



# UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

Dottorato di Ricerca in Medicina Molecolare e Clinica

Dipartimento di Promozione della Salute, Materno-Infantile, di Medicina Interna e Specialistica di Eccellenza "G. D' Alessandro" (PROMISE)

Settore Scientifico Disciplinare: MED 36 Diagnostica per Immagini e Radioterapia



## **Ruolo predittivo dosimetrico della parete vescicale nella radioterapia convenzionale della prostata: integrazione di intelligenza artificiale e modellizzazione statistica**

IL DOTTORE

**Dott. ANTONIO PIRAS**

IL COORDINATORE

**Ch.mo Prof. ANTONINO TUTTOLOMONDO**

IL TUTOR

**Prof. DOMENICO DI RAIMONDO**

IL CO-TUTOR

**Dott. ALBERT COMELLI**

CICLO XXXVIII

ANNO CONSEGUIMENTO TITOLO 2026



## Sommario

<b>1. INTRODUZIONE</b> .....	<b>5</b>
<b>1.1 Radioterapia nel Carcinoma della Prostata</b> .....	<b>5</b>
1.1.1 Ruolo ed evoluzione della Radioterapia .....	5
1.1.2 Frazionamento della dose e associazione con terapia ormonale.....	6
1.1.3 Radioterapia post-operatoria.....	7
1.1.4 Radioterapia nel paziente oligometastatico .....	7
<b>1.2 Applicazioni di Intelligenza Artificiale</b> .....	<b>8</b>
1.2.1 Adaptive.....	12
1.2.2 Autocontoring .....	12
1.2.3 Autoplanning.....	13
1.2.4 Prediction.....	14
1.2.5 Quality Assurance.....	14
1.2.6 Tracking.....	15
1.2.7 Synthetic CT .....	15
1.2.8 Sintesi critica della letteratura .....	15
<b>1.3 Parametri predittivi dosimetrici di tossicità urinaria</b> .....	<b>18</b>
1.3.1 Tossicità Genitourinaria .....	25
1.3.2 Tossicità Ematologica.....	26
1.3.3 Tossicità Gastrointestinale (GI) .....	27
1.3.4 Sanguinamento rettale .....	28
1.3.5 Tossicità anale .....	28
1.3.6 Sintesi critica della letteratura .....	29
<b>2. OBIETTIVO DELLO STUDIO</b> .....	<b>39</b>
<b>3. MATERIALI E METODI</b> .....	<b>41</b>
<b>3.1 Disegno dello studio e caratteristiche dei pazienti</b> .....	<b>41</b>
<b>3.2 Dati dosimetrici</b> .....	<b>41</b>
<b>3.3 Analisi statistica</b> .....	<b>42</b>
<b>3.4 Analisi Machine Learning</b> .....	<b>42</b>
<b>3.5 Valutazione delle performance dei modelli</b> .....	<b>43</b>
3.5.1 Sensibilità e Specificità.....	43
3.5.2 Area sotto la curva ROC (AUC) .....	44
3.5.3 Metriche dosimetriche derivate.....	45
3.5.4 Valutazione dei modelli di Machine Learning .....	45
3.5.5 Confronto tra modelli .....	45
<b>4. RISULTATI</b> .....	<b>46</b>
<b>4.1 Profili di tossicità</b> .....	<b>46</b>
<b>4.2 Disuria G1</b> .....	<b>46</b>
<b>4.3 Disuria G2</b> .....	<b>48</b>
<b>4.4 Pollachuria G1</b> .....	<b>49</b>
<b>4.5 Pollachiuria G2</b> .....	<b>51</b>
<b>4.6 Potenzialità del Machine Learning</b> .....	<b>52</b>
<b>5. DISCUSSIONE</b> .....	<b>54</b>
<b>6. CONCLUSIONI</b> .....	<b>55</b>

**7. BIBLIOGRAFIA.....57**

# 1. INTRODUZIONE

## 1.1 Radioterapia nel Carcinoma della Prostata

### 1.1.1 Ruolo ed evoluzione della Radioterapia

Il carcinoma della prostata (PCa) è la neoplasia più frequentemente diagnosticata tra gli uomini nei Paesi occidentali e rappresenta una delle principali cause di morte oncologica nella popolazione maschile [1–3]. L'incidenza globale è in costante aumento, soprattutto grazie alla diffusione dello screening tramite dosaggio del PSA (antigene prostatico specifico), che consente diagnosi più precoci [4–6].

Nelle sue forme localizzate, il PCa presenta una storia naturale relativamente favorevole, con ampie possibilità di guarigione. Tuttavia, nelle forme più aggressive o avanzate, può mostrare un comportamento clinico eterogeneo, richiedendo un approccio terapeutico multimodale.

Tra le opzioni terapeutiche curative, la Radioterapia (RT) riveste un ruolo fondamentale, comparabile per efficacia alla prostatectomia radicale nei pazienti selezionati. La RT può essere proposta in diversi setting: come trattamento definitivo nei pazienti con malattia localizzata, in associazione alla terapia ormonale nei casi a rischio intermedio/alto, oppure come trattamento adiuvante o di salvataggio dopo intervento chirurgico, in presenza di margini positivi o recidiva biochimica [7–9].

Nel corso degli ultimi decenni, le tecniche di somministrazione della RT per il PCa si sono evolute in modo significativo. Inizialmente, il trattamento veniva effettuato con approcci bidimensionali (2D), basati su radiografie convenzionali e limiti anatomici approssimativi. Questi limiti imponevano margini di sicurezza ampi, a scapito della tossicità per gli organi sani adiacenti (vescica, retto, bulbo penieno, intestino).

L'introduzione della RT conformazionale tridimensionale (3D-CRT) ha rappresentato un primo passo verso una maggiore precisione. Successivamente, l'avvento della IMRT (Intensity-Modulated Radiation Therapy) e della VMAT (Volumetric Modulated Arc Therapy) ha permesso un'ulteriore ottimizzazione della distribuzione di dose, grazie a una modulazione dell'intensità e un'irradiazione più omogenea e mirata del volume bersaglio. [10,11].

Parallelamente, la Image-Guided Radiation Therapy (IGRT) ha migliorato il posizionamento quotidiano del paziente, riducendo le incertezze dovute ai movimenti prostatici legati a peristalsi o variazioni del riempimento vescicale/retto. In questo contesto, l'utilizzo di fiducial markers intraprostatici, di Cone Beam Computed Tomography (CBCT) e, più recentemente, sistemi di tracking in tempo reale (come Calypso® o Surface-Guided RT o magnetic resonance imaging guidance MRgRT), ha ulteriormente perfezionato la precisione del trattamento [12–19].

### 1.1.2 Frazionamento della dose e associazione con terapia ormonale

Il concetto di frazionamento riveste un'importanza chiave nella pianificazione del trattamento RT per il PCa. Il frazionamento convenzionale, storicamente costituito da 1.8–2 Gy per seduta per un totale di circa 76–80 Gy in 38–40 sedute, è stato lo standard per molti anni.

Tuttavia, il PCa presenta un basso valore dell' $\alpha/\beta$  ratio (circa 1.5 Gy), che suggerisce una maggiore sensibilità a dosi elevate per frazione. Questo ha spinto verso la sperimentazione e progressiva implementazione del frazionamento moderatamente ipofrazionato (es. 60 Gy in 20 frazioni o 70 Gy in 28), ormai raccomandato da numerose linee guida internazionali come standard alternativo [20,21]. Più recentemente, l'ultra-ipofrazionamento o SBRT (Stereotactic Body Radiation Therapy) ha guadagnato crescente popolarità. La SBRT prevede l'erogazione di dosi molto elevate per frazione (es. 35–40 Gy in 5 sedute), generalmente distribuite in 1–2 settimane. Studi randomizzati come HYPO-RT-PC e PACE-B hanno dimostrato la non inferiorità oncologica della SBRT rispetto ai regimi convenzionali, con tossicità accettabili e tempi di trattamento significativamente ridotti [22–24].

La combinazione della RT con la terapia di deprivazione androgenica (ADT) è una strategia consolidata per i pazienti con PCa a rischio intermedio e alto. L'ADT agisce riducendo i livelli di testosterone, ormone che promuove la crescita delle cellule neoplastiche prostatiche. La sua integrazione con la RT ha mostrato un significativo beneficio in termini di controllo biochimico, sopravvivenza libera da metastasi e sopravvivenza globale [25–27].

In particolare, studi storici come RTOG 85-31 e EORTC 22961 hanno evidenziato un vantaggio clinico con l'aggiunta di ADT alla RT nei tumori localmente avanzati. La durata ottimale dell'ADT varia in base al rischio:

- Rischio intermedio: ADT a breve termine (4–6 mesi)
- Rischio alto o localmente avanzato: ADT a lungo termine (18–36 mesi)
- Nei casi selezionati a rischio intermedio “favorevole”, è possibile considerare la monoterapia con RT

Va sottolineato che, pur essendo efficace, l'ADT è associata a effetti collaterali sistemici come disfunzione sessuale, osteoporosi, sarcopenia, e sindrome metabolica, richiedendo quindi un'attenta selezione del paziente e una gestione multidisciplinare.

### 1.1.3 Radioterapia post-operatoria

In pazienti sottoposti a prostatectomia radicale, la RT conserva un ruolo importante in due contesti: adiuvante e di salvataggio.

- RT adiuvante: viene indicata in presenza di margini positivi, invasione extracapsulare o invasione delle vescicole seminali, anche in assenza di rialzo del PSA. Studi come SWOG 8794 e EORTC 22911 hanno dimostrato un beneficio in termini di controllo locale e sopravvivenza libera da progressione [28–31].
- RT di salvataggio: viene somministrata al rilevamento di una recidiva biochimica, definita da un PSA post-operatorio persistente o nuovamente rilevabile ( $>0.2$  ng/mL in aumento). Evidenze recenti suggeriscono che la RT precoce alla recidiva biochimica è efficace quanto la RT adiuvante, ma con minor rischio di tossicità, spostando così la pratica clinica verso un approccio più personalizzato [32–34].

La RT post-operatoria può includere o meno l'aggiunta di ADT, a seconda delle caratteristiche di rischio. Lo studio RADICALS-RT ha supportato un approccio più selettivo, mentre SPPORT ha mostrato beneficio per l'uso di RT a tutta la loggia prostatica con inclusione dei linfonodi pelvici e ADT nei casi ad alto rischio [18].

### 1.1.4 Radioterapia nel paziente oligometastatico

Negli ultimi anni, la malattia oligometastatica è emersa come una nuova entità clinica intermedia tra la malattia localizzata e quella diffusamente metastatica. Si tratta di pazienti con un numero limitato di metastasi (generalmente  $\leq 3-5$  lesioni), nei quali un trattamento locale aggressivo potrebbe modificare la storia naturale della malattia [35,36].

In questo contesto, la SBRT mirata alle sedi metastatiche ha dimostrato risultati promettenti in termini di controllo locale e ritardo nella progressione sistemica. Lo studio STOMP trial e, più recentemente, ORIOLE e SABR-COMET, hanno evidenziato che la SBRT può ritardare la necessità di ADT sistemica e migliorare gli outcome oncologici [37–39].

Un'ulteriore applicazione è rappresentata dalla RT alla prostata nei pazienti con malattia de novo oligometastatica, come suggerito dallo studio STAMPEDE-Arm H, che ha mostrato un vantaggio in sopravvivenza nei pazienti con basso burden metastatico trattati con RT alla prostata [40].

L'evoluzione della RT nel PCa ha trasformato questo approccio da tecnica palliativa a pilastro centrale della strategia curativa e di controllo della malattia. Le tecnologie avanzate, la personalizzazione dei regimi di frazionamento, la combinazione con terapie sistemiche e l'espansione delle indicazioni nella malattia oligometastatica offrono nuove prospettive per un trattamento efficace

e ben tollerato. Il continuo affinamento delle tecniche e la definizione di sottogruppi predittivi di risposta rimangono obiettivi centrali della ricerca clinica attuale.

## **1.2 Applicazioni di Intelligenza Artificiale**

L'intelligenza artificiale (AI) sta cambiando i paradigmi in molte aree della nostra società, compresa la sanità, mostrando un grande potenziale nella diagnosi e nel trattamento delle malattie oncologiche. La RT svolge un ruolo fondamentale nella gestione del cancro, ma richiede una pianificazione accurata per massimizzare l'efficacia e ridurre al minimo gli effetti collaterali. L'AI offre l'opportunità di migliorare la precisione e l'efficienza della pianificazione della RT, consentendo cure più mirate e personalizzate in diversi scenari [14,41,42].

La segmentazione automatizzata, la pianificazione automatizzata e la generazione di immagini sintetiche sono alcune delle applicazioni dell'AI in RT, che hanno mostrato significativi miglioramenti in diverse fasi del workflow radioterapico [43,44].

Il PCa è una delle forme di cancro più comuni tra gli uomini, ma la sua diagnosi precoce può essere difficile e spesso richiede test invasivi come la biopsia. L'intelligenza artificiale offre la possibilità di migliorare l'accuratezza diagnostica e di identificare più tempestivamente i casi a rischio [45–47]. Attraverso il machine learning (ML) e l'analisi dei dati, l'AI può essere utilizzata per analizzare grandi quantità di informazioni mediche, come immagini radiologiche, risultati di esami e dati clinici dei pazienti. Ciò rende possibile rilevare schemi e correlazioni che l'occhio umano potrebbe non essere in grado di individuare. In particolare, l'AI può essere impiegata per sviluppare algoritmi di ML in grado di analizzare le immagini della prostata ottenute mediante Risonanza Magnetica (MRI). Questi algoritmi possono identificare anomalie sospette e suggerire la necessità di ulteriori test o biopsie [48,49].

Inoltre, l'AI può essere utilizzata per supportare i medici nella pianificazione del trattamento. Analizzando i dati del paziente, l'AI può contribuire a prevedere l'efficacia delle diverse opzioni terapeutiche e a suggerire il trattamento più appropriato per ciascun paziente [50].

Tuttavia, nonostante i numerosi vantaggi dell'AI nella diagnosi e nel trattamento del PCa, rimangono ancora alcune sfide da affrontare. Ad esempio, l'AI richiede enormi quantità di dati per essere adeguatamente addestrata, ma l'accesso a tali dati può essere limitato a causa delle normative sulla privacy e della mancanza di standardizzazione [51].

L'utilizzo di algoritmi di ML può migliorare la diagnosi precoce e la pianificazione del trattamento, consentendo cure più personalizzate e tempestive per i pazienti affetti da questa malattia [52].

Abbiamo condotto una revisione sistematica della letteratura PubMed/MEDLINE ed Embase

aggiornata al 01/08/2025, in accordo con le raccomandazioni del Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) [53] per esaminare lo stato attuale dell'utilizzo dell'AI nella RT del PCa e sottolinearne le prospettive future.

La strategia di ricerca ha incluso termini specifici incentrati principalmente su AI e PC in associazione con termini legati alla RT.

Un totale di 698 manoscritti è stato identificato dalle tre banche dati e i duplicati (94) sono stati rimossi. Dopo il primo screening, ulteriori 567 articoli sono stati esclusi poiché titolo e abstract erano considerati non pertinenti all'argomento. Sono stati quindi ritenuti potenzialmente rilevanti 37 articoli, selezionati per un'analisi estesa.

Quattro di questi sono stati esclusi perché non focalizzati sulla RT, due erano review e quattro non erano focalizzati sul PC.

I restanti 27 articoli sono stati revisionati, in quanto rispondevano ai criteri di inclusione.

Una descrizione del flusso PRISMA è riportata in Figura 1.

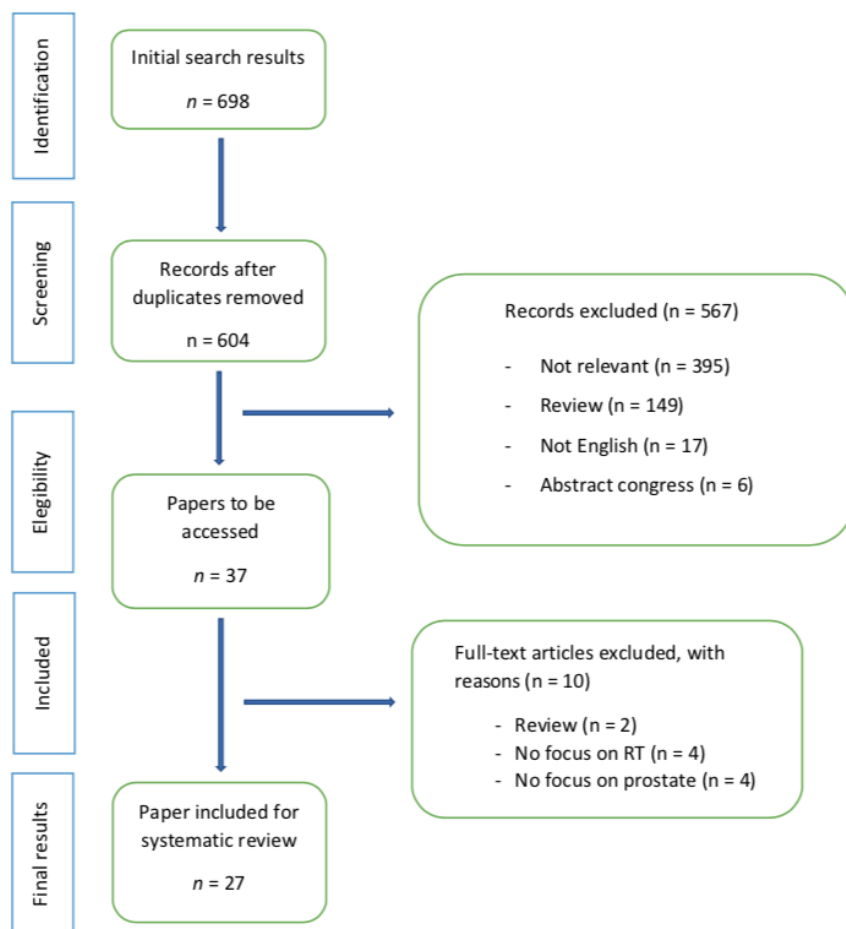


Figura 1. Diagramma PRISMA.

Due coautori hanno esaminato in modo indipendente gli articoli identificati utilizzando il software

Rayyan, attenendosi alle linee guida PRISMA [53,54].

Eventuali discrepanze tra i revisori sono state risolte tramite discussione fino al raggiungimento del consenso. I dati degli studi selezionati sono stati estratti utilizzando una scheda standardizzata, raccogliendo i dettagli essenziali e classificandoli in diversi cluster: adaptive, autocontouring, autoplanning, prediction, synthetic Computed Tomography (CT), quality assurance (QA) e tracking.

Nella selezione finale considerata per l'analisi, cinque articoli (19%) si sono concentrati sul ruolo dell'AI nella RT adattativa (adaptive RT), otto articoli (30%) hanno esplorato l'applicazione dell'AI nell'autocontouring. Un totale di tre articoli (11%) e sei articoli (22%) rientravano rispettivamente nei cluster dell'autoplanning e della prediction. L'applicazione dell'AI al QA, al tracking e alla CT sintetica è stata analizzata in 2 articoli (7%), 2 articoli (7%) e 1 articolo (4%) rispettivamente. La Tabella 1 riassume le principali caratteristiche degli studi selezionati.

Article	N° of patients	Cluster area	Imaging/IGRT	Objectives
Van Dieren et al (2020)[55]	5	Adaptive	CBCT	Feasibility and accuracy
Byrne et al (2021)[56]	18	Adaptive	CBCT	Feasibility and accuracy
Sibolt et al (2020) [57]	39	Adaptive	CBCY	Feasibility and accuracy
Kunzel et al (2021) [58]	1	Adaptive	MRI	Feasibility and accuracy
Lee et al (2023) [59]	100	Adaptive	CBCT	Feasibility and accuracy
Preziosi et al (2025) [60]	31	Adaptive	CBCT	Feasibility and accuracy
Hobbis et al (2023) [61]	110	Autocontouring	CT scan	ML model validation
Suresh et al (2021) [62]	19	Autocontouring	CT scan	ML model validation
Doolan et al (2023) [63]	20	Autocontouring	CT scan	Clinical validation
Yeap et al (2023) [64]	20	Autocontouring	CT scan/CBCT	ML model validation
Van Den Berg et al (2023) [65]	131	Autocontouring	MRI	Clinical validation
Radici et al (2022) [66]	3	Autocontouring	CT scan	Clinical validation
Cha et al (2021) [67]	173	Autocontouring	MRI	Clinical validation
Savenije et al (2020) [68]	150	Autocontouring	MRI	Clinical validation
De Kerf et al (2023) [69]	50	Autoplanning	CT scan	Clinical validation
Li et al (2020) [70]	106	Autoplanning	CT scan	Clinical validation
Hrinivich et al (2020) [71]	40	Autoplanning	CT scan	Clinical validation
Ambroa et al (2021) [72]	144	Prediction	CT scan	ML model validation
Yilmaz et al (2023) [73]	62	Prediction	MRI	ML model validation
Spratt et al (2023) [74]	5727	Prediction	CT/MRI	ML model validation
Delgadillo et al (2022) [75]	50	Prediction	CBCT	ML model validation
Marinkovic et al (2022) [76]	109	Prediction	/	PSA value based algorithm
Wu et al (2019) [77]	23	Prediction	MRI	Radiomic feature validation
Matsuura et al (2023) [78]	/	QA	CBCT	Accuracy

Claeessens et al (2022) [79]	48	QA	CT scan	Accuracy
Gustafsson et al (2020) [80]	39	Tracking	MRI	Accuracy
Lin et al (2013) [81]	2	Tracking	MV imaging	Accuracy
Autret et al (2023) [82]	52	Synthetic CT	MRI	Accuracy of sCT generators

Tabella 1. Caratteristiche degli studi

### 1.2.1 Adaptive

Nel 2020, Van Dieren et al. hanno condotto un trattamento adattativo utilizzando l'AI per propagare contorni e piani sulla CBCT in un contesto simulato per pazienti con PCa che presentavano complessi cambiamenti anatomici [55].

Byrne et al., nel 2021, hanno dimostrato che con il sistema Ethos di adaptive RT online per il PCa era possibile ottenere significativi miglioramenti in termini di dosimetria. Questo sistema ha automatizzato gran parte dei processi di contornazione anatomica e di ottimizzazione del piano grazie all'integrazione dell'AI e della registrazione deformabile delle immagini [56].

Sibolt et al. hanno riportato nel 2020 la loro esperienza con la adaptive RT online nella regione pelvica utilizzando un'innovativa soluzione guidata dall'AI basata sulla CBCT [57].

Nel 2021, Kunzel et al. hanno sviluppato un metodo di pianificazione del trattamento non supervisionato e autonomo per la adaptive RT online guidata da risonanza magnetica (MRgRT) in un paziente con PCa [58].

Più recentemente, Lee et al., nel 2023, hanno valutato la fattibilità della segmentazione automatica degli organi a rischio (OARs) utilizzando la tomografia computerizzata a megavoltaggio quotidiana tramite una soluzione commerciale basata su AI [59].

Anche Preziosi et al. hanno recentemente riportato i risultati della adaptive RT online guidata da AI per il PCa [60]. Gli autori hanno evidenziato un miglioramento significativo nella copertura del bersaglio, con tempi di trattamento clinicamente fattibili, sebbene non siano stati osservati vantaggi dosimetrici rilevanti per gli organi a rischio.

### 1.2.2 Autocontoring

Hobbis et al. hanno esplorato nel 2023 l'applicazione dell'AI nella creazione di modelli istituzionali basati sull'intelligenza per la delineazione del volume bersaglio clinico (CTV) della loggia prostatica e degli OARs. Le metriche di confronto dei contorni e le valutazioni dei medici hanno indicato che le delineazioni generate dall'AI erano comparabili a quelle manuali [61].

Nel 2021, Suresh et al. hanno valutato l'accuratezza dei volumi rettali definiti da un algoritmo di auto-contouring basato su deep learning (DL) utilizzando un dataset standardizzato, riportando risultati favorevoli rispetto ai volumi clinici e di riferimento [62].

Doolan et al. hanno testato nel 2023 i contorni di auto-segmentazione generati da cinque diversi fornitori commerciali su un dataset condiviso, rilevando che queste soluzioni di AI fornivano una delineazione di alta qualità in un tempo significativamente inferiore rispetto ai metodi manuali, offrendo così un percorso verso la standardizzazione delle pratiche di delineazione dei target [63].

Nello stesso anno, Yeap et al. hanno proposto un modello DL in grado di prevedere con accuratezza i coefficienti di similarità di Dice per i contorni OARs registrati deformabilmente, con potenziale utilità nella valutazione dei candidati per l'adattamento del piano [64].

Sempre nel 2023, Van Den Berg et al. hanno sviluppato un modello DL per l'auto-contouring affidabile delle strutture neurovascolari utilizzando dati di MRI pre-trattamento, migliorando i flussi di lavoro clinici nella RT guidata da MRI con risparmio neurovascolare [65].

Inoltre, Radici et al. nel 2022 hanno esaminato gli effetti dell'implementazione di un software commerciale di auto-segmentazione basato su DL sull'efficienza del workflow radioterapico [66].

Cha et al. nel 2021 hanno valutato i benefici clinici di un modello di auto-segmentazione basato su DL per la pianificazione della RT prostatica con MRI, riportando che tale implementazione ha migliorato l'efficienza della fase di contornazione [67].

Infine, Savenije et al. hanno esplorato nel 2020 la fattibilità dell'implementazione della delineazione automatica degli OARs basata su DL con MRI, ottenendo prestazioni notevoli con il loro modello [68].

### 1.2.3 Autoplanning

Nel 2023, De Kerf et al. hanno studiato come l'integrazione di metriche geometriche e dose-volume possa servire come strumento di monitoraggio delle prestazioni per identificare i candidati clinicamente rilevanti al retraining dei modelli [69].

Li et al., nel 2020, hanno creato un algoritmo basato su DL denominato *Automatic IMRT Planning via Static Field Fluence Prediction (AIP-SFFP)*, finalizzato all'automazione della pianificazione IMRT per il PCa, dimostrando un'elevata qualità dei piani e un'efficienza in tempo reale [70].

Hrinivich et al., sempre nel 2020, hanno sviluppato e validato un modello di ottimizzazione dei parametri macchina per la VMAT, che utilizzava le scansioni TC e i contorni di pazienti precedenti per identificare le politiche di controllo macchina ottimali. Questo modello è stato validato con nuovi casi per produrre rapidamente piani VMAT eseguibili utilizzando un modello semplificato di fascio [71].

#### 1.2.4 Prediction

Ambroa et al., nel 2021, hanno sviluppato un modello per la predizione affidabile degli istogrammi dose-volume (DVH) di retto e vescica in pazienti con PCa, sfruttando una rete neurale convoluzionale (CNN) precedentemente addestrata [72].

Yilmaz et al., nel 2023, hanno introdotto un modello di AI basato su risonanza magnetica biparametrica (bpMRI), capace di rilevare la maggior parte dei casi di recidiva locale di PCa dopo RT [73].

Spratt et al., nel 2023, hanno creato e validato un modello predittivo derivato da AI per valutare i benefici dell'integrazione dell'ADT con la RT, concentrandosi principalmente sull'endpoint delle metastasi a distanza. Questo modello ha identificato con successo pazienti con PCa, prevalentemente a rischio intermedio, che verosimilmente avrebbero beneficiato di una ADT a breve termine [74].

Delgadillo et al., nel 2022, hanno esaminato l'utilità dei modelli basati su caratteristiche delta-radiomiche (DRF), derivati da immagini CBCT giornaliere, nella predizione dei gradi di tossicità genitourinaria (GU) acuta e subacuta in pazienti con PCa sottoposti a RT definitiva. I loro risultati hanno suggerito che le DRF estratte dalle immagini CBCT possiedono un potenziale per lo sviluppo di modelli predittivi degli esiti della RT [75].

Marinkovic et al., nel 2022, hanno studiato l'impiego di classificatori di ML per predire la progressione della malattia durante il follow-up, in particolare al momento dell'elevazione del PSA. Lo studio ha valutato due algoritmi di ML: le reti neurali artificiali (ANN) e il naïve Bayes (NB). Il modello ANN ha raggiunto un'accuratezza del 93,3%, mentre il modello NB ha ottenuto il 96,7%. Questi risultati evidenziano il potenziale dei classificatori ML di essere incorporati nella pratica clinica di routine per identificare la progressione della malattia durante il follow-up [76].

Wu et al., nel 2019, hanno valutato il valore predittivo delle caratteristiche radiomiche da MRI pre-trattamento per le risposte personalizzate alla RT con ioni carbonio in pazienti con PCa [77].

#### 1.2.5 Quality Assurance

Matsuura et al., nel 2023, hanno introdotto un nuovo sistema che utilizza una *deep convolutional generative adversarial network* per creare una QA specifica per il paziente nella VMAT, basata sulla distribuzione gamma sintetizzata. Il loro sistema ha dimostrato elevate prestazioni ed è stato in grado di identificare efficacemente i punti critici, rendendolo uno strumento promettente per la QA in RT [78].

Nel 2022, Claessens et al. hanno sviluppato un framework automatizzato di QA progettato per rilevare preventivamente gli errori nell'auto-segmentazione. L'integrazione di questo sistema nei

workflow di segmentazione automatica esistenti potrebbe migliorare in modo significativo l'efficienza dei processi di contornazione in RT [79].

### 1.2.6 Tracking

Gustafsson et al., nel 2020, hanno ideato un metodo automatico basato su DL per identificare i fiducial markers nelle immagini MRI, per una RT prostatica basata esclusivamente su MRI [80].

Lin et al., nel 2013, hanno creato un approccio automatizzato in tempo reale per il tracciamento dei marker radiografici impiantati in immagini cine-MV a basso contrasto dei pazienti, migliorando la IGRT [81].

### 1.2.7 Synthetic CT

Autret et al., nel 2023, hanno valutato le prestazioni di diversi generatori di CT sintetiche disponibili in commercio per workflow basati esclusivamente su MRI in RT, sia per trattamenti cerebrali che prostatici [82].

### 1.2.8 Sintesi critica della letteratura

L'obiettivo di questa review è stato riportare le evidenze attuali sull'applicazione dell'AI nella RT del PCa.

Gli studi individuati sono eterogenei, con la maggiore concentrazione sull'autocontouring, seguita da prediction, autoplanning e RT adattativa; in misura minore sul tracking e sulla QA e, infine, sulla CT sintetica.

L'autocontouring è un processo fondamentale nella pianificazione della RT, che consiste nella delineazione automatica delle strutture anatomiche dei pazienti sulle immagini radiologiche. Questo processo determina automaticamente l'area bersaglio da trattare e gli organi sani da proteggere durante la RT.

L'evoluzione dell'autocontouring è stata notevole grazie all'introduzione di tecniche di AI e di ML. L'AI consente la creazione di algoritmi in grado di riconoscere e delineare automaticamente strutture anatomiche, come la prostata, i tessuti circostanti e gli organi sani. Uno dei principali vantaggi dell'autocontouring basato su AI è la capacità di ridurre tempi ed errori umani nella fase di delineazione. In passato, la delineazione delle strutture richiedeva molto tempo e dipendeva dall'esperienza e dalle abilità dell'operatore. Con l'AI si possono ottenere risultati più rapidi e accurati, poiché l'algoritmo è in grado di apprendere dai dati e migliorare continuamente le proprie prestazioni.

Inoltre, l'autocontouring basato su AI può contribuire a ridurre la variabilità inter-operatore, in quanto l'algoritmo segue linee guida e criteri di delineazione predefiniti. Ciò significa che i pazienti riceveranno trattamenti più coerenti e di alta qualità, indipendentemente dall'operatore che esegue la pianificazione.

Un altro vantaggio dell'autocontouring automatizzato è la capacità di adattarsi alle caratteristiche individuali del paziente. L'algoritmo può apprendere dalle caratteristiche anatomiche e dalle variazioni tra pazienti, migliorando l'accuratezza della delineazione e adattandosi alle esigenze specifiche di ciascun individuo.

Tuttavia, è importante sottolineare che l'autocontouring basato su AI non sostituisce completamente l'operatore umano. È comunque necessario che gli operatori verifichino e validino i risultati dell'autocontouring per garantire l'accuratezza delle delineazioni. L'AI è uno strumento di supporto che può migliorare l'efficienza e l'accuratezza del processo di delineazione, ma la supervisione umana resta indispensabile per garantire la sicurezza del paziente [41,61–68,83,84].

Gli algoritmi di AI possono essere utilizzati per la predizione degli outcomes clinici nei pazienti sottoposti a RT prostatica. La radiomica è un ramo dell'AI che si occupa dell'estrazione e analisi di un ampio numero di caratteristiche quantitative dalle immagini radiologiche utilizzate per la pianificazione della RT. Queste caratteristiche possono includere informazioni su forma, intensità, texture e altre proprietà delle lesioni tumorali e dei tessuti circostanti. L'obiettivo principale della radiomica è estrarre informazioni nascoste e dettagliate dalle immagini radiologiche che possano essere utilizzate per valutare la risposta al trattamento e predire gli esiti clinici. Le caratteristiche radiomiche possono fornire informazioni sulla biologia del tumore, sulla presenza di specifici sottotipi molecolari e sulla probabilità di risposta al trattamento. Algoritmi di analisi avanzata, come estrazione di texture, analisi di forma, filtri di immagine e altre tecniche di elaborazione, vengono utilizzati per estrarre queste caratteristiche. Una volta estratte, esse possono essere impiegate per sviluppare modelli predittivi, algoritmi di ML e AI finalizzati a predire la risposta al trattamento, la sopravvivenza a lungo termine e altri outcomes clinici. Questo approccio promettente può fornire informazioni dettagliate sulla biologia del tumore e contribuire a una gestione personalizzata dei pazienti sottoposti a RT [72–77,85–88].

L'autoplanning in RT è un processo che utilizza algoritmi di AI per generare automaticamente un piano di trattamento ottimizzato per il paziente. Questo approccio è stato sviluppato per ridurre i tempi e la dipendenza da procedure manuali specialistiche.

L'evoluzione dell'autoplanning nella RT prostatica ha portato a significativi miglioramenti in termini di accuratezza ed efficacia del trattamento. Inizialmente, gli algoritmi di autoplanning erano basati su modelli matematici semplici che fornivano solo una stima approssimativa del piano di trattamento

ottimale.

Negli ultimi anni, sono stati sviluppati algoritmi più complessi che utilizzano tecniche avanzate di ML e AI. Questi algoritmi sono in grado di analizzare grandi quantità di dati clinici e di imaging per generare piani di trattamento personalizzati in modo più accurato ed efficiente [69–71,89].

La RT adattativa è un approccio che combina l'adattamento del piano di trattamento RT durante il corso della terapia con l'uso di algoritmi di AI per guidare e ottimizzare il processo. L'AI viene utilizzata per analizzare dati clinici, immagini radiologiche e altre informazioni rilevanti per identificare cambiamenti nella forma, localizzazione o risposta del tumore durante il trattamento. Questi algoritmi possono rilevare e quantificare tali variazioni, fornendo indicazioni sulle modifiche necessarie del piano terapeutico.

La RT adattativa con AI consente l'autocontouring, il monitoraggio in tempo reale del tumore trattato e l'ottimizzazione del piano in tempo reale; gli algoritmi possono analizzare i dati clinici e di imaging per identificare le migliori strategie di dose, la posizione degli aghi e altre variabili per massimizzare l'efficacia del trattamento e ridurre i danni ai tessuti sani. Questo approccio promettente permette una gestione più personalizzata e precisa dei pazienti sottoposti a RT, migliorandone l'efficacia e riducendone gli effetti collaterali [55–59,90].

Il tracking in RT abilitato dall'AI è un approccio che utilizza algoritmi per monitorare e adattare il trattamento durante le sessioni di RT in tempo reale. L'AI viene utilizzata per analizzare i dati di imaging acquisiti durante il trattamento, come immagini radiologiche o dati di imaging in tempo reale, per rilevare eventuali deviazioni nella posizione o nella forma del tumore o dei tessuti circostanti. Questi algoritmi possono quindi adattare il fascio di radiazioni in tempo reale per mantenere la precisione del trattamento.

Il tracking basato su AI viene effettuato attraverso:

- l'analisi dei dati di imaging acquisiti in tempo reale durante il trattamento, come immagini radiografiche o CBCT. Questi algoritmi possono rilevare e correggere deviazioni nella posizione del tumore o dei tessuti circostanti, regolando di conseguenza il fascio di radiazioni;
- l'uso di fiducial markers, piccoli dispositivi o materiali inseriti nel corpo del paziente per fornire punti di riferimento durante il trattamento. L'AI può essere utilizzata per rilevare e tracciare in tempo reale i movimenti dei markers, consentendo un adattamento preciso della terapia.

L'utilizzo dell'AI nel tracking RT consente una gestione più precisa e personalizzata del trattamento. Questo approccio può ridurre il rischio di errori e migliorare l'efficacia della terapia adattandola alle esigenze specifiche del paziente durante le sessioni di RT [80,81,91,92].

L'AI applicata alla QA in RT è un ambito in cui viene impiegata per migliorare la qualità e l'efficacia dei trattamenti. I controlli di QA in RT sono una serie di procedure e test effettuati per garantire che i trattamenti vengano erogati in modo sicuro ed efficace. Questi controlli includono la verifica dell'accuratezza del sistema di pianificazione, la calibrazione e la verifica dei dosimetri utilizzati per misurare la dose di radiazioni, il controllo della posizione e dell'allineamento del paziente durante il trattamento e la valutazione periodica delle immagini radiologiche per verificare che la RT venga somministrata nell'area corretta del corpo. La QA è essenziale per assicurare che i pazienti ricevano dosi di radiazione accurate e che i rischi associati alla RT siano ridotti al minimo [78,79,93].

La CT sintetica in RT è una tecnica innovativa che utilizza algoritmi avanzati di AI per generare immagini TC virtuali a partire da MRI. Questo approccio permette di ottenere informazioni dettagliate sulla densità dei tessuti, necessarie per la pianificazione RT, senza dover eseguire una TC separata. La CT sintetica può essere utilizzata per identificare e delineare con precisione le aree da trattare, consentendo una pianificazione più accurata. Questa tecnica offre vantaggi quali la riduzione della dose di radiazioni per il paziente e una maggiore praticità, eliminando la necessità di un'ulteriore TC. La CT sintetica rappresenta quindi uno sviluppo importante in RT, consentendo una pianificazione del trattamento più precisa e personalizzata [43,82].

Questa review evidenzia l'importanza dell'AI nella RT, in particolare nei pazienti con PCa. L'AI ha svolto un ruolo cruciale nella RT durante la pandemia da Covid-19, contribuendo a ridurre i contatti fisici, ottimizzare le risorse, monitorare i pazienti a distanza e fornire supporto decisionale ai medici. Tutto ciò ha permesso di garantire una gestione sicura ed efficace dei pazienti durante l'emergenza sanitaria [94].

In conclusione, l'AI rappresenta già oggi un pilastro cruciale in tutte le fasi della RT, dalla visita del paziente all'esecuzione e monitoraggio del piano terapeutico. Le prospettive future appaiono ancora più promettenti. La continua evoluzione dell'AI e delle tecnologie correlate potrebbe portare a ulteriori sviluppi e miglioramenti nel settore, incrementando la precisione, l'efficacia e la personalizzazione dei trattamenti radioterapici.

### **1.3 Parametri predittivi dosimetrici di tossicità urinaria**

Il PCa rappresenta la seconda neoplasia più comune negli uomini, con un impatto significativo sulla qualità di vita e sulla mortalità [5,95–99]. La RT costituisce una delle principali opzioni terapeutiche, offrendo benefici rilevanti in termini di controllo locale del tumore e di sopravvivenza. [8,100–104]. I recenti progressi nell'imaging medico hanno migliorato in modo sostanziale l'accuratezza e l'efficacia della RT nell'ambito della medicina di precisione, rendendola il trattamento locoregionale convenzionale più utilizzato contro il cancro [105–110].

Nonostante tali progressi, la tossicità rimane una delle principali preoccupazioni sia per i pazienti che per i clinici [111–116]. I parametri dosimetrici rivestono un ruolo cruciale nella predizione della tossicità da RT poiché determinano la distribuzione della dose di radiazioni all'interno del tessuto bersaglio e nei tessuti sani circostanti [117–125]. Per massimizzare l'efficacia del trattamento e ridurre al minimo gli effetti collaterali, è fondamentale predire con accuratezza tali parametri. Un elemento chiave dei più recenti progressi della RT è stata l'integrazione di tecniche avanzate di imaging, algoritmi di ottimizzazione e modelli predittivi basati sull'AI [126–131]. Queste innovazioni hanno trasformato l'analisi biomedica, migliorando la segmentazione [41,63,66,67,69,132–136], definendo modelli predittivi [137–148], e ottimizzando la distribuzione dei radiofarmaci [149–154] e la dosimetria della RT [92,155–157]. Questi strumenti consentono piani di trattamento altamente personalizzati, adattando la distribuzione della dose alle caratteristiche uniche di ciascun paziente e del suo tumore [14,86,89,158,159].

Tuttavia, il rischio di tossicità, sia acuta che cronica, rimane un aspetto rilevante della RT, con un impatto significativo sulla qualità di vita (QoL) dei pazienti [31,160,161]. La tossicità acuta, che si manifesta durante o subito dopo il trattamento, interessa più frequentemente i distretti urinario e gastrointestinale (GI), con sintomi quali pollachiuria, dolore e diarrea, che tendono però a risolversi nel giro di settimane o mesi [160,162–165]. La tossicità tardiva, che può insorgere mesi o anni dopo la RT, può determinare problematiche più persistenti, come incontinenza urinaria, irritazione cronica vescicale, disfunzione intestinale e disfunzione erettile [166–168].

L'identificazione e la predizione precoce della tossicità indotta da RT risultano pertanto fondamentali per ottimizzare i protocolli di trattamento e migliorare la QoL dei pazienti [169–173].

La smart healthcare, l'AI e il ML hanno trasformato il panorama medico, in particolare nella diagnosi e nel trattamento oncologico. Storicamente, la gestione del PCa è passata da metodi di screening di base agli inizi del XX secolo a tecniche avanzate di imaging e trattamenti mirati. Con l'introduzione del dosaggio del PSA negli anni '80, la diagnosi precoce è migliorata, sebbene le opzioni terapeutiche fossero ancora limitate alla chirurgia e alla RT tradizionale [46,174].

Alla fine degli anni '90, i progressi nella RT hanno permesso un'erogazione di dose più precisa, minimizzando il danno ai tessuti sani. L'avvento di AI e ML negli anni 2010 ha inaugurato una nuova era di modelli predittivi, finalizzati a migliorare gli outcomes attraverso la previsione della progressione di malattia e la personalizzazione dei trattamenti. La RT predittiva, in particolare, beneficia di modelli di ML addestrati su ampi dataset, che permettono di prevedere con precisione i DVH, outcomes di tossicità e adattamenti personalizzati del trattamento [158].

Nell'ambito della smart healthcare moderna, dispositivi indossabili e sistemi di monitoraggio basati su AI forniscono un feedback in tempo reale, consentendo un continuo affinamento dei trattamenti.

Con lo sviluppo costante dell'AI, la gestione del PCa si orienta sempre più verso la medicina di precisione, sfruttando algoritmi complessi per valutare i fattori di rischio individuali e ottimizzare i piani terapeutici, con la promessa di outcomes personalizzati sempre migliori. Negli ultimi anni, la ricerca si è concentrata sull'identificazione di predittori di tossicità da RT, includendo variabili cliniche, dosimetriche e biologiche. L'avvento di tecnologie avanzate, come AI e ML, ha ulteriormente migliorato la possibilità di sviluppare modelli predittivi accurati e affidabili, che consentono ai clinici di identificare i pazienti a maggior rischio di effetti collaterali e di modificare i piani terapeutici in modo personalizzato[89,146,158,175–179].

Abbiamo condotto una revisione sistematica della letteratura utilizzando i database PubMed, Scopus e Medline al fine di definire i parametri dosimetrici predittivi nella RT del PCa. In accordo con le raccomandazioni del PRISMA [53] sono stati inclusi nell'analisi gli studi in lingua inglese pubblicati tra il 1987 e l'aprile 2024, che affrontavano la predizione dei parametri dosimetrici di tossicità specificamente nella RT per PCa. La strategia di ricerca ha incluso le seguenti parole chiave: “dosimetric”, “predictive”, “radiotherapy”, “prostate cancer”, “AI”, “deep learning” e “machine learning”.

Sono stati inclusi nella revisione gli studi che trattavano i seguenti aspetti:

1. Modelli predittivi per parametri dosimetrici di tossicità nella RT per PCa.
2. Utilizzo di dati clinici, dosimetrici o tecniche di AI per la predizione.
3. RT convenzionale e RT moderatamente ipofrazionata.

Sono stati invece esclusi:

1. Studi che non si focalizzavano specificamente sulla tossicità in RT per PCa.
2. Studi che non consideravano dati dosimetrici.
3. Lavori privi di dati sperimentali, quali revisioni narrative, lettere all'editore, articoli di opinione, atti di conferenze o capitoli di libri.
4. Studi focalizzati sulla RT stereotassica corporea (SBRT) e sulla brachiterapia (BT).

Per ciascuno studio incluso sono stati estratti i seguenti dati:

1. Informazioni generali: primo autore, anno di pubblicazione, DOI (*Digital Object Identifier*).
2. Metodologia: numero di pazienti, distretto anatomico, tecniche di imaging utilizzate, parametri dosimetrici analizzati.
3. Modelli predittivi: tipologia del modello utilizzato, software impiegato, parametri predittivi, presenza o assenza di dataset pubblico, tipologia di immagini utilizzate.
4. Risultati: indici di valutazione delle performance, parametri dosimetrici predittivi con possibili applicazioni cliniche.

Le analisi dei dati estratti, riportate in Tabella 2, sono state condotte sia in forma qualitativa sia quantitativa. È stata fornita una sintesi delle caratteristiche degli studi inclusi e dei loro principali risultati. Inoltre, sono state identificate le tendenze emergenti e le lacune presenti nella letteratura esistente.

I dati riportati nella tabella includono: il titolo dell'articolo, il nome del primo autore, l'anno di pubblicazione, il DOI, il distretto anatomico, il numero di pazienti inclusi nello studio, il metodo impiegato per l'analisi statistica, la formula utilizzata, il software applicato, gli indici di valutazione delle performance, la presenza di dataset pubblico, la tipologia di immagini impiegate, i parametri dosimetrici analizzati e i principali risultati dello studio.

Study	N of Patients	Method	Software	Valuation Index	Analyzed Parameters	Findings
Fiorino C. et al. 2002 [180]	402	Cox regression model	Statistica (StatSoft Inc.)	<i>p</i> -values were used to evaluate correlations	Rectum Dmax, Dmean, V50–75 Gy	V50 < 60–65%, and V60 < 50–55% seem to be the robust cut-off values to keep the risk of developing late rectal bleeding reasonably low
Cozzarini C. et al. 2003 [181]	154	Cox regression model	Statistica (StatSoft Inc.)	<i>p</i> -values were used to evaluate correlations	Rectum Dmean, V50–65	V50 > 63% for bleeding
Fiorino C. et al. 2003 [182]	245	Cox regression model	Statistica (StatSoft Inc.)	Hazard Ratios (HR) with ROC curves	Rectum V50–70	To keep the rate of moderate/severe rectal bleeding < 5–10%, it seems advisable to limit V50 to 60–65%, V60 to 45–50%, and V70 to 25–30%
Zapatero A. et al. 2004 [183]	107	Univariate logistic regression	Statistical Package for Social Sciences, version 10.0	AUC = 0.89	Rectum Dmax, Dmean, V30–V72	G2 rectal bleeding Dmean < 50.0 Gy and V60 < 42%
Fiorino C. et al. 2008 [184]	1132	Logistic regression analysis	FORTTRAN	HR and <i>p</i> -values were used to evaluate correlations	Rectal V20–V75 Gy	Fecal incontinence V40 < 75%; V70 for bleeding G2; V75 for bleeding G3
Arcangeli S. et al. 2009 [185]	102	Logistic regression analysis	n.a.	Odds Ratios (ORs) were used to evaluate correlations	Rectal V50, V53	Rectal G2 toxicity for V53 > 8%

Faria S. et al. 2010 [186]	71	Multivariable logistic model	n.a.	<i>p</i> -values were used to evaluate correlations	Rectum and the rectal wall: Dmax, Dmean, D50%, D25%	No relationship between these constraints and late rectal toxicity
Perna L. et al. 2010 [187]	96	Multivariable logistic regression	MedCalc	AUC = 0.64	DVH of Intestinal Cavity and of the loops	V45 TL > 50 cc, V50 TL > 13 cc, V55 TL > 3 cc
Tomita N. et al. 2013 [188]	241	Multivariable logistic regression	n.a.	<i>p</i> -values were used to evaluate correlations	Rectum covered by 70 Gy (V70), 60 Gy (V60), 40 Gy (V40), and 20 Gy (V20)	Rectum Dmax, V70 and V60 of the ≥ GI Grade 2
Norkus D. et al. 2013 [189]	124	Logistic regression analysis	StatView (SAS Institute Inc. USA)	<i>p</i> -values were used to evaluate correlations	Rectal volume, bladder volume, rectal and bladder dose/volume cut-points (V40 Gy/V33 Gy, V50 Gy/V42 Gy, V60 Gy/V50 Gy, V70 Gy/V58 Gy, and V76 Gy/V63 Gy)	No parameters were significant
Viani G.A. et al. 2013 [190]	217	Logistic regression analysis	SPSS version 19	ORs were used to evaluate correlations	Rectum, bladder Vdose, femur Dmax	No significant dosimetric predictors
Ippolito E. et al. 2013 [191]	101	Logistic regression	SPSS	AUC > 0.6	Rectum Dmax, Dmean, V50–70 Gy	V60 Gy < 34.4%, rV70 Gy < 16.7%, rDmean < 57.5 Gy
Kong M. et al. 2014 [192]	70	ROC curves analysis	SPSS version 18.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA)	AUC	Rectum and bladder Dmax, V5–75	Rectum: max dose 76.5 Gy Bladder: V40 to 17.3% and V50 to 10.2%
Jin-Hong-Park et al. 2014 [193]	92	Univariate logistic regression	SPSS version 20.0	AUC > 0.65	Trigone, bladder, wall bladder V15-V50	G2 GU toxicity for bladder V20
Sini C. et al. 2015 [194]	121	Logistic regression analysis	R	AUC = 0.904	Bone marrow V3–50 Gy	WP-V40 > 599 cc for G3 acute lymphopenia; IL-V40 > 95 cc for G2 late lymphopenia
Cozzarini C. et al. 2015 [195]	262	Logistic regression	KNIME (KNIME GmbH, Germany), R 2.15.2	AUC > 0.6	Absolute weekly bladder dose–surface histograms	Frequency, intermittency, urgency, and nocturia absolute weekly bladder DSH > 5 Gy/11.5 Gy/12.5 Gy week
Stankovic V. et al. 2016 [196]	94	Logistic regression analysis	n.a.	OR and <i>p</i> -values were used to evaluate correlations	Rectum Dmax, Dmean, V50–72 Gy	GI acute grade ≥1 for V50–72
Bagalà P. et al. 2016 [197]	86	Cut-off volume model of NTCP to fit bladder late toxicity data	R version 2.15.1, MATLAB 2008b version 7.7 (MathWorks, Natick, Mass).	<i>p</i> -values were used to evaluate correlations	Bladder and bladder inferior V65 < 50%, V70 < 35%, V75 < 15%, and V80 < 15%	Strong association between high doses (>77 Gy) and late GU toxicity

Son C.H. et al. 2016 [198]	87	Generalized estimation equations (GEEs)	n.a.	OR = 0.82	Bladder V70 Gy and penile bulb V70 Gy	Bladder V70 Gy was independently associated with a decrease in urinary continence scores
Arunsingh M. et al. 2017 [11]	101	Logistic regression	n.a.	AUC = 0.70	Rectal V50–70; Bladder V65–70	Rectal G2 toxicity: VEQD2–60 Gy > 9.7 cc; VEQD2–50 Gy > 15.9 cc
Katahira-Suzuki R. et al. 2017 [199]	82	ROC curves and Youden Index	SPSS version 22, (IBM, Chicago, IL, USA)	OR and <i>p</i> -values were used to evaluate correlations	Rectum Dmax, Dmean, V30–76 Gy	V30, V40, V50, and V60 were significant predictors for G ≥ 1 late rectal bleeding; rectal V30 and V40 were predictive factors for G2
Mostafaei S. et al. 2019 [200]	64	Stacking algorithm and elastic net penalized logistic regression	itk-SNAP, Python	Hosmer–Lemeshow test, AUC = 0.77	Rectum, bladder, rectal and bladder walls D5–D95 and V5–V75 Gy	CT imaging features could predict radiation toxicities and combination of imaging and clinical/dosimetric features may enhance the predictive performance of radiotoxicity modeling
Peng X. et al. 2019 [201]	248	Logistic regression models	n.a.	AUC = 0.653	Anal canal Dmax, Dmean, V10–70 Gy	Anal canal V20 > 74.93%
Catucci F. et al. 2021 [202]	175	Univariate logistic regression analysis	R	AUC = 0.626	Vdose	GU toxicity ≥ G2 related to V51 (%)
Bresolin A. et al. 2021 [203]	415	Multivariate logistic regression	R version 3.2.4 (	Hosmer–Lemeshow test and AUC (0.63–0.67)	DVHs of bowel loops	Bowel loops (V46 < 80 cc) may reduce the risk of G2-G3 intestinal symptoms
Ong L.K.A. et al. 2022 [204]	150	Univariate logistic analysis	SPSS v27.0. and R version 4.0	AUC ≥ 0.6	Rectum Dmean, D0.003 cc, V30–75 Gy	Rectal G2 toxicity for D0.03 cc ≥ 78.2 Gy
Fenlon J. B. et al. 2024 [205]	203	Nonparametric kernel regressions	STATA version 16	n.a.	Bone marrow 500, 1000, 1500, 2000, and 2500 cc	>1000 cc of bone marrow receiving ≥15 Gy had significantly lower predicted Hb

Tabella 2. Caratteristiche degli studi in ordine cronologico.

Dopo la rimozione dei duplicati, sono stati identificati in totale 354 manoscritti provenienti dai tre database. Dopo un primo screening, 305 articoli sono stati esclusi in quanto il titolo e l'abstract sono stati considerati non pertinenti all'argomento. Quarantanove articoli sono stati selezionati per un'analisi più approfondita. Sedici di questi sono stati esclusi poiché non si focalizzavano sui dati dosimetrici per la predizione della tossicità in RT del PCa, e ulteriori sei perché trattavano di SBRT o BT. I rimanenti 27 articoli sono stati revisionati, in quanto soddisfacevano i criteri di inclusione [11,180–205]. La Figura 2 descrive il workflow PRISMA.

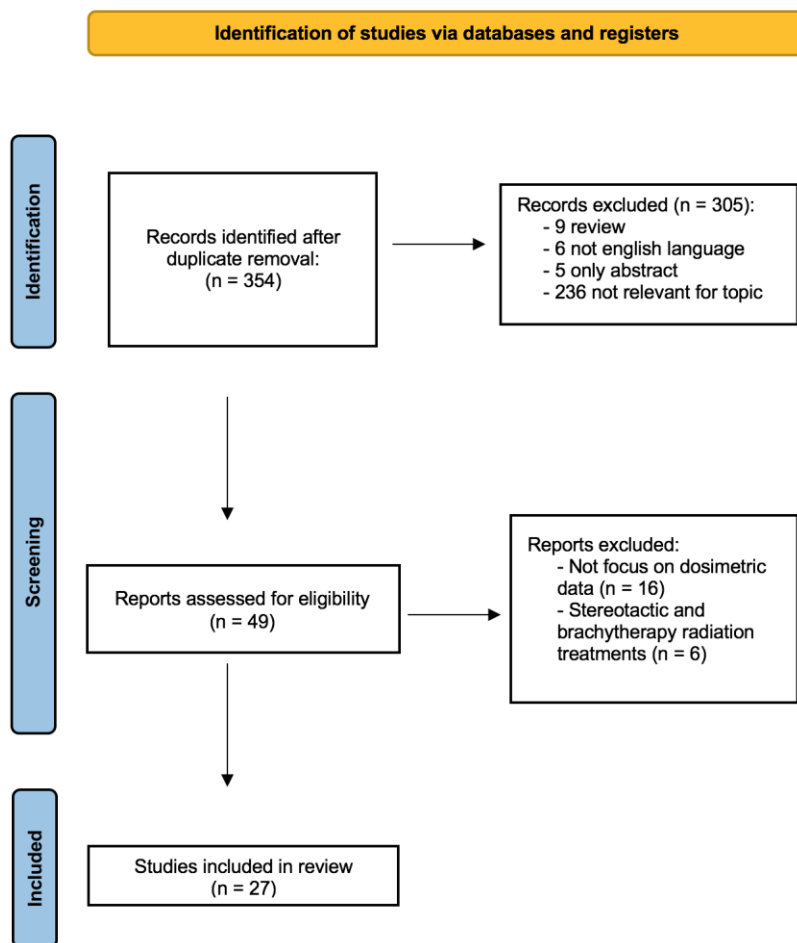


Figura 2. PRISMA diagramma.

Nella maggior parte degli studi revisionati è stato utilizzato un modello di regressione logistica per determinare le correlazioni tra parametri dosimetrici ed effetti collaterali. I software comunemente impiegati per l'analisi statistica includono R e FORTRAN. L'accuratezza dei modelli predittivi è stata determinata mediante indici di performance, con valori dell'area sotto la curva ROC (AUC) [206] compresi tra 0.626 e 0.904. Solo uno studio ha implementato tecniche di ML per migliorare l'accuratezza predittiva [200].

Sono stati analizzati diversi parametri dosimetrici, come il volume che riceve una determinata dose (Vdose), la dose massima (Dmax) e la dose media (Dmean), con un focus principalmente su retto e vescica. Gli studi hanno riportato parametri dosimetrici predittivi di tossicità GU, ematologica e GI.

### 1.3.1 Tossicità Genitourinaria

Il verificarsi di tossicità GU durante la RT per tumori della regione pelvica ha un impatto sia sulla tolleranza al trattamento sia sull'accuratezza della somministrazione della dose. Da un lato, i sintomi urinari influenzano la QoL dei pazienti, limitandone le attività quotidiane [207]. Dall'altro, l'incontinenza indotta da RT complica il mantenimento di un adeguato riempimento vescicale durante il trattamento, con la conseguente necessità di riottimizzare i piani per garantire una copertura target adeguata [208].

In risposta a queste problematiche, diversi studi si sono concentrati sulla definizione di vincoli dosimetrici validati per predire l'insorgenza della tossicità GU nella RT per PCa. Uno studio retrospettivo del 2014 presso l'University Medical Center di Seoul ha analizzato tossicità acute e tardive in 70 pazienti con PCa localizzato trattati con tomoterapia elicoidale ipofrazionata [192]. Il protocollo prevedeva: 75 Gy in frazioni da 2.5 Gy alla ghiandola prostatica, 63 Gy in frazioni da 2.1 Gy alle vescicole seminali, e 54 Gy in frazioni da 1.8 Gy ai linfonodi pelvici. I risultati hanno mostrato tossicità GI acute in 51.4% dei pazienti (grado 0), 42.9% (grado 1) e 5.7% (grado 2), mentre la tossicità GU acuta è stata osservata in 7.1% (grado 0), 64.3% (grado 1) e 28.6% (grado 2). Fattori predittivi significativi per tossicità severe includevano dose rettale massima e V40/V50 vescicale. È stata osservata correlazione significativa tra tossicità vescicale e valori di V40 > 17.3% e V50 > 10.2%, dove Vx è il volume di tessuto che riceve almeno x Gy. Questi risultati [192] sono stati confermati anche da Catucci et al. (2021) [202], che in una coorte di 175 pazienti hanno trovato una correlazione significativa tra tossicità vescicale tardiva G<sub>≥2</sub> e un Vdose di 51 Gy.

Jin-Hong-Park et al. (2014) hanno condotto uno studio prospettico per investigare l'insorgenza di tossicità acuta della vescica a seguito di RT pelvica e identificare potenziali predittori dosimetrici. La tossicità acuta della vescica è stata valutata settimanalmente utilizzando i criteri del *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE versione 4.0). I sintomi riportati sono stati inoltre classificati secondo l'*International Prostate Symptom Score* (IPSS) e l'*Overactive Bladder Symptom Score* (OABSS) per fornire un'analisi comparativa tra diversi sistemi di valutazione della tossicità. Lo studio ha previsto la delineazione della parete vescicale, della vescica piena e del trigono sui piani TC, seguita dall'analisi dei DVH per identificare i predittori più affidabili. Un totale di 92 pazienti è stato incluso nell'analisi, e 27 pazienti (29%) hanno mostrato tossicità acuta della vescica CTCAE

G2, con la nicturia come sintomo più prevalente. V20 sia per la parete vescicale che per l'intera vescica ha mostrato un valore predittivo più elevato per la tossicità vescicale. L'IPSS è risultato essere maggiormente allineato con il CTCAE rispetto all'OABSS per quanto riguarda la valutazione della tossicità [193].

Un trial prospettico condotto da Cozzarini C. et al. (2015) ha sviluppato uno strumento alternativo per la predizione della tossicità vescicale [199]. Gli istogrammi dose-superficie vescicali (DSH) venivano riportati settimanalmente come descrittori dosimetrici in 262 pazienti affetti da PCa trattati con RT (120 con frazionamento convenzionale, 142 con ipofrazionamento). Gli autori hanno evidenziato che la tossicità GU, in termini di aumentato rischio di frequenza, intermittenza, urgenza e nicturia, era significativamente associata ai valori DSH. Il DSH rappresenta uno strumento di valutazione della RT che quantifica la distribuzione della dose di radiazioni sulla superficie della vescica. A differenza dei DVH, che valutano la dose somministrata all'intero volume di un organo, il DSH si concentra specificamente sulla distribuzione della dose lungo la superficie dell'organo [195].

Bagalà P. et al. (2016) hanno analizzato retrospettivamente la relazione tra tossicità GU e parametri clinici/dosimetrici in 86 pazienti con PCa trattati con RT conformazionale [201]. Gli autori hanno riscontrato una forte associazione tra alte dosi (>77 Gy) ricevute dalla vescica e tossicità GU tardiva. Risultati simili sono stati riportati anche nello studio di Son C.H. et al. (2016), in cui i punteggi di continenza urinaria erano significativamente correlati al V70 della vescica [198].

### 1.3.2 Tossicità Ematologica

L'irradiazione del midollo osseo nella RT pelvica è già stata descritta come un fattore rilevante per la tossicità ematologica (HT) in differenti distretti [209,210]. Pertanto, anche nella RT del PCa l'ottimizzazione della dose dovrebbe essere considerata [194]. Sini et al. (2015) hanno condotto uno studio per identificare predittori clinici e dosimetrici di acuta e tardiva in pazienti chemio-naïve sottoposti a RT total-pelvis (WPRT) per PCa. Analizzando i dati di 121 pazienti trattati con diverse tecniche RT (IMRT static-field, VMAT/Rapidarc e tomoterapia), i ricercatori hanno suddiviso il midollo osseo pelvico (BM) in specifiche regioni e calcolato i rispettivi DVH. Sono state riscontrate differenze significative nei DVH del BM tra le diverse tecniche, con la tomoterapia associata a maggiori volumi irradiati a basse dosi e minori volumi irradiati ad alte dosi. Conteggi basali più bassi di globuli bianchi, neutrofili e linfociti sono stati identificati come forti predittori di HT acuta e tardiva. È stato osservato che volumi maggiori di BM irradiati con 40 Gy (V40) erano associati a un incremento del rischio di linfopenia acuta G3 e tardiva G2. Lo studio ha sviluppato due modelli

predittivi che incorporavano i conteggi linfocitari basali e specifici vincoli dosimetrici per il BM, mostrando AUC promettenti nella predizione della linfopenia. Questi risultati suggeriscono che vincoli dosimetrici mirati al BM pelvico possano aiutare a ridurre la HT, migliorando potenzialmente gli outcome dei pazienti.

Inoltre, Fenlon J. B. et al. (2024) hanno condotto una raccolta prospettica di dati su pazienti con PCa sottoposti a RT. I risultati hanno mostrato che un volume di midollo osseo >1000 cc ricevente  $\geq 15$  Gy era correlato a livelli di emoglobina significativamente più bassi. L'ottimizzazione dei piani considerando questo vincolo non ha compromesso la copertura del target nella coorte analizzata [205].

### 1.3.3 Tossicità Gastrointestinale (GI)

L'insorgenza di tossicità GI rappresenta un aspetto critico nella RT del PCa per la vicinanza anatomica della prostata al retto e all'intestino. La tossicità GI include sintomi come diarrea, tenesmo, dolore rettale, sanguinamento rettale e, in alcuni casi, proctite. La possibilità di identificare parametri predittivi per differenti distretti e sintomi GI è stata già investigata [211].

La necessità di limitare l'esposizione intestinale alle radiazioni per prevenire effetti collaterali è ben consolidata. In tale contesto, questa review evidenzia due studi significativi. Il primo, condotto da Perna L. et al. (2010), ha analizzato retrospettivamente 96 pazienti sottoposti a irradiazione pelvica totale dopo prostatectomia, mostrando una correlazione tra tossicità intestinale acuta e specifiche soglie DVH: V45 loops totali (TL) >50 cc, V50 TL >13 cc, V55 TL >3 cc [187].

Uno studio più recente di Bresolin A. et al. (2021), su 415 pazienti arruolati in un trial prospettico multicentrico, ha suggerito che mantenere le anse intestinali a V46 <80 cc può ridurre il rischio di sintomi intestinali G2–3 [203].

Per quanto riguarda la tossicità rettale, Arcangeli et al. (2009) hanno valutato predittori clinici e dosimetrici di tossicità acuta in 102 pazienti trattati con RT ipofrazionata, osservando una correlazione tra tossicità rettale G2 e V53 >8% [185].

Ippolito E. et al. (2013) hanno condotto un'analisi prospettica su pazienti trattati con RT esclusiva o adiuvante, con colonscopia a 1 anno per identificare teleangectasie rettali. Gli autori hanno correlato una riduzione del rischio di insorgenza di teleangectasie a V60 <34.4%, V70 <16.7% e Dmean <57.5 Gy [191].

### 1.3.4 Sanguinamento rettale

Fiorino et al. hanno condotto tre studi investigando predittori di tossicità rettale tardiva in pazienti con PCa trattati con 3D-CRT.

Nel primo studio, i dati DVH di 245 pazienti hanno mostrato correlazioni sostanziali tra sanguinamento rettale e soglie di dose (V50–V70), raccomandando i seguenti vincoli: V50  $\leq$ 60–65%, V60  $\leq$ 45–50% e V70  $\leq$ 25–30% per ridurre il rischio di sanguinamento.

Nel secondo studio, su pazienti sottoposti a prostatectomia radicale, sono state identificate soglie DVH significative per ematuria tardiva ed emorragia rettale: V50 vescicale  $\leq$ 43%, V40 vescicale  $\leq$ 50%, V60 rettale  $\leq$ 13% e V50 rettale  $\leq$ 33%.

Nel terzo studio, che ha incluso 506 pazienti con follow-up a 24 mesi, l'analisi multivariata ha confermato i vincoli dose–volume come predittori di tossicità rettale, con V70 altamente predittivo di sanguinamento (raccomandato  $<$ 25%). La storia di interventi chirurgici addomino-pelvici risultava inoltre fortemente correlata a frequenza delle evacuazioni, dolore, incontinenza e sanguinamento. In tali pazienti, è stato suggerito un vincolo ancora più stringente (V70  $<$ 15%) [180,182,184].

Ulteriori esperienze hanno confermato i limiti di dose riportati, riassunti nella Tabella 1 [11,181,183,188,192,196,199,204].

### 1.3.5 Tossicità anale

Peng X. et al. (2019) hanno condotto uno studio per valutare fattori clinici e dosimetrici predittivi di tossicità anale acuta (AAT) dopo RT in pazienti con PCa, con o senza emorroidi [201]. Sono stati analizzati 347 pazienti trattati con RT pelvica in un singolo centro: 248 casi trattati tra luglio 2013 e novembre 2017 come coorte di training e 99 casi trattati nel 2018 come coorte di validazione. La dose prescritta è stata determinata utilizzando il DVH del canale anale. Analisi univariate e multivariate hanno valutato il rischio di AAT in base a fattori clinici e dosimetrici. I risultati hanno mostrato che il 39.5% (98/248) dei pazienti nella coorte di training e il 31.3% (31/99) nella coorte di validazione hanno sviluppato AAT. L'incidenza di AAT è risultata significativamente più elevata nei pazienti con emorroidi rispetto a quelli senza, in entrambe le coorti. Le emorroidi e il volume del canale anale ricevente più di 20 Gy (V20) sono stati identificati come fattori indipendenti predittivi di AAT nella coorte di training, con risultati simili nella validazione. La combinazione di emorroidi e alto V20 del canale anale ( $>$ 74.93%, come determinato da curve ROC) ha dimostrato la massima specificità e valore predittivo positivo per AAT in entrambe le coorti. Lo studio ha concluso che l'AAT è comune nei pazienti con PCa e emorroidi sottoposti a RT pelvica. Emorroidi e V20 del canale anale sono predittori indipendenti di AAT, e questi fattori devono essere attentamente considerati in fase di

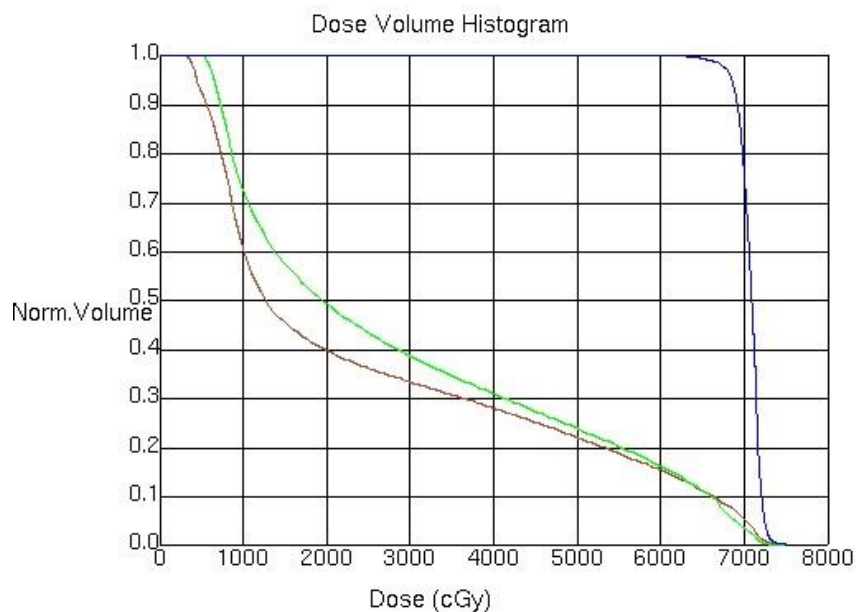
pianificazione. Gli autori hanno inoltre rilevato che la tossicità acuta del canale anale è correlata a  $V_{20} > 74.93\%$  e hanno suggerito di mantenere il tasso di sanguinamenti rettali moderati/severi al di sotto del 5–10%; a tal fine è consigliato limitare  $V_{50}$  a 60–65%,  $V_{60}$  a 45–50% e  $V_{70}$  a 25–30%. Gli studi di Farìa [186], Norkus [189], and Viani [190] non hanno dimostrato correlazioni statisticamente significative tra parametri dosimetrici ed effetti collaterali.

### 1.3.6 Sintesi critica della letteratura

Una comprensione accurata dei parametri dosimetrici e della loro correlazione con la tossicità è fondamentale per ottimizzare i piani di RT. Migliorare la predizione della tossicità può consentire un adattamento più efficace del trattamento, minimizzando gli effetti avversi e migliorando la QoL dei pazienti. Inoltre, l'identificazione dei parametri dosimetrici chiave può guidare la ricerca futura e lo sviluppo di tecniche avanzate di RT [212].

Siamo consapevoli dei principali parametri dosimetrici, quali DVH,  $D_{max}$  e  $D_{mean}$ , indici di conformità e Gamma Index [213,214].

Il DVH è uno strumento fondamentale che mostra la relazione tra la dose ricevuta e il volume di tessuto irradiato. Due dei principali parametri estratti dal DVH sono  $V_x$  e  $D_x$  (dose ricevuta nell' $x\%$  del volume di tessuto).  $D_{mean}$  e  $D_{max}$  sono utilizzati per valutare il carico di radiazioni sul tessuto [215]. La Figura 3 illustra un esempio di DVH in una RT del PCa per evidenziare la relazione tra parametri dosimetrici come  $D_{mean}$ ,  $D_{max}$  e  $V_{dose}$  e gli esiti di tossicità.



ROI Statistics							
	Line Type	ROI	Trial or Record	Min.	Max.	Mean	Std. Dev.
<input type="radio"/>		Retto	PROSTA1	306.4	7422.3	2565.2	2296.2
<input checked="" type="radio"/>		Vescica	PROSTA1	505.7	7314.9	2879.4	2207.8
<input type="radio"/>		PTV 70	PROSTA1	5606.4	7486.5	7066.7	139.2

Figura 3. RT del PCa utilizzando un esempio di DVH.

- Dmean: un valore più alto di Dmean negli organi a rischio può correlare con un aumento della tossicità; pertanto, è fondamentale minimizzarlo.
- Dmax: l'identificazione del Dmax aiuta a comprendere la presenza di potenziali hotspot che potrebbero causare effetti avversi.
- Vdose: valori elevati di Vdose (ad esempio,  $V_{50} > 50\%$  del retto che riceve più di 50 Gy) spesso si correlano con un rischio aumentato di tossicità.

La cistite emorragica può insorgere come conseguenza di dosi elevate somministrate alla vescica nel contesto della prostata. Al contrario, una dose massima elevata al retto può aumentare il rischio di proctite [213].

L'indice di conformità (CI) misura quanto bene la dose irradiata corrisponda alla forma del bersaglio tumorale, minimizzando al contempo l'esposizione dei tessuti sani circostanti. Un CI elevato indica un'aderenza efficace, riducendo il rischio di danno ai tessuti non bersaglio [216].

Il Gamma Index viene utilizzato per valutare la qualità del piano di trattamento confrontando la dose pianificata con quella erogata. Discrepanze significative possono indicare un aumento del rischio di tossicità, poiché i tessuti possono ricevere dosi non pianificate [217].

Questa revisione fornisce una panoramica completa dei parametri dosimetrici utilizzati per predire la tossicità nella RT per PCa, evidenziando le principali correlazioni e le metodologie più efficaci.

Quasi tutti gli studi inclusi in questa revisione utilizzano l'analisi di regressione logistica come metodo consolidato, che aiuta a determinare la probabilità di eventi tossici. I modelli di regressione logistica sono particolarmente efficaci per esiti binari (sì/no), risultando quindi ideali per valutare se specifiche soglie di esposizione alle radiazioni (ad esempio, retto V50 o vescica V70) aumentino le probabilità di sviluppare un certo grado di tossicità. Ad esempio, lo studio di Arunsingh et al. (2017) ha mostrato che l'aumento del volume rettale esposto a 60 Gy era un significativo parametro predittivo di tossicità acuta di Grado 2 [11].

Nel frattempo, Sini et al. (2016) hanno dimostrato che i livelli di esposizione del midollo osseo potevano predire con precisione la con alti valori di AUC, rafforzando l'accuratezza del modello [194]. Nei casi in cui il timing di insorgenza della tossicità è importante, come nella valutazione del rischio di tossicità GU tardiva dopo diversi mesi o anni, gli studi hanno utilizzato il modello di rischio proporzionale di Cox. Questo approccio ha permesso ai ricercatori di analizzare non solo la probabilità della tossicità, ma anche quando essa fosse probabile che si sviluppasse dopo il trattamento. Ad esempio, Kong et al. (2014) hanno utilizzato la regressione di Cox per esplorare i livelli di dose vescicale e rettale nei trattamenti ipofrazionati, rilevando che alcuni vincoli dose-volume potevano aiutare a ridurre il rischio di tossicità ritardata [192]. Analogamente, Fiorino et al. (2008) hanno applicato la regressione di Cox per indagare le soglie di dose rettale, confermando che limitare il V70 del retto a livelli più bassi poteva ridurre il rischio a lungo termine di sanguinamento rettale grave [184].

Un altro strumento statistico applicato in questi studi è la Generalized Estimating Equation (GEE), particolarmente utile per monitorare misurazioni ripetute nel tempo, come gli esiti riportati dai pazienti (PROs) sulla funzione urinaria o intestinale. La prospettiva longitudinale delle GEE consente di ottenere informazioni su come i sintomi possano variare dopo il trattamento, fornendo una visione dinamica della progressione della tossicità. Ad esempio, Son et al. (2016) hanno utilizzato le GEE per analizzare l'evoluzione nel tempo dei punteggi di continenza, mostrando che volumi vescicali V70 più elevati erano significativamente correlati con il deterioramento della funzione urinaria [198]. Un solo studio è andato oltre i metodi statistici tradizionali, applicando tecniche di ML per una maggiore accuratezza predittiva. Tecniche come gli stacking ensembles, che integrano più modelli come support vector machines (SVM) e random forests (RFs), permettono un'analisi più complessa

del rischio di tossicità incorporando una gamma più ampia di dati clinici, dosimetrici e persino radiomici. Mostafaei et al. (2019), infatti, hanno applicato uno stacking ensemble per predire la tossicità urinaria con alta precisione, sottolineando il potenziale del ML nel perfezionare la predizione della tossicità nei casi in cui i modelli convenzionali potrebbero non essere sufficienti [200].

Il processo è iniziato con tre diversi algoritmi di ML, o “modelli base”, ciascuno dei quali ha analizzato i dati radiomici derivati dalle scansioni TC pre-trattamento. Un modello RFs è stato utilizzato per catturare pattern complessi e non lineari, sfruttando la sua capacità di gestire dataset intricati e rilevare variazioni sottili nelle caratteristiche tissutali. In parallelo, una SVM ha contribuito con la sua efficacia nella gestione di dati ad alta dimensionalità — una competenza necessaria dati gli input radiomici ricchi di caratteristiche. Infine, è stata inclusa una rete neurale per rilevare pattern più fini e sottili all’interno della struttura tissutale, particolarmente utili per comprendere i cambiamenti di piccola scala causati dalle radiazioni.

Dopo che ciascun modello base ha analizzato i dati ed effettuato le proprie predizioni, uno strato finale, noto come meta-learner, ha integrato questi risultati. I ricercatori hanno scelto per questo ruolo la regressione logistica penalizzata elastic net, particolarmente efficace nel selezionare le caratteristiche più rilevanti e bilanciarle per ottenere prestazioni ottimali. Questa scelta ha consentito al meta-learner di concentrarsi sulle caratteristiche radiomiche, cliniche e dosimetriche più significative, filtrando i dettagli meno importanti per evitare l’overfitting e migliorare la generalizzabilità del modello.

Per garantire l’affidabilità del modello, il team ha implementato la cross-validation, dividendo i dati in più parti per testare e perfezionare il modello su diversi split di dati. Questo metodo ha rafforzato la consistenza del modello, assicurando che funzionasse in maniera affidabile anche quando applicato a nuovi pazienti.

I risultati sono stati incoraggianti: combinando i dati radiomici, clinici e dosimetrici, il modello stacking ha raggiunto un livello di accuratezza notevole, con un AUC di 0.77 per la predizione della tossicità urinaria. Questa performance è risultata significativamente superiore rispetto ai modelli che utilizzavano solo informazioni cliniche o dosimetriche, sottolineando il potere predittivo aggiuntivo apportato dalle caratteristiche radiomiche. Lo studio ha concluso che l’integrazione del ML nei modelli di predizione della tossicità rappresenta un passo significativo verso una RT personalizzata, consentendo ai clinici di identificare i pazienti a maggior rischio di effetti collaterali e potenzialmente modificare di conseguenza i piani di trattamento.

In sostanza, lo studio di Mostafaei et al. evidenzia come un approccio sofisticato di ML possa offrire intuizioni più approfondite sulle risposte specifiche del paziente alla RT, aprendo la strada a trattamenti oncologici più individualizzati, sicuri ed efficaci.

Per valutare l'affidabilità di questi modelli, sono state utilizzate diverse metriche di performance, ciascuna con i propri punti di forza e limiti. Una delle metriche più comunemente utilizzate è l'AUC derivata dall'analisi ROC, che misura la capacità di un modello di distinguere tra pazienti che svilupperanno o meno tossicità. Un AUC vicino a 1 segnala un alto livello di accuratezza delle predizioni del modello. Questa metrica è stata ampiamente impiegata negli studi per confermare il potere predittivo delle soglie DHV; ad esempio, Zapatero et al. (2004) hanno raggiunto valori di AUC fino a 0.89 nella predizione del sanguinamento rettale, suggerendo che specifici vincoli di dose potevano prevenire in maniera affidabile tale tossicità [183].

Mentre l'AUC si concentra sulla capacità discriminativa del modello, gli Odds Ratio (OR), derivati dalla regressione logistica, forniscono una misura interpretabile dell'aumento del rischio associato a specifici valori DVH. Ad esempio, Cozzarini et al. (2002) hanno riportato che un V50 rettale superiore al 63% aumentava significativamente le probabilità di sanguinamento rettale tardivo, rendendo questa soglia una guida pratica per i clinici. Gli OR hanno il vantaggio di quantificare direttamente il rischio in un formato facilmente comprensibile, permettendo aggiustamenti di dose nelle impostazioni cliniche [181].

I grafici di calibrazione e il test di Hosmer–Lemeshow offrono un metodo per garantire che le predizioni di probabilità di un modello siano coerenti con gli esiti reali. I grafici di calibrazione confrontano visivamente le probabilità predette con i risultati osservati, mentre il test di Hosmer–Lemeshow conferma statisticamente questa corrispondenza. Studi come quello di Catucci et al. (2021) hanno trovato utili i grafici di calibrazione per validare le loro predizioni di tossicità vescicale, contribuendo a perfezionare il modello per adattarlo agli eventi reali [202]. Anche Bresolin et al. (2021) hanno sfruttato i grafici di calibrazione per confermare che le loro predizioni di tossicità intestinale erano ben allineate con i dati osservati, validando così i vincoli DVH scelti [203].

In alcuni casi, gli studi hanno utilizzato la validazione bootstrap per aumentare la fiducia nella stabilità del modello. Ripetendo il campionamento dal dataset, la validazione bootstrap testa la robustezza del modello e riduce il rischio di overfitting, caratteristica particolarmente utile negli studi con coorti di pazienti di dimensioni ridotte. Ad esempio, Catucci et al. (2021) hanno utilizzato il bootstrapping per confermare la stabilità del loro modello di tossicità vescicale, assicurando che l'AUC e altre metriche rimanessero consistenti tra i diversi campioni [202].

I modelli tradizionali (Logistic Regression, Cox, GEE) offrono predizioni interpretabili utilizzando metodi statistici consolidati, risultando eccellenti con esiti binari o dati time-to-event, ma spesso fallendo di fronte a relazioni complesse e non lineari. I modelli di ML, al contrario, gestiscono dati ad alta dimensionalità e non lineari, offrendo maggiore potere predittivo, ma richiedono processi di elaborazione complessi e una validazione rigorosa per evitare l'overfitting. Metriche di validazione

come AUC, ORs, grafici di calibrazione e metodi bootstrap valutano l'accuratezza e l'affidabilità del modello. In generale, mentre i modelli tradizionali sono apprezzati per l'interpretabilità, le tecniche di ML stanno migliorando l'accuratezza predittiva e supportando approcci personalizzati in RT.

Nei prossimi anni certamente verranno pubblicati studi basati su AI per la predizione dei parametri dosimetrici. Infatti, AI e ML stanno emergendo come strumenti potenti per la predizione della tossicità. Tali modelli sono in grado di analizzare grandi quantità di dati dosimetrici, clinici e multi-omici per identificare pattern complessi che predicono la tossicità [218–220].

Alcuni approcci includono i modelli di regressione, usati per identificare relazioni lineari tra parametri dosimetrici e outcome di tossicità; le reti neurali artificiali, usate per analizzare dati complessi e non lineari, migliorando la capacità predittiva rispetto ai modelli tradizionali, e RFs e Gradient Boosting, cioè tecniche di Ensemble Learning che combinano molteplici modelli predittivi per migliorare l'accuratezza della predizione [221,222].

Nella nostra ricerca, abbiamo trovato diversi studi che riportano l'uso di strumenti di AI per la predizione della tossicità nei trattamenti RT di pazienti con PCa, ma non sono stati inclusi poiché non fornivano specifici parametri dosimetrici predittivi.

Ad esempio, Isaksson et al. [158] hanno investigato gli esiti di tossicità in PCa RT, con particolare attenzione a disfunzione erettile (ED), tossicità GI, rettale e GU. Sono stati impiegati vari modelli di ML, inclusi SVMs, reti neurali artificiali (ANNs) e RFs, per predire questi effetti utilizzando dataset che variavano da 79 a 754 pazienti.

Alcuni studi hanno esplorato anche marcatori genetici e radiomici. Ad esempio, Lee et al. [223] hanno utilizzato la Gene Ontology per collegare la neurogenesi e il trasporto ionico alle funzioni urinarie, mentre Abdollahi et al. [224] hanno esaminato caratteristiche radiomiche MRI per predire la tossicità. Le reti neurali artificiali e i modelli di regressione logistica erano approcci comuni, come osservato in Carrara et al. e Moulton et al. [225,226], che hanno trovato la distribuzione spaziale della dose cruciale per ridurre la tossicità GI. Altri metodi avanzati includevano l'analisi delle componenti indipendenti (ICA), come in Fargeas et al. [227], e la decomposizione tensoriale tramite CP-DMA. L'integrazione di dati clinici, dosimetrici e radiomici spesso migliorava l'accuratezza predittiva. Abdollahi et al. [228], ad esempio, hanno combinato caratteristiche MRI per migliorare la predizione precoce della tossicità rettale.

Yahya et al. [146] hanno esplorato diverse strategie di statistical learning per predire i sintomi urinari dopo RT in PCa, ciascuna con punti di forza specifici nella gestione di dataset complessi. La regressione logistica, approccio ampiamente usato per esiti binari, è stata raffinata attraverso backward stepwise feature elimination basata su valori di Akaike Information Criterion (AIC) per mantenere solo i predittori più rilevanti. L'elastic-net, un metodo che combina la lasso e ridge

regression, è risultato particolarmente utile per la gestione di dataset con variabili correlate, selezionando le più importanti e bilanciandone l'influenza. Le RFs, una tecnica ensemble, ha creato un modello predittivo robusto combinando i risultati di più alberi decisionali, riducendo così l'overfitting e migliorando l'accuratezza. Le reti neurali, composte da strati di input, nascosti e di output interconnessi, sono state ottimizzate per identificare relazioni non lineari e modellare pattern complessi nei dati. Le SVM, grazie alla capacità di individuare un confine ottimale tra due classi, hanno utilizzato un kernel a funzione di base radiale per gestire efficacemente la non linearità. Infine, le MARS (Multivariate Adaptive Regression Splines) hanno generato modelli segmentati e localizzati che si adattavano alla struttura unica dei dati, semplificando il modello complessivo pur mantenendo l'accuratezza tramite un processo di pruning che minimizzava le variabili irrilevanti. Ciascuna di queste strategie è stata ottimizzata tramite cross-validation per migliorare la robustezza e la rilevanza della predizione.

Un esempio di articolo recente che utilizza AI per questo scopo è lo studio di Xiaoying Pan et al. [229] del 2020. Essi hanno utilizzato ensemble ML per interrogare l'intero DVH al fine di valutare le relazioni tra parametri dose-volume e cambiamenti della QoL riferita dai pazienti. Hanno applicato metodi di ensemble learning, che combinano molteplici modelli deboli, per migliorare accuratezza e robustezza della predizione. Sono stati testati due principali tipi: RFs, che costruisce molteplici alberi decisionali su sottoinsiemi casuali, e boosting, che corregge progressivamente gli errori. Per il boosting, sono stati utilizzati Gradient Boosting Decision Trees (GBDT) e Adaptive Boosting, con GBDT che costruisce ciascun albero per minimizzare gli errori precedenti.

La curva ROC è ampiamente riconosciuta come uno strumento affidabile per valutare le performance dei classificatori binari. Tuttavia, è necessaria cautela quando la si applica a dataset sbilanciati. Sono state proposte alternative come le concentrated ROC (CROC), le Cost Curves (CCs) e le Precision-Recall plots (PRCs), sebbene siano meno comuni. Molti studi si affidano ancora alla ROC per la valutazione delle performance, anche in presenza di dati sbilanciati. Saito et al. [230] propongono che i grafici PRC, a differenza delle curve ROC, mettano in evidenza visivamente la sensibilità del classificatore allo sbilanciamento e offrano un'interpretazione semplice e accurata della performance pratica. I loro risultati suggeriscono fortemente che i grafici PRC siano lo strumento più informativo per l'analisi visiva delle performance.

L'integrazione di tecnologie avanzate, come l'IGRT e l'IMRT, insieme a una comprensione approfondita dei parametri dosimetrici, rappresenta il futuro percorso verso trattamenti RT più sicuri e personalizzati per il PCa [14,231].

Sebbene manchino dataset pubblici e in alcuni studi vi sia carenza di dettagli metodologici che ostacolano la replicabilità e la verifica indipendente dei risultati, l'uso di software avanzati e di

modelli statistici robusti, come l'analisi di regressione logistica, contribuisce alla validità dei risultati [146].

L'argomento di questa review si è concentrato sulla RT con frazionamento convenzionale, mentre molti studi vagliati ed esclusi erano rivolti a trattamenti con ultra-frazionamento e BT. Pertanto, sarebbe utile condurre revisioni su questi due argomenti per individuare potenzialmente applicazioni innovative dell'AI nella ricerca di parametri dosimetrici predittivi in tali trattamenti, sempre più diffusi nella pratica clinica.

Le applicazioni dell'AI nella predizione della tossicità e degli outcome dei trattamenti radioterapici (RT) rappresentano un'area della medicina in rapida evoluzione [51,52,232,233].

I radioncologi possono esitare ad adottare modelli di AI che operano come “scatole nere”, poiché questa mancanza di trasparenza può minare la fiducia nelle decisioni guidate dall'AI. Per costruire la fiducia degli oncologi radioterapisti, è essenziale promuovere la trasparenza spiegando il funzionamento dei modelli di AI, attraverso strumenti di analisi dell'importanza delle caratteristiche e strumenti di visualizzazione. Inoltre, chiarire che l'AI rappresenta uno strumento di supporto, con le decisioni finali che rimangono sempre in capo al medico, rafforza il loro ruolo nella cura del paziente. Consentire agli oncologi di correggere i potenziali errori dell'AI non solo aumenta la sicurezza del paziente, ma contribuisce anche al miglioramento del modello stesso, perfezionandone l'accuratezza nel tempo. Condividere casi clinici che mostrano l'impatto positivo dell'AI e coinvolgere gli oncologi radioterapisti nel processo di sviluppo favorisce ulteriormente la comprensione, mentre fornire una formazione mirata consente ai professionisti di integrare con fiducia l'AI nei propri flussi di lavoro [234,235].

Le tendenze future nelle tecnologie mediche avanzate si concentrano sui large language models (LLMs) e sui digital twins, che hanno un potenziale trasformativo per l'assistenza sanitaria. I LLMs possono migliorare la diagnostica, la personalizzazione del trattamento e l'educazione del paziente, mentre i digital twins—modelli virtuali dei pazienti—potrebbero consentire il monitoraggio in tempo reale, analisi predittive e interventi personalizzati, promuovendo ulteriormente la medicina di precisione [236–238].

In futuro, queste applicazioni potrebbero avere un impatto significativo in diversi modi. L'AI ha la capacità di analizzare grandi quantità di dati clinici e di immagini mediche per identificare pattern e predire come i pazienti risponderanno a trattamenti specifici. Questa analisi potrebbe permettere ai medici di adattare i piani alle caratteristiche individuali di ciascun paziente, migliorando così l'efficacia del trattamento e riducendo la tossicità. L'AI può aiutare a ottimizzare le dosi di RT, bilanciando l'efficacia terapeutica con il rischio di tossicità. Questo può portare a un miglior controllo tumorale e a una riduzione degli effetti collaterali [239,240].

I sistemi di AI possono essere impiegati per monitorare i pazienti in tempo reale durante l'erogazione della RT, facilitando la rilevazione di cambiamenti nella risposta al trattamento e permettendo aggiustamenti tempestivi al piano terapeutico [14].

Nella predizione in RT, è essenziale bilanciare la complessità del modello e le prestazioni in tempo reale. Sebbene modelli complessi come le reti neurali profonde offrano maggiore accuratezza, essi richiedono più risorse computazionali e tempi di elaborazione più lunghi, che possono ritardare le decisioni cliniche. Al contrario, modelli più semplici, come la regressione logistica, forniscono risultati più rapidi con un'accuratezza adeguata per applicazioni specifiche [221].

La scelta del modello giusto dipende dal contesto clinico. Per situazioni che richiedono un feedback rapido, spesso si preferiscono modelli più semplici, mentre modelli complessi possono essere necessari per pattern di dati più intricati. In definitiva, un'AI efficace in RT deve garantire sia accuratezza che efficienza computazionale, consentendo ai clinici di prendere decisioni tempestive senza compromettere il potere predittivo [241].

Tuttavia, l'implementazione di queste tecnologie richiede una collaborazione interdisciplinare tra oncologi, radiologi, ingegneri informatici e bioinformatici. Inoltre, è cruciale affrontare le sfide etiche e legali associate all'AI in medicina, come la protezione dei dati dei pazienti e la trasparenza degli algoritmi [242,243]. Una comprensione precisa dei parametri dosimetrici e delle loro correlazioni con la tossicità è essenziale per ottimizzare i piani di RT. Questa revisione sottolinea l'importanza di parametri come il DVH, il Dmax e il Dmean, che sono fondamentali per predire la tossicità e personalizzare i trattamenti nei pazienti con PCa. Un miglioramento nella predizione della tossicità aumenta l'efficacia del trattamento e riduce gli effetti collaterali, con benefici sulla qualità di vita dei pazienti.

Le tecnologie emergenti, in particolare AI e ML, sono destinate a rivoluzionare la predizione della tossicità, analizzando ampie quantità di dati dosimetrici e clinici per identificare pattern complessi. L'integrazione di tecniche avanzate come IGRT e IMRT con l'AI offre un percorso promettente verso una RT più personalizzata ed efficace.

L'assenza di dataset pubblici negli studi attuali evidenzia un bisogno significativo di dataset standardizzati e su larga scala nel campo. La standardizzazione tra dataset, includendo protocolli comuni per la raccolta dei dati e uniformità nelle annotazioni cliniche, migliorerebbe la generalizzabilità e la riproducibilità dei risultati della ricerca, rendendo più semplice trarre conclusioni affidabili tra diversi studi. Ciò permetterebbe anche ai ricercatori di testare e validare i modelli su popolazioni di pazienti eterogenee, fondamentale per garantire la robustezza dei modelli, specialmente nella pianificazione personalizzata della RT, dove le differenze individuali influenzano notevolmente gli outcome terapeutici.

Dataset standardizzati su larga scala facilitano anche lo sviluppo di modelli di AI più accurati e meno soggetti a bias, riducendo l'overfitting e assicurando che i modelli non siano adattati a un singolo dataset, rendendoli quindi più adattabili a nuovi dati non visti. La disponibilità di tali dataset potrebbe inoltre accelerare la ricerca nel settore, poiché i ricercatori spenderebbero meno tempo nella raccolta e pulizia dei dati e più tempo nello sviluppo e nella validazione dei modelli.

Questo miglioramento potrebbe giovare notevolmente agli sforzi futuri di ricerca, promuovendo la collaborazione tra istituzioni grazie a una base dati comune. Inoltre, l'accesso aperto a dati standardizzati supporta trasparenza e fiducia, consentendo la revisione tra pari, elemento essenziale per avanzare la credibilità e l'utilità dell'AI in ambito clinico. La creazione di dataset standardizzati non solo migliorerebbe la qualità della ricerca, ma potrebbe anche accelerare la traduzione dei modelli basati su AI nella pratica clinica reale.

La ricerca futura dovrebbe colmare i gap nei dati ed esplorare applicazioni innovative dell'AI in varie modalità nel settore radioterapico, con l'obiettivo di affinare ulteriormente le strategie terapeutiche e ottimizzare gli outcome dei pazienti, affrontando al contempo le sfide etiche e tecniche.

## 2. OBIETTIVO DELLO STUDIO

Nonostante questi progressi, la tossicità GU rimane un effetto collaterale comune e clinicamente significativo della RT della prostata. I sintomi urinari acuti tra cui disuria, nicturia, urgenza e frequenza sono frequentemente riportati durante e immediatamente dopo il trattamento. Questi sintomi possono compromettere la qualità della vita dei pazienti e ridurre l'aderenza al trattamento. Inoltre, tossicità GU tardive come ematuria o stenosi uretrali possono manifestarsi mesi o addirittura anni dopo il trattamento, spesso con gravità e tempistica imprevedibili. La persistenza e la variabilità di questi effetti evidenziano l'urgente necessità di modelli predittivi più individualizzati e accurati [125,202,244–247].

La dosimetria convenzionale della vescica si è tradizionalmente basata su parametri dose–volume calcolati sull'intera vescica, come V40 o V65. Tuttavia, tali misure risultano limitate dall'elevata deformabilità inter- e intra-frazionale della vescica, che ne riduce l'interpretabilità biologica. Al contrario, la parete vescicale (BW) direttamente coinvolta nel danno tissutale indotto dalle radiazioni è emersa come una struttura anatomicamente e funzionalmente più rilevante per la modellizzazione della tossicità GU. Nonostante ciò, la sua integrazione nei modelli predittivi rimane ancora poco esplorata [248–251].

Negli ultimi anni, lo sviluppo di strumenti computazionali avanzati ha aperto nuove prospettive per l'analisi della distribuzione di dose e la previsione della tossicità correlata al trattamento. Descrittori spaziali come le mappe dose–superficie (DSMs) e i gradienti di dose spaziale (SDGs) consentono ora una rappresentazione più dettagliata della distribuzione di dose attraverso superfici anatomiche complesse e deformabili. Parallelamente, l'AI e i metodi di ML si sono affermati come strumenti potenti per modellizzare interazioni non lineari tra tipologie di dati eterogenee incluse variabili dosimetriche, cliniche e riportate dai pazienti. In questo studio, diversi algoritmi di ML, nello specifico SVM, gradient boosting (GBM) e k-nearest neighbors (kNN), sono impiegati per sviluppare modelli predittivi di tossicità GU acuta. Questi modelli vengono confrontati con approcci statistici tradizionali per valutarne il valore aggiunto nel perfezionare la stratificazione del rischio e supportare lo sviluppo di vincoli di dose personalizzati [14,252–259].

Il presente studio è stato concepito con l'obiettivo generale di migliorare la comprensione e la gestione della tossicità GU nei pazienti sottoposti a RT prostatica. In particolare, si propone di valutare il valore predittivo della dosimetria della BW attraverso un'analisi sistematica della sua associazione con tossicità urinarie acute di Grado 1 o superiore. Contestualmente, confronta le prestazioni dei parametri specifici della BW con quelle dei vincoli di dose tradizionali sull'intera vescica, al fine di determinare se metriche più focalizzate anatomicamente possano fornire una migliore accuratezza predittiva.

Affrontando questi obiettivi, lo studio aspira a perfezionare la modellizzazione degli OARs nella RT convenzionale del PCa. I risultati potrebbero supportare l'adozione di vincoli di dose basati sulla BW nella pratica clinica e dimostrare il valore aggiunto delle tecniche di modellizzazione guidate dai dati. In ultima analisi, tali progressi sono attesi per migliorare il comfort del paziente, ottimizzare l'aderenza al trattamento e preservare gli elevati standard terapeutici già raggiunti con la moderna RT prostatica.

## **3. MATERIALI E METODI**

### **3.1 Disegno dello studio e caratteristiche dei pazienti**

Questo studio retrospettivo è stato condotto su pazienti con diagnosi di PCa sottoposti a RT con intento curativo presso l'Unità di Radioterapia Oncologica della Villa Santa Teresa di Bagheria (Palermo), Italia, tra il 2021 e il 2024.

Per ciascun paziente sono stati raccolti in maniera sistematica dati clinici, dosimetrici e di follow-up. Le variabili cliniche comprendevano età alla diagnosi, data di diagnosi, livelli di PSA, Gleason score e stadiazione TNM (8<sup>a</sup> edizione) (cT, cN, cM). Quando disponibili, sono stati registrati la risonanza magnetica multiparametrica (mpMRI) pre-trattamento e il punteggio PIRADS (Prostate Imaging Reporting and Data System). Le informazioni relative al trattamento includevano la tecnica di RT (IMRT o VMAT), le date di inizio e fine, le dosi di radiazione erogate a ciascun bersaglio anatomico (prostata, vescicole seminali, linfonodi pelvici) e l'indicazione se fosse stata effettuata una copertura totale o parziale delle vescicole seminali. È stato inoltre annotato l'impiego della ADT, distinguendo tra somministrazione neoadiuvante e/o concomitante.

I dati di follow-up comprendevano il tempo alla risposta completa, la data dell'ultima valutazione clinica e le informazioni su recidive locali, linfonodali o a distanza (ad esempio metastasi ossee), insieme alle metodiche diagnostiche utilizzate (ad esempio cinetica del PSA, MRI, PET). Sono stati documentati i profili di tossicità acuta e tardiva, con particolare attenzione agli eventi avversi GU e GI quali disuria, nicturia, stranguria, pollachiuria, proctite, tenesmo, sanguinamento rettale e anemia. Le scansioni TC di pianificazione del trattamento sono state acquisite secondo protocolli standardizzati di riempimento vescicale e svuotamento rettale. Gli organi a rischio, inclusa l'intera vescica e la BW, sono stati contornati sulle immagini assiali. La BW è stata definita come un margine interno di 3 mm rispetto alla superficie esterna della vescica, escludendo i volumi sovrapposti con prostata o retto. Tutti i contorni sono stati revisionati da un radio-oncologo senior per garantirne la consistenza.

### **3.2 Dati dosimetrici**

I parametri dei DVH sono stati estratti sia per l'intera vescica che per la BW. Per ciascuna struttura sono state registrate le seguenti variabili dosimetriche: dose massima (Dmax); volume che riceve almeno 65 Gy e 51 Gy (V65Gy, V51Gy); e metriche di dose puntuali, come la dose erogata al tessuto più esposto in volumi di 0,035 cc, 0,2 cc, 1 cc, 2 cc e 3 cc (D0.035cc–D3cc). Ulteriori parametri tra cui la dose quasi-minima (D98%), la dose quasi-massima (D2%) e la dose mediana (D50%) sono

stati calcolati quando applicabile. Tutti i piani di trattamento hanno rispettato gli obiettivi istituzionali di dose per la copertura del volume bersaglio, compresi  $V95\% > 95\%$  e  $V107\% < 5\%$  per prostata e vescicole seminali.

### **3.3 Analisi statistica**

È stato istituito un database dedicato per integrare i dati clinici, dosimetrici e di tossicità. Le tossicità GU acute, tra cui nicturia, disuria, stranguria, pollachiuria e anuria, sono state registrate prospetticamente secondo la classificazione CTCAE v5.0. Per l'analisi statistica, sono state considerate soltanto le tossicità con un'incidenza superiore al 20%, e tutti gli eventi sono stati classificati come avversi indipendentemente dal grado.

Sono state condotte analisi univariate per valutare il valore predittivo di ciascun parametro clinico e dosimetrico. La scelta del test statistico (t-test o Wilcoxon–Mann–Whitney) è stata basata sulla distribuzione dei dati, determinata mediante il test di Shapiro–Wilk [260]. I parametri che hanno dimostrato significatività statistica sono stati successivamente inclusi in modelli multivariati di regressione logistica per valutarne l'associazione indipendente con la tossicità acuta.

Le prestazioni dei modelli sono state valutate calcolando l'AUC, con intervalli di confidenza al 95% derivati tramite bootstrap resampling (2.000 iterazioni) [261]. La soglia di cut-off ottimale per la predizione della tossicità è stata identificata massimizzando l'Indice di Youden [262], e sono stati riportati i valori associati di sensibilità e specificità. Sulla base di questi risultati, è stato proposto un vincolo dosimetrico come il livello di dose al di sotto del quale il rischio predetto di tossicità risultava inferiore a quello osservato nella coorte clinica. È stato inoltre sviluppato un nomogramma dinamico a supporto della stima individualizzata del rischio.

Tutte le analisi statistiche sono state condotte utilizzando il software R (versione 3.6.1, Vienna, Austria) e i pacchetti pertinenti [263].

### **3.4 Analisi Machine Learning**

Per approfondire se le tossicità GU potessero essere meglio predette tramite approcci non lineari e multivariati, è stata eseguita un'analisi di ML.

Sono stati implementati tre algoritmi di ML supervisionati:

- Support Vector Machines (SVM)
- Gradient Boosting Machines (GBM)
- k-Nearest Neighbors (kNN)

Le SVM sono algoritmi che cercano di separare due gruppi di dati, ad esempio pazienti malati e sani, trovando una linea o superficie che li divida nel modo più netto possibile. Quando i dati non sono facilmente separabili, le SVM possono trasformarli in uno spazio più complesso grazie a funzioni chiamate kernel, permettendo di individuare pattern non lineari.

Le GBM sono modelli che combinano tanti piccoli alberi decisionali, ciascuno dei quali cerca di correggere gli errori del precedente. Questo approccio sequenziale consente di ottenere previsioni molto accurate, anche in presenza di dati clinici complessi. Versioni moderne come XGBoost o LightGBM sono spesso utilizzate in ambito biomedico per la loro efficienza e precisione.

Il modello kNN è molto semplice: per classificare un nuovo paziente, il sistema analizza i pazienti più simili nel database, detti "vicini", e assegna la stessa classe (ad esempio, malato o sano) in base alla maggioranza. Non richiede una fase di addestramento vera e propria, ma può essere influenzato dalla qualità e dalla quantità dei dati disponibili. Inoltre, è sensibile alla presenza di rumore e alla struttura del dataset, soprattutto quando il numero di variabili è elevato

I modelli sono stati addestrati utilizzando variabili cliniche e caratteristiche dosimetriche estratte sia dall'intera vescica che dalla BW. Le variabili in input includevano l'intero set di parametri basati su dose-punto e volume precedentemente descritti. Le prestazioni dei modelli sono state confrontate con quelle dei modelli tradizionali di regressione logistica a variabile singola, utilizzando l'AUC come principale metrica di performance.

L'ottimizzazione degli iperparametri è stata condotta mediante validazione incrociata a 5 fold sul training set (70% dei dati), mentre la valutazione finale dei modelli è stata eseguita su un test set di validazione separato (30%). L'obiettivo era valutare se i metodi di ML offrissero un potere predittivo superiore per la tossicità GU, potenzialmente consentendo raccomandazioni più individualizzate e accurate sui vincoli di dose.

### **3.5 Valutazione delle performance dei modelli**

La valutazione della performance dei modelli predittivi rappresenta un passaggio fondamentale per verificarne l'affidabilità e la reale applicabilità clinica. In questo studio, le metriche considerate sono state selezionate in base alla letteratura internazionale e alle raccomandazioni più diffuse nell'ambito della ricerca clinica e computazionale.

#### **3.5.1 Sensibilità e Specificità**

La sensibilità misura la proporzione di pazienti con tossicità effettivamente identificati dal modello (true positives). È un indicatore importante perché in ambito clinico è preferibile evitare che un paziente a rischio venga classificato erroneamente come a basso rischio.

$$\text{Sensibilità} = \frac{TP}{TP + FN}$$

dove TP sono i veri positivi e FN i falsi negativi.

La specificità, al contrario, indica la proporzione di pazienti senza tossicità che vengono correttamente classificati (true negatives). Valori elevati di specificità riducono il rischio di trattamenti troppo conservativi o di vincoli dosimetrici eccessivamente restrittivi che potrebbero compromettere la copertura del target tumorale. La specificità indica la capacità di riconoscere correttamente i soggetti negativi:

$$\text{Specificità} = \frac{TN}{TN + FP}$$

Infine si ha l'accuratezza che rappresenta la proporzione complessiva di classificazioni corrette:

$$\text{Accuratezza} = \frac{TP + TN}{TP + TN + FP + FN}$$

Per entrambe le metriche è stata definita la soglia ottimale di classificazione mediante il Youden Index (J) che rappresenta il punto in cui si massimizza contemporaneamente la capacità del modello di individuare correttamente i pazienti con tossicità e quelli senza tossicità.

$$J = \text{sensibilità} + \text{specificità} - 1$$

### 3.5.2 Area sotto la curva ROC (AUC)

Il principale indicatore utilizzato è stato l'area sotto la curva ROC (Receiver Operating Characteristic, AUC). La curva ROC rappresenta la relazione tra sensibilità (true positive rate) e 1-specificità (false positive rate) al variare della soglia di classificazione. L'AUC misura quindi la capacità complessiva del modello di distinguere tra pazienti che svilupperanno tossicità e pazienti che non la svilupperanno.

- Un valore di AUC = 0.5 indica un modello privo di potere discriminante (equivalente al caso casuale).
- Un valore di AUC > 0.7 è generalmente considerato accettabile.
- Valori > 0.8 sono considerati buoni, mentre valori prossimi a 1.0 riflettono un'eccellente capacità predittiva

Nel presente lavoro gli intervalli di confidenza al 95% (IC95%) sono stati calcolati mediante procedura di bootstrap con 2.000 iterazioni, al fine di stimare la stabilità delle stime e ridurre la dipendenza dal campione analizzato.

### 3.5.3 Metriche dosimetriche derivate

Nel caso dei modelli di regressione logistica, la probabilità stimata di tossicità in funzione di parametri dosimetrici (es. V51Gy, V65Gy, D3cc) è stata utilizzata per generare curve ROC e definire soglie di dose (dose constraints). Tali vincoli dosimetrici derivati rappresentano un valore pratico: al di sotto di tali soglie il rischio predetto di tossicità è inferiore a quello osservato nella coorte clinica, rendendo questi parametri potenzialmente utili per guidare la pianificazione radioterapica.

### 3.5.4 Valutazione dei modelli di Machine Learning

Per i modelli di ML (SVM, GBM, kNN) la performance è stata stimata tramite approccio train-test split:

- Training set (70%): utilizzato per addestrare i modelli e condurre l'ottimizzazione degli iperparametri mediante validazione incrociata a 5 folds.
- Test set (30%): utilizzato esclusivamente per la valutazione finale, in modo da fornire una misura indipendente delle prestazioni del modello e ridurre il rischio di overfitting.

Oltre ad AUC, sensibilità e specificità, è stata riportata anche l'accuratezza globale (overall accuracy), intesa come proporzione complessiva di classificazioni corrette (pazienti con o senza tossicità). Tuttavia, in presenza di outcome sbilanciati (bassa incidenza di eventi), l'accuratezza da sola non è considerata sufficiente, motivo per cui l'attenzione è stata posta principalmente su AUC, sensibilità e specificità.

### 3.5.5 Confronto tra modelli

I risultati dei modelli statistici (regressione logistica) e dei modelli di ML sono stati confrontati in termini di AUC, sensibilità e specificità. Questo approccio comparativo ha permesso di valutare non solo l'accuratezza predittiva, ma anche la potenziale applicabilità clinica dei diversi algoritmi. In particolare, è stata indagata la capacità dei modelli ML di cogliere interazioni non lineari tra variabili dosimetriche e cliniche, rispetto ai modelli statistici tradizionali che si basano su ipotesi di linearità e indipendenza.

## 4. RISULTATI

### 4.1 Profili di tossicità

Tra i 177 pazienti analizzati, le tossicità GU acute più frequenti (incidenza >20%) sono state la disuria (27,7%), la pollachiuria (22,5%) e la nicturia (23,7%). Altri eventi si sono verificati in meno del 10% dei casi e sono stati pertanto esclusi dalle analisi successive. Sono state osservate associazioni statisticamente significative per disuria e pollachiuria, mentre la nicturia non ha mostrato correlazioni con alcun parametro dosimetrico.

Utilizzando una soglia di incidenza del 20%, sono state analizzate le seguenti tossicità acute:

- Disuria ( $\geq$  Grado 1): osservata in 49/177 pazienti (27,7%). Sono state riscontrate correlazioni statisticamente significative con BW V51Gy ( $p = 0,018$ ) e V65Gy ( $p = 0,032$ ).
- Pollachiuria ( $\geq$  Grado 1): riportata in 40/177 pazienti (22,5%), significativamente associata con bladder V65Gy ( $p = 0,030$ ) e BW V65Gy ( $p = 0,040$ ).
- Nicturia ( $\geq$  Grado 1): osservata in 42/177 pazienti (23,7%), ma senza correlazioni significative con alcun parametro dosimetrico.

Altre tossicità si sono verificate in meno del 10% dei casi e sono state escluse dalle analisi ulteriori.

Per gli eventi di Grado  $\geq 2$ :

- Disuria: 19/177 pazienti (10,7%), con bladder D3cc che ha mostrato una significatività al limite ( $p = 0,051$ ).
- Pollachiuria: 24/177 pazienti (10,9%), senza che alcun parametro dosimetrico raggiungesse la significatività.

### 4.2 Disuria G1

I parametri significativi sono riportati nella Tabella 3.

Parameters	P Value
Bladder Wall_V51Gy	0.02
Bladder Wall_V65Gy	0.03
V_V51Gy	0.05
V_V65Gy	0.08
Bladder Wall_D0.2 cc	0.12
Bladder Wall_Dmax	0.13
Bladder Wall_D3cc	0.14

Bladder Wall_D 0.035cc	0.14
V_D 0.035 cc	0.15
V_D2cc	0.15
V_D 0.2 cc	0.15
V_D3cc	0.16
Bladder Wall_D2 cc	0.16
V_Dmax	0.16
V_D1cc	0.19
Bladder Wall_D1cc	0.19
Age	0.47

Table 3 - Features significative all'analisi univariata per disuria di grado  $\geq 1$ .

La correlazione tra le due variabili più significative è risultata elevata ( $R = 0,73$ ). La V51Gy della BW è stato selezionato per costruire il modello iniziale di regressione logistica, sulla base del quale è stata calcolata la probabilità P che il paziente sviluppi disuria di Grado 1 o superiore, in funzione del V51Gy della BW (X):

$$P = \frac{e^{a+bX}}{1 + e^{a+bX}}$$

dove  $a = -0,106 \pm 0,466$  e  $b = -0,025 \pm 0,010$ .

La Figura 4 riporta la curva ROC del modello.

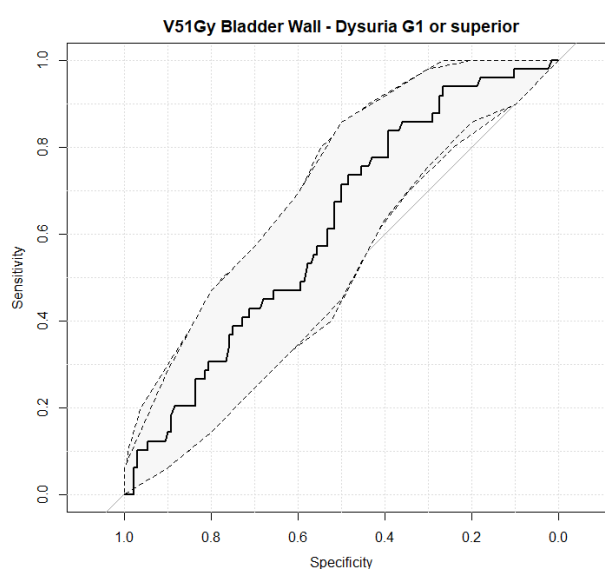


Figure 4 - Curva ROC Disuria Grado  $\geq 1$ .

I modelli di regressione logistica hanno indicato che la BW V51Gy era la variabile più predittiva. Il modello risultante ha raggiunto un'AUC pari a 0,61 (IC 95%: 0,53–0,70), con sensibilità dell'84% e specificità del 39%. Una soglia di V51Gy < 5 cc è stata associata a una probabilità del 24% di sviluppare disuria di Grado ≥1.

### 4.3 Disuria G2

I parametri significativi sono riportati nella Tabella 4.

Parameters	P Value
Bladder Wall_D3cc	0.05
Bladder _D3cc	0.06
Bladder _D2cc	0.07
Bladder _D1cc	0.07
Bladder Wal_D0.2 cc	0.08
Bladder _D 0.2 cc	0.08
Bladder _D 0.035 cc	0.09
Age	0.09
Bladder Wall_D2 cc	0.09
Bladder Wall_D1cc	0.11
Bladder Wall_Dmax	0.11
Bladder Wall_D 0.035cc	0.11
Bladder_Dmax	0.13
Bladder_V65Gy	0.17
Bladder_V51Gy	0.39
Bladder Wall_V65Gy	0.50
Bladder Wall_V51Gy	0.77

Tabella 4 - Features significative all'analisi univariata per disuria di grado ≥ 2.

Il D3cc della BW è stato selezionato per costruire il modello iniziale di regressione logistica, sulla base del quale è stata calcolata la probabilità P che il paziente sviluppi disuria di Grado 2 o superiore, in funzione del D3cc della BW (X):

$$P = \frac{e^{a+bX}}{1 + e^{a+bX}}$$

dove a = -2,061 ± 0,495 e b = -0,001 ± 0,006.

La disuria di Grado  $\geq 2$  si è verificata in 19 pazienti (10,7%). Il parametro più rilevante è risultato il BW D3cc, con una significatività al limite ( $p = 0,051$ ). La regressione logistica basata su D3cc ha raggiunto un'AUC di 0,63 (IC 95%: 0,49–0,77), con sensibilità del 53% e specificità dell'81%. Un vincolo di D3cc  $< 60$  Gy è stato associato a una probabilità del 10% di sviluppare disuria di Grado  $\geq 2$ . La Figura 5 riporta la curva ROC del modello.

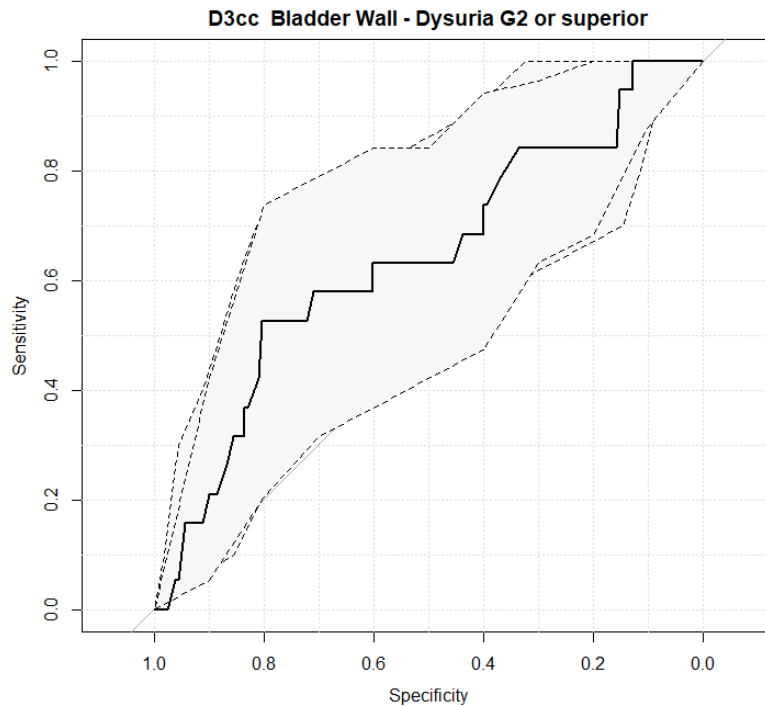


Figura 5 – Curva ROC Disuria Grado  $\geq 2$

#### 4.4 Pollachuria G1

I parametri significative sono riportati in Tabella 5.

Parameters	P Value
Bladder Wall_V65Gy	0.03
Bladder_V65Gy	0.04
Bladder_V51Gy	0.16
Bladder Wall_V51Gy	0.19
Bladder Wall_D3cc	0.54
Bladder_D3cc	0.61
Bladder Wall_D1cc	0.64

Bladder_D1cc	0.66
Bladder Wall_D2 cc	0.67
Età_alla_diagnosi	0.67
Bladder_D2cc	0.68
Bladder Wall_D 0.035cc	0.71
Bladder Wall_D0.2 cc	0.74
Bladder_D 0.035 cc	0.79
Bladder_D 0.2 cc	0.82
Bladder Wall_Dmax	0.91
Bladder_Dmax	0.93

Tabella 5 - Features significative all'analisi univariata per pollachiuria di grado  $\geq 1$ .

La correlazione tra le due variabili significative è risultata pari a  $R = 0,82$ . La V65Gy della BW è stato selezionato per costruire il modello iniziale di regressione logistica, sulla base del quale è stata calcolata la probabilità  $P$  che il paziente sviluppi pollachiuria di Grado 1 o superiore, in funzione del V65Gy della BW ( $X$ ):

$$P = \frac{e^{a+bX}}{1 + e^{a+bX}}$$

dove  $a = -0,535 \pm 0,380$  e  $b = -0,023 \pm 0,012$ .

La Figura 6 riporta la curva ROC del modello.

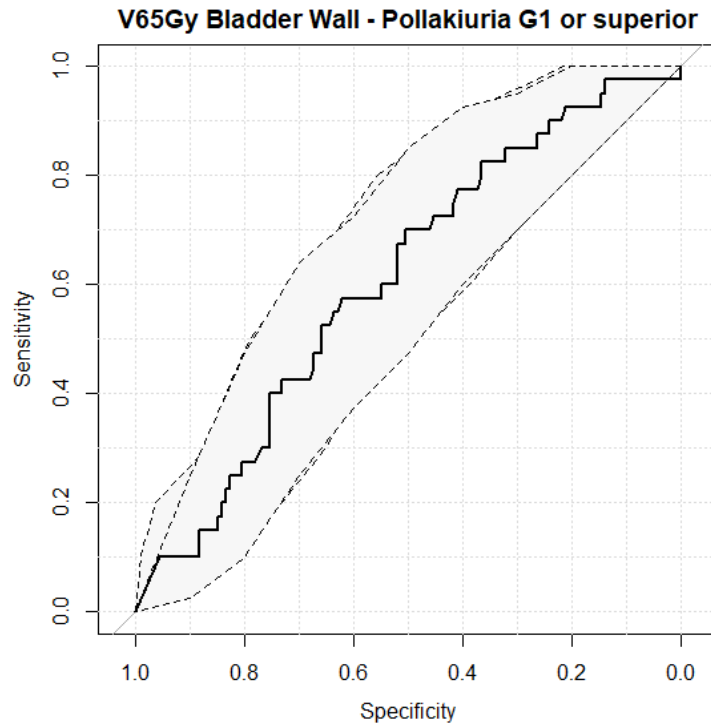


Figura 6. Curva ROC del modello.

La pollachiuria di Grado  $\geq 1$  è stata riportata in 40 pazienti (22,5%). Sono state osservate associazioni significative con BW V65Gy ( $p = 0,030$ ) e con V65Gy dell'intera vescica ( $p = 0,040$ ). La regressione logistica basata sul BW V65Gy ha raggiunto un'AUC di 0,60 (IC 95%: 0,51–0,70), con sensibilità del 70% e specificità del 51%. È stato ricavato un vincolo di V65Gy  $< 3$  cc.

#### 4.5 Pollachiuria G2

Non sono state riportate variabili significative per la pollachiuria di Grado 2. Tabella 6 riporta un riepilogo dei vincoli di dose ottenuti.

Tossicità	Constraint
Dysuria [G1]	V51Gy [Bladder Wall] $< 5$ cc
Dysuria [G2]	D3cc [Bladder Wall] $< 60$ Gy
Pollachiuria [G1]	V65 Gy [Bladder Wall] $< 3$ cc

Tabella 6. Constraints di dose.

## 4.6 Potenzialità del Machine Learning

Modelli esplorativi di ML sono stati applicati alla predizione della disuria di Grado 1. Rispetto alla regressione logistica (AUC = 0,60), gli algoritmi di ML hanno ottenuto prestazioni superiori: SVM (AUC = 0,78), kNN (AUC = 0,70) e GBM (AUC = 0,86). Il GBM ha raggiunto la massima accuratezza (80,8%) e specificità (96,9%), sebbene manchi ancora una validazione esterna e la spiegabilità del modello resti limitata. Le performance dei modelli di *ML* per la predizione della disuria di Grado 1 sono riportate di seguito in Tabella 7.

<b>Model</b>	<b>AUC</b>	<b>Accuracy</b>	<b>Sensitivity</b>	<b>Specificity</b>
Logistic Regression	0.60	72.3%	39%	84%
SVM	0.88	73.4%	4%	100%
KNN	0.70	72.9%	8.2%	97.7%
GBM	0.90	82.5%	46.9%	96.1%

Tabella 7. Performance dei modelli di ML per la predizione della disuria di Grado 1.

Un confronto delle curve ROC è riportato nella Figura 7.

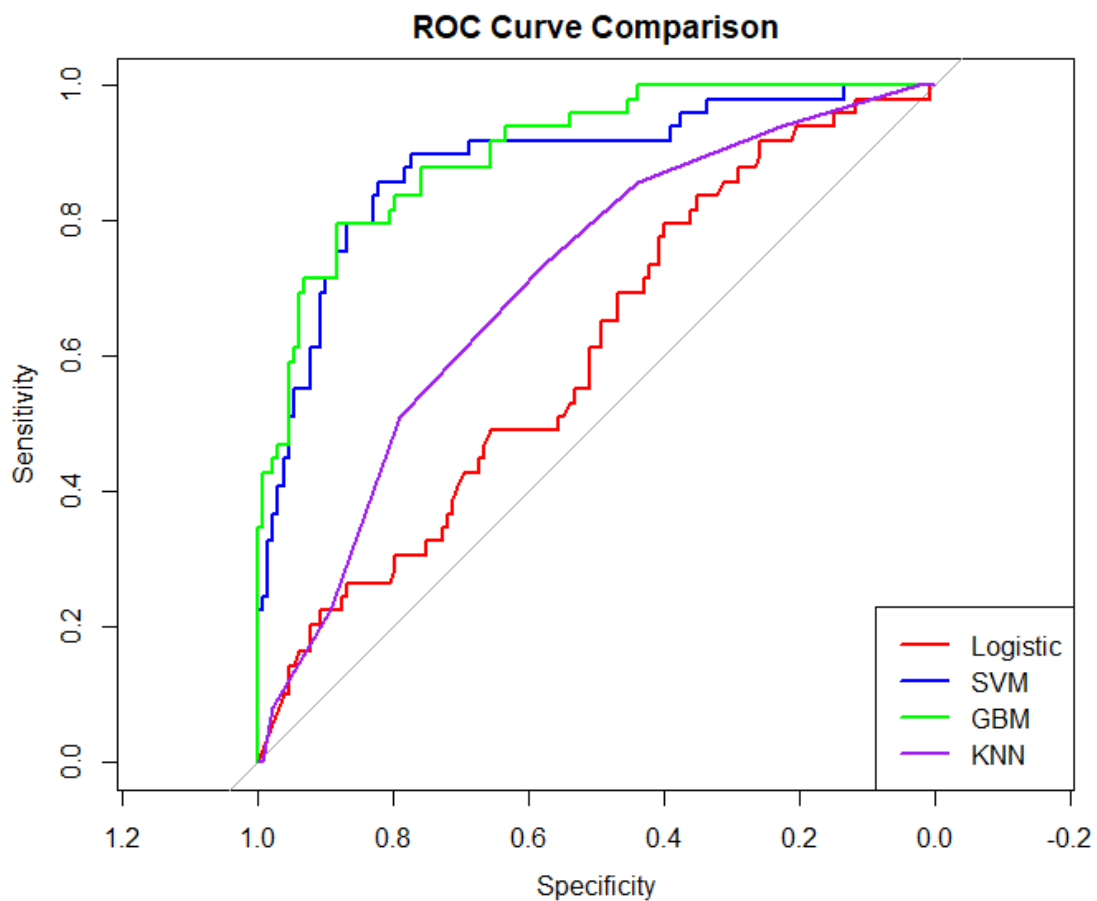


Figura 7. Confronto delle curve ROC.

Le performance dei modelli di *ML* per la predizione della pollachiuria di Grado 1 sono riportate di seguito in Tabella 8.

<b>Model</b>	<b>AUC</b>	<b>Accuracy</b>	<b>Sensitivity</b>	<b>Specificity</b>
Logistic Regression	0.61	72.3%	39%	84%
SVM	0.89	72.3%	39%	84%
KNN	0.82	81.9%	35%	95.6%
GBM	0.97	87%	47.6%	98.5%

Tabella 8. Performance dei modelli di ML per la predizione della pollachiuria di Grado 1.

## 5. DISCUSSIONE

I risultati di questo studio forniscono importanti indicazioni sul ruolo della dosimetria della BW nella predizione della tossicità GU acuta dopo RT prostatica. Mentre i parametri dose-volume basati sulla vescica intera hanno mostrato una correlazione limitata con gli esiti clinici, le metriche specifiche della BW sono risultate significativamente associate all'insorgenza di sintomi urinari di basso grado. Questo suggerisce che la BW possa rappresentare una struttura surrogata più appropriata per la modellizzazione della tossicità.

Dal punto di vista clinico, l'identificazione di vincoli di dose per la BW ( $V51Gy < 5$  cc per la disuria e  $V65Gy < 3$  cc per la pollachiuria) fornisce un quadro pratico per la pianificazione del trattamento. Queste soglie possono guidare strategie di ottimizzazione volte a ridurre il carico della tossicità acuta, migliorando così il comfort del paziente e l'aderenza al trattamento. È importante sottolineare che l'uso di vincoli basati sulla BW non entra in conflitto con gli obiettivi già esistenti per la vescica, ma piuttosto li integra, offrendo un supporto aggiuntivo al clinico.

Nonostante l'incidenza relativamente elevata di nicturia osservata nella nostra coorte, non sono stati identificati predittori dosimetrici significativi per questo sintomo. Tale risultato riflette probabilmente l'eziologia multifattoriale della nicturia, che può essere influenzata da fattori sistemici come disturbi del sonno, pattern di assunzione di liquidi, comorbidità e sintomi preesistenti del tratto urinario inferiore. Questa osservazione evidenzia un limite critico dell'analisi puramente dosimetrica e sottolinea la necessità di modelli integrati che incorporino anche gli esiti riportati dai pazienti.

L'applicazione esplorativa dei modelli di *ML* in questo studio evidenzia il potenziale dei metodi guidati dai dati nel migliorare la predizione della tossicità. Sebbene la componente di *ML* sia ancora in fase di sviluppo, la sua razionalità è chiara: gli approcci statistici convenzionali sono limitati da assunzioni di linearità e indipendenza, che possono non riuscire a cogliere le complesse interazioni non lineari osservate nei dataset clinici. Algoritmi come SVM, GBM e kNN, sono in grado di modellizzare tali relazioni multidimensionali e integrare dati ad alta dimensionalità per produrre valutazioni del rischio più personalizzate. I risultati preliminari suggeriscono che i modelli di *ML* possano superare la regressione logistica tradizionale in termini di accuratezza predittiva, in particolare quando si incorpora la dosimetria della BW.

Questi risultati si basano su lavori precedenti, come quello di Yahya et al., che hanno dimostrato l'utilità dei modelli statistici nella predizione della tossicità ma ne hanno anche evidenziato i limiti [146,251]. I nostri dati suggeriscono che il *ML* possa offrire un approccio più sfumato e individualizzato, specialmente nei contesti di frazionamento convenzionale e non solo di SBRT. L'enfasi sulla dosimetria della BW è inoltre in linea con le raccomandazioni emergenti, come quelle in fase di definizione da parte del Francophone Group of Urological Radiation Therapy, per una

modellizzazione degli organi a rischio più precisa dal punto di vista anatomico [264]. Tra i punti di forza principali di questo studio figurano l'omogeneità dei protocolli di trattamento, la raccolta dei dati rigorosa e sistematica, e l'analisi dosimetrica dettagliata sia della vescica intera che della BW. Tuttavia, occorre riconoscere alcune limitazioni. Il disegno retrospettivo introduce potenziali bias, inclusa la possibile sottostima delle tossicità di basso grado e il controllo incompleto di variabili confondenti. La dimensione del campione, sebbene sufficiente per un'analisi esplorativa, può limitare la potenza statistica nell'identificare interazioni sottili. Inoltre, l'assenza di validazione esterna limita la generalizzabilità dei nostri risultati, che dovranno essere confermati in coorti prospettiche più ampie e idealmente multicentriche.

## 6. CONCLUSIONI

La tossicità urinaria rimane una sfida clinica rilevante nella RT per PCa, sottolineando la necessità di approcci più accurati e individualizzati per la sua predizione e prevenzione. Questo studio evidenzia la rilevanza della dosimetria della BW nella RT convenzionale della prostata come surrogato più significativo dal punto di vista anatomico e biologico rispetto alle metriche basate sull'intera vescica, con specifiche soglie dose-volume fortemente associate a sintomi urinari precoci quali disuria e pollachiuria.

I nostri risultati supportano l'ipotesi che la distribuzione spaziale della dose all'interno della vescica, in particolare nelle sottostrutture come la BW, svolga un ruolo cruciale nella mediazione della tossicità GU acuta. Sebbene le analisi statistiche abbiano identificato diversi predittori significativi, l'integrazione di algoritmi di ML rappresenta un passo promettente verso una modellizzazione della tossicità più personalizzata. Questi metodi avanzati offrono la possibilità di individuare interazioni complesse e non lineari tra variabili dosimetriche, cliniche e anatomiche, potenzialmente migliorando la stratificazione del rischio e guidando una pianificazione terapeutica individualizzata.

Per garantire l'applicabilità clinica di questi risultati, le ricerche future dovranno concentrarsi sulla standardizzazione dei metodi di contornamento della BW, sulla validazione prospettica dei vincoli di dose proposti e sull'estensione delle analisi a coorti multicentriche. Gli sforzi collaborativi saranno fondamentali per confermare la generalizzabilità dei risultati in popolazioni e contesti clinici diversi. In ultima analisi, lo sviluppo e l'applicazione continua di AI e ML in questo ambito offrono grandi prospettive per avanzare verso una RT veramente personalizzata e di precisione bilanciando un controllo ottimale del tumore con una significativa riduzione delle tossicità correlate al trattamento.



## 7. BIBLIOGRAFIA

1. Bergengren O, Pekala KR, Matsoukas K, Fainberg J, Mungovan SF, Bratt O, et al. 2022 Update on Prostate Cancer Epidemiology and Risk Factors—A Systematic Review. *Eur Urol.* 2023;84:191–206. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2023.04.021>
2. Kania E, Janica M, Nesterowicz M, Modzelewski W, Cybulski M, Janica J. Advances and Challenges in Prostate Cancer Diagnosis: A Comprehensive Review. *Cancers. Multidisciplinary Digital Publishing Institute;* 2025;17:2137. <https://doi.org/10.3390/cancers17132137>
3. Zhang Y, Wang P, Jia Z, Zheng Z, Wang J, Liang H. Global burden and risk factors of male cancers from 1990 to 2021, with forecasts to 2040. *Sci Rep. Nature Publishing Group;* 2025;15:5123. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-88392-8>
4. Tadorelli M, Toffolutti F, Bidoli E, Dal Maso L, Del Zotto S, Clagnan E, et al. The use of PSA testing over more than 20 years: A population-based study in North-Eastern Italy. *Tumori.* 2023;109:406–12. <https://doi.org/10.1177/03008916221128343>
5. Culp MB, Soerjomataram I, Efstathiou JA, Bray F, Jemal A. Recent Global Patterns in Prostate Cancer Incidence and Mortality Rates. *Eur Urol.* 2020;77:38–52. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.08.005>
6. Vaccarella S, Li M, Bray F, Kvale R, Serraino D, Lorenzoni V, et al. Prostate cancer incidence and mortality in Europe and implications for screening activities: population based study. *BMJ. British Medical Journal Publishing Group;* 2024;386:e077738. <https://doi.org/10.1136/bmj-2023-077738>
7. Barry MJ. Natural history of clinically localized prostate cancer. *Semin Surg Oncol.* 1995;11:3–8. <https://doi.org/10.1002/ssu.2980110103>
8. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Metcalfe C, Davis M, Turner EL, et al. Fifteen-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2023;388:1547–58. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2214122>
9. Vakili S, Beheshti I, Barzegar Behrooz A, Łos MJ, Vitorino R, Ghavami S. Transforming Prostate Cancer Care: Innovations in Diagnosis, Treatment, and Future Directions. *International Journal of Molecular Sciences. Multidisciplinary Digital Publishing Institute;* 2025;26:5386. <https://doi.org/10.3390/ijms26115386>
10. Fischer-Valuck BW, Rao YJ, Michalski JM. Intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer. *Transl Androl Urol.* 2018;7:297–307. <https://doi.org/10.21037/tau.2017.12.16>
11. Arunasingh M, Mallick I, Prasath S, Arun B, Sarkar S, Shrimali RK, et al. Acute toxicity and its dosimetric correlates for high-risk prostate cancer treated with moderately hypofractionated radiotherapy. *Med Dosim.* 2017;42:18–23. <https://doi.org/10.1016/j.meddos.2016.10.002>
12. Ingrosso G, Miceli R, Ponti E, Lancia A, di Cristino D, de Pasquale F, et al. Interfraction prostate displacement during image-guided radiotherapy using intraprostatic fiducial markers and a cone-beam computed tomography system: A volumetric off-line analysis in relation to the variations of rectal and bladder volumes. *J Cancer Res Ther.* 2019;15:S69–75. [https://doi.org/10.4103/jcrt.JCRT\\_463\\_17](https://doi.org/10.4103/jcrt.JCRT_463_17)
13. di Franco F, Baudier T, Pialat PM, Munoz A, Martinon M, Pommier P, et al. Ultra-hypofractionated prostate cancer radiotherapy: Dosimetric impact of real-time intrafraction prostate motion and daily anatomical changes. *Physica Medica.* 2024;118:103207. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2024.103207>
14. Boldrini L, D’Aviero A, De Felice F, Desideri I, Grassi R, Greco C, et al. Artificial intelligence applied to image-guided radiation therapy (IGRT): a systematic review by the Young Group of the Italian Association of Radiotherapy and Clinical Oncology (yAIRO). *Radiol Med.* 2023; <https://doi.org/10.1007/s11547-023-01708-4>
15. Guckenberger M, Lawrenz I, Flentje M. Moderately hypofractionated radiotherapy for localized prostate cancer: long-term outcome using IMRT and volumetric IGRT. *Strahlenther Onkol.*

- 2014;190:48–53. <https://doi.org/10.1007/s00066-013-0443-x>
16. Luh JY, Albuquerque KV, Cheng C, Ermoian RP, Nabavizadeh N, Parsai H, et al. ACR-ASTRO Practice Parameter for Image-guided Radiation Therapy (IGRT). *Am J Clin Oncol*. 2020;43:459–68. <https://doi.org/10.1097/COC.0000000000000697>
17. Kimple RJ, Wallen EM, Pruthi R, Marks LB. A simple algorithm to assess patient suitability for Calypso-seed implantation for four-dimensional prostate localization. *J Appl Clin Med Phys*. 2009;11:252–62. <https://doi.org/10.1120/jacmp.v11i1.3107>
18. Lee J, Kim YJ, Goh Y, Yang E, Kim HU, Song SY, et al. Application of surface-guided radiation therapy in prostate cancer: comparative analysis of differences with skin marking-guided patient setup. *Radiat Oncol J*. 2023;41:172–7. <https://doi.org/10.3857/roj.2023.00521>
19. Votta C, Iacovone S, Turco G, Carrozzo V, Vagni M, Scalia A, et al. Evaluation of clinical parallel workflow in online adaptive MR-guided Radiotherapy: A detailed assessment of treatment session times. *Tech Innov Patient Support Radiat Oncol*. 2024;29:100239. <https://doi.org/10.1016/j.tipsro.2024.100239>
20. Yeoh EE, Botten RJ, Butters J, Di Matteo AC, Holloway RH, Fowler J. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate carcinoma: final results of phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;81:1271–8. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.07.1984>
21. Samuel E, Zaman S, Bakar MA, Fareed MM. Hypofractionated versus conventional fractionation external beam radiotherapy in intermediate and high risk localized prostate cancer. *Discov Oncol*. 2024;15:27. <https://doi.org/10.1007/s12672-024-00876-7>
22. Widmark A, Gunnlaugsson A, Beckman L, Thellenberg-Karlsson C, Hoyer M, Lagerlund M, et al. Ultra-hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the HYPO-RT-PC randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;394:385–95. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31131-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31131-6)
23. Nilsson E, Nilsson A, Jonsson J, Sandgren K, Grefve J, Axelsson J, et al. Ultra-hypofractionated radiotherapy with focal boost for high-risk localized prostate cancer (HYPO-RT-PC-boost): in silico evaluation with histological reference. *Acta Oncol*. 2025;64:1482–8. <https://doi.org/10.2340/1651-226X.2025.44211>
24. Tree AC, Hinder V, Chan A, Tolan S, Ostler P, van der Voet H, et al. Intensity-modulated moderately hypofractionated radiotherapy versus stereotactic body radiotherapy for prostate cancer (PACE-C): early toxicity results from a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2025;26:936–47. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(25\)00205-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(25)00205-0)
25. Bolla M, Collette L, Blank L, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff R-O, et al. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet*. 2002;360:103–6. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(02\)09408-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(02)09408-4)
26. D’Amico AV, Chen M-H, Renshaw AA, Loffredo M, Kantoff PW. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. *JAMA*. 2008;299:289–95. <https://doi.org/10.1001/jama.299.3.289>
27. Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, Krisch RE, Wolkov HB, Movsas B, et al. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma--long-term results of phase III RTOG 85-31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;61:1285–90. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2004.08.047>
28. Swanson GP, Hussey MA, Tangen CM, Chin J, Messing E, Canby-Hagino E, et al. Predominant treatment failure in postprostatectomy patients is local: analysis of patterns of treatment failure in SWOG 8794. *J Clin Oncol*. 2007;25:2225–9. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.09.6495>
29. Swanson GP, Thompson IM, Tangen C, Paradelo J, Canby-Hagino E, Crawford ED, et al. Update of SWOG 8794: Adjuvant Radiotherapy for pT3 Prostate Cancer Improves Metastasis Free Survival. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. Elsevier; 2008;72:S31.

<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2008.06.835>

30. Bolla M, Poppel H van, Tombal B, Vekemans K, Pozzo LD, Reijke TM de, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: long-term results of a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *The Lancet*. Elsevier; 2012;380:2018–27. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61253-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61253-7)
31. Lardas M, Liew M, van den Bergh RC, De Santis M, Bellmunt J, Van den Broeck T, et al. Quality of Life Outcomes after Primary Treatment for Clinically Localised Prostate Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol*. 2017;72:869–85. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.06.035>
32. Parker CC, Clarke NW, Cook AD, Kynaston HG, Petersen PM, Catton C, et al. Timing of radiotherapy after radical prostatectomy (RADICALS-RT): a randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2020;396:1413–21. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31553-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31553-1)
33. Vale CL, Fisher D, Kneebone A, Parker C, Pearse M, Richaud P, et al. Adjuvant or early salvage radiotherapy for the treatment of localised and locally advanced prostate cancer: a prospectively planned systematic review and meta-analysis of aggregate data. *Lancet*. 2020;396:1422–31. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31952-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31952-8)
34. Sargos P, Chabaud S, Latorzeff I, Magné N, Benyoucef A, Supiot S, et al. Adjuvant radiotherapy versus early salvage radiotherapy plus short-term androgen deprivation therapy in men with localised prostate cancer after radical prostatectomy (GETUG-AFU 17): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21:1341–52. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30454-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30454-X)
35. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol*. 1995;13:8–10. <https://doi.org/10.1200/JCO.1995.13.1.8>
36. Ost P, Bossi A, Decaestecker K, De Meerleer G, Giannarini G, Karnes RJ, et al. Metastasis-directed therapy of regional and distant recurrences after curative treatment of prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol*. 2015;67:852–63. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.09.004>
37. Palma DA, Olson R, Harrow S, Gaede S, Louie AV, Haasbeek C, et al. Stereotactic Ablative Radiotherapy for the Comprehensive Treatment of Oligometastatic Cancers: Long-Term Results of the SABR-COMET Phase II Randomized Trial. *J Clin Oncol*. 2020;38:2830–8. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.00818>
38. Phillips R, Shi WY, Deek M, Radwan N, Lim SJ, Antonarakis ES, et al. Outcomes of Observation vs Stereotactic Ablative Radiation for Oligometastatic Prostate Cancer: The ORIOLE Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2020;6:650–9. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.0147>
39. Ost P, Reynders D, Decaestecker K, Fonteyne V, Lumen N, De Bruycker A, et al. Surveillance or Metastasis-Directed Therapy for Oligometastatic Prostate Cancer Recurrence: A Prospective, Randomized, Multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol*. 2018;36:446–53. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.4853>
40. Knipper S, Beyer B, Mandel P, Tennstedt P, Tilki D, Steuber T, et al. Outcome of patients with newly diagnosed prostate cancer with low metastatic burden treated with radical prostatectomy: a comparison to STAMPEDE arm H. *World J Urol*. 2020;38:1459–64. <https://doi.org/10.1007/s00345-019-02950-0>
41. D’Aviero A, Re A, Catucci F, Piccari D, Votta C, Piro D, et al. Clinical Validation of a Deep-Learning Segmentation Software in Head and Neck: An Early Analysis in a Developing Radiation Oncology Center. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19:9057. <https://doi.org/10.3390/ijerph19159057>
42. Fionda B, Boldrini L, D’Aviero A, Lancellotta V, Gambacorta MA, Kovács G, et al. Artificial intelligence (AI) and interventional radiotherapy (brachytherapy): state of art and future perspectives. *J Contemp Brachytherapy*. 2020;12:497–500. <https://doi.org/10.5114/jcb.2020.100384>
43. Cusumano D, Lenkowicz J, Votta C, Boldrini L, Placidi L, Catucci F, et al. A deep learning approach to generate synthetic CT in low field MR-guided adaptive radiotherapy for abdominal and pelvic cases. *Radiother Oncol*. 2020;153:205–12. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.10.018>

44. Gambacorta MA, Valentini C, Dinapoli N, Boldrini L, Caria N, Barba MC, et al. Clinical validation of atlas-based auto-segmentation of pelvic volumes and normal tissue in rectal tumors using auto-segmentation computed system. *Acta Oncol.* 2013;52:1676–81. <https://doi.org/10.3109/0284186X.2012.754989>
45. Martinez-Marroquin E, Chau M, Turner M, Haxhimolla H, Paterson C. Use of artificial intelligence in discerning the need for prostate biopsy and readiness for clinical practice: a systematic review protocol. *Systematic Reviews [Internet]. BMC;* 2023 [cited 2023 Nov 29];12. <https://doi.org/10.1186/s13643-023-02282-6>
46. Tătaru OS, Vartolomei MD, Rassweiler JJ, Virgil O, Lucarelli G, Porphiglia F, et al. Artificial Intelligence and Machine Learning in Prostate Cancer Patient Management-Current Trends and Future Perspectives. *Diagnostics (Basel).* 2021;11:354. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11020354>
47. Lee G, Jeong CW. Unleashing the potential: Artificial intelligence in urology for enhanced diagnosis, treatment, and personalized care. *Investigative and Clinical Urology. Korean Urological Association;* 2023;64:307. <https://doi.org/10.4111/icu.20230191>
48. Nia NG, Kaplanoglu E, Nasab A. Evaluation of artificial intelligence techniques in disease diagnosis and prediction. *Discover Artificial Intelligence [Internet]. Nature Publishing Group;* 2023 [cited 2023 Nov 29];3. <https://doi.org/10.1007/s44163-023-00049-5>
49. Oren O, Gersh BJ, Bhatt DL. Artificial intelligence in medical imaging: switching from radiographic pathological data to clinically meaningful endpoints. *The Lancet Digital Health.* 2020;2:e486–8. [https://doi.org/10.1016/S2589-7500\(20\)30160-6](https://doi.org/10.1016/S2589-7500(20)30160-6)
50. Davenport T, Kalakota R. The potential for artificial intelligence in healthcare. *Future Healthcare Journal. Royal College of Physicians;* 2019;6:94. <https://doi.org/10.7861/futurehosp.6-2-94>
51. Corradini D, Brizi L, Gaudio C, Bianchi L, Marcelli E, Golfieri R, et al. Challenges in the Use of Artificial Intelligence for Prostate Cancer Diagnosis from Multiparametric Imaging Data. *Cancers (Basel).* 2021;13:3944. <https://doi.org/10.3390/cancers13163944>
52. Alowais SA, Alghamdi SS, Alsuhebany N, Alqahtani T, Alshaya AI, Almohareb SN, et al. Revolutionizing healthcare: the role of artificial intelligence in clinical practice. *BMC Medical Education.* 2023;23:689. <https://doi.org/10.1186/s12909-023-04698-z>
53. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev.* 2015;4:1. <https://doi.org/10.1186/2046-4053-4-1>
54. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews.* 2016;5:210. <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>
55. Dieren EBV, Zwart LGM, Bhawanie A, Wit E de, Ong F, Daal D, et al. Adaptive Radiotherapy Can Be Applied Routinely, Using an Artificial Intelligence Solution, to Treat Prostate Cancer Patients. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. Elsevier;* 2020;108:e274–5. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2020.07.658>
56. Byrne M, Archibald-Heeren B, Hu Y, Teh A, Beserminji R, Cai E, et al. Varian ethos online adaptive radiotherapy for prostate cancer: Early results of contouring accuracy, treatment plan quality, and treatment time. *J Appl Clin Med Phys.* 2022;23:e13479. <https://doi.org/10.1002/acm2.13479>
57. Sibolt P, Andersson LM, Calmels L, Sjöström D, Bjelkengren U, Geertsens P, et al. Clinical implementation of artificial intelligence-driven cone-beam computed tomography-guided online adaptive radiotherapy in the pelvic region. *Phys Imaging Radiat Oncol.* 2021;17:1–7. <https://doi.org/10.1016/j.phro.2020.12.004>
58. Künzel LA, Nachbar M, Hagemüller M, Gani C, Boeke S, Zips D, et al. First experience of autonomous, un-supervised treatment planning integrated in adaptive MR-guided radiotherapy and delivered to a patient with prostate cancer. *Radiother Oncol.* 2021;159:197–201. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2021.03.032>

59. Lee Y, Choi HJ, Kim H, Kim S, Kim MS, Cha H, et al. Feasibility of artificial intelligence-driven interfractional monitoring of organ changes by mega-voltage computed tomography in intensity-modulated radiotherapy of prostate cancer. *Radiat Oncol J.* 2023;41:186–98. <https://doi.org/10.3857/roj.2023.00444>
60. Preziosi F, Boschetti A, Catucci F, Votta C, Vellini L, Menna S, et al. AI-driven online adaptive radiotherapy in prostate cancer treatment: considerations on activity time and dosimetric benefits. *Radiat Oncol.* 2025;20:116. <https://doi.org/10.1186/s13014-025-02697-6>
61. Hobbis D, Vargas CE, Yu NY, Rwigema JC, Keole SR, Schild SE, et al. Building an Institutional-Consensus Artificial Intelligence Model for Prostate Bed Auto-Segmentation through Incremental Learning. *International Journal of Radiation Oncology\*Biography\*Physics.* 2022;114:e223. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2022.07.1172>
62. Suresh R, Niemelä J, Akram S, Valdman A, Olsson CE. A Comparative Study Between AI-Generated, Real-Life Clinical as Well as Reference Rectal Volumes Defined in Accordance With the Swedish National STRONG Guidelines in Prostate Cancer Radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology\*Biography\*Physics.* 2021;111:e138. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2021.07.579>
63. Doolan PJ, Charalambous S, Roussakis Y, Leczynski A, Peratikou M, Benjamin M, et al. A clinical evaluation of the performance of five commercial artificial intelligence contouring systems for radiotherapy. *Front Oncol.* 2023;13:1213068. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1213068>
64. Yeap PL, Wong YM, Ong ALK, Tuan JKL, Pang EPP, Park SY, et al. Predicting dice similarity coefficient of deformably registered contours using Siamese neural network. *Phys Med Biol.* 2023;68. <https://doi.org/10.1088/1361-6560/ace6f0>
65. van den Berg I, Savenije MHF, Teunissen FR, van de Pol SMG, Rasing MJA, van Melick HHE, et al. Deep learning for automated contouring of neurovascular structures on magnetic resonance imaging for prostate cancer patients. *Phys Imaging Radiat Oncol.* 2023;26:100453. <https://doi.org/10.1016/j.phro.2023.100453>
66. Radici L, Ferrario S, Borca VC, Cante D, Paolini M, Piva C, et al. Implementation of a Commercial Deep Learning-Based Auto Segmentation Software in Radiotherapy: Evaluation of Effectiveness and Impact on Workflow. *Life (Basel).* 2022;12:2088. <https://doi.org/10.3390/life12122088>
67. Cha E, Elguindi S, Onochie I, Gorovets D, Deasy JO, Zelefsky M, et al. Clinical implementation of deep learning contour autosegmentation for prostate radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2021;159:1–7. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2021.02.040>
68. Savenije MHF, Maspero M, Sikkes GG, van der Voort van Zyp JRN, T J Kotte AN, Bol GH, et al. Clinical implementation of MRI-based organs-at-risk auto-segmentation with convolutional networks for prostate radiotherapy. *Radiat Oncol.* 2020;15:104. <https://doi.org/10.1186/s13014-020-01528-0>
69. De Kerf G, Claessens M, Raouassi F, Mercier C, Stas D, Ost P, et al. A geometry and dose-volume based performance monitoring of artificial intelligence models in radiotherapy treatment planning for prostate cancer. *Phys Imaging Radiat Oncol.* 2023;28:100494. <https://doi.org/10.1016/j.phro.2023.100494>
70. Li X, Zhang J, Sheng Y, Chang Y, Yin F-F, Ge Y, et al. Automatic IMRT planning via static field fluence prediction (AIP-SFFP): a deep learning algorithm for real-time prostate treatment planning. *Phys Med Biol.* 2020;65:175014. <https://doi.org/10.1088/1361-6560/aba5eb>
71. Hrinivich WT, Lee J. Artificial intelligence-based radiotherapy machine parameter optimization using reinforcement learning. *Med Phys.* 2020;47:6140–50. <https://doi.org/10.1002/mp.14544>
72. Ambroa EM, Pérez-Alija J, Gallego P. Convolutional neural network and transfer learning for dose volume histogram prediction for prostate cancer radiotherapy. *Med Dosim.* 2021;46:335–41. <https://doi.org/10.1016/j.meddos.2021.03.005>
73. Yilmaz EC, Harmon SA, Belue MJ, Merriman KM, Phelps TE, Lin Y, et al. Evaluation of a Deep Learning-based Algorithm for Post-Radiotherapy Prostate Cancer Local Recurrence Detection

- Using Biparametric MRI. *Eur J Radiol.* 2023;168:111095. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2023.111095>
74. Spratt DE, Tang S, Sun Y, Huang H-C, Chen E, Mohamad O, et al. Artificial Intelligence Predictive Model for Hormone Therapy Use in Prostate Cancer. *Res Sq.* 2023;rs.3.rs-2790858. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-2790858/v1>
75. R D, Bo S, Am D, Jc F, D K, F Y, et al. Cone-beam CT delta-radiomics to predict genitourinary toxicities and international prostate symptom of prostate cancer patients: a pilot study. *Scientific reports [Internet]. Sci Rep;* 2022 [cited 2024 Jan 4];12. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-24435-8>
76. Marinkovic M, Popovic M, Stojanovic-Rundic S, Nikolic M, Cavic M, Gavrilovic D, et al. Comparison of Different Machine Learning Models in Prediction of Postirradiation Recurrence in Prostate Carcinoma Patients. *Biomed Res Int.* 2022;2022:7943609. <https://doi.org/10.1155/2022/7943609>
77. Wu S, Jiao Y, Zhang Y, Ren X, Li P, Yu Q, et al. Imaging-Based Individualized Response Prediction Of Carbon Ion Radiotherapy For Prostate Cancer Patients. *Cancer Manag Res.* 2019;11:9121–31. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S214020>
78. Matsuura T, Kawahara D, Saito A, Yamada K, Ozawa S, Nagata Y. A synthesized gamma distribution-based patient-specific VMAT QA using a generative adversarial network. *Med Phys.* 2023;50:2488–98. <https://doi.org/10.1002/mp.16210>
79. Claessens M, Vanreusel V, De Kerf G, Mollaert I, Löfman F, Gooding MJ, et al. Machine learning-based detection of aberrant deep learning segmentations of target and organs at risk for prostate radiotherapy using a secondary segmentation algorithm. *Phys Med Biol.* 2022;67. <https://doi.org/10.1088/1361-6560/ac6fad>
80. Gustafsson CJ, Swärd J, Adalbjörnsson SI, Jakobsson A, Olsson LE. Development and evaluation of a deep learning based artificial intelligence for automatic identification of gold fiducial markers in an MRI-only prostate radiotherapy workflow. *Phys Med Biol.* 2020;65:225011. <https://doi.org/10.1088/1361-6560/abb0f9>
81. Lin W-Y, Lin S-F, Yang S-C, Liou S-C, Nath R, Liu W. Real-time automatic fiducial marker tracking in low contrast cine-MV images. *Med Phys.* 2013;40:011715. <https://doi.org/10.1118/1.4771931>
82. Autret D, Guillerminet C, Roussel A, Cossec-Kerloc'h E, Dufreneix S. Comparison of four synthetic CT generators for brain and prostate MR-only workflow in radiotherapy. *Radiat Oncol.* 2023;18:146. <https://doi.org/10.1186/s13014-023-02336-y>
83. Baroudi H, Brock KK, Cao W, Chen X, Chung C, Court LE, et al. Automated Contouring and Planning in Radiation Therapy: What Is ‘Clinically Acceptable’? *Diagnostics. Multidisciplinary Digital Publishing Institute;* 2023;13:667. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13040667>
84. Comelli A, Dahiya N, Stefano A, Vernuccio F, Portoghese M, Cutaia G, et al. Deep Learning-Based Methods for Prostate Segmentation in Magnetic Resonance Imaging. *Appl Sci (Basel).* 2021;11:782. <https://doi.org/10.3390/app11020782>
85. Casà C, Piras A, D’Aviero A, Preziosi F, Mariani S, Cusumano D, et al. The impact of radiomics in diagnosis and staging of pancreatic cancer. *Ther Adv Gastrointest Endosc.* 2022;15:26317745221081596. <https://doi.org/10.1177/26317745221081596>
86. Cusumano D, Boldrini L, Yadav P, Casà C, Lee SL, Romano A, et al. Delta Radiomics Analysis for Local Control Prediction in Pancreatic Cancer Patients Treated Using Magnetic Resonance Guided Radiotherapy. *Diagnostics. Multidisciplinary Digital Publishing Institute;* 2021;11:72. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11010072>
87. Cusumano D, Boldrini L, Yadav P, Yu G, Musurunu B, Chiloiro G, et al. Delta radiomics for rectal cancer response prediction using low field magnetic resonance guided radiotherapy: an external validation. *Phys Med.* 2021;84:186–91. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2021.03.038>
88. Liberini V, Laudicella R, Balma M, Nicolotti DG, Buschiazzo A, Grimaldi S, et al. Radiomics and artificial intelligence in prostate cancer: new tools for molecular hybrid imaging and theragnostics. *Eur Radiol Exp.* 2022;6:27. <https://doi.org/10.1186/s41747-022-00282-0>

89. Krishnamurthy R, Mummudi N, Goda JS, Chopra S, Heijmen B, Swamidas J. Using Artificial Intelligence for Optimization of the Processes and Resource Utilization in Radiotherapy. *JCO Glob Oncol.* 2022;8:e2100393. <https://doi.org/10.1200/GO.21.00393>
90. Boldrini L, Cusumano D, Cellini F, Azario L, Mattiucci GC, Valentini V. Online adaptive magnetic resonance guided radiotherapy for pancreatic cancer: state of the art, pearls and pitfalls. *Radiat Oncol.* 2019;14:71. <https://doi.org/10.1186/s13014-019-1275-3>
91. L B, A D, F DF, I D, R G, C G, et al. Artificial intelligence applied to image-guided radiation therapy (IGRT): a systematic review by the Young Group of the Italian Association of Radiotherapy and Clinical Oncology (yAIRO). *La Radiologia medica [Internet]. Radiol Med;* 2023 [cited 2024 Jan 8]; <https://doi.org/10.1007/s11547-023-01708-4>
92. Siddique S, Chow JCL. Artificial intelligence in radiotherapy. *Rep Pract Oncol Radiother.* 2020;25:656–66. <https://doi.org/10.1016/j.rpor.2020.03.015>
93. Luk SMH, Ford EC, Phillips MH, Kalet AM. Improving the Quality of Care in Radiation Oncology using Artificial Intelligence. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2022;34:89–98. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2021.11.011>
94. Piras A, Venuti V, D'Aviero A, Cusumano D, Pergolizzi S, Daidone A, et al. Covid-19 and radiotherapy: a systematic review after 2 years of pandemic. *Clin Transl Imaging.* 2022;1–20. <https://doi.org/10.1007/s40336-022-00513-9>
95. Ahdoot M, Wilbur AR, Reese SE, Lebastchi AH, Mehralivand S, Gomella PT, et al. MRI-Targeted, Systematic, and Combined Biopsy for Prostate Cancer Diagnosis. *N Engl J Med.* 2020;382:917–28. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910038>
96. Teo MY, Rathkopf DE, Kantoff P. Treatment of Advanced Prostate Cancer. *Annu Rev Med.* 2019;70:479–99. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-051517-011947>
97. Ferrera G, D'Alessandro S, Cuccia F, Serretta V, Trapani G, Savoca G, et al. Post-operative hypofractionated radiotherapy for prostate cancer: a mono-institutional analysis of toxicity and clinical outcomes. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2022;148:89–95. <https://doi.org/10.1007/s00432-021-03816-y>
98. Cuccia F, Mortellaro G, Serretta V, Valenti V, Tripoli A, Gueci M, et al. Hypofractionated postoperative helical tomotherapy in prostate cancer: a mono-institutional report of toxicity and clinical outcomes. *Cancer Manag Res.* 2018;10:5053–60. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S182016>
99. Cuccia F, Mazzola R, Arcangeli S, Mortellaro G, Figlia V, Caminiti G, et al. Moderate hypofractionated helical tomotherapy for localized prostate cancer: preliminary report of an observational prospective study. *Tumori.* 2019;105:516–23. <https://doi.org/10.1177/0300891619867846>
100. Podder TK, Fredman ET, Ellis RJ. Advances in Radiotherapy for Prostate Cancer Treatment. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1096:31–47. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-99286-0\\_2](https://doi.org/10.1007/978-3-319-99286-0_2)
101. Wallis CJD, Saskin R, Choo R, Herschorn S, Kodama RT, Satkunasivam R, et al. Surgery Versus Radiotherapy for Clinically-localized Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol.* 2016;70:21–30. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.11.010>
102. Schick U, Latorzeff I, Sargos P. Postoperative radiotherapy in prostate cancer: Dose and volumes. *Cancer Radiother.* 2021;25:674–8. <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2021.07.003>
103. Reijnen C, Brunenberg EJL, Kerkmeijer LGW. Advancing the treatment of localized prostate cancer with MR-guided radiotherapy. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2023;26:50–2. <https://doi.org/10.1038/s41391-022-00632-4>
104. James ND, Tannock I, N'Dow J, Feng F, Gillessen S, Ali SA, et al. The Lancet Commission on prostate cancer: planning for the surge in cases. *The Lancet.* Elsevier; 2024;403:1683–722. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00651-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00651-2)
105. Benfante V, Stefano A, Ali M, Laudicella R, Arancio W, Cucchiara A, et al. An Overview of In Vitro Assays of <sup>64</sup>Cu-, <sup>68</sup>Ga-, <sup>125</sup>I-, and <sup>99m</sup>Tc-Labelled Radiopharmaceuticals Using Radiometric Counters in the Era of Radiotheranostics. *Diagnostics (Basel).* 2023;13:1210. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13071210>

106. Cairone L, Benfante V, Bignardi S, Marinozzi F, Yezzi A, Tuttolomondo A, et al. Robustness of Radiomics Features to Varying Segmentation Algorithms in Magnetic Resonance Images. *Image Analysis and Processing ICIAP 2022 Workshops: ICIAP International Workshops, Lecce, Italy, May 23–27, 2022, Revised Selected Papers, Part I* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2022 [cited 2024 Jul 18]. p. 462–72. [https://doi.org/10.1007/978-3-031-13321-3\\_41](https://doi.org/10.1007/978-3-031-13321-3_41)
107. Jaffray DA, Gospodarowicz MK. Radiation Therapy for Cancer. In: Gelband H, Jha P, Sankaranarayanan R, Horton S, editors. *Cancer: Disease Control Priorities, Third Edition (Volume 3)* [Internet]. Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank; 2015 [cited 2024 Jul 29]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK343621/>. Accessed 29 Jul 2024
108. Miller KD, Nogueira L, Devasia T, Mariotto AB, Yabroff KR, Jemal A, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2022. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2022;72:409–36. <https://doi.org/10.3322/caac.21731>
109. DeSantis CE, Miller KD, Dale W, Mohile SG, Cohen HJ, Leach CR, et al. Cancer statistics for adults aged 85 years and older, 2019. *CA Cancer J Clin*. 2019;69:452–67. <https://doi.org/10.3322/caac.21577>
110. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin*. 2021;71:7–33. <https://doi.org/10.3322/caac.21654>
111. Majeed H, Gupta V. Adverse Effects of Radiation Therapy. *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 Jul 19]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563259/>. Accessed 19 Jul 2024
112. Wang K, Tepper JE. Radiation therapy-associated toxicity: Etiology, management, and prevention. *CA Cancer J Clin*. 2021;71:437–54. <https://doi.org/10.3322/caac.21689>
113. Rancati T, Palorini F, Cozzarini C, Fiorino C, Valdagni R. Understanding urinary toxicity after radiotherapy for prostate cancer: first steps forward. *Tumori*. 2017;103:395–404. <https://doi.org/10.5301/tj.5000681>
114. Vinciguerra A, Augurio A, Rosa C, Fasciolo D, Borgia M, Milone V, et al. Lower Bladder Toxicity of Salvage Versus Adjuvant Modern Radiotherapy for Prostate Cancer Patients. *In Vivo*. 2022;36:1375–82. <https://doi.org/10.21873/invivo.12841>
115. Armstrong N, Bahl A, Pinkawa M, Ryder S, Ahmadu C, Ross J, et al. SpaceOAR Hydrogel Spacer for Reducing Radiation Toxicity During Radiotherapy for Prostate Cancer. A Systematic Review. *Urology*. 2021;156:e74–85. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2021.05.013>
116. Groen VH, Zuithoff NPA, van Schie M, Monnikhof EM, Kunze-Busch M, de Boer HCJ, et al. Anorectal dose-effect relations for late gastrointestinal toxicity following external beam radiotherapy for prostate cancer in the FLAME trial. *Radiother Oncol*. 2021;162:98–104. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2021.06.033>
117. Song J, Corkum MT, Loblaw DA, Chung HT, Tseng CL, Cheung P, et al. Dosimetric Parameters Predictive of Treatment-Related Toxicity in High Dose-Rate Brachytherapy as Monotherapy for Prostate Cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. Elsevier; 2023;117:e438–9. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2023.06.1613>
118. Yue H, Li X, You J, Feng P, Du Y, Wang R, et al. Acute hematologic toxicity prediction using dosimetric and radiomics features in patients with cervical cancer: does the treatment regimen matter? *Front Oncol*. 2024;14:1365897. <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1365897>
119. Pasquier D, Bataille B, Le Tinier F, Bennadji R, Langin H, Escande A, et al. Correlation between toxicity and dosimetric parameters for adjuvant intensity modulated radiation therapy of breast cancer: a prospective study. *Sci Rep*. 2021;11:3626. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-83159-3>
120. Qi XS, Wang JP, Gomez CL, Shao W, Xu X, King C, et al. Plan quality and dosimetric association of patient-reported rectal and urinary toxicities for prostate stereotactic body radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2016;121:113–7. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2016.08.012>
121. Ito Y, Igawa S, Ohishi Y, Uehara J, Yamamoto AI, Iizuka H. Prognostic indicators in 35

- patients with extramammary Paget's disease. *Dermatol Surg.* 2012;38:1938–44. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2012.02584.x>
122. Dipasquale G, Zilli T, Fiorino C, Achard V, Rouzaud M, Miralbell R. Urinary toxicity after salvage re-irradiation for prostate cancer local failure after definitive radiotherapy: a clinical and dosimetric prognostic factors analysis. *J Contemp Brachytherapy.* 2022;14:222–6. <https://doi.org/10.5114/jcb.2022.117124>
123. Alayed Y, Davidson M, Quon H, Cheung P, Chu W, Chung HT, et al. Dosimetric predictors of toxicity and quality of life following prostate stereotactic ablative radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2020;144:135–40. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2019.11.017>
124. Kougioumtzopoulou A, Syrigos N, Zygogianni A, Georgakopoulos I, Platoni K, Patatoukas G, et al. Comprehensive 3DCRT Hypofractionated Radiotherapy Schedule for Localized Prostate Adenocarcinoma in the Era of IMRT: Dosimetric and Endoscopic Analysis. *Cancers (Basel).* 2024;16:1192. <https://doi.org/10.3390/cancers16061192>
125. Sanfratello A, Cusumano D, Piras A, Boldrini L, D'Aviero A, Fricano P, et al. New dosimetric parameters to predict ano-rectal toxicity during radiotherapy treatment. *Phys Med.* 2022;99:55–60. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2022.05.007>
126. Giaccone P, Benfante V, Stefano A, Cammarata FP, Russo G, Comelli A. PET Images Atlas-Based Segmentation Performed in Native and in Template Space: A Radiomics Repeatability Study in Mouse Models. *Image Analysis and Processing ICIAP 2022 Workshops: ICIAP International Workshops, Lecce, Italy, May 23–27, 2022, Revised Selected Papers, Part I [Internet].* Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2022 [cited 2024 Jul 18]. p. 351–61. [https://doi.org/10.1007/978-3-031-13321-3\\_31](https://doi.org/10.1007/978-3-031-13321-3_31)
127. Mann M, Kumar C, Zeng W-F, Strauss MT. Artificial intelligence for proteomics and biomarker discovery. *Cell Syst.* 2021;12:759–70. <https://doi.org/10.1016/j.cels.2021.06.006>
128. Santos AOD, da Silva ES, Couto LM, Reis GVL, Belo VS. The use of artificial intelligence for automating or semi-automating biomedical literature analyses: A scoping review. *J Biomed Inform.* 2023;142:104389. <https://doi.org/10.1016/j.jbi.2023.104389>
129. Azadi Moghadam P, Bashashati A, Goldenberg SL. Artificial Intelligence and Pathomics: Prostate Cancer. *Urol Clin North Am.* 2024;51:15–26. <https://doi.org/10.1016/j.ucl.2023.06.001>
130. Ferraro DA, Lehner F, Becker AS, Kranzbühler B, Kudura K, Mebert I, et al. Improved oncological outcome after radical prostatectomy in patients staged with <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 PET: a single-center retrospective cohort comparison. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021;48:1219–28. <https://doi.org/10.1007/s00259-020-05058-5>
131. Agnello L, Comelli A, Ardizzone E, Vitabile S. Unsupervised tissue classification of brain MR images for voxel-based morphometry analysis. *International Journal of Imaging Systems and Technology.* 2016;26:136–50. <https://doi.org/10.1002/ima.22168>
132. Wang B, Lei Y, Tian S, Wang T, Liu Y, Patel P, et al. Deeply supervised 3D fully convolutional networks with group dilated convolution for automatic MRI prostate segmentation. *Med Phys.* 2019;46:1707–18. <https://doi.org/10.1002/mp.13416>
133. Zhao X, Wu Y, Song G, Li Z, Zhang Y, Fan Y. A deep learning model integrating FCNNs and CRFs for brain tumor segmentation. *Med Image Anal.* 2018;43:98–111. <https://doi.org/10.1016/j.media.2017.10.002>
134. Corso R, Comelli A, Salvaggio G, Tegolo D. New Parametric 2D Curves for Modeling Prostate Shape in Magnetic Resonance Images. *Symmetry. Multidisciplinary Digital Publishing Institute;* 2024;16:755. <https://doi.org/10.3390/sym16060755>
135. Fan D-P, Zhou T, Ji G-P, Zhou Y, Chen G, Fu H, et al. Inf-Net: Automatic COVID-19 Lung Infection Segmentation From CT Images. *IEEE Trans Med Imaging.* 2020;39:2626–37. <https://doi.org/10.1109/TMI.2020.2996645>
136. Zhang Y, Liang Y, Ding J, Amjad A, Paulson E, Ahunbay E, et al. A Prior Knowledge-Guided, Deep Learning-Based Semiautomatic Segmentation for Complex Anatomy on Magnetic Resonance Imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2022;114:349–59.

<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2022.05.039>

137. Min X, Li M, Dong D, Feng Z, Zhang P, Ke Z, et al. Multi-parametric MRI-based radiomics signature for discriminating between clinically significant and insignificant prostate cancer: Cross-validation of a machine learning method. *Eur J Radiol.* 2019;115:16–21.

<https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2019.03.010>

138. Hectors SJ, Cherny M, Yadav KK, Beksaç AT, Thulasidass H, Lewis S, et al. Radiomics Features Measured with Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Predict Prostate Cancer Aggressiveness. *J Urol.* 2019;202:498–505. <https://doi.org/10.1097/JU.000000000000272>

139. Lo Casto A, Spartivento G, Benfante V, Di Raimondo R, Ali M, Di Raimondo D, et al. Artificial Intelligence for Classifying the Relationship between Impacted Third Molar and Mandibular Canal on Panoramic Radiographs. *Life (Basel).* 2023;13:1441.

<https://doi.org/10.3390/life13071441>

140. Canfora I, Cutaia G, Marciandò M, Calamia M, Faraone R, Cannella R, et al. A Predictive System to Classify Preoperative Grading of Rectal Cancer Using Radiomics Features. *Image Analysis and Processing ICIAP 2022 Workshops: ICIAP International Workshops, Lecce, Italy, May 23–27, 2022, Revised Selected Papers, Part I* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2022 [cited 2024 Jul 18]. p. 431–40. [https://doi.org/10.1007/978-3-031-13321-3\\_38](https://doi.org/10.1007/978-3-031-13321-3_38)

141. Benfante V, Salvaggio G, Ali M, Cutaia G, Salvaggio L, Salerno S, et al. Grading and Staging of Bladder Tumors Using Radiomics Analysis in Magnetic Resonance Imaging. *Image Analysis and Processing - ICIAP 2023 Workshops: Udine, Italy, September 11–15, 2023, Proceedings, Part II* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2024 [cited 2024 Jul 18]. p. 93–103.

[https://doi.org/10.1007/978-3-031-51026-7\\_9](https://doi.org/10.1007/978-3-031-51026-7_9)

142. Corso R, Stefano A, Salvaggio G, Comelli A. Shearlet Transform Applied to a Prostate Cancer Radiomics Analysis on MR Images. *Mathematics. Multidisciplinary Digital Publishing Institute;* 2024;12:1296. <https://doi.org/10.3390/math12091296>

143. Ali M, Benfante V, Cutaia G, Salvaggio L, Rubino S, Portoghese M, et al. Prostate Cancer Detection: Performance of Radiomics Analysis in Multiparametric MRI. *Image Analysis and Processing - ICIAP 2023 Workshops: Udine, Italy, September 11–15, 2023, Proceedings, Part II* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2024 [cited 2024 Jul 18]. p. 83–92.

[https://doi.org/10.1007/978-3-031-51026-7\\_8](https://doi.org/10.1007/978-3-031-51026-7_8)

144. Abdollahi H, Mofid B, Shiri I, Razzaghdoust A, Saadipoor A, Mahdavi A, et al. Machine learning-based radiomic models to predict intensity-modulated radiation therapy response, Gleason score and stage in prostate cancer. *Radiol Med.* 2019;124:555–67. <https://doi.org/10.1007/s11547-018-0966-4>

145. Beesley LJ, Morgan TM, Spratt DE, Singhal U, Feng FY, Furgal AC, et al. Individual and Population Comparisons of Surgery and Radiotherapy Outcomes in Prostate Cancer Using Bayesian Multistate Models. *JAMA Netw Open.* 2019;2:e187765.

<https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2018.7765>

146. Yahya N, Ebert MA, Bulsara M, House MJ, Kennedy A, Joseph DJ, et al. Statistical-learning strategies generate only modestly performing predictive models for urinary symptoms following external beam radiotherapy of the prostate: A comparison of conventional and machine-learning methods. *Med Phys.* 2016;43:2040. <https://doi.org/10.1118/1.4944738>

147. Alongi P, Stefano A, Comelli A, Spataro A, Formica G, Laudicella R, et al. Artificial Intelligence Applications on Restaging [18F]FDG PET/CT in Metastatic Colorectal Cancer: A Preliminary Report of Morpho-Functional Radiomics Classification for Prediction of Disease Outcome. *Applied Sciences.* 2022;12. <https://doi.org/10.3390/app12062941>

148. Russo G, Stefano A, Alongi P, Comelli A, Catalfamo B, Mantarro C, et al. Feasibility on the Use of Radiomics Features of 11[C]-MET PET/CT in Central Nervous System Tumours: Preliminary Results on Potential Grading Discrimination Using a Machine Learning Model. *Curr Oncol.* 2021;28:5318–31. <https://doi.org/10.3390/curroncol128060444>

149. Pavone AM, Benfante V, Giaccone P, Stefano A, Torrisi F, Russo V, et al. Biodistribution

- Assessment of a Novel <sup>68</sup>Ga-Labeled Radiopharmaceutical in a Cancer Overexpressing CCK2R Mouse Model: Conventional and Radiomics Methods for Analysis. *Life*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2024;14:409. <https://doi.org/10.3390/life14030409>
150. Pomykala KL, Hadaschik BA, Sartor O, Gillissen S, Sweeney CJ, Maughan T, et al. Next generation radiotheranostics promoting precision medicine. *Ann Oncol*. 2023;34:507–19. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.03.001>
151. Benfante V, Stefano A, Comelli A, Giaccone P, Cammarata FP, Richiusa S, et al. A New Preclinical Decision Support System Based on PET Radiomics: A Preliminary Study on the Evaluation of an Innovative <sup>64</sup>Cu-Labeled Chelator in Mouse Models. *J Imaging [Internet]*. 2022 [cited 2023 Jul 11];8:92. <https://doi.org/10.3390/jimaging8040092>
152. Bauckneht M, Ciccamese C, Laudicella R, Mosillo C, D'Amico F, Anghelone A, et al. Theranostics revolution in prostate cancer: Basics, clinical applications, open issues and future perspectives. *Cancer Treat Rev*. 2024;124:102698. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2024.102698>
153. Rupp NJ, Freiburger SN, Ferraro DA, Laudicella R, Heimer J, Muehlematter UJ, et al. Immunohistochemical ERG positivity is associated with decreased PSMA expression and lower visibility in corresponding [<sup>68</sup>Ga]Ga-PSMA-11 PET scans of primary prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2024; <https://doi.org/10.1007/s00259-024-06856-x>
154. Laudicella R, Comelli A, Liberini V, Vento A, Stefano A, Spataro A, et al. [<sup>68</sup>Ga]DOTATOC PET/CT Radiomics to Predict the Response in GEP-NETs Undergoing [<sup>177</sup>Lu]DOTATOC PRRT: The “Theragnomics” Concept. *Cancers*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2022;14:984. <https://doi.org/10.3390/cancers14040984>
155. Kawamura M, Kamomae T, Yanagawa M, Kamagata K, Fujita S, Ueda D, et al. Revolutionizing radiation therapy: the role of AI in clinical practice. *J Radiat Res*. 2024;65:1–9. <https://doi.org/10.1093/jrr/rrad090>
156. Georgiou MF, Nielsen JA, Chiriboga R, Kuker RA. An Artificial Intelligence System for Optimizing Radioactive Iodine Therapy Dosimetry. *J Clin Med*. 2023;13:117. <https://doi.org/10.3390/jcm13010117>
157. Giraud P, Bibault J-E. Artificial intelligence in radiotherapy: Current applications and future trends. *Diagnostic and Interventional Imaging [Internet]*. 2024 [cited 2024 Jul 19]; <https://doi.org/10.1016/j.diii.2024.06.001>
158. Isaksson LJ, Pepa M, Zaffaroni M, Marvaso G, Alterio D, Volpe S, et al. Machine Learning-Based Models for Prediction of Toxicity Outcomes in Radiotherapy. *Front Oncol*. 2020;10:790. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00790>
159. Cusumano D, Boldrini L, Yadav P, Yu G, Musurunu B, Chiloiro G, et al. External Validation of Early Regression Index (ERITCP) as Predictor of Pathologic Complete Response in Rectal Cancer Using Magnetic Resonance-Guided Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2020;108:1347–56. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2020.07.2323>
160. De Ruysscher D, Niedermann G, Burnet NG, Siva S, Lee AWM, Hegi-Johnson F. Radiotherapy toxicity. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5:13. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0064-5>
161. Ma TM, Ballas LK, Wilhalme H, Sachdeva A, Chong N, Sharma S, et al. Quality-of-Life Outcomes and Toxicity Profile Among Patients With Localized Prostate Cancer After Radical Prostatectomy Treated With Stereotactic Body Radiation: The SCIMITAR Multicenter Phase 2 Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2023;115:142–52. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2022.08.041>
162. Poźniak-Balicka R, Chomiak B, Wośkowiak P, Nowicki N, Bojarski J, Salagierski M. Does the radiation approach affect acute toxicity in prostate cancer patients? A comparison of four radiation techniques. *Cent European J Urol*. 2020;73:295–9. <https://doi.org/10.5173/cej.2020.0091>
163. Sinzabakira F, Brand V, Heemsbergen WD, Incrocci L. Acute and late toxicity patterns of moderate hypo-fractionated radiotherapy for prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Clin Transl Radiat Oncol*. 2023;40:100612. <https://doi.org/10.1016/j.ctro.2023.100612>
164. Brand DH, Tree AC, Ostler P, Voet H van der, Loblaw A, Chu W, et al. Intensity-modulated fractionated radiotherapy versus stereotactic body radiotherapy for prostate cancer (PACE-B): acute

toxicity findings from an international, randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *The Lancet Oncology*. Elsevier; 2019;20:1531–43. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30569-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30569-8)

165. Gill S, Thomas J, Fox C, Kron T, Rolfo A, Leahy M, et al. Acute toxicity in prostate cancer patients treated with and without image-guided radiotherapy. *Radiation Oncology*. 2011;6:145. <https://doi.org/10.1186/1748-717X-6-145>

166. Ohri N, Dicker AP, Showalter TN. Late toxicity rates following definitive radiotherapy for prostate cancer. *Can J Urol*. 2012;19:6373–80.

167. Alexander A, Gagne I, Bahl G, Kim D, Mestrovic A, Ye A, et al. Late Toxicity of Prostate Ultrahypofractionated Radiation Therapy Compared With Moderate Hypofractionation in a Randomized Trial. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. Elsevier; 2024;119:110–8. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2023.11.048>

168. David R, Buckby A, Kahokehr AA, Lee J, Watson DI, Leung J, et al. Long term genitourinary toxicity following curative intent intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. Nature Publishing Group; 2023;26:8–15. <https://doi.org/10.1038/s41391-022-00520-x>

169. Nasser NJ, Klein J, Agbarya A. Markers of Toxicity and Response to Radiation Therapy in Patients With Prostate Cancer. *Adv Radiat Oncol*. 2021;6:100603. <https://doi.org/10.1016/j.adro.2020.10.016>

170. Wang K, Mavroidis P, Royce TJ, Falchook AD, Collins SP, Sapareto S, et al. Prostate Stereotactic Body Radiation Therapy: An Overview of Toxicity and Dose Response. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2021;110:237–48. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2020.09.054>

171. Henríquez-Hernández LA, Bordón E, Pinar B, Lloret M, Rodríguez-Gallego C, Lara PC. Prediction of normal tissue toxicity as part of the individualized treatment with radiotherapy in oncology patients. *Surg Oncol*. 2012;21:201–6. <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2011.12.002>

172. D’Avino V, Palma G, Liuzzi R, Conson M, Doria F, Salvatore M, et al. Prediction of gastrointestinal toxicity after external beam radiotherapy for localized prostate cancer. *Radiat Oncol*. 2015;10:80. <https://doi.org/10.1186/s13014-015-0389-5>

173. Hostova B, Matula P, Dubinsky P. Prediction of toxicities of prostate cancer radiotherapy. *Neoplasma*. 2016;63:163–8. [https://doi.org/10.4149/neo\\_2016\\_020](https://doi.org/10.4149/neo_2016_020)

174. Hassan J, Saeed SM, Deka L, Uddin MJ, Das DB. Applications of Machine Learning (ML) and Mathematical Modeling (MM) in Healthcare with Special Focus on Cancer Prognosis and Anticancer Therapy: Current Status and Challenges. *Pharmaceutics*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2024;16:260. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16020260>

175. Baydoun A, Jia AY, Zaorsky NG, Kashani R, Rao S, Shoag JE, et al. Artificial intelligence applications in prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2024;27:37–45. <https://doi.org/10.1038/s41391-023-00684-0>

176. Howard FM, Kochanny S, Koshy M, Spiotto M, Pearson AT. Machine Learning-Guided Adjuvant Treatment of Head and Neck Cancer. *JAMA Netw Open*. 2020;3:e2025881. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.25881>

177. Avanzo M, Stancanello J, Pirrone G, Sartor G. Radiomics and deep learning in lung cancer. *Strahlenther Onkol*. 2020;196:879–87. <https://doi.org/10.1007/s00066-020-01625-9>

178. Deist TM, Dankers FJWM, Valdes G, Wijsman R, Hsu I-C, Oberije C, et al. Machine learning algorithms for outcome prediction in (chemo)radiotherapy: An empirical comparison of classifiers. *Med Phys*. 2018;45:3449–59. <https://doi.org/10.1002/mp.12967>

179. Yang Z, Olszewski D, He C, Pintea G, Lian J, Chou T, et al. Machine learning and statistical prediction of patient quality-of-life after prostate radiation therapy. *Comput Biol Med*. 2021;129:104127. <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2020.104127>

180. Fiorino C, Cozzarini C, Vavassori V, Sanguineti G, Bianchi C, Cattaneo GM, et al. Relationships between DVHs and late rectal bleeding after radiotherapy for prostate cancer: analysis of a large group of patients pooled from three institutions. *Radiother Oncol*. 2002;64:1–12. [https://doi.org/10.1016/s0167-8140\(02\)00147-0](https://doi.org/10.1016/s0167-8140(02)00147-0)

181. Cozzarini C, Fiorino C, Ceresoli GL, Cattaneo GM, Bolognesi A, Calandrino R, et al. Significant correlation between rectal DVH and late bleeding in patients treated after radical prostatectomy with conformal or conventional radiotherapy (66.6-70.2 Gy). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;55:688–94. [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(02\)04117-2](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(02)04117-2)
182. Fiorino C, Sanguineti G, Cozzarini C, Fellin G, Foppiano F, Menegotti L, et al. Rectal dose-volume constraints in high-dose radiotherapy of localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;57:953–62. [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(03\)00665-5](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(03)00665-5)
183. Zapatero A, García-Vicente F, Modolell I, Alcántara P, Floriano A, Cruz-Conde A, et al. Impact of mean rectal dose on late rectal bleeding after conformal radiotherapy for prostate cancer: dose-volume effect. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;59:1343–51. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2004.01.031>
184. Fiorino C, Fellin G, Rancati T, Vavassori V, Bianchi C, Borca VC, et al. Clinical and dosimetric predictors of late rectal syndrome after 3D-CRT for localized prostate cancer: preliminary results of a multicenter prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;70:1130–7. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.07.2354>
185. Arcangeli S, Strigari L, Soete G, De Meerleer G, Gomellini S, Fonteyne V, et al. Clinical and dosimetric predictors of acute toxicity after a 4-week hypofractionated external beam radiotherapy regimen for prostate cancer: results from a multicentric prospective trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;73:39–45. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2008.04.005>
186. Faria S, Joshua B, Patrocinio H, Dal Pra A, Cury F, Velly AM, et al. Searching for optimal dose-volume constraints to reduce rectal toxicity after hypofractionated radiotherapy for prostate cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2010;22:810–7. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2010.08.005>
187. Perna L, Alongi F, Fiorino C, Broggi S, Cattaneo Giovanni M, Cozzarini C, et al. Predictors of acute bowel toxicity in patients treated with IMRT whole pelvis irradiation after prostatectomy. *Radiother Oncol.* 2010;97:71–5. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2010.02.025>
188. Tomita N, Soga N, Ogura Y, Hayashi N, Shimizu H, Kubota T, et al. Preliminary analysis of risk factors for late rectal toxicity after helical tomotherapy for prostate cancer. *J Radiat Res.* 2013;54:919–24. <https://doi.org/10.1093/jrr/rrt025>
189. Norkus D, Karklelyte A, Engels B, Versmessen H, Griskevicius R, De Ridder M, et al. A randomized hypofractionation dose escalation trial for high risk prostate cancer patients: interim analysis of acute toxicity and quality of life in 124 patients. *Radiat Oncol.* 2013;8:206. <https://doi.org/10.1186/1748-717X-8-206>
190. Viani GA, da Silva LBG, da Silva BB, Crempe YB, Martins VS, Ferrari RJR, et al. Acute toxicity profile in prostate cancer with conventional and hypofractionated treatment. *Radiat Oncol.* 2013;8:94. <https://doi.org/10.1186/1748-717X-8-94>
191. Ippolito E, Deodato F, Macchia G, Massaccesi M, Digesù C, Pirozzi GA, et al. Early radiation-induced mucosal changes evaluated by proctoscopy: predictive role of dosimetric parameters. *Radiother Oncol.* 2012;104:103–8. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2012.05.010>
192. Kong M, Hong SE, Chang S-G. Hypofractionated helical tomotherapy (75 Gy at 2.5 Gy per fraction) for localized prostate cancer: long-term analysis of gastrointestinal and genitourinary toxicity. *Onco Targets Ther.* 2014;7:553–66. <https://doi.org/10.2147/OTT.S61465>
193. Park J-H, Kim YS, Park J, Ahn H, Kim C-S, Kim M, et al. Incidence and dose-volume analysis of acute bladder toxicity following pelvic radiotherapy. *Tumori.* 2014;100:195–200. <https://doi.org/10.1177/030089161410000213>
194. Sini C, Fiorino C, Perna L, Noris Chiorda B, Deantoni CL, Bianchi M, et al. Dose-volume effects for pelvic bone marrow in predicting hematological toxicity in prostate cancer radiotherapy with pelvic node irradiation. *Radiother Oncol.* 2016;118:79–84. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2015.11.020>
195. Cozzarini C, Rancati T, Carillo V, Civardi F, Garibaldi E, Franco P, et al. Multi-variable models predicting specific patient-reported acute urinary symptoms after radiotherapy for prostate cancer: Results of a cohort study. *Radiother Oncol.* 2015;116:185–91.

<https://doi.org/10.1016/j.radonc.2015.07.048>

196. Stankovic V, Nikitovic M, Pekmezovic T, Pekmezovic D, Kisic Tepavcevic D, Stefanovic Djuric A, et al. Toxicity of the lower gastrointestinal tract and its predictive factors after 72Gy conventionally fractionated 3D conformal radiotherapy of localized prostate cancer. *J BUON*. 2016;21:1224–32.

197. Bagalà P, Ingrosso G, Falco MD, Petrichella S, D'Andrea M, Rago M, et al. Predicting genitourinary toxicity in three-dimensional conformal radiotherapy for localized prostate cancer: A dose-volume parameters analysis of the bladder. *J Cancer Res Ther*. 2016;12:1018–24.

<https://doi.org/10.4103/0973-1482.165871>

198. Son CH, Melotek JM, Liao C, Hubert G, Pelizzari CA, Eggener SE, et al. Bladder dose-volume parameters are associated with urinary incontinence after postoperative intensity modulated radiation therapy for prostate cancer. *Pract Radiat Oncol*. 2016;6:e179–85.

<https://doi.org/10.1016/j.ppro.2015.12.004>

199. Katahira-Suzuki R, Omura M, Takano S, Matsui K, Hongo H, Yamakabe W, et al. Clinical and dosimetric predictors of late rectal bleeding of prostate cancer after TomoTherapy intensity modulated radiation therapy. *J Med Radiat Sci*. 2017;64:172–9. <https://doi.org/10.1002/jmrs.217>

200. Mostafaei S, Abdollahi H, Kazempour Dehkordi S, Shiri I, Razzaghdoust A, Zoljalali Moghaddam SH, et al. CT imaging markers to improve radiation toxicity prediction in prostate cancer radiotherapy by stacking regression algorithm. *Radiol Med*. 2020;125:87–97.

<https://doi.org/10.1007/s11547-019-01082-0>

201. Peng X, Zhou S, Liu S, Li J, Huang S, Jiang X, et al. Dose-volume analysis of predictors for acute anal toxicity after radiotherapy in prostate cancer patients. *Radiat Oncol*. 2019;14:174.

<https://doi.org/10.1186/s13014-019-1374-1>

202. Catucci F, Alitto AR, Masciocchi C, Dinapoli N, Gatta R, Martino A, et al. Predicting Radiotherapy Impact on Late Bladder Toxicity in Prostate Cancer Patients: An Observational Study. *Cancers (Basel)*. 2021;13:175. <https://doi.org/10.3390/cancers13020175>

203. Bresolin A, Faiella A, Garibaldi E, Munoz F, Cante D, Vavassori V, et al. Acute patient-reported intestinal toxicity in whole pelvis IMRT for prostate cancer: Bowel dose-volume effect quantification in a multicentric cohort study. *Radiother Oncol*. 2021;158:74–82.

<https://doi.org/10.1016/j.radonc.2021.02.026>

204. Ong ALK, Knight K, Panettieri V, Dimmock M, Tuan JKL, Tan HQ, et al. Dose-volume analysis of planned versus accumulated dose as a predictor for late gastrointestinal toxicity in men receiving radiotherapy for high-risk prostate cancer. *Phys Imaging Radiat Oncol*. 2022;23:97–102.

<https://doi.org/10.1016/j.phro.2022.07.001>

205. Fenlon JB, Nelson G, Teague KM, Coleman S, Shrieve D, Tward J. A Dosimetric Correlation Between Radiation Dose to Bone and Reduction of Hemoglobin Levels After Radiation Therapy for Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2024;118:85–93.

<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2023.07.036>

206. Fawcett T. An introduction to ROC analysis. *Pattern Recognition Letters*. 2006;27:861–74.

<https://doi.org/10.1016/j.patrec.2005.10.010>

207. David R, Buckby A, Kahokehr AA, Lee J, Watson DI, Leung J, et al. Long term genitourinary toxicity following curative intent intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. Nature Publishing Group; 2023;26:8–15.

<https://doi.org/10.1038/s41391-022-00520-x>

208. Christiansen RL, Dysager L, Hansen CR, Jensen HR, Schytte T, Nyborg CJ, et al. Online adaptive radiotherapy potentially reduces toxicity for high-risk prostate cancer treatment. *Radiother Oncol*. 2022;167:165–71. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2021.12.013>

209. Green DE, Rubin CT. Consequences of irradiation on bone and marrow phenotypes, and its relation to disruption of hematopoietic precursors. *Bone*. 2014;0:87–94.

<https://doi.org/10.1016/j.bone.2014.02.018>

210. Arcadipane F, Silvetti P, Olivero F, Gastino A, De Luca V, Mistrangelo M, et al. Bone

- Marrow-Sparing IMRT in Anal Cancer Patients Undergoing Concurrent Chemo-Radiation: Results of the First Phase of a Prospective Phase II Trial. *Cancers (Basel)*. 2020;12:3306. <https://doi.org/10.3390/cancers12113306>
211. Shadad AK, Sullivan FJ, Martin JD, Egan LJ. Gastrointestinal radiation injury: Symptoms, risk factors and mechanisms. *World J Gastroenterol*. 2013;19:185–98. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i2.185>
212. Lapierre A, Bourillon L, Larroque M, Gouveia T, Bourgier C, Ozsahin M, et al. Improving Patients' Life Quality after Radiotherapy Treatment by Predicting Late Toxicities. *Cancers (Basel)*. 2022;14:2097. <https://doi.org/10.3390/cancers14092097>
213. Bisello S, Cilla S, Benini A, Cardano R, Nguyen NP, Deodato F, et al. Dose-Volume Constraints for Orogenital At Risk in Radiotherapy (CORSAIR): An "All-in-One" Multicenter-Multidisciplinary Practical Summary. *Curr Oncol*. 2022;29:7021–50. <https://doi.org/10.3390/currenocol29100552>
214. Choi HS, Jo GS, Chae JP, Lee SB, Kim CH, Jeong BK, et al. Defining the Optimal Time of Adaptive Replanning in Prostate Cancer Patients with Weight Change during Volumetric Arc Radiotherapy: A Dosimetric and Mathematical Analysis Using the Gamma Index. *Comput Math Methods Med*. 2017;2017:4149591. <https://doi.org/10.1155/2017/4149591>
215. Marks LB, Yorke ED, Jackson A, Ten Haken RK, Constine LS, Eisbruch A, et al. The Use of Normal Tissue Complication Probability (NTCP) Models in the Clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76:S10–9. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.07.1754>
216. Feuvret L, Noël G, Mazon J-J, Bey P. Conformity index: a review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;64:333–42. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2005.09.028>
217. Das S, Kharade V, Pandey V, KV A, Pasricha RK, Gupta M. Gamma Index Analysis as a Patient-Specific Quality Assurance Tool for High-Precision Radiotherapy: A Clinical Perspective of Single Institute Experience. *Cureus*. 14:e30885. <https://doi.org/10.7759/cureus.30885>
218. Liao J, Li X, Gan Y, Han S, Rong P, Wang W, et al. Artificial intelligence assists precision medicine in cancer treatment. *Front Oncol*. 2023;12:998222. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.998222>
219. Wei L, Niraula D, Gates EDH, Fu J, Luo Y, Nyflot MJ, et al. Artificial intelligence (AI) and machine learning (ML) in precision oncology: a review on enhancing discoverability through multiomics integration. *Br J Radiol*. 2023;96:20230211. <https://doi.org/10.1259/bjr.20230211>
220. Niraula D, Jamaluddin J, Matuszak MM, Haken RKT, Naqa IE. Quantum deep reinforcement learning for clinical decision support in oncology: application to adaptive radiotherapy. *Sci Rep*. 2021;11:23545. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-02910-y>
221. Luo Y, Tseng H-H, Cui S, Wei L, Ten Haken RK, El Naqa I. Balancing accuracy and interpretability of machine learning approaches for radiation treatment outcomes modeling. *BJR Open*. 2019;1:20190021. <https://doi.org/10.1259/bjro.20190021>
222. Kearney M, Coffey M, Rossi M, Tsang Y, ESTRO ROSQC, RTTC. Future-proof Radiation therapist (RTT) practice in a pandemic - Lessons learnt from COVID-19. *Tech Innov Patient Support Radiat Oncol*. 2021;17:18–24. <https://doi.org/10.1016/j.tipsro.2021.02.001>
223. Lee S, Kerns S, Ostrer H, Rosenstein B, Deasy JO, Oh JH. Machine Learning on a Genome-wide Association Study to Predict Late Genitourinary Toxicity After Prostate Radiation Therapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2018;101:128. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2018.01.054>
224. Abdollahi H, Tanha K, Mofid B, Razzaghdoust A, Saadipoor A, Khalafi L, et al. MRI Radiomic Analysis of IMRT-Induced Bladder Wall Changes in Prostate Cancer Patients: A Relationship with Radiation Dose and Toxicity. *J Med Imaging Radiat Sci*. 2019;50:252–60. <https://doi.org/10.1016/j.jmir.2018.12.002>
225. Carrara M, Massari E, Cicchetti A, Giandini T, Avuzzi B, Palorini F, et al. Development of a Ready-to-Use Graphical Tool Based on Artificial Neural Network Classification: Application for the Prediction of Late Fecal Incontinence After Prostate Cancer Radiation Therapy. *Int J Radiat*

- Oncol Biol Phys. 2018;102:1533–42. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2018.07.2014>
226. Moulton CR, House MJ, Lye V, Tang CI, Krawiec M, Joseph DJ, et al. Spatial features of dose-surface maps from deformably-registered plans correlate with late gastrointestinal complications. *Phys Med Biol*. 2017;62:4118–39. <https://doi.org/10.1088/1361-6560/aa663d>
227. Fargeas A, Albera L, Kachenoura A, Dréan G, Ospina J-D, Coloigner J, et al. On feature extraction and classification in prostate cancer radiotherapy using tensor decompositions. *Med Eng Phys*. 2015;37:126–31. <https://doi.org/10.1016/j.medengphy.2014.08.009>
228. Abdollahi H, Mahdavi SR, Mofid B, Bakhshandeh M, Razzaghdoust A, Saadipoor A, et al. Rectal wall MRI radiomics in prostate cancer patients: prediction of and correlation with early rectal toxicity. *Int J Radiat Biol*. 2018;94:829–37. <https://doi.org/10.1080/09553002.2018.1492756>
229. Pan X, Levin-Epstein R, Huang J, Ruan D, King CR, Kishan AU, et al. Dosimetric predictors of patient-reported toxicity after prostate stereotactic body radiotherapy: Analysis of full range of the dose–volume histogram using ensemble machine learning. *Radiotherapy and Oncology*. Elsevier; 2020;148:181–8. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.04.013>
230. Saito T, Rehmsmeier M. The Precision-Recall Plot Is More Informative than the ROC Plot When Evaluating Binary Classifiers on Imbalanced Datasets. *PLOS ONE*. Public Library of Science; 2015;10:e0118432. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0118432>
231. Zhao W, Shen L, Islam MT, Qin W, Zhang Z, Liang X, et al. Artificial intelligence in image-guided radiotherapy: a review of treatment target localization. *Quant Imaging Med Surg*. 2021;11:4881–94. <https://doi.org/10.21037/qims-21-199>
232. Fiagbedzi E, Hasford F, Tagoe SN. The influence of artificial intelligence on the work of the medical physicist in radiotherapy practice: a short review. *BJR Open*. 2023;5:20230003. <https://doi.org/10.1259/bjro.20230003>
233. Liu J, Xiao H, Fan J, Hu W, Yang Y, Dong P, et al. An overview of artificial intelligence in medical physics and radiation oncology. *Journal of the National Cancer Center*. 2023;3:211–21. <https://doi.org/10.1016/j.jncc.2023.08.002>
234. Cui S, Traverso A, Niraula D, Zou J, Luo Y, Owen D, et al. Interpretable artificial intelligence in radiology and radiation oncology. *Br J Radiol*. 2023;96:20230142. <https://doi.org/10.1259/bjr.20230142>
235. Hurvitz N, Ilan Y. The Constrained-Disorder Principle Assists in Overcoming Significant Challenges in Digital Health: Moving from “Nice to Have” to Mandatory Systems. *Clinics and Practice*. 2023;13:994. <https://doi.org/10.3390/clinpract13040089>
236. Singh Y, Hathaway QA, Erickson BJ. Generative AI in oncological imaging: Revolutionizing cancer detection and diagnosis. *Oncotarget*. 2024;15:607–8. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.28640>
237. Vallée A. Envisioning the Future of Personalized Medicine: Role and Realities of Digital Twins. *J Med Internet Res*. 2024;26:e50204. <https://doi.org/10.2196/50204>
238. Wang Y, Fu T, Xu Y, Ma Z, Xu H, Lu Y, et al. TWIN-GPT: Digital Twins for Clinical Trials via Large Language Model [Internet]. *arXiv*; 2024 [cited 2024 Oct 28]. <https://doi.org/10.48550/arXiv.2404.01273>
239. Jones S, Thompson K, Porter B, Shepherd M, Sapkaroski D, Grimshaw A, et al. Automation and artificial intelligence in radiation therapy treatment planning. *J Med Radiat Sci*. 2024;71:290–8. <https://doi.org/10.1002/jmrs.729>
240. Panettieri V, Gagliardi G. Artificial Intelligence and the future of radiotherapy planning: The Australian radiation therapists prepare to be ready. *J Med Radiat Sci*. 2024;71:174–6. <https://doi.org/10.1002/jmrs.791>
241. Kalsi S, French H, Chhaya S, Madani H, Mir R, Anosova A, et al. The Evolving Role of Artificial Intelligence in Radiotherapy Treatment Planning—A Literature Review. *Clinical Oncology* [Internet]. 2024 [cited 2024 Aug 20]; <https://doi.org/10.1016/j.clon.2024.06.005>
242. Gerke S, Minssen T, Cohen G. Ethical and legal challenges of artificial intelligence-driven healthcare. *Artificial Intelligence in Healthcare*. 2020;295–336. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12->

818438-7.00012-5

243. Jeyaraman M, Balaji S, Jeyaraman N, Yadav S. Unraveling the Ethical Enigma: Artificial Intelligence in Healthcare. *Cureus*. 15:e43262. <https://doi.org/10.7759/cureus.43262>
244. Ong ALK, Knight K, Panettieri V, Dimmock M, Tuan JKL, Tan HQ, et al. Predictive modelling for late rectal and urinary toxicities after prostate radiotherapy using planned and delivered dose. *Front Oncol*. 2022;12:1084311. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.1084311>
245. Ching JCF, Liu KCK, Pang IKH, Nicol AJ, Leung VWS, Cai J, et al. Predictive Factors for Gastrointestinal and Genitourinary Toxicities in Prostate Cancer External Beam Radiotherapy: A Scoping Review. *Diagnostics (Basel)*. 2025;15:1331. <https://doi.org/10.3390/diagnostics15111331>
246. De Langhe S, De Ruyck K, Ost P, Fonteyne V, Werbrouck J, De Meerleer G, et al. Acute radiation-induced nocturia in prostate cancer patients is associated with pretreatment symptoms, radical prostatectomy, and genetic markers in the TGFβ1 gene. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;85:393–9. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2012.02.061>
247. Alitto AR, Tagliaferri L, Lancellotta V, D'Aviero A, Piras A, Frascino V, et al. BIT-ART: Multicentric Comparison of HDR-brachytherapy, Intensity-modulated Radiotherapy and Tomotherapy for Advanced Radiotherapy in Prostate Cancer. *In Vivo*. 2020;34:1297–305. <https://doi.org/10.21873/invivo.11905>
248. Bentzen SM, Constine LS, Deasy JO, Eisbruch A, Jackson A, Marks LB, et al. Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC): an introduction to the scientific issues. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76:S3-9. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.09.040>
249. Viswanathan AN, Yorke ED, Marks LB, Eifel PJ, Shipley WU. Radiation Dose–Volume Effects Of The Urinary Bladder. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76:S116–22. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.02.090>
250. Maitre P, Maheshwari G, Sarkar J, Singh P, Kannan S, Dutta S, et al. Late Urinary Toxicity and Quality of Life With Pelvic Radiation Therapy for High-Risk Prostate Cancer: Dose-Effect Relations in the POP-RT Randomized Phase 3 Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2024;120:537–43. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2024.03.023>
251. Piras A, Corso R, Benfante V, Ali M, Laudicella R, Alongi P, et al. Artificial Intelligence and Statistical Models for the Prediction of Radiotherapy Toxicity in Prostate Cancer: A Systematic Review. *Applied Sciences*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2024;14:10947. <https://doi.org/10.3390/app142310947>
252. Patrick HM, Kildea J. The use of dose surface maps as a tool to investigate spatial dose delivery accuracy for the rectum during prostate radiotherapy. *J Appl Clin Med Phys*. 2024;25:e14314. <https://doi.org/10.1002/acm2.14314>
253. Ramkumar PN, Kunze KN, Haerberle HS, Karnuta JM, Luu BC, Nwachukwu BU, et al. Clinical and Research Medical Applications of Artificial Intelligence. *Arthroscopy*. 2021;37:1694–7. <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2020.08.009>
254. Yuan X, Ma C, Hu M, Qiu RLJ, Salari E, Martini R, et al. Machine learning in image-based outcome prediction after radiotherapy: A review. *J Appl Clin Med Phys*. 2025;26:e14559. <https://doi.org/10.1002/acm2.14559>
255. Boutry C, Moreau NN, Jaudet C, Lechippey L, Corroyer-Dulmont A. Machine learning and deep learning prediction of patient specific quality assurance in breast IMRT radiotherapy plans using Halcyon specific complexity indices. *Radiother Oncol*. 2024;200:110483. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2024.110483>
256. Preziosi F, Boschetti A, Catucci F, Votta C, Vellini L, Menna S, et al. AI-driven online adaptive radiotherapy in prostate cancer treatment: considerations on activity time and dosimetric benefits. *Radiat Oncol*. 2025;20:116. <https://doi.org/10.1186/s13014-025-02697-6>
257. Piras A, Morelli I, Colciago RR, Boldrini L, D'Aviero A, De Felice F, et al. The continuous improvement of digital assistance in the radiation oncologist's work: from web-based nomograms to the adoption of large-language models (LLMs). A systematic review by the young group of the Italian association of radiotherapy and clinical oncology (AIRO). *Radiol Med*. 2024;129:1720–35.

<https://doi.org/10.1007/s11547-024-01891-y>

258. Piras A, Mastroleo F, Colciago RR, Morelli I, D'Aviero A, Longo S, et al. How Italian radiation oncologists use ChatGPT: a survey by the young group of the Italian association of radiotherapy and clinical oncology (yAIRO). *Radiol Med*. 2025;130:453–62.

<https://doi.org/10.1007/s11547-024-01945-1>

259. Carriero S, Cannella R, Cicchetti F, Angileri A, Bruno A, Biondetti P, et al. AI Revolution in Radiology, Radiation Oncology and Nuclear Medicine: Transforming and Innovating the Radiological Sciences. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2025;69:649–59.

<https://doi.org/10.1111/1754-9485.13880>

260. Taylor, J.R. (1997) *An Introduction to Error Analysis The Study of Uncertainties in Physical Measurements*. 2nd Edition, University Science Books, Sausalito. - References - Scientific Research Publishing [Internet]. [cited 2025 Oct 6].

<https://www.scirp.org/reference/referencespapers?referenceid=2927559>. Accessed 6 Oct 2025

261. Metz CE. ROC analysis in medical imaging: a tutorial review of the literature. *Radiol Phys Technol*. 2008;1:2–12. <https://doi.org/10.1007/s12194-007-0002-1>

262. Ruopp MD, Perkins NJ, Whitcomb BW, Schisterman EF. Youden Index and optimal cut-point estimated from observations affected by a lower limit of detection. *Biom J*. 2008;50:419–30.

<https://doi.org/10.1002/bimj.200710415>

263. Robin X, Turck N, Hainard A, Tiberti N, Lisacek F, Sanchez J-C, et al. pROC: an open-source package for R and S+ to analyze and compare ROC curves. *BMC Bioinformatics*. 2011;12:77.

<https://doi.org/10.1186/1471-2105-12-77>

264. Le Guévelou J, Zilli T, Ferretti L, Beuzit L, De Hertogh O, Palumbo S, et al. Urinary Organs at Risk for Prostate Cancer External Beam Radiation Therapy: Contouring Guidelines on Behalf of the Francophone Group of Urological Radiation Therapy. *Pract Radiat Oncol*. 2024;14:541–54.

<https://doi.org/10.1016/j.prro.2024.05.009>