

2. ASPETTI CLINICI DELLA RADIOTERAPIA CONFORMAZIONALE: LA PIANIFICAZIONE DEL TRATTAMENTO 3D

Pietro Gabriele

Struttura Complessa di Radioterapia, Azienda Sanitaria Ospedaliera Ordine Mauriziano, Istituto per la Ricerca e Cura del Cancro, Candiolo (Torino)

Introduzione

Negli ultimi anni la tecnica conformazionale ha visto una rapida diffusione sul territorio nazionale diventando, per molti Centri, lo standard di trattamento per alcune patologie.

Per questa ragione il gruppo ISS sulla garanzia della qualità in radioterapia ha sentito l'esigenza, attraverso la stesura di un documento, di definire alcune linee guida essenziali per la garanzia della qualità di tecniche conformazionali (1).

La pianificazione del trattamento 3D costituisce il cuore del documento e integra precedenti documenti (2) ponendo al massimo livello il problema del rapporto tra le varie figure professionali nell'ottica di un miglioramento continuo di qualità in radioterapia.

2.1. Definizione di Radioterapia conformazionale

La Radioterapia conformazionale (3D-CRT) è quella forma di Radioterapia a fasci esterni che prevede una definizione e una ricostruzione tridimensionale dei volumi di interesse (CTV, PTV, OAR) e una schermatura personalizzata mediante tecnica Beam's Eye View (BEV) conformata al PTV (3) in modo da ottenere una distribuzione di dose 3D il più possibile conformata al PTV (4).

La Radioterapia conformazionale (3D-CRT) rappresenta un cambiamento radicale sia nella pratica clinica che nella pianificazione terapeutica poiché privilegia il singolo paziente e la virtualità della simulazione di trattamento.

Al radioterapista è richiesta molta più competenza clinica, anatomica e tecnica per definire i bersagli e gli OAR.

All'esperto in fisica medica sono richieste nuove competenze per sviluppare quelle procedure di garanzia della qualità introdotte dall'aumentata necessità di precisione nell'*imaging* tumorale, di impegno nella ottimizzazione del trattamento, di accuratezza nella verifica dosimetrica e geometrica e nella somministrazione e verifica del trattamento.

Il Tecnico Sanitario di Radiologia Medica è chiamato a rispondere alle esigenze di elevata precisione e riproducibilità del trattamento raggiungibile mediante accurate tecniche di posizionamento e di immobilizzazione del paziente.

La 3D-CRT consente finalmente di ottemperare al dettato delle raccomandazioni dell'ICRU 50 e 62 (5,6) per quanto concerne l'omogeneità di dose: infatti, sino all'avvento della 3D-CRT non era in pratica facile rimanere all'interno dei parametri fissati da tali raccomandazioni (+7%/-5%) senza aumentare il tasso di complicazioni o diminuire il tasso di guarigioni della radioterapia curativa.

La 3D-CRT ha creato la possibilità di “pennellare” individualmente la dose attorno al tumore, minimizzando l’irradiazione indesiderata ai tessuti sani circostanti con l’implicita possibilità di aumentare la dose e quindi potenzialmente il controllo loco-regionale di malattia. Nella pratica clinica è stato quindi possibile aumentare significativamente (5-20%) la dose totale somministrata in numerose patologie tumorali (prostata, polmone, esofago, pancreas, testa-collo, fegato) e per alcune di queste, particolarmente per il cancro prostatico, gli studi di “dose escalation” hanno confermato le premesse teoriche evidenziando la riduzione degli effetti tardivi e l’aumento del controllo locale e della sopravvivenza.

Un esempio di dose escalation per i tumori della prostata è quello messo in opera presso il Memorial Sloan Kettering Cancer Center di New York tra il 1989 e il 2001:

- 3D-CRT: 64,8 Gy
- 3D-CRT: 72 Gy
- 3D-CRT: 75,6 Gy
- 3D-CRT+IMRT: $7,2+0,9 = 81$ Gy
- IMRT: 86,4 Gy (with rectal sparing)
- IMRT: 91,8 Gy (with rectal and uretral sparing)
- IMRT: 99 Gy (with boost on one lobe).

Attualmente la dose erogata al Memorial varia tra 75,6 e 86,4 Gy in funzione della classe di rischio nella quale il paziente è inserito.

2.2. Criteri per le indicazioni cliniche della Radioterapia conformazionale

Le domande alle quali il radioterapista deve rispondere per una valutazione oggettiva dei vantaggi della Radioterapia conformazionale riguardano:

- i maggiori vantaggi, per il medico radioterapista, introdotti dalla tecnologia 3D applicata alla radioterapia
- gli aspetti clinici che rendono questi vantaggi potenzialmente più utili
- le aspettative del radioterapista provenienti dalla applicazione della 3DCRT in termini di risultati clinici
- i possibili svantaggi clinici legati alla 3DCRT

2.2.1. Principali vantaggi dell’applicazione della tecnologia 3DCRT

La tecnologia 3D consente di effettuare automaticamente quell’operazione di integrazione della sequenza di immagini 2D prima affidate alla capacità mentale del radioterapista offrendo immagini volumetriche, esplorabili sotto tutti i punti di vista, sia del tumore che di tutte le strutture circostanti, inserite dentro la superficie corporea. La sequenza virtuosa che il radioterapista si aspetta di poter metter in moto grazie a questa serie di vantaggi comprende: la maggiore fiducia nell’uso di volumi di irradiazione più ristretti, la riduzione del rischio di morbidità degli organi sani, la possibilità di aumento della dose sul volume tumorale, l’aumento della probabilità di distruggere tutte le cellule tumorali comprese in tale volume e di conseguenza il miglioramento del controllo locale.

2.2.2. Vantaggi clinici nell'uso della 3DCRT

Gli aspetti clinici che rendono questi vantaggi potenzialmente più utili sono:

- il miglioramento del controllo tumorale
- la riduzione della morbidità

2.2.2.1. Miglioramento del controllo tumorale

Nei modelli radiobiologici l'aumento della dose si accompagna ad un aumento dell'effetto; gli stessi modelli ci indicano che il rapporto tra aumento di dose e aumento dell'effetto è descritto da una curva sigmoide ed è molto diverso a seconda del tratto della curva considerato; piccole variazioni di dose determinano considerevoli variazioni di effetto nella porzione di massima pendenza della curva; può invece essere difficile riscontrare una variazione dell'effetto nel plateau inferiore o superiore della curva (7, 8). Per l'eterogeneità della popolazione cellulare che compone un tumore la pendenza della curva ha valori diversi da tumore a tumore.

In campo clinico, sulla base di queste considerazioni, non per tutti i tumori l'aumento di dose consentito della 3DCRT ha probabilità di produrre un vantaggio apprezzabile sul controllo locale; scarso vantaggio è da attendersi in particolare per i tumori nei quali questo sia già molto elevato o al contrario sia molto basso.

I vantaggi maggiori sono attesi per i tumori nel quale sia dimostrato un "dose escalation effect" (espressione di una buona pendenza della curva dose effetto) e nei quali la probabilità di controllo locale si attesti su valori intermedi (ad esempio tra il 30% e il 75%).

Le neoplasie che più probabilmente sono in questa situazione radiobiologica e che clinicamente corrispondono alle situazioni suddette sono le neoplasie della prostata (9-11) e quelle della testa e collo (12); per quanto attiene ai tumori del polmone siamo in una fase in cui probabilmente i parametri che entrano in gioco sono più numerosi e rischiano di oscurare i benefici attesi dalla conformazione e dall'effetto dose-escalation. I tumori cerebrali sono invece un esempio di come la 3DCRT possa eventualmente ridurre il danno, ma da sola probabilmente non è in grado di aumentare in modo significativo il controllo locale.

Zelevsky e collaboratori, hanno dimostrato, per le neoplasie prostatiche, che la percentuale di controllo verificata istologicamente può salire dal 47% con dosi di 65 Gy sino al 90% con dosi di 81 Gy (13). Altri studi di dose escalation sono stati condotti da Hanks e collaboratori (14) e da Pollack e collaboratori (15): in quest'ultimo studio è stato dimostrato un vantaggio per i pazienti che hanno ricevuto 78 Gy nei confronti dei pazienti che hanno ricevuto la dose standard di 70 Gy.

Il secondo elemento che può condizionare l'utilità della 3DCRT è il livello di accuratezza raggiungibile con le metodiche di *imaging* utilizzabili nei sistemi di *treatment planning*, nella definizione della estensione del volume tumorale.

La conformazione richiede che il volume tumorale sia ben definibile, che esistano dati sufficientemente consolidati sulla estensione della diffusione microscopica (CTV) intorno al volume clinico (GTV) e che la mobilità fisiologica sia contenuta o comunque verificabile.

Quando si introduce il CT *planning* nella routine con l'obiettivo di realizzare una tecnica avanzata (3D-CRT/IMRT), la parte clinica non deve rischiare di divenire la parte meno scientifica e più debole (16). Il dubbio che il potenziale vantaggio di una tecnica più avanzata sia reso inutile da una sub-ottimale delineazione del target sul *planning* TC dovrebbe sempre essere tenuta nel debito conto.

Illuminanti sono in proposito le esperienze sui dummy-run che sono eseguiti dai radioterapisti; le variazioni inter-osservatore, soprattutto quando il dummy-run è eseguito la prima volta (17), sono in genere importanti e sono destinate a diminuire tanto più si conosce la patologia in oggetto e dopo un certo numero di esercitazioni. Ciò è stato dimostrato per la

patologia prostatica, dove la situazione si va ormai stabilizzando (18), mentre permangono importanti variazioni in particolare per i tumori del polmone e per la delineazione dei volumi linfonodali (19). Per quest'ultimo problema un aiuto è adesso fornito da proposte operative quali quella di Grégoire e collaboratori (20) per i tumori della testa e del collo.

Tutti i vari tipi di *imaging* debbono essere congruamente sfruttati, in particolare quelli di tipo "biologico" cioè in grado di caratterizzare il tumore non solo a livello descrittivo.

L'importanza dell'*imaging* PET per quanto attiene la delineazione del GTV dei tumori polmonari è nota; si deve inoltre sottolineare che la PET consente anche un cambiamento di stadio in circa il 30% dei casi e un cambiamento di strategia terapeutica in almeno altrettanti casi; il volume del bersaglio di radioterapia varia significativamente in circa il 15% dei casi che ad essa sono sottoposti (8).

Nel campo dei tumori della prostata un importante avanzamento nella conoscenza del GTV è dato dall'impiego della RM; essa consente, in mani esperte, una variazione di stadio di circa il 40% soprattutto con riduzione della quota di casi T2 e aumento della quota di casi T3 (21).

2.2.2.2. Riduzione della morbidità

I vantaggi offerti della 3DCRT sono di particolare interesse quando si trovano a stretto contatto con il volume tumorale organi critici che originano con frequenza particolarmente elevata una morbidità tardiva rilevante sulla qualità della vita se la dose supera su parte o sulla totalità dell'organo, un valore limite.

Hazuka (22), Leibel (12) Pommier (23), Roa (24) e Wu (25) e collaboratori, hanno dimostrato l'utilità dell'approccio 3D nella riduzione del danno a varie strutture della testa e del collo quali i nervi ottici o le parotidi in caso di irradiazione dei tumori dei seni paranasali o della rinofaringe.

La 3DCRT ha, infatti, maggiore probabilità di ridurre la dose complessiva sulla totalità dell'organo che non l'evenienza di "hot spots": è quindi utile in tutti i casi nei quali il rischio di morbidità dipende dal volume relativo di organo che riceve una dose simile a quella del tumore.

Per il midollo spinale, organo a relativa alta serialità, una dose al di sopra del limite di tolleranza, anche se ad un piccolo volume, può impedire la funzione dell'organo a causa dell'instaurarsi di una mielite.

Per il polmone, organo a relativa parallelità, il principale parametro per quanto attiene alla diminuzione della funzione polmonare è la frazione di organo che riceve una dose al di sopra del limite di tolleranza.

Infine il cuore ha strutture in parte seriali, quali le arterie coronarie e in parte parallele come ad esempio il muscolo miocardio.

A questo proposito sono stati proposti numerosi algoritmi per la valutazione del volume (ad esempio di polmone) che può percentualmente essere irradiato con una certa dose: al di sotto di un cut-off non vi sarebbero rischi di polmonite, mentre sopra tale cut-off i rischi sono percentualmente elevati e debbono far discutere sulla utilità di irradiare un volume così esteso con la dose proposta (26).

Un lavoro di Perez ha dimostrato che la 3DCRT è clinicamente superiore alla Radioterapia 2D grazie all'applicazione dei DVH alla dose ricevuta dal retto e dalla vescica; egli ha dimostrato che entrambi gli organi ricevevano con la 3D un'alta dose (65/70 Gy) ad un volume molto minore rispetto a quella della radioterapia 2D; l'impatto clinico di tali DVH migliorativi è chiaramente dimostrato dall'outcome dei pazienti: quelli trattati con 3DCRT hanno avuto un 5% di complicanze contro il 25% di quelli trattati con Radioterapia 2D (27).

2.2.3. Applicazione della 3DCRT: aspettative per i risultati clinici

I dati disponibili sui benefici clinici della applicazione della 3DCRT derivano da due categorie di studi entrambi caratterizzati da evidenti limiti di attendibilità:

- 1) studi di confronto di piani di trattamento effettuati con metodica 2D e con metodica 3D in sedi complesse, basati su criteri di ottimizzazione (ad es. possibilità di rispondere ai criteri ICRU);
- 2) studi comparativi retrospettivi di gruppi di pazienti trattati in periodi successivi con le due tecniche con dosi uguali o con dosi maggiori nel caso della 3DCRT. Alcuni di questi studi analizzano gli aspetti della morbidità, altri quelli del risultato terapeutico.

Comunque grazie alla 3DCRT si è potuto assistere alla guarigione in termini di sopravvivenza libera da recidiva biochimica di un numero di pazienti significativamente maggiore rispetto a quanto osservato con la Radioterapia convenzionale (28,29). Inoltre per la prima volta i radioterapisti hanno potuto ottenere una percentuale di sopravvivenza attorno a valori del 40% a due anni nel trattamento del carcinoma bronchiale, risultato che prima dell'avvento della 3D era ottenibile solo mediante chirurgia (30).

2.2.4. Possibili svantaggi clinici nell'uso della 3DCRT

Possibili svantaggi clinici legati all'uso della 3DCRT sono l'aumento del volume relativo dell'organo esposto a basse dosi e quello delle recidive marginali.

a) Aumento del volume relativo dell'organo esposto a basse dosi.

Quali conseguenze questo dato possa avere a lungo termine non è ancora prevedibile, ma è possibile che ci possa essere nel prossimo futuro un aumento relativo della incidenza di tumori radioindotti o di difetti della funzione complessiva degli organi esposti. Followill (31) ha pubblicato un lavoro sperimentale in cui è stata calcolata con varie tecniche (2D vs 3D vs IMRT) e con diverse energie (6 MV vs 18 MV) la dose di radiazioni al midollo osseo remoto ed ha dimostrato come essa si incrementi percentualmente dalla 2D alla IMRT e dai 6 a 18 MV. Non esiste modo al momento per ridurre il rischio di questo possibile evento, soprattutto perché non abbiamo idea della sua reale incidenza. L'unica raccomandazione opportuna è quindi quella di tenerne presente la possibilità e di effettuarne il monitoraggio e la comunicazione.

b) Aumento delle recidive marginali per la riduzione del margine di sicurezza tra GTV - CTV-PTV.

Per ridurre questo rischio occorre agire in più direzioni:

- applicare la 3DCRT solo quando si ha una ragionevole certezza, documentata, di essere in grado di controllare l'accuratezza del set-up e di monitorare adeguatamente le problematiche della motilità degli organi;
- applicare la 3DCRT alle situazioni cliniche nelle quali l'*imaging* del GTV tumorale è ben definibile;
- tenere ben presenti quali sono le conoscenze sulla estensione microscopica della malattia intorno al GTV.

2.3. Impatto dell'impiego della 3DCRT sulle varie figure professionali

Il lavoro aggiuntivo per il medico radioterapista per quanto attiene alla radioterapia conformazionale rispetto al lavoro richiesto per una radioterapia convenzionale in categoria B si può così riassumere: un maggior impegno

- nel disegno dei target previsti (GTV, CTV, OAR);
- nella discussione dei margini di espansione al PTV e al PRV;
- nei controlli clinici di qualità, anche relativamente al follow up.

A questo lavoro, che si può ritenere routinario, va aggiunto il lavoro di impostazione metodologica proprio della metodica, cioè la discussione di protocolli di dose escalation e la ricerca della tossicità secondo scale predeterminate che deve essere praticato con il massimo grado di accuratezza. Secondo le linee guida della RTOG/EORTC (32) i gradi di tossicità sono 6, da 0 = nessuna tossicità sino a 5 = morte del paziente per tossicità. I criteri ricordano come lo score sia da assumere prima, durante e dopo il trattamento; in caso di tossicità maggiore (di grado 3 e 4) ne deve essere informato il radioterapista responsabile. Ciò è tanto più importante quando si tratti di nuove tecniche, non ancora appieno conosciute. Per quanto attiene la tossicità tardiva vi sono scale congiunte RTOG/EORTC ma la scala più ambiziosa e certamente più utile, anche se di non facile attuazione nella pratica clinica quotidiana, è la SOMA-LENT (33-35). Essa tiene conto sia dei sintomi soggettivi, sia dei segni oggettivi, delle possibilità di trattamento e infine anche delle nuove possibilità di analisi più complessa data soprattutto dalle immagini fornite dalla diagnostica radiologica. I vari score possono essere sommati per avere un vero e proprio punteggio.

Per quanto attiene i fisici sanitari è ovvio che l'impatto del nuovo modo di lavorare in 3D rispetto a quello in 2D comporta un aggravio del carico di lavoro valutabile in circa il 50%; va però sottolineato che i fisici sono i primi beneficiari, anche in termini di visibilità e valorizzazione del loro lavoro, dell'impiego della radioterapia 3D.

Infine per quanto attiene la figura del tecnico di radiologia medica operante in radioterapia l'impatto della 3D è ancora più importante; intanto rende impensabile la rotazione tra tecnici di radiologia tra radioterapia, radiodiagnostica e medicina nucleare in quanto questo modo di lavorare richiede una assoluta conoscenza del percorso radioterapico e una personalizzazione del trattamento e della sua verifica prima impensabili: pertanto tale sistema non può più essere appannaggio di un tecnico generalista ma solo di un tecnico specialista e adeguatamente formato.

2.4. Procedure clinico-tecnologiche della radioterapia

Esaminiamo ora brevemente le seguenti procedure clinico-tecnologiche dell'atto radioterapico con le specificità della 3DCRT:

- prescrizione iniziale
- impostazione
- prescrizione finale
- consenso informato
- esecuzione e verifica del trattamento
- monitoraggio e follow-up

2.4.1. Prescrizione iniziale

Consiste nell'indicazione al trattamento radiante e nella definizione della sua finalità. La prescrizione presuppone e si basa sulla conferma cito/istologica di neoplasia maligna nonché sull'adeguata valutazione clinico/strumentale ai fini di una corretta stadiazione. Se si effettua un trattamento senza diagnosi cito/istologica è richiesta in ogni caso specifico una giustificazione.

2.4.2. Impostazione

È l'insieme delle fasi relative alla preparazione tecnica del trattamento radiante, incluse le variazioni adottate nel corso del ciclo di trattamento.

La fase di impostazione si compone di una serie di procedure diversificate in funzione della categoria di prestazione. L'attuazione delle procedure elencate è intesa come requisito minimo obbligatorio.

Per la definizione dei volumi corporei è obbligatoria l'adozione della terminologia prevista dai documenti ICRU 50 e ICRU 62.

Le prestazioni di Categoria C richiedono dispositivi tecnici del livello più elevato attualmente disponibile; si riferiscono generalmente alla cosiddetta radioterapia conformazionale, e prevedono metodi evoluti per la valutazione della distribuzione della dose.

Le procedure possono essere schematizzate nei seguenti punti (36):

- definizione della posizione del paziente
- immobilizzazione con dispositivi personalizzati
- acquisizione dei dati anatomici mediante TC o RM o TC-simulatore
- identificazione dei volumi secondo le definizioni espresse nei documenti ICRU 50 e 62
- ricostruzione 3D dei volumi di interesse mediante contornamento delle aree di interesse su tutte le scansioni CT o RM acquisite
- sagomatura obbligatoria con schermi personalizzati o con MLC
- elaborazione computerizzata del piano di trattamento e ottimizzazione della distribuzione di dose mediante sistemi di calcolo 3D con utilizzo del BEV
- confronto di piani “rivali” mediante calcolo di DVH sul PTV e sugli organi a rischio; rappresentazione volumetrica della dose, distribuzione della dose su sezioni assiali, sagittali e coronali
- documentazione radiografica mediante simulatore o mediante DRR o ricostruzione di immagine radiografica “simil-analogica” partendo da scansioni assiali TC
- localizzazione di ciascun PTV in relazione a reperi identificati sulla superficie corporea o sui sistemi di immobilizzazione del paziente
- allineamento laser obbligatorio.

2.4.3. Prescrizione finale

Consiste nell'accettazione definitiva dell'impostazione del trattamento, comporta la trascrizione dei parametri tecnici sulla cartella di trattamento, deve essere sottoscritta dal medico radioterapista e dall'esperto in fisica medica.

Ogni modifica rispetto alla prescrizione iniziale e la relativa motivazione devono essere esplicitate e sottoscritte.

2.4.4. Consenso informato

L'inizio dell'esecuzione del trattamento deve essere sempre preceduto dall'informazione del paziente. La raccolta del consenso informato può avvenire durante la fase della prescrizione iniziale o durante la fase della prescrizione finale. La modalità con cui è raccolto il consenso è a discrezione del medico e si dovrà adeguare ai modelli culturali e giuridici correnti (37). Una forma scritta di consenso è obbligatoria, ma non sostituisce il colloquio tra medico e paziente.

2.4.5. Esecuzione e verifica del trattamento

È indispensabile che le modalità di trasferimento dei dati dalla fase di impostazione a quella di esecuzione del trattamento siano univocamente definite. I dati devono essere disponibili in forma cartacea (cartella di trattamento), la cui struttura e composizione può variare da Centro a Centro ma la cui compilazione deve essere rigorosamente uniforme in ogni Centro. Struttura e compilazione della cartella di trattamento devono essere concordate con tutte le figure professionali di riferimento operanti nel Centro.

Al fine di ridurre il rischio di errori dipendenti da fattori umani, si raccomanda che debbano per ogni unità di trattamento devono essere sempre presenti almeno due tecnici di radioterapia.

È raccomandata l'istituzione di un protocollo interno di verifica geometrica e dosimetrica di ogni trattamento, che può essere differenziato in ragione della categoria della prestazione (di tipo A, B o C), anche mediante controlli incrociati.

È raccomandato che il medico radioterapista sia presente alla prima seduta di terapia per ogni categoria di trattamento.

È raccomandato che l'esperto in fisica medica sia presente alla prima seduta di terapia per le prestazioni di categoria C.

I controlli del set-up di trattamento, che devono essere eseguiti ad ogni seduta di terapia, riguardano:

- la posizione del paziente. La posizione del corpo, del capo e degli arti così come eventuali dispositivi di sostegno devono essere chiaramente indicati sulla cartella di trattamento, in modo non equivoco e su fotografia;
- gli accessori, come schermature, portablocchi, filtri, bolus, collimatori aggiuntivi, compensatori ecc. Gli accessori personalizzati devono essere etichettati;
- la centratura luminosa e/o la proiezione dei laser. La centratura luminosa e/o la proiezione dei laser devono essere marcati sulla cute del paziente e/o dei sistemi di immobilizzazione, e devono corrispondere al disegno e/o alla fotografia riportata sulla cartella di trattamento;
- la verifica geometrica del trattamento radiante impostato, che deve essere effettuata mediante film radiografici portali o dispositivo elettronico di immagine portale.

Per i fasci di elettroni non viene in questa sede indicata una tecnica di verifica.

La verifica è obbligatoria per le prestazioni di tutte le categorie e deve essere validata e sottoscritta dal medico radioterapista.

La verifica deve avere luogo alla prima seduta di trattamento, e successivamente con una frequenza che deve essere protocollata, e comunque in occasione di ogni variazione tecnica.

L'esperto in fisica medica, di concerto con il medico radioterapista, valuterà l'opportunità di una verifica dosimetrica in vivo per trattamento di qualsiasi categoria, all'atto della prima seduta e/o durante il ciclo di terapia.

È auspicabile l'impiego di sistemi di verifica tipo Record and Verify (R&V) (38, 39).

2.4.6. Monitoraggio e follow-up

Il monitoraggio clinico del paziente durante un ciclo di radioterapia è obbligatorio poiché una tossicità acuta, sia pur di gravità variabile, è di regola attesa e deve essere controllata e possibilmente trattata. Un'eccessiva deviazione della tossicità osservata rispetto all'attesa deve indurre sempre ad una verifica delle caratteristiche geometriche e/o dosimetriche del trattamento in corso.

Si raccomanda l'adozione di rigorosi protocolli di osservazione clinica che prevedano:

- una frequenza minima predefinita;
- la registrazione degli effetti tossici acuti secondo una classificazione omogenea nel Centro, preferibilmente selezionata tra quelle accettate a livello internazionale.

Relativamente al follow-up ci si richiama a quanto espresso dal documento ESTRO (40) al paragrafo 5.7 e in particolare:

- tutti i pazienti radiotrattati devono essere seguiti regolarmente dal radioterapista;
- la registrazione degli effetti collaterali e delle complicazioni deve essere basata su di un sistema di valutazione prestabilito per i vari organi e tessuti,
- le informazioni raccolte devono essere usate dai medici radioterapisti per valutare la qualità del trattamento effettuato e per modificare, se necessario, la strategia terapeutica.

2.5. Costi della radioterapia conformazionale

Il concetto di costo non è limitato solo ai fenomeni che comportano una “spesa”, ma piuttosto a tutti quei fattori che determinano impiego di risorse e la valutazione non deve essere finalizzata, necessariamente, a ridurre la spesa, ma piuttosto ad utilizzare meglio le risorse disponibili per ottenere i maggiori benefici possibili.

Esistono in effetti diversi tipi di analisi, in relazione ai risultati attesi valutati: la minimizzazione dei costi, l'efficacia del trattamento, il beneficio, l'utilità della prestazione, ma la misurazione dei costi è simile per tutte le analisi economiche e dovrebbe prendere in considerazione oltre ai costi organizzativi e operativi sostenuti dalla struttura erogatrice, anche eventuali costi sostenuti al di fuori del settore sanitario e i costi sostenuti dai pazienti e dalle loro famiglie.

Qui si vogliono semplicemente indicare le voci principali che devono essere vagliate in tale analisi.

Le voci che devono comparire in ogni analisi dei costi sono:

- costo delle attrezzature e relativo ammortamento
- costo del personale
- costo dei materiali di consumo
- costi generici (luce, acqua, telefono etc.)
- costo dei ribaltamenti da altre unità operative (costi indiretti)
- costi generali della struttura in cui si opera

Il costo della Radioterapia conformazionale è superiore mediamente del 10-15% al costo della Radioterapia 2D. Tale dato, ottenuto da molti autori (27, 41, 42), non deve essere calcolato nel periodo della implementazione ma bensì a regime su grandi numeri di patologie omogenee. In realtà un deciso aumento dei costi si ha solo per l'IMRT, dove è stimato tra il 25 e il 35%.

Conclusioni

L'avvento della Radioterapia conformazionale ha consentito al radioterapista di personalizzare i trattamenti e aumentare lo scarto terapeutico; tale possibilità deve essere colta sfruttandone al massimo le potenzialità che in realtà ancora non conosciamo del tutto per molte patologie neoplastiche (testa e collo, polmone) mentre per altre, nelle quali il lavoro è stato più intenso in questi primi anni di impiego delle metodiche conformazionali, i risultati si possono ormai definire brillanti.

La personalizzazione del trattamento deve peraltro tenere conto di regole che nel frattempo la comunità scientifica si è data in base alle prime esperienze e alle evidenze attualmente presenti in letteratura, in particolare ai documenti che dimostrano come avvenga l'implementazione della radioterapia conformazionale in altri paesi europei (per esempio il *Royal College of Radiology* per la Gran Bretagna) (43).

Questa lezione ha voluto riassumere anche l'esperienza di chi ha implementato la 3DCRT in varie patologie (42) nell'ottica di preparare il terreno ad un proficuo lavoro che deve servire a chi ancora non utilizza la 3DCRT per iniziare ad occuparsene in modo organizzato e a chi già la utilizza a rivedere criticamente il lavoro quotidiano anche alla luce di questi parametri.

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. Gruppo di Studio Istituto Superiore di Sanità "Assicurazione di Qualità in Radioterapia. *Garanzia di qualità in radioterapia. Linee guida in relazione agli aspetti clinici e tecnologici*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2002. (Rapporti ISTISAN 02/20).
3. Brundage M, Lukka H, Crook J, Warde P, Bauman G, Catton C, Markman BR, Charette M. Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative Genitourinary Cancer Disease Site Group. *Radiother Oncol* 2002;64:239-50.
4. Kolitsi Z, Dahl O, Van Loon R, Drouard J, Van Dijk J, Ruden BI, Chierego G, Rosenvald JC. Quality assurance in conformal radiotherapy: DYNARAD consensus report on practice guidelines. *Radiother Oncol* 1997;45(3):217-23.
5. ICRU Report 50. *Prescribing, recording and reporting photon beam therapy. International Commission for Radiation Units and Measurements*. ISBN 0-913394-48-3. Bethesda, 1993.
6. ICRU Report 62. *Prescribing, Recording and reporting photon beam therapy*. Supplement to ICRU report 50. Bethesda 1999.
7. Gabriele P, Malinverni G, Moroni GL, Gatti M, Regge D, Versari A, Serafini D, Fraternali A, Salvo D. The impact of 18F-deoxyglucose Positron Emission Tomography on tumor staging, strategy of the treatment and treatment planning for radiotherapy in a Department of Radiation Oncology. *Tumori* 2004;90(6):579-85.
8. Perez CA, Kutcher GJ, Emami B. Fitting normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:855-86.
9. Kupelian PA, Elshaikh M, Reddy CA, Zippe C, Klein EA. Comparison of the efficacy of local therapies for localized prostate cancer in the prostate-specific antigen era: a large single-institution experience with radical prostatectomy and external-beam radiotherapy. *Journal of Clinical Oncology* 2002;20(16):3376-85.

10. Stasi M, Baiotto B, Malinverni G, Gabriele P, Scielzo G. Multiple static field technique in prostate cancer: a pilot study using a traditional 3D treatment planning system. 19 ESTRO Meeting. *Radiother Oncol* 2000;56(1):S 401.
11. Leibel SA, Zelefsky M. The biological basis and clinical application of 3D conformal external beam radiation therapy in carcinoma of the prostate. *Sem Oncol* 1994;21:580-97.
12. Leibel SA, Kutcher GJ, Harrison LB, Fass DE, Burman CM, Hunt MA, Mohan R, Brewster LJ, Ling CC, Fuks ZY. Improved dose distribution for 3D conformal boost treatments in carcinoma of the nasopharynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;20(4):823-33.
13. Zelefsky MJ, Leibel SA, Kutcher GJ, Ling CC, Fuks Z. Dose escalation with 3D CRT affects the outcome in prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41(3):491-500.
14. Hanks GE, Hanlon AL, Schultheiss TE, Pinover WH, Movsas B, Epstein BE, Hunt MA. Dose escalation with 3D conformal treatment. Five years outcomes, treatment organization and future directions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41(3):501-510.
15. Pollack A, Zagars GK, Smith LG. Preliminary results of a randomized dose escalation study comparing 70 Gy to 78 Gy for the treatment of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:146.
16. Purdy JA. 3D Treatment planning and Intensity Modulated Radiation Therapy. In: VCU and MCV (Ed.). *Proc. 6th International Symposium on 3D Conformal Radiation Therapy and Intensity Modulated Radiation Therapy*. Colonial Williamsburg, Virginia (USA), June 29-July 1, 2001, pag.15-17.
17. Fiorino C, Reni M, Bolognesi A, Cattaneo GM, Calandrino R. Intra ed inter-observer variability in contouring prostate and seminal vesicles: implications for conformal treatment planning. *Radiother Oncol* 1998;47:285-292.
18. Tessa M, Masenga D, Porzio M. Variabilità operatore dipendente nel contornamento dei volumi per la radioterapia radicale del carcinoma prostatico: risultati di una dummy-run regionale. AIRO Piemonte abstract book, Biella, 2005. p.23-26.
19. Palazzi M, Soatti C and AIRO Lombardia H&N working party. Guidelines for the delineation of nodal nodes in head and neck region on computer tomography images. *Tumori* 2002;88:355-360.
20. Grégoire V, Coche E, Cosnard G, Hamoir M, Reyckler H. Selection and delineation of lymph node target volumes in head and neck conformal radiotherapy. Proposal for standardizing terminology and procedure base on surgical experience. *Radiother Oncol* 2000;56:135-150.
21. Malinverni G, Gatti M, Baiotto B, Stasi M, Gabriele P. Il controllo del movimento d'organo in radioterapia. Volume Educazionale di Radioterapia del Convegno Nazionale AIRO Torino 2004. p. 142-147.
22. Hazuka MB, Martel MK, Marsh L, Lichter AS, Wolf GT. Preservation of parotid function after external beam irradiation in head and neck cancer patients: a feasibility study using 3 dimensional treatment planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;27(3):731-737.
23. Pommier P, Ginestet C, Sunyach M, Zrounba P, Poupard M, Ceruse P, Ciupea C, Carrie C, Montbarbon X. Conformal radiotherapy for paranasal sinus and nasal cavity tumors: three dimensional treatment planning and preliminary results in 40 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48(2):485-493.
24. Roa WH, Hazuka MB, Sandler HM, Martel MK, Thornton AF, Turrisi AT, Urba S, Wolf GT, Lichter AS. Results of primary and adjuvant CT-based 3-dimensional radiotherapy for malignant tumors of the paranasal sinuses. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;28(4):857-865.
25. Wu JS. A three dimensional dosimetric evaluation of coplanar versus non-coplanar radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:166.
26. Graham MV, Purdy JA, Emami B, Bosh WHW, Lockett MA, Perez CA. Clinical dose volume histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment for non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45(2):323-329.

27. Perez CA, Michalski J, Ballard S, Drzymala R, Kobeissi BJ, Lockett MA, Wasserman TH: Cost benefit of emerging technology in localized carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 39: 875-883, 1997.
28. Greco C, Zelefsky MJ. *Radiotherapy of prostate cancer*. Harwood Academic Publishers. Amsterdam, New York, 2000.
29. Perez CA, Michalski JM, Purdy JA, Wasserman TH, Willims K, Lockett MA: Three dimensional conformal therapy or standard irradiation in localized carcinoma of the prostate: preliminary results of a nonrandomized comparison. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47: 629-637, 2000.
30. Graham MV and Harms WB. Three-dimensional radiation therapy. In: W.B. Saunders Co. (Ed). *Pass and Turrisi: Lung Cancer, Principles and practice* 2000. Philadelphia 2000, USA.
31. Followill D, Geis P, Boyer A: Estimates of whole-body dose equivalent produced by beam intensity modulated conformal therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 38: 667-72, 1997.
32. Cox JD, Stetz JA and Pajak TF. Toxicity Criteria of the Radiation Therapy Oncology Group RTOG and the European Organization for Research and Treatment of Cancer EORTC. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31(5):1341-1346.
33. Rubin P, Constine LS, Fajardo L, Phillips TL and Wasserman TH. Late Effects of normal tissues LENT SOMA scales RTOG late effects working group overview: late effects of normal tissues (LENT) scoring system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31(5):1041-1042.
34. Rubin P; Constine LS III; Fajardo LF; Phillips TL; Wasserman TH. Overview of late effects normal tissues (LENT) scoring system. *Radiother Oncol* 1995;35(1):9-10.
35. Pavy JJ, Denekamp J, Letschert J, Littbrand B, Mornex F, Bernier J, Gonzales-Gonzales D, Horiot JC, Bolla M, Bartelink H. EORTC late effects working group. Late effects toxicity scoring: the SOMA scale. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31(5):1043-1047. *Radiother Oncol* 1995;35(1):11-5.
36. Stasi M, Malinverni G, Baiotto B, Saglietti S, Di Dio A, Palamara F, Scielzo G, Gabriele P. The effect of positioning in immobilized patients during MLC conformal radiotherapy of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:747-748.
37. Gruppo di Studio "Problematiche etiche della sperimentazione clinica in radioterapia" (Ed.). *La sperimentazione clinica con radioterapia: Il profilo etico, radioprotezionistico e specialistico*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2005. (Rapporti ISTISAN 05/19).
38. Chauvie S, Stasi M, Baiotto B, Gabriele P, Scielzo G: Three years of experiences on a record and verify system for radiotherapy. ESTRO Meeting. *Radiother Oncol* 2002; 64(Suppl 1):S206.
39. Schwarz M, Scielzo G, Gabriele P. Implementation of an integrated "Record and Verify" system for data and images in radiotherapy. *Tumori* 2001;87:36-41.
40. Thwaites D, Scalliet P, Leer JW, Overgaard J. Quality assurance in radiotherapy. European Society for Therapeutic Radiology and Oncology Advisory Report to the Commission of the European Union for the "Europe Against Cancer Programme". *Radiother Oncol* 1995;35(1):61-73.
41. Perez CA. The Cost-Benefit of 3D Conformal Radiation Therapy Compared with Clinically Localized Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:1103-1104.
42. Gabriele P, Malinverni G, Munoz F, Gatti M, Delmastro E, Macias V, Scielzo G. Implementation of the 3D-CRT in Prostate, Head and Neck and Lung Cancer at the IRCC of Turin. In: *Progress in Radio-Oncology VII*. Proceedings Book ICRO/OGRO 7. Salisburgo, 2002. Bologna: Monduzzi Editore, 2002. p. 219-221.
43. Board of the Faculty of Clinical Oncology, The Royal College of Radiologists, The Society and The College of Radiographers, Institute of Physics and Engineering in Medicine. *Development and Implementation of Conformal Radiotherapy in the United Kingdom* London: The Royal College of Radiologists; 2002.