



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

DIPARTIMENTO di MEDICINA - DIMED

CORSO DI LAUREA TRIENNALE IN
“TECNICHE DI RADIOLOGIA MEDICA, PER IMMAGINI E
RADIOTERAPIA”

Sede di ROVIGO

Presidente: Prof. Roberto Stramare

Tesi di Laurea:

*SVILUPPO DI UN PROTOCOLLO DI IMAGE GUIDED RADIOTHERAPY
MEDIANTE L'USO DI CONE BEAM CT NEI PAZIENTI SOTTOPOSTI A
RADIOTERAPIA IPOFRAZIONATA DELLA PROSTATA.
ESPERIENZA MONOISTITUZIONALE DELLA UOC DI RADIOTERAPIA
ONCOLOGICA DI ROVIGO*

Relatore: Saide Di Biase

Correlatore: Giampaolo Montesi

Guida Tecnico-Pratica: Marcello Minelli

Laureando: Luca Bertotto

Anno Accademico 2021/2022

INDICE

Parte Prima

1. Il tumore della prostata e il ruolo della radioterapia. Indicazioni e generalità.
2. Pianificazione del trattamento del trattamento radiante nel tumore della prostata.
 - 2.1. Centramento
 - 2.2. Pianificazione fisico-dosimetrica.
 - 2.3. Tecniche di erogazione del trattamento radiante.
 - 2.4. Controllo del posizionamento - Image guided radiotherapy. Ruolo del TSRM.
3. Ipofrazionamento nel trattamento radiante del tumore della prostata. Basi fisico-dosimetriche, vantaggi e criticità.

Parte Seconda

1. Introduzione
2. Materiali e metodi
3. Risultati
4. Discussione
5. Conclusione

Bibliografia

PARTE PRIMA

1 Il tumore della prostata e il ruolo della radioterapia. Indicazioni e generalità.

Il tumore della prostata è la seconda diagnosi di cancro più frequente negli uomini e la quinta principale causa di morte per tumore nel mondo.

Secondo i dati di GLOBOCAN, nel 2018 sono stati segnalati 1.276.106 nuovi casi di cancro alla prostata in tutto il mondo, con una prevalenza maggiore nei paesi sviluppati. Le differenze nei tassi di incidenza in tutto il mondo riflettono le differenze nell'uso dei test diagnostici.

In Italia il carcinoma della prostata è attualmente la neoplasia più frequente tra i maschi e rappresenta oltre il 20% di tutti i tumori diagnosticati a partire dai 50 anni di età. Nel 2018 erano attesi circa 35.000 nuovi casi. L'incidenza del carcinoma prostatico ha mostrato negli ultimi decenni una costante tendenza all'aumento, particolarmente intorno agli anni 2000.

A partire dal 2003 il trend di incidenza si è moderatamente attenuato, specie tra i 50 e i 60 anni. Nel 2015 nel nostro Paese si sono osservati 7.196 decessi per cancro prostatico secondo l'ISTAT, pur dovendo sottolineare che le comorbidità generalmente presenti nelle persone anziane possono rendere complesso separare i decessi per tumore della prostata da quelli con tumore della prostata. In considerazione della diversa aggressività delle differenti forme tumorali, il carcinoma prostatico, pur trovandosi al primo posto per incidenza, in Italia occupa il terzo posto nella scala della mortalità, nella quasi totalità dei casi riguardando maschi al di sopra dei 70 anni. Si tratta comunque di una causa di morte in costante moderata diminuzione (-1,9% per anno) da oltre un ventennio.

La sopravvivenza dei pazienti con carcinoma prostatico, non considerando la mortalità per altre cause, è attualmente attestata al 91,4% a 5 anni dalla diagnosi, in costante e sensibile crescita. Nel 2020, sono state stimate circa 36.000 nuove diagnosi con una sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi del 91%. La prevalenza per il 2020 è di 564000 uomini viventi in Italia dopo una diagnosi di tumore della prostata. [1]

I tassi di incidenza e mortalità del cancro alla prostata sono fortemente correlati all'età con la più alta incidenza osservata negli anziani (> 65 anni di età).

È chiaro che l'eziologia del carcinoma prostatico sia multifattoriale, risultato di una complessa interazione tra fattori genetici di suscettibilità (responsabili della familiarità e della diversa incidenza nelle razze umane) ed ambientali (dieta, cancerogeni presenti nell'ambiente). Per alcuni fattori l'evidenza è forte (per esempio età, razza, storia familiare, alterazioni genetiche) per altri è debole (per esempio il consumo di prodotti caseari, l'introito di calcio). L'attività fisica risulta essere un fattore protettivo con un buon grado di evidenza. Per quanto riguarda la familiarità, si stima che il rischio sia almeno raddoppiato nel caso un familiare di primo grado risulti affetto da questa neoplasia. Circa l'obesità, la maggior parte degli studi sembrerebbe indicare un aumentato rischio di carcinoma prostatico nonché un'associazione con il rischio di letalità nei pazienti dopo la diagnosi. Fattori come il consumo di cibo e alcool, il comportamento sessuale, l'infiammazione cronica e l'esposizione professionale sono stati tutti correlati con l'eziopatogenesi della malattia e con la progressione. [2]

Il cancro della prostata può essere considerato un candidato ideale per misure di chemioprevenzione, dietetica e farmacologica, a causa di caratteristiche specifiche quali l'elevata incidenza, la lunga latenza, l'endocrino-dipendenza e la presenza di lesioni preneoplastiche potenziali precursori del carcinoma.

Il tumore della prostata nella maggior parte dei casi alla diagnosi è ormonodipendente.

I sintomi tradizionalmente ritenuti correlati al cancro alla prostata includono nicturia e scarso flusso urinario, disfunzione erettile ed ematuria visibile. Tuttavia, c'è un significativo crossover nei sintomi tra cancro alla prostata e condizioni benigne che colpiscono la prostata come l'ipertrofia prostatica benigna e la prostatite, rendendo molto difficile distinguere tra le due sulla base dei soli sintomi.

Molte diagnosi vengono fatte in uomini asintomatici sottoposti a screening opportunistico del PSA.

L'evidenza dell'utilità del PSA negli uomini asintomatici e sintomatici per la diagnosi precoce di cancro alla prostata è equivoca. Il PSA è soggetto a risultati falsi positivi e negativi, che influiscono sulla sua utilità clinica come test autonomo.

Il PSA è generalmente valutato in riferimento a un valore soglia positivo/negativo (cut-off) calcolato sulla base della distribuzione del marcatore nei soggetti normali. Il valore soglia tradizionalmente utilizzato di 4 ng/mL deve essere considerato convenzionale ed è caratterizzato da un basso valore predittivo, sia positivo che negativo. Infatti, esiste un'ampia sovrapposizione fra soggetti con neoplasia confinata all'organo e soggetti con ipertrofia prostatica, che presentano spesso valori compresi fra 4 e 10 ng/mL. Per contro, circa il 20% dei pazienti con neoplasia confinata all'organo presenta valori di PSA inferiori a 3 ng/mL.

La diagnosi di certezza si ottiene mediante l'accertamento istologico. La maggior parte delle linee guida concordano sul fatto che il PSA non può essere considerato l'unico criterio per decidere se fare o meno la biopsia; la scelta di fare la biopsia deve basarsi sul sospetto clinico ricavato dalla esplorazione rettale e/o dal PSA integrati con informazioni cliniche addizionali e con la valutazione di eventuali fattori di rischio inoltre un singolo valore elevato di PSA non dovrebbe comunque indurre subito a decisioni cliniche, ma dovrebbe essere confermato da una nuova rilevazione. Altre valutazioni che possono essere fatte sono la PSA velocity, la PSA density e il rapporto PSA libero/totale. La PSA velocity esprime il tasso di incremento del PSA nel tempo e avrebbe la capacità di predire l'insorgenza del cancro con significativo anticipo diagnostico rispetto al superamento del valore soglia e sarebbe anche un potenziale indicatore di aggressività della neoplasia. Tuttavia, altre evidenze non confermano il valore diagnostico né il significato prognostico della PSA velocity.

La PSA density (PSAD) esprime il rapporto tra PSA circolante e dimensioni della ghiandola misurate ecograficamente e si basa sull'osservazione che la quantità di PSA prodotto e rilasciato in circolo per grammo di tessuto ghiandolare è molto superiore nel cancro rispetto all'ipertrofia prostatica. L'interpretazione di tale rapporto è condizionata da diverse variabili che vanno considerate nella valutazione del risultato. Ciononostante, numerose evidenze mostrano che la PSAD ha un'accuratezza diagnostica migliore del PSA totale e ha performance simili al rapporto PSA libero/totale nei casi con PSA totale fra 4 e 10 ng/mL.

Il rapporto PSA libero/totale è stato ampiamente studiato e viene diffusamente usato nella pratica clinica. Il valore di cut-off ottimale al di sotto del quale una biopsia dovrebbe essere effettuata, tuttavia, non è ancora condiviso. Il rapporto PSA libero/totale può essere preso in considerazione nei casi in cui si desideri meglio definire la probabilità di neoplasia prima della biopsia iniziale, ma le evidenze sono ancora insufficienti per formulare specifiche raccomandazioni di pratica clinica; la determinazione del PSA Libero dovrebbe essere comunque limitata ai casi con PSA totale compreso fra 2 e 10 ng/mL. Il rapporto PSA libero/totale ha valore esclusivamente in fase diagnostica e non trova applicazione nella stadiazione, nel follow-up dopo la terapia primaria e nel monitoraggio della terapia per la malattia avanzata.

In base al sospetto clinico correlato alla clinica, al rialzo del PSA e all'esplorazione rettale, nonché all'esecuzione di esami radiologici come risonanza magnetica multiparametrica (mpRM) ed ecografia trans-rettale, viene indicata l'esecuzione al prelievo biptico.

La biopsia può essere effettuata per via transrettale o transperineale, durante la procedura vengono prelevati diversi campioni; l'approccio può essere di tipo *random* con il prelievo di 12 frustoli su tutto l'ambito prostatico oppure può seguire la tecnica *fusion* che prevede dei prelievi mirati sulla lesione visibile alla mpRM nel contesto del tessuto prostatico.

Alla biopsia possono essere correlati degli effetti collaterali soprattutto relativi al rischio di infezione.

La biopsia della prostata può essere eseguita sotto guida ecografica. Il numero minimo di prelievi raccomandati è di 12 (+ eventualmente 2 prelievi): 6 prelievi per lato, campionando prevalentemente la zona periferica e laterale della ghiandola.

Prelievi supplementari possono essere eseguiti nel caso di aree sospette all'ecografia, all'esplorazione rettale o alla RM (possibilmente con tecnica di fusione delle immagini, per poter identificare sotto guida ecografica la sede delle aree sospette). Le tecniche di prelievo previste sono o di tipo trans-rettale o trans-perineale, a discrezione dello specialista.

Gli standard di qualità relativi alle biopsie prostatiche sono indicati in dettaglio nelle Linee Guida per la Biopsia Prostatica della Società Italiana di Urologia Oncologica.

La valutazione delle agobiopsie deve riportare:

- Numero dei prelievi;
- Sede dei singoli prelievi;
- Dimensioni dei frustoli ago-biottici;
- La marcatura con inchiostro di china di una estremità del frammento biottico,

Si considera come adeguato un frammento della lunghezza di almeno 1 cm. La biopsia, altresì, deve contenere almeno una ghiandola prostatica.

Il referto dell'esame istologico deve riportare:

- Il tipo istologico di tumore (adenocarcinoma acinare e/o duttale) ed eventuali varianti significative
- L'estensione della neoplasia nel frustolo agobiottico
- Il numero dei frustoli agobiottici positivi per carcinoma;
- L'infiltrazione del tessuto adiposo periprostatico e delle vescichette seminali;
- l'invasione degli spazi perineurali e linfovaskolare;
- la presenza di infiammazione (acuta o cronica), estensione e intensità.
- La presenza di pattern cribriforme

La valutazione del Gleason Score (GS) sia sulla biopsia che sul pezzo operatorio, è determinante per la definizione della classe di rischio del paziente e per la decisione terapeutica, e dovrebbe essere eseguita da un patologo esperto di neoplasie prostatiche.

Se necessario viene effettuata una stadiazione utilizzando diverse modalità di imaging tra cui TC, RM, scintigrafia e PET-TC colina o PSMA, a tal proposito La PET con 68Ga-PSMA-11, sfrutta il fatto che il PSMA, ossia l'antigene di membrana specifico della prostata, è altamente espresso sulla maggior parte delle cellule prostatiche neoplastiche. Sono disponibili diversi ligandi PSMA per l'imaging PET. Il 68Ga-PSMA-11 è attualmente suggerito da diverse linee guida internazionali per studiare il cancro alla prostata in diversi contesti clinici. la PSMA PET ha dimostrato di essere superiore per il rilevamento dei linfonodi pelvici e delle metastasi a distanza con successive modifiche della gestione clinica. In un contesto di recidiva, sono stati osservati tassi di rilevamento più elevati rispetto a qualsiasi altra tecnica di imaging disponibile, specialmente a bassi valori di antigene prostatico specifico.

Nella malattia oligometastatica, la PET PSMA può essere rilevante nel guidare un approccio terapeutico diretto alle metastasi.

Negli stadi localmente avanzati oppure in caso non ci sia la possibilità di operare il paziente, il trattamento elettivo è la radioterapia.

Nel caso sia stata eseguita la prostatectomia ma all'analisi del pezzo operatorio sono presenti fattori di rischio per recidiva di malattia come, ad esempio, l'invasione da parte del tumore della capsula prostatica, è dimostrato da studi clinici randomizzati che la radioterapia adiuvante è utile per ridurre il rischio di ripresa. La radioterapia post-operatoria inoltre può essere indicata anche nei casi di positività dei margini, di una infiltrazione delle vescichette seminali, presenza di PSA non azzerato dopo l'operazione e in presenza di metastasi linfonodali.

Le controindicazioni al trattamento radioterapico sono: una precedente radioterapia pelvica, la rettocolite ulcerosa in fase attiva, stenosi del collo vescicale e catetere a permanenza. Vanno presi in considerazione, nel bilancio rischio-beneficio, la preesistenza di diarrea cronica, diverticolite, ripetuti episodi di blocco urinario completo e la ridotta capacità vescicale.

2 Pianificazione del trattamento del tumore della prostata.

La radioterapia ha un ruolo fondamentale nel trattamento del tumore della prostata in tutti gli stadi ed in tutte le classi di rischio con finalità differenti.

La pianificazione di un trattamento radiante è un processo complesso che segue diverse fasi.

2.1 Centramento

Dopo la valutazione iniziale del paziente e l'indicazione al trattamento radiante, il primo passo nel percorso radioterapico è costituito dal centramento, una fase di simulazione della posizione di trattamento del paziente e di acquisizione di un volume di immagini da elaborare per i successivi passaggi (contouring e pianificazione).

Prima di procedere al centramento, il TSRM ed il radioterapista oncologo scelgono il posizionamento del paziente sul lettino della tomografia computerizzata (TC) ed i

sistemi di immobilizzazione per ottenere una posizione comoda, stabile e riproducibile per tutte le sedute del trattamento.

Un fattore importante è che il lettino della TC di simulazione abbia la stessa conformazione del lettino dell'acceleratore lineare in sede di trattamento in modo che il paziente assuma la stessa posizione in entrambe le fasi. Il lettino della TC di simulazione, infatti, differisce generalmente da quelli presenti nelle TC diagnostiche per essere piatto e non concavo, l'altra caratteristica tipica della TC ad uso radioterapico è la maggiore ampiezza del bore.

La procedura di centramento avviene mediante l'utilizzo di una TC dedicata spesso definita simul-TC. Vengono acquisite immagini TC da 2 a 5 millimetri di spessore del distretto anatomico interessato dopo aver posizionato dei reperi radiopachi all'incrocio di laser ortogonali sulla cute del paziente. Sulle sezioni della TC, può essere individuato già in fase di centramento (simulazione virtuale) dal radioterapista oncologo l'isocentro di trattamento su una determinata slice (reference point).

Le coordinate dell'isocentro sono poi spedite ai laser mobili esterni che proiettano l'isocentro direttamente sulla cute del paziente. Nei tre punti individuati dai laser vengono praticati dei "tatuaggi" indelebili con inchiostro di china sulla pelle del paziente, punti di riferimento che consentono di riprodurre con facilità il centramento del paziente in sede di trattamento.

La TC di centramento rappresenta la base da cui partire per la pianificazione del trattamento radiante, essa fornisce un'eccellente rappresentazione geometrica dell'anatomia del paziente, e può essere usata per il calcolo della dose, l'esame TC viene infatti calibrato per rappresentare la densità elettronica relativa dei tessuti biologici per ciascun voxel. I file DICOM contenenti le informazioni TC vengono esportati su un *software* specifico, il *treatment planning system* (TPS) che consente l'elaborazione delle informazioni acquisite in fase di centramento.

In alternativa alla TC si possono utilizzare per il centramento anche immagini di RM, SPECT e PET. Oppure può essere effettuata una fusione di immagini tra la TC di centramento ed un imaging multimodale ad esempio la RM. Il razionale dell'utilizzo di fusioni di immagini diagnostiche con la TC di centramento risiede nella possibilità di individuare lesioni o strutture altrimenti poco visibili sulla TC senza mezzo di contrasto acquisita in fase di centramento. Ad esempio, per quanto concerne la RM,

le sequenze T2 e T2* mostrano una migliore accuratezza rispetto alla TC nella visualizzazione delle strutture prostatiche ai fini della delineazione del target, questo è statisticamente significativo per l'imaging T2* rispetto alla TC in tutte le metriche di confronto. In uno studio entrambe le sequenze RM hanno ottenuto punteggi significativamente più alti rispetto alla TC, sia per la qualità dell'immagine che nel contouring, in particolare la T2*; con una riduzione globale del tempo necessario per il contouring.

Un aspetto fondamentale della fase di centramento nel tumore della prostata, oltre al set-up esterno, è il set-up interno ovvero la preparazione vescicale e rettale. Al paziente viene chiesto di bere mezzo litro di acqua mezz'ora prima del centramento ed eseguire un microclisma rettale evacuativo circa 2 ore prima. Questa preparazione ha lo scopo di istruire il paziente ad una riproducibilità geometrica di retto e vescica durante il trattamento, consentendo una più precisa erogazione della dose di radioterapia e l'esecuzione di un piano di trattamento con potenziale minore tossicità sia per il retto che per la vescica.

2.2 Pianificazione fisico-dosimetrica

Eseguita la TC di centramento, sul volume acquisito avviene la fase di pianificazione fisico-dosimetrica che vede la collaborazione del radioterapista oncologo e del fisico medico e in alcuni casi del TSRM. Questa fase viene effettuata con l'utilizzo di software specifici, il TPS. Il primo passo in questa fase è rappresentato dalla definizione di volumi target e di organi a rischio (OAR). I principali organi a rischio nel trattamento della prostata, che devono essere delineati e risparmiati, sono principalmente retto e vescica inoltre, per una buona pianificazione, vanno considerati anche bulbo penieno, sigma ed intestino tenue. Per quanto riguarda i volumi da radiotrattare, la prostata costituisce il clinical target volume (CTV). In particolare, per la definizione del CTV nel trattamento radiante radicale del tumore della prostata, si distinguono i vari casi in base alla classe di rischio e allo stadio della malattia. Nella classe di rischio bassa, il CTV è costituito dalla sola prostata. Nelle classi di rischio intermedie si includono anche le vescichette seminali e il tessuto periprostatico. Nelle classi di rischio alte, nei casi in cui vi sia il rischio di

localizzazioni linfonodali superiore al 15%, nel CTV andrà compreso anche il drenaggio linfonodale pelvico. Per tener conto degli errori di riposizionamento e del movimento intra-frazione (sia del paziente, che dei suoi organi interni) è necessario applicare al CTV dei margini di sicurezza che consentono di evitare il missing del target, ottenendo così il planning target volume (PTV). Il margine antero-posteriore è il più critico perché la sua entità dipende dal diverso riempimento rettale e vescicale. Ovviamente, aumentando la frequenza di verifica del posizionamento mediante l'utilizzo di immagini, l'errore residuo diminuisce permettendo di ridurre ulteriormente i margini di espansione CTV-PTV.

Una volta delineati i volumi e stabilita la dose di radioterapia, il fisico medico procede con l'elaborazione del piano di trattamento. Viene studiato l'arrangiamento dei fasci di radiazione al fine di raggiungere gli obiettivi di copertura del PTV ed il risparmio al di sotto di valori soglia (*constraints* di dose) degli OAR. I parametri che devono essere stabiliti in fase di pianificazione sono moltissimi in termini geometrici e di intensità dei fasci. Le tecniche di irradiazione sono molteplici, attualmente per l'irradiazione del tumore della prostata, vengono usate le tecniche a modulazione di intensità (solitamente la VMAT) che consentono un ripido gradiente di dose alla periferia del PTV.

Il piano di trattamento successivamente in base a valutazioni relative alla copertura al target e al risparmio degli OAR, nel rispetto di linee guida condivise sui parametri di ottimizzazione del trattamento, viene validato da radioterapista oncologo. Segue *l'export* dei parametri del trattamento al LINAC e la sua verifica dosimetrica. Quando tutti i controlli di qualità hanno dato esito positivo si dà il via libera all'inizio del trattamento radiante.

2.3 Tecniche di erogazione del trattamento radiante

Al giorno d'oggi, il trattamento radiante a fasci esterni per il tumore della prostata sfrutta sostanzialmente tecniche altamente conformate mediante l'utilizzo di collimatori MLC (*multileaf collimator*) composti da una serie di lamelle che vanno ad adattare il fascio di radiazione al volume tumorale da trattare. La tecnica principalmente utilizzata è la IMRT (*intensity modulated radiotherapy*, radioterapia

ad intensità modulata), che utilizza fasci ad intensità non uniforme (modulata) in grado di modellare con più precisione la dose di radioterapia, consentendone distribuzioni concave e ripidi gradienti di dose al margine del target e rappresentando una notevole evoluzione rispetto alla radioterapia tridimensionale conformazionale (3DCRT).

L'IMRT è ideale per il trattamento di volumi complessi e per evitare organi a rischio nelle immediate vicinanze la cui presenza potrebbe limitare la dose curativa erogabile. L'aumento della dose erogabile con l'IMRT consente un potenziale maggiore controllo della malattia rispetto alla 3DCRT.

L'utilizzo della IMRT nel trattamento dei pazienti affetti da tumore della prostata ha mostrato in numerosi studi una riduzione della tossicità acuta gastrointestinale di grado 2 del 40 % in piani a dose escalata; l'IMRT è quindi raccomandata rispetto alla 3DCRT nel trattamento radicale del carcinoma della prostata. [4]

Vi sono diverse modalità di erogazione con tecnica IMRT:

- modalità statica (*step and shoot*), in cui il *gantry* dell'acceleratore lineare è fermo e si erogano in sequenza diversi campi statici prima di interrompere l'erogazione e passare all'angolazione successiva;
- modalità dinamica (*sliding window*), in cui a differenza della modalità statica l'erogazione non viene fermata nel passaggio tra una posizione e l'altra;
- modalità VMAT, in cui il *gantry* è rotante e la testata compie archi pesati ognuno con il suo set-up delle lamelle del MLC.

La dose equivalente biologica convenzionale per un trattamento curativo della prostata prevede la somministrazione di almeno 74-76Gy.

Negli ultimi anni la conoscenza della biologia tumorale e gli studi effettuati sull' α/β del tessuto tumorale e degli organi a rischio hanno dimostrato il vantaggio sia in termini di efficacia che in termini di ridotta tossicità dell'ipofrazionamento rispetto al frazionamento convenzionale.

L'ipofrazionamento moderato (240-340 cGy per frazione) rispetto alla radioterapia a fasci esterni a frazionamento convenzionale (180-200 cGy per frazione) è da

considerarsi lo standard terapeutico se non diversamente controindicato, e dovrebbe essere offerta sia in classe di rischio basso che intermedio e alto. [4]

Un altro approccio terapeutico possibile, ma sempre meno utilizzato dalla pratica clinica, è fornito dalla brachiterapia (BT), che utilizza l'impianto di semi contenenti sostanze radioattive (per esempio il palladio 103 o lo iodio 125) attraverso guida ecografica che possono essere permanenti a basso dosaggio (LDR) o temporanee ad alto dosaggio (HDR).

Studi prospettici che confrontano HDR-BT e LDR-BT tra loro o con altre opzioni di trattamento (come radioterapia a fasci esterni o chirurgia) suggeriscono esiti simili.

La brachiterapia coadiuvata alla radioterapia a fasci esterni (rispetto alla sola brachiterapia) è un approccio appropriato in pazienti selezionati con malattia a rischio intermedio e alto. I tassi a 10 anni di sopravvivenza globale, metastasi a distanza e mortalità specifica per cancro sono rispettivamente >85%, <10% e <5%.

Le tossicità di terzo e quarto grado associate a HDR-BT e LDR-BT sono rare, <4% nella maggior parte dei casi, e la qualità della vita è migliorata nei pazienti sottoposti a brachiterapia rispetto a quelli sottoposti a intervento chirurgico.

I Linac ibridi RM ampliano lo spettro delle opzioni radioterapiche per il cancro alla prostata. Infatti, è possibile ottenere una maggiore precisione con la definizione giornaliera del volume target basato sulla risonanza magnetica e l'adattamento del piano.

Come descritto, le innovazioni tecnologiche e soprattutto l'introduzione di tecniche di irradiazione altamente conformate, consentono un trattamento molto preciso e un aumento della dose erogabile, va da sé che a questo tipo di trattamento deve essere associata una ottima riproducibilità della posizione del paziente, una buona immobilizzazione e istruzione del paziente circa l'immobilità durante il trattamento e circa la preparazione da eseguire per riprodurre un consistente set-up interno.

2.4 Controllo del posizionamento - Image guided radiotherapy. Ruolo del TSRM.

Il posizionamento del paziente sul lettino dell'acceleratore lineare per il trattamento del tumore della prostata prevede l'utilizzo di sistemi di immobilizzazione, solitamente presidi per il contenimento degli arti inferiori, piedi e ginocchia, indicizzati e la corrispondenza di punti di riferimento cutanei, stabiliti nella fase di centramento, con i laser ortogonali isocentrici presenti nel bunker del LINAC. Il TSRM si occupa del set-up esterno del paziente seguendo le istruzioni stabilite in fase di centramento. Il corretto riempimento vescicale e svuotamento rettale (set-up interno) è il secondo punto della fase di posizionamento, è un aspetto fondamentale per poter sfruttare appieno le potenzialità del trattamento radiante altamente conformato. Il TSRM istruisce il paziente in merito alla corretta preparazione da seguire che deve essere sostanzialmente sovrapponibile alla TC di simulazione.

Il posizionamento necessita di un controllo stringente prima dell'inizio dell'erogazione del trattamento. L'introduzione dell'*image guided radiotherapy* (IGRT) ovvero della possibilità di usare delle immagini radiografiche per direzionare il trattamento radiante è stato un avanzamento fondamentale per il miglioramento dell'accuratezza dei trattamenti radianti.

I componenti di qualsiasi sistema IGRT sono i seguenti:

- Un sistema di acquisizione delle immagini.
- Una serie di immagini di riferimento per il confronto.
- Un software per la corrispondenza di confronto tra riferimento immagini e pianificazione TC.
- Un protocollo che definisce il metodo di correzione.

Per la correzione vengono utilizzati due tipi di procedure strategiche: metodo online e offline. [5]

Le strategie di correzione online includono l'analisi di informazioni sulle immagini subito dopo l'acquisizione e, se necessario, l'applicazione della correzione prima di ciascuna sessione di radioterapia. Con questo tipo di correzione gli errori sistematici

e casuali vengono effettivamente corretti. Lo svantaggio è che il processo di analisi e correzione deve essere veloce, semplice e inequivocabile. Con la correzione off-line invece, i dati delle immagini sono stati memorizzati, analizzati e corretti in un secondo momento. La motivazione di questo tipo di approccio si basa sulla considerazione che l'errore sistematico è il più preponderante rispetto a quello casuale. Di solito, con questa strategia, viene eseguita la verifica di immagini sequenziali in un numero sufficiente di frazioni iniziali (solitamente 3-5 frazioni): quindi, i protocolli offline correggono l'errore sistematico medio ma non l'errore giornaliero.

In generale, le strategie online consentono una maggiore riduzione delle incertezze geometriche rispetto ai metodi offline, ma con un carico di lavoro, tempo di trattamento e dose di radiazioni maggiore. Un approccio online è da preferire soprattutto quando il volume ad alto dosaggio è vicino a strutture anatomiche critiche per la funzione d'organo, nei programmi di dose-escalation o per trattamenti ipofrazionati. Tuttavia, come riportato recentemente, la procedura off-line sembra ottenere risultati simili efficacia. La procedura migliore dovrebbe essere definita per ogni singolo tipo di trattamento.

Sono disponibili diversi sistemi IGRT per la localizzazione della regione da radiotrattare nel tumore della prostata: immagini planari, volumetriche (KV o MV) o sistemi ad ultrasuoni.

Con la *Cone Beam CT* (CBCT) si acquisiscono immagini TC che vengono poi sovrapposte alla TC di riferimento in fase di centramento.

Questa tecnica, come suggerisce il nome, utilizza un fascio conico in modo da coprire l'intero volume di interesse in una sola proiezione. La CBCT può utilizzare il fascio di trattamento per produrre le immagini oppure utilizzare una sorgente kilovoltica dedicata.

Nel primo caso si monta un pannello EPID nella parte opposta alla testata e si può utilizzare la dosimetria in vivo.

Nel secondo invece sono montati sul lato destro o sinistro rispetto alla testata, la sorgente kilovoltica e il flat panel dedicato al lato opposto. Quest'opzione offre un rapporto contrasto/rumore migliore rispetto alle energie megavoltiche.

In entrambi i casi si ottengono immagini volumetriche della regione di interesse, in questo caso della pelvi del paziente, che vengono sovrapposte alla TC di centramento per individuare eventuali errori di set-up esterno ed interno; errori che possono essere corretti prima dell'erogazione.

La ghiandola prostatica può muoversi all'interno del bacino fino a 2 cm, e la sua posizione è fortemente influenzata dal retto e riempimento della vescica, nonché dal movimento respiratorio o da peristalsi intestinale. Tale movimento d'organo può causare un missing del target e quindi una copertura insufficiente del volume della prostata e/o un aumento esposizione dei tessuti sani circostanti, in particolare per il trattamento IMRT.

Il protocollo di IGRT, metodologia e frequenza dell'imaging durante il trattamento, va stabilito e condiviso in base al tipo di trattamento. Può essere indicata l'esecuzione quotidiana della CBCT, tuttavia, possono essere accettabili anche altre procedure IGRT a seconda del programma di frazionamento adottato, ad esempio in un trattamento ipofrazionato i protocolli di IGRT possono richiedere tecniche di imaging più sofisticate e frequenza più elevata.

L'impianto dei fiducial markers, ossia degli impianti radiopachi, in sede tumorale consente di verificare con maggior precisione il posizionamento sia prima del trattamento che intra-trattamento nel caso si ricorresse alla terapia adattativa.

Il problema della gestione del movimento intra-frazione è molto complesso, in questo ambito il gating respiratorio, un sistema di monitoraggio del respiro, associato all'imaging, permette di erogare il trattamento solamente in una determinata fase del ciclo respiratorio, diminuendo di molto l'irradiazione degli OAR rischio vicini al target.

L'importanza dell'IGRT è dimostrata da numerosi studi che mostrano una significativa riduzione della tossicità urinaria tardiva per i pazienti ai quali si applica l'IGRT rispetto ai pazienti su cui non viene svolta. [6]

3 Ipofrazionamento nel trattamento radiante del tumore della prostata. Basi fisico-dosimetriche, vantaggi e criticità

Negli ultimi anni, la radioterapia a fasci esterni con regime ipofrazionato ha assunto un ruolo importante nel trattamento del cancro alla prostata.

L'ipofrazionamento è caratterizzato da indubbi vantaggi con una riduzione dell'overall treatment time; offre vantaggi in termini organizzativi, di gestione delle risorse e delle liste d'attesa e un minore impatto economico e sociale in relazione alla riduzione del numero di accessi in ospedale per il paziente.

Studi clinici randomizzati hanno dimostrato che l'ipofrazionamento moderato nel tumore della prostata localizzato consente di ottenere i medesimi tassi di controllo della malattia a fronte di una tossicità gastrointestinale e genitourinaria sostanzialmente sovrapponibili, questi risultati sono stati raggiunti da un lato in relazione al miglioramento delle tecniche di delivery del trattamento (sempre più conformato) e in relazione allo sviluppo di tecniche di IGRT più sofisticate ma d'altra parte ha radici nella radiobiologia dei tessuti.

Il vantaggio principale del trattamento del cancro alla prostata con un regime ipofrazionato è il miglioramento dell'indice terapeutico che può essere ottenuto. L'ipofrazionamento può raggiungere questo obiettivo in due modi rispetto allo schema frazionato convenzionale:

- Con un aumento della dose per aumentare il controllo del tumore mantenendo la stessa normale probabilità di complicanze tissutali;
- Mantenendo l'equivalenza della dose in termini di probabilità di guarigione del tumore, riducendo al contempo la dose di tessuto normale.

Esistono infatti prove sufficienti che il tessuto tumorale prostatico ha un basso rapporto α/β , inferiore a quello degli organi circostanti a rischio e quindi esiste un potenziale beneficio terapeutico dell'uso di dosi singole frazionate maggiori.

Il rapporto α/β è la dose in cui la componente lineare e quella quadratica causano la stessa quantità di uccisione cellulare. In generale, maggiore è il rapporto α/β , più lineare è la curva di sopravvivenza cellulare.

I tessuti con un rapporto α/β basso sono relativamente resistenti a basse dosi rispetto ai tessuti con un α/β elevato. Pertanto, i tessuti a risposta precoce o tumori a rapida proliferazione hanno un rapporto α/β di oltre i 10 Gy e i tessuti a risposta tardiva o i tumori a proliferazione lenta hanno un basso rapporto α/β di circa 3-5 Gy.

La maggior parte dei tumori ha un rapporto α/β elevato e può quindi essere ragionevolmente trattata con radioterapia a frazionamento convenzionale (usando dosi singole di 1,8 – 2,0 Gy). Ma alcuni tumori, come il cancro alla prostata, hanno un rapporto α/β basso e quindi possono essere applicate dosi singole più elevate con l'obiettivo di ottenere un migliore controllo del tumore con circa gli stessi effetti collaterali.

Inoltre, il rationale del frazionamento in radioterapia si basa anche sulla maggiore capacità di riparazione del tessuto normale rispetto alle cellule tumorali, consentendo una riparazione immediata della maggior parte delle lesioni subletali indotte dalle radiazioni nei tessuti normali tra le frazioni e consentendo così un tumore relativo effetto terapeutico specifico.

A fronte di un basso α/β del tumore della prostata gli organi a rischio circostanti, retto e vescica, hanno un α/β stimato maggiore >3-5 Gy. Ipotizzando su un livello α/β di 1,5 Gy per il cancro alla prostata e di 3 Gy per il retto, si può concludere che le cellule tumorali della prostata sono più reattive ad una dose maggiore e che a causa di un livello α/β più basso della prostata cellule tumorali rispetto ai tessuti circostanti che rispondono tardivamente c'è anche un guadagno terapeutico utilizzando frazioni di dimensioni maggiori.

La figura 1 mostra delle dosi equivalenti biologiche nel caso di un trattamento a frazionamento convenzionale su prostata e vescichette seminali ad una dose di 76 Gy in 38 frazioni.

Figura 1 - Frazionamento convenzionale

EQD2.com

EQD2 and BED calculator:

Dose per Fraction:	<input type="text" value="2"/>
Total dose:	<input type="text" value="76"/>
<input type="button" value="Calculate"/>	

Alpha/Beta:	<input type="text" value="1.5"/>	EQD2:	<input type="text" value="76"/>	Gy BED:	<input type="text" value="177.33"/>	Gy
Alpha/Beta:	<input type="text" value="2"/>	EQD2:	<input type="text" value="76"/>	Gy BED:	<input type="text" value="152"/>	Gy
Alpha/Beta:	<input type="text" value="3"/>	EQD2:	<input type="text" value="76"/>	Gy BED:	<input type="text" value="126.67"/>	Gy
Alpha/Beta:	<input type="text" value="6"/>	EQD2:	<input type="text" value="76"/>	Gy BED:	<input type="text" value="101.33"/>	Gy
Alpha/Beta:	<input type="text" value="10"/>	EQD2:	<input type="text" value="76"/>	Gy BED:	<input type="text" value="91.2"/>	Gy

Poniamo ora il caso, come descritto in figura 2, di un trattamento ipofrazionato moderato con una dose erogata su prostata e vescichette seminali pari a 70 Gy in 28 frazioni.

Figura 2- Ipofrazionamento moderato

EQD2.com

EQD2 and BED calculator:

Dose per Fraction:	<input type="text" value="2.5"/>
Total dose:	<input type="text" value="70"/>
<input type="button" value="Calculate"/>	

Alpha/Beta:	<input type="text" value="1.5"/>	EQD2:	<input type="text" value="80"/>	Gy BED:	<input type="text" value="186.67"/>	Gy
Alpha/Beta:	<input type="text" value="2"/>	EQD2:	<input type="text" value="78.75"/>	Gy BED:	<input type="text" value="157.5"/>	Gy
Alpha/Beta:	<input type="text" value="3"/>	EQD2:	<input type="text" value="77"/>	Gy BED:	<input type="text" value="128.33"/>	Gy
Alpha/Beta:	<input type="text" value="6"/>	EQD2:	<input type="text" value="74.38"/>	Gy BED:	<input type="text" value="99.17"/>	Gy
Alpha/Beta:	<input type="text" value="10"/>	EQD2:	<input type="text" value="72.92"/>	Gy BED:	<input type="text" value="87.5"/>	Gy

Notiamo che per il tessuto tumorale con α/β pari a 1.5 la dose equivalente biologica è

pari ad 80Gy, stiamo quindi somministrando una dose maggiore rispetto al caso precedente ma contemporaneamente al retto (α/β 3) stiamo somministrando una dose equivalente biologica di 77 Gy praticamente sovrapponibile al caso precedente, con un chiaro vantaggio in termini di indice terapeutico (se avessimo somministrato 80 Gy in frazionamento convenzionale sulla prostata avremmo potenzialmente somministrato 80 Gy anche sul retto).

Un rischio da considerare potrebbe essere l'eventuale natura eterogenea del tessuto tumorale. Infatti, la maggior parte dei tumori ha cellule sia scarsamente che ben differenziate; questa eterogeneità porta a un rapporto α/β eterogeneo nel sito tumorale (le cellule scarsamente differenziate hanno un α/β più alto rispetto alle cellule ben differenziate).

Di conseguenza, un trattamento ipofrazionato potrebbe risparmiare sezioni poco differenziate del tumore rispetto agli organi vicini a rischio. La simulazione di questo effetto ha mostrato che l'efficacia del trattamento diminuisce per un programma ipofrazionato anche se il 5-10% delle cellule del tumore sono scarsamente differenziate.

Numerosi studi e metanalisi hanno messo a confronto gli schemi ipofrazionati moderati con frazionamenti convenzionali riportando la non inferiorità in termini di sopravvivenza libera da malattia, progressione biochimica e sopravvivenza globale ed una isoequivalenza in termini di tossicità acuta e tardiva gastroenterica e genitourinaria. Le linee guida indicano l'ipofrazionamento moderato come nuovo standard terapeutico nei pazienti con carcinoma della prostata a basso-intermedio e alto rischio da eseguirsi nei centri con adeguate tecnologie per garantire trattamenti ad intensità modulata e con tecniche di IGRT.

Per i pazienti con neoplasie a rischio basso-intermedio sono stati avviati numerosi studi di fase I/II con protocolli di ipofrazionamento definiti estremi in cui la dose singola per frazione è compresa tra 6 e 10 Gy somministrate in 5-7 frazioni, i recenti dati dello studio scandinavo HYPO-RT-PC hanno confermato ad un follow-up di 5 anni una non inferiorità dell'ipofrazionamento estremo. In attesa di dati più solidi i protocolli di trattamento con ipofrazionamento spinto devono comunque essere eseguiti in centri ad alto volume di attività e all'interno di protocolli di ricerca, al di fuori di questi ultimi sono su pazienti in classe di rischio basso ed intermedio e

comunque la dose totale non dovrebbe superare 36.25 Gy in 5 frazioni.

Il trattamento con schemi ultra-ipofrazionati quindi non rappresenta lo standard.

Parte Seconda

1. Introduzione

La radioterapia a fasci esterni è un'opzione di trattamento standard a finalità curativa per gli uomini affetti da tumore della prostata localizzato e consente outcomes di controllo a lungo termine equivalenti alla prostatectomia radicale. [7]

I miglioramenti dell'imaging e l'evoluzione tecnologica ed informatica degli ultimi decenni hanno condotto ad un numero di avanzamenti nel planning e nella delivery del trattamento che includono l'intensità modulata e l'IGRT.

Questi avanzamenti tecnologici hanno consentito una delivery più precisa e conformata di dosi escalate di radiazione alla prostata ottenendo così un miglioramento dell'indice terapeutico.

Classicamente, la probabilità della sopravvivenza cellulare dopo l'esposizione ad una dose di radiazioni ionizzanti è governata dal modello lineare quadratico. In questo modello, le curve della sopravvivenza cellulare in funzione della dose hanno una componente iniziale lineare seguita da una componente più ripida quadratica. Il peso relativo di ciascuna componente e quindi la sensibilità del tessuto irradiato al frazionamento è caratterizzata da un parametro chiamato rapporto alfa-beta.

Il rapporto alfa-beta dell'adenocarcinoma della prostata è considerato basso rispetto ad altri tumori e a differenza della maggior parte degli altri casi inferiore rispetto all'alfa-beta dei tessuti sani circostanti, principalmente in riferimento al retto. L'implicazione di queste caratteristiche tissutali è che l'ipofrazionamento - somministrazione giornaliera di dosi >200 cGy - può ulteriormente migliorare l'indice terapeutico dell'EBRT nel tumore localizzato della prostata.

Nello specifico, in accordo con il modello lineare quadratico, considerando un ciclo di radioterapia a frazionamento convenzionale e uno ipofrazionato sulla prostata, a parità di effetto da quest'ultimo ci si aspetta una minore tossicità sul retto; considerando un ciclo di radioterapia a frazionamento convenzionale e uno ipofrazionato, a parità di tossicità da quest'ultimo ci si aspetta una maggiore efficacia.

Sulla base di queste valutazioni radiobiologiche negli ultimi anni, l'ipofrazionamento

è stato alla base di numerosi trial nel trattamento del tumore della prostata, studi che ne hanno validato l'efficacia e la tollerabilità; l'ipofrazionamento moderato (240 cGy - 340 cGy/die) è quindi divenuto un approccio di scelta nelle linee guida internazionali.

Le tecniche moderne di IGRT che hanno migliorato la localizzazione dei tessuti molli e il confronto con l'imaging di pianificazione, si sono sviluppate di pari passo con modalità di trattamento sempre più conformate e con l'ipofrazionamento. Benché esistano in letteratura numerosi documenti e studi sull'IGRT e sia chiaro il suo beneficio, ci sono delle indicazioni discordanti sulla frequenza dell'IGRT e sulle modalità specifiche di quest'ultima, considerazioni che vengono quindi rimandate all'esperienza e ai protocolli interni di ogni singolo centro. [8]

Nella UOC di Radioterapia Oncologica dell'ospedale di Rovigo è stato introdotto dal 2021 in maniera sistematica l'ipofrazionamento nel trattamento del tumore della prostata accompagnata ad un potenziamento del protocollo di IGRT per il quale è stata necessaria una curva di apprendimento da parte del personale e principalmente del comparto tecnico, TSRM. In questo studio osservazionale è stata introdotta e testata una scheda di valutazione dell'IGRT a cura del TSRM nel controllo quotidiano del trattamento ipofrazionato del tumore localizzato della prostata.

La scheda aveva lo scopo di aiutare il TSRM nelle valutazioni del set-up del paziente con particolare attenzione al set-up interno rispetto alla pratica clinica precedente; l'altro aspetto valutato è stato l'impatto sul workflow e sul workload di una più stringente valutazione della preparazione rettale e vescicale per cui verranno riportati collateralmente anche gli esiti delle valutazioni giornaliere nel gruppo di pazienti pilota valutati mediante il form introdotto.

2. Materiali e metodi

Storicamente nel centro di Radioterapia Oncologica dell'ospedale di Rovigo il trattamento radiante a finalità curativa del tumore della prostata prevedeva la somministrazione di trattamenti radianti a fasci esterni e a frazionamento convenzionale. A partire dal 2016 in un'ottica di dose-escalation il trattamento ha previsto la somministrazione di una dose totale alla prostata +/- vescichette seminali

di 7600 cGy in 38 sedute in frazionamento convenzionale e con una dose per frazione di 200 cGy. Trattamenti con frazionamenti alterati erano sporadici e valutati caso per caso su scelta del medico prescrittore e costituivano un'eccezione rispetto alla casistica globale.

Dalla revisione della letteratura, in accordo con le principali linee guida nazionali ed internazionali (AIRO, AIOM, NCCN, EAU) e dopo discussione interna nell'ambito di riunioni del personale della UOC di Radioterapia di Rovigo, è stato introdotto nella pratica quotidiana l'ipofrazionamento nel trattamento radiante del tumore della prostata.

Da gennaio 2021 ad agosto 2022 sono stati trattati con un regime di ipofrazionamento moderato un totale di 60 pazienti.

Nelle prime fasi di introduzione dell'ipofrazionamento era stato adottato un regime che prevedeva una dose totale di 7425 cGy in 33 sedute con una dose per frazione di 225 cGy ed una dose equivalente biologica con alfa/beta di 1.5 pari a 7900 cGy circa. A seguire, in un'ottica di dose-escalation e dopo aver acquisito esperienza con il trattamento ipofrazionato, è stato introdotto lo schema di ipofrazionamento attualmente in uso che prevede la somministrazione di 7000 cGy in 28 sedute con un dose/frazione di 250 cGy ed una dose equivalente biologica di 8000 cGy considerando un alfa/beta del tessuto tumorale prostatico pari a 1.5.

Il set-up interno di questi pazienti, stabilito in fase centramento, ha previsto uno svuotamento rettale mediante enteroclistma eseguito 2 ore prima della procedura di centramento e il riempimento vescicale mediante assunzione di 500 cc di acqua, 30 minuti prima della acquisizione TC. Nella fase di centramento come al solito sono stati utilizzati i sistemi di immobilizzazione standard indicizzati, sono stati effettuati 3 tatuaggi di riferimento sulla cute del paziente corrispondenti all'ISO-TC e all'isocentro definitivo in ragione dell'esecuzione già in fase di centramento della simulazione virtuale. Sulla TC acquisita in sede di centramento è stato prodotto un piano di trattamento ipofrazionato con le dosi precedentemente riportate ponendo particolare attenzione alla conformazione delle isodosi al fine di risparmiare retto e vescica.

I pazienti sono stati quindi avviati al trattamento radiante. In prima seduta il paziente è stato informato della corretta preparazione rettale e vescicale e dell'importanza

dell'aderenza a queste procedure.

Le procedure di centramento pre-radioterapia sono avvenute come di consueto, seguendo le indicazioni da cartellino tecnico e allineando il paziente mediante l'ausilio dei laser mobili presenti nel bunker dell'acceleratore lineare. I trattamenti sono stati erogati utilizzando l'acceleratore lineare Synergy (Elekta) con sistema per l'esecuzione di cone-beam CT integrato.

Il controllo del set-up è stato effettuato mediante l'esecuzione di una cone-beam CT, con protocollo ottimizzato (pelvis M20 fast) per lo studio della regione pelvica in tempi molto rapidi. La cadenza dell'IGRT è stata quotidiana e con valutazione on-line.

E' stata quindi allegata al cartellino tecnico una scheda di valutazione del set-up (Fig. 3) che doveva essere riempita quotidianamente in base alle valutazioni del TSRM e/o del medico Radioterapista Oncologo sulla base dell'esito della IGRT.

Figura 3. Scheda di valutazione della preparazione.

	T + R	VESCICA				RETTO				
										
1										
2										
3										
4										
5										
6										
7										
8										
9										
10										
11										
12										
13										
14										
15										
16										
17										
18										
19										
20										
21										
22										
23										

La scheda è costituita da tre sezioni.

Nella prima sezione vengono valutati gli spostamenti automatici basati sul matching tra TC di centramento e CBCT mediante un algoritmo che valuta la scala dei grigi. Questi spostamenti sono traslazionali e rotazionali, qualora i parametri rientravano nelle tolleranze stabilite, sulla scheda veniva vistata la casella corrispondente (Fig.4); qualora i risultati ottenuti fossero stati fuori tolleranza il paziente veniva riposizionato.

Figura 4. Scheda di valutazione della preparazione – Colonna per traslazioni e rotazioni.

	T + R	VESCICA			
					
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					
11					
12					

Nella seconda sezione della scheda di valutazione dell'IGRT viene preso in considerazione il corretto/corrispondente riempimento vescicale (Fig. 5).

Figura 5. Scheda di valutazione della preparazione – Sezione di valutazione riempimento vescicale.

	T + R	VESCICA			
					
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					
11					
12					

La vescica poteva essere classificata in tre gradi di riempimento:

- inadeguato, quando il riempimento costituiva meno di un terzo del volume pianificato;
- intermedio/accettabile, quando il riempimento non era completamente corrispondente al pianificato ma comunque superiore a $\frac{1}{2}$ - $\frac{2}{3}$ rispetto al centramento;
- adeguato, quando si rilevava una completa corrispondenza tra volume vescicale della TC di centramento e volume vescicale della CBCT.

L'ultima colonna di questa sezione rappresenta la necessità di interrompere la seduta, far scendere il paziente e ottimizzare la preparazione vescicale invitandolo a bere ulteriormente e quindi ripetere da capo le procedure di centramento e di IGRT. Questa procedura veniva messa in atto nell'eventualità di un riempimento

Figura 8a. Legenda per il riempimento vescicale

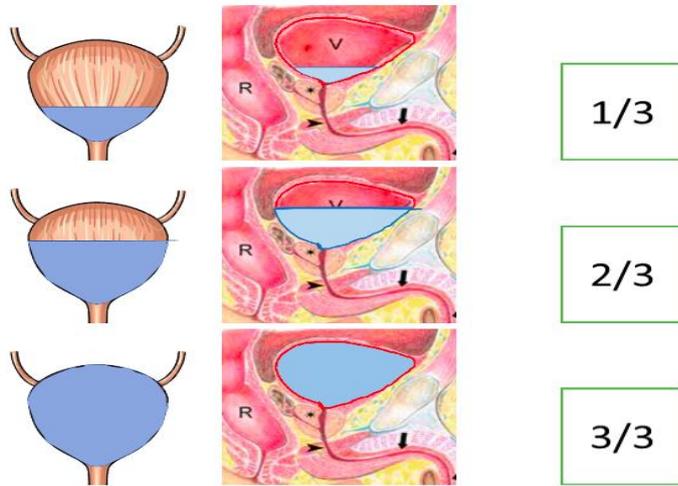


Figura 8b. Legenda per lo svuotamento rettale

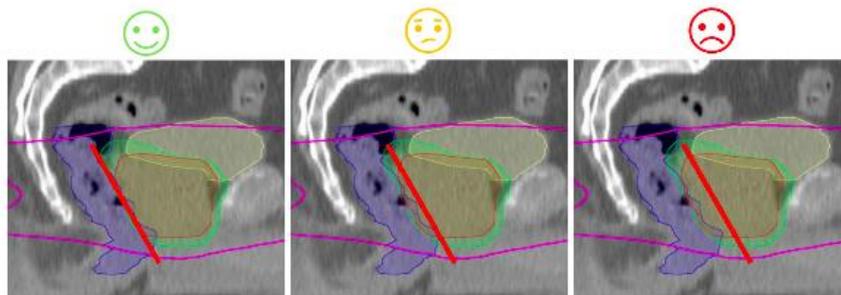


Figura 8c. Legenda per le altre colonne



3. Risultati

In questo studio sono stati considerati 12 pazienti utilizzando la scheda di valutazione dell'IGRT (Fig.3, materiali e metodi). Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad un trattamento radiante radicale su prostata e vescichette seminali in regime di ipofrazionamento. L'IGRT e le conseguenti valutazioni sono state quotidiane per un totale di 336 rilevazioni.

Le schede analizzate sono state riempite nella totalità dei casi con una eccellente compliance da parte del personale TSRM. Non ci sono dati o valutazioni mancanti. La compilazione dei form non ha richiesto un prolungamento della seduta per singolo paziente, la fase di compilazione, infatti, è avvenuta durante l'erogazione della terapia e non si sono riscontrati ritardi nella schedula giornaliera relativamente al tempo di valutazione dell'IGRT.

In merito alla prima valutazione, relativa alla necessità di riposizionamento del paziente, per errori traslazionali e rotazionali derivanti da un corretto set-up esterno, non sono stati rilevati in alcun caso errori maggiori delle tolleranze, questa valutazione deriva dall'algoritmo automatico di matching tra CBCT e TC di centramento basato sulla scala dei grigi.

Per quanto riguarda le valutazioni riportate sulle schede relative al corretto set-up vescicale il grado di riempimento "inadeguato" è stato registrato 3 volte sulle 336 valutazioni (0.9%); la vescica è stata giudicata "intermedia/accettabile" in 42 casi (12.5%) ed infine "adeguata" in 291 su 336 valutazioni (86.6%). Quattro è stato il numero di volte in cui il paziente è stato invitato a scendere e perfezionare il riempimento vescicale bevendo ulteriore acqua, questa eventualità si è attestata intorno all'1% delle sedute valutate e ha richiesto in media un tempo aggiuntivo di 10-15 minuti.

Relativamente alla sezione che monitora il corretto svuotamento rettale, la preparazione del viscere è stata giudicata "inadeguata" in 14 sedute (4.2%); "intermedia/accettabile" in 69 casi (20.5%) ed infine sulle 336 valutazioni in 253 casi (75.3%) la preparazione rettale è stata "adeguata".

La seduta è stata interrotta per praticare enteroclistma o sonda rettale prima di ripetere da capo la procedura di posizionamento ed IGRT in 12 casi (3.6%), questa

eventualità ha richiesto ogni volta un tempo aggiuntivo medio di un'ora per il paziente, che è stato sottoposto alla procedura e dopo aver evacuato ha dovuto ripetere anche il riempimento vescicale; il tempo macchina aggiuntivo è stato invece di 15 minuti per singola seduta ripetuta.

Globalmente è stato necessario richiedere la valutazione del medico radioterapista oncologo in 41 casi dei quali bisogna considerare però 12 valutazioni obbligatorie per protocollo in prima seduta al netto delle quali quindi ci sono stati 29 interventi extra da parte del medico.

In un caso la mancata e ripetuta congruenza del set-up interno ha determinato la necessità di replanning del trattamento con l'esecuzione di una nuova TC di centramento ed un nuovo piano di trattamento con set-up più riproducibile.

4. Discussione

L'introduzione di nuovi schemi di trattamento in radioterapia rappresenta una sfida in termini di gestione delle tante fasi di cui si compone il trattamento radiante. La stesura e la condivisione di protocolli e istruzioni operative sono alla base dei programmi di *quality assurance*.

L'ipofrazionamento nel tumore della prostata come ampiamente illustrato assicura innumerevoli vantaggi. [4]

In tutti i trattamenti radianti ed ancora più nei trattamenti particolarmente conformati è necessaria l'esecuzione dell'IGRT per evitare il *missing* tumorale e ridurre la dose agli organi circostanti. I dati più significativi a supporto dell'IGRT nella radioterapia della prostata sono stati forniti da Zelefsky et al; i ricercatori hanno confrontato i risultati clinici tra 186 pazienti trattati con IGRT (in questo caso con *fiducial*) a 86,4 Gy con i risultati di 190 pazienti trattati con la stessa dose senza IGRT. Con un follow-up mediano di 2,8 anni, è stata riscontrata una significativa riduzione della tossicità urinaria tardiva con IGRT, con un tasso di tossicità genitourinaria di grado ≥ 2 rispettivamente del 20% vs. 10%, senza e con IGRT. L'incidenza di tossicità gastrointestinale di grado ≥ 2 era simile in entrambe le coorti. Nel gruppo ad alto rischio, è stato riscontrato un significativo vantaggio di controllo biochimico con IGRT. [9] Strettamente connessa all'IGRT è l'ampiezza dei margini del PTV: in uno

studio prospettico su 14 pazienti Huang et al. hanno dimostrato che il movimento intrafrazione della loggia prostatica è rilevante con implicazioni sull'appropriatezza dei margini del PTV e la CBCT quotidiana riduce questo margine rispetto ai trattamenti senza IGRT quotidiana. [10]

Il peso della IGRT nella riuscita del trattamento radiante è ancora più evidente in caso di ipofrazionamento.

In uno studio di Oehler et al. nel trattamento ipofrazionato della prostata una IGRT stringente e la delineazione del CTV con l'ausilio della RM ha consentito di ridurre i margini CTV-PTV al di sotto dei 5 mm, con particolare accento sulla necessità di poter visualizzare la posizione del tessuto prostatico eventualmente anche utilizzando l'uso di fiducials. [11]

Oltre a ciò, è importante per ridurre l'irradiazione agli OAR e aumentare la dose al target che i pazienti seguano le istruzioni per la preparazione di vescica è retto. E' infatti dimostrato che rispetto ai pazienti con protocollo di preparazione della vescica, i pazienti senza istruzioni per la preparazione della vescica avevano una variazione della dose più elevata. Si registrano variazioni massime del volume della vescica del 98% in pazienti senza preparazione. Senza protocollo di preparazione intestinale, anche i volumi rettali sono più variabili. fino al 96%. Mentre con protocollo di preparazione intestinale, le variazioni massime che si registrano sono massimo del 25%.

Nel nostro studio all'introduzione sistematica dell'ipofrazionamento nel trattamento del tumore della prostata è stato affiancato un potenziamento dell'IGRT non in termini di frequenza; infatti, nella UOC di Radioterapia Oncologica dell'ospedale di Rovigo era già prevista l'IGRT quotidiana, bensì in termini di qualità della valutazione della CBCT giornaliera.

L'attenta valutazione della corrispondenza del set-up interno mediante IGRT volumetrico richiede tempo e competenza da parte dell'esaminatore, nel nostro caso del TSRM ed in casi particolari il radioterapista oncologo. Mentre la valutazione del set-up esterno si basa su valutazioni oggettive e geometriche elaborate da un algoritmo di *matching gray-based*, la corrispondenza di retto e vescica deriva da una valutazione semi-qualitativa che implica anche la capacità di discriminare situazioni intermedie in cui la variazione non è significativa dal punto di vista della

distribuzione della dose. Questo genere di valutazione può apparire complesso in assenza di parametri discreti. L'introduzione di una scheda di valutazione del set-up interno è stata stabilita al fine di guidare le valutazioni giornaliere e creare un metodo quanto più congruente possibile nonché uniforme tra i vari operatori. La compliance nel riempimento della scheda è stata completa.

Altro grande vantaggio è stata la possibilità di registrare e tracciare l'andamento dell'IGRT fornendone una panoramica nel tempo, consentendo di prendere le opportune precauzioni per una ottimizzazione della preparazione del paziente, fino ad evidenziare la necessità di replanning come di fatto è avvenuto in un caso. La possibilità di avere a disposizione le valutazioni giornaliere di retto e vescica è stata particolarmente utile nel decidere come comportarsi nei casi *borderline*, ad esempio accettando con tolleranza la preparazione in casi sporadici di incongruenza oppure al contrario sospendere la terapia e istruire di nuovo il paziente nel caso di una tendenza a ripetere lo stesso errore di set-up.

Generalmente nello studio tutti i pazienti trattati sono risultati conformi alle traslazioni e alle rotazioni nella maggior parte dei casi. Lo svuotamento rettale è stato il punto più critico per i pazienti in questo studio. Rispetto al riempimento vescicale e alle rotazioni e traslazioni del set-up, in questa sezione è stata riscontrata la maggior parte delle inadeguatezze. È stato necessario in un caso il replanning del paziente per le continue non conformità e in ben 12 casi è stato richiesto l'enteroclisma evacuativo (oppure il paziente ha rifiutato di sottoporsi al clisma e di conseguenza alla seduta di trattamento). Il maggior numero di incongruità del retto riflette la maggiore complessità della procedura di svuotamento rettale e la generale minore compliance rispetto alla preparazione vescicale.

L'introduzione della scheda di monitoraggio quotidiana della CBCT si è resa necessaria anche per valutare il carico di lavoro aggiuntivo legato ad un potenziamento dell'IGRT considerando la necessità di interrompere e riprendere le sedute e la necessità di praticare enteroclistmi,

In letteratura esiste una notevole incertezza riguardo alla frequenza e alle modalità dell'IGRT utilizzate nella pratica clinica perché la precisione tecnica deve essere bilanciata con un carico di lavoro inaccettabile sul sistema. [12] A tal proposito il carico di lavoro ed il tempo macchina aggiuntivo si è dimostrato essere accettabile

rispetto al vantaggio ricavato.

La condivisione del nuovo protocollo di IGRT, il perfezionamento delle conoscenze e della curva di apprendimento da parte dei TSRM e dei medici Radioterapisti Oncologi nella corretta valutazione della IGRT quotidiana nei trattamenti ipofrazionati della prostata nonché la condivisione della scheda di valutazione del set-up ha portato alla organizzazione di un evento formativo interno alla UOC di Radioterapia Oncologica accreditato ECM dal titolo “Aggiornamento delle competenze del personale del comparto e della dirigenza nell’utilizzo di IGRT nel trattamento ipofrazionato del carcinoma prostatico”.

5. Conclusione

L’introduzione di una scheda di monitoraggio dell’IGRT quotidiana nel trattamento ipofrazionato del tumore della prostata ha rappresentato una ottimizzazione del workflow.

L’aderenza alla compilazione della scheda è stata completa ed è risultata semplice consentendo un monitoraggio documentato dell’andamento dell’IGRT per ogni singolo paziente testato.

Un’IGRT stringente causa un aumento del tempo macchina per i trattamenti dovuti alla ripetizione della preparazione del set-up di entità poco rilevante a fronte dell’ottimizzazione della delivery del trattamento radiante. Un evento formativo accreditato ECM ha sancito la diffusione e l’introduzione nella pratica clinica della scheda testata e l’ottimizzazione del protocollo di IGRT mediante l’uso di CBCT nei pazienti sottoposti a radioterapia ipofrazionata della prostata presso la UOC di Radioterapia Oncologica dell’ospedale di Rovigo.

Bibliografia

1. Airtum i numeri del cancro in italia 2021;
2. Linee guida AIOM carcinoma della prostata 2021;
3. Al-Mamgani A. *Role of intensity-modulated radiotherapy in reducing toxicity in dose escalation for localized prostate cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008;
4. 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;
5. Franzone P. *Image-guided radiation therapy (IGRT): practical recommendations of Italian Association of Radiation Oncology (AIRO)* La radiologia medica. 2016;
6. Kupelian PA, Langen KM, Willoughby TR, Zeidan OA, Meeks SL *Image-guided radiotherapy for localized prostate cancer: treating a moving target*. Seminar Radiat Oncol. 2008;
7. Freddie C et al for the ProtecT Study Group *10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer*. 2016;
8. Gruppo AIRO interregionale Emilia romagna-Marche *IGRT ed errore residuo, quale margine?* 2019;
9. Zelefsky MJ *Improved clinical outcomes with high-dose image guided radiotherapy compared with non-IGRT for the treatment of clinically localized prostate cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012;
10. Christoph Oehler *Intrafraction Prostate Motion Management for Ultra-Hypofractionated Radiotherapy of Prostate Cancer* et al. Curr Oncol. 2022;
11. Christoph Oehler *PTV margin definition in hypofractionated IGRT of*

localized prostate cancer using cone beam CT and orthogonal image pairs with fiducial markers et al Randomized Controlled Trial Radiat Oncol . 2014

12. Meetakshi G. *Effect of imaging frequency on PTV margins and geographical miss during image guided radiation therapy for prostate cancer*. Practical radiation oncology. 2018.

Altri approfondimenti bibliografici:

- Liu L, Yang Y, Guo Q, Ren B, Peng Q, Zou L, Zhu Y, Tian Y. *Comparing hypofractionated to conventional fractionated radiotherapy in postmastectomy breast cancer: a meta-analysis and systematic review*. Radiat Oncol. 2020;
- Dearnaley D, Syndikus I, Mossop H. *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;
- Hegemann NS, Guckenberger M, Belka C, Ganswindt U, Manapov F, Li M. *Hypofractionated radiotherapy for prostate cancer*. Radiat Oncol. 6 dicembre 2014;
- Zaorsky NG, Davis BJ, Nguyen PL, Showalter TN, Hoskin PJ, Yoshioka Y, Morton GC, Horwitz EM. *The evolution of brachytherapy for prostate cancer*. Nat Rev Urol. 2017;
- Taoran Li, Danthai Thongphiew, Xiaofeng Zhu, W Robert Lee, Zeljko Vujaskovic, Fang-Fang Yin and Q Jackie Wu. *Adaptive prostate IGRT combining online re-optimization and re-positioning: a feasibility study*. Physics in Medicine & Biology. 2011;

- Enzhuo M. Quan, Xiaoqiang Li, Yupeng Li, Xiaochun Wang, Rajat J. Kudchadker, Jennifer L. Johnson, Deborah A. Kuban, Andrew K. Lee, Xiaodong Zhang. *A Comprehensive Comparison of IMRT and VMAT Plan Quality for Prostate Cancer Treatment*. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 2012;
- Jennifer C. O'Daniel, Lei Dong, Lifei Zhang, Renaud de Crevoisier, He Wang, Andrew K. Lee, Rex Cheung, Susan L. Tucker, Rajat J. Kudchadker, Mark D. Bonnen, James D. Cox, Radhe Mohan, Deborah A. Kuban, *Dosimetric comparison of four target alignment methods for prostate cancer radiotherapy*, International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics. 2006;
- Merriel SWD, Funston G, Hamilton W. *Prostate Cancer in Primary Care*. Adv Ther.2018;
- Heng SP, Low SH, Sivamany K. *The influence of the bowel and bladder preparation protocol for radiotherapy of prostate cancer using kilo-voltage cone beam CT: Our experience*. Indian J Cancer. 2015
- Farolfi A, Calderoni L, Mattana F, Mei R, Telo S, Fanti S, Castellucci P. *Current and Emerging Clinical Applications of PSMA PET Diagnostic Imaging for Prostate Cancer*. J Nucl Med. 2021;
- Hegemann, NS., Guckenberger, M., Belka, C. *et al. Hypofractionated radiotherapy for prostate cancer*. Radiat Oncol 9, 2014;
- K.J. Ray, N.R. Sibson, A.E. Kiltie, *Treatment of Breast and Prostate Cancer by Hypofractionated Radiotherapy: Potential Risks and Benefits*, Clinical Oncology, 2015;