

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

Pietro Gabriele (a, b), Barbara Carau (b), Elisabetta Garibaldi (b), Michele Stasi (c), Barbara Baiotto (c), Giovanni Penduzzu (a)

(a) SC Radioterapia, IRCC Candiolo e Ospedale Mauriziano Umberto I, Torino

(b) Dipartimento di Radioterapia e Radio-Oncologia, Ospedale Oncologico Regionale A. Businco, Cagliari

(c) SC Fisica Sanitaria, IRCC Candiolo e Ospedale Mauriziano Umberto I, Torino

3.1. Aspetti clinici

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

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

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

3.1.1. Contornazione delle aree linfonodali

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

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

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

Tale protocollo scritto dovrebbe comprendere la definizione di:

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

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

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

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

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

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

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

3.1.2. Esempi di trattamento delle aree linfonodali nella pratica clinica

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

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

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

3.1.2.1. Tumore della rinofaringe

Le risposte del radioterapista alle domande di prassi sono:

- a) *Vi è indicazione alla radioterapia delle stazioni linfonodali?*

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

- b) *Quali linfonodi irradiare?*

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

c) *Come e con quale margine vanno irradiati i linfonodi?*

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

d) *Con quale tecnica bisogna irradiare i linfonodi?*

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

3.1.2.2. Tumore dell'orofaringe

Le risposte del radioterapista alle domande di prassi sono:

a) *Vi è indicazione alla radioterapia delle stazioni linfonodali?*

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

b) *Quali linfonodi irradiare?*

È importante sottolineare come la frequenza di metastasi linfonodali così come la distribuzione dei linfonodi clinicamente coinvolti dipenda dalla sede e dall'estensione del tumore primitivo. Distinguiamo a tal proposito tumori dell'orofaringe a localizzazione mediana (base lingua, ugola) (26) e tumori a localizzazione lateralizzata (tonsilla) (27). L'interessamento dei linfonodi contro-laterali è più frequente nel caso di tumori della linea mediana o in quelle sedi dove è riportato un drenaggio linfatico bilaterale.

La base lingua è sede di una ricca rete linfatica che drena nei linfonodi cervicali superiori. L'infiltrazione in profondità del tumore si correla con una maggior incidenza di interessamento linfonodale che è bilaterale e retrogrado ai linfonodi retrofaringei. L'interessamento controlaterale del collo si ha nel 35% circa dei pazienti N+ alla diagnosi (28). I tumori della tonsilla hanno un'elevata incidenza di metastasi linfonodali (60-70%) con interessamento prevalentemente dei linfonodi subdigastrici, mediogiugulari e sottomandibolari (nelle lesioni ad evoluzione anteriore); quando sono interessati tali livelli, nel 25% dei casi vi è interessamento del livello linfonodale cervicale medio. L'interessamento controlaterale è infrequente: 10% circa nei pazienti N+ alla diagnosi (stazione giugulodigastrica) (28). In casi T1 selezionati è ragionevole prospettare l'irradiazione esclusivamente omolaterale (27). Le metastasi ipsilaterali a sede cervicale inferiore e cervicale posteriore sono rare (circa 2-3%) (28). Grégoire, nel lavoro pubblicato nel 2000 (19), riporta il pattern clinico di coinvolgimento metastatico in pazienti con tumori squamosi della testa e del collo. In tale studio la percentuale di pazienti, affetti da tumori dell'orofaringe che si presenta con linfonodi clinicamente positivi risulta essere del 64%: tra questi il 13% ha metastasi in linfonodi ipsilaterali del I livello, l'81% in quelli ipsilaterali di II livello, il 23% in quelli omolaterali del III livello, il 13% negli omolaterali del IV livello. Per quanto riguarda l'incidenza di interessamento dei linfonodi

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

c) *Come e con quale margine vanno irradiati i linfonodi?*

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

d) *Con quale tecnica bisogna irradiare i linfonodi?*

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

3.1.2.3. Tumore della prostata

Le risposte del radioterapista alle domande di prassi sono:

a) *Vi è indicazione alla radioterapia delle stazioni linfonodali?*

Da qualche tempo la radioterapia dell'adenocarcinoma della prostata è divenuta più aggressiva (5), ciò è in parte dovuto agli ottimi risultati degli studi di *dose escalation* sui casi iniziali, ma anche agli studi di Heidenreich che hanno dimostrato come con dissezioni linfonodali più estese la percentuale di linfonodi interessati passasse dal 12 al 26% (6); infine la comparsa della IMRT ha consentito di attuare una irradiazione della pelvi e una contemporanea *dose escalation* prostatica senza importanti effetti avversi (7, 8).

Lo studio randomizzato a 4 bracci di Mark Roach 3rd (9), pubblicato nel 2003, ha dimostrato che l'irradiazione profilattica linfonodale pelvica, rispetto alla radioterapia sulla sola loggia, porta di per sé un vantaggio statisticamente significativo in termini di DFS a 4 anni (54% vs 47%; p<0,001). Nel 2007 l'RTOG ha pubblicato l'update del trial

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

b) *Quali linfonodi irradiare?*

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

c) *Come e con quale margine vanno irradiati i linfonodi?*

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

d) *Con quale tecnica bisogna irradiare i linfonodi?*

La risposta la dà chiaramente il lavoro di Wang-Chesebro (7) che dimostra come la IMRT nei confronti della radioterapia conformazionale 3D sia in grado di consentire una più corretta copertura del volume linfonodale e al tempo stesso, un congruo risparmio degli organi critici (retto, vescica, bulbo penieno ed, in particolare, l'intestino tenue). Esempio è il caso del *dummy run* regionale del Piemonte, eseguito nel 2005 (3), a cui hanno partecipato rappresentanti di tutti i Centri di Radioterapia; in questo studio, a proposito del CTV linfonodale, sono emerse le seguenti conclusioni:

- solo 5 Centri su 11 hanno contornato un CTV linfonodale;
- tra i volumi contornati, il CTV linfonodale è stato quello in cui si è notata la massima variabilità tra i partecipanti;
- si è evidenziato un notevole miglioramento nella delineazione del CTV della prostata e degli OAR, rispetto al risultato di un precedente *dummy run*; tuttavia va sottolineato che i partecipanti erano radioterapisti con esperienza in tale patologia ed è pertanto ipotizzabile che la situazione reale possa essere meno favorevole di quanto dimostrato dallo studio, rendendo necessari ulteriori "dummy run" nell'ambito dei singoli Centri.

3.1.3. Conclusioni

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

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

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

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

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

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

3.2. Aspetti fisici

3.2.1. Criteri di espansione del PTV

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Complessivamente il margine CTV-PTV risulta così definito:

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

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

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

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

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

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

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

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

3.2.2. Metodi di correzione

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

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

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

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

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

I metodi di tipo *off line* presentano le seguenti peculiarità:

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

I metodi di tipo *on line* presentano le seguenti caratteristiche:

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

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

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

In conclusione, riguardo la definizione dei margini e la correzione degli errori in trattamenti 3D CRT è opportuno sottolineare i seguenti aspetti:

- Il mantenimento di errori correlati alla tecnica di trattamento entro limiti noti e accettabili può essere assicurato dalla regolare applicazione di procedure di AQR per tutti gli step del processo radioterapico.
- Gli errori "geometrici" complessivi rappresentano la propagazione di molti piccoli errori di tipo sistematico e random, la cui valutazione può essere un utile strumento per individuare strategie di correzione.
- Gli errori sistematici dovuti al contouring del volume bersaglio, all'*organ motion* e al setup possono essere ridotti mediante definizione di protocolli, uso di *imaging*

multimodale, accurate procedure di acquisizione delle immagini TC, applicazione di protocolli di acquisizione EPID con opportuni soglie d'intervento.

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

3.3. Aspetti tecnici

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

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

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

3.3.1. Posizionamento del paziente

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

Nel distretto testa-collo particolare attenzione dovrà essere posta all'atteggiamento corporeo naturale del paziente riferito in particolare alle seguenti strutture anatomiche:

- collo;
- spalle;
- asse fronte-naso-mento.

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

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

3.3.2. Principali incertezze geometriche nella radioterapia

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

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

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

3.3.3. Utilizzo di presidi

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

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

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

3.3.3.1. Maschere termoplastiche

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

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

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

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

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

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

In alcuni casi può risultare indispensabile modificare la maschera termoplastica con l'apertura di finestre che permettano una maggior tollerabilità della stessa. Si deve però considerare che ogni modifica strutturale comporta una perdita della memoria elastica del prodotto. Se la superficie alterata supera i 5 cm², la diminuzione di memoria elastica può arrivare fino al 40%.

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

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

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

3.3.3.2. Altri device

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

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

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

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

3.3.4. Conclusioni

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

3.4. Bibliografia

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

6. Heidenreich A, Varga Z, Von Knobloch R. Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis. *J Urol* 2002;167(4):1681-6.
7. Wang-Chesebro A, Xia P, Coleman J, Akazawa C, Roach M 3rd. Intensity-modulated radiotherapy improves lymph node coverage and dose to critical structures compared with three-dimensional conformal radiation therapy in clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66(3):654-62.
8. Nutting CM, Convery DJ, Cosgrove VP, Rowbottom C, Padhani AR, Webb S, Dearnaley DP. Reduction of small and large bowel irradiation using an optimized intensity-modulated pelvic radiotherapy technique in patients with prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48(3):649-56.
9. Roach M 3rd, DeSilvio M, Lawton C, Uhl V, Machtay M, Seider MJ, Rotman M, Jones C, Asbell SO, Valicenti RK, Han S, Thomas CR Jr, Shipley WS. Radiation Therapy Oncology Group 9413. Phase III trial comparing whole-pelvic versus prostate-only radiotherapy and neoadjuvant versus adjuvant combined androgen suppression: Radiation Therapy Oncology Group 9413. *J Clin Oncol* 2003;21(10):1904-11.
10. Lawton CA, De Silvio M, Roach M 3rd, Uhl V, Kirsch R, Seider M, Rotman M, Jones C, Asbell S, Valicenti R, Hahn S, Thomas CR Jr. An update of the phase III trial comparing whole pelvic to prostate only radiotherapy and neoadjuvant to adjuvant total androgen suppression: updated analysis of RTOG 94-13, with emphasis on unexpected hormone/radiation interactions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69(3):646-55.
11. Dirix P, Haustermans K, Junius S, Withers R, Oyen R, Van Poppel H. The role of whole pelvic radiotherapy in locally advanced prostate cancer. *Radiother Oncol* 2006;79(1):1-14.
12. Martinez-Monge R, Fernandes PS, Gupta N, Gahbauer R. Cross-sectional nodal atlas: a tool for the definition of clinical target volumes in three-dimensional radiation therapy planning. *Radiology* 1999;211(3):815-28.
13. Chao KS, Ozyigit G, Tran BN, Cengiz M, Dempsey JF, Low DA. Patterns of failure in patients receiving definitive and postoperative IMRT for head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55(2):312-21.
14. Shih HA, Harisinghani M, Zietman AL, Wolfgang JA, Saksena M, Weissleder R. Mapping of nodal disease in locally advanced prostate cancer: rethinking the clinical target volume for pelvic nodal irradiation based on vascular rather than bony anatomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63(4):1262-9.
15. Taylor A, Rockall AG, Reznik RH, Powell ME. Mapping pelvic lymph nodes: guidelines for delineation in intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63(5):1604-12.
16. Portaluri M, Bambace S, Perez C, Angonne G. A three-dimensional definition of nodal spaces on the basis of CT images showing enlarged nodes for pelvic radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63(4):1101-7.
17. Marcy PY, Zhu Y, Bensadoun RJ. Target volumes in radiotherapy - head and neck tumors intensity - modulated radiation therapy (IMRT) of nasopharyngeal carcinoma: practical aspects in the delineation of target volumes and organs at risk. *Cancer Radiother* 2005;9(4):240-50.
18. Robbins KT. Classification of neck dissection: current concept and future consideration. *Otolaryngo. Clin North Am* 1998;31:639-56.
19. Grégoire V, Coche E, Cosnard G, Hamoir M, Reyckler H. Selection and delineation of lymph node target volumes in the head and neck conformal radiotherapy. Proposal for standardizing terminology and procedure based on surgical experience. *Radiother Oncol* 2000;56(2):135-50.
20. Chao KS, Majhail N, Huang CJ, Simpson JR, Perez CA, Haughey B, Spector G. Intensity-modulated radiation therapy reduces late salivary toxicity without compromising tumor control in

- patients with oropharyngeal carcinoma: a comparison with conventional techniques. *Radiother Oncol* 2001;61(3):275-80.
21. Chao KS, Wippold FJ, Ozyigit G, Trrran BN, Dempsey JF. Determination and delineation of nodal target volumes for head-and-neck cancer based on patterns of failure in patients receiving definitive and postoperative IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53(5):1174-84.
 22. Palazzi M, Soatti C, Bianchi E, Alterio D, Baio A, Bocci C, Bonetta A, Feltre L, Guzzetti R, Jereczek-Fossa BA, Merlotti A, AIRO-Lombardia Head and Neck Working Party. Italian Association for Radiation Oncology: guidelines for the delineation of nodal regions of the head and neck on axial computed tomography images. *Tumori* 2002;88(5):355-60.
 23. Grégoire V, Levendag P, Ang KK, Bernier J, Braaksma M, Budach V, Chao C, Coche E, Cooper JS, Cosnard G, Eisbruch A, El-Sayed S, Emami B, Grau C, Hamoir M, Lee N, Maingon P, Muller K, Reychler H. CT-based delineation of lymph node levels and related CTVs in the node-negative neck: DAHANCA, EORTC, GORTEC, NCIC, RTOG consensus guidelines. *Radiother Oncol* 2003;69(3):227-36.
 24. Hunt MA, Zelefsky MJ, Wolden S, Chui CS, LoSasso T, Rosenzweig K, Chong L, Spirou SV, Fromme L, Lumley M, Amols HA, Ling CC, Leibel SA. Treatment planning and delivery of intensity-modulated radiation therapy for primary nasopharynx cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49(3):623-32.
 25. De Arruda FF, Puri DR, Zhung J, Narayana A, Wolden S, Hunt M, Stambuk H, Pfister D, Kraus D, Shaha A, Shah J, Lee NY. Intensity-modulated radiation therapy for the treatment of oropharyngeal carcinoma: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64(2):363-73.
 26. Lapeyre M, Henrot P, Alfonsi M, Bardet E, Bensadoun RJ, Dolivet G, Favrel V, Gallocher O, Giraud P, Graff P, Guerif S, Lagarde P, Lartigau E, Marchesi V, Pommier P, Rives M, Tortochaux J, Toussaint B, Verrelle P, Bourhis J, Calais G; Groupe Oncologie Radiothérapie Tête et Cou. Propositions for the selection and the delineation of peritumoral microscopic disease volumes in oral cavity and oropharyngeal cancers (lymph nodes excluded). *Cancer Radiother* 2005;9(4):261-70.
 27. O'Sullivan B, Warde P, Grice B, Goh C, Payne D, Liu FF, Waldron J, Bayley A, Irish J, Gullane P, Cummings B. The benefits and pitfalls of ipsilateral radiotherapy in carcinoma of the tonsillar region. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51(2):332-43.
 28. Halperin EC, Perez CA, Brady LW (Ed.). *Perez and Brady's principles and practice of radiation oncology*. 4 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
 29. Daisne JF, Duprez T, Weynand B, Lonneux M, Hamoir M, Reychler H, Grégoire V. Tumor volume in pharyngolaryngeal squamous cell carcinoma: comparison at CT, MR imaging, and FDG PET and validation with surgical specimen. *Radiology* 2004;233(1):93-100.
 30. Ballantyne AJ. Significance of retropharyngeal nodes in cancer of the head and neck. *Am J Surg* 1964;108:500-4.
 31. Hasegawa Y, Matsuura H. Retropharyngeal node dissection in cancer of the oropharyngeal and hypopharynx. *Head Neck* 1994;16:173-180.
 32. Chao KS, Lin M. Lymphangiogram-assisted lymph node target delineation for patients with gynecologic malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54(4):1147-52.
 33. Braam PM, Terhaard CH, Roesink JM, Raaijmakers CP. Intensity-modulated radiotherapy significantly reduces xerostomia compared with conventional radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66(4):975-80.
 34. Astreinidou E, Dehnad H, Terhaard CH, Raaijmakers CP. Level II lymph nodes and radiation-induced xerostomia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58(1):124-31.

35. Bussels B, Hermans R, Reijnders A, Dirix P, Nuyts S, Van den Bogaert W. Retropharyngeal nodes in squamous cell carcinoma of oropharynx: incidence, localization, and implications for target volume. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65(3):733-8.
36. Bussels B, Maes A, Hermans R, Nuyts S, Weltens C, Van den Bogaert W. Recurrences after conformal parotid-sparing radiotherapy for head and neck cancer. *Radiother Oncol* 2004;72(2):119-27.
37. Eisbruch A, Marsh LH, Dawson LA Bradford CR, Teknos TN, Chepeha DB, Worden FP, Urba S, Lin A, Schipper MJ, Wolf GT. Recurrences near base of skull after IMRT for head-and-neck cancer: implications for target delineation in high neck and for parotid gland sparing. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59(1):28-42.
38. Eisbruch A, Ten Haken RK, Kim HM Marsh LH, Ship JA. Dose, volume, and function relationships in parotid salivary glands following conformal and intensity-modulated irradiation of head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45(3):577-87.
39. Prins-Braam PM, Raaijmakers CP, Terhaard CH. Location of cervical lymph node metastases in oropharyngeal and hypopharyngeal carcinoma: implications for cranial border of elective nodal target volumes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58(1):132-8.
40. van Asselen B, Dehnad H, Raaijmakers CP, Roesink JM, Lagendijk JJ, Terhaard CH. The dose to the parotid glands with IMRT for oropharyngeal tumors: the effect of reduction of positioning margins. *Radiother Oncol* 2002;64(2):197-204.
41. Lee NY, de Arruda FF, Puri DR, Wolden SL, Narayana A, Mechalakos J, Venkatraman ES, Kraus D, Shaha A, Shah JP, Pfister DG, Zelefsky MJ. A comparison of intensity-modulated radiation therapy and concomitant boost radiotherapy in the setting of concurrent chemotherapy for locally advanced oropharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66(4):966-74.
42. Fogliata A, Cozzi L, Bieri S, Bernier J. Critical appraisal of a conformal head and neck cancer irradiation avoiding electron beams and field matching. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45(5):1331-8.
43. Ausili-Cefaro G, Genovesi D, Vinciguerra A. *Guida per la contornazione dei linfonodi in radioterapia*. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore; 2006.
44. Gruppo di lavoro dell'Unità Operativa 1 del Progetto "Indicatori di qualità in radioterapia". (Ed.). *Audit clinico su Indicatori di qualità in radioterapia selezionati per patologie*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2005. (Rapporti ISTISAN 05/36).
45. Cionini L, Gardani G, Gabriele P, Magri S, Morosini PL, Rosi A, Viti V. Italian Working Group General Indicators. Quality Indicators in Radiotherapy. *Radiother Oncol* 2007;82(2):191-200.
46. Gabriele P, Malinverni G, Bona MC, Manfredi M, Delmastro E, Gatti M, Penduzzu G, Baiotto B, Stasi M. Are quality indicators for radiotherapy useful in the evaluation of service efficacy in a new based radiotherapy institution? *Tumori* 2006;92(6):496-502.
47. International Commission on Radiation Units and Measurements. *Prescribing, recording and reporting photon beam therapy*. Bethesda, MD: ICRU; 1999. (Report 50).
48. International Commission on Radiation Units and Measurements. *Prescribing, recording and reporting photon beam therapy*. Bethesda, MD: ICRU; 1999. (Report 62 Supplement to ICRU Report 50).
49. Bel A, van Herk M, Lebesque JV. Target margins for random geometrical treatment uncertainties in conformal therapy. *Med Phys* 1996;23:1537-45.
50. Ekberg L, Holmberg O, Wittgren L, Bjelkengren G. What margins should be added to the clinical target volume in radiotherapy treatment planning for lung cancer? *Radiother Oncol* 1998;48:71-7.

51. Stasi M, Munoz F, Fiorino C, Pasquino M, Baiotto B, Marini P, Malinverni G, Valdagni R, Gabriele P. Emptying the rectum before treatment delivery limits the variation of rectal dose-volume parameters during 3D-CRT of prostate cancer. *Radiother Oncol* 2006;80(3):363-370.
52. Court LE, Dong L, Lee AK, Cheung R, Bonnen MD, O'Daniel J, Wang H, Mohan R, Kuban D. An automatic CT-guided adaptive radiation therapy technique by online modification of multileaf collimator leaf positions for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62(1):154-63.
53. Dehnad H, Nederveen AJ, van der Heide UA, van Moorselaar RJ, Hofman P, Legendijk JJ. Clinical feasibility study for the use of implanted gold seeds in the prostate as reliable positioning markers during megavoltage irradiation. *Radiother Oncol* 2003;67(3):295-302.
54. Little DJ, Dong L, Levy LB, Chandra A, Kuban DA. Use of portal images and BAT ultrasonography to measure setup error and organ motion for prostate IMRT: implications for treatment margins. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56(5):1218-24.
55. Crook JM, Raymond Y, Salhami D, Yang H, Esche B. Prostate motion during standard radiotherapy as assessed fiducial markers. *Radiother Oncol* 1995;37(1):35-42.
56. Hong TS, Tomé WA, Chappell RJ, Chinnaiyan P, Mehta MP, Harari PM. The impact of daily setup variations on head-and-neck intensity-modulated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61(3):779-88.
57. van Herk M, Remeijer P, Rasch C, Lebesque JV. The probability of correct target dosage: dose-population histograms for deriving treatment margins in radiotherapy. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2000;47(4):1121-35.
58. Yu CX. Design considerations for the sides of multileaf collimator leaves. *Phys Med Biol* 1998;43(5):1335-42.