

4. ASSICURAZIONE DI QUALITÀ IN RADIOTERAPIA: LA PIANIFICAZIONE DEL TRATTAMENTO 3D NEI TUMORI POLMONARI NON MICROCITOMA (NSCLC)

Giampiero Ausili Cèfaro (a), Fabrizio Banci Buonamici (b), Domenico Genovesi (a), Maria Gabriella Brualdi (c)

(a) *Unità Operativa di Radioterapia Oncologica Ospedale Clinicizzato Chieti; Università "G. D'Annunzio" Chieti*

(b) *Struttura Organizzativa Dipartimentale di Fisica Medica Azienda Universitaria Careggi Firenze*

(c) *Azienda Ospedaliera "Le Molinette" Torino*

Introduzione

Nel corso degli ultimi anni lo sviluppo delle moderne tecniche di *imaging* radiologico e di *planning* radioterapico ha determinato un significativo miglioramento nella radioterapia conformazionale dei tumori polmonari (1-4).

Miglioramenti in termini di sopravvivenza erano stati osservati già in alcune esperienze con frazionamento accelerato (5) e con schemi di combinazione radio-chemioterapica (6-9) registrando tuttavia in alcuni studi un incremento della tossicità (5, 9) correlabile a procedure di pianificazione e somministrazione del trattamento radiante ancora non ottimali nel periodo compreso tra gli anni '80 e la metà degli anni '90.

L'avvento della moderna radioterapia conformazionale tridimensionale (3D) permette di ottimizzare la definizione dei volumi bersaglio di interesse clinico (GTV e CTVs) e di limitare le dosi agli organi a rischio di tossicità (OARs) avendo pertanto quelle potenzialità per attuare programmi di intensificazione di dose e di schedule di combinazione radio-chemioterapica così utili ai fini terapeutici in una patologia neoplastica a prognosi sfavorevole come è quella polmonare NSCLC.

Contrariamente ad altri tumori (prostata, ORL, addome superiore), è stata tuttavia registrata una diffusione molto lenta della pianificazione del trattamento 3D nelle neoplasie polmonari.

Uno studio osservazionale internazionale pubblicato nel 1994 ha difatti riportato che solamente il 13% dei Centri di radioterapia utilizzavano una pianificazione 3D per il trattamento curativo dei tumori polmonari (10), mentre un analogo *audit* eseguito in Inghilterra nel 1998 ha evidenziato che il *target volume* nelle neoplasie polmonari era contornato su tutte le scansioni assiali TC solo nel 44% dei Centri di radioterapia (11). Nello stesso anno un questionario internazionale condotto da Mirimanoff *et al* ha rivelato che solo il 39% di 92 radioterapisti oncologi interrogati utilizzava una radioterapia conformazionale 3D per i tumori polmonari nella pratica clinica quotidiana (12).

Le cause di questo andamento controcorrente della pianificazione 3D nelle neoplasie polmonari non sono del tutto chiare, ma possono includere fattori quali mancata o non sufficiente disponibilità di specifiche apparecchiature, mancanza di familiarità con le apparecchiature di nuova tecnologia o con i *constraints* delle singole procedure e, non ultimo, il nichilismo nei confronti del cancro polmonare.

In questo documento elaborato al termine del corso-dibattito relativo al Tumore Polmonare vengono riportati i risultati scaturiti all'interno del gruppo di lavoro in termini di consenso sugli

aspetti clinico-metodologici e consigli da adottare nella pratica di una pianificazione radioterapica 3D in questa patologia.

Il gruppo ha lavorato, nella prima sessione del corso, sulle attuali evidenze in termini di indicazioni cliniche alla radioterapia conformazionale 3D (3DCRT) e delle procedure della pianificazione 3D dagli aspetti tecnici del set-up e definizione dei volumi di interesse clinico agli aspetti fisici.

La seconda sessione è stata dedicata al caso clinico con la presentazione dello stesso fornito di relativa documentazione e con la presentazione di una scheda appropriata alla patologia e quindi al caso clinico: nella scheda sono state riportate tutte le fasi del *treatment planning* 3D dalle procedure di set-up alla *delivery* del trattamento in modo da stimolare punto per punto il più ampio interconfronto possibile tra i medici radioterapisti, fisici e tecnici del gruppo di lavoro con l'obiettivo finale di indicare la procedura più appropriata alla luce sia delle proprie esperienze maturate sia delle evidenze della letteratura.

Infine, in una riunione assembleare, un componente del gruppo (*rapporteur*) ha presentato la scheda del caso clinico debitamente compilata in ogni suo punto enfatizzando i punti più controversi e come loro sono stati gestiti e risolti arrivando ad un sostanziale consenso sugli aspetti metodologici e sui consigli e suggerimenti da adottare nella pratica clinica quotidiana.

4.1. Prima sessione: presentazione caso clinico e scheda di patologia

4.1.1. Criteri per le indicazioni cliniche alla 3DCRT nelle neoplasie polmonari non microcitoma

Le neoplasie polmonari non microcitoma (NSCLC) si presentano alla diagnosi prevalentemente in forma localmente avanzata o metastatica (I-II Stadio: 25%; IIIA: 10%; IIIB: 15%; IV: 50%).

La stadiazione di riferimento è rappresentata dalla 6^a edizione del TNM (2002) (Tabella 1).

Nel I, II e III stadio operabile il trattamento di elezione è rappresentato dalla chirurgia riservando l'indicazione al trattamento radiante con modalità esclusiva in caso di inoperabilità per comorbidità e con *timing* adiuvante alla chirurgia in caso di residuo micro o macroscopico (13).

Il problema più rilevante è tuttavia rappresentato dalle forme localmente avanzate e le possibili opzioni terapeutiche in tal senso possono essere le seguenti (13):

- *Stadio IIIA bulky non resecabile oppure oncologicamente inoperabile*: a) chemioterapia neoadiuvante +/- radioterapia; b) radio-chemioterapia neoadiuvante;
- *Stadio IIIB*: a) radioterapia esclusiva; b) radio-chemioterapia neoadiuvante; c) chemioterapia associata a radioterapia (sequenziale-concomitante); d) chemioterapia esclusiva;
- *Stadio IV*: a) radioterapia palliativa; b) chemioterapia (schemi con Platino); c) "Trials clinici"; d) laser-terapia; e) brachiterapia; f) terapia di supporto.

La prognosi del non-small cell lung cancer (NSCLC) avanzato e non resecabile è scadente a causa della persistenza di malattia toracica e/o per lo sviluppo di metastasi.

I risultati dopo radioterapia convenzionale sono deludenti ed evidenziano la necessità di aumentare la dose; in modo particolare dosi ≥ 65 Gy possono determinare una possibilità di controllo tumorale pari al 15% ma con un corrispondente, importante incremento della tossicità.

Tabella 1. Stadiazione e giudizio di operabilità

Stadio	TNM 2002	Giudizio di operabilità
IA	T1 N0 M0	Operabilità
IB	T2 N0 M0	
IIA	T1 N1 M0	
IIB	T2 N1 M0 T3 N0 M0	
IIIA	T1 N2 M0 T2 N2 M0 T3 N1-2 M0	Inoperabilità relativa
IIIB	Ogni T N3 M0 T4 Ogni N M0	Inoperabilità assoluta
IV	Ogni T Ogni N M1	

La 3DCRT, conformando le curve di isodose dei fasci di radiazione ai limiti anatomici del tumore nella sua intera configurazione tridimensionale ha le potenzialità di incrementare la dose sul volume tumorale con una netta riduzione della dose sui tessuti sani: ciò si traduce in un incremento dell'indice terapeutico. Difatti, esperienze di *dose-escalation* con frazionamento convenzionale o alterato e di schedule di associazione radiochemioterapica sembrerebbero essere attuabili con la 3DCRT e i risultati preliminari di tali studi incoraggiano pertanto a delinearne e consolidarne l'utilizzo clinico (Tabella 2).

Tabella 2. Trials 3D-CRT per NSCLC

Autore	Stadio	Dose Mediana	SVV 2Y (%)	CL (%)
Rosenman 2002 (14)	III A e B	74Gy	50	NR
Armstrong 1993 (1)	I,II,IIIA e B	70Gy	32	NR
Robertson 1997 (15)	I,II,IIIA e B	74Gy	NR	NR
Sibley 1998 (16)	III A e B	66Gy	37	23
Graham 1995 (2)	I,II,IIIA e B	69Gy	33	NR
Hazuca 1994 (17)	I,II,IIIA e B	67Gy	37	49

La 3D-CRT dovrebbe essere sì considerata una tecnica in grado potenzialmente di somministrare elevate dosi ma, soprattutto e in attesa dei risultati definitivi degli studi di *dose-escalation*, deve essere già considerata una tecnica che, ad oggi, permette una più accurata definizione dei volumi bersaglio di interesse clinico (GTV, CTVs e OARs), una migliore conformazione della dose e un maggior risparmio dei tessuti sani (15).

4.1.2. Le procedure del *treatment planning* in una pianificazione 3D: dal set-up alla definizione dei volumi di interesse clinico

Nelle neoplasie NSCLC localmente avanzate dosi di radioterapia < 60 Gy determinano una scadente probabilità di controllo tumorale (TCP) e, a fronte delle promettenti prospettive evidenziate nei trials 3DCRT citati, alcune successive valutazioni di studi di *dose-escalation* con 3DCRT hanno altresì rilevato come la tossicità tardiva polmonare, esofagea e cardiaca è importante fornendoci anche utili indicazioni su alcuni importanti *constraints* degli OARs come ad esempio la V20 polmonare (18).

Ciascuna procedura del *treatment planning* 3D può pertanto impattare negativamente sui risultati qualora non eseguita correttamente per il rigore estremo che questa pianificazione richiede di per sé in ogni sua fase e per la criticità peculiare dell'organo-polmone in termini di motilità d'organo (*organ motion*).

Per l'utilizzo non routinario della 3DCRT dei NSCLC, come evidenziato dagli studi di sorveglianza effettuati, e per le ricorrenti disomogeneità inter- e intra-Centro riscontrate in letteratura, sono state pubblicate dal gruppo EORTC alcune importanti raccomandazioni di riferimento per il *treatment planning* e la *delivery* del trattamento radioterapico ad alte dosi nel NSCLC (19).

Per quanto riguarda le procedure di set-up, acquisizione dei dati anatomici del paziente e definizione dei volumi (GTV, CTVs e OARs), lo studio del gruppo EORTC e la revisione della letteratura scientifica in merito, raccomandano per le condizioni di set-up l'assunzione di una posizione supina con l'utilizzo di *T-bar devices* che consente sia un posizionamento più riproducibile delle braccia sopra la testa sia una maggiore scelta nella disposizione dei fasci e quindi nella tecnica di trattamento; l'impiego di sistemi di immobilizzazione come gli *Alpha-cradles* non è mandatorio, mentre è consigliabile l'utilizzo dei più recenti sistemi di controllo dell'atto respiratorio (20-22). È raccomandabile eseguire l'acquisizione dei dati anatomici del paziente mediante TC spirale con limiti anatomici cranio-caudali di acquisizione stabiliti, rispettivamente, a livello della cartilagine cricoide (craniale) e seconda vertebra lombare (caudale) al fine di includere completamente entrambi i polmoni per l'ottimizzazione dei loro DVHs; è preferibile localizzare l'isocentro a livello della massa tumorale in sede TC al fine di minimizzare gli errori di set-up, mentre per i Centri di radioterapia che eseguono una simulazione pre e post-TC (rispettivamente, simulazione autonoma o prima simulazione e simulazione di verifica è necessario definire in queste due fasi, rispettivamente, un isocentro provvisorio e un isocentro definitivo, quest'ultimo ottenuto dalla traslazione del primo in base al piano di cura elaborato; sono raccomandabili un *TC slice-thickness* ≤ 5 mm e *TC window settings* di *W 1600; L: -600* (parenchima) e *W 400; L: 20-30* (mediastino); sono consigliabili la formulazione interdisciplinare con i colleghi radiodiagnosti di protocolli di acquisizione TC intra-Centro nonché programmi di fusione di immagini con altre metodiche, in modo particolare la PET mentre l'utilizzo del mezzo di contrasto TC non è mandatorio (3, 23-30).

I documenti della *International Commission on Radiation Units and Measurements* (ICRU) rappresentano i riferimenti di base per la definizione dei Volumi di interesse nella 3DCRT (31, 32): *Gross Tumor Volume* (GTV), *Clinical Target Volumes* (CTVs), *Internal Margin* (IM), *Setup Margin* (SM), *Planning Treatment Volume* (PTV), *Organ at Risk* (OARs), *Planning Organ at Risk Volume* (PRV).

L'identificazione dei volumi di interesse clinico (GTV, CTVs, OARs) rappresenta un punto cruciale della 3DCRT: un'accurata definizione di tali volumi, oltre a presupporre la corretta acquisizione di dati anatomici-TC +/- fusione con RMN, PET, SPECT per le maggiori informazioni morfologiche e funzionali possibili, costituisce la base per la corretta realizzazione tecnica della 3DCRT e per un'efficiente applicazione clinica della metodica: il contornamento di questi volumi rappresenta difatti la fase preliminare della ricostruzione 3D degli stessi la cui fedeltà è funzione delle conoscenze clinico-biologiche (storia naturale e vie di diffusione tumorale) e anatomo-radiologiche (*imaging* morfologico e funzionale) nonché dell'esperienza del medico radioterapista.

Tra gli esami diagnostici utili alla definizione del GTV e CTVs la TC spirale rappresenta ancora la metodica di elezione e quindi raccomandabile mentre la RMN, pur documentando una migliore accuratezza rispetto alla TC (invasioni della parete toracica, coinvolgimenti neurovascolari nei tumori apicali-Pancoast e adenopatie della riflessione aorto-polmonare e degli ili polmonari) non è considerato un esame di prima istanza per la stadiazione di T ed N. La

¹⁸FDG-PET è invece assolutamente consigliata per l'importante vantaggio in termini di diagnosi differenziale tra tumore e atelettasia circostante, ma soprattutto per la maggiore accuratezza rispetto alla TC/RMN (80-90% vs 65%) nella stadiazione delle linfadenopatie mediastiniche (33-38). Inoltre, importanti studi hanno evidenziato come l'integrazione ¹⁸FDG-PET/TC nella pianificazione 3D ha determinato un impatto molto positivo sui piani di cura 3D (3, 39, 40). Non vi è nessuna evidenza clinica a supportare la contornazione del GTV come tale dopo chemioterapia di induzione: pertanto in questi casi è raccomandabile contornare il GTV sulla base dell'*imaging* pre-chemioterapia ed eventualmente riservare il volume-boost al residuo post-chemioterapia.

Per quanto riguarda la definizione del *Clinical Target Volume*, espressione della malattia subclinica/microscopica circostante al tumore bulky (o letto operatorio), pochissime indicazioni sono presenti in letteratura circa la quantificazione dei suoi margini. A tal proposito Giraud e collaboratori hanno effettuato una valutazione anatomico-patologica su pezzi operatori dell'estensione microscopica (ME) al GTV evidenziando come per gli adenocarcinomi il valore medio ME fosse di 2,69 mm mentre per le forme squamose di 1,48 mm e concludendo che il CTV/T necessita di un margine di 8 mm al GTV per gli adenocarcinomi e di 6 mm per le neoplasie squamose (41).

Per la definizione del *Clinical Target Volume* linfonodale è raccomandabile utilizzare la classificazione linfonodale di Mountain e Dresler (42) che hanno provveduto ad unificare la classificazione di Naruke e quella dell'*American Thoracic Society* (ATS) e *Lung Cancer Study Group* (LCSG) con il risultato di descrivere, accanto alle stazioni linfonodali, i loro limiti anatomici; devono essere inoltre considerati patologici i linfonodi che presentano dimensioni ≥ 1 cm (43,44). La dimostrata non evidenza dell'irradiazione elettiva dei linfonodi mediastinici per tutti i pazienti con NSCLC negli Stadi I-III unitamente alla contornazione delle adenopatie cliniche o patologiche e alle percentuali di ricadute linfonodali in base alla sede di T hanno focalizzato l'attenzione sull'irradiazione linfonodale selettiva con volumi di trattamento *involved-fields* (4, 45-48).

In considerazione della fondamentale importanza di un'accurata definizione dei volumi di interesse clinico, sono raccomandabili l'esecuzione di sistematiche review inter-intraistituzionali sulla contornazione da parte dei medici radioterapisti più esperti e l'utilizzo di *software-tools* o esperienze presenti in letteratura (49-53) al fine di ridurre le importanti variazioni nell'esecuzione di tale procedura tra medici radioterapisti di diversi Centri, ma anche e soprattutto tra specialisti dello stesso Centro.

Altrettanto importante è l'appropriata definizione degli OARs al fine di ottenere adeguati DVHs: nel caso dei tumori polmonari è mandatorio contornare entrambi i parenchimi polmonari sani, il volume polmonare unico, midollo spinale, esofago, cuore e, in casi selezionati, fegato.

4.1.3. Aspetti fisici della pianificazione 3D

Le principali problematiche fisiche nella pianificazione 3D sono rappresentate dalla scelta del margine di espansione da CTV a PTV, la scelta dell'energia e della tecnica di trattamento e dai criteri di valutazione del piano di trattamento e della distribuzione di dose agli organi critici.

Il *Planning Target Volume* (PTV), così come è definito dai *reports* ICRU 50 e 62 (31, 32), è un concetto geometrico definito per determinare l'appropriata disposizione dei fasci di radiazione tenendo conto di tutte le possibili variazioni geometriche al fine di assicurare che la dose prescritta sia completamente assorbita dal *Clinical Target Volume* (CTVs). L'espansione da CTV a PTV deve pertanto tener conto sia degli errori nel set-up del paziente (strumentali e operativi) sia dei movimenti degli organi interni coinvolti rispetto a riferimenti

anatomici fissi. Di conseguenza nel report ICRU 62 (32) la definizione di PTV è esplicitamente ridefinita in base a queste due fonti di incertezza: il margine da aggiungere per definire il PTV è costituito dal contributo dovuto alle variazioni del CTV in relazione a punti di riferimento anatomici (Internal Margin, IM) e dal contributo dovuto alle incertezze nel posizionamento del paziente rispetto al fascio (*Set-up Margin*, SM). L'*Internal Margin* tiene conto delle variazioni in dimensioni, forma e posizione del CTV in relazione a punti di riferimento anatomici ed è dovuto principalmente a processi fisiologici difficili o impossibili da controllare; il *Set-up Margin* tiene conto delle incertezze relative fondamentalmente a fattori tecnici, riducibili con set-up e immobilizzazione del paziente più accurati e con una maggiore stabilità meccanica delle apparecchiature (Figura 1).

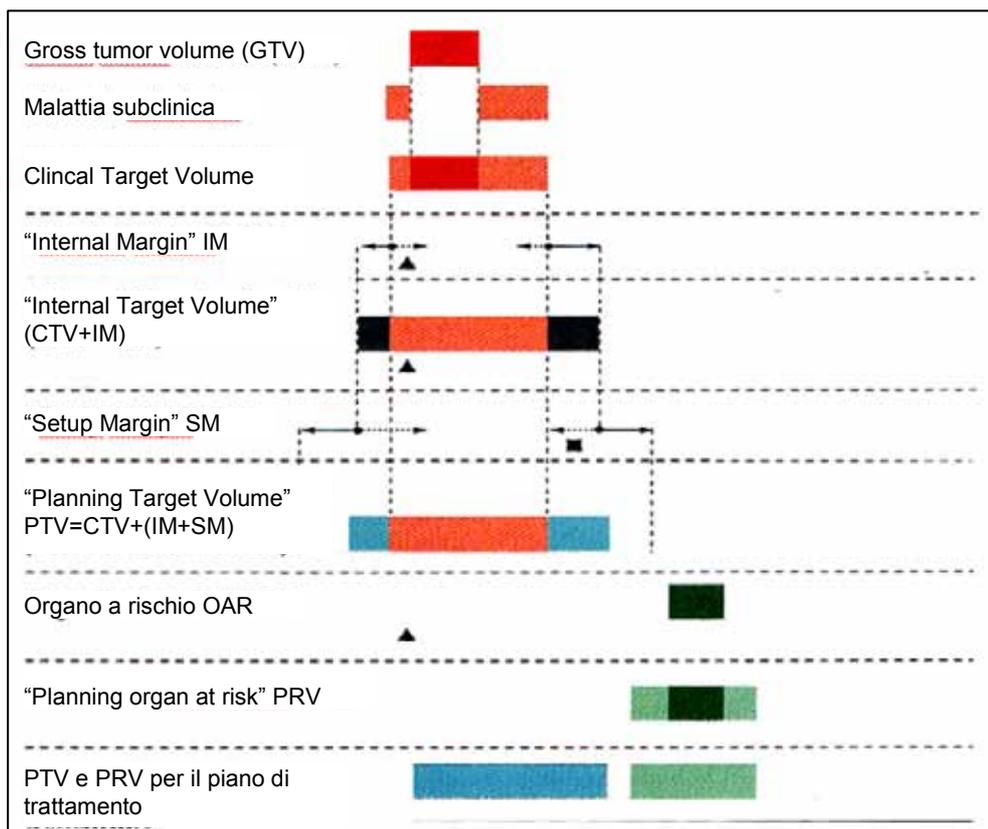


Figura 1. Rappresentazione schematica dei volumi e dei margini secondo i Reports ICRU 50-62

La scelta dei margini, introdotti per compensare sia le incertezze random sia le variazioni sistematiche, richiede la loro quantificazione (tramite le deviazioni standard) per poterle poi combinare con l'approccio della somma quadratica. E ciò vale sia per IM che per SM: i differenti margini devono essere combinati fra di loro; la scelta di come eseguire tale procedura è materia di compromesso fra il rischio di non irradiare adeguatamente tutto il CTV e il rischio di complicazioni agli organi circostanti; il Report ICRU 62 prospetta 3 possibili scenari: a) somma lineare: $PTV = CTV + IM + SM$; b) PTV più piccolo: es: somma quadratica se tutte le deviazioni standard sono note; c) margine globale: la situazione più comune (Figura 2).

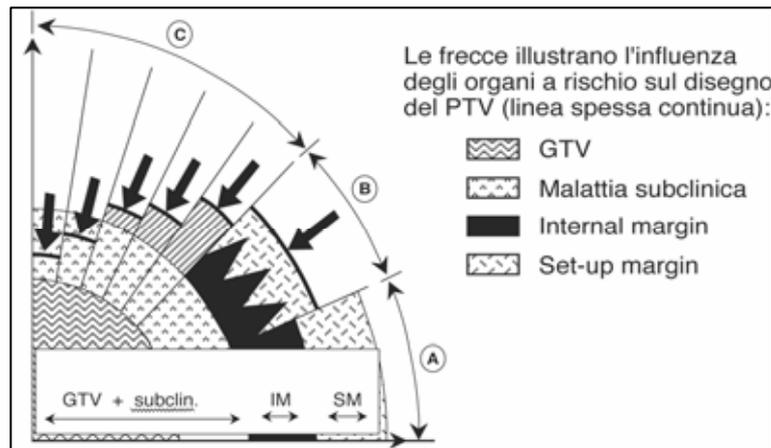


Figura 2. Rappresentazione schematica del rapporto tra i diversi volumi in differenti scenari clinici

Nel caso dei tumori polmonari è raccomandabile determinare il SM attraverso la valutazione degli errori di set-up per mezzo di adeguati protocolli di verifica specifici per la tecnica e i sistemi di immobilizzazione in uso mentre l'IM dipende largamente dalla posizione del CTV e dall'ampiezza dei movimenti respiratori (CTV situati in prossimità del diaframma mostrano spesso spostamenti interfrazione notevoli). Nelle raccomandazioni del gruppo EORTC relativo al *treatment planning* e alla *delivery* del trattamento radioterapico ad alte dosi nel NSCLC (19) sono raccomandati i seguenti margini cumulativi (IM + SM) per l'espansione da GTV e/o CTV a PTV (Figura 2).

- 5 mm per ciascun linfonodo mediastinico facente parte del CTV;
- 10-15 mm per il GTV, 10 mm qualora siano impiegati opportuni protocolli di verifica del set-up e di correzione d'errore. Un margine di 5 mm tra GTV (ove presente) e CTV è raccomandato per tener conto di eventuali microdiffusioni.

Nelle Tabelle 3-5 sono riportati i risultati relativi alla valutazione del movimento d'organo (*organ motion*) intrafrazione, ottenuti mediante valutazioni con fluoroscopia su 20 pazienti di un'importante esperienza citata anche nel *Report ICRU62* (32).

Tabella 3. Movimenti relativi al tumore polmonare nelle tre dimensioni studiati con fluoroscopia in 20 pazienti

Movimento	Medio-laterale	Cranio-caudale	Dorso-ventrale
Massimo movimento	5,0	12,0	5,0
Medio movimento	2,4	3,9	2,4
Deviazione standard	1,4	2,6	1,3

Tabella 4. Valori per le deviazioni massima media e standard nelle tre dimensioni e sul piano trasversale. Valori dal confronto di 533 immagini portali e i corrispondenti 42 film simulatori digitalizzati

Deviazione	Medio-laterale (deviazione x)	Cranio-caudale (deviazione y)	Dorso-ventrale (deviazione z)	Trasversale (deviazione x, z)
Massima	16,4	15,7	8,3	16,4
Media	3,1	3,6	2,9	2,9
Standard	4,0	4,6	3,6	3,8

Tabella 5. Margine totale di espansione necessario a garantire una probabilità di copertura del 90% in ciascuna direzione, ottenuto sommando in quadratura le deviazioni e supponendo una distribuzione gaussiana

Errore	Medio-laterale	Cranio-caudale	Dorso-ventrale
σ movimento	1,4	2,6	1,3
σ set-up	4,0	4,6	3,6
σ combinata	4,2	5,3	3,8
Probabilità nominale 90% (σ combinata \times 1,64)	6,9	8,7	6,3
Probabilità nominale 95% (σ combinata \times 1,96)	8,3	10,3	7,5

Lo stesso lavoro riporta i risultati dello studio nella accuratezza del set-up valutato mediante confronto tra immagini portali con EPID e immagini di prescrizione (RX di simulazione).

Il margine totale di espansione è ottenuto sommando quadraticamente le deviazioni standard relative alle due componenti, associandole ad una probabilità di copertura relativa ad una distribuzione normale in ciascuna direzione. Il gruppo EORTC (19) indica la soluzione del problema del movimento d'organo, piuttosto che nell'aggiunta di un margine ottenuto per via fluoroscopica (assai aleatorio vista la difficoltà di ottenere precise misure della posizione del GTV con tale tecnica), nella definizione di un "GTV mobile" ottenuto con una delle seguenti tecniche:

- mediante scansioni CT veloci ripetute in differenti fasi della respirazione e coregistrate;
- mediante singole scansioni CT *slow* (4 sec).

In questo modo è possibile limitare l'analisi agli errori di set-up.

Un'esperienza del gruppo di Rotterdam (28) analizza gli errori di set-up su 40 pazienti trattati sul polmone mediante il confronto tra *DRR* ottenute partendo da immagini CT simulatore (una scansione ogni 2,5 mm) e centratura mediante laser mobili e immagini EPID, con applicazione di protocolli di correzione d'errore. I risultati mostrano che tramite l'applicazione di adeguati protocolli il margine può essere limitato rispettivamente a 4,3 mm, 4,4 mm e 4 mm nelle tre direzioni.

Un approccio che viene affermandosi negli ultimi tempi è quello di ricorrere, piuttosto che alla definizione di IM legati al movimento d'organo di difficile valutazione, all'impiego di sistemi per l'effettiva riproducibilità della fase respiratoria rispetto alla pianificazione del trattamento (*gating respiratorio*).

La tecnica più comune è quella di forzare le fasi di *inspirio* ed *espirio* per mezzo di un "boccaglio", il cui sistema di controllo è in grado di bloccare o permettere l'erogazione del fascio da parte dell'acceleratore. In questo modo si assicura che l'erogazione avvenga solo, quando il CTV si ripresenta, a livello di movimento d'organo, nella stessa posizione in cui era, quando il trattamento è stato pianificato.

La tecnica del *gating respiratorio* è piuttosto lenta perché impone l'arresto temporaneo del fascio durante il trattamento. Una soluzione alternativa è quella "attiva", nella quale la posizione del fascio è modificata seguendo la posizione del target determinata con metodi opportuni (RX stereoscopiche *on line*, sistemi ottici, ecc.). Il limite di tali approcci è d'altro canto correlato alla velocità di reazione sia del software di controllo che della meccanica di movimento del lettino di trattamento: attualmente solamente il Cyberknife adotta la cosiddetta "soluzione attiva" (*Image Guided Radiation Therapy*).

Per quanto riguarda la scelta della energia da utilizzare, bisogna tenere presente che l'impiego di fasci di alta energia all'interno di disomogeneità, come nel caso del polmone, richiede particolare cautela. Infatti, è noto come gli algoritmi di correzione per le disomogeneità "convenzionali", che non modellano direttamente il trasporto degli elettroni, sovrastimino notevolmente la dose all'interno delle disomogeneità e al tempo stesso sottostimino l'aumento della penombra del fascio nelle stesse regioni. Qualora il proprio *Treatment Planning System*

(TPS) non sia dotato di algoritmi del tipo *MonteCarlo* o *Collapsed Cone* nelle loro varie versioni (es. *Multigrid Superposition*), non è raccomandabile utilizzare nella pianificazione terapeutica 3D dei NSCLC, fasci con energia superiore a 10 MVRX (54, 55) (Figura 3)

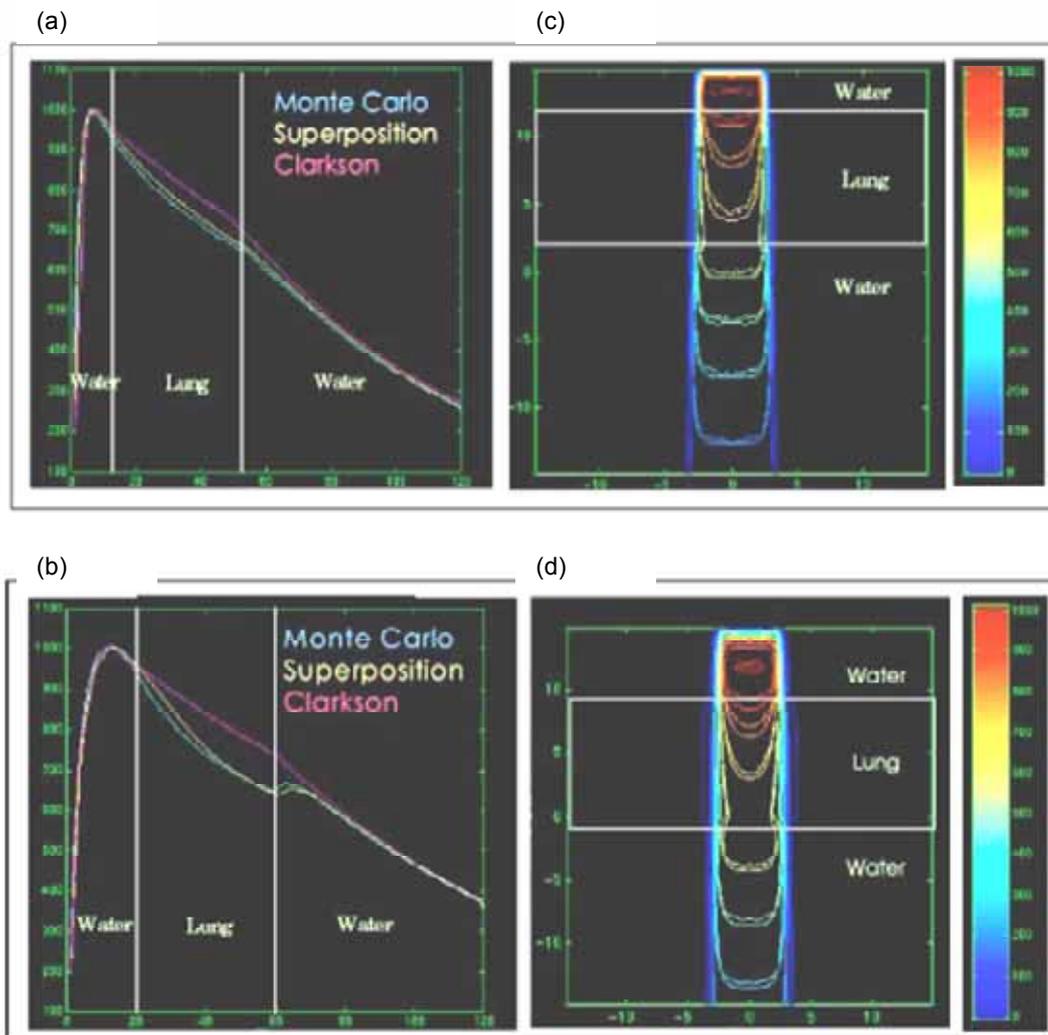


Figura 3. Curve di isodose e PDD in fasci da 6 e 15 MVRX in presenza di disomogeneità calcolati con differenti algoritmi: si noti lo scarto tra Clarkson e MonteCarlo

Per quanto riguarda la valutazione del piano di trattamento, fermo restando che l'accettazione o meno dei *DVHs* risultanti è di esclusiva competenza medica, alcune osservazioni possono essere utili nella scelta della tecnica di trattamento.

Gli organi a rischio sono tipicamente i polmoni (rischio di polmonite da radiazione), l'esofago e il cuore. Per quanto riguarda il polmone, molti lavori hanno valutato l'incidenza di polmonite attinica (RP: *radiation pneumonitis*) in relazione alla dose media polmonare, al volume polmonare che superi una certa dose od al valore di NTCP. È consigliabile utilizzare come vincolo (*constraint*) che non più del 30% del volume polmonare totale (volume polmone dx + volume polmone sn - volume PTV) superi la dose di 20 Gy (56-59).

Per quanto riguarda l'esofago, il rischio di complicanze è correlato non solo alla dose, ma anche alla eventuale chemioterapia concomitante; il gruppo EORTC (28) suggerisce di limitare la lunghezza del tratto esofageo irradiato con dose maggiore di 45 Gy a 9 cm.

Un riferimento importante per la tossicità degli OARs è rappresentato dal lavoro di Emami del 1991 (59) di cui riportiamo i valori per i *constraints* degli OARs interessati nel trattamento dei NSCLC (Tabella 6)

Tabella 6. Vincoli di dose per gli OAR interessati nel trattamento dei NSCLC (modificata da Rodrigues, 2004) (57)

Organo	Volume TD 5/5			Volume TD50/5			End point selezionati
	1/3	2/3	3/3	1/3	2/3	3/3	
Rene	50	30	23	-	40	28	Nefriti cliniche
Midollo spinale	5cm: 50	10cm: 50	20cm: 47	5cm: 70	1cm: 70	20cm: 0	Mieliti, necrosi
Polmone	45	30	17,5	65	40	24,5	Polmonite attinica
Cuore	60	45	40	70	55	50	Pericarditi
Esofago	60	58	55	72	70	68	Stenosi clinica/ perforazione
Stomaco	60	55	50	70	67	65	Ulcerazione, perforazione
Intestino tenue	50	-	40	60	-	55	Ostruzione, perforazione, fistola
Colon	55	-	45	65	-	55	Ostruzione, perforazione, ulcerazione, fistola
Fegato	/	/	/	/	/	/	Disfunzione epatica

4.2. Seconda sessione: presentazione caso clinico e scheda di patologia

4.2.1. Dati clinici e anamnestici del paziente

Il Paziente ha 59 anni un valore di PS = 100 (Karnofsky), una diagnosi di Neoplasia polmonare destra (sede ilare-parailare). La data diagnosi risale a dicembre 2005.

Le Prove funzionalità respiratoria (PFR) sono risultate nei limiti.

- *TC total body (12/2005)*: neg. encefalo, fegato e surreni. Tessuto neoformato in sede ilo-parailare dx. Ispessimento parete posteriore bronco principale dx 2 cm distalmente alla carena come da infiltrazione; bronco lobare superiore e bronco lobare medio omolaterali modicamente ridotti di calibro.
- Adenopatie in sede ilare dx e sottocarenale (diametro 2 cm).
- *Esame istologico su ago aspirato (11/2005)*: Adenocarcinoma G3.
- *Scintigrafia ossea (12/2005)*: neg. Per lesioni ripetitive.
- *Stadio clinico*: c T2 c N2 M0 - IIIA

NB: Il paziente rifiuta l'intervento chirurgico

Di seguito viene riportata la scheda utilizzata per definire le condizioni e la pianificazione del trattamento. La scheda è stata discussa e compilata durante lo svolgimento di tutta la fase di pianificazione.

SCHEDA PER LA PIANIFICAZIONE DEL TRATTAMENTO DI TUMORI POLMONARI

PRESCRIZIONE TERAPEUTICA		RT-CT esclusiva
Prescrizione iniziale RT:		70 Gy (1,8 Gy/die)
SET-UP DEL PAZIENTE		
Posizione	<input type="checkbox"/> prona _____	<input checked="" type="checkbox"/> supina _____
Sistema di immobilizzazione	<input type="checkbox"/> nessuno _____	<input type="checkbox"/> vacuum systems _____
	<input checked="" type="checkbox"/> T-bar device _____	altro _____
Ottimizzazioni possibili/Procedure investigazionali <input type="checkbox"/> Respirazione controllata raccomandabile		
ACQUISIZIONE DATI ANATOMICI		
Simulazione convenzionale	<input type="checkbox"/> no	<input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> SIM virtuale _____
TC	<input type="checkbox"/> convenzionale	<input checked="" type="checkbox"/> spirale
	<input type="checkbox"/> limiti anatomici	<input type="checkbox"/> cartilagine circoide-interspazio L1-L2
	<input type="checkbox"/> utilizzo mezzo di contrasto	<input type="checkbox"/> si
		<input type="checkbox"/> no
		<input type="checkbox"/> non mandatorio
	<input type="checkbox"/> intervallo/spessore	<input type="checkbox"/> 0,5 cm ; <input type="checkbox"/> 03 cm
	<input type="checkbox"/> finestra	<input type="checkbox"/> mediastino:40-60/400
		<input type="checkbox"/> parenchima: -600/1600
Minimale: NO		
Altre modalità	<input type="checkbox"/> RMN	<input type="checkbox"/> PET <input type="checkbox"/> SPECT <input type="checkbox"/> Altro
	Ottimale: SI (PET/RMN)	
Definizione dei volumi		
GTV:	<input type="checkbox"/> T macroscopicamente visibile	
Margine al GTV	<input type="checkbox"/> no	<input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> CTV1: 0,6 cm (30)
CTV (Naruke nodal classification)	<input type="checkbox"/> 2R; 4T; 7; 10R	
Margine al GTV	<input type="checkbox"/> no	<input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> 0,3 - 0,6 cm
OARs:	<input checked="" type="checkbox"/> polmoni _____	<input checked="" type="checkbox"/> midollo spinale _____
	<input checked="" type="checkbox"/> cuore _____	<input type="checkbox"/> esofago _____
	<input type="checkbox"/> altro _____	
PTV: 1 cm LL e AP; 0 cm CC; prolungamento 1 cm CC		
Criteri di espansione del PTV:	<input type="checkbox"/> uniforme _____	<input type="checkbox"/> non uniforme _____
incertezza set-up correlata	<input type="checkbox"/> 3,5 _____	
incertezza organ-motion-correlata	<input type="checkbox"/> estensione 1 cm CC no 3D	
incertezze combinate	_____	
Prescrizione della dose	<input type="checkbox"/> 70 Gy (1,8 Gy/die) <input type="checkbox"/>	No chemioterapia

segue

continua

Piano di trattamento e definizione dei fasci	
Energia	6 MV
n.fasci	AP/PA 30 Gy; 3 campi 20 Gy; boost T 20 Gy (PTV boost=CTV1)
Geometria dei fasci	_____
Pesi dei fasci	_____
Posizionamento isocentro	<input type="checkbox"/> il centro del PTV _____
Modificatori dei fasci	<input type="checkbox"/> filtri _____ <input type="checkbox"/> leghe _____ <input type="checkbox"/> MLC _____ <input type="checkbox"/> Altro _____
Valutazione della distribuzione della dose	
Criteri di valutazione	DVH
Dose PTV	50 Gy (2,0 Gy/die); PTV boost: 20 Gy (2,0 Gy/die)
Dose OARs:	<input type="checkbox"/> polmone dx _____ <input type="checkbox"/> polmone sx _____ <input type="checkbox"/> Midollo spinale _____ <input type="checkbox"/> Cuore _____ <input type="checkbox"/> Altro _____
Criteri di valutazione e ottimizzazione del piano di trattamento	
Qualitativo	
2D	<input type="checkbox"/> _____
3D	<input type="checkbox"/> _____
Quantitativo	
D _{min}	_____
D _{max}	_____
D _{media}	_____
DVH	<input checked="" type="checkbox"/> _____
TCP	<input type="checkbox"/> _____
NTCP	<input type="checkbox"/> _____
Constraints OARs; polmoni V20 < 30%	midollo spinale 44 Gy; constraints di riferimento
Documentazione	
Stampa completa dei parametri geometrici e dosimetrici	
	<input checked="" type="checkbox"/> si _____
	<input type="checkbox"/> no _____
	<input checked="" type="checkbox"/> cartella informatizzata _____
<input checked="" type="checkbox"/> DRRs	
<input checked="" type="checkbox"/> BEVs	
<input checked="" type="checkbox"/> Distribuzione dosimetrica (curve di isodose)	
<input checked="" type="checkbox"/> DVHs	
Simulazione di verifica	
Metodologia di esecuzione e criteri di accettazione o discordanza:	
In riferimento a manuali di qualità istituzionali: range di accettazione	
Somministrazione del trattamento	
EPIDs e protocolli di correzione	SI-protocolli online-offline
Frequenza EPIDs	Settimanale
Protocolli di misurazione degli errori di Set-up:	
	<input type="checkbox"/> si _____
	<input type="checkbox"/> no _____

Nelle Figure 4 e 5 sono riportati rispettivamente altri modelli di vincoli di dose per gli organi a rischio e gli istogrammi dose volume finali per il PTV e gli organi a rischio.

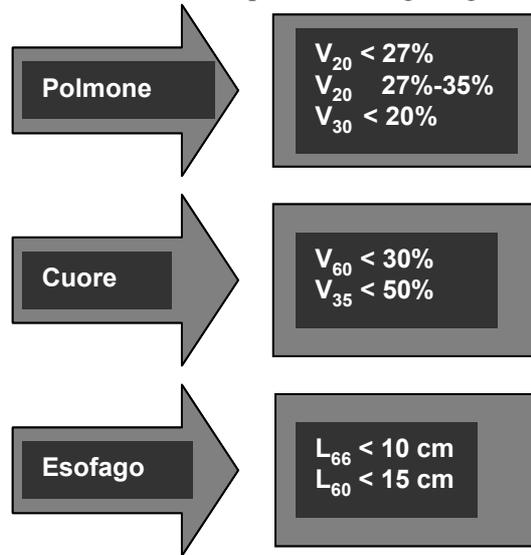


Figura 4. Altri modelli di vincoli di dose per gli organi a rischio

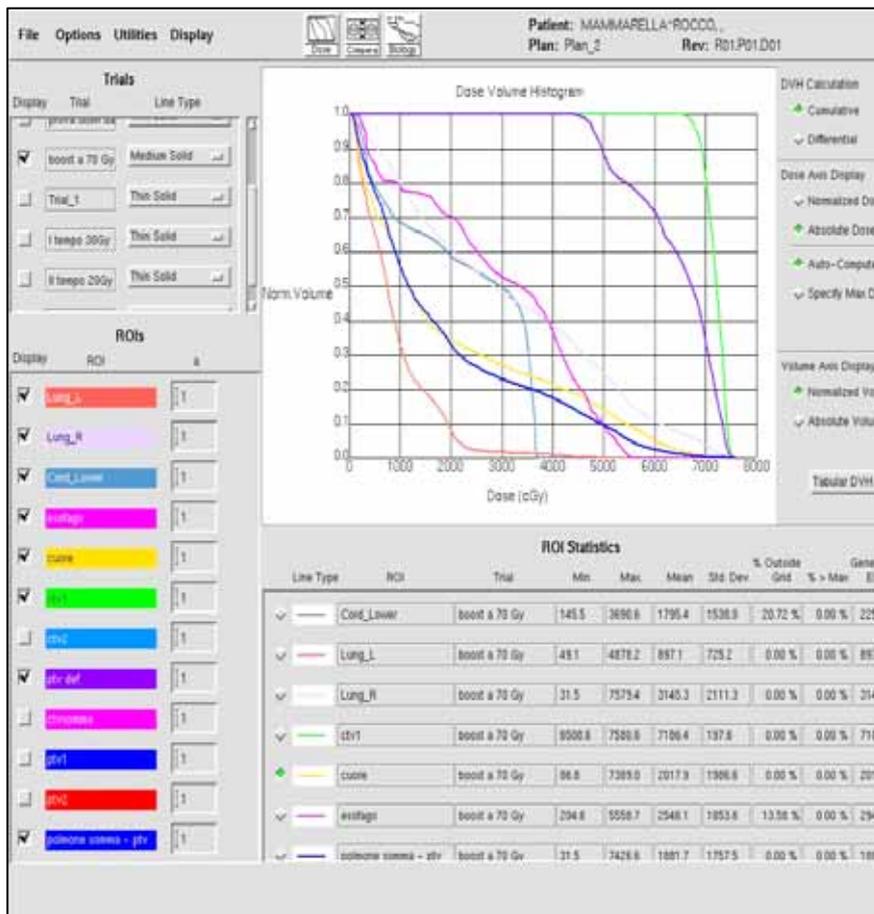


Figura 5. Istogrammi Dose-Volume finali del caso clinico

4.3. Discussione

Il dibattito all'interno del gruppo relativamente al caso clinico in questione ha seguito fase per fase le procedure indicate dalla scheda di pianificazione 3D proposta ed è stato caratterizzato da un'importante interattività tra tutte le figure professionali partecipanti (medici radioterapisti, fisici sanitari e tecnici di radioterapia). L'interconfronto multidisciplinare si è basato sulle evidenze, raccomandazioni e consigli presenti nella letteratura ed espressi nella prima sessione nonché sulle singole esperienze dei partecipanti con lo scopo di valutare la fattibilità e le ottimizzazioni possibili delle procedure 3D sul caso clinico. A tal proposito è stato volutamente scelto un quadro clinico di NSCLC (Stadio IIIA) suscettibile di un trattamento radio-chemioterapico esclusivo in relazione al rifiuto del paziente ad eseguire l'intervento chirurgico e pertanto di una prescrizione iniziale di una dose già importante (70 Gy/1,8 Gy/die) per valutarne la fattibilità. Un consenso unanime è stato registrato sulle condizioni di set-up, sull'utilizzo della simulazione virtuale, sulle modalità di acquisizione TC e sulla possibilità, per i Centri che ne hanno disponibilità, di ottimizzare tale procedura utilizzando un *planning* TC/PET.

L'interconfronto più interessante si è svolto nella discussione e, soprattutto, nella definizione pratica sulle *console*, dei volumi di interesse clinico. Sulla base dell'esito del *dummy-run* dello stesso corso-dibattito svoltosi nel 2005, presentato dai coordinatori ai partecipanti del corso 2006, era emersa una sensibile variabilità inter-osservatore in modo particolare nella definizione del CTV subclinico/microscopico ovvero dei margini di espansione del GTV e nella definizione del CTV linfonodale a conferma di numerosi dati presenti in letteratura al riguardo. Alcune considerazioni sulle motivazioni di questa variabilità risiedevano in un'età media dei medici radioterapisti decisamente più giovane, con riflesso pertanto sul grado di esperienza nella pratica della contornazione, e sulla mancata indicazione di un preciso riferimento bibliografico per la definizione del CTV subclinico e, soprattutto, del CTV linfonodale, lasciando liberi i medici radioterapisti di contornare unicamente sulla base delle loro abitudini nella pratica clinica quotidiana. Sulla base dell'esperienza del corso precedente, per il caso clinico in oggetto sono stati invece forniti precisi riferimenti per entrambi questi volumi: tale dato, che voleva "simulare" la presenza all'interno di un Centro virtuale di radioterapia, di una linea guida di contornazione nell'ambito di un manuale di qualità istituzionale (raccomandabile), ha contribuito in modo rilevante ad una maggiore omogeneità di contornazione inter-osservatore. Inoltre, contrariamente al corso precedente, un contributo altrettanto importante alla maggiore omogeneità di contornazione osservata è stato rappresentato dalla presenza nel gruppo di medici radioterapisti di età meno giovane e quindi dotati di maggiore esperienza a conferma che, sia il grado di esperienza sia il riferimento di precisi *tools* giocano un ruolo determinante nell'ottimizzazione di tale procedura. Nel caso clinico in esame il riferimento per il CTV subclinico/microscopico è stato rappresentato dallo studio di Giraud (30) relativo all'analisi anatomico-patologica microscopica dei margini su pezzo operatorio mentre come riferimento per il CTV linfonodale (confermata in questo caso la convergenza e l'utilità di un'irradiazione linfonodale selettiva) è stato utilizzato il *tool* messo a punto dall'Istituto di radioterapia di Chieti (52). Un consenso unanime è stato registrato sui criteri di espansione del PTV indicati, mentre per quanto riguarda il piano di trattamento e la definizione dei fasci sono emerse alcune importanti considerazioni:

- nonostante la definizione dei volumi avesse seguito le raccomandazioni emerse dalla letteratura con i rispettivi criteri di espansione
- nonostante la localizzazione di malattia fosse una sede centrale (ilare-parailare dx)
- nonostante la selettività dell'irradiazione linfonodale

per raggiungere una dose di 70 Gy è stato necessario combinare differenti tecniche di trattamento per il maggior risparmio degli OARs. Seppure la tecnica di partenza fosse stata una tecnica a fasci contrapposti antero-posteriori (AP/PA), tale tecnica è stata pur sempre basata su una ricostruzione tridimensionale dei volumi e sulla base di questi conformata: tale situazione può essere ricorrente nella pianificazione 3D ad alte dosi nei NSCLC. È stata anche in questa occasione ribadita l'importanza di un esame PET in fase di stadiazione e, se disponibile, in fase di *planning* al fine di ridurre ulteriormente i volumi clinici, distinguendo meglio tumore bulky da atelettasia circostante e ottenendo una migliore stadiazione linfonodale che si poteva tradurre, nello specifico del caso clinico in oggetto, nell'includere solamente le stazioni linfonodali clinicamente positive 10R (7), evitando di includere le stazioni 2R e 4R. A rimarcare l'esigenza di volumi più selettivi per poter raggiungere alte dosi, è stato ricordato come da un importante studio di Bradley e collaboratori sia emerso come il GTV rappresenti un fattore altamente prognostico in termini di controllo locale, sopravvivenza globale e sopravvivenza causa-specifica (60).

In conclusione, una pianificazione 3D nel NSCLC è fattibile tenendo tuttavia ben presenti alcune osservazioni fondamentali: è assolutamente necessario il rigoroso rispetto di tutte le procedure di *planning* ancora più vincolanti rispetto alla 3DCRT di altre patologie a causa sia delle problematiche correlate alla storia naturale e prognosi di queste neoplasie sia delle problematiche relative all'*organ motion*; è raccomandabile un'attenta selezione dei casi suscettibili di 3DCRT disponendo di tutte le valutazioni necessarie dal *performance status* e dalle prove di funzionalità respiratoria del paziente alla stadiazione tumorale (clinica o patologica) più accurata possibile. È condizione necessaria e sufficiente ottenere una definizione dei volumi altamente selettiva al fine di raggiungere alte dosi con il conseguente obiettivo del controllo tumorale. È assolutamente raccomandabile che le procedure di pianificazione 3D siano sottoposte a programmi di assicurazione di qualità che prevedano un'analisi degli indicatori di processo, dalle procedure di impostazione alla *delivery* del trattamento (*protocolli on-line* e *protocolli off-line*) nonché degli indicatori di risultato (risposta tumorale, controllo locale, sopravvivenza e valutazione delle tossicità); allo stato attuale ma soprattutto in prospettiva tecniche quali *IMRT* e *stereotassi-body* sembrano rappresentare uno scenario molto promettente anche se imporranno un'ulteriore, accurata selezione dei casi.

Bibliografia

1. Armstrong JC, Burman C., Leibel S. Three-dimensional conformal radiation therapy may improve the therapeutic ratio of high dose radiation therapy for lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;26:685-9.
2. Graham MV, Purdy JA, Emami B, Matthews JW, Harms WB. Preliminary results of a prospective trial using three dimensional radiotherapy for lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;33:993-1000.
3. Giraud P, Grahek D, Montravers F. Contribution of CT and 18F-deoxyglucose (FDG) image fusion for optimization of conformal radiotherapy of lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:1249-57.
4. Hayman JA, Martel MK, Ten Haken RK. Dose escalation in non-small-cell lung cancer using three-dimensional conformal radiation therapy update of a phase I trial. *J Clin Oncol* 2001;19:127-36.
5. Saunders MI, Dishe S, Barrett A, Harvey A, Gibson D, Parmar MKB, on behalf of the CHART Steering Committee. Continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in non-small-cell lung cancer: a randomised multicenter trial. *Lancet* 1997;350:161-5.

6. Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine and cisplatin in unresectable stage III non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:2692-9.
7. Sause W, Kolesar P, Taylor S. Final results of phase III trial in regionally advanced unresectable non-small cell lung cancer. *Radiation Therapy Oncology Group Chest* 2000;117:358-64.
8. Schaake-Koning C, Van den Bogaert W, Dalesio O. Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992;326:524-30.
9. Turrisi III AT, Kim K, Blum R.. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med* 1999;340:265-71.
10. Van Houtte P, Gregor A, Philips P. International survey of radiotherapy practice for radical treatment of non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1994;3:S129-38.
11. McNee SG, Rampling R, Dale AJ, Gregor A: "An audit of 3-D treatment planning facilities and practice in the UK"; *Clin Oncol* 1998;10:18-23.
12. Mirimanoff RO. Immobilization devices in conformal radiotherapy for non-small cell lung cancer. In: Mornex F., Van Houtte P (Ed.). *Treatment optimization for lung cancer: from classical to innovative procedures*. Paris: Elsevier; 1998.
13. National Cancer Institute. Physician Data Query (PDQ). Disponibile all'indirizzo: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/cancerdatabase>; ultima consultazione 25/09/2007.
14. Rosenman JG, Halle JS, Socinski MA, Deschesne K, Moore DT, Johnson H, Fraser R, Morris DE. High dose conformal radiotherapy for treatment of stage IIIA/IIIB non-small cell lung cancer: technical issues and results of a phase I/II trial. *Int J Radiat Oncol Bio Phys* 2002 54(2):348-56.
15. Robertson JM, Randall K Ten Haken, Hazuka MB. Dose escalation for Non-small cell lung cancer using conformal radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37(5):1079-85.
16. Sibley GS. Radiotherapy for patients with medically inoperable stage I non-small cell lung carcinoma: smaller volumes and higher doses-a review. *Cancer* 1998 ;82:433-8.
17. Hazuka MB, Crowley JJ, Bunn PA Jr, O'Rourke M, Braun TJ, Livingston RB. Daily low-dose cisplatin plus concurrent high-dose thoracic irradiation in locally advanced unresectable non-small lung cancer: results of a phase II Southeast Oncology Group study *J.Clin. Oncol.* 19994 12(9):1814-20.
18. Bradley JD, Graham MV, Winter KW, Purdy JA, Komaki R , Roa WH , Ryu JK, Bosch W, Emami B. Acute and late toxicity results of RTOG 93-11: A dose-escalation study using 3D Conformal Radiation Therapy in patients with inoperable Non-Small Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57(2):S137-8.
19. Senan S, De Ruyscher D, Giraud P, Mirimanoff R, Budach V. On behalf of the Radiotherapy Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Literature-based recommendations for treatment planning and execution in high-dose radiotherapy for lung cancer. *Radiother Oncol* 2004;71:139-146.
20. De Boer HC, van Sornsens de Koste JR, Senan S. Analysis and reduction of 3D systematic and random setup errors during the simulation and treatment of lung cancer patients with CT-based dose planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:857-68.
21. Halperin R, Roa W, Field M. Set-up reproducibility in radiation therapy for lung cancer: a comparison between T-bar and expanded foam immobilization devices. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43:211-6.
22. Samson MJ, van Sornsens de Koste JR, de Boer HC. An analysis of anatomic landmark mobility and setup deviations in radiotherapy for lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43:827-32.

23. Balter JM, Ten Haken RK, Lawrence TS. Uncertainties in CT-based radiation therapy treatment planning associated with patient breathing. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;36:167-74.
24. Cascade PN, Gross BH, Kazbraoni EA. Variability in the detection of enlarged mediastinal lymph nodes in staging lung cancer: a comparison of contrast-enhanced and unenhanced CT. *Am J Radiol* 1998;170:927-31.
25. Giraud P, De Rycke Y, Dubray B. Conformal radiotherapy planning for lung cancer: analysis of intrathoracic organ motion during extreme phases of breathing. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:1081-92.
26. McGibney C, Holmberg O, McClean B, Jones K, Armstrong J. Impact of intravenous contrast on target definition in radiotherapy of non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer* 2001;37(6):211 (1).
27. Patz Jr EF, Erasmus JJ, McAdams HP. Lung cancer staging and management: comparison of contrast-enhanced and non-enhanced helical CT of the thorax. *Radiology*. 1999;212:56-60.
28. van Sornsen de Koste JR, de Boer HCJ, Schuchhard-Schipper RH. Procedures for high precision setup verification and correction of lung cancer patients using CT-simulation and digitally reconstructed radiographs. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:804-10.
29. Wormanns D, Diederich S, Lentschig MG. Spiral CT of pulmonary nodules: inter observer variation in assessment of lesion size. *Eur Radiol* 2000;10:710-3.
30. Giraud P. Influence of CT images visualization parameters for target volume delineation in lung cancer. Proceeding of 19th ESTRO Istanbul 2000. *Radiother Oncol* 57 suppl.1 2000;S39.
31. ICRU Report 50. International Commission of Radiation Units and Measurements. *Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy* Bethesda, MD: ICRU; 1993.
32. ICRU Report 62. International Commission of Radiation Units and Measurements. *Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy* (Supplement to ICRU Report 50). Bethesda, MD: ICRU; 1999.
33. Senan S, van Sornsen de Koste JR, Samson M. Evaluation of a target contouring protocol for 3D conformal radiotherapy in non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 1999;53:245-53.
34. Austin-Seymour M. Tumor and target delineation: current research and future challenges. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;33:1041-1052.
35. Dwamena BA, Sonnad SS, Angobaldo J, Wahl RL. Metastases from non-small cell lung cancer: mediastinal staging in the 1990s-meta-analytic comparison of PET and CT. *Radiology* 1999;213:530-6.
36. Al-Sugair A, Coleman RE. Application of PET in lung cancer. *Sem Nucl Med* 1998;28:303-319.
37. De Jaeger K, Belderbos JSA, Borst E, Seppenwoolde Y, Boersma LJ, van Herk M, Lebesque JV. Integration of multimodality imaging in high dose conformal radiotherapy for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2000;29(1.1):161.
38. Munley MT. Multimodality nuclear medicine imaging in three-dimensional radiation treatment for lung cancer: challenges and prospects. *Lung Cancer* 1999;23:105-14.
39. Mah K, Caldwell CB, Ung YC. The impact of 18FDG-PET on target and critical organs in CT-based treatment planning of patients with poorly defined non-small cell lung carcinoma: a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:339-50.
40. Vanuytsel L, Vansteenkiste JF, Stroobants SG. The impact of 18FDG-PET lymph node staging on the radiation treatment volumes in patients with non-small cell lung cancer. *RadiotherOncol* 2000;55:317-24.
41. Giraud P, Antoine M, Larrouy A. Evaluation of microscopic tumor extension in non-small-cell lung cancer for three-dimensional conformal radiotherapy planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48(4):1015-24.

42. Mountain CF, Dresler CM. Regional lymph node classification for lung cancer staging. *Chest* 1997;111:1718-23
43. Glazer GM, Gross BH, Quint LE. Normal mediastinal lymph nodes: number and size according to American Thoracic Society mapping. *Am J Roentgenol* 1985;144:261-5.
44. Kiyono K, Sone S, Sakai F. The number and size of normal mediastinal lymph nodes: a post-mortem study. *Am J Radiol* 1988;150:771-6.
45. Rosenzweig KE, Sim SE, Mychalczak B. Elective nodal irradiation in the treatment of non-small cell lung cancer with three-dimensional conformal radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:681-5.
46. Senan S, Burgers JA, Samson MJ Can elective nodal irradiation can be omitted in stage III non-small cell lung cancer: an analysis of recurrences after sequential chemotherapy and involved-field radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:999-1006.
47. Sorensen P, Hansen O. The location of recurrences in patients with non-small cell lung cancer treated with involved-field irradiation. *Lung Cancer* 2000;29(S171)
48. Martinez-Monge 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.
49. Gregoire V, Scalliet P, Ang KK. *Clinical Target Volumes in Conformal and Intensity Modulated Radiation Therapy: a clinical guide to Cancer Treatment*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2004.
50. Valentini V, Dinapoli N, Nori S. An application of visible human database in radiotherapy: tutorial for image guided external radiotherapy (TIGER). *Radiother Oncol* 2004;70:165-9.
51. Moeller TB, Reif E. *Pocket Atlas of Sectional Anatomy: CT and MRI*. Second Revised Edition. New York: Thieme; 2001.
52. Ausili Cefaro G, Genovesi D, Vinciguerra A. *Guida per la contornazione dei linfonodi in radioterapia*. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore; 2006.
53. Ekberg L. What margins should be added to the clinical target volume in radiotherapy treatment planning for lung cancer? *Radiother Oncol* 1998;48:71-7.
54. Miften M, Wiesmeyer M, Kapur A, Ma CM. Comparison of RTP dose distributions in heterogeneous phantoms with the BEAM Monte Carlo simulation System. *J Appl Clin Med Phys* 2001;2 (1):21-31.
55. Garcia-Vicente F, Minambres A, Jerez I, Madoiell I, Perez L, Torres JJ. Experimental validation tests of fast Fourier transform convolution and multigrid superposition algorithms for dose calculation in low-density media. *Radiother Oncol* 2003;67(2):239-49.
56. Rodrigues C. Prediction of radiation pneumonitis by dose-volume histogram parameters in lung cancer-a systematic review. *Radiother Oncol* 2004;71:27-138.
57. Claude L. A prospective study on radiation pneumonitis following conformal radiation therapy in non-small-cell lung cancer: clinical and dosimetric factors analysis. *Radiother Oncol* 2004;71:175-81.
58. Kwa S. Radiation pneumonitis as a function of mean lung dose: an analysis of pooled data of 540 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42(1):1-9.
59. Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Munzenrider JE, Shank B, Solin LJ, Wesson M. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21(1):109-22.
60. Bradley JD: Gross Tumor Volume, critical prognostic factor in patients treated with three-dimensional conformal radiation therapy for Non-small-cell lung Carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52(1):49-57.