

5. TUMORE DEL RETTO: CONTORNAZIONE DELLE AREE LINFONODALI E INDICATORI DI QUALITÀ NELLA PIANIFICAZIONE DEL TRATTAMENTO 3D

Giampiero Ausili Cefaro (a), Domenico Genovesi (a), Alessandro Di Siena (b), Franco Sichetti (a), Raffaella Basilico (c), Roberta Cianci (c), Armando Tartaro (c)

(a) *UO Radioterapia Oncologica, Ospedale Clinicizzato SS Annunziata, e Università di Chieti G. D'Annunzio, Chieti*

(b) *UO Fisica Sanitaria, Ospedale Clinicizzato, SS Annunziata, Chieti*

(c) *Istituto di Scienze Radiologiche, Università di Chieti G. D'Annunzio, Chieti*

Nell'ambito dei trattamenti oncologici, la radioterapia conformazionale tridimensionale (3D-CRT), rappresenta una tappa fondamentale nello sviluppo della disciplina radioterapica sia come modalità terapeutica esclusiva sia come approccio multidisciplinare. La possibilità di difatti di "navigare" attraverso l'*imaging* radiologico nelle tre dimensioni fornisce al radioterapista uno strumento molto accurato in termini di precisione del trattamento radiante che viene sfruttata anche per le patologie che non si avvalgono di *dose escalation*.

Al fine di perseguire questo obiettivo, la 3D-CRT richiede un estremo rigore nella programmazione e nell'esecuzione pratica di ogni singola procedura del *treatment planning* radioterapico (1).

Nel periodo compreso tra il 1998 e il 2002, le neoplasie del retto hanno rappresentato il settimo tumore più diffuso in Italia con un tasso di mortalità dell'8% in ambedue i sessi (2).

Alla fine degli anni '80 e nella prima metà degli anni '90 importanti studi randomizzati hanno evidenziato un vantaggio del trattamento radio-chemioterapico adiuvante alla chirurgia rispetto alla chirurgia esclusiva, nelle forme tumorali localmente avanzate classificate allo Stadio II-III secondo la classificazione TNM) (3-6). Tale vantaggio ha riguardato sia il Controllo Locale che la Sopravvivenza Libera da Malattia e quella Cancro-Specifica.

Sulla base di queste evidenze, la *Consensus Conference* del NIH nel 1990 ha ritenuto questo approccio terapeutico il trattamento standard dei tumori rettali nello Stadio II-III (7).

Nella seconda metà degli anni '90, i risultati di diversi trials monoistituzionali hanno mostrato, in questo *setting* di pazienti, un favorevole impatto della radio-chemioterapia concomitante eseguita prima dell'intervento chirurgico nel controllo locale del tumore associato a preservazione dello sfintere e con una minore tossicità rispetto i trattamenti convenzionali (8-11).

Nel 2004 i risultati dello studio randomizzato tedesco, che confrontava il trattamento radio-chemioterapico neoadiuvante vs la medesima schedula terapeutica in adiuvante alla chirurgia, hanno confermato il vantaggio dell'approccio preoperatorio per ciò che concerne la tossicità e la possibilità di preservazione dello sfintere e del controllo locale anche se non accompagnato ad una maggiore sopravvivenza libera da malattia e sopravvivenza globale (12).

Successive esperienze hanno dimostrato che i pazienti che avevano ottenuto dopo radio-chemioterapia neoadiuvante una retrostadiazione patologica tumorale importante (p T0; p T1; p T2) presentavano anche un miglioramento della sopravvivenza (13-14).

Sulla base di queste evidenze, lo standard di cura nei tumori del retto localmente avanzati (Stadio II-III secondo TNM) è rappresentato dalla radio-chemioterapia neoadiuvante alla chirurgia (15) pur rimanendo l'approccio postoperatorio una valida alternativa.

I dati della letteratura di questi ultimi anni hanno inoltre stabilito due cardini fondamentali dell'approccio radio-chemioterapico sia neoadiuvante che adiuvante: la prescrizione della dose totale di radioterapia è di 50 Gy, somministrata in regime di frazionamento convenzionale, e il 5-Fluorouracile rappresenta il farmaco-base degli schemi concomitanti.

La pianificazione radioterapica 3D-CRT nei tumori del retto dimostra come è possibile ottenere i benefici di questa metodica anche se tale patologia tumorale non è oggetto di studi di *dose escalation* e/o di programmi di intensificazione della dose.

In questo documento, elaborato al termine dei due Corsi teorico-pratici interdisciplinari svoltisi a Chieti e a Cagliari rispettivamente nel 2007 e nel 2008, vengono riportati la presentazione e la discussione di tre aspetti essenziali per una corretta pianificazione radioterapica 3D nei tumori rettali ovvero: il setup del paziente, argomento elaborato dai tecnici di radioterapia, la contornazione delle aree linfonodali, argomento elaborato dai medici radioterapisti, e infine le modalità di controllo nella *delivery* del trattamento, argomento elaborato da parte dei fisici.

Il corso è stato articolato in tre sessioni. Nella prima sessione i docenti hanno presentato i dati emergenti dalla letteratura sui tre temi in questione. Nella seconda sessione i partecipanti al corso divisi per tipologia lavorativa, hanno affrontato e confrontato le esperienze dei propri Centri di appartenenza; in particolare i tecnici hanno confrontato le esperienze di setup. I medici radioterapisti si sono confrontati svolgendo un vero e proprio *dummy run* su uno stesso caso clinico preselezionato al fine di valutare la variabilità di contornamento delle aree linfonodali. I fisici hanno confrontato le diverse esperienze personali di controllo nella *delivery* del trattamento. La seconda sessione si concludeva con la messa in comune di quanto emerso dalle discussioni per gruppi. La terza sessione plenaria è stata caratterizzata dalla presentazione di un documento, presentato da uno o più *rapporteur* del gruppo, in cui erano riassunti gli aspetti metodologici e le raccomandazioni ritenuti più idonei alla realizzazione di una corretta 3D-CRT nei tumori rettali.

5.1. Aspetti clinici

5.1.1. Contornazione delle aree linfonodali

La peculiarità essenziale di un trattamento 3D-CRT è rappresentata da una definizione e ricostruzione tridimensionale dei volumi di interesse clinico al fine di ottenere una distribuzione di dose "visibile" qualitativamente e quantitativamente oltre che estremamente conformata.

Per tale motivo una procedura cruciale è quella rappresentata da un'accurata contornazione dei volumi clinici da parte del medico radioterapista cui è richiesta una particolare competenza clinica, unitamente a una conoscenza anatomica e radiologica per definire i bersagli e gli organi a rischio di tossicità.

I documenti dell'*International Commission on Radiation Units and Measurements* – ICRU 50 e ICRU 62 – definiscono chiaramente i volumi di interesse radioterapico. Il GTV è la localizzazione ed estensione macroscopica dimostrabile del tumore; il CTV è il volume che contiene il GTV, le sue propaggini subcliniche e/o le sue stazioni linfonodali loco-regionali di drenaggio; gli *Organ at Risks* (OAR) ovvero i tessuti normali la cui sensibilità alle radiazioni può influenzare in maniera significativa il piano di trattamento e/o la dose prescritta; il PTV è un volume geometrico, non clinico, ed è definito per individuare in modo appropriato grandezza e posizionamento dei fasci di radiazioni al fine di assicurare che la dose prescritta sia effettivamente somministrata al CTV (16-17).

Nell'ambito dei volumi radioterapici clinici, il CTV linfonodale rappresenta un volume particolarmente insidioso in quanto è, di fatto, quel volume che può determinare estensioni troppo generose del volume globale di irradiazione oppure *geographic missings* pericolosi ai fini terapeutici.

Da un punto di vista clinico nelle neoplasie rettali vi è un forte razionale che deve indurre ad una corretta identificazione e irradiazione delle aree linfonodali pelviche.

Importanti serie chirurgiche hanno evidenziato come gli stadi patologici tumorali p T3 e p T4 hanno una possibilità di coinvolgimento linfonodale del 22-30% e 40-43%, rispettivamente (18-19).

Inoltre, alcune importanti esperienze hanno evidenziato l'impatto negativo delle micrometastasi linfonodali pelviche sul tasso di recidiva locale, sulla sopravvivenza libera da malattia e sulla sopravvivenza globale (20-21).

Altre esperienze hanno documentato l'impatto favorevole della retrostadiazione linfonodale sul controllo locale, sopravvivenza libera da malattia e sopravvivenza globale dopo trattamento radio-chemioterapico neoadiuvante alla chirurgia (22-23).

Le principali problematiche correlate ad una identificazione delle aree linfonodali pelviche sono rappresentate da una significativa variabilità di posizione delle strutture linfonodali e dalle difficoltà di localizzazione tanto che sono riportate in letteratura importanti esperienze di variabilità inter-osservatore nel contornamento di un medesimo caso clinico (24).

Non è consigliabile far riferimento a reperi ossei pelvici nei confronti dei quali i linfonodi possono assumere un'ampia variabilità dovuta alla differente conformazione fisica dei pazienti (25): tale situazione può determinare una loro inadeguata "copertura" terapeutica e un'irradiazione eccessiva dei tessuti normali circostanti.

È fortemente consigliabile far riferimento alle strutture vascolari la cui corretta contornazione rappresenta un surrogato estremamente preciso per la posizione dei linfonodi adiacenti (26, 27): identificando correttamente i vasi iliaci comuni, iliaci esterni, otturatori, iliaci interni e presacrali, l'attribuzione di un margine di 7 mm perivascolare si è dimostrato sufficiente alla copertura delle aree linfonodali adiacenti nel 99% dei casi.

Diversi gruppi di lavoro, seguendo metodologie differenti, hanno elaborato una identificazione delle stazioni linfonodali delineandone i limiti anatomo-radiologici e formalizzando di fatto atlanti-tools di riferimento nell'ambito dei programmi di assicurazione di qualità nella definizione dei volumi bersaglio linfonodali (28-32).

È pertanto fortemente consigliabile implementare una metodologia di lavoro che si concretizzi in protocolli o linee guida istituzionali di riferimento in tema di contornazione dei volumi clinici e in modo particolare del CTV linfonodale. Solo attraverso un percorso formativo multidisciplinare è possibile difatti acquisire l'esperienza necessaria ad incrementare le competenze anatomo-radiologiche nella definizione dei volumi.

È inoltre importante sottolineare come, unitamente alle conoscenze e all'esperienza anatomo-radiologica, l'aspetto clinico-oncologico deve rimanere un patrimonio imprescindibile del medico radioterapista in quanto tale aspetto riveste un ruolo determinante nella prescrizione e nella definizione dei volumi di trattamento. In merito al volume clinico linfonodale nelle neoplasie rettali, è mandatorio difatti conoscere la frequenza e la localizzazione della metastatizzazione linfonodale in rapporto allo stato di avanzamento del tumore primitivo e alla sua sede di insorgenza. Un importante lavoro pubblicato da Sarah Roels e collaboratori, analizzando le casistiche di dieci studi, sottolinea come la diffusione tumorale per via linfatica avviene principalmente in tre direzioni: mesoretto; in senso craniale verso i linfonodi mesenterici inferiori; lateralmente nei linfonodi iliaci interni e, con minore incidenza, caudalmente nei linfonodi iliaci esterni e nei linfonodi inguinali. Sulla base di queste evidenze gli autori definiscono le linee guida per il contornamento del CTV dichiarando quali aree

linfonodali devono essere incluse nel volume bersaglio in base proprio allo stadio del T, alla sua localizzazione (intramesorettale, spazio pelvico posteriore, spazio pelvico laterale, spazio pelvico inferiore e anteriore) e all'incidenza di metastatizzazione linfonodale (33).

Un ulteriore, fondamentale aspetto da sottolineare e da raccomandarne l'utilizzo è rappresentato dagli indicatori che sono in grado di valutare il grado di conformità nel contornamento di un volume tra differenti osservatori. Proprio in considerazione delle variabilità inter-operatore riscontrate in letteratura nella definizione di un volume clinico radioterapico su un medesimo caso clinico, diversi sono gli indicatori disponibili: indicatori che esprimono le variabilità mediante analisi quantitative globali in termini di centimetri cubici (cc) e millimetri nelle tre dimensioni (antero-posteriore, cranio-caudale, latero-laterale) e indicatori che analizzano l'interconfronto in termini di Indice di Conformità (IC), ovvero il rapporto tra il volume di intersezione (quello in comune) e il volume di unione (quello totale) contornati tra due osservatori.

Nel caso in cui $IC=1$, l'omogeneità di contornazione è pari al 100% (ovvero volumi perfettamente sovrapposti) mentre in caso di $IC=0,5$, l'omogeneità di contornazione è pari al 50%.

Altro indicatore simile è rappresentato dal *CTV ratio* ovvero il rapporto tra il volume CTV dell'osservatore e la media dei volumi dei CTV di tutti gli osservatori: questo indicatore fornisce una stima della grandezza del volume contornato da un osservatore rispetto agli altri ed è utile per verificare se un osservatore ha la tendenza a contornare volumi più generosi o ridotti rispetto agli altri osservatori.

La letteratura che ha valutato, validato e utilizzato questi indicatori è concorde nel determinare un *cut-off* minimo del 75% quale valore soglia minimo di uniformità accettabile (34-36).

5.1.2. *Dummy run* della contornazione delle aree linfonodali su un caso clinico

Un medesimo caso clinico di tumore rettale del terzo distale (Esame Istologico: Adenocarcinoma G2; Stadio Clinico: c T3 c N1 M0) candidato ad un approccio radio-chemioterapico concomitante neoadiuvante è stato presentato ai medici radioterapisti del gruppo in ambedue i corsi.

Nell'ambito di una prescrizione di una dose totale radioterapica di 50.4 Gy (1.8 Gy/die) a tutti i componenti del *panel* è stata richiesta la contornazione del CTV linfonodale e, in modo particolare, il contornamento dei linfonodi iliaci interni, iliaci esterni, presacrali, mesorettali e otturatori.

I medici sono stati suddivisi in tre gruppi di tre componenti ciascuno: i tre gruppi sono stati denominati osservatore A, B e C. La composizione dei componenti del gruppo è stata determinata tenendo conto di un equilibrio in termini di esperienza (medici radioterapisti *senior* e *junior*) e di provenienza geografica.

In modo particolare, l'obiettivo del *dummy run* è stato quello di valutare se l'utilizzo di un atlante-guida, strumento di riferimento per la contornazione delle aree linfonodali potesse avere un impatto su una maggiore uniformità di contornazione e quindi sulla riduzione della variabilità interosservatore.

Pertanto i tre osservatori hanno dapprima eseguito il contornamento delle aree linfonodali prescritte in base alla loro esperienza e, dopo averne valutato i risultati in termini di variabilità, hanno nuovamente ricontornato il CTV linfonodale seguendo le indicazioni di un atlante-guida di riferimento.

Sia la prima che la seconda contornazione sono avvenute "in cieco" e le variabilità interosservatore sono state valutate mediante l'applicazione dell'Indice di Conformità (IC), ovvero il rapporto tra il volume di intersezione (quello comune) e il volume totale contornato.

In particolare è stato misurato l'IC tra i tre osservatori (A vs B, A vs C, B vs C) prima e dopo l'utilizzo di un atlante-guida per la contornazione che definisce i punti di riferimento anatomo-radiologici per la identificazione delle stazioni linfonodali nelle neoplasie retali (32).

Il *cut-off* considerato come valore soglia minimo per un grado di uniformità accettabile è stato IC= 0,75 (75%).

I risultati ottenuti nei due corsi, rispettivamente, Chieti 2007 e Cagliari 2008, sono mostrati nella Tabella 1 e nelle Figure 1 e 2.

Tabella 1. *Dummy run* in termini di variabilità inter-osservatore prima e dopo l'utilizzo di un atlante-guida per la contornazione delle aree linfonodali

Osservatori	IC pre-atlante	IC post-atlante
Risultati del Corso di Chieti 2007		
A vs B	0,67 (67%)	0,79 (79%)
A vs C	0,71 (71%)	0,75 (75%)
B vs C	0,66 (66%)	0,79 (79%)
Risultati del Corso di Cagliari 2008		
A vs B	0,50 (50%)	0,67 (67%)
A vs C	0,54 (54%)	0,66 (66%)
B vs C	0,44 (44%)	0,69 (69%)

È evidente come l'IC, dopo l'introduzione di un atlante-guida, sia sistematicamente cresciuto con percentuali di uniformità dei volumi linfonodali contornati superiori al primo *round* di contornamento.

Altro dato rilevante che è emerso dalla valutazione di questi risultati è rappresentato dal grado di esperienza dell'operatore: ambedue i corsi hanno visto la partecipazione di medici radioterapisti prevalentemente giovani e questo dato ha influenzato i risultati dei *dummy run* di entrambi i corsi.

In modo particolare, la componente prevalentemente *junior* del corso di Cagliari può parzialmente spiegare le percentuali di uniformità lievemente più basse riscontrate.

Questa esperienza ha tuttavia confermato l'importanza dell'implementazione di protocolli-linee guida istituzionali nella contornazione dei volumi clinici di interesse radioterapico e, in questo caso, del CTV linfonodale.

L'implementazione di questi protocolli, oltre che contribuire in modo significativo alla crescita culturale del medico radioterapista in termini di competenze clinico-anatomo-radiologiche nel contornamento, aiuta a ridurre la variabilità inter-osservatore all'interno di uno stesso Centro di radioterapia.

L'utilizzo di indicatori quali l'IC dovrebbe essere fortemente raccomandato all'interno dei manuali di qualità di un Centro di radioterapia proprio al fine di valutare periodicamente il grado di omogeneità/disomogeneità sia intra-operatore che inter-operatore di una stessa istituzione.

È inoltre raccomandabile la diffusione di *audit* e di corsi teorico-pratici sul tema del contornamento al fine di promuovere l'interconfronto e cercare di determinare un consenso minimo sulla identificazione dei volumi clinici nelle diverse situazioni cliniche di stadio e sede di malattia neoplastica.

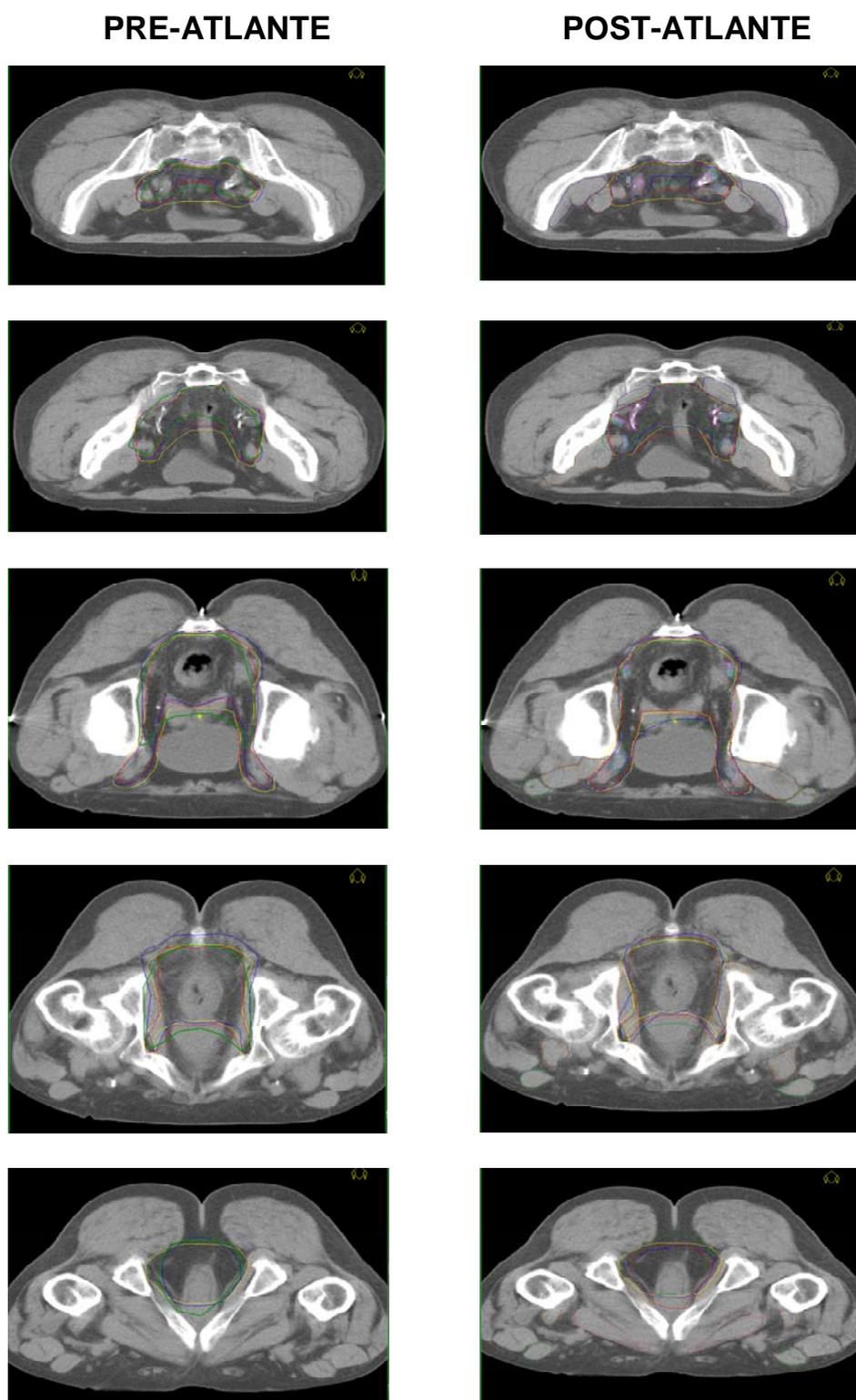


Figura 1. Corso Chieti 2007: risultati iconografici del *dummy run* che documentano la variabilità interosservatore senza e con il riferimento di un atlante-guida

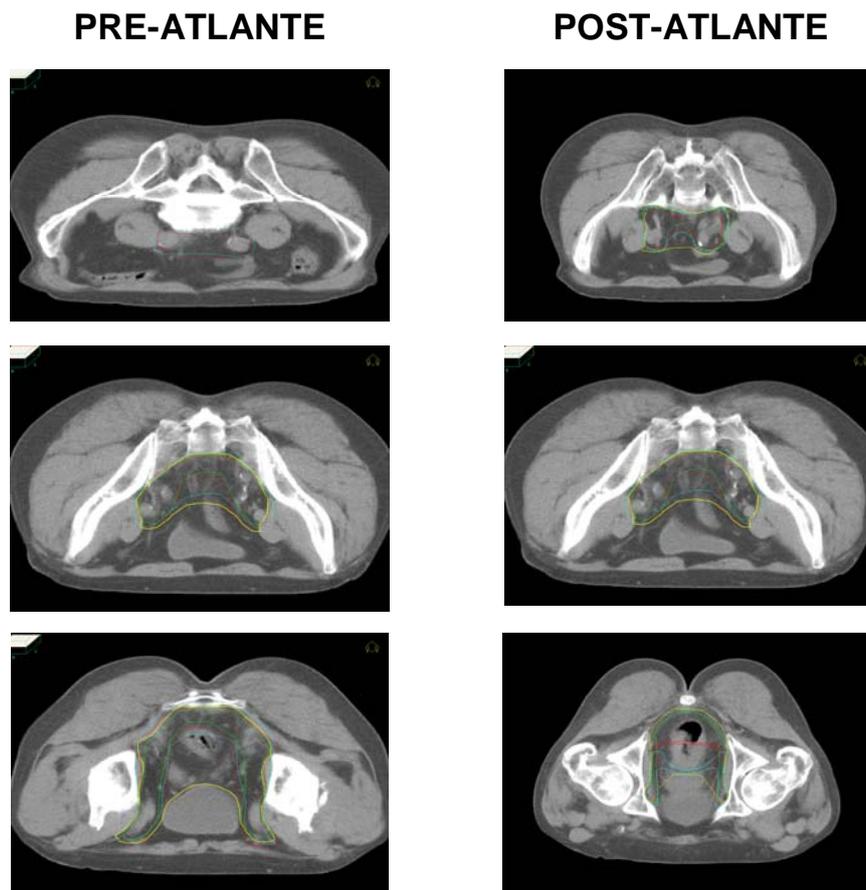


Figura 2. Corso Cagliari 2008: risultati iconografici del *dummy run* che documentano la variabilità interosservatore senza e con il riferimento di un atlante-guida

5.2. Aspetti fisici

5.2.1. Criteri di espansione del CTV

L'espansione da attribuire al CTV ai fini della definizione del PTV è di fondamentale importanza allorchè si voglia intraprendere in sicurezza un programma di *dose escalation*. La individuazione degli errori sistematici e random permette di definire margini appropriati e personalizzati in ogni Centro radioterapico.

L'utilizzo delle immagini portalì si rivela un sistema semplice ed efficace per la quantificazione di tali errori. La stessa metodologia può essere applicata allorchè sia necessario scegliere tra varie tecniche di setup o sistemi di immobilizzazione.

Scopo della radioterapia è quello di colpire le cellule tumorali preservando il più possibile il tessuto circostante. Per raggiungerlo è dunque essenziale cercare di ridurre al minimo l'irraggiamento di tessuti sani, garantendo al tempo stesso che tutte le cellule del target ricevano la dose prescritta. Nella scelta dei fasci radianti bisogna raggiungere dunque un compromesso: i

fasci devono essere ridotti alla minima dimensione possibile per contenere l'irraggiamento dei tessuti sani, ma al tempo stesso devono essere abbastanza grandi da tenere nel giusto conto problemi (es. il movimento degli organi e la inaccuratezza nel setup del paziente) che potrebbero invalidare il risultato radioterapico atteso.

Come già menzionato nel paragrafo precedente, nel documento ICRU 50 al fine di precisare meglio il concetto target sono stati introdotti i concetti di GTV, di CTV e di PTV: GTV e CTV rappresentano rispettivamente i volumi occupati dalla malattia clinica visibile e da quella subclinica non visibile. Il PTV è il volume statico che tiene conto delle variazioni di forma e di dimensione del CTV (oltreché della sua mobilità) e degli errori di setup del paziente (cioè degli errori connessi con il riposizionamento del paziente nelle varie sedute, con la mobilità del paziente durante la seduta, con le inaccurattezze strumentali). Il volume a cui il piano di cura dovrà idealmente dare la dose prescritta va così ad identificarsi con il concetto di PTV.

Un problema di rilevante importanza è l'individuazione dei margini che devono essere attribuiti al CTV ai fini della individuazione del PTV

Nel documento ICRU 62 con la finalità di separare gli errori derivanti dal movimento d'organo da tutto il resto vengono introdotti i concetti di ITV (*Internal Target Volume*), di IM (*Internal Margin*) e di SM (*Setup Margin*) (16-17).

In particolare le variazioni in posizione, grandezza e forma degli organi contenuti o adiacenti al CTV (dovuti ad esempio alla respirazione, a differenti riempimenti della vescica o del retto, al battito cardiaco, ai movimenti dell'intestino, ecc.) e che dunque si traducono in variazioni di forma, di dimensione o di posizione del CTV vengono tenute in conto attraverso l'IM: l'ITV si identifica nel volume somma del CTV e dell'IM.

L'IM è, in generale, asimmetrico attorno al CTV.

L'individuazione del ITV è non agevole in quanto associato a fenomeni fisiologici di non facile controllo (Figura 3).

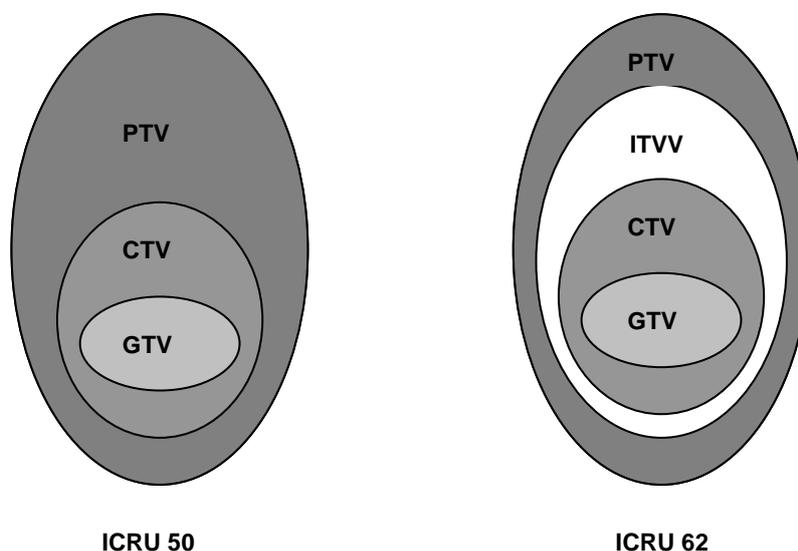


Figura 3. Definizione dei volumi ICRU 50 e ICRU 62

Il SM tiene conto di tutti gli errori di natura diversa da quelli associabili al concetto di ITV, quali ad esempio le variazioni nel posizionamento del paziente (inter-frazione e intra-frazione),

le incertezze meccaniche della unità di trattamento (*gantry*, collimatore, posizione isocentro, lettino, ecc.), le incertezze dosimetriche, gli errori di setup derivanti dal trasferimento del paziente dalla TC e dal simulatore alla unità di trattamento, gli errori dovuti al fattore umano, ecc. Queste incertezze variano generalmente da Centro a Centro e, all'interno dello stesso Centro, da macchina a macchina: esse possono essere ridotte attraverso l'utilizzo di sistemi di immobilizzazione e di opportuni programmi di AQR.

Aggiungendo dunque al CTV sia l'IM che il SM si ottiene il PTV. È però importante precisare subito che questa addizione non deve necessariamente intendersi come una somma "lineare" dei volumi: anzi questo approccio è sconsigliato dall'ICRU, in quanto tenderebbe a generare PTV troppo grandi ed eccessivamente cautelativi (con conseguente possibile rischio di eccedere le tolleranze dei tessuti circostanti).

Una somma quadratica (cioè la radice quadrata della somma dei quadrati) anziché algebrica dei termini sembra sicuramente più appropriata. Per fare un esempio numerico, posti $IM = 3$ mm e $SM = 4$ mm (ad esempio nella direzione x) si otterrebbe per il margine C da aggiungere al CTV ai fini dell'individuazione del PTV:

$$C = IM + SM = 3 + 4 = 7 \quad (\text{nel caso di somma lineare})$$

$$C = \sqrt{IM^2 + SM^2} = \sqrt{3^2 + 4^2} = \sqrt{9 + 16} = \sqrt{25} = 5 \quad (\text{nel caso di somma quadratica})$$

Si nota chiaramente che la somma quadratica genera un margine C inferiore a quello prodotto dalla somma algebrica.

L'individuazione del PTV "implica il giudizio, e quindi la responsabilità congiunta, del medico radioterapista e del fisico" (ICRU 62).

L'idea di conformare esattamente il fascio alla forma del PTV non è però soddisfacente: poichè i fasci hanno una penombra di dimensione non nulla così facendo si andrebbe a sottodosare le zone a margine del PTV (le dimensioni nominali di un fascio sono definite dai punti corrispondenti al 50% della dose a centro campo). Pertanto, nella realizzazione del piano di cura, le dimensioni dei fasci dovranno essere scelte (aumentate) per tener conto della penombra degli stessi.

Le difficoltà nella quantificazione delle grandezze di cui abbiamo appena parlato non sono poche, per cui spessissimo in molti Centri radioterapici l'espansione da CTV a PTV viene effettuata esclusivamente sulla base dell'esperienza e del giudizio del medico radioterapista: ciò si riflette certamente in una non ottimizzazione del trattamento radioterapico.

L'importanza nella scelta di un appropriato margine da attribuire al CTV è grande: infatti piccole riduzioni nella scelta di questo margine possono riflettersi in sensibili miglioramenti nei DVH degli OAR. Ove si vogliano aumentare le dosi prescritte al target (in un processo di *dose escalation*) l'ottimizzazione dei valori di espansione da CTV a PTV diventa dunque un passo fondamentale obbligato.

Un modo operativo relativamente semplice per quantificare la scelta di questo margine è l'utilizzo delle immagini portal. Attraverso l'acquisizione delle immagini portal all'inizio delle varie sedute radioterapiche e il successivo confronto delle stesse con un'immagine di riferimento è possibile determinare lo spostamento di ciascuna immagine portale rispetto ad una immagine di riferimento e contestualmente quantificare gli errori "sistematici" e quelli "random".

Da un punto di vista qualitativo possiamo pensare agli errori sistematici come a quegli errori che tendono a ripetersi nello stesso modo in ogni seduta (hanno un verso e una intensità costante) e agli errori random come ad errori che sono diversi da seduta a seduta (non hanno un verso definito e non hanno una intensità costante).

Esempi di errore sistematico sono le inaccurately dei sistemi di controllo (telemetro, allineamento laser, ecc.), le inaccurately geometriche del LINAC, l'errato posizionamento del paziente durante la acquisizione delle immagini TC, l'errata individuazione durante la stesura del piano di trattamento di target e OAR, l'errato posizionamento del paziente, ecc.

Esempi di errori random sono il riposizionamento del paziente tra una seduta e l'altra, il movimento del paziente durante la seduta di trattamento, l'*organ motion* durante il trattamento, ecc.

Poiché l'errore sistematico deriva da errori nella interpretazione della posizione del paziente, da una non corretta realizzazione delle protezioni, da discrepanze tra letture meccaniche del simulatore e del LINAC, da errori nella trascrizione dei dati relativi al piano di trattamento, ecc. esso è indice di procedure errate e/o di apparecchiature non ben funzionanti.

È importante sottolineare che, se individuato, l'errore sistematico può essere rimosso per tutta la successiva durata del trattamento.

Al contrario, gli errori random (cioè casuali) derivano dai movimenti del paziente, dai diversi riposizionamenti del paziente, dall'*organ motion* e in generale da fenomeni che per la loro stessa natura casuale non possono essere eliminati. Se però individuati e quantificati, è possibile ridurli al minimo valore possibile (es. tramite opportuni sistemi d'immobilizzazione, appropriato training, migliori procedure di setup, ecc.).

Da un punto di vista quantitativo supponiamo di analizzare l'immagine portale (relativa a un campo di trattamento) di un paziente su base giornaliera e di determinarne l'errore di posizione rispetto ad una immagine di riferimento (es. una immagine di simulazione o una DRR).

Ogni pallino in Figura 4 rappresenta la misura dello spostamento (nelle direzioni x ed y) del paziente in una determinata seduta rispetto alla posizione attesa, ossia l'errore totale associato a quella seduta.

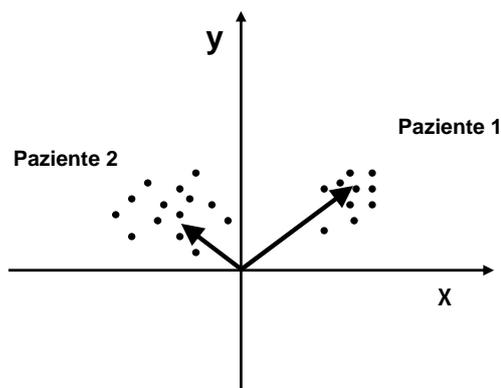


Figura 4. Determinazione dell'errore sistematico (freccia) e random (puntini) per 2 pazienti

Un perfetto setup sarebbe rappresentato da una serie di punti tutti coincidenti con l'origine degli assi cartesiani.

Nella realtà si otterrà (così come in Figura 4) per ogni paziente una serie di pallini sparpagliati intorno ad un centro di gravità.

Il vettore che congiunge l'origine con tale centro di gravità rappresenta l'errore sistematico associato al paziente durante le N sedute del trattamento radioterapico.

Questo errore è dunque identico in tutte le N sedute del paziente.

L'errore random associato alla seduta i-esima del paziente è dato dalla differenza tra l'errore totale relativo alla i-esima seduta (rappresentato dal vettore che congiunge l'origine con il pallino relativo alla seduta i-esima) e l'errore sistematico associato alle N sedute del paziente.

In altri termini l'errore totale associato ad una singola seduta di un paziente può essere visto come la somma di un errore sistematico (identico per tutte le sedute del paziente) e di un errore random (variabile da seduta a seduta).

Una misura dello sparpagliamento attorno al centro di gravità può essere ottenuta calcolando un valor medio delle distanze dal centro di gravità (più precisamente calcolando una *deviazione standard*): tale valore fornisce l'errore random associato al trattamento del paziente (o più brevemente: al paziente). Possiamo pensare di visualizzare l'errore random centrando sul centro di gravità una circonferenza (o una sfera nelle 3 dimensioni x, y, z) di raggio pari alla suddetta *deviazione standard*.

In Figura 4 è evidente la presenza di un errore sistematico più ampio per il paziente 1 rispetto al paziente 2 e la presenza di un errore random più ampio per il paziente 2 rispetto al paziente 1.

Dal punto di vista matematico possiamo scrivere:

$$\bar{x} = \frac{x_1 + x_2 + \dots + x_N}{N} = \frac{\sum x_i}{N}$$

dove \bar{x} e σ_x rappresentano rispettivamente l'errore sistematico e l'errore random (nella direzione x) relativamente alle N sedute di un certo paziente

Se creiamo un istogramma che riporti le frequenze associate ad ogni valore dell'errore otterremo un grafico che tende ad assumere (al crescere di N) la forma di una campana:

$$\sigma_x = \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum (x_i - \bar{x})^2}$$

(precisamente di una distribuzione gaussiana) il cui centro rappresenta l'errore sistematico e la cui larghezza rappresenta l'errore random associato alle sedute del paziente (Figura 5).

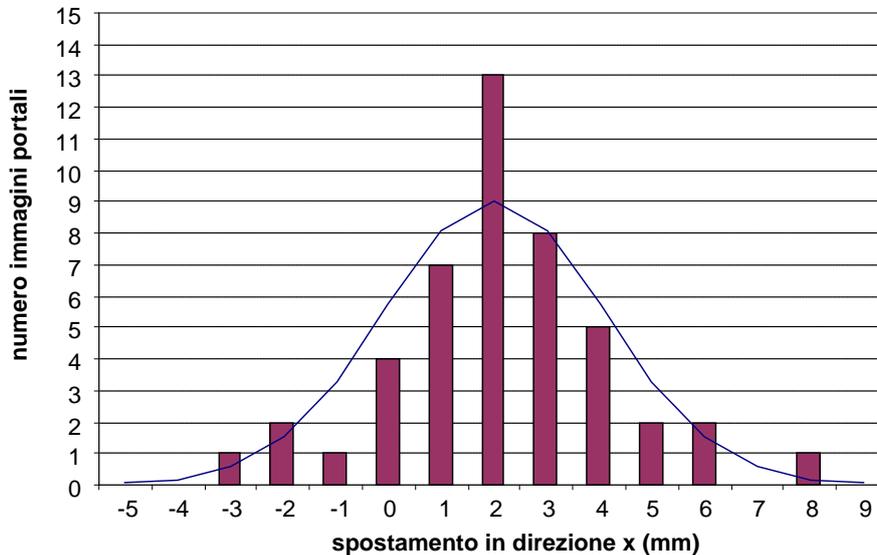


Figura 5. Frequenze associate all'errore totale (nella direzione x) nelle singole sedute

L'analisi degli errori in relazione ad un singolo paziente forniscono informazioni importanti, ma parziali poiché descrivono ovviamente solo ciò che è accaduto per quel determinato

paziente. La presenza di un errore sistematico implica il cattivo funzionamento di una procedura che ha interessato quel singolo paziente o di un apparecchio che ha malfunzionato nel trattamento di quel paziente.

Se però il problema riguardasse anche altri pazienti saremmo in presenza di un errore di carattere più generale, non limitato ad un solo paziente: è dunque importante valutare gli errori anche in relazione ad un gruppo di pazienti. La presenza ad esempio di un grosso errore sistematico complessivo implica il cattivo funzionamento di una procedura generale o di un apparecchio, in quanto influenza il trattamento di tutti i pazienti.

Per allargare l'osservazione a più pazienti, dobbiamo calcolare le seguenti grandezze:

- la media M di tutte le medie degli spostamenti dei singoli pazienti (il vettore medio dei vettori rappresentanti gli errori sistematici dei singoli pazienti);
- la deviazione standard Σ delle medie degli spostamenti dei singoli pazienti;
- la media (quadratica) σ delle deviazione standard degli spostamenti dei singoli pazienti.

Per fare chiarezza faremo un esempio numerico utilizzando i valori contenuti nella Tabella 2 che riporta gli spostamenti (rispetto all'immagine di riferimento, nella direzione x) relativi a 4 pazienti che hanno effettuato 5 sedute.

Tabella 2. Spostamenti (rispetto all'immagine di riferimento, nella direzione x) relativi a 4 pazienti che hanno effettuato 5 sedute

Paziente	Seduta 1	Seduta 2	Seduta 3	Seduta 4	Seduta 5	Media	Deviazione standard
Paziente 1	2	1	2	1	1	1,4	0,55
Paziente 2	-1	0	-2	0	2	-0,2	1,48
Paziente 3	1	-3	-1	-2	1	-0,8	1,79
Paziente 4	1	-2	1	2	1	0,6	1,52
Media M delle medie dei singoli pazienti							0,25
Deviazione standard Σ delle medie dei singoli pazienti							0,96
Media quadratica σ delle deviazione standard dei singoli pazienti							1,41

Di seguito il dettaglio dei calcoli:

$$\text{Media paziente 1} = \frac{2+1+2+1+1}{5} = 1,4$$

$$\text{Media paziente 2} = \frac{-1+0-2+0+2}{5} = -0,2$$

$$\text{Media paziente 3} = \frac{1-3-1-2+1}{5} = -0,8$$

$$\text{Media paziente 4} = \frac{1-2+1+2+1}{5} = 0,6$$

La deviazione standard relativa al Paziente 1 è:

$$\sqrt{\frac{(2-1,4)^2 + (1-1,4)^2 + (2-1,4)^2 + (1-1,4)^2 + (1-1,4)^2}{4}} = 0,55$$

La deviazione standard relativa al Paziente 2 è:

$$\sqrt{\frac{(-1+0,2)^2 + (0+0,2)^2 + (-2+0,2)^2 + (0+0,2)^2 + (2+0,2)^2}{4}} = 1,48$$

La deviazione standard relativa al Paziente 3 è:

$$\sqrt{\frac{(1+0,8)^2 + (-3+0,8)^2 + (-1+0,8)^2 + (-2+0,8)^2 + (1+0,8)^2}{4}} = 1,79$$

La deviazione standard relativa al Paziente 4 è:

$$\sqrt{\frac{(1-0,6)^2 + (-2-0,6)^2 + (1-0,6)^2 + (2-0,6)^2 + (1-0,6)^2}{4}} = 1,52$$

Osserviamo che:

1. la media M di tutte le medie degli spostamenti dei singoli pazienti (cioè la media degli errori sistematici dei singoli pazienti) rappresenta l'errore sistematico complessivo (ossia riferito all'intero gruppo di pazienti). In un buon trattamento radioterapico ci si aspetta che tale valore sia vicino a zero (in caso contrario ciò implicherebbe la non correttezza di qualche procedura e/o accuratezza di qualche apparecchiatura);
2. la deviazione standard Σ delle medie degli spostamenti dei singoli pazienti rappresenta una stima di quanto è ampio l'errore sistematico complessivo: ci fornisce una stima dello sparpagliamento associato agli errori sistematici dei singoli pazienti. In un buon trattamento radioterapico anche questo valore deve essere piccolo. Per comprendere meglio la differenza tra M e Σ possiamo pensare ad un gruppo di soli 2 pazienti ciascuno caratterizzato da un grosso errore sistematico (ma di verso opposto): è evidente che non siamo in presenza di un buon trattamento radioterapico a causa della presenza dei grandi errori sistematici relativi ai due pazienti. In tale condizione otterremmo però una media M esattamente pari a zero (ma una deviazione standard Σ grande): è evidente che il solo calcolo della media M non ci avrebbe permesso di individuare la presenza di un trattamento radioterapico non ottimale;
3. la media (quadratica) σ delle singole deviazioni standard dei pazienti è data dalla radice quadrata della media dei quadrati delle singole deviazioni standard. Essa rappresenta dunque una stima di quanto è ampio l'errore random complessivo (è una media, fatta su tutti i pazienti, degli errori random associati ad ogni singolo paziente).

La determinazione dell'errore sistematico e dell'errore random consente di quantificare l'espansione da applicare al CTV ai fini della determinazione del PTV. L'approccio suggerito dall'ICRU 62 è di tipo quadratico, quindi l'espansione C da dare al CTV ai fini della individuazione del PTV è pari a:

$$C = \sqrt{\Sigma^2 + \sigma^2}$$

In tale approccio si ipotizza implicitamente che gli errori sistematici e quelli random abbiano la stessa importanza dal punto di vista dosimetrico: infatti scambiando fra di loro i valori numerici di Σ e di σ il valore della espansione C non cambia.

Esistono in letteratura (37) lavori nei quali si mostra che le conseguenze dosimetriche degli errori sistematici e di quelli random sono fondamentalmente diversi: infatti l'errore sistematico

si riflette in una traslazione della distribuzione di dose pianificata, mentre l'errore random si riflette in uno sfuocamento della distribuzione di dose pianificata.

Stroom ed Heijmen (38) suggeriscono di utilizzare un margine $C = 2 \Sigma + 0.7 \sigma$: tale formula sottintende che gli errori sistematici sono quasi 3 volte più importanti degli errori random.

Approcci che conducono a formule differenti per il margine CTV-PTV sono riepilogate nel lavoro di Van Herk (39).

Hurkmans (40) propone dei limiti per l'errore sistematico e random (in relazione ai vari distretti radioterapici) che pur non volendo essere un riferimento assoluto possono costituire tuttavia una base per la analisi di ogni singolo Centro, in quanto risultati ottenibili senza particolari difficoltà.

Sempre nello stesso lavoro si suggeriscono una serie di raccomandazioni utili ai fini di chi volesse intraprendere questo lavoro di quantificazione degli errori.

La analisi degli errori si rivela importante non solo per i processi di *dose escalation*, e trova applicazione anche nella scelta fra varie procedure. La valutazione quantitativa degli errori permette ad esempio di scegliere in maniera obiettiva tra diverse tecniche di setup (41) o tra diversi sistemi di immobilizzazione (42).

5.3. Aspetti tecnici

5.3.1. Setup della pianificazione radioterapica 3D

Il setup del paziente riveste un ruolo rilevante in quanto comprende tutte le procedure programmate, attuate e controllate al fine di perseguire la maggiore accuratezza possibile del trattamento radioterapico e caratterizzate da rigorose condizioni di posizionamento e immobilizzazione del paziente. Al fine di ridurre le imprecisioni ("errori") geometriche è fondamentale scegliere la corretta posizione del paziente sul lettino (prono *versus* supino), un sistema di immobilizzazione accurato e stabilire un protocollo di riempimento vescicale.

Per quanto riguarda il posizionamento del paziente è ritenuto, dai dati della letteratura, che la posizione prona sia la migliore in quanto più idonea alla dislocazione dell'intestino tenue rispetto al campo di irradiazione.

Nell'ambito dei sistemi di immobilizzazione, nella vasta gamma di dispositivi oggi a disposizione, sono stati discussi i cuscini a base di schiume poliuretatiche, i sistemi hipfix, i cuscini a sottrazione d'aria, i dispositivi blocca-piedi, il *belly-board* e l'*up-down-table*. Questi ultimi in modo particolare, attraverso una classica posizione prona assunta dal paziente che determina un allontanamento del bacino dall'addome inferiore, contribuiscono in modo evidente ad ottimizzare la dislocazione dell'intestino tenue dal volume di irradiazione (43).

Un ulteriore vantaggio dell'*up-down table* è inoltre rappresentato dalla dotazione di scale millimetriche sia in senso longitudinale che trasversale per l'allineamento dei laser con i reperi cutanei correttamente posizionati in Simul-TC favorendo in tal modo anche una maggiore riproducibilità di posizionamento. Un ottimale effetto di dislocazione e una più che buona riproducibilità sono garantite anche dal *belly-board*, dispositivo in fibra di carbonio che assicura un'estrema versatilità nelle differenti condizioni di trattamento e, attraverso i rilievi ergonomici per la testa, cuscini ad inserto variabile per la dislocazione delle anse di cui è dotato e un sistema di posizionamento (*kneefix*) che evita la rotazione dei femori e riduce la tensione muscolare in regione lombare rende ancora più comoda la posizione del paziente. È raccomandabile che il setup del paziente risponda a criteri di confortevolezza e riproducibilità

geometrica, che esso sia verificato, ottimizzato e quindi standardizzato attraverso protocolli istituzionali che prevedano altresì le condizioni e le modalità di riempimento vescicale. La condizione di riempimento vescicale determina difatti un ulteriore contributo alla dislocazione dell'intestino tenue dai volumi di irradiazione.

5.4. Discussione

I tre aspetti ritenuti cruciali nella pianificazione di un trattamento 3D-CRT delle neoplasie rettali che sono stati ampiamente discussi all'interno del gruppo hanno riguardato il corretto e verificabile setup del paziente, le modalità per un'accurata identificazione clinico-anatomoradiologica del CTV linfonodale e i criteri di espansione CTV-PTV unitamente alle modalità di controllo della *delivery* del trattamento radiante.

Il gruppo ha individuato un comune denominatore per tutti gli aspetti discussi ovvero stimolare l'implementazione di protocolli istituzionali, o procedure scritte, condivisi a livello interdisciplinare, periodicamente aggiornati e revisionati alla luce di nuove acquisizioni o delle analisi degli indicatori di risultato (*outcome* e tossicità acuta e tardiva).

Per quanto riguarda la parte tecnica, l'obiettivo è l'impiego di un sistema di setup comodo, riproducibile e qualitativamente verificabile mediante uno studio sugli errori di setup in corso di trattamento (procedura raccomandabile). Un'adeguata, preventiva informazione del paziente può aiutare sensibilmente la sua *compliance* e una particolare attenzione dovrebbe essere prestata alla personalizzazione dei sistemi di contenzione oltre che allo stato di riempimento vescicale.

È emerso che in alcune realtà non vi sono procedure o protocolli scritti condivisi oppure, se presenti, sono sovente disattesi così come la maggior parte dei Centri rappresentati non ha la sufficiente esperienza nello studio degli errori di setup.

Inoltre, tra le criticità che sono state evidenziate, è stato posto il problema del tempo che intercorre tra simulazione e inizio trattamento e la necessità di procedure chiare in merito a tempistica di esecuzione delle immagini portal, il loro *matching* con le DRR e la gestione pratica delle risultanze di questo interconfronto.

Una particolare attenzione deve essere posta inoltre all'acquisizione del volume TC con l'acquisizione di uno scanogramma anteriore/posteriore e laterale e un prestabilito intervallo interscansione (5 mm): anche in tal caso è auspicabile l'utilizzo di protocolli istituzionali. È inoltre raccomandabile sempre l'opacizzazione delle anse intestinali mediante *gastrographin*.

In ambedue i corsi non sono state riportate esperienze di simulazione virtuale *on line* nella pianificazione radioterapica dei tumori rettali.

Per quanto riguarda la contornazione del CTV linfonodale dei tumori rettali, esso rappresenta un volume critico e insidioso per le importanti implicazioni clinico-prognostiche di cui abbiamo già discusso, per i problemi che una sua errata contornazione possono determinare sia in termini di estensione troppo generosa del volume di irradiazione sia in termini di *geographic missings* pericolosi ai fini terapeutici e per le importanti variabilità interosservatore riportate in letteratura.

Al fine di ottimizzare la contornazione di questo volume sono fortemente raccomandabili due aspetti: il primo, di carattere clinico, ovvero la conoscenza in termini di incidenza e localizzazione della metastatizzazione linfonodale pelvica in relazione allo stadio di malattia e alla sede tumorale; il secondo, anatomico-radiologico, ovvero l'acquisizione della necessaria esperienza di contornamento delle aree linfonodali pelviche.

Per quanto riguarda quest'ultimo aspetto, il riconoscimento delle strutture vascolari pelviche rappresenta il riferimento più attendibile per l'identificazione delle aree linfonodali.

È fortemente consigliabile condurre all'interno della propria istituzione programmi di training possibilmente interdisciplinari finalizzati alla determinazione di atlanti o linee guida che, attraverso l'identificazione di limiti anatomo-radiologici, possano fornire un contributo determinante alla corretta contornazione del CTV linfonodale.

Questa metodologia, unitamente ai riferimenti già presenti in letteratura, può contribuire in modo determinante ad un percorso educativo (per i più giovani) e professionale (per i meno giovani) di crescita in questo settore della radioterapia così importante nell'epoca 3D e nelle sue evoluzioni (IMRT e IGRT).

Le sessioni pratiche eseguite nei due corsi di Chieti e Cagliari hanno chiaramente evidenziato come la presenza di un atlante-guida di riferimento è in grado di migliorare sensibilmente l'indice di uniformità delle contornazioni tra i diversi osservatori.

La possibilità di disporre di indicatori di valutazione delle contornazioni dovrebbe stimolare la cultura del *dummy run* sia intraistituzionale che interistituzionale attraverso l'organizzazione di corsi teorico-pratici.

Per quanto riguarda infine i criteri di espansione CTV-PTV e il controllo della *delivery* del trattamento, la letteratura indica chiaramente le modalità e la metodologia da seguire per disciplinare queste procedure altrettanto fondamentali nella pianificazione di un trattamento 3D.

La regolamentazione dettata dai documenti ICRU e la presenza di protocolli di intervento di correzione *off line* e *on line* degli errori di setup rappresentano dei riferimenti fondamentali da utilizzare nella pratica clinica.

È fortemente auspicabile che ciascun Centro determini, per ciascuna patologia, i propri errori di setup e le variabilità correlate all'*organ motion* in modo da stabilire l'adeguata espansione CTV-PTV nonché i range di tolleranza/non tolleranza con i rispettivi livelli di intervento in corso di trattamento.

Purtroppo, in entrambi i corsi è emerso che le problematiche correlate all'organico di tecnici, medici e fisici nonché le problematiche correlate alle dotazioni strumentali, non consentono in molte realtà di portare avanti questi programmi di qualità nella pratica clinica quotidiana.

Tuttavia, lo sforzo dell'intera comunità radioterapica (tecnici, medici, fisici) deve essere finalizzato all'attuazione di questi programmi in quanto solo attraverso la loro corretta attuazione è possibile controllare il trattamento somministrato con l'obiettivo di sovrapporre proprio il trattamento somministrato a quello pianificato.

5.5. Bibliografia

1. Gruppo di Studio Istituto Superiore di Sanità "Assicurazione di Qualità in Radioterapia" (Ed.). *Indicazioni per la implementazione della radioterapia conformazionale in Italia*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2004. (Rapporti ISTISAN 04/34).
2. Malvezzi M, Bosetti C, Negri E, La Vecchia C, De Carli A. Cancer mortality in Italy 1970-2002. *Tumori* 2008;94(5):640-57.
3. Sobin LH, Wittekind CH (Ed.). *UICC-TNM Classification of malignant tumors*. 6th ed. New York: Wiley-LISS; 2002.
4. Gastrointestinal Tumor Study Group. Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma. *New Engl J Med* 1985;312:1465-72.
5. Gastrointestinal Tumor Study Group. Survival after post-operative combination treatment for rectal cancer. *New Engl J Med* 1986;314:1294-5.

6. Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, Wieand HS, Collins RT, Beart RW, Kubista TP, Poon MA, Meyers WC, Mailliard JA. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *New Engl J Med* 1991;324 (11):709-15.
7. NIH consensus conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA* 1990;264:1444-50.
8. Chari RS, Tyler DS, Anscher MS, Russell L, Clary BM, Hathorn J, Seigler HF. Preoperative radiation and chemotherapy in the treatment of adenocarcinoma of the rectum. *Ann Surg* 1995;221:778-86.
9. Grann A, Minsky BD, Cohen AM, Saltz L, Guillen JG, Paty PB, Kelsen DP, Kemeny N, Ilson D, Bass-Loeb J. Preliminary results of preoperative 5-Fluorouracil, low-dose Leucovorin and concurrent radiation therapy for clinically resectable T3 rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1997;40:515-22.
10. Rich TA, Skibber JM, Ajani JA, Bucholz DJ, Cleary KR, DuBrow RA, Levin B, Lynch PM, Materissian SH, Roubein LD, Ota DM. Preoperative infusional chemoradiation therapy for stage T3 rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32:1025-9.
11. Valentini V, Coco C, Cellini N, Picciocchi A, Genovesi D, Mantini G, Barbaro B, Cogliandolo S, Mattana C, Tedesco M, Ambesi-Impiomato F, Cosimelli M. Preoperative chemoradiation for extraperitoneal T3 rectal cancer: acute toxicity, tumor response, sphincter preservation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40(5):1067-75.
12. Sauer R, Becker H, Hoyerberger W. For the German Rectal Cancer Study Group. Pre-operative versus post-operative chemoradiotherapy for rectal cancer. *New Engl J Med* 2004;351:1731-40.
13. Capirci C, Valentini V, Cionini L, De Paoli A, Rodel C, Glynne-Jones R, Coco C, Romano M, Mantello G, Palazzi S, Mattia FO, Friso ML, Genovesi D, Vidali C, Gambacorta MA, Buffoli A, Lupattelli M, Favretto MS, La Torre G. Prognostic value of pathologic complete response after neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer: long-term analysis of 566 ypCR Patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:99-107.
14. Vecchio FM, Valentini V, Minsky BD, Padula GD, Venkatraman ES, Balducci M, Micciché F, Ricci R, Morganti AG, Gambacorta MA, Maurizi F, Coco C. The relationship of pathologic tumors regression grade (TRG) and outcomes after preoperative therapy in rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:752-60.
15. Valentini V, Beets-Tan R, Borrás JM, Krivokapic Z, Leer JW, Pahlman L, Rodel C, Schmoll HJ, Scott N, Van de Velde C, Verfaillie C. Evidence and research in rectal cancer. *Radiother Oncol* 2008;87:449-74.
16. International Commission on Radiation Units and Measurements. *Prescribing, recording and reporting photon beam therapy*. Bethesda, MD: ICRU; 1999. (Report 50).
17. International Commission on Radiation Units and Measurements. *Prescribing, recording and reporting photon beam therapy*. Bethesda, MD: ICRU; 1999. (Report 62 Supplement to ICRU Report 50).
18. Moriya Y, Sugihara K, Akasu T, Fujita S. Importance of extended lymphadenectomy with lateral node dissection for advanced lower rectal cancer. *World J Surg* 1997;21(7):728-32.
19. Hida J, Yasutomi M, Maruyama T, Fujimoto K, Uchida T, Okuno K. Lymph node metastases detected in the mesorectum distal to carcinoma of the rectum by the clearing method: justification of total mesorectal excision. *J Am Coll Surg* 1997;184 (6):584-8.
20. Shimoyama M, Yamazaki T, Suda T, Hatakemaya K. Prognostic significance of lateral lymph node micrometastases in lower rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2003; 46(3):333-9.
21. Wang C, Zhong ZG, Yu YY, Li Y, Lei WZ, Cheng Z, Chen ZY. Patterns of lateral pelvic lymph node metastases and micrometastases for patients with lower rectal cancer. *EJSO* 2007;33:463-67.

22. Valentini V, Coco C, Picciocchi A, Morganti AG, Trodella L, Ciabattoni A, Cellini F, Barbaro B, Cogliandolo S, Nuzzo G, Doglietto GB, Ambesi-Impiombato F, Cosimelli M. Does downstaging predict improve outcome after preoperative chemo-radiation for extraperitoneal locally advanced Rectal Cancer? A long-term analysis of 165 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53(3):664-74.
23. Chan A, Wong A, Jenken D, Heine J, Buie D, Johnson D. Posttreatment TNM staging is a prognostic indicator of survival and recurrence in tethered or fixed rectal carcinoma after preoperative chemotherapy and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61(3):665-77.
24. Weiss E, Richter S, Krauss T, Metzeltin SI, Hille A, Pradier O, Siekmeyer B, Vorwerk H, Hess CF. Conformal Radiotherapy planning of cervix carcinoma: differences in the delineation of the clinical target volume. A comparison between gynaecologic and radiation oncologists. *Radiother Oncol* 2003;67:87-95.
25. Bonin SR, Lanciano RM, Corn BW, Hogan MW, Hartz W, Hanks G. Bony landmarks are not an adequate substitute for lymphangiography in defining pelvic lymph node location for the treatment of cervical cancer with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;34:167-72.
26. Finlay M, Ackerman I, Tirone RG, Hamilton P, Barbara L, Thomas G. Use of CT Simulation for treatment of cervical cancer to assess the adequacy of lymph node coverage of conventional pelvic fields based on bony landmarks. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:205-9.
27. Taylor A, Rockall A, Reznick RH, Powell M. Mapping pelvic lymph nodes: guidelines for delineation in Intensity-Modulated Radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63(5):1604-12.
28. Martinez-Monge R, Fernandes PS, Gupta N, Gahbaner R. Cross-sectional Nodal Atlas: a tool for the definitions of clinical target volumes in three-dimensional Radiation Therapy Planning. *Radiology* 1999;211:815-28.
29. Portaluri M, Bambace S, Perez C, Angone C. A three-dimensional definition of nodal spaces on the basis of CT images showing enlarged nodes for pelvic Radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63 (4):1101-7.
30. Myerson RJ, Garofalo MC, El Napa I, Abrams RA, Apte A, Bosch WR, Das P, Gunderson LL, Hong TS, Kim JJ, Willett CG, Kachnic LA. Elective clinical target volumes for conformal therapy in anorectal cancer: a Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) consensus panel contouring atlas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74(3):824-30.
31. Gregoire V, Scalliet P, Ang KK. *Clinical Target Volumes in conformal and intensity modulated radiation therapy*. Berlin: Springer-Verlag; 2004.
32. Ausili Cèfaro G, Genovesi D, Perez CA, Vinciguerra A. *A guide for delineation of lymph nodal Clinical Target Volume in radiation therapy*. Berlin: Springer-Verlag; 2008.
33. Roels S, Duthoy W, Haustermans K, Penninckx F, Vandecaveye V, Boterberg T, De Neve W. Definition and delineation of the Clinical Target Volume for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65(4):1129-42.
34. Hurkmans CW, Borger JH, Rutgers EJ, van Tienhoven G. EORTC Breast Cancer Cooperative Group. Quality assurance of axillary radiotherapy in the EORTC AMAROS trial 10981/22023: the dummy run. *Radiotherapy & Oncology* 2003;68(3):233-40.
35. Hurkmans CW, Borger JH, Pieters BR, Russell NS, Jansen EP, Mijnaer BJ. Variability in target volume delineation on CT scans of the breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50(5):1366-72.
36. Struikmans H, Warlam-Rodenhuis C, Stam T, Stapper G, Tersteeg RJ, Bol GH, Raaijmakers CP. Interobserver variability of Clinical Target Volume delineation of glandular breast tissue and of boost volume in tangential breast radiotherapy. *Radiother Oncol* 2005;76(3):293-9.
37. van Herk M, Remeijer P, Rasch C, Lebesque JV. The probability of correct target dosage: dose-population histograms for deriving treatment margins in radiotherapy. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2000;47:1121-35.

38. Stroom JC, Heijmen BJM. Geometrical uncertainties, radiotherapy planning margins, and the ICRU-62 report. *Radiother Oncol* 2002;64:75-83.
39. van Herk M. Error and margins in radiotherapy. *Seminars in Radiat Oncol* 2004;14:52-64.
40. Hurkmans CW, Remeijer P, Lebesque JV, Mijnheer BJ. Set-up verification using portal imaging: review of current clinical practice. *Radiother Oncol* 2001;58:105-20.
41. Greer PB, Mortensen TM, Rad T, Jose CC. Comparison of two methods for anterior-posterior isocenter localization in pelvic radiotherapy using electronic portal imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41:1193-9.
42. Fiorino C, Reni M, Bolognesi A, Bonini A, Cattaneo GM, Calandrino R. Set up error in supine-positioned patients immobilized with two different modalities during conformal radiotherapy of prostate cancer. *Radiother Oncol* 1998;49:133-41.
43. Capirci C, Polico C, Mandoliti G. Dislocation of a small bowel volume within box pelvic treatment fields using new "up down table". *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51 (2):465-73.