



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA

DIPARTIMENTO di MEDICINA - DIMED

**CORSO DI LAUREA TRIENNALE IN "TECNICHE DI RADIOLOGIA MEDICA,
PER IMMAGINI E RADIOTERAPIA"**

Sede di Vicenza

Presidente: Prof. Roberto Stramare

Tesi di Laurea:

**MR-Linac: innovazioni tecnologiche e confronto con tecniche ad alta
conformazione nell'erogazione del trattamento radioterapico nei pazienti
affetti da neoplasia prostatica**

Relatore: Dott. Roberto Dal Molin

Guida Tecnico-Pratica: Dott.ssa Francesca Lain

Laureando: Lorenzo Fassina

Anno Accademico 2021-2022



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA

DIPARTIMENTO di MEDICINA - DIMED

**CORSO DI LAUREA TRIENNALE IN "TECNICHE DI RADIOLOGIA MEDICA,
PER IMMAGINI E RADIOTERAPIA"**

Sede di Vicenza

Presidente: Prof. Roberto Stramare

Tesi di Laurea:

**MR-Linac: innovazioni tecnologiche e confronto con tecniche ad alta
conformazione nell'erogazione del trattamento radioterapico nei pazienti
affetti da neoplasia prostatica**

Relatore: Dott. Roberto Dal Molin

Guida Tecnico-Pratica: Dott.ssa Francesca Lain

Laureando: Lorenzo Fassina

Anno Accademico 2021-2022

Indice

1.Introduzione	1
2.Anatomia della prostata e principali trattamenti.....	4
3.Apparecchiature	8
3.1 Linac.....	8
3.1.1 Il modulatore.....	9
3.1.2 Il Drive Stand	10
3.1.3 Il gantry	11
3.2 RM-Linac Elekta Unity	15
4.Sistemi IGRT.....	17
4.1 Sistemi IGRT tradizionali.....	18
4.2 Sistema MRgRT	22
4.3 MR Philips Ingenia MR-RT.....	24
4.3.1 Adapt to Position e Adapt to Shape	25
4.4 MRgRT nel carcinoma prostatico	28
4.4.1 Sequenze di risonanza in uso nell'MRgRT della neoplasia prostatica..	29
5.Workflow nei trattamenti di radioterapia del carcinoma prostatico	33
5.1 Workflow nei trattamenti VMAT	34
5.1.1 Protocollo di acquisizione per la centratura VMAT	34
5.1.2 Pianificazione del trattamento VMAT	36
5.1.3 Trattamento mediante tecnica VMAT.....	37
5.2 Workflow attraverso RM-LINAC Elekta Unity.....	39
5.2.1 Fase pre-trattamento	40
5.2.2 Pianificazione giornaliera del piano di cura	42
5.2.3 Trattamento	45
6.Conclusioni	46
Bibliografia.....	48

1.Introduzione

Il carcinoma prostatico è una patologia che nella popolazione maschile in Italia rappresenta il 20% del totale delle diagnosi tumorali dopo i 50 anni di età e l'8% di tutte le cause di decesso per tumore, secondo le stime realizzate da AIRTUM (Associazione Italiana Registri Tumori).

La sopravvivenza a oggi è molto alta grazie ad indagini diagnostiche come l'esplorazione rettale, il dosaggio PSA (Antigene Prostatico Specifico), l'ecografia transrettale e la biopsia, che consentono di rilevare il tumore in modo precoce, ed a molteplici modalità di terapia adottate in base allo stadio e all'aggressività della malattia.

Una delle metodiche di trattamento è la radioterapia a fasci esterni, il cui scopo è danneggiare le cellule tumorali attraverso l'impiego di radiazioni ionizzanti preservando i tessuti sani circostanti. Il danno che le radiazioni causano alle cellule neoplastiche è irreversibile poiché, a differenza delle cellule sane, possiedono dei processi di riparazione del DNA meno efficaci.

Al fine di incrementare l'indice terapeutico, definito come rapporto tra dose curativa e danno ai tessuti, nella pianificazione di un trattamento radioterapico vengono tracciati diversi volumi che comprendono: GTV (Gross Tumor Volume) che rappresenta la malattia macroscopica, CTV (Clinical Target Volume) che comprende il GTV e l'estensione microscopica di malattia, PTV (Planning Target Volume) che include il CTV con margini di sicurezza intorno per considerare le minime modificazioni della posizione del paziente durante le sedute radioterapiche e gli OAR (Organi A Rischio) ovvero gli organi/tessuti sani prossimali al tumore da trattare che rientrano nel campo d'irradiazione.¹

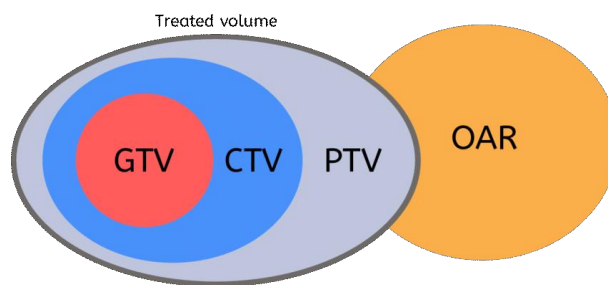


Figura 1-Definizione dei volumi in radioterapia

Il trattamento radioterapico del carcinoma prostatico prevede principalmente l'uso delle tecniche IMRT (Intensity Modulated Radiation Therapy) e VMAT (Volumetric Modulated Arc Therapy).

L'IMRT consente di irradiare tumori a forma irregolare grazie ad una modulazione del fascio radiante più precisa e conformata basata sull'utilizzo di collimatori multilamellari MLC (MultiLeaf Collimator). La terapia può essere erogata in modalità statica (Step and Shoot) in cui il fascio di radiazione viene interrotto durante il cambio della conformazione degli MLC, o in modalità dinamica (Sliding Window) in cui le lamelle rimangono in continuo movimento durante l'erogazione del fascio.

La VMAT, tecnica avanzata di IMRT, è caratterizzata dalla variazione della conformazione degli MLC durante l'erogazione, dalla continua rotazione del gantry attorno al paziente e dalla modifica del doserate per ottenere distribuzioni di dose più possibili conformate, riducendo i tempi della seduta di trattamento.

Nell'U.O.C. di Radioterapia di Vicenza, in particolare, ricorrendo alla radioterapia a fasci esterni erogata dall'acceleratore lineare (LINAC), per la terapia della neoplasia prostatica si prevede principalmente l'utilizzo della tecnica avanzata VMAT con l'impiego dell'IGRT, una tecnologia che mediante l'acquisizione di Cone Beam CT consente di verificare il posizionamento del paziente, del target e degli OAR e di apportare correzioni qualora risultassero spostamenti oltre i limiti di tolleranza.

Presso l'IRCSS Ospedale Sacro Cuore-Don Calabria di Negrar, il trattamento del tumore prostatico può essere eseguito da RM-Linac Unity, un'apparecchiatura che integra un acceleratore lineare con una risonanza magnetica ad alto campo (1,5 T) presente in Italia solo al Dipartimento di Radioterapia Oncologica Avanzata dell'IRCSS di Negrar e nel mondo in una cinquantina di strutture ospedaliere.

Unity, a causa delle interazioni del campo magnetico prodotto dalla risonanza con il fascio radiante di trattamento, adotta la tecnica IMRT Step and Shoot guidata da MRgRT, un sistema di imaging che permette di ottenere immagini maggiormente dettagliate dei distretti anatomici d'interesse determinando un'eccellente precisione nell'irradiazione del PTV e degli OAR.

Lo scopo di questa tesi consiste nel confrontare le apparecchiature, le tecniche ad alta conformazione, i sistemi a guida d'immagine e il workflow impiegati nella radioterapia tradizionale e nella radioterapia avanzata per la cura della neoplasia prostatica.

Per la stesura dell'elaborato e il relativo confronto tra le metodiche in analisi sono stati presi in considerazione i flussi di lavoro presso l'ARO dell'IRCSS Ospedale Sacro Cuore-Don Calabria di Negrar e dell'UOC di Radioterapia dell'AULSS8 Berica, presso i quali ho raccolto le informazioni cliniche e tecniche durante il tirocinio.

2. Anatomia della prostata e principali trattamenti

La prostata, o ghiandola prostatica, è un organo dell'apparato genitale maschile che ha la funzione di secernere il liquido prostatico contribuendo alla produzione del liquido seminale permettendo di mantenerlo fluido, di aumentare la motilità degli spermatozoi e di consentire una loro sopravvivenza più duratura diminuendo l'acidità presente nel canale vaginale e nelle urine.

Questa ghiandola circonda l'uretra (uretra prostatica) ed i dotti eiaculatori e si localizza lungo la linea sagittale mediana immediatamente sotto la vescica, anteriormente al retto (da cui si separa mediante la fascia retroprostatica o di Denonvilliers) e posteriormente alla sinfisi pubica con la quale è collegata tramite i legamenti pubo-prostatici. Viene irrorata dall'arteria vescicale inferiore e da rami accessori dell'arteria rettale media e delle arterie pudende interne e drenata dal plesso venoso anteriore, o del Santorini.

Una prostata in un soggetto sano misura in media 4-5 cm in diametro con uno spessore di 3-4 cm. È costituita da tessuto epiteliale, ghiandolare e stromale e si suddivide in una regione più interna e una più esterna. Quella più interna, maggiormente soggetta a ipertrofia prostatica benigna, comprende una zona di transizione e una zona che include le ghiandole periuretrali, mentre quella più esterna, formata da tessuto ghiandolare, include una piccola zona centrale e una zona periferica che è la sede più comune dell'adenocarcinoma prostatico (70% dei casi).

La maggior parte dei carcinomi prostatici, identificati come adenocarcinomi, viene individuata in seguito alla misurazione del PSA, all'esplorazione rettale e alla biopsia trans-rettale.

Per una diagnosi più accurata, in aggiunta, si ricorre anche alle tecniche di imaging, come la TC per definire la stadiazione e programmare il corretto iter terapeutico, e la RM per valutare la diffusione della malattia nei tessuti limitrofi.

Il tumore prostatico viene classificato in base al grading (grado) e allo staging (stadio) che, in aggiunta al PSA, definiscono le tre classi di rischio della malattia: basso, intermedio, alto. Il grado, che designa l'aggressività e la differenziazione tumorale rispetto agli altri tessuti sani, viene valutato mediante il Gleason Score che assegna un punteggio da 2 (meno infiltrante) a 10 (più infiltrante). Lo stadio, che rivela le dimensioni e la diffusione della neoplasia, viene misurato nella scala TNM dove T (Tumor) indica la dimensione del tumore in situ (valori da 1 a 4), N (Nodes) il coinvolgimento dei linfonodi (valori da 0 a 3) e M (Metastasis) una possibile metastasi a distanza (valore 0 o 1).

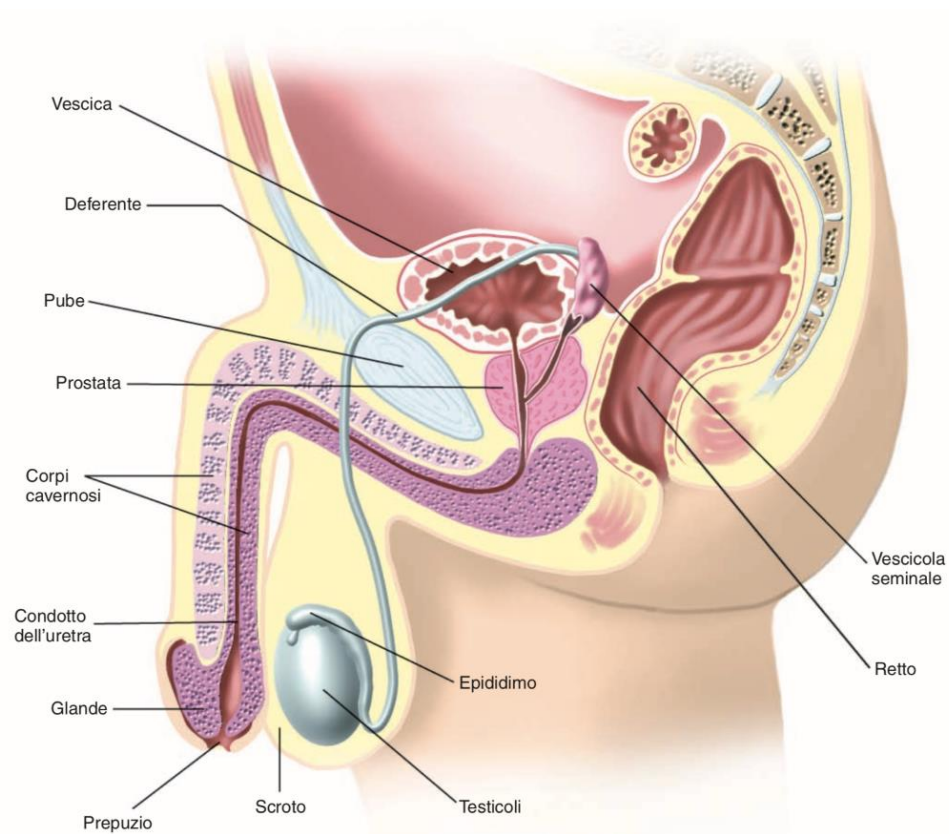


Figura 2-Pelvi maschile in sezione sagittale

La terapia prevista in caso di neoplasia prostatica tiene conto di molteplici fattori legati sia alla classe di rischio del tumore (rischio di mortalità e progressione della malattia incentrato su stadio, tipo istologico e PSA) sia alle condizioni del paziente (età, aspettativa di vita, malattie concomitanti).²

I trattamenti del carcinoma prostatico possono essere locali se mirati alla cura, sistemici per ridurre o limitare l'estensione del tumore o possono venire sostituiti da una sorveglianza attiva.

La sorveglianza attiva è adatta per i pazienti asintomatici a basso rischio o per coloro che presentano malattie concomitanti che possano condizionarne la vita.

Questa metodica necessita regolarmente di un'esplorazione rettale, di misurazioni del PSA, dell'osservazione costante dei sintomi e di biopsie periodiche per controllare l'evoluzione della malattia e per intervenire in caso di una sua progressione mediante terapie locali o sistemiche.

La terapia locale comprende principalmente la prostatectomia e la radioterapia per la cura del cancro prostatico.

La prostatectomia radicale consiste nell'asportazione chirurgica della ghiandola prostatica associata o meno alla rimozione dei linfonodi regionali e risulta essere la più invasiva ma solitamente anche la più efficace.

Questo intervento può essere effettuato in modo classico (chirurgia tradizionale a cielo aperto) o mediante tecnica laparoscopica o laparoscopia robot-assistita che permettono un'operazione meno invasiva, una diminuzione delle perdite ematiche e una riduzione del tempo di degenza in ospedale.

Tuttavia la prostatectomia può avere diverse complicanze che comprendono l'aumento del rischio di disfunzione erettile e di incontinenza urinaria, stenosi uretrale e lesioni del retto.³

La radioterapia invece si avvale di radiazioni ionizzanti per colpire le cellule tumorali danneggiando la loro capacità di moltiplicarsi.

Altra tipologia di trattamento è l'ormonoterapia, che ha lo scopo di ridurre il livello di testosterone o di contenere la sua azione a livello delle cellule neoplastiche, in modo da rallentare la sua diffusione mediante la somministrazione di farmaci, ed

è spesso integrata alla radioterapia per aumentare la possibilità di successo del trattamento. Gli effetti collaterali di questo trattamento includono la disfunzione erettile, l'aumento di peso, perdita del desiderio sessuale e, a lungo termine, osteoporosi e anemia.

Quando la patologia non risponde alla terapia ormonale ed è in fase metastatica diffondendosi quindi oltre la prostata, si ricorre alla chemioterapia in cui si utilizzano farmaci antineoplastici adatti a reprimere o tenere sotto controllo le cellule tumorali.

Solitamente essa prevede la somministrazione per via endovenosa di un farmaco, il Docetaxel, che consente di rallentare il decorso della malattia, di alleviare i sintomi e di prolungare l'aspettativa di vita del paziente.⁴

Ciononostante provoca diversi effetti avversi come la riduzione dei globuli bianchi con conseguente insorgenza di infezioni, alopecia, perdita di appetito, nausea e vomito.

3.Apparecchiature

3.1 Linac

Lo strumento fondamentale nei trattamenti di radioterapia a fasci esterni è l'acceleratore lineare (LINAC, LINEar ACcelerator), un'apparecchiatura responsabile dell'erogazione del fascio che sfrutta onde elettromagnetiche ad alta frequenza per accelerare particelle cariche, in particolare elettroni.

Il termine "acceleratore lineare" fa riferimento al percorso che le particelle cariche effettuano per guadagnare energia attraverso campi elettrici alternanti.

Il fascio va a colpire il tessuto dove il processo neoplastico è in atto e inibisce la capacità delle cellule tumorali di crescere e di riprodursi.

I primi acceleratori lineari per scopo medico furono installati alla fine degli anni '40 del Novecento negli Stati Uniti sebbene il primo trattamento radioterapico fu eseguito a Londra nel 1953.

I primi LINAC erano estremamente voluminosi ed ingombranti con limitate possibilità di rotazione del gantry (120°) rispetto a quelli odierni.

Gli acceleratori di seconda generazione migliorarono la precisione e l'accuratezza nella distribuzione della dose e il gantry ebbe la possibilità di compiere una rotazione di 360° attorno all'isocentro, ovvero l'intersezione tra l'asse di rotazione del gantry e l'asse centrale del fascio, posto di solito a 100 cm dalla sorgente dei raggi X.

Infine i LINAC di terza generazione perfezionarono le erogazioni dei trattamenti grazie al miglioramento della guida acceleratrice, dei sistemi di modificazione dei fasci, del doserate (o rateo di dose, definito come la dose di radiazione assorbita dai tessuti nell'unità di tempo misurata in UM/min, dove le Unità Monitor rappresentano l'unità di misura dell'erogazione del LINAC) e della dimensione dei campi permettendo così una maggiore affidabilità nella somministrazione della terapia.

L'apparecchiatura è contenuta in un apposito bunker, attentamente progettato per schermare le radiazioni e quindi garantire la sicurezza degli operatori e degli individui non radioesposti nell'ambiente circostante.

Analizzando la parte strutturale, un acceleratore lineare è composto da tre parti principali:

- Modulatore
- Drive Stand
- Gantry

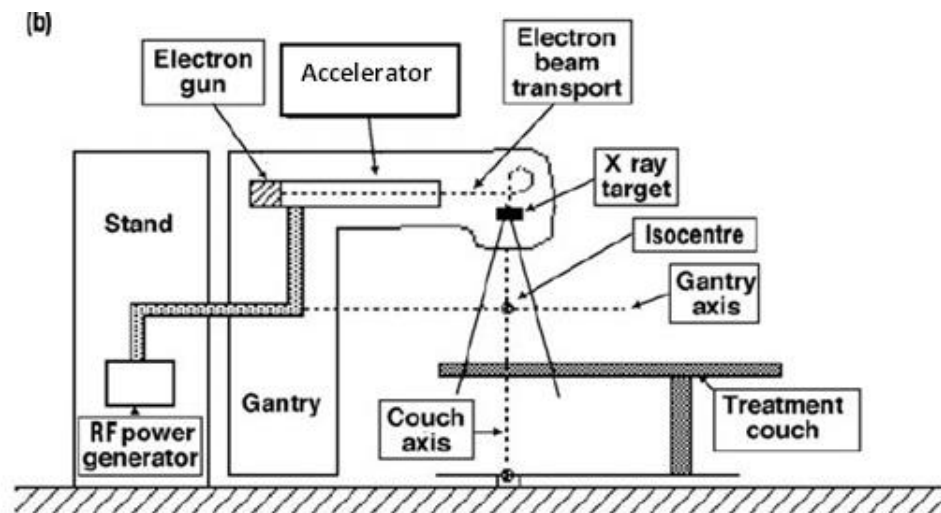


Figura 3-Raffigurazione di un'apparecchiatura Linac

3.1.1 Il modulatore

Il modulatore contiene i circuiti elettrici che distribuiscono la tensione al LINAC. Essenzialmente esso è costituito da un trasformatore che innalza il voltaggio della tensione in entrata (380 V) sino ad un range di 20-50 kV. La corrente alternata viene convertita in corrente continua per mezzo di un circuito raddrizzatore a diodi.

Il modulatore produce così impulsi ad alto voltaggio, alla frequenza di qualche centinaio al secondo la cui durata è di alcuni microsecondi con intervalli, fra un impulso e l'altro, di un paio di millisecondi.

Ogni impulso viene trasmesso contemporaneamente al Magnetron (o Klystron) e all'electron gun.

3.1.2 Il Drive Stand

Il Drive Stand è una struttura situata posteriormente al gantry contenente il Magnetron, adoperato dalla ditta Elekta (o Klystron, utilizzato dalla ditta Varian), la guida d'onda e il circolatore.

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.

In particolare, il Magnetron consiste in una valvola termoionica costituita da una camera sottovuoto con un catodo centrale ed un anodo esterno in rame che genera le microonde mentre il Klystron è un tubo a vuoto che amplifica le radiofrequenze già prodotte da un oscillatore annesso. Quest'ultimo ha il vantaggio di mantenere la coerenza del segnale amplificato, rispetto al Magnetron la cui stabilità della frequenza può essere compromessa dalle dilatazioni dei filamenti in rame a causa del riscaldamento dovuto al processo di produzione di microonde.

Queste microonde ad alta energia sono convogliate nella guida d'onda, una struttura in rame di sezione rettangolare che trasferisce le onde elettromagnetiche alla sezione acceleratrice.

Inizialmente si generavano onde riflesse che percorrevano a ritroso il tratto di guida d'onda percorso, danneggiando in questo modo il Klystron. Il problema è stato poi risolto grazie all'installazione di un circolatore, ovvero un'apparecchiatura che provvede a smorzare le onde riflesse in un dispositivo

“carico ad acqua”, ovvero una struttura in ceramica contenente acqua distillata che ha la funzione di assorbire tutta l’energia dovuta alla radiofrequenza riflessa.⁵ Un ulteriore componente fondamentale del LINAC è il circuito di raffreddamento il cui scopo è quello di mantenere l’apparecchiatura ad una temperatura di esercizio ideale (40° circa) poiché gran parte dell’energia utilizzata dagli altri componenti dell’apparecchiatura viene dissipata sotto forma di calore.

3.1.3 Il gantry

Nel gantry, la parte più esterna e visibile del LINAC, si trovano la sezione acceleratrice, l’electron gun e la testata.

Il dispositivo fondamentale contenuto nella parte superiore del gantry è la sezione acceleratrice dove avviene l’accelerazione degli elettroni prodotti dal “gun” mediante campi elettrici originati dalla radiofrequenza derivante dai generatori di microonde.

L’electron gun è una struttura che grazie ad un filamento di tungsteno produce elettroni per effetto termoionico nel momento in cui viene applicata una differenza di potenziale. La quantità di elettroni emessi varia in funzione della temperatura. La corrente che giunge al “gun” non è continua bensì pulsata, in accordo con l’impulso di radiofrequenza proveniente dal modulatore.

Molti componenti impiegati per il trasporto degli elettroni, per la produzione di radiazioni e per la collimazione del fascio sono posti nella testata: bending, target, flattening filter, camere a ionizzazione e collimatori.

Il bending è posto alla fine della sezione acceleratrice e permette la deflessione degli elettroni accelerati grazie ad un sistema di elettromagneti, consentendo agli elettroni di essere deviati perpendicolarmente alla superficie del lettino, essendo la sezione acceleratrice ortogonale alla direzione del fascio “d’uscita”.

Alla fine del bending si trova il target, una lamina in tungsteno che, quando colpita dagli elettroni accelerati, produce fotoni X per “effetto di Brehmsstrahlung”. Superato il target, essendo il fascio non omogeneo, interviene il flattening filter

(filtro a cono), un filtro omogeneizzatore che permette di ottenere una distribuzione di dose uniforme su tutto il campo d'irradiazione. Successivamente il fascio attraversa le camere monitor ovvero camere a ionizzazione che hanno la funzione di monitorare la qualità del fascio, quantificare la dose e interrompere l'erogazione del trattamento quando vengono superate le unità monitor previste. Prima di irradiare il paziente, il fascio viene orientato e collimato da una serie di collimatori suddivisi in primari, secondari e terziari.

I collimatori primari, a forma di tronco di cono, sono fissi, generalmente in tungsteno e, posti al di sotto del target, determinano l'ampiezza massima del campo radiante.

I collimatori secondari, composti da due coppie contrapposte di blocchi in tungsteno (Jaws), definiscono le dimensioni trasversali e longitudinali del campo in modo simmetrico (con spostamenti sincroni) o asimmetrico (con spostamenti asincroni).

Il collimatore terziario corrisponde al collimatore multilamellare (MLC), un dispositivo che ha il compito di modulare il profilo del fascio per poterlo adattare a quello della lesione riducendo la dose ai tessuti sani, diventando così indispensabile sia nella radioterapia conformazionale statica (sostituendo i blocchi di lega bassofondente) sia nelle tecniche di radioterapia più avanzate come l'IMRT e la VMAT.⁶

Esso è composto da un numero variabile di lamelle in tungsteno (da 50 a 160) disposte in coppie opposte, in grado di muoversi indipendentemente l'una dall'altra grazie a motori separati e presentano un profilo "tongue and groove" per minimizzare il passaggio di radiazione attraverso due lamelle adiacenti.



*Figura 4-Gantry dell'acceleratore lineare Elekta Versa HD™ dell'U.O.C. di Radioterapia di
Vicenza*

Ulteriori componenti importanti del LINAC sono il lettino di trattamento e i sistemi di centratura laser.

Il lettino consente il posizionamento del paziente durante l'esecuzione della terapia e può essere movimentato manualmente o tramite spostamenti motorizzati in molteplici 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, necessari per l'utilizzo della tecnica del "tumor tracking".

Ulteriori qualità importanti del lettino sono la sua struttura in carbonio che permette di ottenere una bassa attenuazione dei fotoni mantenendo un'ottima

rigidità e la presenza di fori laterali indicizzati che permettono l'ancoraggio dei supporti di immobilizzazione.

I sistemi di centratura laser, oltre a quello inserito nella testata del LINAC per il controllo della DFP (Distanza Fuoco-Pelle), sono di norma tre, installati sulla parete della sala e proiettano il raggio lungo l'asse verticale ed orizzontale del lettino per permettere di verificare il corretto posizionamento del paziente tramite la verifica dell'allineamento dei punti di repere.

Caratteristica molto rilevante di questi sistemi di centratura è la convergenza dei laser in un punto preciso, l'isocentro del LINAC, per avere l'esatta coincidenza con il centratore luminoso posto nella testata dell'acceleratore lineare.⁷

3.2 RM-Linac Elekta Unity

L'RM-Linac è un'apparecchiatura radioterapica ibrida che integra una risonanza magnetica ad alto campo (1,5T) con un acceleratore lineare, grazie alla riprogettazione di questi ultimi e all'ideazione di un sistema di schermatura adattato e personalizzato.

Prendendo in considerazione il modello Elekta Unity, il medesimo utilizzato presso l'Unità Operativa di Radioterapia dell'IRCSS Sacro Cuore-Don Calabria di Negrar, esso è costituito da un LINAC Elekta incorporato con la tecnologia di imaging digitale a risonanza magnetica da 1,5T di Philips, ovvero "Philips Ingenia MR-RT". Inizialmente si ritenevano questi due sistemi assai incompatibili tra loro a causa sia dell'effetto del campo magnetico sulla generazione del fascio di radiazioni utile per il trattamento radioterapico sia delle conseguenze reciproche dovute agli intensi campi a radiofrequenza, prodotti sia dal LINAC sia dalla RM, sulla somministrazione del trattamento e sulla qualità delle immagini.

Al fine di limitare l'influenza dell'alto campo magnetico sul LINAC, la schermatura attiva del magnete è stata modificata in modo tale da creare un'area concentrica a basso campo al centro che viene utilizzata per ospitare il fascio dell'acceleratore lineare e altri componenti sensibili al campo magnetico.

Viene perciò utilizzata PTA (Particle Transport Algorithm), un'innovativa tecnologia che permette al software di pianificazione del trattamento TPS (Treating Planning System) Monte Carlo di considerare gli effetti della dose dovuti al comportamento degli elettroni e al campo magnetico.

Questo comporta l'impiego di determinate e precise angolazioni del gantry (solo 16 diverse inclinazioni) per l'erogazione del fascio durante la radioterapia e quindi è stato reso necessario l'impiego della tecnica di trattamento IMRT (Intensity-Modulated Radiation Therapy) in modalità Step and Shoot ottenendo in questo modo distribuzioni di dose quasi equivalenti anche se in presenza del campo magnetico.

In aggiunta, la gabbia di Faraday che scherma l'ambiente dai segnali RF della risonanza magnetica (di norma installata nella parete della sala RM) è parte integrante dello scanner RM.

Ciò consente l'isolamento di questo macchinario dall'acceleratore lineare e da altre interferenze esterne.

Con identico meccanismo, l'acceleratore lineare è isolato dalle radiofrequenze trasmesse dalla risonanza magnetica, permettendo a entrambi i sistemi di mantenere la piena efficienza senza compromessi.



Figura 5-RM-Linac Elekta Unity installato presso l'IRCSS Ospedale Sacro Cuore-Don Calabria di Negrar

4.Sistemi IGRT

L' IGRT (Image Guided Radiation Therapy, ovvero radioterapia guidata da immagini) è una tecnologia che, grazie all'acquisizione di immagini prima e/o durante il trattamento radioterapico, permette di definire quotidianamente e con elevata precisione la localizzazione del target e il suo rapporto con gli OAR (Organi a rischio) ottimizzando e dando la possibilità, in alcuni casi, di riadattare il piano di cura.

Tali immagini vengono confrontate con quelle di riferimento eseguite in TC di simulazione e ciò consente di individuare l'effettiva posizione del bersaglio da irradiare e di apportare le correzioni dovute ad errori di setup (posizionamento del paziente) e/o all'organ motion (causato per esempio da atti fisiologici come il respiro o la peristalsi intestinale o da variazioni delle dimensioni del PTV) prima dell'erogazione del trattamento.

Per errore di setup si intende il disallineamento tra posizione del paziente adottata in TC di simulazione e quella precedente all'erogazione del trattamento. Gli errori che si presentano più frequentemente sono: gli errori random o casuali che riguardano i cambiamenti sopraggiunti durante le singole sedute radioterapiche causati in particolar modo dal riposizionamento giornaliero del paziente, gli errori sistematici, ovvero errori che vengono ripetuti in ogni frazione di trattamento e gli "intra-fractions errors" (errori intra-frazione) che avvengono a causa di un movimento del paziente durante la seduta di radioterapia.

Per la verifica del setup ed eventuali correzioni vengono impiegate immagini 2D e 3D ottenute tramite diversi sistemi IGRT.

È possibile eseguire la tecnica IGRT grazie all'integrazione di un sistema di acquisizione di immagini radiologiche con l'apparecchiatura destinata alla terapia.

4.1 Sistemi IGRT tradizionali

I sistemi IGRT tradizionali utilizzabili comprendono:

- Sistema EPID (Electronic Portal Imaging Device), una tecnica planare che fornisce immagini bidimensionali ottenute dallo stesso fascio di radiazione utilizzato per il trattamento radiante confrontate manualmente o tramite specifici software con le immagini di riferimento DRR (Digitally Reconstructed Radiography) ottenute dalla TC di centratura. La rivelazione delle immagini avviene mediante un piano sensibile integrato nella tecnologia del LINAC e opposto alla testata dell'acceleratore lineare; in sua assenza si possono usare cassette CR specifiche per il megavoltaggio.
- MV-CBCT (Megavoltage Cone Beam- CT), anch'essa prevede l'utilizzo del medesimo fascio di trattamento, presenta un detettore in posizione opposta rispetto alla sorgente di fotoni e permette di ottenere immagini tridimensionali sebbene il "risultato" comporti un aumento della dose al paziente e un CNR (Contrast to Noise Ratio) inferiore se paragonato a quello che si ottiene tramite energie kV dovuto al maggiore effetto fotoelettrico dei kV rispetto ai MV in cui prevale l'effetto Compton.
- kV-CBCT (Kilovoltage Cone Beam-CT) che, grazie ad una sorgente di fotoni e flat panel dedicati disposti perpendicolarmente rispetto al gantry, ha la possibilità di ricostruire immagini TC volumetriche con i dati acquisiti durante la singola rotazione del gantry attorno al paziente e di eseguire il matching tra le immagini TC appena eseguite con quelle di pianificazione mediante alcuni algoritmi basati sul confronto tra strutture ossee, scale di grigi, reperi metallici o sul confronto manuale.

Per il trattamento delle neoplasie prostatiche, in caso di utilizzo di tecniche di trattamento avanzate come IMRT (Intensity Modulated Radiation Therapy) e

VMAT (Volumetric Modulated Arc Therapy), è fondamentale visualizzare gli organi nelle tre dimensioni dello spazio per valutare nel modo più ottimale possibile la preparazione del paziente, in particolare per quanto riguarda lo svuotamento del retto, il livello di riempimento della vescica ed un'eventuale presenza di aria all'interno dell'intestino, al fine di evitare di irradiare involontariamente ed inutilmente gli organi a rischio.

Per questo motivo vengono adottate la kV-CBCT e la MV-CBCT che, oltre alle strutture ossee, permettono di osservare meglio anche i tessuti molli, superando in parte i limiti delle immagini planari.

Per garantire l'acquisizione delle immagini in fase di posizionamento e di trattamento del paziente mediante queste due metodiche, presso l'Unità Operativa di Radioterapia di Vicenza, è presente "XVI" (X-Ray Volume Imaging), un sistema integrato al LINAC provvisto di un tubo radiogeno emettente un fascio conico di radiazione nell'ordine dei kV che permette l'acquisizione delle immagini attraverso una semirotazione o rotazione completa del tubo attorno al paziente e di un pannello rivelatore di silicio amorfo.

Caratteristica importante del pannello rivelatore è il suo movimento motorizzato che consente di eseguire traslazioni laterali e longitudinali lungo il braccio retrattile su cui è montato, assumendo poi, rispetto a quest'ultimo, tre posizioni differenti scelte in base al FOV del distretto anatomico da irradiare per la terapia (Small, Medium e Large FOV).

Inoltre viene utilizzato un collimatore che modifica ulteriormente il campo di vista e può essere:

1. Small (S) per ottenere immagini di strutture anatomiche di dimensioni ridotte come capo-collo o encefalo e per ricavare la ricostruzione tridimensionale è sufficiente che il sistema tubo-rivelatore compia una rotazione di 180° essendo il rivelatore centrato rispetto all'asse passante per il punto di mezzo del fascio radiante (kV).
2. Medium (M) per acquisizioni di distretti di maggiori dimensioni come torace, addome o pelvi (comprendendo quindi la prostata). In questo caso

il pannello rivelatore viene traslato in verticale di circa 11 cm rispetto alla conformazione Small e, poiché è possibile comprendere solo una parte del distretto anatomico da trattare in ciascuna proiezione ottenuta, è necessario che il sistema tubo-rivelatore compia una rotazione completa di 360° per acquisire la ricostruzione del volume completo.

3. Large (L) in caso di pazienti corpulenti per valutare strutture periferiche ed aumentare la visualizzazione degli organi interni ma poco utilizzato presso l'U.O.C. di Radioterapia di Vicenza

In aggiunta il sistema XVI è costituito anche da un sistema di filtrazione del fascio d'irradiazione. Prima della CBCT di controllo, può essere adottato un applicatore (F1) corrispondente al "bowtie filter".

Esso equivale ad un filtro di materiale ad alta densità e basso numero atomico il cui scopo è rendere omogenea l'intensità del fascio radiante rispetto alla regione anatomica da trattare grazie alla sua particolare conformazione.

Difatti, analizzando una sua sezione trasversale, la parte centrale risulta essere più sottile per garantire una minore attenuazione del fascio mentre le zone laterali appaiono più spesse per assicurare una migliore attenuazione delle radiazioni.

Questo sistema permette inoltre di ottenere immagini in due diverse modalità:

- 1) Acquisizione 2D tramite tecnica radiografica (modalità Planar View);
- 2) Acquisizione 3D mediante kV-CBCT (modalità Volume View)

La metodica maggiormente impiegata, proprio grazie alla possibilità di rappresentare le immagini volumetriche delle strutture anatomiche da trattare, è la Volume View.

Concretamente, mentre il sistema XVI ruota attorno al paziente, viene acquisita una serie di proiezioni bidimensionali che viene successivamente trasmessa ad uno specifico software di elaborazione per la ricostruzione tridimensionale della

regione anatomica da trattare conseguendo in questo modo le immagini volumetriche.

La tecnica IGRT mediante CBCT risulta quindi molto efficace per l'ottima delineazione dei margini del PTV e degli OAR e per la possibilità di correggere eventuali spostamenti o errori di posizionamento permettendo un'irradiazione precisa del target e riducendo quella agli organi sani.

4.2 Sistema MRgRT

La radioterapia guidata dalla risonanza magnetica (MRgRT) è una tecnica di imaging sorta dalla combinazione di immagini di risonanza magnetica in tempo reale con la radioterapia (Magnetic Resonance guided Radiation Therapy) che, rispetto alle tecniche radioterapiche convenzionali, consente di fornire immagini più dettagliate e informazioni anatomiche del paziente durante la stessa seduta di trattamento.

Questa modalità di imaging migliora l'identificazione del tumore grazie ad una migliore qualità delle immagini offerte dalla RM e supera in questo modo la limitazione della CBCT dovuta ad una rappresentazione meno dettagliata dei tessuti molli a causa del suo scarso contrasto intrinseco.

L'utilizzo di immagini di risonanza in contemporanea con l'erogazione della terapia permette una somministrazione più accurata della dose e un maggiore precisione nell'irradiazione del target grazie alla correzione simultanea degli spostamenti del tumore o degli organi dovuti a movimenti del paziente.

La capacità del MRgRT di monitorare la forma, le dimensioni, il movimento e la posizione del tumore durante l'erogazione della terapia permette di adottare una pianificazione adattiva online nel corso del trattamento agevolando la creazione di un piano di cura il più possibile personalizzato per il paziente, migliorando in questo modo l'efficacia e la sicurezza della radioterapia.

Nel corso degli ultimi anni ha avuto un notevole incremento l'utilizzo di questa metodica in radioterapia, diventando fondamentale per la diagnosi, la simulazione e la pianificazione del piano di cura.

I vantaggi maggiormente rilevanti di questo sistema di imaging sono:

- 1) Ottima visualizzazione dei tessuti molli grazie alla RM, la migliore metodica per la differenziazione e la rappresentazione dei diversi parenchimi che consente un'eccellente definizione dei volumi target e degli OAR diminuendo così l'erogazione della dose ad organi sani.

- 2) Diminuzione dell'utilizzo di radiazioni ionizzanti, presenti solo durante l'erogazione della terapia e non più durante l'acquisizione e la verifica delle immagini per il trattamento.

- 3) Capacità di valutare in tempo reale i movimenti inter- e intra-fraction durante l'erogazione della terapia, permettendo in tal modo un miglioramento della capacità di pianificazione adattiva online nel corso del trattamento.

- 4) Riduzione della durata del ciclo terapeutico in numero di sedute (trattamento ipofrazionato) grazie alla possibilità, durante la terapia, di impiegare dosi di radiazioni più elevate con maggiore sicurezza rispetto alla radioterapia convenzionale.

In particolare, la durata per il trattamento alla prostata è solitamente di 5 sedute, sufficienti ad ottenere risultati che in media si raggiungono in 30-40 sedute tramite radioterapia tradizionale e 27-28 con l'ipofrazionata, con una somministrazione della dose di norma pari a 35 Gy.

4.3 MR Philips Ingenia MR-RT

Ingenia MR-RT è una risonanza magnetica integrata sviluppata dalla ditta “Philips” che fornisce immagini di elevata qualità ed un ottimo contrasto per i tessuti molli, in particolare riguardanti i trattamenti delle neoplasie prostatiche.

L'eccellente qualità delle immagini è dovuta all'elevata linearità dei gradienti, alla funzionalità di correzione delle distorsioni di gradiente 3D e soprattutto all'architettura a banda larga digitale (dStream), una tecnologia che converte il segnale da analogico a digitale direttamente nella bobina senza perdita d'informazioni che permette di ottenere una riduzione dei tempi di scansione e un miglioramento sia del SNR (Rapporto segnale-rumore) sia della risoluzione delle immagini.

Questa risonanza è costituita inoltre da un bore di 70 cm, maggiore rispetto ai 55 cm standard, che offre un FOV più ampio, riduce al minimo il disagio dei pazienti affetti da claustrofobia e consente di eseguire l'esame più facilmente a soggetti obesi o di grandi dimensioni.

Un'ulteriore ed esclusiva caratteristica offerta da Ingenia MR-RT è il piano portapaziente CouchTop, ovvero un lettino indicizzato che consente una maggiore precisione nel posizionamento, un miglioramento del SNR avvicinando il paziente alla bobina posteriore e un adattamento ad una molteplicità di accessori di immobilizzazione compatibili con l'apparecchiatura.

Ingenia MR-RT consente al sistema Elekta Unity di calcolare un adattamento del piano di cura prima di ogni frazione di trattamento, selezionato tra due modalità diverse di flussi di lavoro che corrispondono ad ATP (Adapt to Position) e ATS (Adapt to Shape).

4.3.1 Adapt to Position e Adapt to Shape

Prima dell'inizio del trattamento con MR-Linac vengono acquisite una TC e una risonanza magnetica per la definizione del PTV.

Ogni frazione di trattamento comincia con l'acquisizione di una risonanza magnetica online che viene utilizzata come input per l'adattamento del piano di quella specifica sessione.

I flussi di lavoro ora in uso si distinguono in ATP e ATS.

L'Adapt to Position esegue l'adattamento del piano e dell'anatomia in base alla nuova posizione del paziente ottimizzato sulla TC pre-trattamento e sui contorni.

La TC pre-trattamento è associata alla RM online mediante una rigida registrazione. Sulla base di questa rilevazione, la posizione dell'isocentro nei dati di riferimento viene aggiornata. Il piano di pretrattamento viene quindi ricalcolato o riottimizzato per riprodurre o migliorare la sua copertura attraverso uno dei metodi di adattamento disponibili⁸.

Il ricalcolo o la riottimizzazione del piano viene eseguito sulla TC e sui contorni di pretrattamento non modificando i profili del PTV dato che verranno impiegati i contorni iniziali per il piano adattato.

L'Adapt to Shape prevede invece l'adattamento del piano facendo riferimento all'anatomia "giornaliera" del paziente ottimizzandolo sulla risonanza magnetica online e suoi contorni conformati da parte del medico radioterapista grazie alla possibilità di effettuare una registrazione modificabile sulla risonanza magnetica di pianificazione online.

Di conseguenza l'ATP risulta come una strategia di adattamento più veloce rispetto ad ATS, in particolare quando vengono trattati carcinomi che non variano molto di dimensioni durante le sedute radioterapiche come le metastasi ossee o in caso di linfonodi non in prossimità della vescica, grazie appunto alla possibilità di adattare l'anatomia alla posizione iniziale e di utilizzare il medesimo piano di cura precedente, evitando la pianificazione del piano e degli IMRT constraints da parte del fisico medico.

Dunque Adapt to Position è di norma prescelto quando sono previsti solo limitati cambiamenti anatomici del PTV o quando un movimento intra-frazione relativamente importante potrebbe essere indotto dall'aumento del tempo della seduta radioterapica.

Ciononostante, i risultati di ATP sono solitamente basati sui calcoli dei dati di riferimento pre-trattamento e per questo motivo potrebbe non riprodurre con precisione l'anatomia reale da sottoporre a radioterapia.

L'ATS, al contrario, sebbene richieda più tempo a causa del contouring del PTV e degli OAR da parte del medico radioterapista e la ripianificazione del piano del fisico sanitario, garantisce una maggiore precisione nell'irradiazione del target grazie ad una conformazione del PTV migliore rispetto all'ATP e più riproducibilità durante le sedute di terapia.

Per questi motivi l'ATS viene utilizzata soprattutto per tumori localizzati vicino ad organi soggetti a movimenti come la prostata e il retto o in caso di trattamento di linfonodi testa-collo.

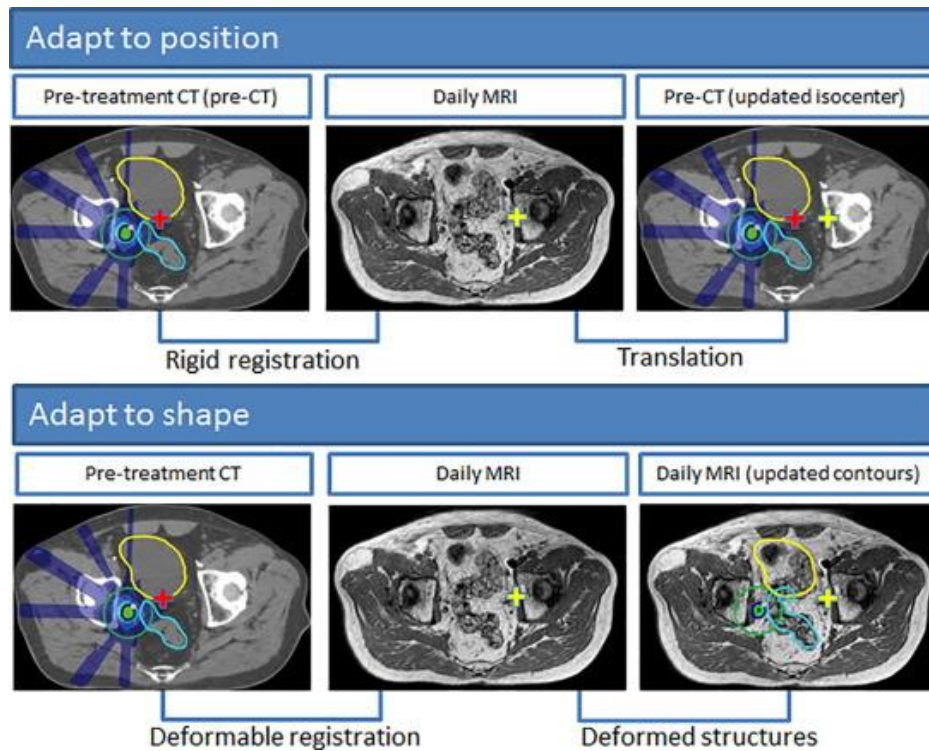


Figura 6-Raffigurazione dei flussi di lavoro ATP e ATS

Caratteristica particolare di Elekta Unity è la possibilità di integrare ATP e ATS. Ciò avviene quando il trattamento viene impostato mediante ripianificazione completa, ovvero ATS, e nel caso si riscontrasse un piccolo spostamento o cambiamento anatomico del target nell'immagine di risonanza magnetica in tempo reale durante l'erogazione della terapia, si procede all'utilizzo di ATP per adattarsi velocemente alla variazione dell'anatomia. La "fusione" tra questi sistemi di adattamento è il metodo più impiegato su Unity per il trattamento delle neoplasie prostatiche.

4.4 MRgRT nel carcinoma prostatico

La risonanza magnetica è la modalità di imaging prediletta per la stadiazione del cancro alla prostata e nella pianificazione del piano di cura ha comprovato di ridurre il volume target e la variabilità dei margini del PTV e degli OAR. In particolare, la RM consente di visualizzare in maniera ottimale la capsula prostatica e l'interfaccia della vescica superando la visione limitata che fornisce la CBCT.

La radioterapia guidata dalla risonanza magnetica (MRgRT) è un'evoluzione dell'IGRT grazie al miglioramento del contrasto dei tessuti molli offerti dalla RM e alla pianificazione adattiva online che consente una maggiore accuratezza nella somministrazione delle terapie ai pazienti affetti da carcinoma prostatico. L'acquisizione quotidiana di immagini e la pianificazione adattiva permettono di compensare l'aumento, il restringimento o il cambiamento della ghiandola prostatica e il movimento interfrazionale del bersaglio o degli OAR.

La prostata è difatti una ghiandola spesso soggetta a movimenti interni al paziente essendo localizzata in prossimità della vescica e del retto. Gli spostamenti che avvengono durante la seduta di trattamento, risultando irregolari e imprevedibili, sono difficili da prevedere e correggere, motivo per cui si è ricorsi all'utilizzo del flusso di lavoro Adapt to Shape e della sequenza cine-MRI simultanea all'erogazione della radioterapia.

La cine-MRI è una sequenza continua che consente di monitorare online e in tempo reale nei piani coronale e sagittale la localizzazione della prostata offrendo la possibilità di individuare spostamenti eccessivi e quindi di intervenire evitando l'irradiazione inutile degli OAR.

In aggiunta, sebbene la durata della terapia risulti essere più prolungata, essa non sembra condizionare la compliance del paziente o la tollerabilità del trattamento, nonostante il mantenimento (secondo protocollo) della vescica piena "in modo

confortevole” per un lasso di tempo più duraturo si riveli un problema soprattutto per i pazienti più anziani causando poi l’interruzione del trattamento per svuotarla.⁹

4.4.1 Sequenze di risonanza in uso nell’MRgRT della neoplasia prostatica

L’apparecchiatura Elekta Unity, come precedentemente riportato, integra un acceleratore lineare con la risonanza magnetica ad alto campo Philips Ingenia.

Le immagini RM originate dall’apparecchiatura Philips Ingenia dipendono da parametri intrinseci (tempi di rilassamento T1, T2 e DP propri dei tessuti, fenomeni di flusso) e da parametri estrinseci, modificabili dall’operatore, che comprendono principalmente le sequenze di impulsi.

Il termine sequenza viene utilizzato per indicare un protocollo di acquisizione in risonanza magnetica ed è riconducibile all’azione dei diversi campi magnetici utilizzati, in particolare agli impulsi di radiofrequenza e ai gradienti, che devono effettuarsi “in sequenza”, con tempi e durate specifiche per il tipo di contrasto che si desidera ottenere. Esistono diversi tipi di parametri che possono contribuire alla definizione di una sequenza, come il TR, il TE o l’angolo di ribaltamento FA (Flip Angle).

In particolare, il TR (tempo di ripetizione) indica l’intervallo temporale, misurato in ms, che intercorre tra un impulso di radiofrequenza e il successivo mentre il TE (tempo di eco) determina il tempo tra l’impulso di radiofrequenza e il centro del segnale di eco che si andrà a rilevare. Questi due fattori determinano la tipologia di contrasto e le caratteristiche dell’immagine finale. Si utilizzano TE e TR brevi (TE= 5-30ms, TR=400-600 ms) per ottenere un tipo di contrasto T1, TE e TR lunghi (TE=60-150 ms, TR= 1500-3500 ms) per una pesatura in T2, TE breve (5-30 ms) e TR lungo (1500-3500 ms) per immagini in DP.¹⁰

L'immagine pesata in T1 presenta i tessuti con breve T1 (grasso) molto chiari (iperintensi) mentre quelli con elevato T1 (edema, cisti con contenuto liquido, tumori) appaiono scuri (ipointensi). Nell'immagine con contrasto T2-dipendente i tessuti con T2 breve (grasso, sostanza grigia) risultano ipointensi a differenza di quelli con T2 lungo (es. liquor) che appaiono iperintensi. La densità protonica (DP), poiché esprime il numero di protoni di idrogeno per unità di volume, nell'immagine rende i tessuti o i liquidi ad alta concentrazione di protoni moderatamente iperintensi.¹¹

Presso l'U.O. di Radioterapia Oncologica Avanzata di Negrar, per ottenere immagini di risonanza, vengono principalmente utilizzate le sequenze T1 3D Tra 2min, T2 3D Tra 2 min e bTFE Cor-Sag Real time.

T1 3D Tra 2 min usufruisce della tecnica FFE (Fast Field Echo, acronimo fornito dalla ditta Philips) che equivale alla Gradient Echo (GRE), ovvero una sequenza rapida che varia i parametri intrinseci della stessa sequenza riducendo il TR. Essa è caratterizzata da valori di TR e TE molto brevi, rispettivamente 11 ms e 4,6 ms, e da una variazione del Flip Angle, inferiore a 90° (in questo caso corrispondente a 30°). Il vantaggio principale della GRE è la rapidità di acquisizione che la rende adatta per ottenere immagini delle regioni addominali (soggette a movimenti dovuti alla respirazione o alla peristalsi). La durata dell'acquisizione è pari a 2 minuti e viene visualizzata secondo il piano assiale.

T2 3D Tra 2 min si avvale invece della tecnica TSE (Turbo Spin Echo), anch'essa una sequenza rapida la cui caratteristica fondamentale è la codifica di fase unica per una serie di impulsi di eco in un unico TR. Rispetto alla sequenza precedente, questa mantiene un FA di 90° ed è caratterizzata dall' Echo Train Length (o Turbo Factor) ovvero il numero di eco generate all'interno di un TR (77 in questo caso). Sebbene il TE sia pari a 188 ms e il TR a 1400 ms, la riduzione del tempo di acquisizione è comunque importante grazie al rapido riempimento del k-spazio, uno "spazio" formato da numeri complessi che rappresenta i dati grezzi di un'immagine i quali vengono poi sottoposti alla trasformata di Fourier per

ricostruire l'immagine RM finale. Anche per questa sequenza l'acquisizione dura 2 minuti e si osserva secondo il piano assiale.



Figura 7-Visualizzazione della sequenza T2 3D Tra 2 min per il trattamento prostatico

bTFE (balanced Turbo Field Echo) Cor-Sag Real-time impiega la modalità di Fast Imaging TFE che equivale alla Ultrafast Gradient-Echo, ossia un insieme di sequenze GRE che hanno la capacità di usufruire di TR molto brevi e FA minori. Infatti il TR di questa sequenza è pari a 3,8 ms e il FA presenta un angolo di deflessione di 40°. Questa sequenza è importante poiché offre la possibilità di valutare il PTV in tempo reale durante il corso del trattamento consentendo di rilevare eventuali movimenti intra-frazione del target e degli OAR e di intervenire qualora gli spostamenti risultassero troppo ampi al fine di limitare l'erogazione della dose agli organi sani. Essa inoltre non è "GATED", ovvero non necessita della sincronizzazione della sequenza con il battito cardiaco o con il respiro e permette di visualizzare il distretto d'interesse secondo i piani coronale e sagittale, causando tuttavia un artefatto da intersezione dei campi dovuto all'annullamento del segnale degli spin che si evidenzia come una stria ipointensa.

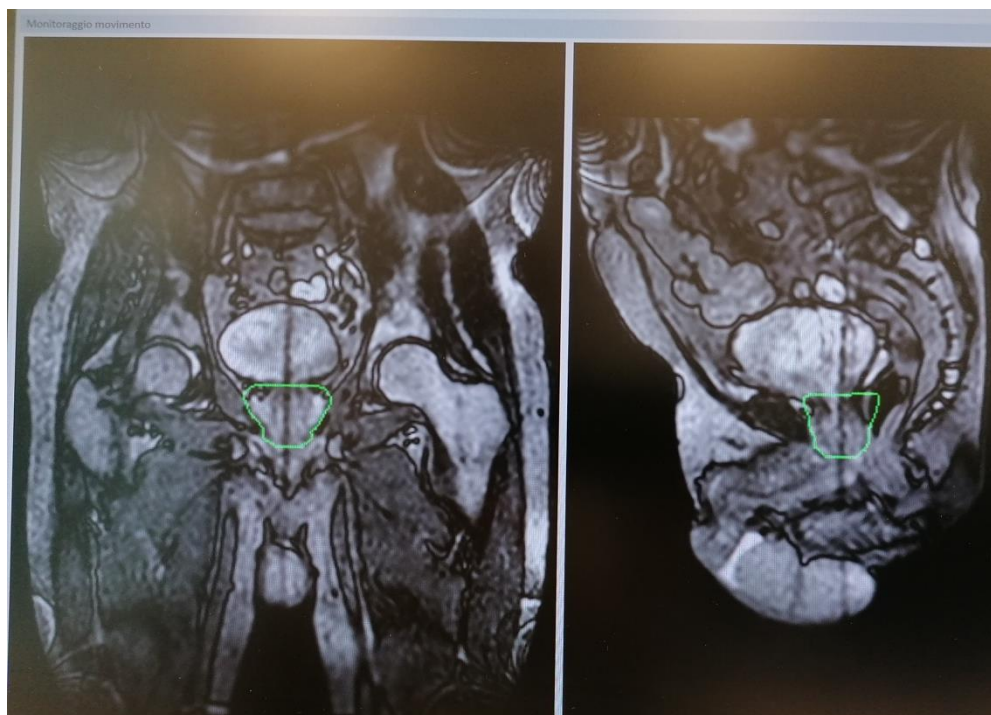


Figura 8-Rappresentazione della sequenza cine-MRI bTFE Cor-Sag Real time (a sn sezione coronale, a dx sezione sagittale). Si nota la linea ipointensa attraverso la vescica e il PTV dovuta all'artefatto da intersezione dei campi.

5.Workflow nei trattamenti di radioterapia del carcinoma prostatico

La radioterapia nel trattamento della neoplasia prostatica, nello specifico, può essere radicale, adiuvante o di salvataggio, dipendentemente dallo stadio della malattia e dalla sua aggressività.

Il trattamento radicale prevede la soppressione completa delle cellule tumorali presenti nella ghiandola per guarire la malattia senza la necessità di interventi chirurgici, mentre il trattamento adiuvante post-operatorio, in pazienti che dopo l'intervento chirurgico presentano ancora un residuo di malattia, è utile per eliminare potenziali cellule rimanenti e diminuire il rischio di recidiva locale.

La radioterapia di salvataggio viene eseguita nei pazienti che sono stati sottoposti a prostatectomia, e nei quali, a distanza di qualche anno dall'operazione, si riscontra un aumento del PSA indice di una possibile recidiva.

Ciò comporta diversi effetti collaterali tra cui: proctite e cistite da radioterapia, diarrea, astenia.

Negli ultimi anni l'utilizzo di tecniche radioterapiche ad alta conformazione ha implicato una diminuzione degli effetti avversi e della tossicità grazie ad un'erogazione di dose minore ai tessuti sani ma più precisa al target.

5.1 Workflow nei trattamenti VMAT

5.1.1 Protocollo di acquisizione per la centratura VMAT

Prima di cominciare un ciclo di radioterapia mediante tecnica VMAT deve essere eseguita una TC di centratura mirata al distretto d'interesse per localizzare ed identificare la lesione da trattare e per definire poi il piano di cura personalizzato per ogni paziente.

La simul TC si distingue da una TC utilizzata in diagnostica per il lettino piatto e per il diametro maggiore del gantry che consente di impiegare anche supporti voluminosi come quello per il trattamento della mammella.

Il giorno della TC di simulazione è fondamentale che il paziente esegua una preparazione adeguata ovvero deve praticare una dieta povera di fibre (per avere una riduzione nella produzione delle feci lasciando il retto vuoto e ottenendo quindi un minor spostamento del PTV dovuto al loro movimento all'interno del retto) e deve avere la vescica completamente svuotata sebbene gli venga richiesto mezz'ora prima della centratura di bere 400-500 ml di acqua.

Successivamente si prosegue con il posizionamento in cui, nel caso di trattamento prostatico, vengono utilizzati il supporto testa (non indicizzato ma si ha la possibilità di aggiungere ulteriori rialzi, 3-5 cm in base al comfort e all'anatomia del paziente) e il "ProStep", un supporto ginocchia-piedi usato per l'immobilizzazione degli arti inferiori che, a differenza del precedente, presenta indicizzazioni per la posizione delle ginocchia (determinata dalla lettera A, B o C), la lunghezza delle gambe (dalla A alla K) e l'inclinazione dei piedi (in questo caso numero da 0 a 10). Il paziente viene poi disposto supino con le braccia portate al petto e dita incrociate (eventualmente si può fornire al paziente un anello da stringere con le dita per maggior comodità).

Poiché il posizionamento sarà il medesimo durante le sedute radioterapiche, è molto importante che sia riproducibile, ripetibile e confortevole.

Successivamente all'acquisizione della scout view (o scanogramma) in AP (antero-posteriore), ovvero un'immagine simil-radiografica ottenuta con il complesso tubo-detettori in posizione fissa mentre il lettino si muove attraverso il gantry, si prosegue con l'acquisizione del volume completo e di un volume sovrastante e sottostante, contenuto tra le creste iliache e le estremità prossimali delle diafisi femorali, includendo la prostata.

Se nel trattamento è necessario comprendere anche i linfonodi, il FOV Field of View, campo di vista) sarà aumentato e quindi l'acquisizione inizierà più cranialmente, o dalla dodicesima vertebra dorsale o dalla prima vertebra lombare. Lo spessore delle slices è di 2 mm, l'incremento di 2 mm e di norma si utilizzano 140 kV e 200-350 mAs per l'acquisizione del volume.

In seguito alla scansione, viene identificato l'iso-TC da parte del Medico Radioterapista mediante il software "Tumor-Loc".

L'iso-TC corrisponde al punto definito durante il processo di centratura che individua la lesione, è facilmente ripetibile e viene proiettato sulla cute tramite i laser mobili grazie al calcolo automatico delle coordinate x, y e z eseguito dal sistema (le coordinate x e y vengono inviate nella tecnologia dei sistemi laser mentre la coordinata z viene inserita nella posizione del lettino).

Vengono poi tatuati tre punti, fondamentali per il corretto posizionamento del paziente nel corso delle sedute radioterapiche, coincidenti con l'intersezione dei laser in anteriore e in laterale destra e sinistra.

Infine il Medico Radioterapista, sulla base delle immagini TC appena acquisite, delimita il target e gli organi a rischio prima di inviarle al Fisico Sanitario per la pianificazione del piano di cura.

5.1.2 Pianificazione del trattamento VMAT

La pianificazione della terapia di un tumore prostatico ha come scopo la somministrazione della massima dose alla lesione neoplastica e nel contempo ridurre al minimo i danni ai tessuti sani limitrofi.

Il trattamento viene simulato utilizzando il TPS (Treatment Planning System), un software che consente la pianificazione geometrica e radiologica della terapia specificando la dose da erogare al bersaglio e i limiti di esposizione agli OAR indicando il piano adatto ad ogni paziente.¹²

Per il calcolo del piano di cura di un trattamento VMAT si ricorre ad Inverse Planning, un algoritmo che comporta una distribuzione di dose ottimale al target e ai tessuti sani partendo dai “constraints” (vincoli di dose agli OAR) e dai volumi delimitati dal medico.

Sulla base di questa distribuzione di dose, l’algoritmo calcola i parametri ideali del fascio radiante utilizzando tecniche matematiche di ottimizzazione.

La prima funzione impiegata è il “Contour”, una funzione contenente gli OAR e il PTV che permette di modificare e di correggere i contorni tracciati in precedenza originandone di nuovi.

In seguito alla definizione dell’isocentro del piano per identificare la distanza fuoco-pelle, viene stabilito il numero dei campi, di norma due in quanto il trattamento include un doppio arco.

Successivamente si ricorre ad una griglia per il calcolo della dose al PTV comprendente l’intero volume corporeo ed eventualmente ad un ring, fissato con espansione radiale, per uniformare la dose nel caso in cui il bersaglio non fosse omogeneo nei tre assi.

Inoltre, per garantire una corretta distribuzione della dose, vengono indicati gli obiettivi di dose per il PTV e per ogni OAR, ad ognuno dei quali viene attribuito un determinato numero, definito peso (Weight), compreso tra 10 e 100 in cui 100 rappresenta il peso massimo.

Presso l'U.O.C. di Radioterapia di Vicenza, le dosi agli OAR da rispettare per il trattamento VMAT del carcinoma prostatico sono:

- Vescica: V45 < 55%, V58 < 45%, V62 < 35%, V65 < 15%
- Retto V46 < 50%: V55 < 35%, V59 < 25%, V64 < 20%, V68 < 10%
- Femori: V40 < 5%

Il trattamento standard viene generalmente somministrato in 28 sedute (5 sedute settimanali) con un'erogazione totale pari a 70Gy.

5.1.3 Trattamento mediante tecnica VMAT

Successivamente la valutazione e l'accettazione del piano di cura da parte del Medico Radioterapista, il paziente può cominciare il trattamento.

Egli deve mantenere la medesima preparazione adottata prima della TC di simulazione ovvero deve presentare il retto vuoto e, dopo lo svuotamento della vescica e mezz'ora prima della terapia, gli è richiesto di bere 400-500 ml di acqua in modo tale da far risultare gli organi nell'identica posizione evitando sovraesposizioni agli OAR o sottoesposizioni al PTV.

Il paziente viene poi chiamato, identificato attivamente verificando i dati anagrafici, fatto spogliare mantenendo gli indumenti intimi e una maglietta e posizionato sul lettino in sala di trattamento.

Il lettino deve presentare gli stessi supporti impiegati durante il centramento ovvero il poggiatesta, l'eventuale anello da tenere tra le mani e il supporto indicizzato per le gambe, le ginocchia e i piedi "ProStep", sistemato rigorosamente con gli identici valori ottenuti in TC di centratura e riportati nel setup.

In seguito vengono fatti coincidere i tre punti tatuati sulla cute in TC di simulazione con i laser della sala per apportare correzioni in caso di possibili rotazioni e traslazioni nella posizione del paziente. Se necessario poi vengono effettuati degli spostamenti, calcolati dal Fisico Sanitario, di tipo cranio/caudale, destra/sinistra o anteriore/posteriore in modo tale da far coincidere l'isocentro del piano con l'isocentro del LINAC.

Tuttavia, prima di cominciare la seduta radioterapica, si procede ad un controllo della preparazione e del posizionamento del paziente mediante l'acquisizione di una kV CBCT.

Se dovessero presentarsi spostamenti inferiori ai 3 mm (limite di tolleranza), il Tecnico di Radiologia provvede ad eseguirli autonomamente mentre se dovessero essere superiori ai limiti vengono valutati dal Medico Radioterapista.

Quest'ultimo, nel caso in cui la vescica non risultasse adeguatamente riempita e il retto presentasse un eccesso d'aria o feci, può decidere di sospendere la seduta per evitare che questi OAR si presentino all'interno del campo di irradiazione o a richiedere al paziente una preparazione ulteriore al fine di garantire la corretta erogazione delle dosi ai giusti volumi.

L'U.O.C. di Radioterapia di Vicenza prevede per la tecnica VMAT un controllo del posizionamento mediante CBCT nelle prime 5 sedute di trattamento e, nel caso in cui la quinta risultasse nei limiti di tolleranza, si provvede ad attuare una verifica successiva ogni 3 sedute, ad eccezione di possibili controlli ravvicinati dovuti alle prescrizioni del medico.

Terminata la correzione del posizionamento del paziente, si procede all'inizio del trattamento che solitamente ha una durata di circa 4-5 minuti. La dose viene erogata dal LINAC e, mentre compie una rotazione di 360° attorno al paziente, poiché viene adottata la tecnica VMAT, si ha una variazione della conformazione e della velocità di movimento delle lamelle del MLC, della velocità di rotazione del gantry e del doserate, ottenendo in tal modo distribuzioni di dose altamente conformate garantendo un'ottimale copertura al target e un risparmio di dose agli OAR.¹³

Conclusa l'erogazione della dose giornaliera prescritta, si congeda il paziente e si prosegue con il successivo.

5.2 Workflow attraverso RM-LINAC Elekta Unity

Come per la radioterapia tradizionale, anche in quella MRgRT guidata si procede con un protocollo di acquisizione per il centramento.

Esso consiste nell'acquisizione di una TC con spessore di fetta di 3 mm (maggiore rispetto alla precedente simul-TC) per calcolare le HU (Unità Hounsfield) utili al Fisico Sanitario per ponderare i pesi e le dosi da erogare e di una risonanza, le cui immagini pesate in T2 consentono soprattutto di definire precisamente il target.

In aggiunta la risonanza si avvale di MRCAT (MR for Calculating Attenuation), un software che, oltre a fornire un eccellente contrasto per i tessuti molli ed una qualità dell'immagine ad alta risoluzione, ha la possibilità di misurare le HU senza l'acquisizione di una TC precedente consentendo comunque calcoli della dose equivalenti a quelli ottenuti in TC.

Tuttavia, presso l'U.O. di Radioterapia Oncologica Avanzata di Negrar, viene acquisita comunque una TC pre-trattamento poiché offre in ogni caso sicurezza e accuratezza nel calcolo delle HU con un risparmio di tempo se paragonata alla RM. Prima della simulazione in RM, il paziente deve eseguire una preparazione, da adottare anche prima delle sedute, che consiste nel seguire una dieta povera di scorie, nell'aver il retto vuoto (in caso si può ricorrere ad un microclisma o ad una supposta) e nell'aver la vescica mezza piena (dopo il suo svuotamento completo, gli viene richiesto di bere 400-500 ml di acqua circa 20 minuti prima).

Inoltre è molto importante che il paziente firmi il consenso informato all'esecuzione della risonanza.

Egli non deve essere portatore di devices medici come pacemaker, protesi stapediali, clips vascolari ferromagnetiche, impianti cocleari se non RM-compatibili. In aggiunta non deve presentare controindicazioni come l'anemia falciforme a causa del rischio della formazione di trombi ematici durante l'esposizione al campo magnetico, non deve soffrire di claustrofobia e deve essere collaborante dato che risulta difficile mantenere una preparazione ed una

posizione adeguata per un tempo prolungato nelle simulazioni e durante il corso delle sedute di trattamento in caso di paziente non collaborante.

5.2.1 Fase pre-trattamento

Il giorno del trattamento, come avviene con la tecnica VMAT, dopo aver sollecitato il paziente a svuotare la vescica e a bere mezzo litro d'acqua 20-30 minuti prima, si procede alla sua chiamata in sala di trattamento con identificazione attiva, lo si fa spogliare rimanendo con gli indumenti intimi ed una canottiera.

La differenza qui sta nel fatto che è fondamentale verificare per tempo che il paziente non introduca erroneamente oggetti metallici come orologi, telefoni, occhiali in sala RM causando il rischio dell'effetto proiettile, ovvero la forza attrattiva verso il magnete che gli oggetti ferromagnetici subiscono provocando danni all'apparecchiatura e alle persone che si trovano lungo la traiettoria (proporzionali alla grandezza dell'oggetto attratto).

Si procede poi alla sistemazione del paziente sul lettino, in posizione supina e Head-first.

Questo lettino, uguale a quello presente in TC e in RM di simulazione, presenta ai lati dei fori con valori da 1 a 50 per collocarvi i sistemi di immobilizzazione (riportati nel setup) che, per il trattamento del carcinoma prostatico comprendono: Headrest (supporto testa standard, non indicizzato ma con la possibilità di aggiungere un rialzo in base al comfort e all'anatomia del paziente), Kneestep (supporto per gambe e ginocchia, con valori solitamente compresi tra 30 e 40) e Feetstep (supporto piedi, i cui valori generalmente vanno da 40 a 45).

Per garantire maggior comodità o per un'anatomia particolare, si possono adottare anche cuscini modellati e personalizzati.

Vengono poi consegnate al paziente le cuffie per attenuare il rumore prodotto dall'apparecchiatura RM e per permettere al TSRM di fornire eventuali indicazioni riguardo il trattamento, un manubrio da tenere in mano con la stessa funzione

dell'anello citato precedentemente e un "campanello" da suonare in caso di emergenza.

Infine si posiziona MRCoil, ovvero la bobina Philips modulabile in altezza e fissata al lettino che viene sistemata a livello della pelvi, seguendo sempre i valori indicati nel piano di trattamento.



Figura 9-Sistemi di immobilizzazione e MRCoil presenti in sala (in ordine da sinistra: Feetstep, Kneestep, bobina Philips).

Si procede poi all'acquisizione giornaliera dell'immagine RM e, per la terapia della prostata, si ricorre soprattutto alla sequenza T2-pesata (T2 3D Tra 2 min).

Trascorsi i 2 min per l'acquisizione, il Medico Radioterapista prosegue con la fase di "Contouring" ovvero la riconformazione del PTV e degli OAR e, in base alla conformazione quotidiana del paziente, con la valutazione di quale flusso di lavoro adottare, se Adapt to Position o Adapt to Shape.

Come precedentemente spiegato, utilizzando ATP, non è necessario riconsegnare i volumi d'interesse e solamente l'isocentro (la posizione del PTV) può essere

modificato nella TC pre-trattamento a differenza di ATS in cui la RM giornaliera viene riconformata attraverso una registrazione deformabile o modifica manuale adattando in questo modo il piano di trattamento e correggendo gli errori interfrazione come le traslazioni o le deformazioni degli organi.

Le strutture anatomiche maggiormente interessate alla riconformazione sono: il bulbo penieno, il femore destro, il femore sinistro, la vescica, il retto, il PTV e le rispettive interfacce (in particolare retto-tumore e vescica-tumore).

5.2.2 Pianificazione giornaliera del piano di cura

Terminata l'operazione di "Contouring", il Fisico Medico prosegue con la pianificazione del piano di trattamento.

Se il flusso di lavoro utilizzato è l'ATP, vengono utilizzati i dati e i calcoli originari o del giorno precedente (in caso il paziente sia almeno alla seconda seduta in cui si è ricorsi all'ATS nel corso della prima).

Se invece viene impiegato l'ATS, è necessario rimodulare il piano di cura.

La prima fase di pianificazione è "Multicriterial Optimization" (ottimizzazione multicriteriale) dove il sistema opera in automatico e i cui criteri di ottimizzazione si distinguono tra vincoli (constraints), che non possono essere violati, e obiettivi, a cui è attribuita una priorità.

L'ottimizzazione viene eseguita in modalità "vincolata", dove specifiche funzioni costo (analisi matematiche della distribuzione di dose desiderata che rappresentano i vincoli) relative agli OAR devono soddisfare i loro obiettivi, mentre le funzioni costo per la copertura della dose al PTV (obiettivi) raggiungeranno il loro scopo solo dopo l'ottenimento dei valori richiesti dei vincoli.¹⁴

L'ottimizzazione multicriteriale agisce ottimizzando i pesi delle funzioni costo relative allo specifico OAR comprendendo gli obiettivi della funzione costo ovvero gli isoconstraints (valori che si desiderano) a cui corrisponde l'isoeffect (valori che

si stanno ottenendo) e il relative impact (parametro che indica quanto il sistema si stia “stressando” per far coincidere isoconstraints e isoeffect).

La seconda fase è “Manual optimization” (ottimizzazione manuale) in cui il fisico aggiusta i valori offerti dall’ottimizzazione multicriteriale bilanciando la distribuzione di dose mediante pesi (Weights) e vincoli (IMRT constraints) delle funzioni costo. Vengono modificati principalmente “Target Penalty” che definisce la dose e la copertura del volume minimo e “Quadratic Overdose” che determina la dose massima.

Variando quindi i pesi e i vincoli si ha una modificazione dei criteri dosimetrici (dosimetric criteria) che devono rispettare determinati valori di distribuzione di dose agli OAR e presso l’U.O. di Radioterapia Oncologica Avanzata di Negrar solitamente sono:

- Retto: $V_{18\text{ Gy}} \leq 35\%$, $V_{28\text{ Gy}} \leq 10\%$, $V_{32\text{ Gy}} \leq 5\%$
- Vescica: $D_{\text{max}} \leq 35\text{ Gy}$
- PRV_uretra: $D_{\text{max}} \leq 35\text{ Gy}$

Il trattamento, ordinariamente ipofrazionato, prevede la somministrazione di 7Gy al giorno per 5 giorni consecutivi con una dose totale di circa 35Gy.

Quando i criteri dosimetrici vengono approvati, si procede con l’acquisizione di una nuova scansione del distretto da trattare (Fusion) e con il controllo del “Matching” da parte del Medico Radioterapista. Nel caso in cui egli notasse uno spostamento del PTV e/o degli OAR bisogna ricalcolare il piano dall’inizio, altrimenti si può procedere con l’erogazione del trattamento.

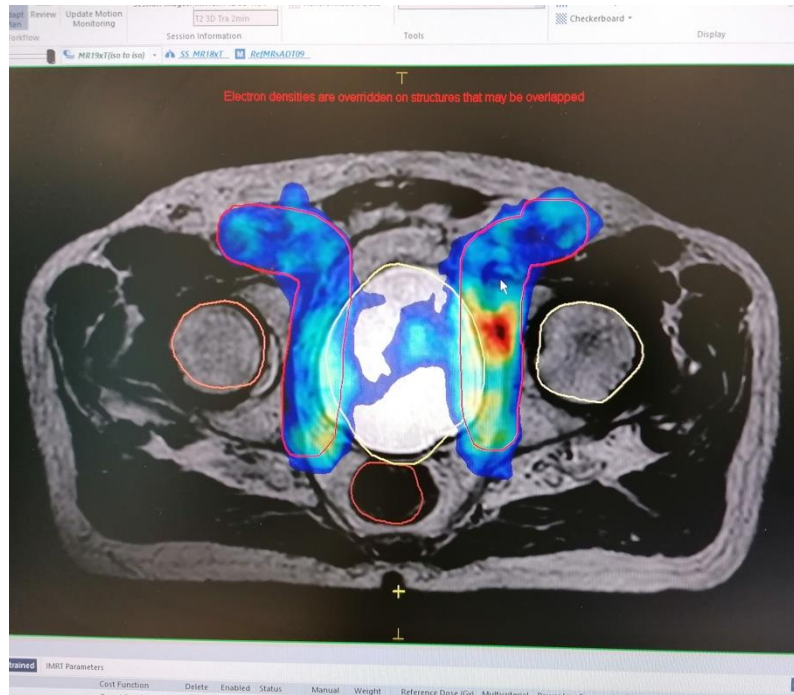


Figura 10-Raffigurazione del controllo della distribuzione di dose nella fase Fusion

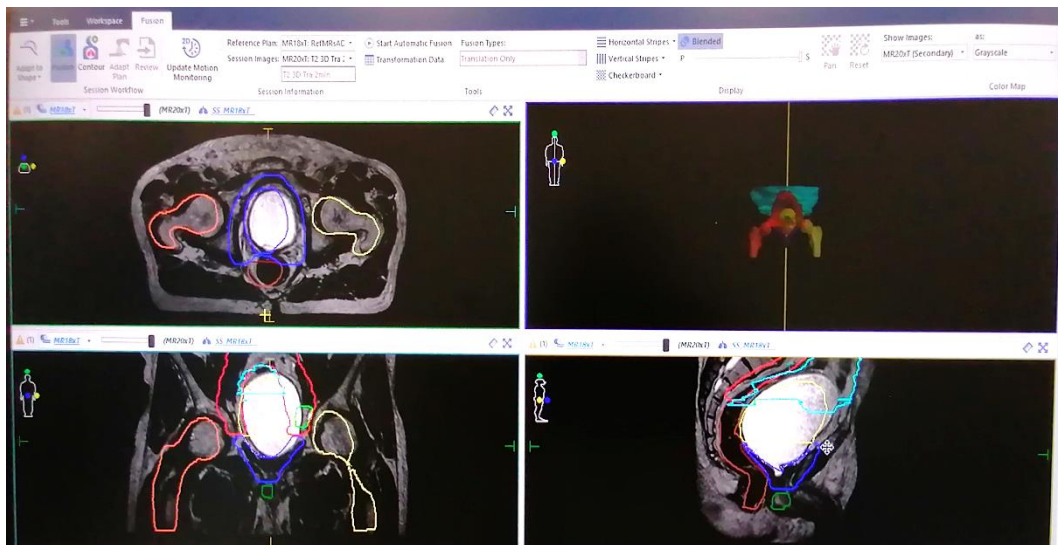


Figura 11-Rappresentazione della fase in cui avviene il "Matching"

5.2.3 Trattamento

Il trattamento della neoplasia prostatica mediante MR-LINAC prevede l'utilizzo della tecnica IMRT Step and Shoot poiché il fascio radiante può essere erogato solo a determinate angolazioni del gantry del LINAC per non interferire con il campo magnetico della RM motivo per cui la tecnica VMAT non è ancora disponibile. Tuttavia, nell'U.O. di Radioterapia di Negrar, il protocollo prevede l'impiego di molti campi (15-16 di norma) per avvicinarsi il più possibile alla metodica VMAT.

Durante l'irradiazione il paziente viene monitorato continuamente sia tramite videocamere presenti in sala sia mediante la sequenza cineMRI bTFE Cor-Sag Real time che consente l'acquisizione continua del distretto anatomico da trattare visualizzato nei piani coronale e sagittale.

Terminata l'erogazione della dose giornaliera prevista, si congeda il paziente e si prosegue con il successivo.

La durata quotidiana della terapia, inclusi il contouring e la pianificazione, è di circa 30-40 minuti, molti di più rispetto alla radioterapia tradizionale con tecnica VMAT ma, poiché il trattamento ipofrazionato comporta a dosi per seduta più elevate, le sedute totali risultano essere in numero notevolmente minore.

6. Conclusioni

L'innovazione tecnologica in ambito radioterapico sta portando allo sviluppo di tecniche di imaging e di trattamento ancora più sofisticate mirate ad una copertura di dose sempre più precisa del PTV con maggiore risparmio di dose agli OAR in una durata sempre minore, in particolare per l'adenocarcinoma prostatico.

In sintesi la radioterapia guidata da MRgRT è un'innovazione tecnologica che grazie all'imaging RM fornisce immagini ad alto contrasto dei tessuti molli (per mezzo delle sequenze T2-pesate) e permette di valutare nel dettaglio i cambiamenti nella morfologia del tumore.

Il sistema MRgRT comporta inoltre una minore esposizione alle radiazioni ionizzanti da parte del paziente rispetto alla CBCT, essendo impiegate solamente nel corso della somministrazione della terapia.

In aggiunta, mediante i flussi di lavoro Adapt to Position e Adapt to Shape, si ha una conformazione giornaliera del PTV che permette di irradiare con precisione il target risparmiando i tessuti circostanti causando quindi meno effetti avversi, di considerare eventuali movimenti sia d'organo che del paziente e di apporre correzioni durante l'erogazione della terapia.

Ulteriore funzione rilevante è quella di monitorare il paziente sul lettino di trattamento in tempo reale tramite la specifica sequenza cine-MRI bTFE Cor-Sag Real time fornita da Elekta Unity.

La possibilità di erogare alte dosi di radiazioni al volume bersaglio grazie all'impiego di immagini di risonanza ad alta risoluzione e all'acquisizione cinetica (on-line) permette di adottare piani di trattamento che prevedono un ipofrazionamento spinto.

Considerando infatti l'iter terapeutico per la cura del carcinoma prostatico, esso viene prevalentemente programmato in 5 sedute, molte meno se paragonate alle 30-40 della radioterapia convenzionale, ottenendo risultati comunque equiparabili.

Tuttavia la durata di una singola seduta risulta essere più prolungata utilizzando l'RM-Linac.

Tenendo in considerazione le fasi di acquisizione dell'immagine di risonanza, di Contouring, di pianificazione del piano e di erogazione della terapia per mezzo della tecnica IMRT Step and Shoot, mediamente la tempistica giornaliera si aggira sui 30-40 minuti rispetto ai 5 minuti mediante tecnica VMAT (7-8 minuti in caso di utilizzo della CBCT).

Sebbene non siano ancora presenti studi sicuri ed evidenti, in futuro una possibile riduzione dei tempi potrà essere effettuata mediante un'implementazione della tecnica di somministrazione, passando da IMRT Step and Shoot a IMRT Sliding Window o addirittura a VMAT.

Inoltre l'RM-Linac Elekta Unity implica un costo molto più elevato in termini di investimento in confronto ad un Linac e gli sviluppi organizzativi e strutturali rendono questa apparecchiatura particolarmente onerosa rispetto al trattamento tradizionale.

In conclusione, MRgRT può essere considerata una tecnica innovativa e all'avanguardia adatta per realizzare una pianificazione e un trattamento sempre più personalizzati, svolgendo un ruolo fondamentale nell'evoluzione delle terapie e nel miglioramento dei risultati clinici dei pazienti affetti da carcinoma prostatico.

Bibliografia

1. Yonekura Y., Hopewell J.W., Ortiz Lopez P., Cosset J-M., Paganetti H., Montelius A., Schardt D., Jones B., Nakamura T., *“Radiological Protection in Ion Beam Radiotherapy”*, ICRP Publication vol 127 (2014)
2. Boccardo Francesco et al., *“Linee guida: Carcinoma della prostata”*, Associazione Italiana di Oncologia Medica, Edizione 2021
3. Hamdy C. Freddie, Donovan L. Jenny et al., *“10-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer”*. The new England Journal of Medicine vol 375 (2016):1415-1424
4. Alessi A., Avuzzi B. et al., *“Il cancro della prostata”*, La collana del girasole (Aimac) vol 8 (2018): 32-33
5. Liang, Liu et al. *“Design of a New Water Load for S-band 750 kW Continuous Wave High Power Klystron Used in EAST Tokamak”*, Plasma Science and Technology vol 9 No 2 (2007)
6. Balducci M., Cellini F., Cornacchione P., D’Angelillo R. M., Mattiucci G. C., Pasini D., *“Elementi di Radioterapia Oncologica. Manuale per tecnici sanitari di radiologia medica”*, Società Editrice Universo s.r.l., 2013
7. Guzzi, Giovanni et al., *“La moderna radioterapia. Aspetti pratici ed innovazioni tecnologiche”*, Radiologia & Futuro, 2014
8. Winkel Dennis et al., *“Adaptive radiotherapy: The Elekta Unity MR-linac concept”*, Clinical and Traslational Radiation Oncology vol 18 (2019): 54-59.
9. Alongi F., Rigo M., Figlia V., Cuccia F., Giaj-Levra N., Nicosia L., Ricchetti F., Sicignano G., De Simone A., Naccarato S., Ruggieri R., Mazzola R., Gurrera D., *“1.5 T MR-guided and daily adapted SBRT for prostate cancer: feasibility, preliminary clinical tolerability, quality of life and patient-reported outcomes during treatment”*, Radiation Oncology vol 15 (2020)
10. Elster D. Allen, *“An index system for comparative parameter weighting in MR imaging”*, Journal of Computer Assisted Tomography vol 12 (1988): 130-134

11. Coriasco Mario et al., *"Elementi di risonanza magnetica. Dal protone alle sequenze per le principali applicazioni diagnostiche"*, Springer-Verlag Italia 2014
12. Andrzej Niemierko, *"Reporting and analyzing dose distributions: A concept of equivalent uniform dose"*, The International Journal of Medical Physics Research and Practice vol 24 (1998): 103-110
13. Teoh M, Clark H.C., Wood K., Whitaker S., Nisbet A., *"Volumetric modulated arc therapy: a review of current literature and clinical use in practice"*, BJR Radiology vol 84 (2011): 967-996
14. Alongi F., Rigo M., Figlia V., Cuccia F., Giaj-Levra N., Nicosia L., Ricchetti F., Sicignano G., De Simone A., Naccarato S., Ruggieri R., Mazzola R., Gurrera D., *"Automated Planning for Prostate Stereotactic Body Radiation Therapy on the 1.5 T MR-Linac"*, Advances in Radiation Oncology vol 7 (2021)

Ringraziamenti

In primo luogo ringrazio in modo particolare il Dottor Roberto Dal Molin e la Dottoressa Francesca Lain che mi hanno supportato in ogni passo della stesura di questo elaborato con immensa disponibilità, pazienza e tempestività e le cui competenze e conoscenze si sono rivelate fondamentali per la buona riuscita di questo progetto.

Un ringraziamento speciale va allo staff del Dipartimento di Radioterapia Oncologica Avanzata IRCCS Ospedale Sacro Cuore–Don Calabria e in particolare al Coordinatore del Dipartimento, dott. Lenny Agostinelli, che mi ha concesso di trascorrervi un periodo di tirocinio. Uno speciale grazie anche al dott. Ignazio Maltese che non solo mi ha accolto nell'ARO, ma mi ha spiegato in modo approfondito le caratteristiche del RM-Linac ed il suo workflow.

Ringrazio inoltre la dott.ssa Chiara Orlandi che si è resa disponibile preventivamente con il Reparto di Fisica Sanitaria di Negrar per l'ottenimento del dosimetro personale.

Un sentito grazie anche alla dott.ssa Barbara Bragagnolo, tutor didattico del corso di laurea, che ci ha seguito e fornito utili consigli in questi tre anni e al coordinatore del corso, dott. Michele Busato.

Ringrazio infine mio padre per avermi dato la possibilità di affrontare questo percorso di studi e di apprendere conoscenze e competenze di ciò che mi appassiona.