

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 totale 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 (*Surveillance 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, M₀, 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 linfoadenectomie <D1) e *compliance* al trattamento (64%), può rendere raccomandabile il trattamento chemioradioterapico 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 postoperatoria 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 classificazione 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 linfoadenectomia 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 anatomico-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

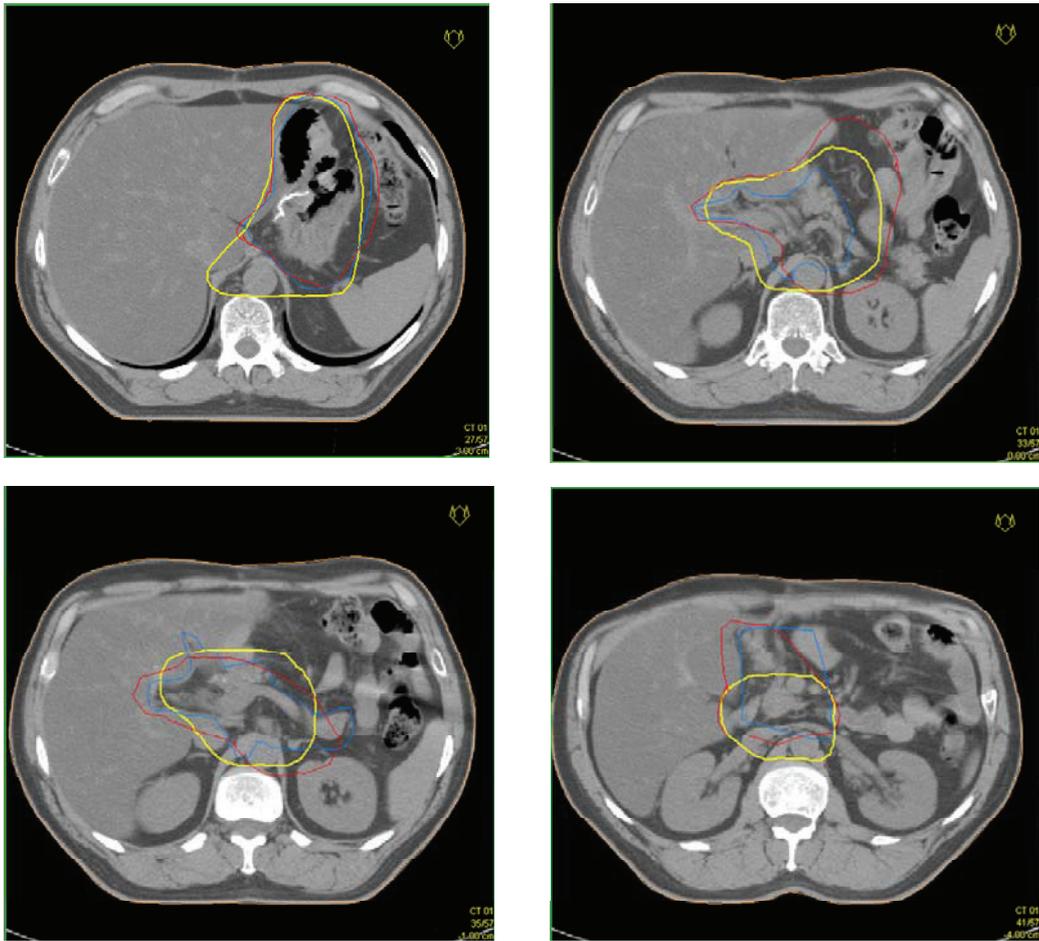
^b Risultati del corso di Cagliari, 2008

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.

TC



DRR

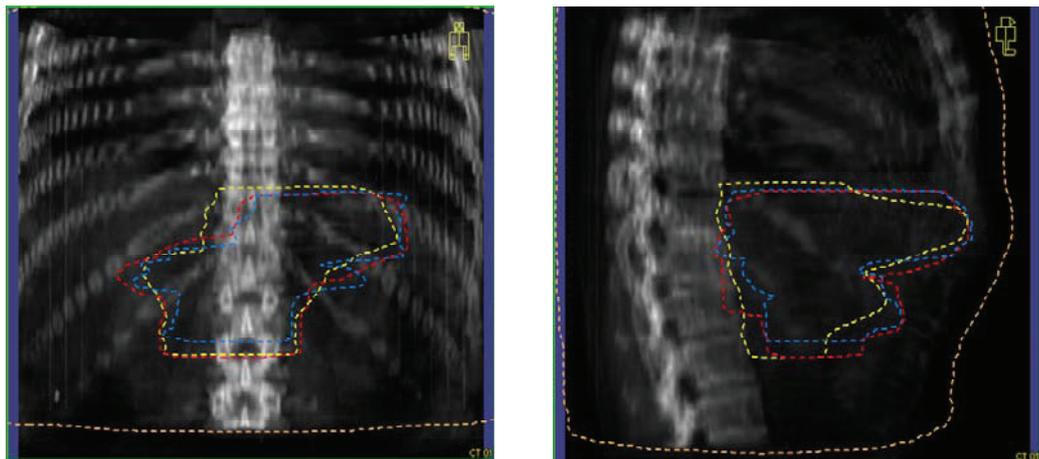


Figura 1. Corso di Chieti 2007: immagini TC e DRR del *dummy run* con la variabilità inter-operatore e riferimento nella contornazione delle aree linfonodali

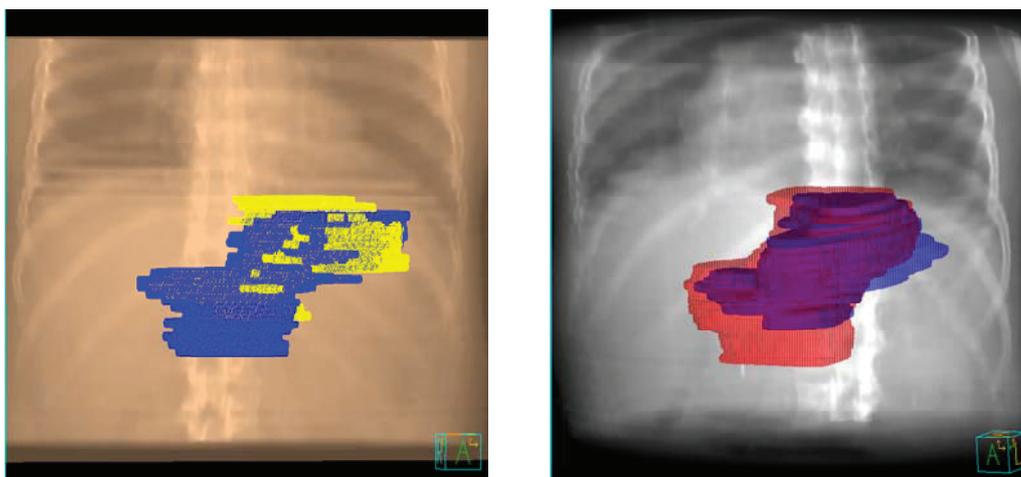


Figura 2. Corso di Cagliari 2008: rappresentazione 3D del *dummy run* con la variabilità inter-operatore nella contornazione delle aree linfonodali

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 portal 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 linfoadenectomia 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.

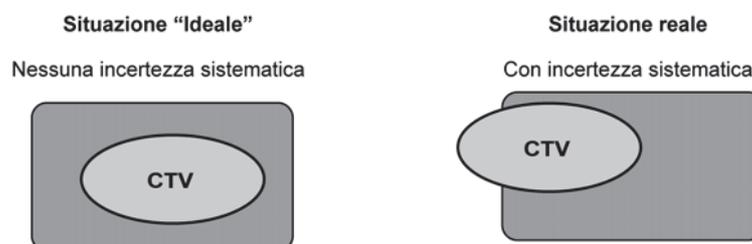


Figura 4. Effetto di spostamento delle curve di isodose, dovuto all'incertezza di tipo sistematico

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.

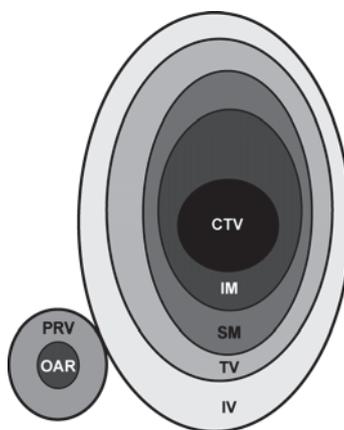


Figura 5. PRV non compreso in IV

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.

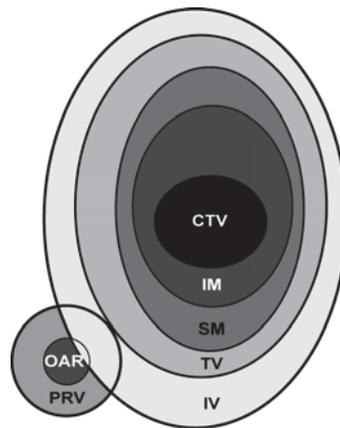


Figura 6. PRV compreso in IV, in una situazione ipoteticamente ad alto rischio: può ricevere dose maggiore di quella tollerata

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

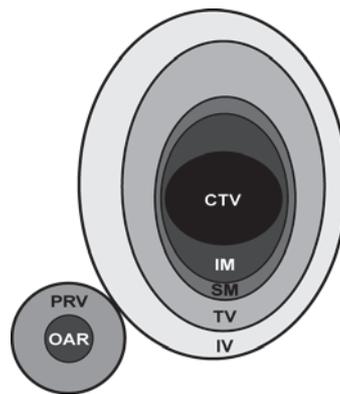


Figura 7. La riduzione del margine di setup (insieme alla riduzione di IM) può permettere di riportare PRV al di fuori di IV, in quanto diminuisce il volume che deve ricevere la dose terapeutica

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 valutare 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:

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

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, dandosi 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 $0,7\sigma$:

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

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, dandosi 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 $1,5\sigma$, 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 $1,5\sigma$, 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 eseguite 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 $1,5 \sigma$.

Quindi, qualora il valore di soglia risultasse confrontabile con $0,7 \sigma$, 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 $1,5 \sigma$, 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 $0,7 \sigma$, 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 portal 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 cucchiaino 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 Gastrogafin® 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 tuta 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 né per via orale né 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 $\frac{3}{4}$ 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 $\frac{2}{3}$ o i $\frac{3}{4}$ 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 $\frac{1}{2}$ o $\frac{2}{3}$ 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 necessità 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 observation with 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 Engl J 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 in resectable gastric carcinoma: a meta-analysis 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 according 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 cancer: 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. *Radiation 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 Bianca, 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 Ylana G, Senan Suresh, Van Sornsen de Koste John R, Verbakel Wilko F.A.R, 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.