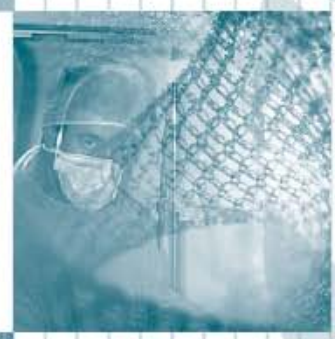
ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

Rapporti ISTISAN

10/14

Pianificazione radioterapica 3D: contornazione delle aree linfonodali e indicatori di qualità

Dalle esperienze del quinto corso-dibattito sulla Garanzia di Qualità in Radioterapia



Chieti, 17-19 maggio 2007
Cagliari, 19-21 maggio 2008

ISSN 1123-3117

A cura di G. Ausili Cefaro, P. Gabriele, D. Genovesi, A. Rosi, M.A. Tabocchini e V. Viti

www.iss.it

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

Pianificazione radioterapica 3D: contornazione delle aree linfonodali e indicatori di qualità

Dalle esperienze del quinto corso-dibattito sulla Garanzia di Qualità in Radioterapia

Chieti, 17-19 maggio 2007
Cagliari, 19-21 maggio 2008

A cura di
Giampiero Ausili Cefaro (a), Pietro Gabriele (b), Domenico Genovesi (a), Antonella Rosi (c), Maria Antonella Tabocchini (c) e Vincenza Viti (c)

(a) UO Radioterapia Oncologica, Ospedale Clinicizzato SS Annunziata, e Università di Chieti G. D'Annunzio, Chieti
(b) SC Radioterapia, IRCC Candiolo e Ospedale Mauriziano Umberto I, Torino e, attualmente, Dipartimento di Radioterapia e Radio-Oncologia, Ospedale Oncologico Regionale A. Businco, Cagliari
(c) Dipartimento di Tecnologie e Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma

ISSN 1123-3117
Rapporti ISTISAN
10/14

Istituto Superiore di Sanità
Pianificazione radioterapica 3D: contornazione delle aree linfonodali e indicatori di qualità. Dalle esperienze del quinto corso-dibattito sulla Garanzia di Qualità in Radioterapia. Chieti, 17-19 maggio 2007; Cagliari, 19-21 maggio 2008.
A cura di Giampiero Ausili Cefaro, Pietro Gabriele, Domenico Genovesi, Antonella Rosi, Maria Antonella Tabocchini e Vincenza Viti
2010, vii, 67 p. Rapporti ISTISAN 10/14

Questo documento è dedicato al quinto corso-dibattito dell'Istituto Superiore di Sanità sull'Assicurazione di Qualità in Radioterapia. Il corso si è tenuto a Chieti nel 2007 in collaborazione con l'Ospedale Clinicizzato SS. Annunziata e a Cagliari nel 2008 in collaborazione con l'Ospedale Oncologico A. Businco. Nel Corso sono stati affrontati e approfonditi, per tre diverse patologie, due aspetti cruciali nell'ottimizzazione della pianificazione 3D: i) la definizione del *Clinical Target Volume* linfonodale che rappresenta potenzialmente il volume più esteso tra i volumi di interesse clinico per la sua sede "distante" dal *Gross Tumor Volume* e quindi condizionante il volume di trattamento finale e ii) la definizione e la messa in pratica dei principali indicatori di qualità nella pianificazione radioterapica 3D. Questo documento riporta gli argomenti ritenuti utili dai partecipanti al fine dell'ottimizzazione di tutte le fasi relative alla contornazione delle aree linfonodali e alla definizione di indicatori di qualità correlati.
Parole chiave: Radioterapia; Assicurazione di Qualità; Indicatori di qualità

Istituto Superiore di Sanità
3D radiotherapy planning: lymphonod contouring and quality indicators. From experiences of the fifth course-debate. Chieti, May 17-19, 2007; Cagliari, May 19-21, 2008.
Edited by Giampiero Ausili Cefaro, Pietro Gabriele, Domenico Genovesi, Antonella Rosi, Maria Antonella Tabocchini and Vincenza Viti
2010, vii, 67 p. Rapporti ISTISAN 10/14 (in Italian)

The document reports the main issues discussed during the fifth course-debate of the Istituto Superiore di Sanità (the National Institute of Health in Italy) on quality assurance in radiotherapy. The course held in 2007 in Chieti in collaboration with the Ospedale Clinicizzato SS. Annunziata and in Cagliari in 2008 in collaboration with the Ospedale Oncologico A. Businco. The course specifically aimed to have more insight in two critical aspects in the 3D planning for three different pathologies: i) definition of Clinical Target linfonodal Volume which potentially represents the more extended volume among the Volumes of Interest (due to its localization far from the Gross Tumor Volume) thus influencing the volume to be treated, and ii) definition and implementation of the main quality indicators in the 3D radiotherapy planning. This document presents the crucial points considered to improve the steps concerning contouring optimization of linfonodal sites and to define related quality indicators.
Key words: Radiotherapy; Quality assurance; Quality indicators

Si ringraziano Franca Grisanti e Marco Sabatini per il supporto segretariale al corso e per la collaborazione fornita nella preparazione preliminare del presente documento.

Per informazioni su questo documento scrivere a: antonella.rosi@iss.it

Il rapporto è accessibile online dal sito di questo Istituto: www.iss.it.

Citare questo documento come segue:
Ausili Cefaro G, Gabriele P, Genovesi D, Rosi A, Tabocchini MA, Viti V (Ed.). *Pianificazione radioterapica 3D: contornazione delle aree linfonodali e indicatori di qualità. Dalle esperienze del quinto corso-dibattito sulla Garanzia di Qualità in Radioterapia. Chieti, 17-19 maggio 2007; Cagliari, 19-21 maggio 2008*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2010. (Rapporti ISTISAN 10/14).

Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità e Direttore responsabile: *Enrico Garaci*
Registro della Stampa - Tribunale di Roma n. 131/88 del 1° marzo 1988

Redazione*: Paola De Castro, Sara Modigliani* e *Sandra Salinetti*
La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori.

© Istituto Superiore di Sanità 2010

CORSO-DIBATTITO SULLA GARANZIA DI QUALITÀ IN RADIOTERAPIA

Chieti, 17-19 maggio 2007 e Cagliari, 19-21 maggio 2008

Direttori dei Corsi

Giampiero AUSILI CEFARO, UO Radioterapia Oncologica, Ospedale Clinicizzato SS Annunziata, e Università di Chieti G. D'Annunzio, Chieti

Pietro GABRIELE, SC Radioterapia, IRCC Candiolo e Ospedale Mauriziano Umberto I Torino e, attualmente, Dipartimento di Radioterapia e Radio-Oncologia, Ospedale Oncologico Regionale A. Businco, Cagliari

Antonella ROSI, Dipartimento di Tecnologie e Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Maria Antonella TABOCCHINI, Dipartimento di Tecnologie e Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Comitato Scientifico

Giampiero AUSILI CEFARO, UO Radioterapia Oncologica, Ospedale Clinicizzato SS Annunziata, e Università di Chieti G. D'Annunzio, Chieti

Pietro GABRIELE, SC Radioterapia, IRCC Candiolo e Ospedale Mauriziano Umberto I, Torino e, attualmente, Dipartimento di Radioterapia e Radio-Oncologia, Ospedale Oncologico Regionale A. Businco, Cagliari

Domenico GENOVESI, UO Radioterapia Oncologica, Ospedale Clinicizzato SS Annunziata, e Università di Chieti G. D'Annunzio, Chieti

Antonella ROSI, Dipartimento di Tecnologie e Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Maria Antonella TABOCCHINI, Dipartimento di Tecnologie e Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Vincenza VITI, Dipartimento di Tecnologie e Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Coordinatori

Gruppo Orofaringe

Pietro GABRIELE, SC Radioterapia, IRCC Candiolo e Ospedale Mauriziano Umberto I Torino e attualmente Dipartimento di Radioterapia e Radio-Oncologia, Ospedale Oncologico Regionale A. Businco, Cagliari

Michele STASI, SC Fisica Sanitaria, IRCC Candiolo e Ospedale Mauriziano Umberto I, Torino

Giovanni PENDUZZU, SC Radioterapia, IRCC Candiolo e Ospedale Mauriziano Umberto I, Torino

Claudio PUSCEDDU, Dipartimento di Radiodiagnostica, Ospedale Oncologico Regionale A. Businco Cagliari

Gruppo Stomaco

Antonino DE PAOLI, UO Oncologia Radioterapica, Centro di Riferimento Oncologico, Aviano (Pordenone)

Giovanna SARTOR, Servizio di fisica sanitaria, Centro di Riferimento Oncologico, Aviano (Pordenone)

Irene SALVADOR, SOC Fisica Sanitaria, Centro di Riferimento Oncologico, Aviano (Pordenone)

Gruppo Retto

Domenico GENOVESI, UO Radioterapia Oncologica, Ospedale Clinicizzato SS Annunziata, e Università di Chieti G. D'Annunzio, Chieti

Franco SICHETTI, UOC Fisica Sanitaria, Ospedale Clinicizzato SS Annunziata, Chieti

Alessandro DI SIENA, UO Fisica Sanitaria, Ospedale Clinicizzato SS Annunziata, Chieti

Segreteria Scientifica

Antonella ROSI, Dipartimento di Tecnologie e Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Maria Antonella TABOCCHINI, Dipartimento di Tecnologie e Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Segreteria Tecnica

Franca GRISANTI, Dipartimento di Tecnologie e Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma

***Rapporteur* 2007**

Gruppo Orofaringe
Vittorino MILAN, AO Universitaria, Ospedali Civili, Trieste
Lidia ANGELINI, Servizio di Fisica Sanitaria, Azienda USL, Ravenna
Rosalba SINCERI, UO Radioterapia Oncologica, Ospedale-ASUR ZT9, Macerata

Gruppo Stomaco
Giorgio TOLENTO, Struttura di Radioterapia, AO Policlinico di Modena, Modena
Ferdinando FRANCOMACARO, Università Federico II, Napoli
Pasquale ARPAIA, UO di Radioterapia, Dipartimento di Oncologia, AO G. Rummo, Benevento

Gruppo Retto
Anna MERLOTTI, Ospedale di Circolo, Busto Arsizio (VA)
Fabrizio CUPARDO, AOU Ospedali Riuniti, Trieste
Giuseppe LATERZA, Istituto Oncologico Giovanni Paolo II, Bari

***Rapporteur* 2008**

Gruppo Orofaringe
Sergio ZUCCA, ASL 8 e Ospedale Oncologico Regionale A. Businco, Cagliari

Gruppo Stomaco
Giovanni MAZZONE, REM Radioterapia srl, Catania
Elsa SODDU, ASL 8 e Ospedale Oncologico Regionale A. Businco, Cagliari
Sergio PORRU, ASL 8 della Sardegna, Selargius (CA)

Gruppo Retto
Alessandra FLORE, ASL 8 e Ospedale Oncologico Regionale A. Businco, Cagliari
Rita MURTAS, ASL 8 e Ospedale Oncologico Regionale A. Businco, Cagliari
Marco GUSINU, ASL 1, Sassari

Partecipanti 2007
Claudia AIRALDI, ASO Ospedale Mauriziano Umberto I, Torino
Lidia ANGELINI, Servizio di Fisica Sanitaria, Azienda USL, Ravenna
Pasquale ARPAIA, UO Radioterapia, Dipartimento di Oncologia, AO G. Rummo, Benevento
Donatella BADII, UO Radioterapia, Ospedali Riunti di Livorno, Livorno
Barbara BAIOTTO, IRCC-ASO, Ospedale Mauriziano, Candiolo (TO)
Francesco BALACCO, Istituto Oncologico Giovanni Paolo II, Bari
Fabbrizio CUPARDO, AOU Ospedali Riuniti, Trieste
Clizia DIONISI, Azienda ULSS 9, Treviso,
Angelo DI PILLA, UO Radioterapia Oncologica, Ospedale Clinicizzato, Chieti
Rossana FIAMMELLI, UO di Radioterapia, Università Cattolica del S. Cuore, Campobasso
Ferdinando FRANCOMACARO, Università Federico II, Napoli
Giuseppe LATERZA, Istituto Oncologico Giovanni Paolo II, Bari
Marco LIOCE, UO Radioterapia, Dipartimento di Oncologia, AO G. Rummo, Benevento
Maria Grazia MANGIACOTTI, Ospedale S. Camillo De Lellis, Rieti
Giuseppantonio MARIANO, UO di Radioterapia, Università Cattolica del S. Cuore, Campobasso
Francesca MASCIONI, UO Radioterapia, Ospedale di Macerata, Macerata
Fabio MAZZA, Radioterapia, ASL Napoli 1, Ospedale Ascalesi, Napoli
Annamaria MERLOTTI, Ospedale di Circolo, Busto Arsizio (VA)
Vittorino MILAN, AO Universitaria, Ospedali Civili, Trieste
Giovanna PAPICCIO, UO di Radioterapia, Università Cattolica del S. Cuore, Campobasso
Antonio PASCALI, Istituto Oncologico Giovanni Paolo II, Bari
Tommaso RELLA, Istituto Oncologico Giovanni Paolo II, Bari
Arturo ROBELLO, Seconda Università di Napoli, Napoli
Giovanni SIMEONE, UO Fisica Sanitaria, Istituto Oncologico Giovanni Paolo II, Bari
Rosalba SINCERI, UO Radioterapia Oncologica, Ospedale-ASUR ZT9, Macerata
Giorgio TOLENTO, Struttura di Radioterapia, AO Policlinico di Modena, Modena
Giuseppe TOTARO, Dipartimento assistenziale di diagnostica per immagini e radioterapia, Università degli Studi Federico II, Napoli
Francesco ZUCCHI, AO Carlo Poma, Mantova

Partecipanti 2008

Antonietta AUGURIO, UO Radioterapia Oncologica, Ospedale Clinicizzato, Chieti
Vittorio BAGGIO, Azienda ULSS 9, Radioterapia, Ospedale S. Maria di Ca' Foncello, Treviso
Giovanna CAMPUS, AO Universitaria, Sassari
Barbara CARAU, ASL 8 e Ospedale Oncologico Regionale A. Businco, Cagliari
Anna Maria CORRIAS, AO Universitaria, Sassari
Maria Filomena DEDOLA, AO Universitaria, Sassari
Giovanna DELUSSU, ASL 8 e Ospedale Oncologico Regionale A. Businco, Cagliari
Marina DESSÌ, ASL 8 e Ospedale Oncologico Regionale A. Businco, Cagliari
Silvia DURZU, ASL 8 e Ospedale Oncologico Regionale A. Businco, Cagliari
Roberta FARIGU, ASL 8 e Ospedale Oncologico Regionale A. Businco, Cagliari
Alessandra FLORE, ASL 8 e Ospedale Oncologico Regionale A. Businco, Cagliari
Giuseppina GAMBARO, Divisione Universitaria di Radioterapia, Azienda Universitaria Maggiore, Novara
Marco GUSINU, ASL 1, Sassari
Daniela LINTAS, ASL 1, Sassari
Mariana LOI, ASL 8 e Ospedale Oncologico Regionale A. Businco, Cagliari
Gianfranca MANCA, AO Universitaria, Sassari
Giovanni MAZZONE, REM Radioterapia srl, Catania
Maurizio MURGIA, ASL 8 e Ospedale Oncologico Regionale A. Businco, Cagliari
Rita MURTAS, ASL 8 e Ospedale Oncologico Regionale A. Businco, Cagliari
Silvia ORRÙ, ASL 8 e Ospedale Oncologico Regionale A. Businco, Cagliari
Maria Carmen PIGA, ASL 8 e Ospedale Oncologico Regionale A. Businco, Cagliari
Immacolata Anna Maria PILOTTI, AORN San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona, Salerno
Sergio PORRU, ASL 8 della Sardegna, Selargius (CA)
Simona SACCO, Radioterapia, Ospedale A. Manzoni, Lecco
Claudia SANGALLI, Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo, Pavia
Elsa SODDU, ASL 8 e Ospedale Oncologico Regionale A. Businco, Cagliari
Maria TAMBURO, REM Radioterapia srl, Catania
Alberto TOCCO, ASL 8 e Ospedale Oncologico Regionale A. Businco, Cagliari
Giuseppina Rossana TOLA, AO Universitaria, Sassari
Sergio ZUCCA, ASL 8 e Ospedale Oncologico Regionale A. Businco, Cagliari

INDICE

Elenco degli acronimi vii

1. Introduzione alla qualità in radioterapia

Antonella Rosi 1

Bibliografia 4

2. Anatomia radiologica con tomografia computerizzata delle aree linfonodali di orofaringe, stomaco e retto

Claudio Pusceddu 5

Bibliografia 7

3. Tumore dell'orofaringe: contornazione delle aree linfonodali e indicatori di qualità nella pianificazione del trattamento 3D

Pietro Gabriele, Barbara Carau, Elisabetta Garibaldi, Michele Stasi, Barbara Baiotto, Giovanni Penduzzu 8

3.1. Aspetti clinici 8
3.1.1. Contornazione delle aree linfonodali 8
3.1.2. Esempi di trattamento delle aree linfonodali nella pratica clinica 9
3.1.3. Conclusioni 12

3.2. Aspetti fisici 13
3.2.1. Criteri di espansione del PTV 13
3.2.2. Metodi di correzione 16

3.3. Aspetti tecnici 19
3.3.1. Posizionamento del paziente 19
3.3.2. Principali incertezze geometriche nella radioterapia 20
3.3.3. Utilizzo di presidi 20
3.3.4. Conclusioni 22

3.4. Bibliografia 22

4. Tumore dello stomaco: contornazione delle aree linfonodali e indicatori di qualità nella pianificazione del trattamento 3D

Antonino De Paoli, Giovanna Sartor, Irene Salvador 27

4.1. Aspetti clinici 27
4.1.1. Contornazione delle aree linfonodali 28
4.1.2. *Dummy run* della contornazione delle aree linfonodali su un caso clinico 30
4.1.3. Discussione 32

4.2. Aspetti fisici 33
4.2.1. *Internal margin* 34
4.2.2. *Setup margin* 34

4.2.3. Protocollo di controllo e correzione *on line* del setup 38
4.2.4. Protocollo di controllo e correzione *off line* del setup 39
4.2.5. Conclusioni 41
4.3. Aspetti tecnici 42
4.3.1. Setup del paziente 42
4.3.2. Acquisizione dati 2D 43
4.3.3. Acquisizione dati 3D 43
4.3.4. Dati di letteratura 43
4.3.5. Nuove frontiere 45
4.3.6. Conclusioni 46
4.4. Bibliografia 47

5. Tumore del retto: contornazione delle aree linfonodali e indicatori di qualità nella pianificazione del trattamento 3D

Giampiero Ausili Cefaro, Domenico Genovesi, Alessandro Di Siena, Franco Sichetti, Raffaella Basilico, Roberta Cianci, Armando Tartaro 49
5.1. Aspetti clinici 50
5.1.1. Contornazione delle aree linfonodali 50
5.1.2. Dummy run della contornazione delle aree linfonodali su un caso clinico 52
5.2. Aspetti fisici 55
5.2.1. Criteri di espansione del CTV 55
5.3. Aspetti tecnici 62
5.3.1. Setup della pianificazione radioterapica 3D 62
5.4. Discussione 63
5.5. Bibliografia 64

ELENCO DEGLI ACRONIMI

3D-CRT	*3-Dimensional Conformal RadioTherapy*
4D-RT	*4-Dimensional RadioTherapy*
ABC	*Active Breathing Control*
AQR	Assicurazione di Qualità in Radioterapia
CB-TC	*Cone Beam* Tomografia Computerizzata
CCD	*Charged Coupled Device*
CHT	Chemioterapia
CTV	*Clinical Tumor Volume*
DFS	*Desease Free Survival*
DRR	*Digitally Reconstructed Radiography*
DVH	*Dose Volume Hystogram*
EPID	*Electronic Portal Image Device*
EUD	*Equivalent Uniform Dose*
FOV	*Field Of View*
GTV	*Gross Tumor Volume*
IC	Indice di Conformità
IGRT	*Image Guided Radiation Therapy*
IM	*Internal Margin*
IMRT	*Intensity Modulated Radiation Therapy*
IORT	*IntraOperative Radiation Therapy*
ITV	*Internal Target Volume*
IV	*Irradiated Volume*
LINAC	*LINear ACcelerator*
MCQ	Miglioramento Continuo di Qualità
m.d.c.	mezzo di contrasto
MU-MLC	*Monitor Unit-Multileaf Collimator*
MV CB-TC	*MegaVolt Cone Beam* Tomografia Computerizzata
NTCP	*Normal Tissue Complication Probability*
OAR	*Organ at Risk*
PET	*Positron Emission Tomography*
PFS	*Progression Free Survival*
PRV	*Planning organ at Risk Volume*
PTV	*Planned Tumor Volume*
PV	*Planned Volume*
RM	Risonanza Magnetica
RPM	*Real-time Position Management*
RT	*RadioTherapy*
RTOG	*Radiation Therapy Oncology Group*
SM	*Setup Margin*
SPECT	*Single Photon Emission Computed Tomography*
STV	*Systematic Target Volume*
TC	Tomografia Computerizzata
TCP	*Tumor Control Probability*
TNM	*Tumor, Node, Metastases*
TPS	*Treatment Planning System*
TV	*Treated Volume*
VOI	*Volume of Interest*

1. INTRODUZIONE ALLA QUALITÀ IN RADIOTERAPIA

Antonella Rosi
Dipartimento di Tecnologie e Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma

La valutazione tecnologica in campo sanitario, ovvero la valutazione del trasferimento delle tecnologie sanitarie nella pratica clinica, ha implicazioni non solo cliniche ma anche organizzative, economiche e sociali. Le scienze radiologiche, in particolare, comportano oltre all'uso di radiazioni, anche di tecnologie tra le più complesse oggi disponibili in campo sanitario, e sono oggetto di una richiesta molto elevata da parte del cittadino. Si rende pertanto necessaria un'attenta valutazione soprattutto nell'utilizzo di quelle tecnologie che, se connesse all'uso di radiazioni ionizzanti, pongono importanti problemi in termini radioprotezionistici. L'attenzione ai temi della radioprotezione del paziente ha seguito, in ambito nazionale e internazionale, una lunga evoluzione, legata al miglioramento delle conoscenze scientifiche e agli sviluppi tecnologici. In particolare, la garanzia di qualità in trattamenti che prevedono l'uso di radiazioni a scopo diagnostico e terapeutico è divenuta una procedura obbligatoria con il DL.vo n. 230 del 17 marzo 1995, art. 113 (1), ma la vera rivoluzione in campo legislativo si è avuta con il DL.vo n. 187 (2) che recepisce le Direttive della Comunità Europea (3). Il merito della legislazione attuale risiede non solo nel suo ruolo regolatorio, ma anche nella promozione e nello sviluppo di una nuova cultura radioprotezionistica. Uno degli aspetti più rilevanti dell'attuale legislazione è, infatti, rappresentato dalla particolare attenzione rivolta allo sviluppo e messa in opera di programmi di Garanzia della Qualità a più ampio spettro per garantire la qualità non solo in relazione ai Controlli di Qualità sulle apparecchiature, ma a tutto il cammino del paziente all'interno della struttura dove deve effettuare trattamenti o esami diagnostici.

La protezione del paziente si deve attuare secondo linee peculiari che, in base a quanto indicato dalle recenti direttive europee, così come dalle principali associazioni scientifiche nazionali e internazionali, consistono essenzialmente nei seguenti punti:

- devono esistere, per ogni Centro di radioterapia, programmi onnicomprensivi di Assicurazione di Qualità in Radioterapia (AQR). Ciò vuol dire che non ci si può limitare a stendere programmi di controlli di qualità per le strumentazioni, ma sia i parametri correlati al paziente (diagnosi, decisione, indicazione al trattamento, *follow-up*), sia le procedure correlate agli aspetti tecnici della terapia, devono essere soggetti ad attenti controlli di qualità;
- si raccomanda che ogni Centro partecipi regolarmente ad interconfronti dosimetrici esterni.

È stato, infatti, dimostrato che gli interconfronti dosimetrici, o più ampi audit esterni della dosimetria e del funzionamento delle apparecchiature, sono molto efficaci nell'evidenziare i settori con maggiore probabilità di insorgenza di problemi. Da alcuni anni sono partiti programmi di AQR presso l'Istituto Superiore di Sanità, rivolti alla valutazione tecnologica di radioterapia, medicina nucleare e radiodiagnostica. Il Laboratorio di Fisica prima e attualmente il Dipartimento di Tecnologie e Salute dell'Istituto Superiore di Sanità si sono fatti portavoce di attività nel campo dell'AQR organizzando Corsi dibattito ed elaborando linee guida su questo argomento, come risposta alle richieste provenienti dal territorio nazionale.

Il ruolo dell'ISS, in questo settore, è confermato nell'attuale regolamento in cui viene sottolineato tra i suoi compiti istituzionali, quello di organo consultivo nel campo della

radioprotezione per la salute pubblica relativamente alla produzione e all'uso di radiazioni a scopo diagnostico e terapeutico. Questi gruppi di Studio, di volta in volta, a seconda delle tematiche affrontate, si avvalgono della collaborazione di esperti di informatica, di gestione della qualità e di esperti in *technology assessment*, e dell'esperienza di altre figure professionali per i settori di loro competenza.

Sarebbe opportuno che, in tutte le articolazioni organizzativo-istituzionali, sia favorito l'utilizzo di linee guida predisposte dalle Società Scientifiche o da gruppi di esperti nella logica della "Consensus Conference". Proprio in quest'ottica, e per sviluppare in ambito nazionale linee guida in questi settori, sono stati costituiti presso l'ISS gruppi di studio multidisciplinari *ad hoc*, coordinati dall'ISS, in accordo con le associazioni scientifiche operanti in questi settori – AIFM (Associazione Italiana di Fisica in Medicina), AIRO (Associazione Italiana di Radioterapia Oncologica) e AITRO (Associazione Italiana dei Tecnici di Radioterapia) – come risposta alle richieste provenienti dal territorio nazionale.

In tutti i Centri di radioterapia e relativi Servizi di fisica sanitaria è molto sentita la necessità di individuare le attività critiche in seno alla struttura, di poter monitorare, con un sistema relativamente semplice, i propri processi interni e di uniformare questi agli standard di riferimento raccomandati in campo nazionale e internazionale. La possibilità di adottare un sistema di monitoraggio per valutare, controllare e correggere, può ridurre la probabilità di errori; infatti, l'assenza di sistemi efficaci di rilevazione e misura impedisce l'identificazione di possibili errori sistematici e procedurali. Inoltre, per le strutture coinvolte, un sistema che consenta di misurare i risultati interni e di confrontarli con quelli di altre unità operanti in condizioni simili, rappresenta un fondamentale momento di crescita e di sicuro effetto sinergico, potendo instaurare un processo di autovalutazione con la conseguenza di rafforzare gli aspetti positivi e di competitività. La situazione odierna in merito alle metodologie dei controlli delle apparecchiature radiologiche e radioterapiche è molto disomogenea nel contesto del territorio nazionale e delle varie strutture sanitarie; risulta indispensabile procedere ad una validazione di metodologie e tecniche di controllo con l'adozione di protocolli e procedure che rispondano a requisiti di rigore scientifico e, possibilmente, siano applicabili su tutto il territorio. Per questo scopo è necessario un sistema di valutazione quanto più possibile uniforme ed esportabile sia a livello nazionale che internazionale. Un sistema di valutazione implica l'esistenza di uno strumento di valutazione: gli indicatori di qualità rispondono a questi requisiti. Nell'ambito del processo di autovalutazione gli indicatori non devono verificare se nel singolo Centro il trattamento risponde al livello di qualità ottimale raggiungibile (eccellenza), ma devono consentire di verificare quale livello di qualità è stato raggiunto e la conformità a requisiti predefiniti. Un primo studio pilota sull'individuazione di indicatori generali è stato condotto coinvolgendo 13 Centri italiani di radioterapia e i relativi Servizi di fisica sanitaria. I risultati dello studio sono riportati nel Rapporto ISTISAN 04/27 (5).

Sulla base dei risultati ottenuti gli indicatori sono stati modificati e sono ora a disposizione della comunità scientifica. Facendo riferimento alla struttura di indicatori generali di processo per radioterapia pubblicati, sono stati costituiti gruppi di lavoro per definire indicatori sempre di processo, da applicare a singole patologie, cercando anche di individuare qualche indicatore di esito atto a verificare la tossicità acuta del trattamento radioterapico. Gli indicatori di qualità per il trattamento di una specifica patologia non sono stati sviluppati con lo scopo di definire protocolli terapeutici, ma per fornire uno strumento di verifica e di miglioramento delle procedure seguite nel Centro per il trattamento della specifica patologia utilizzando requisiti definiti dal singolo Centro e in conformità a linee guida o criteri di evidenza. Le patologie prescelte sono state: tumori della mammella, del polmone, del retto, della prostata, del testa-collo e metastasi ossee. Uno degli obiettivi è stato l'identificazione degli standard per le singole patologie. Questi sono stati definiti o in modo empirico sulla base delle esperienze maturate

durante la raccolta dei dati, o come riferimento a dati di letteratura e/o linee guida. Ci si è proposti di identificare nel trattamento i passaggi critici per la qualità, che possono essere diversi per le diverse patologie, e su questi di costruire indicatori con un sistema di *score*. Nel far questo è stato tenuto presente che sia la struttura dell'indicatore che il punteggio devono permettere di individuare con facilità obiettivi successivi da perseguire nella logica del Miglioramento Continuo di Qualità (MCQ).

Per chi volesse approfondire l'argomento, i risultati di questo audit clinico che ha visto coinvolti 30 Centri italiani di radioterapia e relativi Servizi di fisica sanitaria sono riportati nel Rapporto ISTISAN 05/36 (6). A titolo esemplificativo, si elencano qui alcuni processi e aspetti dei processi che è stato ritenuto che possano essere comuni a più patologie:

1) Inquadramento clinico
   - indicazione dei dati da utilizzare per l'inquadramento clinico
   - indicazione delle modalità di rilevazione
   - esistenza effettiva dei dati.

2) Decisone terapeutica
   - esistenza di un documento che definisca il programma terapeutico
   - esistenza di protocolli multidisciplinari del Centro
   - grado di effettiva conformità al protocollo.

3) Scelta setup
   - esistenza di una istruzione operativa:
     i. secondo consuetudini non scritte
     ii. secondo procedure standard scritte
     iii. secondo procedure personalizzate
   - dettagli contenuti nella istruzione operativa
   - grado di effettiva conformità.

4) Acquisizione dati anatomici e/o funzionali
   - esistenza di linee guida per acquisizione dei dati
   - elementi indicati nella linea guida
   - grado di effettiva conformità alla linea guida.

5) Studio e scelta del piano di trattamento
   - modalità di comunicazione / collaborazione / condivisione del fisico e del medico
   - parametri di riferimento utilizzati per la scelta (consenso / protocollo scritto)
   - grado di effettiva conformità.

6) Simulazione
   - prevista o non.

7) Controllo del paziente in corso di trattamento
   - esistenza di una istruzione scritta / consenso per il controllo di setup
   - grado di effettiva conformità
   - esistenza di istruzioni scritte / consenso per la valutazione della tossicità
   - impiego di schede appositamente approntate
   - esistenza di istruzione scritta / consenso per la rilevazione delle interruzioni del trattamento e per l'applicazione di modalità di correzione
   - grado di effettiva conformità.

8) Valutazione del risultato
   - esistenza di un protocollo scritto / consenso di follow-up attivo
   - esistenza di un sistema di registrazione dell'outcome
   - parametri prescelti
   - revisioni periodiche
   - modalità di comunicazione nella UO.

Sulla base dell'elenco sopra riportato e facendo riferimento alle indicazioni date nel Rapporto ISTISAN 05/36 (6) sono stati costruiti indicatori specifici per le diverse patologie trattate nel suddetto rapporto.

Bibliografia

1. Italia. Decreto legislativo 17 marzo 1995, n. 230. Attuazione delle direttive Euratom 80/836, 84/467, 84/4666, 89/618, 90/641 e 92/3 in materia di radiazioni ionizzanti. *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* Suppl. Ord. n. 136, 13 giugno 1995.
2. Italia. Decreto Legislativo 26 maggio 2000, n.187. Attuazione della direttiva 97/43/Euratom in materia di protezione sanitaria delle persone contro i pericoli delle radiazioni ionizzanti connesse ad esposizioni mediche. *Gazzetta Ufficiale* n.157, 7 luglio 2000
3. Comunità europea. Direttiva 97/43/Euratom del Consiglio del 30 giugno 1997 riguardante la protezione sanitaria delle persone contro i pericoli delle radiazioni ionizzanti connesse a esposizioni mediche e che abroga la direttiva 84/466/Euratom. *Gazzetta Ufficiale delle Comunità Europee,* N.L.180/22 del 9 luglio 1997.
4. Provincia autonoma di Trento, Provincia autonoma di Bolzano. Indirizzo e coordinamento alle regioni e alle province autonome di Trento e Bolzano, in materia di requisiti strutturali, tecnologici ed organizzativi minimi per l'esercizio delle attività sanitarie da parte delle strutture pubbliche e private. *Gazzetta Ufficiale* n. 42, 20 febbraio 1997.
5. Gruppo di lavoro Miglioramento Continuo di Qualità in Radioterapia (Ed.). *Indicatori generali di valutazione per radioterapia alla luce di un primo* audit *clinico*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2004. (Rapporti ISTISAN 04/27).
6. Gruppo di lavoro dell'Unità Operativa 1 del Progetto "Indicatori di qualità in radioterapia" (Ed.). Audit *clinico su Indicatori di Qualità in Radioterapia selezionati per patologia*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2005. (Rapporti ISTISAN 05/36).

2. ANATOMIA RADIOLOGICA CON TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA DELLE AREE LINFONODALI DI OROFARINGE, STOMACO E RETTO

Claudio Pusceddu
Dipartimento di Radiodiagnostica, Ospedale Oncologico Regionale A. Businco, Cagliari

In questo testo ovviamente non viene svolta l'anatomia radiologica delle tre regioni di orofaringe, stomaco e retto in quanto presente su numerosi libri di testo (1-3), ma vengono date alcune pratiche linee guida che personalmente ritengo necessarie che i radioterapisti conoscano per poter contornare al meglio le stazioni linfonodali. Quanto riportato è frutto della consuetudine di un radiodiagnosta a lavorare insieme con i radioterapisti cercando di comprendere le necessità e di dar loro i mezzi per poter lavorare al meglio nell'atto della contornazione.

La finalità dell'*imaging* nello studio delle aree linfonodali dell'orofaringe, dello stomaco e del retto comprende la valutazione dell'estensione loco-regionale del tumore primitivo (T), lo studio dei linfonodi loco-regionali e il controllo post trattamento (Radioterapia, RT e Chemioterapia, CHT). L'*imaging* linfonodale in particolare consente di valutarne la morfologia (forma, struttura e pattern di *contrast enhancement*), le dimensioni e la sede degli LFN. È necessario che il radiodiagnosta durante la stadiazione della Tomografia Computerizzata (TC) di un tumore del distretto cervicale o addominale, presti la massima cura alla descrizione dei linfonodi loco-regionali in quanto dal coinvolgimento dei linfonodi dipende non solo la strategia adottata dal chirurgo per poter garantire la radicalità dell'intervento ma anche quella del radioterapista che deve valutare sede, dosaggio e durata del trattamento radioterapico. In particolare per la descrizione dei linfonodi i radiologi devono adottare i medesimi criteri classificativi, internazionalmente accettati, in maniera tale da non generare confusione tra i radioterapisti durante la pianificazione terapeutica.

La forma rotondeggiante del linfonodo, la disomogeneità strutturale con aree necrotico-colliquative all'interno, la sfumatura dei contorni e il disomogeneo potenziamento della densità dopo infusione di mezzo di contrasto (m.d.c.) per vena sono tutti elementi che orientano per il coinvolgimento metastatico dei linfonodi. Viceversa, la forma allungata, i margini lisci, la conservata individualità, l'omogeneità strutturale e l'assenza di *contrast enhancement* sono indicativi di linfonodo normale. Le dimensioni dei linfonodi possono essere accuratamente valutate sia con gli UltraSuoni (US) (95% di accuratezza) che con la TC (87% di accuratezza). La TC *multi-slice* e la Risonanza Magnetica (RM) hanno il vantaggio della multi-planarietà che consente una migliore valutazione spaziale dei linfonodi coinvolti nel processo tumorale. La RM valuta in maniera più appropriata, rispetto alla TC, il grado di infiltrazione extra-linfonodale mentre l'accuratezza diagnostica nella valutazione della necrosi intra-linfonodale si equivale per le due metodiche.

A livello cervicale è universalmente accettata la classificazione di Som *et al.* (4) che divide i linfonodi in 3 livelli: livello superiore, comprendente i linfonodi sottomentonieri, sottomandibolari e giugulari superiori, suddivisi a loro volta in mediali e laterali rispetto all'asse costituito dalla carotide interna; livello medio, delimitato dai piani passanti per l'osso ioide e per la cartilagine cricoidea e i linfonodi del livello inferiore compresi tra cricoide e piano passante per la clavicola. La carotide comune anteriormente e il muscolo sternocleidomastoideo posteriormente consentono di separare i giugulari medi e inferiori dal compartimento anteriore e

dai linfonodi del triangolo posteriore. Il radiologo, all'atto della refertazione, oltre a descrivere le caratteristiche morfo-strutturali dei linfonodi deve indicare correttamente in quali livelli sono ubicati e il radioterapista deve poter individuare alla TC o RM i punti di repere, vascolari e non, necessari per delimitare in maniera corretta il compartimento da irradiare. I punti critici da individuare a livello cervicale sono appunto l'osso ioide e la cricoide che separano i tre livelli precedentemente citati, la carotide comune che separa il compartimento anteriore da quello medio e inferiore e lo sternocleidomastoideo che separa i compartimenti medio e inferiore da quelli compresi nel triangolo posteriore (superiore e inferiore). L'utilizzo del m.d.c. è sempre raccomandato in quanto necessario per poter differenziare i linfonodi dai vasi che, specie se inglobati da pacchetti linfonodali, possono risultare di difficile individuazione.

I linfonodi di drenaggio gastrici appartengono ai linfonodi viscerali dell'addome superiore raggruppati in 5 catene linfonodali che seguono i maggiori assi vascolari: la catena coronaria stomacica (arteria gastrica sinistra), la catena gastroepiploica (grande curvatura gastrica), la catena splenica (arteria splenica), la catena epatica (arteria epatica) e la catena mesenterica superiore e inferiore (arterie omonime). A livello gastrico il sistema di classificazione attuale secondo la *Japanese Gastric Cancer Association* del 1998 è costituito da 3 compartimenti che comprendono 16 gruppi di linfonodi. Questi compartimenti dei linfonodi sono distinti in base alla sede di origine del tumore e da studi di diffusione linfatica delle diverse sedi primitive del tumore anche in base al numero e sede dei linfonodi metastatici rilevati nelle dissezioni linfonodali come classificati dall'*American Joint Committee on Cancer* (AJCC).

Come per il distretto cervicale, è fondamentale, per una corretta contornazione del linfonodo dell'addome superiore, l'individuazione delle strutture vascolari che sono facilmente reperibili all'indagine TC dopo somministrazione rapida di m.d.c. organo iodato. Particolarmente utile può risultare nell'addome superiore la ricostruzione tridimensionale per piani frontali che consente di attribuire correttamente i linfonodi alla catena di appartenenza. La contornazione viene fatta comunque sempre su immagini acquisite per piani assiali. È indubbio che la corretta individuazione delle strutture anatomiche addominali e in particolare degli assi vascolari può essere particolarmente difficile nel paziente gastroresecato per l'alterazione dei normali rapporti tra i viscerali e può richiedere, talvolta, la collaborazione del radiodiagnosta durante la contornazione del campo da irradiare. I limiti della diagnostica TC nel valutare il grado di coinvolgimento neoplastico delle strutture dei linfonodi sono gli stessi degli altri distretti dell'organismo e consistono principalmente nel coinvolgimento metastatico di linfonodi di piccole dimensioni e nella differenziazione tra iperplasia reattiva e aumento dimensionale metastatico. Nei casi dubbi l'uso della FDG-PET (*FluoroDeoxyGlucose – Positron Emission Tomography*) può apportare un valido contributo nell'individuare correttamente i pazienti con micrometastasi su linfonodi di dimensioni normali.

Nei tumori del retto la stadiazione del tumore primitivo viene effettuata con RM che risultata più sensibile rispetto alla TC nel valutare l'infiltrazione peritumorale e il coinvolgimento dei linfonodi del mesoretto, elemento condizionante, come noto, la successiva strategia terapeutica. La TC è una metodica di *imaging* sensibile e adeguata invece nella valutazione dei linfonodi patologici dislocati nel cellulare lasso retroperitoneale. Il drenaggio linfatico avviene ad opera dei linfonodi situati lungo il decorso dei grossi vasi e dai quali prendono il nome (iliaci comuni, iliaci interni ed esterni, otturatori, presacrali e parametriali). Non esistono con studio TC particolari difficoltà nell'individuare i linfonodi pelvici specie dopo adeguata opacizzazione contrastografica dei reperi vascolari.

Bibliografia

1. Wegener OH. *La tomografia computerizzata di tutto il corpo*. Berlin: Blackwell Wissenschafts-Verlag; 1995.
2. Dal Pozzo G. *Compendio di tomografia computerizzata e multistrato*. Tprino: UTET; 2008.
3. Pozzi Mucelli R. *Trattato italiano di tomografia computerizzata*. Napoli: Ed. Gnocchi; 1996.
4. Som PM, Curtin HD, Mancuso AA. An imaging-based classification for the cervical nodes designed as an adjunct to recent clinically based nodal classifications. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;125(4):388-96.

3. TUMORE DELL'OROFARINGE: CONTORNAZIONE DELLE AREE LINFONODALI E INDICATORI DI QUALITÀ NELLA PIANIFICAZIONE DEL TRATTAMENTO 3D

Pietro Gabriele (a, b), Barbara Carau (b), Elisabetta Garibaldi (b), Michele Stasi (c), Barbara Baiotto (c), Giovanni Penduzzu (a)
(a) SC Radioterapia, IRCC Candiolo e Ospedale Mauriziano Umberto I, Torino
(b) Dipartimento di Radioterapia e Radio-Oncologia, Ospedale Oncologico Regionale A. Businco, Cagliari
(c) SC Fisica Sanitaria, IRCC Candiolo e Ospedale Mauriziano Umberto I, Torino

3.1. Aspetti clinici

L'attività del radioterapista nella normale pratica clinica comprende le seguenti fasi:

- consulenza radioterapica con indicazione alla radioterapia e/o a terapie associate e informazione del paziente (consenso informato);
- definizione dei volumi di trattamento;
- scelta del piano di cura e della dose di trattamento;
- sorveglianza clinica del paziente durante la radioterapia;
- follow-up del paziente.

L'utilizzo sempre più routinario nella pratica clinica di una pianificazione 3D del trattamento radioterapico ha fatto sì che la contornazione dei volumi e delle aree linfonodali satelliti abbia assunto un particolare significato, divenendo motivo di dibattito, in quanto è stato dimostrato che può costituire una delle maggiori cause di errore in radioterapia (1-3).

3.1.1. Contornazione delle aree linfonodali

La ricostruzione dei volumi di trattamento costituisce un momento molto critico, forse il più complesso, dell'intero processo radioterapico ed è parte del momento decisionale del medico specialista che se ne assume la completa indivisibile responsabilità.

In accordo con il documento dell'*International Commission on Radiation Units and Measurements* (ICRU 62) il contornamento di GTV e CTV deve precedere la scelta tecnica del trattamento costituendo il vincolo principale della procedura di *treatment planning* (4).

Nell'ambito di un programma di Garanzia della Qualità, relativamente alla procedura di contornamento, si raccomanda che ogni singolo Centro definisca un protocollo scritto, inserito nel "Manuale di Qualità della Unità Operativa", che garantisca l'uniformità di comportamento tra i vari specialisti (4).

Tale protocollo scritto dovrebbe comprendere la definizione di:

- tutti i volumi d'interesse radioterapico (GTV, CTV e OAR), in base al tipo di tumore e allo stadio di malattia;
- modalità di contornamento, per ciascun volume di interesse (che deve essere effettuato su tutte le scansioni con TC), mediante istruzioni non equivoche;

- margini di espansione nell'individuazione dei volumi d'interesse radioterapico (CTV, PTV), possibilmente dopo l'esecuzione di studi di *organ motion* e di setup;

Nei casi più complessi e/o quando vengano utilizzate tecniche altamente conformazionali come l'IMRT è auspicabile che venga definito anche il PRV (1).

Per quanto concerne il CTV post-chirurgico è raccomandato di concertarne la definizione con le équipe chirurgiche di riferimento, in particolar modo per alcune patologie quali ad esempio i sarcomi delle parti molli.

È raccomandato che al contornamento dei volumi di interesse (VOI) venga dedicato un tempo ragionevolmente ampio, in un ambiente di lavoro tranquillo, nel quale il medico specialista abbia la possibilità di consultare tutta la documentazione clinica del paziente, in particolare l'*imaging* (1).

Rientra nei compiti del Responsabile dell'Unità Operativa di Radioterapia verificare periodicamente, anche attraverso opportuni indicatori (es. l'esecuzione di *dummy run* locali), che il contornamento di GTV/CTV/OAR rispetti gli standard protocollati ovvero definiti di concerto tra i medici specialisti, anche in seguito ad idonea attività di aggiornamento (1).

L'Assicurazione di Qualità del processo di contouring non può ovviamente prescindere dal metodo utilizzato per la ricostruzione delle immagini TC (1).

3.1.2. Esempi di trattamento delle aree linfonodali nella pratica clinica

Le regole sopra menzionate saranno applicate in tre esempi tratti dalla normale pratica clinica: l'irradiazione della pelvi nel trattamento dell'adenocarcinoma della prostata e il trattamento delle aree linfonodali a rischio nel trattamento dei tumori della rinofaringe e dell'orofaringe.

Le domande alle quali il radioterapista deve rispondere per le diverse patologie trattate sono comunque sempre le seguenti:

a) Vi è indicazione alla radioterapia delle stazioni linfonodali?
b) Quali linfonodi irradiare?
c) Come e con quale margine vanno irradiati i linfonodi?
d) Con quale tecnica bisogna irradiare i linfonodi?

3.1.2.1. Tumore della rinofaringe

Le risposte del radioterapista alle domande di prassi sono:

a) *Vi è indicazione alla radioterapia delle stazioni linfonodali?*
   È regola che in tutti i casi di tumore della rinofaringe, anche per quelli in stadio iniziale (T1 e T2) ed N0, il collo venga trattato bilateralmente, in relazione alla sua storia naturale, allo spiccato linfotropismo (80% dei casi N+, di cui 50% bilaterali) e all'elevata probabilità di ripresa di malattia a livello linfonodale (17).

b) *Quali linfonodi irradiare?*
   I linfonodi da trattare sono quelli in cui si ha un'elevata probabilità di localizzazione della malattia e cioè nell'ordine, il livello II, il livello III, il livello V e il livello IV secondo Robbins (18), come dimostrato da numerosi autori e confermato nel lavoro di Grégoire del 2000 (19). Clifford Chao (20, 21) ricorda che i linfonodi retrofaringei vanno sempre trattati, mentre il livello Ib deve essere trattato solo quando il livello II è clinicamente positivo.

c) *Come e con quale margine vanno irradiati i linfonodi?*
A cominciare dal 1999 Novack (del gruppo di Rotterdam) fu il primo a proporre una classificazione e la relativa metodologia di contornamento dei linfonodi (2); altri autori, tra cui Grégoire (10) e Palazzi (22), ne proposero altre, rispettivamente su base chirurgica e su base radiologica. Tutte queste proposte furono infine recepite dal Consensus del 2003. A seguito di tale Consensus, Grégoire ha pubblicato delle linee guida in cui sono state definite le aree linfonodali del collo e dove sono state avanzate delle proposte d'irradiazione elettiva in base alla sede e alla potenziale evoluzione del tumore (23).

d) *Con quale tecnica bisogna irradiare i linfonodi?*
Hunt (25) ha dimostrato che la miglior tecnica per l'irradiazione del tumore della rinofaringe (CTV della rinofaringe e CTV linfonodale) è l'impiego della IMRT che consente una ottimale distribuzione di dose non solo alla rinofaringe, ma anche all'eventuale estensione alla base del cranio e/o alla regione retro-faringea, permettendo al tempo stesso il risparmio degli organi a rischio, in primis il midollo e le parotidi.

3.1.2.2. Tumore dell'orofaringe

Le risposte del radioterapista alle domande di prassi sono:

a) *Vi è indicazione alla radioterapia delle stazioni linfonodali?*
Il tumore dell'orofaringe e in particolare quello della tonsilla, ha un notevole linfotropismo, pertanto vi è una chiara indicazione al trattamento delle stazioni linfoghiandolari satelliti (25).

b) *Quali linfonodi irradiare?*
È importante sottolineare come la frequenza di metastasi linfonodali così come la distribuzione dei linfonodi clinicamente coinvolti dipenda dalla sede e dall'estensione del tumore primitivo. Distinguiamo a tal proposito tumori dell'orofaringe a localizzazione mediana (base lingua, ugola) (26) e tumori a localizzazione lateralizzata (tonsilla) (27). L'interessamento dei linfonodi contro-laterali è più frequente nel caso di tumori della linea mediana o in quelle sedi dove è riportato un drenaggio linfatico bilaterale.
La base lingua è sede di una ricca rete linfatica che drena nei linfonodi cervicali superiori. L'infiltrazione in profondità del tumore si correla con una maggior incidenza di interessamento linfonodale che è bilaterale e retrogrado ai linfonodi retrofaringei. L'interessamento controlaterale del collo si ha nel 35% circa dei pazienti N+ alla diagnosi (28). I tumori della tonsilla hanno un'elevata incidenza di metastasi linfonodali (60-70%) con interessamento prevalentemente dei linfonodi subdigastrici, mediogiugulari e sottomandibolari (nelle lesioni ad evoluzione anteriore); quando sono interessati tali livelli, nel 25% dei casi vi è interessamento del livello linfonodale cervicale medio. L'interessamento controlaterale è infrequente: 10% circa nei pazienti N+ alla diagnosi (stazione giugulodigastrica) (28). In casi T1 selezionati è ragionevole prospettare l'irradiazione esclusivamente omolaterale (27). Le metastasi ipsilaterali a sede cervicale inferiore e cervicale posteriore sono rare (circa 2-3%) (28). Grégoire, nel lavoro pubblicato nel 2000 (19), riporta il pattern clinico di coinvolgimento metastatico in pazienti con tumori squamosi della testa e del collo. In tale studio la percentuale di pazienti, affetti da tumori dell'orofaringe che si presenta con linfonodi clinicamente positivi risulta essere del 64%: tra questi il 13% ha metastasi in linfonodi ipsilaterali del I livello, l'81% in quelli ipsilaterali di II livello, il 23% in quelli omolaterali del III livello, il 13% negli omolaterali del IV livello. Per quanto riguarda l'incidenza di interessamento dei linfonodi

retrofaringei, questa può essere valutata solo mediante *imaging* radiologico (TC e/o RM), poiché tali linfonodi non sono documentabili clinicamente (29). Tuttavia, dai pochi dati chirurgici disponibili (30, 31) emerge un'incidenza di interessamento di tali linfonodi pari a circa il 50% dei casi di tumore orofaringeo. Nel lavoro pubblicato da Grégoire nel 2000 (19) è riportata una sintesi dei dati disponibili in letteratura sull'incidenza di infiltrazione dei linfonodi retrofaringei, rilevati mediante TC e/o RM. In tutti questi studi i linfonodi erano considerati coinvolti quando la loro dimensione era superiore ad 1 cm o qualora mostrassero necrosi centrale, indipendentemente dalla dimensione. I linfonodi retrofaringei che appaiono più frequentemente coinvolti risultano essere quelli da neoplasie della parete faringea e del palato molle; inoltre l'incidenza di interessamento di tali linfonodi è maggiore nei casi N+. Per concludere, Grégoire nel suo lavoro fornisce linee guida per il trattamento dei linfonodi del collo nei pazienti affetti da tumori squamosi della testa e del collo. Nelle localizzazioni orofaringee suggerisce di trattare i linfonodi di II, III e IV livello (+ i retro faringei per i tumori della parete posteriore) nei casi N0-N1 e i linfonodi di I, II, III, IV e V livello compresi i retro faringei, nei casi N2b.

c) *Come e con quale margine vanno irradiati i linfonodi?*
Anche in questo caso si può fare riferimento alle linee guida del consensus pubblicato nel 2003 da Grégoire e collaboratori su *Radiotherapy and Oncology* (23). Ulteriori interessanti dati possono essere tratti dal lavoro di Marcy pubblicato su *Cancer Radiothérapie* (17), frutto dell'esperienza della scuola francese, di grande pregio iconografico.

d) *Con quale tecnica bisogna irradiare i linfonodi?*
Anche in questo caso la tecnica ideale è quella ad intensità modulata che consente di ridurre la tossicità agli organi a rischio (in particolare midollo e parotidi) senza compromettere la copertura dosimetrica del PTV e quindi la probabilità di controllo tumorale, come riportato da diversi autori (32, 33). Al fine di risparmiare le parotidi è, inoltre, possibile seguire i suggerimenti di alcuni autori (34-40) che sulla base del fatto che i linfonodi metastatici contro-laterali sono localizzati 2 cm più caudalmente rispetto agli omolaterali, consigliano, nell'irradiazione elettiva, di delineare il margine craniale del target volume 2 cm al di sotto della base del cranio. In tal modo sarà possibile ottenere un maggior risparmio della parotide contro-laterale. Per i tumori orofaringei a localizzazione mediana, nei casi in cui non sia possibile attuare un trattamento con IMRT (41), si potrà ricorrere alla tecnica di Bellinzona (42).

3.1.2.3. Tumore della prostata

Le risposte del radioterapista alle domande di prassi sono:

a) *Vi è indicazione alla radioterapia delle stazioni linfonodali?*
Da qualche tempo la radioterapia dell'adenocarcinoma della prostata è divenuta più aggressiva (5), ciò è in parte dovuto agli ottimi risultati degli studi di *dose escalation* sui casi iniziali, ma anche agli studi di Heidenreich che hanno dimostrato come con dissezioni linfonodali più estese la percentuale di linfonodi interessati passasse dal 12 al 26% (6); infine la comparsa della IMRT ha consentito di attuare una irradiazione della pelvi e una contemporanea *dose escalation* prostatica senza importanti effetti avversi (7, 8).
Lo studio randomizzato a 4 bracci di Mark Roach 3rd (9), pubblicato nel 2003, ha dimostrato che l'irradiazione profilattica linfonodale pelvica, rispetto alla radioterapia sulla sola loggia, porta di per sé un vantaggio statisticamente significativo in termini di DFS a 4 anni (54% *vs* 47%; $p<0,001$). Nel 2007 l'RTOG ha pubblicato l'update del trial

di fase III 94-13 (10) che ha dimostrato come, con un più lungo follow-up, non vi è più alcuna differenza in termini di PFS per i pazienti sottoposti ad RT profilattica pelvica rispetto a quelli trattati con radioterapia sulla loggia. Tuttavia la conclusione dello studio è stata che l'irradiazione profilattica pelvica associata a una soppressione androgenica a lungo termine può costituire lo standard nel trattamento dei pazienti ad alto rischio rispetto al quale nuovi studi dovranno essere condotti. Pertanto la risposta alla prima domanda è che nei casi con un rischio di interessamento linfonodale superiore al 15%, secondo la formula di Roach, sarebbe utile trattare la pelvi.

b) *Quali linfonodi irradiare?*
Nel lavoro di Dirix (11) è ben specificato che i linfonodi tributari sono nell'ordine gli iliaci interni, gli otturatori, gli iliaci esterni e i pre-sacrali. Secondo l'atlante di Martinez-Monge (12) i linfonodi da irradiare sono gli iliaci interni e gli iliaci esterni; successivamente si dovranno prendere in considerazione i linfonodi presacrali.

c) *Come e con quale margine vanno irradiati i linfonodi?*
Al fine del contornamento quasi tutti gli autori hanno proposto metodi che hanno come riferimento le strutture vascolari (13-15). Shih (14), in particolare, utilizzando la RM con mezzo di contrasto (ferumoxtran) in 80 pazienti, ha dimostrato che i linfonodi sono contenuti entro 2 cm dai vasi pelvici ed ha pertanto proposto di espandere a tale distanza dal vaso, il volume da trattare. Portaluri (16) ha invece utilizzato la TC come in genere avviene nella normale pratica radioterapica ed ha tabulato le varie sedi linfonodali delimitandone i confini e le caratteristiche utili al disegno del CTV.

d) *Con quale tecnica bisogna irradiare i linfonodi?*
La risposta la dà chiaramente il lavoro di Wang-Chesebro (7) che dimostra come la IMRT nei confronti della radioterapia conformazionale 3D sia in grado di consentire una più corretta copertura del volume linfonodale e al tempo stesso, un congruo risparmio degli organi critici (retto, vescica, bulbo penieno ed, in particolare, l'intestino tenue). Esemplare è il caso del *dummy run* regionale del Piemonte, eseguito nel 2005 (3), a cui hanno partecipato rappresentanti di tutti i Centri di Radioterapia; in questo studio, a proposito del CTV linfonodale, sono emerse le seguenti conclusioni:
   - solo 5 Centri su 11 hanno contornato un CTV linfonodale;
   - tra i volumi contornati, il CTV linfonodale è stato quello in cui si è notata la massima variabilità tra i partecipanti;
   - si è evidenziato un notevole miglioramento nella delineazione del CTV della prostata e degli OAR, rispetto al risultato di un precedente *dummy run*; tuttavia va sottolineato che i partecipanti erano radioterapisti con esperienza in tale patologia ed è pertanto ipotizzabile che la situazione reale possa essere meno favorevole di quanto dimostrato dallo studio, rendendo necessari ulteriori "dummy run" nell'ambito dei singoli Centri.

3.1.3. Conclusioni

La delineazione dei volumi in radioterapia, in particolare del CTV linfonodale, resta uno degli elementi più critici nello svolgimento della nostra professione.

È necessario, pertanto, che tale procedura sia insegnata durante il periodo della scuola di specializzazione e che vengano eseguiti controlli sul suo apprendimento.

È inoltre auspicabile che, durante la pratica clinica, vengano promosse iniziative durante le quali i medici radioterapisti possano confrontarsi nella delineazione dei volumi su casi pratici.

Sarebbe infine opportuno che il medico ricorra all'ausilio di linee guida, atlanti anatomici o radiologici (43), ai fini di una sempre più precisa individuazione dei volumi d'interesse radioterapico.

Tra gli indicatori attualmente proposti dal Rapporto ISTISAN 05/36 e accettati dalla comunità dei radioterapisti, quelli riguardanti il contornamento sono rappresentati dal CTV *tumor* dei tumori della prostata e del polmone (44).

È pertanto indispensabile che per i vari distretti anatomici di maggior rilievo (polmone, prostata, tumori ginecologici e rettali, capo e collo, mammella), tra i vari indicatori, ne venga introdotto uno specifico concernente la delineazione dei volumi di interesse a livello linfonodale (45, 46).

3.2. Aspetti fisici

3.2.1. Criteri di espansione del PTV

La problematica dei volumi e dei margini in radioterapia è stata affrontata per la prima volta in modo sistematico nel documento ICRU 50 (47) e dal suo supplemento ICRU 62 (48) e poi ripresa e sviluppata da numerosi gruppi di ricerca in fisica medica. Tale problematica riguarda principalmente la definizione geometrica del PTV, espansione del CTV, che è basata sulla somma delle incertezze riscontrabili durante l'iter di trattamento radioterapico.

L'approccio proposto dall'ICRU (47, 48) definisce l'espansione del PTV rispetto al CTV come risultato di due incrementi volumetrici concentrici: il primo, definito *Setup Margin* (SM), tiene conto dell'errore di setup che si compie durante la pianificazione del trattamento e nel corso delle successive sedute, e il secondo, definito *Internal Margin* (IM), tiene conto dell'errore causato dalla variazione di forma e di posizione del target e degli organi a rischio. Per ottenere il volume del PTV si espande il CTV con un margine complessivo tridimensionale dato dalla somma lineare di IM e SM.

Un approccio più rigoroso è stato proposto da Bel *et al.* (49), che modifica le definizioni di IM e SM dell'ICRU spostando l'attenzione dalle cause degli errori (setup e *organ motion*) alla tipologia degli stessi (errori sistematici e random). Il margine del PTV risulta così costituito da due sottovolumi: il *Systematic Target Volume* (STV) e l'*Internal Target Volume* (ITV).

Il STV contiene tutti gli errori sistematici che si delineano nella fase di preparazione del trattamento e che si propagano sistematicamente durante tutto il ciclo radioterapico. La maggior parte degli errori sistematici che definiscono il STV ha un andamento gaussiano con una deviazione standard Σ_i con i che rappresenta una data fonte di errore. A questi errori gaussiani si sommano linearmente altre due fonti di errore: l'errore dovuto alla respirazione e quello dipendente dall'algoritmo di calcolo del sistema per piani di trattamento (TPS) utilizzato.

Le principali cause di errore sistematico riscontrabile durante l'iter radioterapico sono:

– *Errori gaussiani*
  - Errore nel *contouring* Σ_{doctor}
  - Forma e posizione target nel momento del contouring Σ_{motion}
  - Errore nell'*imaging* $\Sigma_{imaging}$
  - Errore sistematico di setup Σ_{setup}
  - Combinazione degli errori gaussiani sistematici Σ_i
– *Errori lineari*
  - Errore dovuto alla respirazione *b*
  - Errore nell'algoritmo di calcolo TPS *a*

Come si combinano tra loro gli errori gaussiani Σ_i e gli errori lineari (*a* e *b*) per definire nel modo più corretto il margine tra CTV e STV?

Ipotizzando che il CTV sia un corpo rigido, che si muove in modo casuale nello spazio, e sfruttando la proprietà della distribuzione gaussiana 3D, risulta che se si disegna un margine di 2,5 Σ_i (pari al semidiametro delle ellissoidi centrate su ciascun punto della linea di contouring del CTV) attorno al volume CTV utilizzato in fase di pianificazione si avrà una probabilità del 90% che la posizione media del CTV durante i trattamenti cada entro questi margini.

A questa espansione si aggiunge linearmente l'errore della respirazione e di calcolo del TPS, ottenendo così:

$$\text{CTV-STV}=2{,}5\,\Sigma + a + b$$

Anche l'errore random ha un andamento di tipo gaussiano, con deviazione standard pari a σ.

Durante le numerose sedute di trattamento, si aggiungono agli errori sistematici prima analizzati, le variazioni casuali dovute al setup giornaliero e al movimento involontario di organi (target e organi a rischio, OAR) per cause di tipo principalmente fisiologico, quindi casuali e non controllabili. Questi errori casuali, variabili da seduta a seduta, comportano la necessità di un margine aggiuntivo ITV, sufficientemente ampio da garantire che il STV riceva almeno il 95% della dose prescritta.

Per determinare l'entità di questa ulteriore espansione, Bel *et al*. (49) ipotizzano in questa fase che il target sia un corpo fisso e che siano i bordi del fascio a muoversi in modo random, creando un effetto di *blurring*. Questa penombra complessiva del fascio è calcolata matematicamente tramite la convoluzione di una funzione gradino del campo per una funzione gaussiana σ. Le principali fonti di errore random σ, definito anche errore di *treatment execution*, sono:

- errore setup giornaliero σ_{setup};
- errore dovuto al movimento d'organo e alla variazione della sua forma σ_{motion};
- spessore della penombra del fascio σ_p;
- combinazione degli errori gaussiani random σ.

Per calcolare il margine tra STV e PTV si sottrae il valore σ_p, che tiene conto della penombra fisica del fascio dalla somma degli errori casuali, e si moltiplica questa differenza per un fattore β, che tiene conto della configurazione dei fasci di radiazione (Tabella 1).

Tabella 1. Valore di β per differenti configurazioni di fascio in un piano di trattamento

Campi impostati (n.)	Valori di β		
	piano trasversale *(fascio non parallelo e opposto)*	piano trasversale *(fascio parallelo e opposto)*	direzione cranio-caudale
1	1,64	–	1,64
2	1,28	1,64	1,64
3	1,04	1,44	1,64
4	0,84	1,28	1,64
5	0,67	1,15	1,64
6	0,52	1,04	1,64

Complessivamente il margine CTV-PTV risulta così definito:

$$\text{CTV-PTV} = 2{,}5\Sigma + a + b + \beta(\sigma - \sigma_p)$$

Vengono riportati degli esempi di calcolo del margine CTV-PTV per l'irradiazione del polmone (Tabella 2) (50) e della prostata (3 campi non paralleli e non opposti) (Tabella 3) (51) e del testa-collo (GTV visibile e non visibile) (Tabella 4).

Tabella 2. POLMONE: esempi di calcolo del margine CTV-PTV per l'irradiazione

Errori	**Incertezza**		
	antero-posteriore	**latero-laterale**	**cranio-caudale**
Errori sistematici ***(mm)***			
Errori gaussiani			
Σ_{doctor}	4	4	4
Σ_{motion}	2	2	3
$\Sigma_{imaging}$	2,5	2,5	2,5
Σ_{setup}	1	1	2
Σ	5,2	5,2	5,9
Errori lineari			
Errore di Respirazione	3	3	4
Errore algoritmo TPS	-1	-1	-1
Errori random *(mm)*			
Errori gaussiani			
σ_{setup}	2	2	3
σ_{motion}	0	0	0
σ_p	5,5	5,5	5,5
σ	5,9	5,9	6,3
β (3 campi non opposti)	1,04	1,04	1,64
Margine CTV-PTV (mm)	15,4	15,4	19,1

Tabella 3. PROSTATA: esempi di calcolo del margine CTV-PTV per l'irradiazione

Errori	**Incertezza**		
	antero-posteriore	**latero-laterale**	**cranio-caudale**
Errori sistematici ***(mm)***			
Errori gaussiani			
Σ_{doctor} (contouring con TC e MRI)	2	2	2
Σ_{motion}	3	1	2,5
$\Sigma_{imaging}$	3	3	3
Σ_{setup}	1,2	1,7	3
Σ	4	2,8	4,4
Errori lineari			
Errore di respirazione	0	0	0
Errore algoritmo TPS	-0,5	-0,5	-0,5
Errori random *(mm)*			
Errori gaussiani			
σ_{setup}	2,2	2,4	2,3
σ_{motion}	3	1	2,5
σ_p	5	5	5
σ	6,2	5,6	6
β (3 campi non opposti)	1,44	1,04	1,64
Margine CTV-PTV *(mm)*	11,2	7,1	12,1

Tabella 4. TESTA-COLLO: esempi di calcolo del margine CTV-PTV per l'irradiazione (GTV visibile e GTV non visibile)

Errori	Incertezza		
	antero-posteriore	**latero-laterale**	**cranio-caudale**
GTV visibile *(es. parotide)*			
Errori sistematici *(mm)*			
Errori gaussiani			
Σ_{doctor}	3	2	2,8
Σ_{motion}	0	0	0
$\Sigma_{imaging}$	2,9	2,9	3,8
Σ_{setup}	1,7	1,7	1,7
Σ	3,4	3,4	3,3
Errori lineari			
Errore di respirazione	0	0	0
Errore algoritmo TPS	0,2	0,2	0,2
Errori random *(mm)*			
Errori gaussiani			
σ_{setup}	2,5	2,5	2,5
σ_{motion}	0	0	0
σ_p	3,1	3,1	3,1
σ	4	4	4
Margine CTV-PTV *(mm)*	9,8	9,8	10,0
GTV non visibile *(es. lingua, cavo orale, orofaringe)*			
Errori sistematici *(mm)*			
Errori gaussiani			
Σ_{doctor}	8	8	5
Σ_{motion}	0	0	0
$\Sigma_{imaging}$	2,9	2,9	3,8
Σ_{setup}	2,5	2,5	2,5
Σ	38,2	8,2	5,3
Errori lineari			
Errore di respirazione	0	0	0
Errore algoritmo TPS	0,2	0,2	0,2
Errori random *(mm)*			
Errori gaussiani			
σ_{setup}	2,5	2,5	2,5
σ_{motion}	0	0	0
σ_p	3,1	3,1	3,1
σ	4	4	4
Margine CTV-PTV *(mm)*	21,8	21,8	15

3.2.2. Metodi di correzione

Negli ultimi anni sono stati sviluppati numerosi metodi per la verifica del posizionamento del paziente e del target, in modo tale da minimizzare sia gli errori di setup, che quelli legati all'organ motion, che possono entrambi verificarsi sia all'interno di una singola frazione (*intra-fraction*) che tra una frazione e la successiva (*inter-fraction*).

Come già descritto in precedenza, gli errori di setup comprendono una componente sistematica e una componente random. Per quella sistematica, gli errori possono essere corretti modificando il posizionamento del paziente sulla base di immagini acquisite giornalmente durante le prime 3-5 sedute di trattamento, e sulle quali viene valutato l'eventuale spostamento sistematico in base a tolleranze definite. Gli errori random forniscono informazioni circa la variazione di giorno in giorno del setup del paziente e sono pertanto un buon indicatore, ad esempio, dell'accuratezza nell'immobilizzazione del paziente, così come della tecnica di trattamento usata e della esperienza dello staff.

In particolare, per gli errori di setup sono disponibili procedure di correzione di tipo *on line* e di tipo *off line*. Nell'approccio *on line*, all'inizio della seduta con l'acquisizione di tradizionali immagini EPID o con i più recenti sistemi di IGRT, è possibile misurare la deviazione dal setup pianificato e correggere immediatamente aggiustando, ad esempio, la posizione del lettino. In questo modo, il posizionamento del paziente è verificato ad ogni frazione e sia la componente sistematica che quella random della deviazione del setup/*organ motion* possono essere ridotte a valori trascurabili. Nell'approccio *off line*, le deviazioni misurate non sono utilizzate per correggere il setup prima del trattamento, ma piuttosto per calcolare l'errore sistematico sulla base di immagini acquisite in frazioni successive. Nella Tabella 5 sono riassunti i metodi per la verifica del posizionamento del paziente [AAPM 2002, Refresher Course].

Tabella 5. Metodi *on line* e *off line* di correzione

Rischio di errore	**Metodi di correzione**		
	immobilizzazione/setup	***off line***	***on line***
Errori setup			
Inter-fraction	Allineamento/constraints Procedure standard Laser/campo luce su tatuaggi Maschera termoplastica	Procedura acquisizione EPID (giornaliera, settimanale) Approccio statistico: 1) soglia *population-based* 2) soglia *individual-based*	Radiografie MV EPID MV On line kV-radiografie (con/senza *marker*) Optical Video Monitoring
Intra-fraction	Bite bloks Vacu-Form Thermoplast Body casts Frame stereotassi cranio Frame stereotassi body		Fluoroscopia MV Fluoroscopia kV Optical Video Monitoring *Marker* ottici
Organ motion			
Inter-fraction	Breath-hold Active Breathing Control Protocolli preparazione OAR (vescica/retto, pieno/vuoto) Posizione paziente (prono/supino)	Strategie basate su TC seriate	Cone Beam TC, tomoterapia Ultrasuoni Altri sistemi di *imaging* (RM)
Intra-fraction	Breath-hold Compression plate Active Breathing control		Gating respiratorio Gating cardiaco Fluoroscopia kV/MV

I metodi di tipo *off line* presentano le seguenti peculiarità:
- riducono l'errore sistematico;
- sono utili in sedi dove l'errore legato all'organ motion è trascurabile (es. capo collo);
- utilizzano sistemi di EPID o TC seriate per valutare *l'organ motion*;
- le immagini sono usate come feedback per valutare la posizione del target e il setup del paziente;
- una volta definito un protocollo di correzione (es. livello d'intervento con soglia $T = 3\sigma$, σ dev. std. errori di setup), se dopo la correzione l' errore residuo di setup è maggiore di T, viene rifatta immagine;
- si può in questo modo definire il cl-PTV (*confidence-limited* PTV), ovvero il PTV costruito sulla base delle misure effettuate durante la prima settimana di trattamento, in modo tale da assicurare che il CTV riceva la dose prescritta entro la tolleranza stabilita;
- consentono di valutare l'efficacia di differenti sistemi di immobilizzazione.

I metodi di tipo *on line* presentano le seguenti caratteristiche:
- riducono l'errore random, *inter-* e *intra-fraction*;
- sono utili per lo più in sedi dove l'errore dovuto all'organ motion è predominante (es. prostata, mammella);
- possono basarsi su semplice correzione con traslazione della posizione del lettino in x, y, z, o su più complessi algoritmi di correzione *MU-MLC shape* con valutazione dell'impatto della correzione *on line* sulla variazione di parametri dosimetrici/radiobiologici del piano di trattamento (DVH, EUD) (52);
- utilizzano soprattutto sistemi di tipo IGRT.

I sistemi di IGRT consentono la correzione sia degli errori di setup che quelli di organ motion, con la conseguente riduzione dei margini per definire l'ITV e il STV e la possibilità di *dose escalation*. Per quel che riguarda l'organ motion in particolare, ricordiamo l'*imaging* US/kV *on line* con impianto di *marker* radioopachi soprattutto per il trattamento della prostata (53-55), i sistemi di misura del movimento della superficie del corpo con camera a CCD, di *gating* o di *breath hold* per il trattamento delle neoplasie polmonari/mammarie, i sistemi di kV/MV Cone Beam TC (CB-TC). I sistemi di kV CB-TC non necessitano di *fiducial* per individuare il target, permettono un *imaging* volumetrico 3D e la registrazione TC-TC, erogano dosi per scansione di circa 1 cGy per testa-collo e 4-5 cGy per pelvi, sono particolarmente efficaci nel caso di trattamenti ipofrazionati (es. stereotassi corporea). I sistemi di MV CB-TC usano per l'*imaging* il fascio di trattamento stesso, garantendo un migliore allineamento, ma erogano una dose al paziente maggiore rispetto alla kV-CBTC (circa 5-15 cGy).

Infine la tomoterapia elicoidale integra in un sistema compatto tutte le esperienze tecnologiche dell'evoluzione in corso, ovvero la tecnica elicoidale di emissione del fascio, una IMRT con MLC di tipo binario, una IGRT con MV-TC e il calcolo della dose con *Inverse Planning* e algoritmo "model based".

In conclusione, riguardo la definizione dei margini e la correzione degli errori in trattamenti 3D CRT è opportuno sottolineare i seguenti aspetti:
- Il mantenimento di errori correlati alla tecnica di trattamento entro limiti noti e accettabili può essere assicurato dalla regolare applicazione di procedure di AQR per tutti gli step del processo radioterapico.
- Gli errori "geometrici" complessivi rappresentano la propagazione di molti piccoli errori di tipo sistematico e random, la cui valutazione può essere un utile strumento per individuare strategie di correzione.
- Gli errori sistematici dovuti al contouring del volume bersaglio, all'*organ motion* e al setup possono essere ridotti mediante definizione di protocolli, uso di *imaging*

multimodale, accurate procedure di acquisizione delle immagini TC, applicazione di protocolli di acquisizione EPID con opportuni soglie d'intervento.
- La correzione dell'errore totale di setup è difficile quando la componente random è predominante. L'utilizzo di opportuni sistemi di immobilizzazione e l'esperienza dello staff possono contribuire fortemente alla riduzione di questo errore.
- Il margine CTV-PTV può essere ridotto soprattutto mediante la riduzione dell'ampiezza degli errori sistematici, più influenti rispetto a quelli random ai fini della espansione del CTV.
- La riduzione dell'*organ motion* è possibile mediante opportuni protocolli di acquisizione con TC seriate, protocolli di preparazione per organi cavi (retto e vescica nel trattamento della prostata), trattamenti con sistemi di gating respiratorio/cardiaco, aggiustando così determinati movimenti fisiologici durante il tempo di trattamento (4D-RT).

3.3. Aspetti tecnici

Gli obiettivi della moderna radioterapia sono sempre più improntati all'erogazione di una dose elevata al PTV garantendo il massimo risparmio possibile degli organi a rischio e dei tessuti sani. La curva che esprime la probabilità di ottenere il controllo della malattia è definita *Tumor Control Probability* (TCP) e aumenta con l'aumentare della dose erogata al bersaglio. La probabilità di indurre complicanze nei tessuti sani viene invece espressa dalla curva definita *Normal Tissue Complication Probability* (NTCP), il cui andamento è analogo: si determina dunque la condizione per cui all'aumentare della dose cresce la possibilità di controllo della patologia trattata ma anche la probabilità di indurre complicanze.

Nel distretto testa-collo tale situazione richiede spesso l'uso di tecniche radioterapiche conformazionali (3D-CRT e IMRT), finalizzate all'erogazione di dosi sempre maggiori al target con massimo risparmio dei tessuti sani e degli organi a rischio. Il buon esito di tali tecniche risulta essere estremamente dipendente dalla limitazione del movimento del paziente mediante l'uso di sistemi di contenzione e immobilizzazione. L'impostazione del trattamento non può dunque prescindere da un primo setup, effettuato al momento della simulazione di Tomografia Computerizzata (TC), che tenga conto di una corretta immobilizzazione del paziente.

L'adeguatezza del setup risulta dunque la variabile più importante nella gestione di un trattamento radioterapico nella sede cervico cefalica.

3.3.1. Posizionamento del paziente

La prima fase da implementare per ottenere un esito corretto della radioterapia da somministrare deve tener conto del posizionamento del paziente: la posizione deve risultare non solo la più idonea per il trattamento stesso ma anche la più comoda e ripetibile nel tempo.

Nel distretto testa-collo particolare attenzione dovrà essere posta all'atteggiamento corporeo naturale del paziente riferito in particolare alle seguenti strutture anatomiche:
- collo;
- spalle;
- asse fronte-naso-mento.

Relativamente al collo bisognerà scegliere il supporto (la rigidità dello stesso dipenderà dalla *compliance* del paziente) in funzione della curvatura fisiologica della colonna cervicale. In commercio esistono presidi differenti che permettono l'alloggiamento del collo. Una postura troppo rigida, comporta sempre una tensione a livello della muscolatura del distretto cervicale

provocando, nel tempo, difficoltà di riposizionamento del paziente. Risulta dunque essenziale non forzare mai verso posizioni rigide accontentandosi in parte di posizionamenti meno "perfetti" ma più congegnali al paziente. Il supporto dovrà essere scelto tenendo conto dell'ingombro posteriore delle spalle in modo da non obbligare il paziente a forzare la posizione rispetto alla curvatura della sua colonna vertebrale. L'altezza di tale supporto risulta quindi l'elemento da presidiare maggiormente. Le manovre di primo posizionamento richiederanno pertanto una adeguata tempistica: l'operatore dovrà osservare l'atteggiamento risultante dal posizionamento e consultare il paziente sulla comodità riscontrata. In letteratura esistono diversi articoli relativi ai movimenti più frequenti del paziente (56). Non si deve presumere che un presidio di immobilizzazione (come ad esempio la maschera termoplastica) possa evitare in maniera assoluta il movimento del paziente. L'esperienza insegna che durante la seduta radioterapica possono manifestarsi rotazioni del capo (anche se di entità minima), variazioni dell'asse fronte-naso-mento e rotazioni delle spalle che spesso permettono al paziente di effettuare piccoli spostamenti all'interno della maschera riducendo la precisione del trattamento. Questi movimenti, sebbene impercettibili e difficile da rilevare al controllo in corso di trattamento, possono rappresentare causa di imprecisione. Tali movimenti soventemente non sono avvertiti nemmeno dal paziente stesso. Risulta dunque evidente che un alloggiamento nel presidio testa-collo che non forzi la naturale postura del paziente risulti il più efficace a minimizzare movimenti non desiderati.

3.3.2. Principali incertezze geometriche nella radioterapia

In letteratura sono descritte diverse cause di incertezza geometrica nella radioterapia del distretto cervico-facciale (57, 58). Nei diversi lavori si distingue tra errori di tipo "sistematico", considerati i più "gravi", ed errori di tipo "random". Se è vero che la maggior parte degli errori di posizionamento sono riconducibili a problematiche di tipo random, è pur vero che un posizionamento inadeguato durante la fase di prima simulazione può introdurre imprecisioni sistematiche in alcuni casi di difficile rilevazione mediante i controlli quotidiani. Una corretta pianificazione del trattamento, infatti, si basa su contornamento degli organi a rischio e PTV derivante da immagini TC: se, però il posizionamento durante questa fase risulta essere difficilmente ripetibile in corso di trattamento, il risultato finale sarà differente da quello pianificato.

Sia gli errori inter-frazione che quelli intra-frazione possono dipendere dal posizionamento e sebbene meno gravi degli errori di contornamento possono ritenersi critici tanto più risulta precisa e sofisticata la tecnica adottata (es. IMRT).

A tale scopo, la raccomandazione imperativa sarà quella di attenersi a procedure codificate di posizionamento registrate sul manuale della qualità e soprattutto condivise tra tutti i componenti dell'équipe.

3.3.3. Utilizzo di presidi

L'industria specializzata del settore propone diversi prodotti atti al posizionamento dei pazienti da trattare sul distretto testa-collo. Tutte le ditte propongono soluzioni atte a:

- rendere solidale il presidio con il lettino di trattamento;
- permettere un ancoraggio certo e ripetibile delle maschere termoplastiche;
- permettere un'immobilizzazione delle spalle ripetibile e graduata;
- rendere comodo l'assetto del collo.

Bisogna però considerare che la scelta del presidio (o *device*) dipenderà da differenti fattori e che non esistono presidi in grado di soddisfare tutte le esigenze di trattamento. Spesso bisognerà dunque ricercare fra i presidi a disposizione lo strumento più adatto al singolo paziente o alla tecnica che si desidera attuare. Anche in questo caso risulta fondamentale la codifica delle opzioni di scelta registrata sul Manuale della qualità. Infine, solo l'esperienza dell'operatore potrà personalizzare la scelta stessa sul singolo paziente in questione.

3.3.3.1. Maschere termoplastiche

L'uso delle maschere termoplastiche di tipo ORFIT è divenuto ormai un'indiscussa consuetudine nel trattamento delle patologie del testa-collo.

Nel tentativo di personalizzare al massimo tale presidio bisogna ricordare che ogni tipo di maschera ha delle caratteristiche intrinseche da considerare quali:

- spessore del materiale;
- memoria elastica;
- grado di micro foratura;
- temperatura di preparazione.

Anche in questo caso la scelta del prodotto più indicato dipenderà dal paziente trattato e dalla tecnica prevista.

Tuttavia si deve precisare che per trattamenti sofisticati come l'IMRT e per terapie di lunga durata sarà necessario orientarsi verso sistemi ad alta memoria elastica e adeguata rigidità. Sarà inoltre importante effettuare la preparazione verificando la corretta temperatura del sistema di preparazione. La temperatura, infatti, può determinare performance non adeguate del prodotto. Il Manuale della qualità dovrà dunque prevedere un controllo mensile del sistema di misura della temperatura.

Relativamente alla microforatura, questa dovrà essere compatibile con la *compliance* del paziente, considerando però che maschere a maglia più larga consentono una tenuta minore pur incontrando maggior gradimento da parte del paziente (soprattutto se claustrofobico)

In alcuni casi può risultare indispensabile modificare la maschera termoplastica con l'apertura di finestre che permettano una maggior tollerabilità della stessa. Si deve però considerare che ogni modifica strutturale comporta una perdita della memoria elastica del prodotto. Se la superficie alterata supera i 5 cm^2, la diminuzione di memoria elastica può arrivare fino al 40%.

Una maschera effettuata a temperatura ridotta rispetto a quella indicata dal costruttore del prodotto comporta sempre una rigidità eccessiva e una perdita di memoria elastica superiore al 30%. L'eventuale riutilizzo delle maschere pone sicuramente problemi di diminuzione del potere contenitivo e può essere eseguito solo dopo opportuna sanificazione delle stesse maschere.

Purtroppo uno degli aspetti meno dibattuti risulta essere l'impatto psicologico dell'immobilizzazione mediante maschere. Un operatore diligentemente formato e attento non può prescindere dall'aspetto coercitivo che tale presidio comporta. Oltre ai noti fenomeni di claustrofobia bisogna considerare lo stato d'animo del paziente nel sentirsi vincolato in una parte del corpo ritenuta così fondamentale sia per la comunicazione che per l'espressione. Adeguate procedure previste dal Manuale della qualità possono aiutare il soggetto paziente nell'esperienza in oggetto. Sostanzialmente sarà fondamentale descrivere tutte le operazioni da svolgere per il confezionamento della maschera, richiamando di volta in volta la necessità di tale presidio in modo da far accettare il presidio stesso quale elemento di garanzia per un buon trattamento. Tuttavia alcuni soggetti possono manifestare il notevole disagio provocato da questo presidio: in alcuni casi potrà essere necessario rimandare le operazioni di confezionamento della maschera per poter far accettare al paziente tale sistema di

immobilizzazione. Non si deve mai trascurare l'iter che il paziente ha già subito né si deve sottovalutare il problema che lo stesso paziente presenta.

3.3.3.2. Altri *device*

Al fine di garantire un buon esito della radioterapia impostata, in alcuni casi risulterà necessario utilizzare *device* da posizionare nel cavo orale con i seguenti scopi:

- dislocare strutture critiche della bocca (palato, lingua, ecc.);
- immobilizzare strutture (lingua);
- ottenere distribuzioni di dose più adeguate.

I *device* sono apparecchi modellati in resina che devono essere costruiti dall'odonto-stomatologo in collaborazione con l'odontotecnico e il radioterapista. Permettono di ottenere *performance* migliori e distribuzioni di dose ideali alla salvaguardia di aree e organi critici.

La stretta collaborazione fra le diverse competenze (radioterapista, tecnico di radioterapia, infermiere, odontostomatologo e odontotecnico) permette di ottenere risultati ottimali soprattutto su pazienti da sottoporre a dosi elevate o a tecniche come l'IMRT. Anche in questo caso il Manuale della qualità dovrà prevedere protocolli condivisi e procedure di bonifica odontostomatologica da applicarsi in situazioni come quelle descritte.

3.3.4. Conclusioni

Un buon trattamento radioterapico del distretto testa-collo è la conseguenza di un setup studiato, codificato e condiviso. La possibilità di ottenere risultati apprezzabili sulle patologie del distretto in esame dipende sostanzialmente dal grado di precisione implementato e dalle possibilità tecnologiche del Centro in questione. La stretta collaborazione medico radioterapista, tecnico di radioterapia e fisico medico permette di istituire un livello di controllo continuo delle procedure adottate al fine di verificare il grado di precisione e studiare le correzioni per il miglioramento del setup.

3.4. Bibliografia

1. Begnozzi L, Benassi M, Bertanelli M, Bonini A, Cionini L, Conte L, Fiorino C, Gabriele P, Gardani G, Giani A, Magri S, Morelli M, Morrica B, Olmi P, Orecchia R, Penduzzu G, Raffaele L, Rosi A, Tabocchini MA, Valdagni R, Viti V. Quality assurance of 3DCRT: Indications and difficulties in their applications. *Cri Rev Oncol Hematol* 2009;(1):24-38.
2. Nowak J, Wijers OB, Lagerwaard FJ, Levendag PC. A three-dimensional CT-based target definition for elective irradiation of the neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45(1):33-9.
3. Tessa M, Masenga D, Porzio M. Contornamento dei volumi per la radioterapia radicale: risultati di un dummy-run regionale. In: Atti convegno regionale AIRO Piemonte, Alessandria, 2006.
4. Gruppo di Studio Istituto Superiore di Sanità "Assicurazione di Qualità in Radioterapia" (Ed.). *Indicazioni per l'assicurazione di qualità nella radioterapia conformazionale* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2004. (Rapporti ISTISAN 04/34).
5. Spapen SJ, Damhuis RA, Kirkels WJ. Trends in the curative treatment of localized prostate cancer after the introduction of prostate-specific antigen: data from Rotterdam Cancer Registry. *BJU Int* 2000;85(4):474-80.

6. Heidenreich A, Varga Z, Von Knobloch R. Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis. *J Urol* 2002;167(4):1681-6.
7. Wang-Chesebro A, Xia P, Coleman J, Akazawa C, Roach M 3rd. Intensity-modulated radiotherapy improves lymph node coverage and dose to critical structures compared with three-dimensional conformal radiation therapy in clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66(3):654-62.
8. Nutting CM, Convery DJ, Cosgrove VP, Rowbottom C, Padhani AR, Webb S, Dearnaley DP. Reduction of small and large bowel irradiation using an optimized intensity-modulated pelvic radiotherapy technique in patients with prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48(3):649-56.
9. Roach M 3rd, DeSilvio M, Lawton C, Uhl V, Machtay M, Seider MJ, Rotman M, Jones C, Asbell SO, Valicenti RK, Han S, Thomas CR Jr, Shipley WS. Radiation Therapy Oncology Group 9413. Phase III trial comparing whole-pelvic versus prostate-only radiotherapy and neoadjuvant versus adjuvant combined androgen suppression: Radiation Therapy Oncology Group 9413. *J Clin Oncol* 2003;21(10):1904-11.
10. Lawton CA, De Silvio M, Roach M 3rd, Uhl V, Kirsch R, Seider M, Rotman M, Jones C, Asbell S, Valicenti R, Hahn S, Thomas CR Jr. An update of the phase III trial comparing whole pelvic to prostate only radiotherapy and neoadjuvant to adjuvant total androgen suppression: updated analysis of RTOG 94-13, with emphasis on unexpected hormone/radiation interactions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69(3):646-55.
11. Dirix P, Haustermans K, Junius S, Withers R, Oyen R, Van Poppel H. The role of whole pelvic radiotherapy in locally advanced prostate cancer. *Radiother Oncol* 2006;79(1):1-14.
12. Martinez-Monge R, Fernandes PS, Gupta N, Gahbauer R. Cross-sectional nodal atlas: a tool for the definition of clinical target volumes in three-dimensional radiation therapy planning. *Radiology* 1999;211(3):815-28.
13. Chao KS, Ozyigit G, Tran BN, Cengiz M, Dempsey JF, Low DA. Patterns of failure in patients receiving definitive and postoperative IMRT for head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55(2):312-21.
14. Shih HA, Harisinghani M, Zietman AL, Wolfgang JA, Saksena M, Weissleder R. Mapping of nodal disease in locally advanced prostate cance: rethinking the clinical target volume for pelvic nodal irradiation based on vascular rather than bony anatomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63(4):1262-9.
15. Taylor A, Rockall AG, Reznek RH, Powell ME. Mapping pelvic lymph nodes: guidelines for delineation in intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63(5):1604-12.
16. Portaluri M, Bambace S, Perez C, Angonne G. 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.
17. Marcy PY, Zhu Y, Bensadoun RJ. Target volumes in radiotherapy - head and neck tumors intensity - modulated radiation therapy (IMRT) of nasopharyngeal carcinoma: practical aspects in the delineation of target volumes and organs at risk. *Cancer Radiother* 2005;9(4):240-50.
18. Robbins KT. Classsification of neck dissection: current concept and future consideration. *Otolaryngo. Clin North Am* 1998;31:639-56.
19. Grégoire V, Coche E, Cosnard G, Hamoir M, Reychler H. Selection and delineation of lymph node target volumes in the head and neck conformal radiotherapy. Proposal for standardizing therminology and procedure based on surgical experience. *Radiother Oncol* 2000;56(2):135-50.
20. Chao KS, Majhail N, Huang CJ, Simpson JR, Perez CA, Haughey B, Spector G. Intensity-modulated radiation therapy reduces late salivary toxicity without compromising tumor control in

patients with oropharyngeal carcinoma: a comparison with conventional techniques. *Radiother Oncol* 2001;61(3):275-80.

21. Chao KS, Wippold FJ, Ozyigit G, Trrran BN, Dempsey JF. Determination and delineation of nodal target volumes for head-and-neck cancer based on patterns of failure in patients receiving definitive and postoperative IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53(5):1174-84.
22. Palazzi M, Soatti C, Bianchi E, Alterio D, Baio A, Bocci C, Bonetta A, Feltre L, Guzzetti R, Jereczek-Fossa BA, Merlotti A, AIRO-Lombardia Head and Neck Working Party. Italian Association for Radiation Oncology: guidelines for the delineation of nodal regions of the head and neck on axial computed tomography images. *Tumori* 2002;88(5):355-60.
23. Grégoire V, Levendag P, Ang KK, Bernier J, Braaksma M, Budach V, Chao C, Coche E, Cooper JS, Cosnard G, Eisbruch A, El-Sayed S, Emami B, Grau C, Hamoir M, Lee N, Maingon P, Muller K, Reychler H. CT-based delineation of lymph node levels and related CTVs in the node-negative neck: DAHANCA, EORTC, GORTEC, NCIC, RTOG consensus guidelines. *Radiother Oncol* 2003;69(3):227-36.
24. Hunt MA, Zelefsky MJ, Wolden S, Chui CS, LoSasso T, Rosenzweig K, Chong L, Spirou SV, Fromme L, Lumley M, Amols HA, Ling CC, Leibel SA. Treatment planning and delivery of intensity-modulated radiation therapy for primary nasopharynx cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49(3):623-32.
25. De Arruda FF, Puri DR, Zhung J, Narayana A, Wolden S, Hunt M, Stambuk H, Pfister D, Kraus D, Shaha A, Shah J, Lee NY. Intensity-modulated radiation therapy for the treatment of oropharyngeal carcinoma: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64(2):363-73.
26. Lapeyre M, Henrot P, Alfonsi M, Bardet E, Bensadoun RJ, Dolivet G, Favrel V, Gallocher O, Giraud P, Graff P, Guerif S, Lagarde P, Lartigau E, Marchesi V, Pommier P, Rives M, Tortochaux J, Toussaint B, Verrelle P, Bourhis J, Calais G; Groupe Oncologie Radiothérapie Tête et Cou. Propositions for the selection and the delineation of peritumoral microscopic disease volumes in oral cavity and oropharyngeal cancers (lymph nodes excluded). *Cancer Radiother* 2005;9(4):261-70.
27. O'Sullivan B, Warde P, Grice B, Goh C, Payne D, Liu FF, Waldron J, Bayley A, Irish J, Gullane P, Cummings B. The benefits and pitfalls of ipsilateral radiotherapy in carcinoma of the tonsillar region. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51(2):332-43.
28. Halperin EC. Perez CA, Brady LW (Ed.). *Perez and Brady's principles and practice of radiation oncology*. 4 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
29. Daisne JF, Duprez T, Weynand B, Lonneux M, Hamoir M, Reychler H, Grégoire V. Tumor volume in pharyngolaryngeal squamous cell carcinoma: comparison at CT, MR imaging, and FDG PET and validation with surgical specimen. *Radiology* 2004;233(1):93-100.
30. Ballantyne AJ. Significance of retropharyngeal nodes in cancer of the head and neck. *Am J Surg* 1964;108:500-4.
31. Hasegawa Y, Matsuura H. Retropharyngeal node dissection in cancer of the oropharyngeal and hypopharynx. *Head Neck* 1994;16:173-180.
32. Chao KS, Lin M. Lymphangiogram-assisted lymph node target delineation for patients with gynecologic malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54(4):1147-52.
33. Braam PM, Terhaard CH, Roesink JM, Raaijmakers CP. Intensity-modulated radiotherapy significantly reduces xerostomia compared with conventional radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66(4):975-80.
34. Astreinidou E, Dehnad H, Terhaard CH.,Raaijmakers CP. Level II lymph nodes and radiation-induced xerostomia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58(1):124-31.

35. Bussels B, Hermans R, Reijnders A, Dirix P, Nuyts S, Van den Bogaert W. Retropharyngeal nodes in squamous cell carcinoma of oropharynx: incidence, localization, and implications for target volume. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65(3):733-8.

36. Bussels B, Maes A, Hermans R, Nuyts S, Weltens C, Van den Bogaert W. Recurrences after conformal parotid-sparing radiotherapy for head and neck cancer. *Radiother Oncol* 2004;72(2):119-27.

37. Eisbruch A, Marsh LH, Dawson LA Bradford CR, Teknos TN, Chepeha DB, Worden FP, Urba S, Lin A, Schipper MJ, Wolf GT. Recurrences near base of skull after IMRT for head-and-neck cancer: implications for target delineation in high neck and for parotid gland sparing. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59(1):28-42.

38. Eisbruch A, Ten Haken RK, Kim HM Marsh LH, Ship JA. Dose, volume, and function relationships in parotid salivary glands following conformal and intensity-modulated irradiation of head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45(3):577-87.

39. Prins-Braam PM, Raaijmakers CP, Terhaard CH. Location of cervical lymph node metastases in oropharyngeal and hypopharyngeal carcinoma: implications for cranial border of elective nodal target volumes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58(1):132-8.

40. van Asselen B, Dehnad H, Raaijmakers CP, Roesink JM, Lagendijk JJ, Terhaard CH. The dose to the parotid glands with IMRT for oropharyngeal tumors: the effect of reduction of positioning margins. *Radiother Oncol* 2002;64(2):197-204.

41. Lee NY, de Arruda FF, Puri DR, Wolden SL, Narayana A, Mechalakos J, Venkatraman ES, Kraus D, Shaha A, Shah JP, Pfister DG, Zelefsky MJ. A comparison of intensity-modulated radiation therapy and concomitant boost radiotherapy in the setting of concurrent chemotherapy for locally advanced oropharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66(4):966-74.

42. Fogliata A, Cozzi L, Bieri S, Bernier J. Critical appraisal of a conformal head and neck cancer irradiation avoiding electron beams and field matching. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45(5):1331-8.

43. Ausili-Cefaro G, Genovesi D, Vinciguerra A. *Guida per la contornazione dei linfonodi in radioterapia*. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore; 2006.

44. Gruppo di lavoro dell'Unità Operativa 1 del Progetto "Indicatori di qualità in radioterapia". (Ed.). *Audit clinico su Indicatori di qualità in radioterapia selezionati per patologie*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2005. (Rapporti ISTISAN 05/36).

45. Cionini L, Gardani G, Gabriele P, Magri S, Morosini PL, Rosi A, Viti V. Italian Working Group General Indicators. Quality Indicators in Radiotherapy. *Radiother Oncol* 2007;82(2):191-200.

46. Gabriele P, Malinverni G, Bona MC, Manfredi M, Delmastro E, Gatti M, Penduzzu G, Baiotto B, Stasi M. Are quality indicators for radiotherapy useful in the evaluation of service efficacy in a new based radiotherapy institution? *Tumori* 2006;92(6):496-502.

47. International Commission on Radiation Units and Measurements. *Prescribing, recording and reporting photon beam therapy.* Bethesda, MD: ICRU; 1999. (Report 50).

48. 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).

49. Bel A, van Herk M, Lebesque JV. Target margins for random geometrical treatment uncertainities in conformal therapy. *Med Phys* 1996;23:1537-45.

50. Ekberg L, Holmberg O, Wittgren L, Bjelkengren G. What margins should be added to the clinical target volume in radiotheapy treatment planning for lung cancer? *Radiother Oncol* 1998;48:71-7.

51. Stasi M, Munoz F, Fiorino C, Pasquino M, Baiotto B, Marini P, Malinverni G, Valdagni R, Gabriele P. Emptying the rectum before treatment delivery limits the variation of rectal dose-volume parameters during 3D-CRT of prostate cancer. *Radiother Oncol* 2006;80(3):363-370.

52. Court LE, Dong L, Lee AK, Cheung R, Bonnen MD, O'Daniel J, Wang H, Mohan R, Kuban D. An automatic CT-guided adaptive radiation therapy technique by online modification of multileaf collimator leaf positions for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62(1):154-63.

53. Dehnad H, Nederveen AJ, van der Heide UA, van Moorselaar RJ, Hofman P, Lagendijk JJ. Clinical feasibility study for the use of implanted gold seeds in the prostate as reliable positioning markers during megavoltage irradiation. *Radiother Oncol* 2003;67(3):295-302.

54. Little DJ, Dong L, Levy LB, Chandra A, Kuban DA. Use of portal images and BAT ultrasonography to measure setup error and organ motion for prostate IMRT: implications for treatment margins. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56(5):1218-24.

55. Crook JM, Raymond Y, Salhami D, Yang H, Esche B. Prostate motion during standard radiotherapy as assessed fiducial markers. *Radiother Oncol* 1995;37(1):35-42.

56. Hong TS, Tomé WA, Chappell RJ, Chinnaiyan P, Mehta MP, Harari PM. The impact of daily setup variations on head-and-neck intensity-modulated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61(3):779-88.

57. 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 Rad Oncol Biol Phys* 2000;47(4):1121-35.

58. Yu CX. Design considerations for the sides of multileaf collimator leaves. *Phys Med Biol* 1998;43(5):1335-42.

4. TUMORE DELLO STOMACO: CONTORNAZIONE DELLE AREE LINFONODALI E INDICATORI DI QUALITÀ NELLA PIANIFICAZIONE DEL TRATTAMENTO 3D

Antonino De Paoli (a), Giovanna Sartor (b), Irene Salvador (c)
(a) UO Oncologia Radioterapica, Centro di Riferimento Oncologico, Aviano (Pordenone)
(b) Servizio di fisica sanitaria, Centro di Riferimento Oncologico, Aviano (Pordenone)
(c) SOC Fisica Sanitaria, Centro di Riferimento Oncologico, Aviano (Pordenone)

4.1. Aspetti clinici

L'incidenza e la mortalità del tumore gastrico sono diminuite negli ultimi 30 anni in Europa e nei Paesi occidentali in genere. Tuttavia, questo tumore rimane ancora uno dei più frequenti nei Paesi asiatici, nell'Est Europa e nel Sud America risultando, complessivamente, la seconda causa di morte per tumore nel mondo (1).

La chirurgia radicale (gastrectomia totole o subtotale) rappresenta ancora l'unica modalità terapeutica potenzialmente curativa, ma nei paesi occidentali solo il 35-40% dei pazienti con tumore gastrico sono candidabili ad un intervento radicale. La maggior parte di questi pazienti, infatti, presenta già alla diagnosi una malattia avanzata e/o non resecabile (2). Anche dopo chirurgia radicale, tuttavia, la prognosi rimane comunque assai sfavorevole, con una sopravvivenza a 5 anni dell'ordine del 20-30% (2, 3).

La ricaduta loco-regionale, definita dal letto tumorale, anastomosi, moncone duodenale e dalle stazioni linfonodali regionali, è la sede più frequente di ripresa di malattia dopo resezione chirurgica; oltre 80% dei pazienti che ricadono, infatti, presenta una componente loco-regionale di malattia e la sola ricaduta locale rappresenta la causa di morte in circa il 20% di loro (4-6). La ricaduta loco-regionale rimane ancora un problema significativo anche nelle serie chirurgiche più moderne, come riportato nei recenti studi randomizzati che hanno confrontato la chirurgia radicale con linfadenectomia limitata D1 a quella allargata D2. In questi studi, infatti, l'estensione chirurgica non sembra aver influito in modo significativo sul controllo loco-regionale di malattia (7, 8). Esperienze più recenti hanno confermato queste indicazioni e hanno evidenziato, inoltre, come l'incidenza di ricaduta locale sia correlata allo stadio di malattia e al numero dei linfonodi interessati, in particolare al rapporto tra numero di linfonodi positivi sul numero di linfonodi asportati (9, 10).

Storicamente, l'impiego della radioterapia ha avuto poco interesse nel trattamento del tumore gastrico. Il rischio di tossicità, correlato alla dose di irradiazione necessaria e agli ampi volumi di trattamento previsti in una sede anatomica critica come quella addominale, ne hanno reso sempre problematico il trattamento. Le evidenze disponibili sulla sua utilità, quindi, erano piuttosto limitate e non definitive.

Un maggiore interesse è emerso in questi ultimi anni verso la chemioradioterapia postoperatoria dopo la pubblicazione dei risultati dello studio americano Intergroup 0116 (11). L'effetto rilevante sulla sopravvivenza globale e libera da malattia per i pazienti sottoposti a chemioradioterapia postoperatoria (5 cicli di 5-FU/Leucovorin con 45Gy/25 frazioni) ha stimolato un progressivo interesse verso il trattamento multimodale integrato con l'impiego della radioterapia anche in quest'area, relativamente nuova, di applicazione.

Un vantaggio significativo della radioterapia postoperatoria è stato riportato anche in una analisi dei risultati contenuti nel database del SEER (S*urveillance Epidemiology and End Results*), relativa ai pazienti operati per tumore gastrico nel periodo 1988-2003 (12), e il favorevole impatto della radioterapia pre o postoperatoria è stato confermato in una metanalisi pubblicata più recentemente (13).

Negli USA, questi risultati hanno definito nella chemioradioterapia postoperatoria, per gli stadi I-IV, M_0, gli standard di riferimento raccomandabili: PDQ (*Physician Delta Query)* 2004, e NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) 2003.

Anche se in Europa, e anche in Italia, manca attualmente un consenso formale alla chemioradioterapia postoperatoria, l'evidenza disponibile dello Studio 0116, pur con alcuni limiti correlati alla tossicità (57% di tossicità G3+), adeguatezza della chirurgica (54% di linfadenectomie <D1) e *compliance* al trattamento (64%), può rendere raccomandabile il trattamento chemioraditerapico all'interno di appropriati criteri di selezione dei pazienti (14).

Va considerato, inoltre, che la chemioradioterapia post-operatoria, per il solido razionale scientifico (prevalenza delle ricadute loco-regionali dopo chirurgia) e per il positivo impatto sulla sopravvivenza, rappresenta una componente importante nel trattamento multidisciplinare del tumore gastrico, dove l'integrazione con nuovi farmaci e nuove modalità di pianificazione e di trattamento radioterapico possono migliorare i risultati sinora riportati.

In particolare, la pianificazione 3D consente una definizione e ricostruzione tridimensionale del CTV (volume che include il tumore e l'estensione sub-clinica di malattia comprese le stazioni linfonodali di drenaggio) e degli OAR (organi e strutture normali le cui radiosensibilità possono influenzare il piano di trattamento e/o la dose prescritta) con la possibilità di ottenere una distribuzione di dose estremamente conformata. Esperienze iniziali con radioterapia post-operatoria con tecnica 3D (3D-CRT) hanno dimostrato una migliore tolleranza al trattamento rispetto a quella tradizionale 2D, impiegata nello studio INT0116, e la 3D-CRT è diventata progressivamente la modalità radioterapica raccomandabile anche nel tumore gastrico (15-19).

In questo capitolo vengono riportate le presentazioni e la discussione dei tre aspetti essenziali nella pianificazione radioterapica 3D del tumore gastrico: il setup del paziente, argomento elaborato dai tecnici di radioterapia; la contornazione delle aree linfonodali, elaborato dai medici radioterapisti; i criteri di espansione del PTV e i sistemi di correzione del setup, elaborato dai fisici.

Come nelle altre due patologie, il corso era articolato in tre sessioni. Nella prima sessione i docenti hanno presentato l'argomento con i dati emergenti in letteratura. Nella seconda sessione i partecipanti si sono confrontati con le esperienze dei propri Centri e i medici radioterapisti hanno eseguito una prova pratica con un *dummy run* su uno stesso caso clinico per valutare la variabilità nel contornamento delle aree linfonodali. Nella terza sessione, infine, i *rapporteur* di ogni gruppo di lavoro hanno presentato un documento in cui erano riportati gli aspetti metodologici e le raccomandazioni ritenute più idonee alla realizzazione di una corretta 3D-CRT nel tumore gastrico.

4.1.1. Contornazione delle aree linfonodali

La contornazione delle aree linfonodali nel tumore gastrico rappresenta un argomento particolarmente complesso soprattutto nell'approccio post-operatorio. Il rischio di interessamento linfonodale nelle diverse stazioni linfatiche dello stomaco varia in relazione alla sede e allo stadio di malattia, come riportato in ampie casistiche chirurgiche (20). È essenziale, quindi, nella pianificazione del trattamento post-operatorio un'accurata valutazione degli esami pre-operatori per la definizione della sede ed estensione di malattia e dei distretti linfonodali a maggior rischio, esami quali la TC addominale, l'EGDS (Esofago-Gastro-DuodenoScopia), e la radiografia (Rx)

delle prime vie digerenti. È importante, inoltre, un'attenta valutazione della descrizione dell'intervento chirurgico (tipo di linfadenectomia, eventuali marginalità) e dell'esame anatomo-patologico (stadio patologico, grading, invasione linfo-vascolare e neurale, numero dei linfonodi esaminati, numero e sede dei linfonodi interessati, distanza dei margini di resezione) per una individualizzazione del CTV linfonodale. Negli stadi T2-3 N0, infatti, il trattamento radioterapico delle stazioni del II livello può essere opzionale dopo linfadenectomia D2 e asportazione/valutazione di almeno 15 linfonodi (21).

Le modificazioni delle strutture anatomiche dopo l'intervento chirurgico possono rendere problematici i riferimenti dell'*imaging* post-operatorio per cui diventa indispensabile, nella contornazione dei volumi di interesse, l'integrazione con l'*imaging* pre-operatorio (TC addominale). Le strutture vascolari (tripode celiaco, ilo splenico e peduncolo epatico) possono rappresentare dei riferimenti affidabili nella localizzazione delle aree linfonodali.

La classficazione di queste aree linfonodali secondo la *Japanese Gastric Cancer Association* (JGCA) e la loro correlazione anatomo-radiologica ha portato all'elaborazione di atlanti di anatomia validati all'interno di programmi di assicurazione di qualità (22, 23). Questi atlanti possono costituire uno strumento operativo di riferimento per il medico radioterapista nella contornazione dei volumi di trattamento.

La definizione delle aree linfonodali a rischio in relazione alla sede del tumore primitivo, consente una appropriata individualizzazione del CTV con l'impiego di volumi di irradiazione più limitati e una migliore tolleranza e fattibilità del trattamento radioterapico (15-19, 21).

Nelle localizzazioni del 3° prossimale dello stomaco (localizzazione esofago-cardiale, fondo gastrico) il CTV linfonodale è definito dalle stazioni linfonodali periesofagee (10-11 e 19-20) e dalle stazioni perigastriche (1-7), celiache e spleniche (9-11).

Possono essere escluse le stazioni pancreatico-duodenali e dell'ilo epatico se si riscontra una positività linfonodale minima. Può essere opzionale il trattamento delle stazioni periesofagee e spleniche negli stadi T2-3 N0 dopo dissezione D2 e asportazione/valutazione di almeno 15 linfonodi.

Nelle localizzazioni del 3° distale (localizzazione antro-pilorica) il CTV linfonodale è definito dalle stazioni perigastriche (1-7), celiache (9), dell'ilo epatico (8, 12) e pancreaticoduodenali (13).

Possono essere escluse le stazioni dell'ilo splenico (10-11) se si riscontra una positività linfonodale minima. Può essere opzionale il trattamento delle stazioni dell'ilo epatico e pancreaticoduodenali negli stadi T2-3 N0 dopo dissezione D2 e asportazione/valutazione di almeno 15 linfonodi.

Nelle localizzazioni del 3° medio (localizzazione corpo gastrico) il CTV linfonodale è definito dalle stazioni perigastriche (1-7), celiache (9), spleniche (10-11), pancreaticoduodenali (13) e dell'ilo epatico (8, 12).

Può essere opzionale il trattamento delle stazioni spleniche, dell'ilo epatico e pancreaticoduodenali negli stadi T2-3 N0 dopo dissezione D2 e asportazione/valutazione di almeno 15 linfonodi.

Considerata la complessità e la variabilità nella contornazione delle aree linfonodali nella pianificazione 3D, in particolare per una sede anatomica non usuale per il medico radioterapista, come lo stomaco, è auspicabile l'impiego di indicatori in grado di valutare il grado di conformità nel contornamento di un volume fra diversi operatori di uno stesso reparto. L'indice di conformità (rapporto tra il volume di intersezione – quello in comune – e il volume di unione – quello totale – contornati da due operatori su uno stesso caso clinico) è uno degli indicatori disponibili e verrà utilizzato nella prova pratica della seconda sessione.

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

Uno stesso caso clinico di adenocarcinoma dell'antro gastrico, stadio pT3N1M0-G3, operato di gastrectomia totale e linfadenectomia D2 e candidato a chemioradioterapia post-operatoria, è stato presentato ai medici radioterapisti del gruppo di lavoro di entrambi i corsi di Chieti e di Cagliari.

La dose di irradiazione prescritta era di 45Gy/25 frazioni e a tutti è stata richiesta la contornazione del CTV linfonodale previsto in relazione allo stadio e alla sede di malattia.

I medici sono stati suddivisi in due gruppi, A e B, e la contornazione è stata eseguita con la consultazione di un atlante anatomo-radiologico di riferimento (23).

La variabilità inter-operatore è stata valutata mediante l'applicazione dell'Indice di Conformità (IC). In particolare è stato misurato IC fra ognuno degli operatori A e B con la contornazione di riferimento R, e fra gli stessi operatori A e B.

I risultati dei due corsi sono riportati in Tabella 1 e nelle Figure 1 e 2.

Tabella 1. Risultati del *dummy run* in termini di variabilità inter-operatore valutata mediante l'Indice di Conformità (IC) nella contornazione delle aree linfonodali

Confronto* primo corso[a]	Indice conformità	Confronto* secondo corso[b]	Indice conformità
A *vs* R	0,52 (52%)	A *vs* R	0,60 (60%)
B *vs* R	0,61 (61%)	B *vs* R	0,45 (45%)
A *vs* B	0,64 (64%)	A *vs* B	0,52 (52%)

* tra operatori A, B, e R contornazione di riferimento.
[a] Risultati del Corso di Chieti, 2007
[b] Risulati del corso di Cagliari, 2008

Considerato che il *cut-off* minimo correntemente ritenuto come valore soglia di uniformità accettabile è del 75%, i risultati riportati in entrambi i corsi in termini di indice di conformità appaiono insufficienti. Questo dato riflette la particolare complessità nella contornazione 3D delle aree linfonodali del tumore gastrico e la limitata familiarità dei medici radioterapisti nella pianificazione radioterapica in questo tumore che rappresenta, effettivamente, un'area nuova, o relativamente nuova, di applicazione del trattamento. Nello studio INT 0116, infatti, oltre il 30% delle pianificazioni radioterapiche dei pazienti arruolati hanno richiesto una modificazione significativa alla revisione centralizzata dei trattamenti, prima dell'inizio della chemioradioterapia postoperatoria (11).

Nella valutazione dei risultati va anche considerato il grado di esperienza degli operatori. In entrambi i corsi, infatti, hanno partecipato medici radioterapisti prevalentemente giovani e nessuno di loro aveva esperienza nella contornazione 3D nella pianificazione del trattamento del tumore gastrico.

Questi corsi di formazione hanno confermato, tuttavia, l'importanza della stesura e impiego di linee guida istituzionali nella contornazione dei volumi clinici di interesse radioterapico nelle diverse patologie. Le linee guida, infatti, oltre che a contribuire alla crescita culturale e alla formazione professionale dei medici radioterapisti, possono ridurre la variabilità inter-operatore all'interno di una stessa istituzione.

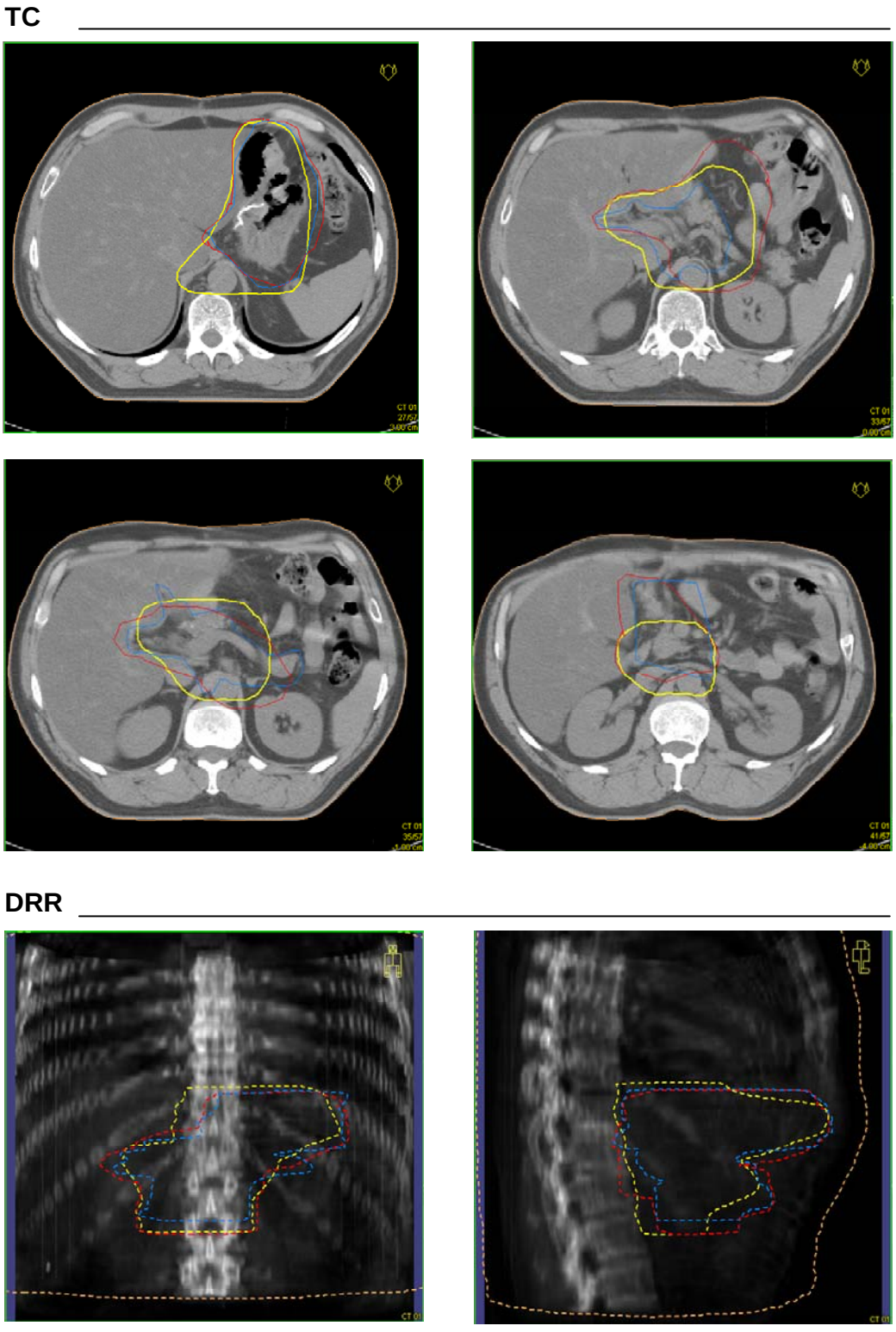


Figura 1. Corso di Chieti 2007: immagini TC e DRR del *dummy run* con la variabilità inter-operatore e riferimento nella contornazione delle aree linfonodali

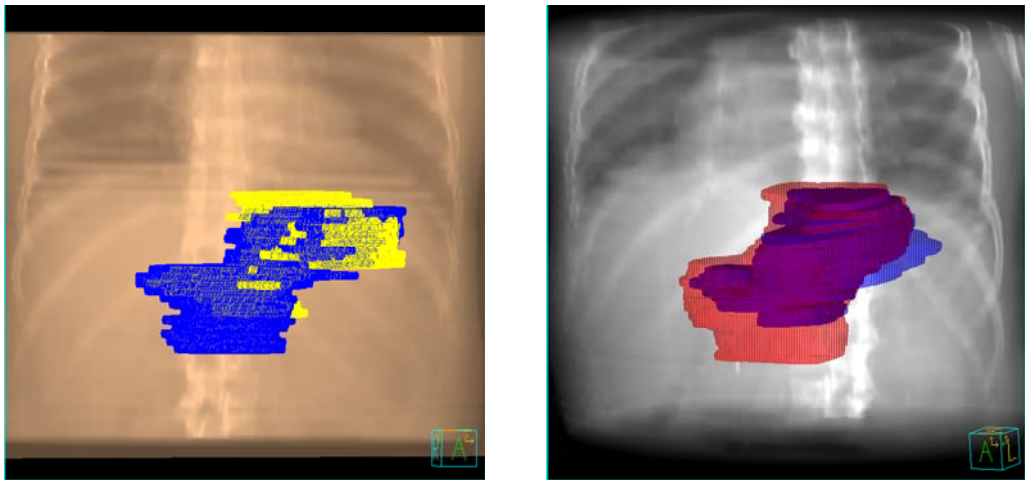


Figura 2. Corso di Cagliari 2008: rappresentazione 3D del *dummy run* con la variabilità inter-operatore nella contornazione delle aree linfonodali

4.1.3. Discussione

Le fasi essenziali nella pianificazione 3D-CRT del tumore gastrico, riguardanti il setup del paziente, la contornazione del CTV linfonodale e i criteri di espansione CTV-PTV, sono state ampiamente discusse all'interno del gruppo di lavoro.
Uno degli aspetti critici più importanti emerso da questo confronto è stata la necessità di avere delle procedure operative scritte e condivise da tutte le figure professionali.

Per quanto riguarda il setup, l'importanza di una adeguata informazione del paziente, i dettagli dei sistemi di posizionamento, dei tatuaggi di riferimento e nella acquisizione delle immagini TC, e la gestione dell'*organ motion intra-fraction* (atti respiratori) e *inter-fraction* (la distensione gastrica nel trattamento preoperatorio) sono stati riportati nel testo dedicato. Le criticità di maggior rilievo di questa fase operativa sono state individuate nel tempo che intercorre fra la simulazione e l'inizio del trattamento, e nella necessità di avere delle *regole chiare e definite* per i tempi di esecuzione delle immagini portali e il loro confronto con le DRR.

Per quanto riguarda la contornazione delle aree linfonodali, è stato rilevato che il tumore gastrico rappresenta una problematica nuova ed emergente per il medico radioterapista, ma la complessità anatomica e la scarsa familiarità all'approccio 3D rendono particolarmente difficoltosa la pianificazione del trattamento.

Fra le problematiche emerse nell'indicazione al trattamento, la valutazione dell'adeguatezza della linfadenectomia e della radicalità chirurgica sul T (margine distale e prossimale) sono state ritenute essenziali. Un possibile *indicatore di qualità* di questo aspetto è stato identificato nella valutazione interdisciplinare con il chirurgo (descrizione intervento, *clip*, ecc.) e con il patologo (numero e sede dei linfonodi, adeguatezza dei margini).

Per quanto riguarda il processo di contornazione dei volumi in fase post-operatoria, il riconoscimento dell'anastomosi chirurgica (esofago-digiunale/gastro-digiunale), del pancreas e della C duodenale, e delle strutture vascolari (tripode celiaco, ilo splenico e ilo epatico) rappresentano i riferimenti più attendibili, in quanto il quadro anatomico post-chirurgico si

presenta modificato e di difficile interpretazione. Un possibile indicatore di qualità in questo caso può essere rappresentato da una spaziatura delle scansioni TC di 5 mm.

Un'altra criticità emersa nella contornazione dei volumi è la definizione delle stazioni linfonodali da includere nel CTV e del margine da includere nel N-CTV. Un possibile indicatore di qualità in questo caso può essere rappresentato da linee guida di reparto (stazioni linfonodali in relazione alla sede di T e stadio) e la standardizzazione dei margini N-CTV con inter-confronto tramite *dummy run* all'interno del gruppo di lavoro.

Anche per la definizione degli organi a rischio è emersa una criticità che riguarda l'adeguatezza dell'estensione dello scansionamento TC onde includere gli organi a rischio nella loro interezza (fegato, reni, cuore, midollo) per la valutazione dei DVH e tossicità. Un possibile indicatore di qualità può essere rappresentato dalla stesura di protocolli di acquisizione TC per piano di cura.

Per quanto riguarda infine i criteri di espansione CTV-PTV, è auspicabile avere la possibilità di espansione nelle tre direzioni, come riportato nel testo dedicato a questo argomento. Per la gestione dell'*organ motion intra-fraction* sono necessari sistemi di *gate* respiratorio, mentre l'*organ motion inter-fraction* può essere gestito con protocolli di preparazione gastrica per la pianificazione e per il trattamento (in questo caso pre-operatorio). Essenziali sono i controlli di setup utilizzando EPID e attenersi a protocolli scritti *on line* e *off line* con livelli di azione dipendenti dal margine di setup (caratteristici del Centro) e dall'*organ motion*. È auspicabile che ogni Centro determini i propri errori di setup e le variabilità correlate all'*organ motion* per ciascuna patologia, in modo da definire l'adeguata espansione CTV-PTV e il range di tolleranza con i rispettivi livelli di intervento durante il trattamento.

4.2. Aspetti fisici

Il processo che produce un trattamento radioterapico consiste di diverse fasi: la diagnosi, la valutazione del paziente, l'approccio multidisciplinare, la pianificazione (posizionamento e immobilizzazione, *imaging*, studio dosimetrico, ecc.), l'esecuzione della terapia e il follow-up.

Durante la fase di pianificazione si utilizzano strumenti che permettono di immobilizzare il paziente e di localizzare la zona in cui il trattamento dovrà essere erogato, di individuarne la forma, le dimensioni e i rapporti spaziali con le strutture di rispetto o a rischio circostanti.

Durante la fase di esecuzione della terapia si utilizzano strumenti che permettono, seduta dopo seduta, la centratura del bersaglio, così come programmato in fase di pianificazione.

Ogni atto di misura è affetto inevitabilmente da incertezza, che deriva dalla calibrazione dello strumento, dalla sua sensibilità, dalla fluttuazione statistica della misura, dalla procedura utilizzata, ecc.

L'ICRU 62 (24) dell'*International Commission on Radiation Units and Measurements* ha suddiviso il margine di espansione da CTV a PTV in due margini separati: il primo è l'IM**,** quello, per intenderci, che definisce l'ITV, che contiene il CTV con tutti i movimenti interfrazione e intrafrazione. Il secondo è l'SM, margine da utilizzare per espandere l'ITV, allo scopo di tener conto delle incertezze derivanti dal setup iniziale del paziente, durante la fase di pianificazione, dal setup giornaliero durante la terapia, e dalle incertezze dei parametri geometrici delle attrezzature di rilevazione dati e di terapia.

La conoscenza completa delle incertezze geometriche che intervengono nel processo radioterapico 3D può indirizzare l'operatore sulla scelta più appropriata del margine di setup, scelta che deve essere accompagnata dall'utilizzo di strategie di controllo in fase di trattamento, che devono tener conto dell'onere in termini di tempo e risorse impiegate, ma devono contemporaneamente garantire la sicurezza del trattamento erogato.

4.2.1. *Internal margin*

Non è argomento di questo rapporto la strategia per la definizione dell'IM più appropriato per la strumentazione e le procedure di controllo di movimento di cui un reparto è dotato, ma vale sicuramente la pena puntualizzare alcuni concetti base.

Il primo concetto importante è che il movimento interfrazione (es. il riempimento o lo svuotamento dello stomaco o del retto) può essere minimizzato attraverso opportune strategie da adottare sul paziente, oppure può essere gestito con controlli giornalieri e l'applicazione della radioterapia *adaptive*, che giorno per giorno adatta la distribuzione di dose alle modifiche del bersaglio, che quotidianamente vengono studiate attraverso l'acquisizione di scansioni MVTC o kVTC.

Il secondo concetto importante è che i movimenti intrafrazione, ad esempio quelli dovuti al respiro, possono essere minimizzati attraverso l'utilizzo di tecniche respiratorie, insegnate al paziente, oppure attraverso l'utilizzo di strumentazione che permette l'acquisizione delle immagini TC per pianificazione e l'erogazione della dose in una fase precisa dell'atto respiratorio (*gating* respiratorio), oppure l'inseguimento del bersaglio (*tracking)*.

Va da sé che queste tecniche permettono la riduzione dell'IM, con conseguente riduzione del *Planned Volume* (PV), ovvero il volume di paziente contenuto nella superficie di dose terapeutica.

Ma il terzo e più importante concetto è che per eseguire un buon piano radioterapico l'IM deve essere utilizzato quando si vuole irradiare un bersaglio che può muoversi interfrazione e/o intrafrazione, quindi ogni Centro deve gestire il problema in funzione della strumentazione a disposizione.

L'alta tecnologia può permettere la sua drastica riduzione, oppure può personalizzarlo giornalmente adattando il piano alle modifiche intrafrazione, ma ogni Centro, applicando anche solo tecniche di gestione del respiro e tecniche di gestione del riempimento o dello svuotamento dell'organo, ha in mano ottimi strumenti per ridurre l'IM, e comunque dovrebbe eseguire studi finalizzati alla sua quantificazione in funzione della sede trattata.

4.2.2. *Setup margin*

Come già dichiarato, il *Setup Margin* (SM) è il margine di sicurezza che permette di tener conto delle inevitabili incertezze di centratura del bersaglio, che intervengono durante la fase di pianificazione e derivano dal setup iniziale del paziente, dal setup giornaliero durante la terapia, e dalle incertezze dei parametri geometrici delle attrezzature di rilevazione dati e di terapia, che se non considerate potrebbero portare da un lato all'esclusione di parte del bersaglio dalla superficie di isodose terapeutica, e quindi al fallimento della terapia, o da un altro lato alla inclusione di organi a rischio in superfici di isodose potenzialmente dannose, e quindi a danni iatrogeni non accettabili.

Queste incertezze possono essere di tipo casuale o di tipo sistematico.

Le incertezze geometriche di tipo casuale intervengono in fase di esecuzione del piano di cura, e sono dovute a vari fattori, come ad esempio:

- sistemi di immobilizzazione;
- accuratezza geometrica delle attrezzature di erogazione della dose e delle attrezzature di controllo del setup (radiografie, EPID, ecc.);
- eventuali procedure di registrazione delle immagini di controllo

Le incertezze geometriche di tipo sistematico derivano dalla fase di preparazione del piano di cura, e sono dovute anch'esse a vari fattori, di cui di seguito viene riportato un elenco non esaustivo:

- sistemi di immobilizzazione;
- accuratezza geometrica delle attrezzature di acquisizione delle immagini;
- identificazione e delineazione del CTV sulle immagini topografiche del paziente (qualità dell'immagine, contrasto e luminosità utilizzati, strumento per la contornazione, FOV (*Field Of View*, ecc.);
- eventuali procedure di registrazione o fusione delle immagini.

Secondo l'ICRU 50 (25), se sono note le incertezze di tipo sistematico e quelle di tipo casuale, per il calcolo dell'SM si può utilizzare la somma in quadratura.

Quindi, indicata con σ l'incertezza geometrica casuale e con Σ l'incertezza geometrica sistematica, l'ICRU 50 (25) consiglia la seguente formula per il calcolo dell'SM:

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

Questo calcolo, però, assegna lo stesso peso all'incertezza casuale e a quella sistematica.

Dal punto di vista della distribuzione della dose, e quindi dell'inclusione del CTV nella superficie di isodose terapeutica, le due incertezze provocano effetti diversi (26).

L'incertezza casuale determina il fenomeno del "blurring", ovvero la sbavatura dei bordi delle superfici di isodose, come visualizzato nella Figura 3.

Figura 3. Effetto di sbavatura delle curve di isodose, dovuto alle incertezze di tipo casuale

Il blurring porta alla riduzione del volume contenuto nella superficie di isodose terapeutica, con conseguente possibilità che i margini del CTV possano non essere ben irradiati.

L'incertezza sistematica determina uno spostamento del CTV relativamente alla superficie di isodose terapeutica pianificata e accettata dall'oncologo radioterapista, come visualizzato nella Figura 4.

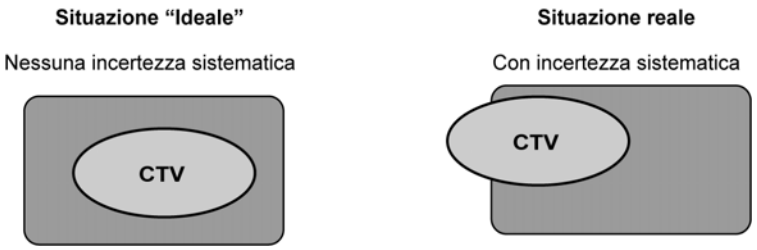


Figura 4. Effetto di spostamento delle curve di isodose, dovuto all'incertezza di tipo sistematico

Quindi porta ad un sistematico sottodosaggio di parte del CTV e ad eventuali sovradosaggi sistematici degli OR circostanti.

Ne deriva che l'effetto clinico delle due incertezze è diverso.

L'effetto clinico viene ridotto: nel primo caso ai bordi del CTV in maniera sfumata (casualità dell'accadimento), nel secondo caso anche in zone interne al CTV e in modo costante (sistematicità dell'accadimento).

Nel calcolo di SM, quindi, il peso delle due incertezze non può essere lo stesso.

Diversi autori hanno trattato l'argomento, e sembrano essere sempre più accettate le seguenti due formule (26, 27):

$$SM = 2{,}5\Sigma + 0{,}7\sigma$$

$$SM = 2\Sigma + 0{,}7\sigma$$

La differenza tra i due coefficienti di Σ deriva dal fatto che gli obiettivi che si ponevano i due studi erano diversi.

Nel primo caso (26), l'obiettivo era il seguente: "più del 99% del CTV riceve almeno il 95% della dose nominale".

Nel secondo caso (27), l'obiettivo era invece: "nel 95% dei pazienti la dose minima al CTV deve essere il 95% della dose nominale, o maggiore".

Queste indicazioni chiaramente trattano le due incertezze in modo diverso, e quindi permettono di considerare diversamente gli effetti delle due incertezze sui risultati clinici.

La moderna Radioterapia non può accontentarsi di conoscere l-SM e di utilizzarlo per l'espansione da ITV a PTV.

Nel caso in cui il PRV, ovvero il volume a rischio con il suo margine di sicurezza, risulta non essere compreso nell'*Irradiated Volume* (IV), come indicato in Figura 5.

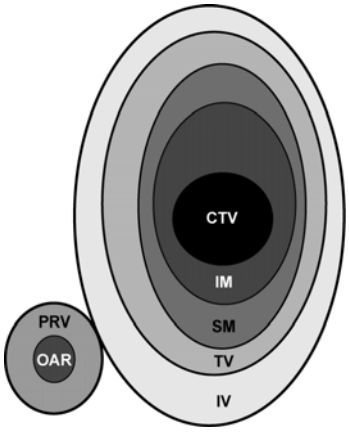


Figura 5. PRV non compreso in IV

L'SM così calcolato e applicato potrebbe essere tollerato, ma il principio di ottimizzazione impone comunque di ridurre il più possibile il volume di paziente compreso nel TV (*Treated Volume*).

Nel caso in cui il PRV risulta essere compreso nell'IV, come indicato in Figura 6.

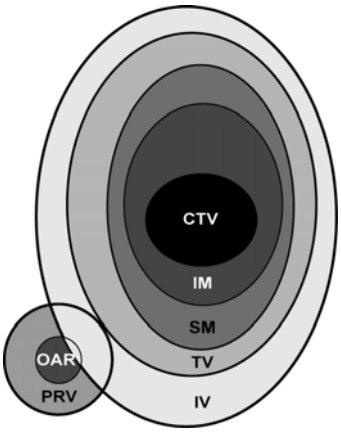


Figura 6. PRV compreso in IV, in una situazione ipoteticamente ad alto rischio: può ricevere dose maggiore di quella tollerata

La necessità di diminuire la dose a PRV impone la riduzione di SM, come indicato nella successiva Figura 7.

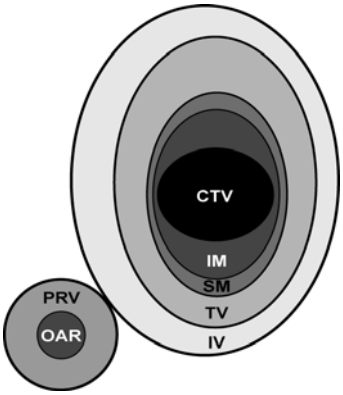


Figura 7. La riduzione del margine di setup (insieme alla riduzione di IM) può permettere di riportare PRV al di fuori di IV, in quanto diminuisce il volume che deve ricevere la dose terapeutica

Ne deriva che è importante utilizzare strategie che permettano di ridurre SM, e contemporaneamente garantire la corretta irradiazione del CTV.

La strategia, che in letteratura, in varie versioni, viene proposta, è quella di applicare protocolli di controllo e correzione di setup *on line* oppure *off line* (28, 29), le quali, applicando correzioni delle incertezze di setup secondo diverse strategie, permettono la riduzione di SM.

Prima di addentrarci nella descrizione di questi protocolli, vale la pena di puntualizzare che il controllo all'unità di terapia ha due obiettivi:

- verifica della correttezza geometrica dell'unità di trattamento;
- verifica della posizione del paziente e/o del bersaglio rispetto alla geometria di pianificazione.

Tuttavia, in entrambi i casi le informazioni sono ricavate per confronto relativamente a *gold standard*, che possono essere le DRR (*Digitally Reconstructed Radiography*), prodotte dal TPS, oppure immagini acquisite al simulatore e utilizzano i seguenti strumenti:

- ispezione visiva;
- misure con *ruler* digitali;
- registrazione manuale con utilizzo di reperi anatomici (ossa) o reperi radioopachi interni al paziente;
- registrazione automatica dei due set di immagini.

Questi strumenti permettono la rilevazione di errori di forma dei campi di irradiazione e/o delle schermature, oppure di errori di posizionamento dei campi o del paziente.

4.2.3. Protocollo di controllo e correzione *on line* del setup

Un protocollo di controllo e correzione *on line* del setup prevede i seguenti passi:

- esecuzione giornaliera del controllo del setup, con due immagini ortogonali a 0° e 90° (o 270°);
- analisi della deviazione del posizionamento;
- correzione della deviazione;
- irradiazione.

Questo protocollo non differenzia gli errori sistematici da quelli casuali, in quanto prevede la correzione giornaliera relativamente al *gold standard*.

È un protocollo oneroso in termini di tempo e risorse impiegate, e studi al riguardo riportano che le correzioni intervengono in circa il 50% dei posizionamenti all'unità di trattamento.

Ciò nonostante, rimangono errori residui, dovuti sia alla sensibilità degli strumenti utilizzati per il confronto tra controllo giornaliero e *gold standard*, sia alla precisione degli strumenti di riposizionamento, quali i motori che gestiscono i movimenti del lettino di terapia, ecc.

Esiste quindi un valore soglia, S, al di sotto del quale la correzione diventa inutile, e anzi può portare ad errori maggiori di quanto desiderato.

Se si definisce:

- σ_{mis} l'incertezza con cui si è in grado di misurare le differenze di posizionamento del paziente all'unità di terapia relativamente al posizionamento in fase di acquisizione dati e quindi di contornamento e pianificazione, il cui valore si può valutate attraverso la ripetizione dell'allineamento delle immagini di setup giornaliero relativamente alle immagini di riferimento (DRR);
- σ_{corr} l'incertezza con cui si è in grado di correggere il posizionamento, il cui valore si può valutare verificando la differenza tra posizione predetta e posizione raggiunta nelle immagini acquisite dopo la correzione del setup;
- ε la somma in quadratura di σ_{mis} e σ_{corr}, cioè:

$$\varepsilon = \sqrt{\sigma_{mis}^2 + \sigma_{corr}^2}$$

Il valore di soglia S può essere così calcolato:

$$S = (1{,}5 \div 2) \times \varepsilon$$

Questo valore di soglia, se noto, diventa un utile strumento per la definizione del più piccolo margine di setup da utilizzare nell'espansione da ITV a PTV: se si adotta un protocollo di controllo e correzione *on line*, e si esegue la correzione solo quando l'errore di setup supera il

valore di soglia, il valore di soglia può essere il valore di SM che garantisce che giornalmente ITV sia correttamente irradiato.

4.2.4. Protocollo di controllo e correzione *off line* del setup

Per quanto riguarda i protocolli di controllo e correzione *off line* del setup, varie sono le metodologie proposte, che possono essere riassunte in tre gruppi:

- *Controlli semplici*

  È il più semplice modo di eseguire i controlli all'unità di terapia, ed essenzialmente l'EPID viene utilizzato come sostituto della radiografia, con frequenza generalmente settimanale; dopo il controllo si decide l'eventuale correzione delle istruzioni di setup del paziente, che viene riesaminata solamente al controllo successivo.
  Questa metodologia, poco onerosa in termini di tempo e risorse impiegate, non permette di definire strategie di riduzione del margine di setup, in quanto non permette la quantificazione dell'errore di setup.

- *Controlli di monitoraggio*

  Questa metodologia permette il monitoraggio giornaliero dell'errore di setup, datosi che prevede l'esecuzione giornaliera del controllo, ma senza decisioni sull'eventuale azione di correzione da compiere.
  L'utilizzo di questa metodologia ha dimostrato che errori di setup superiori al margine di setup utilizzato non sono infrequenti, soprattutto nella regione toracica e pelvica, e che per essi si verifica un "trend" temporale peggiorativo all'aumentare del numero di sedute.
  Quindi l'indicazione proveniente da questa metodologia è il contrario di quanto desiderato: per garantire la sicurezza del trattamento sembrerebbe opportuno non ridurre, ma aumentare il margine di setup.
  Da ciò se ne deduce che è indispensabile, per una radioterapia moderna, definire una strategia di controllo e correzione su base routinaria con frequenza ravvicinata. L'ideale è una strategia di controllo e correzione *on line*, ma il costo è talmente elevato da rendere questa strategia spesso inapplicabile.

- *Controlli con azioni decise su base statistica*

  Questa metodologia di controllo e correzione *off line* è stata sviluppata per aumentare la sicurezza del trattamento e ridurre il margine di setup senza aggravare drammaticamente il costo sostenuto.
  Diversi percorsi sono stati proposti; di seguito ne riportiamo un esempio.
  Vi è una prima fase in cui viene applicato un protocollo di controllo e correzione *on line* su un campione di pazienti opportunamente definito.
  La scelta del campione dipende ovviamente da diversi fattori; alcuni esempi sono:
  - tecnica di irradiazione (tecnica semplice, conformazionale, IMRT, ecc.);
  - intensificazione della dose;
  - ipofrazionamento;
  - sede trattata con molti OAR;
  - ecc.

  Se il campione è disomogeneo per patologia, sistemi di immobilizzazione, ecc., si consiglia un adeguato numero di pazienti per permettere una stratificazione.

I margini di setup da applicare in questa fase possono essere quelli indicati in letteratura o quelli tradizionalmente utilizzati in Reparto, perché in ogni caso l'applicazione di un protocollo di controllo e correzione *on line* garantisce un'ottima sicurezza di trattamento.
Dopo la conclusione di questa fase, si procede ad un'analisi statistica dei dati ricavati, utilizzando il seguente percorso:

- Si ricava il valore di soglia S.
- Si ricava la distribuzione della media delle correzioni eseguite per singolo paziente, da cui si può ricavare la deviazione standard, spesso indicata con Σ, che rappresenta la variazione tra paziente e paziente della deviazione sistematica dalla posizione di pianificazione.
- Si ricava la distribuzione delle deviazioni standard dei singoli pazienti controllati, da cui si può ricavare la media delle deviazioni standard, spesso indicata con σ, che rappresenta la media delle deviazioni casuali dalla posizione di pianificazione.

L'obiettivo di un protocollo di controllo e correzione del setup è eliminare il più possibile gli errori di setup. Analizzando una delle due metodologie ultimamente proposte per il calcolo di SM, ad esempio:

$$SM = 2\Sigma + 0{,}7\sigma$$

è evidente che Σ è più importante di σ nel determinare la dimensione di SM (se σ è minore o al massimo uguale a Σ).
Se il valore di soglia S è confrontabile con 0,7 σ:

$$S = (1{,}5 \pm 2) \times \varepsilon \sim 0{,}7\sigma$$

e si desidera impostare un margine di setup piccolo, si può scegliere:

$$SM \sim S$$

In tal caso, dovendo garantire però la sicurezza del trattamento, è obbligatorio eliminare la parte di margine di setup relativa all'errore sistematico.
Tale eliminazione, ovviamente, deve essere eseguita nella fase iniziale del trattamento, per ogni paziente, e il risultato poi sarà controllato nel tempo con controlli di setup semplici, datosi che è stato dimostrato per gli errori di setup un "trend" temporale peggiorativo all'aumentare del numero di sedute.
L'eventuale scostamento dal risultato atteso del risultato ottenuto dal controllo semplice, e cioè un errore di setup maggiore di SM, obbliga ad una ripetizione della procedura.

Per eliminare Σ nella fase iniziale del trattamento è necessario procedere nel seguente modo:

- *1° giorno*
  Si esegue controllo del setup, con due immagini ortogonali a 0° e 90° (o 270°). Si esegue un'ispezione visiva. Se l'errore di setup è inferiore a circa 1,5 σ, si procede con il trattamento, altrimenti si annota la deviazione, si corregge, si esegue la terapia ma non si modificano le istruzioni di setup.
- *2°, 3° e 4° giorno*
  Si procede come il primo giorno. La media delle correzioni eseguite nei primi quattro giorni verrà utilizzata per correggere le istruzioni di setup ed eseguire la terapia il quinto giorno.
- *5° giorno*
  Si esegue controllo del setup, con due immagini ortogonali a 0° e 90° (o 270°). Si esegue un'ispezione visiva. Se l'errore di setup è inferiore a circa 1,5 σ, si procede

con il trattamento, altrimenti si annota la deviazione, si corregge, si esegue la terapia ma non si modificano le istruzioni di setup

- *6°, 7° e 8° giorno*
  Si procede come il quinto giorno. La media delle correzioni eseguited al quinto all'ottavo giorno verrà utilizzata per correggere le istruzioni di setup ed eseguire la terapia il nono giorno.
- *9° giorno*
  Si reitera il processo, se necessario, altrimenti si procede con controlli a frequenza settimanale, con reiterazione del processo, come già detto, qualora il risultato ottenuto si discostasse da quello atteso, ovvero dall'ispezione visiva risultasse un errore di setup maggiore di circa 1,5 σ.

Quindi, qualora il valore di soglia risultasse confrontabile con 0,7 σ, ovvero l'errore casuale fosse confrontabile con il minimo errore di setup rilevabile, la scelta di SM pari a circa il valore di soglia e l'applicazione di un protocollo di controllo e correzione *off line* con la scelta del livello di azione pari a circa 1,5 σ, garantiscono la correzione precoce dell'errore sistematico, e contemporaneamente il controllo dell'errore casuale con la dimensione più appropriata di SM.
Qualora invece il valore di soglia non risultasse confrontabile con 0,7 σ, è necessario aumentare SM, oppure selezionare diversamente i pazienti, oppure indirizzarsi verso un protocollo di controllo e correzione *on line*.

4.2.5. Conclusioni

I moderni strumenti attualmente a disposizione per il controllo del setup del paziente all'unità di terapia (EPID), collegati in rete ai TPS e forniti di sistemi veloci di confronto tra immagini portali e DRR, hanno permesso l'introduzione di procedure controllo e verifica del setup del paziente con frequenza anche giornaliera.

Quindi, grazie al loro diffuso e facile utilizzo, si possono attuare strategie di definizione del margine di setup che lo riducono a valori confrontabili con le incertezze di misura degli strumenti utilizzati per il confronto tra controllo giornaliero e *gold standard*, e con le incertezze introdotte dagli strumenti di riposizionamento, quali i motori che gestiscono i movimenti del lettino di terapia, ecc.

Questo permette di eseguire terapie sempre più conformate al bersaglio, che erogano la dose terapeutica a volumi sempre più circoscritti all'ITV.

Quindi questi strumenti possono favorire l'irradiazione di bersagli i quali si trovano in distretti corporei in cui gli organi a rischio, per numero e localizzazione prossima al bersaglio, limitano la dose al CTV che, senza l'adozione di queste strategie, difficilmente può essere irradiato a dosi terapeutiche.

D'altro campo, ridurre il Margine di setup significa mettere a rischio l'efficacia terapeutica, perché riduce la certezza che il CTV sia sempre contenuto nella superficie di isodose terapeutica.

Quindi, a fianco delle strategie di quantificazione e riduzione del margine di setup, devono essere introdotte strategie di controllo e correzione del setup, realizzate attraverso l'introduzione di protocolli di controllo e correzione del setup, *on line* oppure *off line*, allo scopo di garantire l'efficacia terapeutica.

4.3. Aspetti tecnici

Il processo di pianificazione di un trattamento radioterapico passa attraverso diverse fasi critiche quali: il posizionamento del paziente e la sua immobilizzazione, l'acquisizione e il trasferimento d'immagini, la fase di contornamento (definizione del PTV, e degli OAR) (24), lo studio dosimetrico mediante TPS, e la valutazione del piano. Una volta approvato il piano bisogna inoltre procedere al trasferimento dei dati al LINAC (sistema di *record & verify*), eseguire le verifiche post pianificazione tanto al simulatore (esecuzione di radiografie ortogonali, verifica del posizionamento, verifica dell'isocentro ed eventuali schermature) che al LINAC (esecuzione *portal film/portal image*, verifica posizionamento, eventuale verifica posizione del tumore).

Ognuna di queste fasi è egualmente importante e critica e in particolar modo il posizionamento e l'immobilizzazione del paziente poiché un errore in questa fase provocherebbe un errore sistematico su tutto il resto del processo.

Un corretto setup pertanto è importante che garantisca sia una corretta visualizzazione del tumore (estensione anatomica e variazioni in base all'attività fisiologica) sia una facile replica delle condizioni del trattamento (posizionamento del paziente e posizione del volume bersaglio ad esempio mediante svuotamento /riempimento degli organi circostanti).

4.3.1. Setup del paziente

Anche per la radioterapia dello stomaco gli obiettivi principali sono: un'ottimale e omogenea distribuzione di dose al volume bersaglio unita a una adeguata dose di salvaguardia degli organi critici circostanti (cuore, intestino, rene, midollo, ecc.), il tutto associato ad un setup giornaliero facilmente riproducibile.

In fase di simulazione un setup accurato deve garantire una corretta ripetibilità del trattamento compatibile anche con una relativa "comodità" del paziente e deve tener conto di diversi fattori quali l'esigenza di acquisire i dati anatomici necessari per la definizione dei volumi, la possibilità di risparmio di OAR, la riproducibilità del posizionamento alla TC e alle altre apparecchiature (RM, SPECT, PET, ecc.) utilizzate per l'identificazione del GTV/CTV; tale riproducibilità viene garantita impiegando gli stessi accessori di immobilizzazione e gli stessi sistemi di centratura luminosa adottati in fase di acquisizione dati e terapia.

I dati anatomici di base ottenuti in fase di simulazione serviranno poi in fase di pianificazione del trattamento; tali dati sono necessari, infatti, per identificare la lesione e la sua estensione (dato che dipende anche dal contrasto della stessa e dal contrasto fornito dagli organi a rischio vicini) cioè per fornire una topografia anatomica accurata in posizione di trattamento. Una corretta acquisizione di tali dati inoltre sarà utile per facilitare la contornazione precisa del tumore e degli OAR e per fornire informazioni dettagliate di densità per un calcolo di dose accurato e per una corretta valutazione della disomogeneità dei tessuti. Tali dati devono quindi avere una risoluzione spaziale adeguata per quello che riguarda le immagini che definiscono il volume di trattamento; vi deve essere una scelta del FOV largo abbastanza da permettere una raccolta di dati con il paziente in posizione di trattamento e uno spessore delle slices TC adatto tale da fornire un compromesso accettabile tra il dettaglio anatomico accurato e il tempo di calcolo necessario al TPS.

È importante che i dati anatomici non siano affetti da mancanza di parti del "contorno del paziente", né da effetti da indurimento del fascio (causati da sistemi d'immobilizzazione, mezzo di contrasto, protesi).

In casi particolari si può prevedere di eseguire scansioni con tempi lenti per visualizzare la variazione dei rapporti del tumore con gli OAR circostanti dovuta ai movimenti fisiologici (es. respirazione o battito cardiaco).

4.3.2. Acquisizione dati 2D

L'acquisizione dei dati per una pianificazione 2D del trattamento radioterapico del tumore gastrico passa per le seguenti fasi: scelta e preparazione dei sistemi di contenzione, posizionamento del paziente, esecuzione radiogramma "in bianco", somministrazione del mezzo di contrasto (m.d.c.), esecuzione dei radiogrammi con m.d.c., *skin reference*.

La scelta dei sistemi di contenzione per il posizionamento del paziente è effettuata dal tecnico sanitario di radiologia medica in accordo con il radioterapista e deve tenere in considerazione le condizioni fisiche del paziente; generalmente il paziente viene sistemato in posizione supina, con un supporto per le braccia che vanno portate oltre la testa. Il paziente deve essere a digiuno dal giorno precedente.

Si eseguono due radiogrammi in Antero Posteriore (AP) e in Latero Laterale (LL) atti a valutare l'anatomia del paziente, a verificare l'eventuale presenza di clips/anastomosi e a escludere la presenza di corpi estranei.

Si somministra quindi al paziente il mezzo di contrasto (circa un cucchiaio di m.d.c. sciolto in mezzo bicchiere d'acqua) e si rieseguono i due radiogrammi in AP e LL.

Alla fine si tatuano gli *skin reference* sul paziente, 4 in senso AP (2 per la direzione cranio caudale e 2 per i margini campo inferiore o superiore) e 2 lateralmente.

4.3.3. Acquisizione dati 3D

L'acquisizione dei dati per una pianificazione 3D del trattamento radioterapico del tumore gastrico prevede: scelta e preparazione dei sistemi di contenzione, posizionamento del paziente, esecuzione radiogramma "in bianco", *skin reference*, esecuzione TC senza m.d.c., somministrazione del m.d.c., esecuzione della TC con m.d.c.

Per quello che riguarda a scelta dei sistemi di contenzione, il posizionamento del paziente e l'esecuzione dei radiogrammi in bianco si rimanda a quanto già riportato per l'acquisizione dati 2D.

Una volta tatuati gli *skin reference* sul paziente lo si posiziona per acquisire la TC senza m.d.c. Questa prima serie di immagini è quella su cui poi si effettuerà lo studio dosimetrico. Accorgimenti tecnici importanti sono comprendere nel volume di scansione un volume anatomico da D8 a L3 (o comunque basato sul radiogramma in bianco precedentemente effettuato); l'impiego di un FOV *body*, di una matrice quadrata e ricostruzioni ogni 1 cm o 0,5 cm. Come detto prima si può eventualmente prevedere l'esecuzione della TC con tempi lunghi.

Si procede quindi alla somministrazione del m.d.c. (20 cc di Gastrografin® in 600/700 cc d'acqua) e si ripete lo stesso set di scansioni appena eseguito. La serie di scansioni così ottenute sarà utile al medico in fase di contornazione per distinguere meglio gli OAR e il volume bersaglio.

4.3.4. Dati di letteratura

Pochi sono i dati per quello che riguarda la fase di simulazione del trattamento del tumore gastrico in letteratura. In particolare solo due articoli affrontano a fondo il posizionamento e setup del paziente.

La prima esperienza è quella del *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*, New York (2005) (30).

In fase di simulazione procedono con i seguenti accorgimenti: viene chiesto ai pazienti di evitare pasti pesanti nelle tre ore precedenti la simulazione (possibilmente di mantenere proprio il digiuno). Subito prima della simulazione si fanno bere circa 170,5 mL di m.d.c. per opacizzare le anse intestinali. Il paziente viene immobilizzato in posizione supina, con le braccia portate sopra la testa mediante un sistema di contenzione personalizzato. Si effettua la TC di simulazione da D7 fino a L4 ponendo attenzione ad includere la base del cuore ed entrambi i reni. Le immagini vengono quindi ricostruite con un intervallo di 3 mm. Solo a questo punto, determinata la massima estensione del volume di trattamento in entrambe le direzioni, si sceglie l'isocentro e si tatua il paziente. Per valutare le incertezze geometriche introdotte da riempimento dello stomaco o dalla respirazione si trasferisce quindi il paziente al simulatore tradizionale per un esame fluoroscopico dopo somministrazione di ulteriore liquido di contrasto. Si acquisiscono quindi immagini radiografiche in AP e LL in condizioni di massimo espirio e inspirio.

Il CTV viene quindi definito come l'intero stomaco (GTV) più i linfonodi perigastrici sospetti, volumi definiti sulla base dei dati ottenuti mediante la TC e la fluoroscopia. Il PTV sarà pari al CTV più circa 2 cm di margine in tutte le direzioni. Vi può essere un eventuale allargamento dei margini in base alla fluoroscopia se il movimento dello stomaco in fase respiratoria supera i 2 cm in senso craniale e caudale. Risulta indispensabile, al fine di migliorare l'accuratezza del posizionamento del target, chiedere al paziente di non mangiare le 3 ore precedenti il trattamento, in maniera tale da riprodurre il più fedelmente possibile le condizioni di simulazione.

Una esperienza simile viene documentata anche dalla *VU University Medical Center* di Amsterdam (31).

In questo Centro la procedura di simulazione prevede il posizionamento del paziente supino, con le braccia portate sopra la testa, e l'impiego di sistemi di contenzione; al paziente non viene somministrato alcun mezzo di contrasto nè per via orale nè intravena. Il paziente viene sottoposto ad acquisizione dati mediante una TC GE 16 slices, e con l'impiego del sistema RPM; al soggetto viene chiesto di mantenere una respirazione rilassata ma non gli viene imposto alcun insegnamento. Il controllo del posizionamento viene effettuato tramite dei *marker* riflettenti, posti sul torace del paziente, che vengono illuminati da diodi ad emissione di infrarossi che circondano una telecamera posta ai piedi della TC. Il movimento verticale dei *marker* viene "catturato" dalla telecamera e un software dedicato calcola l'ampiezza della fase respiratoria in base al segnale elaborato. Il sistema RPM e la TC "comunicano" durante l'esame in maniera tale che il segnale relativo alla respirazione sia sincronizzato con l'emissione raggi. Quando il sistema RPM indica un atto respiratorio regolare, si esegue una scansione in modalità cinematica con durata pari ad un ciclo completo di respirazione del paziente. Le scansioni si effettuano con uno spessore slices di 0,25 cm; le ricostruzioni si effettuano ogni 2 cm 20,0 mm di intervallo e i *frame* sono presi ogni decimo del ciclo medio respiratorio. Mediante tale sistema si ottengono con un'unica procedura informazioni spazio-temporali riguardanti tumore e organi a rischio.

Dall'analisi dei dati si ottengono variazioni di posizionamento per quello che riguarda i reni da 0,25 sino a 3 cm. Si effettua inoltre una simulazione virtuale impiegando le DRR per creare i campi AP. In un primo momento il PTV e i volumi renali non vengono visualizzati. I limiti impiegati sono: superiormente D8-D9; inferiormente L3-L4; limite destro 4 cm lateralmente rispetto al corpo vertebrale; limite sinistro tale da includere ¾ dell'emidiaframma sinistro.

Si visualizzano poi il PTV ed entrambi i reni e si verifica che tali strutture siano comprese in maniera adeguata nei limiti del campo. Le conclusioni dell'articolo, tratte dall'analisi basata sui dati ottenuti dalla 4D-CT e dal confronto con le DRR, indicano che l'impiego di margini

personalizzati è necessario, in quanto l'uso dei soli reperi anatomici rischia di portare ad un sottodosaggio del volume bersaglio e ad un incremento dell'irradiazione del tessuto sano circostante.

Analoga è l'esperienza riportata dal *Princess Margaret* di Toronto (32).

Anche in quest'istituto il paziente viene posizionato supino ed è immobilizzato mediante; si esegue quindi una fluoroscopia in posizione di trattamento dopo aver somministrato 30 cc di contrasto per via orale. Le informazioni così ottenute saranno impiegate per valutare l'ampiezza dei movimenti respiratori e per determinare i margini dei campi. I limiti del campo AP sono fissati superiormente sull'interspazio D8-D9 o D9-D10 e inferiormente a livello dell'interspazio L3-L4. Il margine destro di tale campo è fissato 3 o 4 cm lateralmente rispetto al corpo vertebrale e quello sinistro è determinato in maniera tale da comprendere i 2/3 o i ¾ dell'emidiaframma sinistro. Per quello che riguarda i margini del campo latero-laterale i limiti superiore e inferiore coincidono con quelli impostati in antero-posteriore; il margine dorsale (posteriore) è fissato in maniera tale da comprendere ½ o 2/3 del corpo vertebrale risparmiando comunque il midollo e quello ventrale (anteriore) coincide con il limite anteriore della parete addominale stessa.

Nella stessa giornata il paziente viene anche sottoposto alla TC necessaria per la fase di pianificazione. Il paziente viene tenuto digiuno nelle 5 ore precedenti la fluoroscopia/TC o la seduta giornaliera di trattamento. Un'ora prima dell'esame/seduta gli viene somministrato un pasto standard consistente in 2 fette di pane e 250 cc di liquido non frizzante.

Anche in questo articolo si riporta la necessita di un'accurata immobilizzazione del paziente e si sottolinea l'importanza di un approfondito studio dei movimenti d'organo. Rilevante anche lo studio degli effetti di "deformazione" del target causati dal riempimento/svuotamento degli organi.

4.3.5. Nuove frontiere

Considerate la complessità e la variabilità del bersaglio e la presenza di numerosi OAR a ridosso, le nuove tecniche di trattamento e lo sviluppo di sistemi di contenzione possono rivelarsi sicuramente utili nel trattamento del tumore gastrico. In particolare si prendono in esame le seguenti metodiche: compressione addominale, ABC, IGRT, IORT, tomoterapia.

La compressione della parte superiore dell'addome, impiegata nel trattamento del tumore polmonare, permette di sopprimere i movimenti ampi del diaframma. Risulta quindi utile ai fini della riduzione dei movimenti del tumore durante le fasi della respirazione. Secondo uno studio giapponese effettuato sul tumore polmonare (33) la riduzione nel movimento del tumore passa da una mediana di 1,23 cm durante la respirazione libera sino a una mediana di 0,7 cm usando la compressione addominale. Svantaggio di tale metodica è l'impossibilità di misurare la pressione esercitata sull'addome (di solito tanto quanto il paziente tollera).

La metodica dell'ABC, come da studio di Kini Vijay ***et al.*** (34), prevede, mediante un addestramento al paziente, di erogare la dose interrompendo l'irradiazione a predeterminate fasi del ciclo respiratorio. In tal modo l'irradiazione dovrebbe avvenire unicamente nel momento in cui il volume bersaglio si trova in una posizione nota.

L'IGRT invece permette di monitorare il movimento del PTV e degli OAR sia durante la singola seduta radioterapica (***intrafraction motion***) che tra sedute successive (***interfraction motion***). La dose viene erogata in maniera controllata dell'***intrafraction motion***, permettendo di ridurre i margini d'espansione del PTV; tale metodica permette inoltre di correggere automaticamente le variazioni di posizione dovute all'***interfraction motion***.

4.3.6. Conclusioni

Come già detto all'inizio, il posizionamento deve tener conto di diversi fattori quali:

- comodità del paziente;
- riproducibilità del posizionamento alla TC e alle altre apparecchiature (RM, SPECT, PET, ecc.) utilizzate per l'identificazione di GTV/CTV, garantita impiegando gli stessi accessori di immobilizzazione e gli stessi sistemi di centratura luminosa adottati in fase di acquisizione dati e terapia.

Per ottenere ciò è necessario avere nel Centro delle procedure scritte, chiare e condivise da tutte le figure professionali.

Dal confronto con i colleghi partecipanti alle due edizioni del corso le conclusioni emerse sono le seguenti:

- *Sistemi di posizionamento*
  Non è accettabile l'uso di nessun sistema di contenzione. Nei due Centri in cui si effettua la radioterapia a paziente con tumore gastrico, il soggetto è posizionato in decubito supino, con l'ausilio di un poggiatesta, flessore ginocchia, piedi in extrarotazione con apposito supporto. Un Centro riferisce l'impiego di un piano inclinato a 10° costruito in reparto. Si ritiene che sia meglio valutare con attenzione l'impiego di eventuali sistemi d'immobilizzazione personalizzati, ordinariamente da non impiegare per questa tipologia di trattamento.
- *Skin reference*
  Si ritiene non accettabile l'impiego di un solo tatuaggio (il centro campo). Tutti i partecipanti utilizzano: quattro tatuaggi (centro campo + allineamento e laterali). Ideale sarebbe l'impiego di almeno due tatuaggi di allineamento in LL e di due in AP.
  Inoltre, è consigliabile: scrivere tutti i dati di posizionamento nella cartella personale, corredata di foto sia della mappa dei tatuaggi, sia del setup; e stampare i film portali, le DRR e le immagini radiologiche (procedura attuata già in due Centri). Sono necessarie la presenza e l'approvazione del medico radioterapista in prima seduta. È fondamentale l'informazione del paziente nei riguardi di tutte le fasi del trattamento radioterapico in modo da ridurre l'ansia, aumentare il rilassamento muscolare e ottenere la massima collaborazione da parte dello stesso.
- *Acquisizione di fette TC*
  Passo 0,5 cm e spessore 0,5 cm; un impiego di fette da 0,3 cm ogni 0,3 cm, ottimale per la produzione delle DRR, comporta l'aumento del tempo di contornazione e calcolo; quindi da valutare questa metodica con i fisici in base alle disponibilità software dei singoli dipartimenti.
- *Gestione dell'organ motion intrafraction*
  Si ritengono auspicabili sistemi di gate respiratorio.
- *Gestione dell'organ motion interfraction*
  Necessario istruire il paziente sul riempimento e svuotamento dello stomaco (necessario sia in fase di acquisizione dati che in trattamento).
- *Controlli*
  Basilari sono quelli di setup utilizzando EPID e attenendosi a protocolli scritti *on line* e *off line* con livelli di azione e responsabilità. La frequenza va determinata in base alle esperienze delle singole unità operative.

4.4. Bibliografia

1. Parkin D, Pisani P, Ferley J. Global cancer statistics. *Ca Cancer J Clin* 1999;49(1):33-64.
2. Hundahal SA, Phillips JL, Menk HR. The National Cancer Data Base Report on poor survival of US gastric carcinoma treated with gastrectomy. *Cancer* 2000;88:921-32.
3. Wanebo H, Kennedy BJ, Chimel J Steele G Jr, Winchester D, Osteen R. Cancer of the stomach. A patient care study by the American College of Surgeons. *Ann Surg* 1993;218(5):583-92.
4. Landry J, Tepper JE, Wood WC, Moulton EO, Koerner F, Sullinger J. Patterns of failure following curative resection of gastric carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19:1357-62.
5. Gunderson LL, Sosin H. Adenocarcinoma of the stomach: areas of failure in a reoperative series (second or symptomatic second look). Clinicopathologic correlation and implication for adjuvant therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982;8:1-11.
6. Wisbeck WM, Becher EM, Russell AH. Adenocarcinoma of the stomach: autopsy observationwith therapeutic implications for the radiation oncologists. *Radiother Oncol* 1986;7(1):13-8.
7. Bonekamp JJ, Hermans J, Sasako M, van de Velde CJ, Welvaart K, Songun I, Meyer S, Plukker JT, Van Elk P, Obertop H, Gouma DJ, van Lanschot JJ, Taat CW, de Graaf PW, von Meyenfeldt MF, Tilanus H; Dutch Gastric Cancer Group. Extended lymph-node dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 1999;340(12):908-14.
8. Cuschieri A, Weeden S, Fielding J, Bancewicz J, Craven J, Joypaul V, Sydes M, Fayers P. Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomised surgical trial. Surgical Co-operative Group. *Br J Cancer* 1999;79(9-10):1522-30.
9. Yoo CH, Noh SH, Shin DW, Choi SH, Min JS. Recurrence following curative resection for gastric carcinoma. *Br J Surg* 2000;87(2):236-42.
10. D'Angelica M, Gonen M, Brennan MF, Turnbull AD, Bains M, Karpeh MS. Patterns of Initial Recurrence in Completely Resected Gastric Adenocarcinoma. *Ann Surg* 2004;240(5):808-16.
11. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, Haller DG, Ajani JA, Gunderson LL, Jessup JM, Martenson JA. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N EngJ Med* 2001;345(10):725-30.
12. Castaldo ET. Adjuvant radiation therapy improves survival for surgically resected gastric adenocarcinoma: A population based study. ASCO GI Symposium 2007, Abstract 4.
13. Fiorica F, Cartei F, Enea M, Licata A, Cabibbo G, Carau B, Liboni A, Ursino S, Cammà C. The impact of radiotherapy on survival inresectable gastric carcinoma: a metanalysis of literature data. *Cancer Treat Rev* 2007:33(8):729-40.
14. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of cancer. *Ann Oncol* 2005;16(Supplement):i22-i23.
15. Smalley SR, Gunderson LL, Tepper JE, Martenson JA Jr, Minsky B, Willett C, Rich T. Gastric surgical adjuvant radiotherapy consensus report: rationale and treatment implementation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52(2):283- 93.
16. De Paoli A, Boz G, Innocente R, Trovò MG÷. The role of radiation therapy in gastric tumors: technical aspects. In: *Atti XII Congresso Nazionale AIRO*; 2002. p. 28-31.
17. Cellini F, Valentini V, Pacelli F, D'Ugo D, Mantini G, Balducci M, Gambacorta MA, Nori S. Preoperative radiotherapy in gastric cancer: CTV definition for conformal therapy accordino to tumor location. *Rays* 2003;28(3):317-29.

18. Ringash J, Khaksar SJ, Oza A, Couture J, Japp B, Moore M, Siu LL, Hedley D, Swallow C, Wong S, Cummings B, Kim J, Wong R, Brierley J. Post-operative radiochemotherapy for gastric cancer: Adoption and adaptation. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2005;17(2):91-5.

19. Kassam Z, Lockwood G, O'Brien C, Brierley J, Swallow C, Oza A, Siu L, Knox JJ, Wong R, Cummings B, Kim J, Moore M, Ringash J. Conformal radiotherapy in the adjuvant treatment of gastric cance: Review of 82 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:713-9.

20. Maruyama K, Gunven P, Okabayashi K, Sasako M, Kinoshita T. Lymph nodes metastases of gastric cancer. General pattern in 1931 patients. *Ann Surg* 1989;210:596-02.

21. Tepper JE, Gunderson LL. Radiation treatment parameters in the adjuvant postoperative therapy of gastric cancer. *Semin Radiat Oncol* 2002;12(2):187-95.

22. Martinez-Monge R, Fernandes PS. Cross-sectional nodal atlas: a tool for the definition of Clinical Target Volumes in three dimensional radiation therapy planning. *Radiology* 1999:211:815-28.

23. Ausili-Cefaro G, Genovesi D, Perez CA, Vinciguerra A. *A guide for delineation of lymph nodal clinical target volume in radiation therapy*. Milano: Springer-Verlag; 2008.

24. 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).

25. International Commission on Radiation Units and Measurements. *Prescribing, recording and reporting photon beam therapy.* Bethesda, MD: ICRU; 1999. (Report 50).

26. 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 Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47(4):1121-35.

27. Stroom J, Heijmen BJM. Geometrical uncertainties, radiotherapy planning margins, and the ICRU-62 Report. *Radiother Oncol* 2002;64:75-83.

28. Clinical use of electronic portal imaging: report of AAPM Radiation Therapy Committee Task Group 58. *Med Phys* 2001;28(5):712-73.

29. Balter J. Target definition (margin selection) for radiotherapy for IMRT. Presentazione all'interno del 2003 AAPM Summer School, Colorado College. Disponibile all'indirizzo: www.aapm.org/meetings/03SS/ Presentations/Balter.pdf; ultima consultazione 18/6/2010.

30. Cesar Della Biancia, Margie Hunt, Eli Furhang, Elisa Wu, Joachim Yahalom. Radiation treatment planning techniques for lymphoma of the stomach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62(3):745-51.

31. Van Der Geld Ylanga G, Senan Suresh, Van Sornsen de Koste John R, Verbakel Wilko F.AR, Slotman Ben J, Lagerwaard Frank J. A four-dimensional CT-based evaluation of techniques for gastric irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69(3):903-9.

32. Zahra Kassam, Lockwood G, O'brien C, Brierley J, Swallow C, Oza A, Siu L, Knox JJ, Wong R, Cummings B, Kim J, Moore M, Ringash J. Conformal radiotherapy in the adjuvant treatment of gastric cancer: review of 82 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65(3):713-9.

33. Negoro Yoshiharu, Nagata Yasushi, Aoki Tetsuya, Mizowaki Takashi, Araki Norio, Takayama Kenji, Kokubo Masaki, Yano Shinsuke, Koga Sachiko, Sasai Keisuke, Shibamoto Yuta, Hiraoka Masahiro. The effectiveness of an immobilization device in conformal radiotherapy for lung tumor: reduction of respiratory tumor movement and evaluation of the daily setup accuracy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*.2001;50(4):889-98.

34. Kini Vijay R, Sharpe Michael B, Jaffray David A, Robertson John M, Wong John W. Potential for dose escalation in the radiotherapy of hepatic tumors using active breathing control (ABC): A planning study *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42(1 supplement 1): 141.

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 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 centimetrici 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 rettali (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.

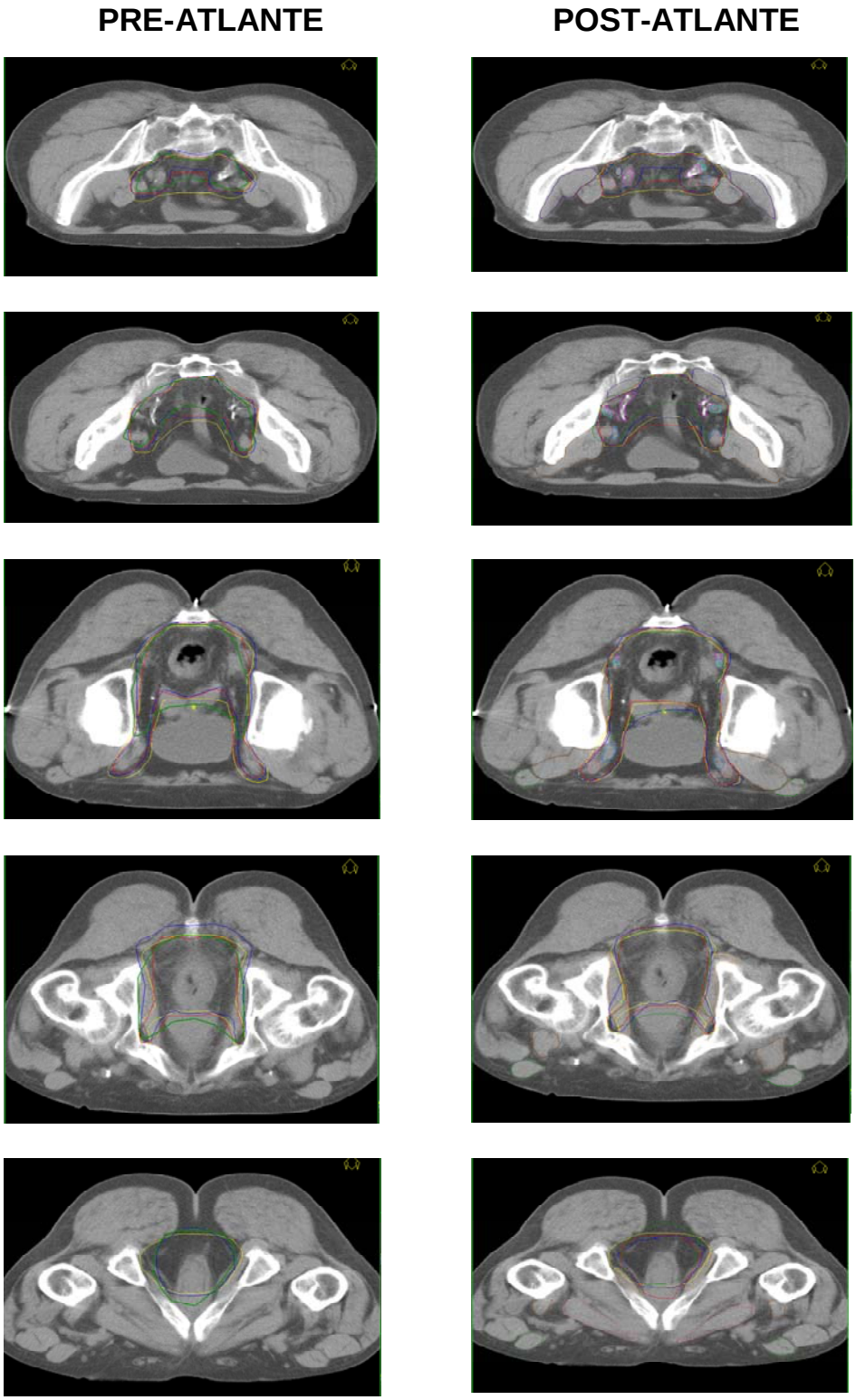


Figura 1. Corso Chieti 2007: risultati iconografici del *dummy run* che documentano la variabilità interosservatore senza e con il riferimento di un atlante-guida

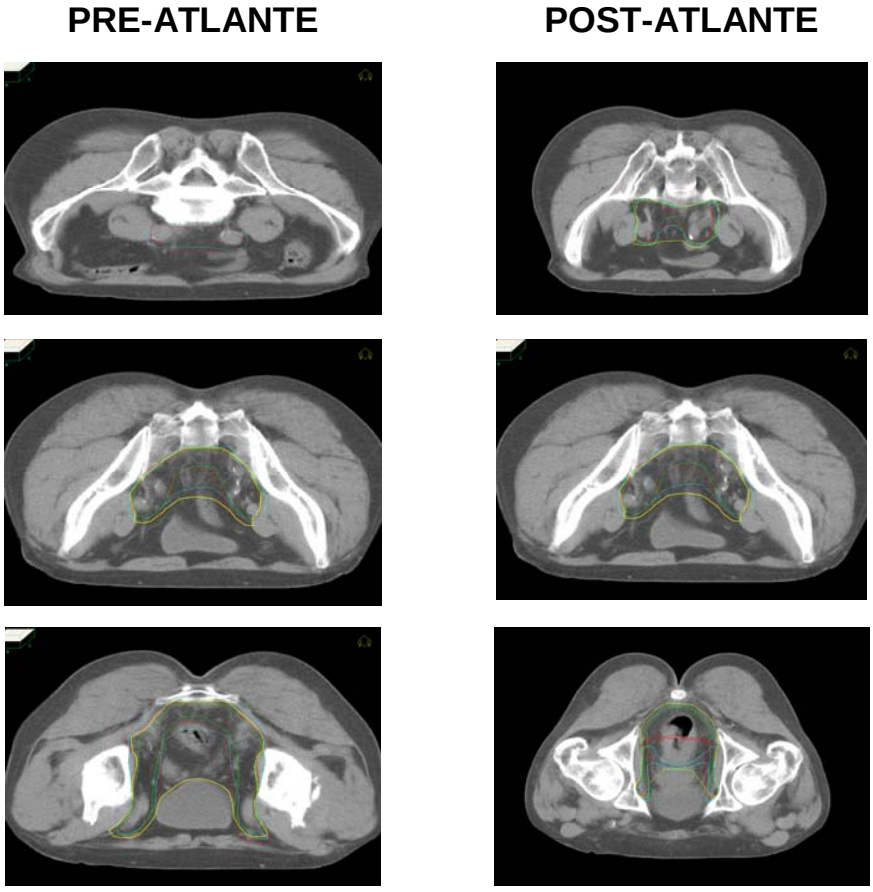


Figura 2. Corso Cagliari 2008: risultati iconografici del *dummy run* che documentano la variabilità interosservatore senza e con il riferimento di un atlante-guida

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

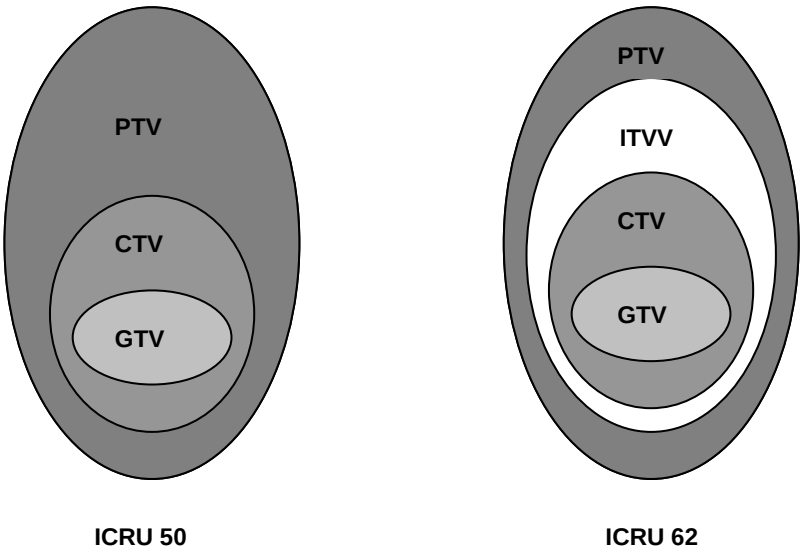


Figura 3. Definizione dei volumi ICRU 50 e ICRU 62

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 portali. Attraverso l'acquisizione delle immagini portali 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 inaccuratezze dei sistemi di controllo (telemetro, allineamento laser, ecc.), le inaccuratezze 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.

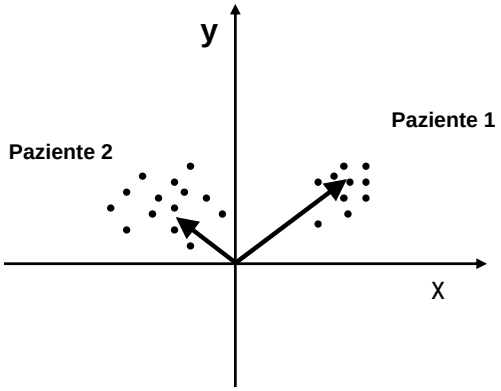


Figura 4. Determinazione dell'errore sistematico (freccia) e random (puntini) per 2 pazienti

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:

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

dove $\bar{x}$ e $\sigma_x$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 otterremmo 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).

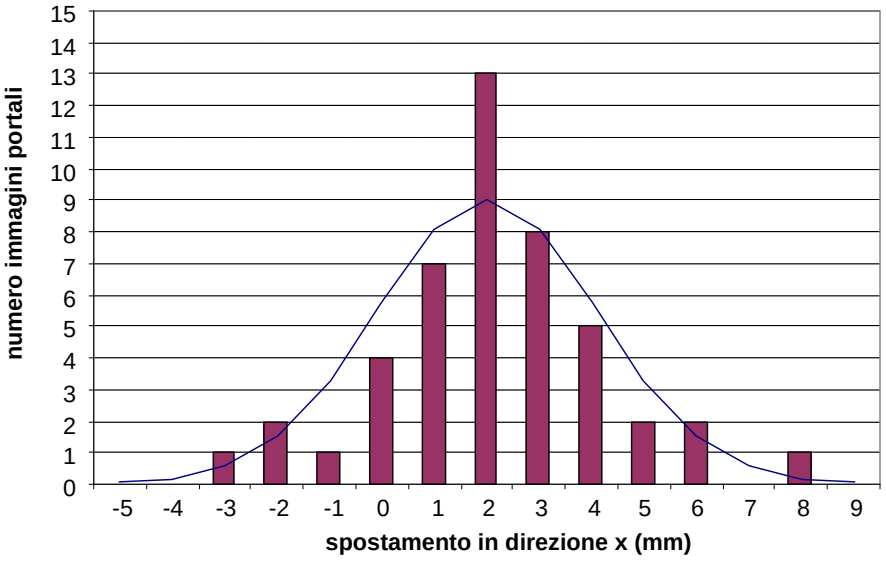


Figura 5. Frequenze associate all'errore totale (nella direzione x) nelle singole sedute

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 da solo 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 poliuretaniche, 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 millimetrate 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-anatomo-radiologica 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 portali, 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, anatomo-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 educazionale (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 ciacuna 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-Impiombato 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, Hoyhenberger 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, Miccichè 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, Borras 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, Zhon 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 improbe out come 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. Postreatment 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, Metzelthin 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 adeguate 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, Reznek 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, Gundersonn 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. 33Roels 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, Mijnhaer 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 ucertainties, 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 usin 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.

La riproduzione parziale o totale dei Rapporti *e* Congressi ISTISAN
deve essere preventivamente autorizzata.
Le richieste possono essere inviate a: pubblicazioni@iss.it.

Stampato da Tipografia Facciotti srl
Vicolo Pian Due Torri 74, 00146 Roma

Roma, aprile-giugno 2010 (n. 2) 8° Suppl.