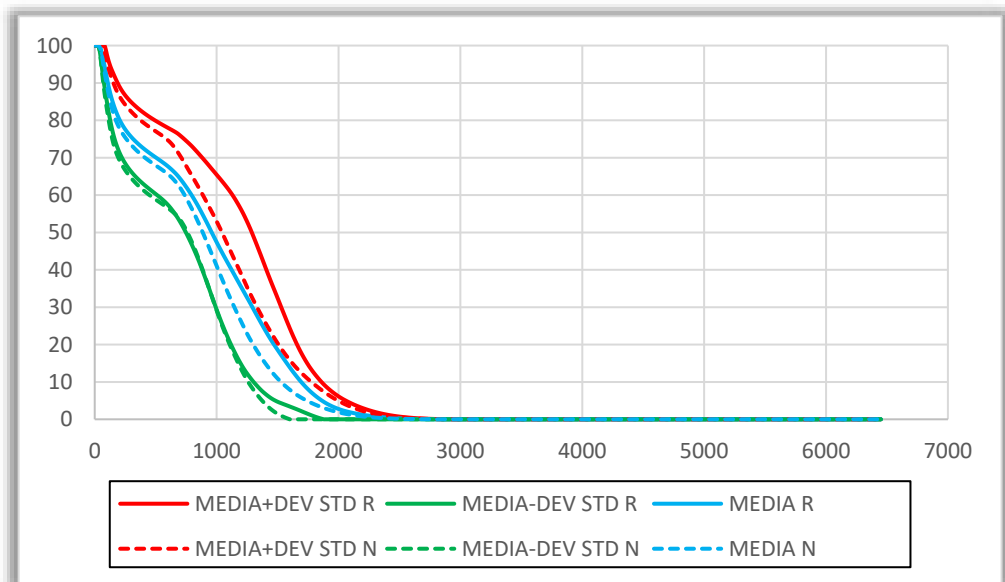


Figura 40- Grafico di tipo B: Le linee intere rappresentano gli indici ottenuti dai piani di riferimento. Le linee tratteggiate rappresentano gli indici ottenuti dai piani ottimizzati con il nuovo protocollo

- Bulbo pieno (Figura 41 e Figura 42):

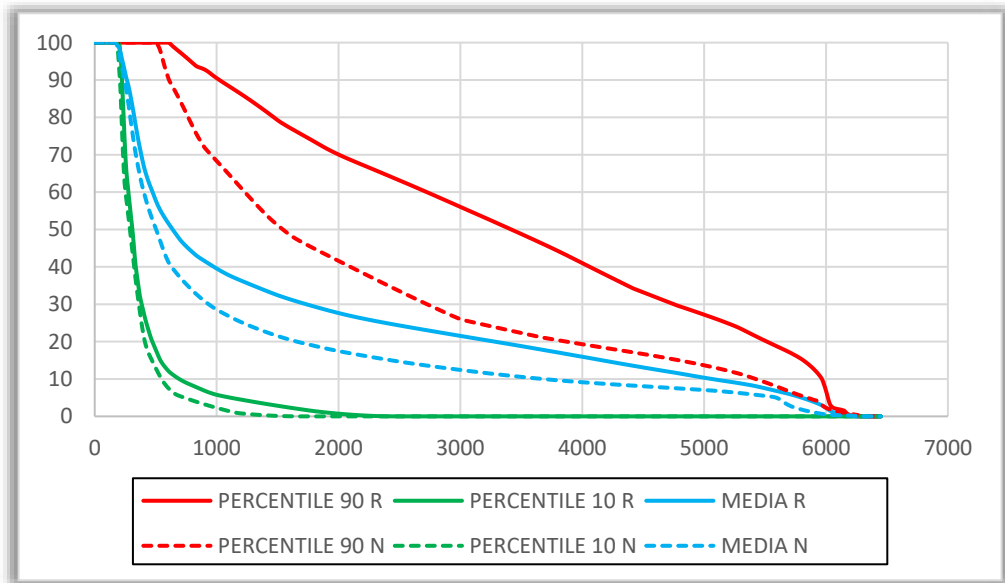


Figura 41- Grafico di tipo A: Le linee intere rappresentano gli indici ottenuti dai piani di riferimento. Le linee tratteggiate rappresentano gli indici ottenuti dai piani ottimizzati con il nuovo protocollo

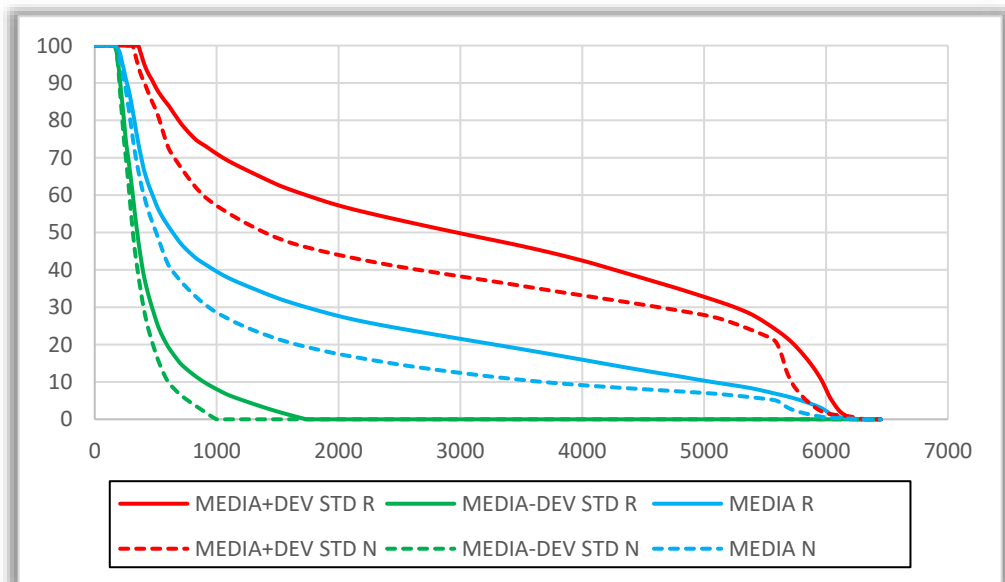


Figura 42- Grafico di tipo B: Le linee intere rappresentano gli indici ottenuti dai piani di riferimento. Le linee tratteggiate rappresentano gli indici ottenuti dai piani ottimizzati con il nuovo protocollo

- CTV (Figura 43 e Figura 44):

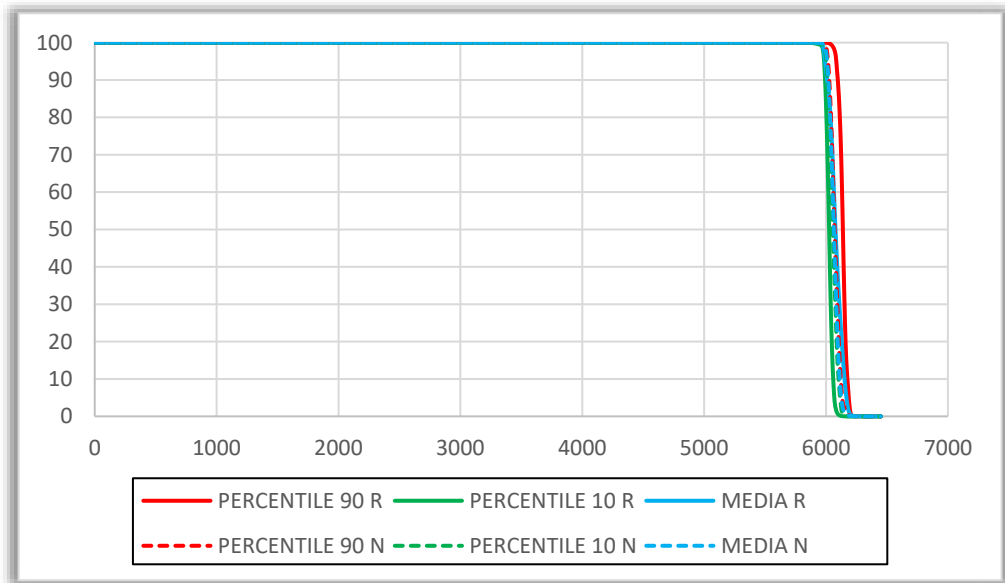


Figura 43- Grafico di tipo A: Le linee intere rappresentano gli indici ottenuti dai piani di riferimento. Le linee tratteggiate rappresentano gli indici ottenuti dai piani ottimizzati con il nuovo protocollo

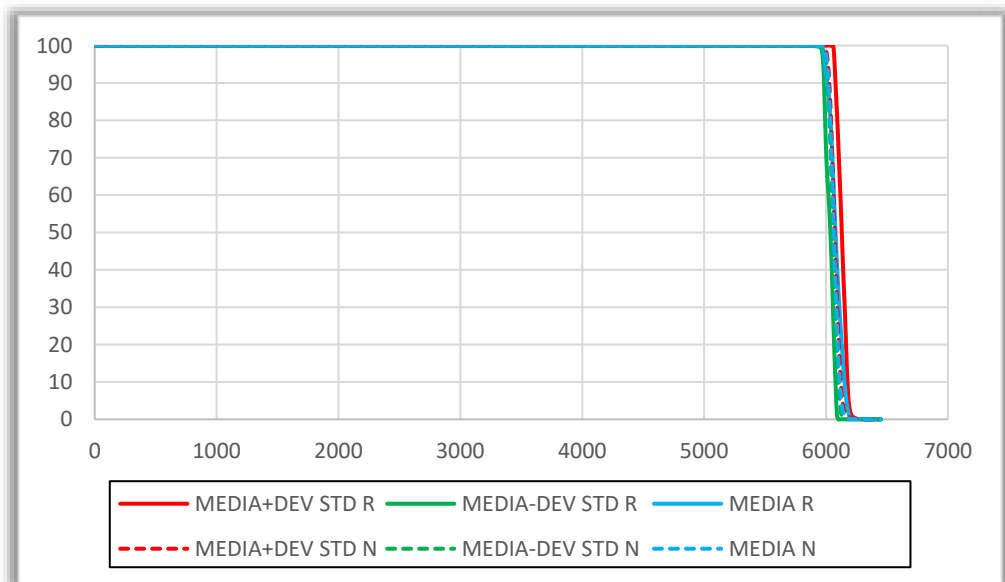


Figura 44- Grafico di tipo B: Le linee intere rappresentano gli indici ottenuti dai piani di riferimento. Le linee tratteggiate rappresentano gli indici ottenuti dai piani ottimizzati con il nuovo protocollo

- PTV (Figura 45 e Figura 46):

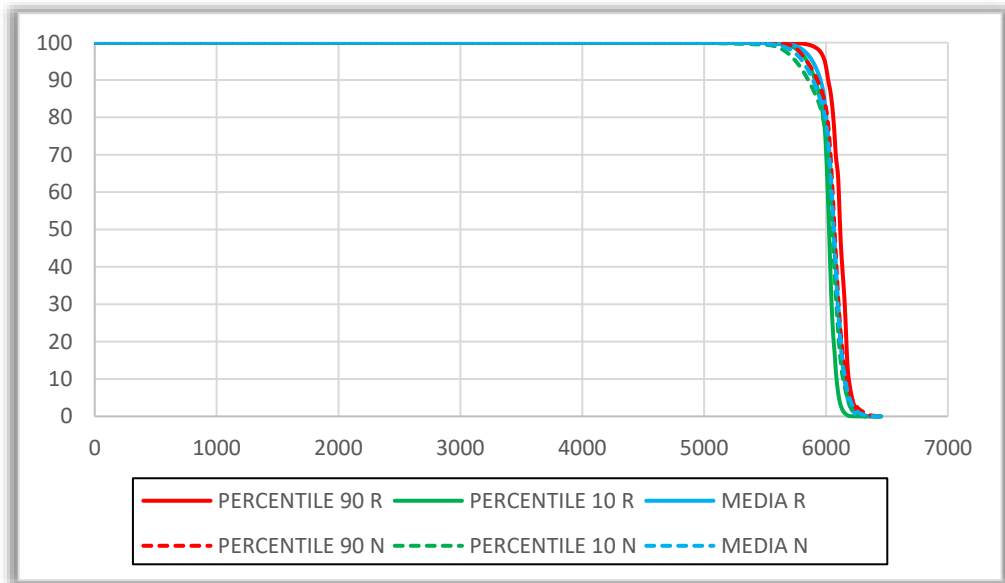


Figura 45- Grafico di tipo A: Le linee intere rappresentano gli indici ottenuti dai piani di riferimento. Le linee tratteggiate rappresentano gli indici ottenuti dai piani ottimizzati con il nuovo protocollo

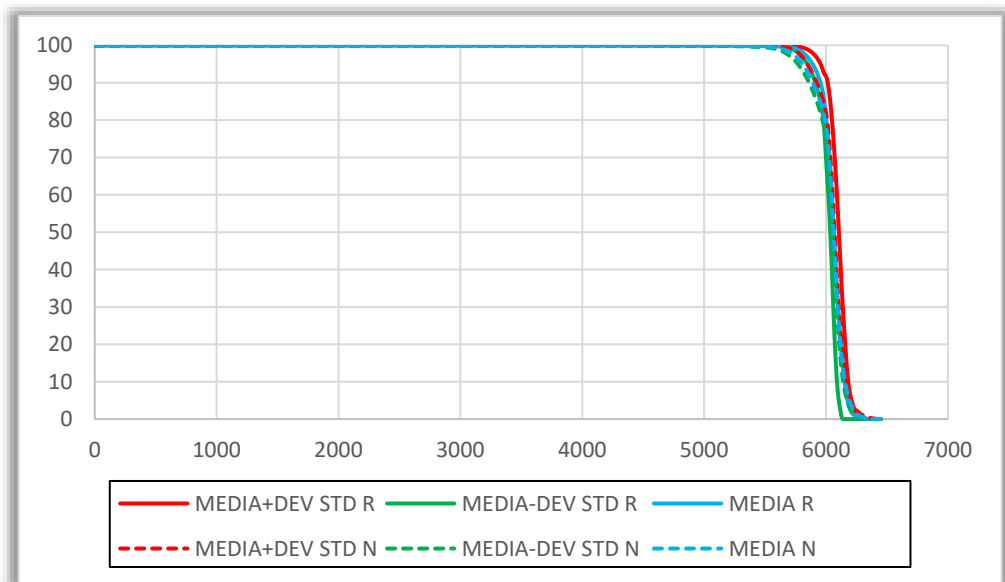


Figura 46- Grafico di tipo B: Le linee intere rappresentano gli indici ottenuti dai piani di riferimento. Le linee tratteggiate rappresentano gli indici ottenuti dai piani ottimizzati con il nuovo protocollo

Infine nella Figura 47 e Figura 48 vengono mostrati i 2 istogrammi per indicare le differenze riscontrate; al di sotto di ognuno è presente la legenda con l'indice statistico scelto, affiancati dalle diciture che indicano rispettivamente "R" per gli indici ottenuti dai piani di riferimento, e "N" per gli indici ottenuti dai piani ottimizzati col nuovo protocollo.

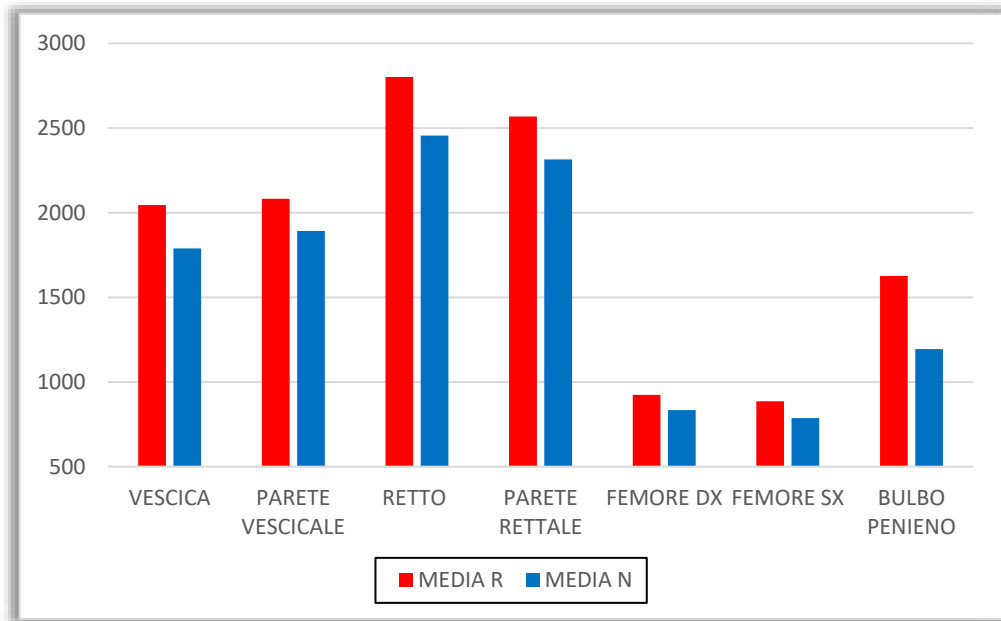


Figura 47- Confronto dell'indice "media delle dosi medie" per ogni OAR

La Figura 47 presenta il confronto tra i piani di riferimento e i piani ottimizzati col nuovo protocollo, utilizzando l'indice della media delle dosi medie di ogni paziente per ogni OAR; come indicato dalla legenda le barre rosse rappresentano i piani di riferimento, mentre le barre blu rappresentano i piani ottimizzati col nuovo protocollo. A sinistra dell'istogramma è presente una scala che indica la dose in cGy.

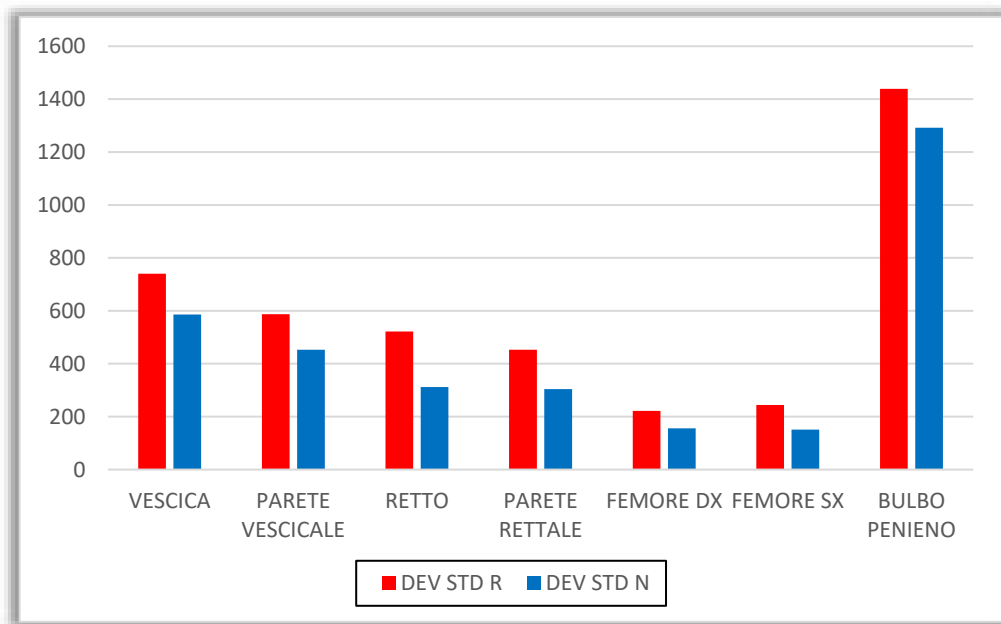


Figura 48- Confronto dell'indice "deviazioni standard delle dosi medie" per ogni OAR

La Figura 48 mostra il confronto tra i piani di riferimento e i piani ottimizzati col nuovo protocollo, utilizzando l'indice delle deviazioni standard delle dosi medie di ogni paziente per ogni OAR; come indicato dalla legenda le barre rosse rappresentano i piani di riferimento, mentre le barre blu indicano i piani ottimizzati con il nuovo protocollo.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

I risultati ottenuti dall'elaborazione hanno permesso di fare delle considerazioni, analizzando il trattamento del tumore alla prostata dal punto di vista della pianificazione e dosimetrico.

Sono stati selezionati 15 pazienti ai quali erano stati erogati dei piani che rispettavano i vincoli dosimetrici richiesti; l'obiettivo dello studio era verificare se fosse stato possibile ottimizzare quei piani ottenendo dei risultati migliori in termini di riduzione della dose agli OAR, mantenendo una copertura accettabile sui target e, allo stesso tempo, predisporre un protocollo standard da utilizzare nella pratica clinica. La definizione di un protocollo standardizzato garantirebbe un miglior risultato in termini dosimetrici, ridurrebbe le tempistiche e la variabilità tra gli operatori.

La Tabella 5 e la Tabella 6 evidenziano le differenze dosimetriche tra i due piani, col risultato che i piani ottimizzati con il nuovo protocollo mostrano dei miglioramenti: a livello dosimetrico sono presenti dei vantaggi per ogni riferimento di dose presente nelle tabelle, con l'eccezione del limite "V60 Gy \leq 5%" per la parete vescicale, dove c'è stato un peggioramento. Anche per le deviazioni standard le tabelle mostrano una riduzione dei valori, indicando che l'applicazione del nuovo protocollo ha determinato una maggiore uniformità tra i piani e quindi una migliore standardizzazione nell'ottimizzazione.

Dalla Figura 29 alla Figura 46 vengono mostrati gli andamenti degli OAR e dei target, potendo fare un'analisi precisa su ognuno di essi:

- Vescica (Figura 29 e Figura 30): i grafici mostrano un miglioramento del nuovo protocollo in tutti i punti; alle dosi V10, V30 e V50 c'è stato un miglioramento dei piani di 13 pazienti. Per la dose media 14 pazienti hanno tratto benefici.
- Parete vescicale (Figura 31 e Figura 32): anche in questo caso c'è stato un miglioramento dei piani di 13 pazienti alle dosi V41 e V48;

come detto precedentemente, alla dose V60 c'è stato un peggioramento con soli 4 pazienti che hanno tratto dei benefici dall'applicazione del nuovo protocollo. Per la dose media 14 pazienti hanno mostrato un miglioramento.

- Retto (Figura 33 e Figura 34): i risultati alle dosi V10, V30 e V50 sono incoraggianti, indicando un miglioramento dei piani di 12 pazienti. La dose media si è abbassata in tutti i 15 pazienti.
- Parete rettale (Figura 35 e Figura 36): alle dosi di riferimento (V37 e V46), 12 pazienti hanno evidenziato un miglioramento. Per 14 pazienti ci sono stati dei benefici sulla dose media.
- Femore sinistro (Figura 37 e Figura 38): 11 pazienti hanno subito un miglioramento delle dosi medie e anche della dose a V10.
- Femore destro: (Figura 39 e Figura 40): per 10 pazienti su 15 c'è stata una riduzione della dose media, mentre alla dose V10 c'è stato un miglioramento di 11 pazienti.
- Bulbo penieno (Figura 41 e Figura 42): tra gli OAR è quello coi risultati più incoraggianti, avendo una riduzione della dose media in tutti i 15 pazienti.
- CTV (Figura 43 e Figura 44) e PTV (Figura 45 e Figura 46): per quanto riguarda i target c'è stata una minor copertura in tutti i 15 casi per il PTV, e in 12 casi per il CTV.

In conclusione, l'applicazione del protocollo di ottimizzazione ha permesso di sviluppare dei piani di trattamento in grado di rispettare i vincoli dosimetrici proposti dalla letteratura. Questo lavoro ha mostrato dei risultati positivi per gli OAR, riducendo le dosi e garantendo una maggiore

uniformità tra i piani, confermata dalla riduzione delle deviazioni standard (Figura 48). Nonostante ciò, non è stato possibile garantire una copertura migliore, o pari, dei target. Tuttavia, i piani ottimizzati hanno raggiunto gli standard minimi di copertura, indicando un buon equilibrio tra la copertura dei target e il risparmio degli OAR. I piani sono stati ottimizzati nel rispetto del principio ALARA (As Low As Reasonably Achievable), ricercando i limiti raggiungibili in relazione alla tecnologia disponibile e alle tempistiche cliniche.

In futuro saranno necessari ulteriori approfondimenti per valutare se l'applicazione della modalità "convergence on" (utilizzata per 3 pazienti) possa essere vantaggiosa, anche in termini di costo/beneficio, considerando l'aumento delle tempistiche cliniche.

Il lavoro evidenzia la necessità e la fattibilità di definire dei protocolli standardizzati volti a garantire una maggiore uniformità dei risultati e un potenziale miglioramento della qualità dei trattamenti.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Oskar Bergengren, Kelly R Pekala, Konstantina Matsoukas, et al. *2022 Update on Prostate Cancer Epidemiology and Risk Factors-A Systematic Review*. Eur Urol. 2023 May 16
- (2) Il Sistema di Stadiazione TNM, 2022.
- (3) Tyler B Kratzer, Natalia Mazzitelli, Jessica Star, et al. *Prostate cancer statistics, 2025*. CA Cancer J Clin. 2025 Sep 2
- (4) Claire H Pernar, Ericka M Ebot, Kathryn M Wilson, Lorelei A Mucci. *The Epidemiology of Prostate Cancer*. Cold Spring Harb Perspect Med. 2018 Dec
- (5) Howlader N, Noone A, Krapcho M, et al. *SEER Cancer Statistics Review 1975–2013*. National Cancer Institute, Bethesda, MD. 2016
- (6) Mohan Adhyam, Anish Kumar Gupta. *A Review on the Clinical Utility of PSA in Cancer Prostate*. Indian J Surg Oncol. 2012 Mar 3
- (7) Andrew J Evans. *Treatment effects in prostate cancer*. Mod Pathol. 2018 Jan
- (8) Balducci M, Cellini F, Cornacchione P, et al. *Elementi di Radioterapia Oncologica. Manuale per tecnici sanitari di radiologia medica*. Società Editrice Universo s.r.l. 2013
- (9) Giovanni Guzzi, Roberto Morra, Antonio Fascicolo, et al. *La Moderna Radioterapia, Aspetti pratici ed innovazioni tecnologiche.* , Radiologia & Futuro. 2014
- (10) Ruud C Wortel, Luca Incrocci, Floris J Pos, et al. *Late Side Effects After Image Guided Intensity Modulated Radiation Therapy Compared to 3D-Conformal Radiation Therapy for Prostate Cancer: Results From 2 Prospective Cohorts*. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. 2016 Jun 1
- (11) M Teoh, C H Clark, K Wood, et al. *Volumetric modulated arc therapy: a review of current literature and clinical use in practice*. Br J Radiol. 2011 Nov
- (12) Fady Samir, Talaat M Meaz, Fathi AEI Hussiny, et al. *Analytical dosimetric study of intensity-modulated radiotherapy (IMRT) and volumetric-modulated arc therapy (VMAT) for prostate cancer*. J Cancro Res Clin Oncol. 2023 Jan 27

- (13) David Jolly, Dineli Alahakone, Juergen Meyer. *A RapidArc planning strategy for prostate with simultaneous integrated boost*. J Appl Clin Med Phys. 2010 Sep 28
- (14) Francesco Boccardo, Salvina Barra, Elisa Zanardi, et al. *Linee guida carcinoma della prostata*. Associazione Italiana di Oncologia Medica. 2020 Dec 31
- (15) Langrand-Escure J, et al. *Dose constraints for moderate hypofractionated radiotherapy for prostate cancer: The French genito-urinary group (GETUG) recommendations*. Cancer Radiotherapie. 2017
- (16) Rana Suresh, Rogers Kevin; Lee Terry, et al. *Dosimetric impact of Acuros XB dose calculation algorithm in prostate cancer treatment using RapidArc*. Journal of Cancer Research and Therapeutics. 2013 Sep
- (17) Maoying Lan, Rui Wu, Guanhua Deng, et al. *Dosimetric comparison and evaluation of different convergence modes in nasopharyngeal carcinoma using VMAT treatment deliveries*. PeerJ. 2024 Dec 23
- (18) *Eclipse Treatment Planning Customer Release Note*. Varian Medical Systems, Inc. Dec 2018