

# ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

## **Garanzia di qualità in radioterapia: la pianificazione del trattamento 3D**

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

**Candiolo (Torino), 14-16 aprile 2005 e 6-8 aprile 2006**

A cura di

Marta Bucciolini (a), Enrico Cellai (a), Pietro Gabriele (b),  
Giovanni Penduzzo (b), Antonella Rosi (c), Giuseppe Scielzo (d),  
Michele Stasi (d), Maria Antonella Tabocchini (c) e Vincenza Viti (c)

- (a) Dipartimento di Fisiopatologia Clinica, Università degli Studi di Firenze, Firenze*  
*(b) Unità Operativa di Radioterapia, Azienda Sanitaria Ospedaliera Ordine Mauriziano, Istituto  
per la Ricerca e la Cura del Cancro, Candiolo, Torino*  
*(c) Dipartimento di Tecnologie e Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma*  
*(d) Unità Operativa di Fisica Sanitaria, Azienda Sanitaria Ospedaliera Ordine Mauriziano,  
Istituto per la Ricerca e la Cura del Cancro, Candiolo, Torino*

ISSN 1123-3117

**Rapporti ISTISAN**

**07/29**

Istituto Superiore di Sanità

**Garanzia di qualità in radioterapia: la pianificazione del trattamento 3D. Dalle esperienze del quarto corso-dibattito sulla Garanzia di Qualità in Radioterapia. Candiolo (Torino), 14-16 aprile 2005 e 6-8 aprile 2006.**

A cura di Marta Bucciolini, Enrico Cellai, Pietro Gabriele, Giovanni Penduzzu, Antonella Rosi, Giuseppe Scielzo, Michele Stasi, Maria Antonella Tabocchini e Vincenza Viti  
2007, iv, 80 p. Rapporti ISTISAN 07/29

Questo documento è dedicato al quarto corso-dibattito dell'Istituto Superiore di Sanità sull'assicurazione di qualità in radioterapia. Il corso si è tenuto a Candiolo (Torino) nel 2005 e nel 2006 in collaborazione con l'Unità di Radioterapia dell'IRCC (Istituto per la Ricerca e la Cura del Cancro) di Candiolo. L'argomento del corso era specificatamente dedicato alla pianificazione del trattamento radioterapico 3D. Lo scopo era quello di raggiungere, attraverso una elaborazione interattiva tra diverse figure professionali, un consenso tecnico-culturale, quanto più ampio possibile, sulle metodologie da adottare e sui risultati da ottenere su questo tema. La metodologia seguita è stata quella del *dummy run* relativamente a tre tipi di patologie: del polmone, della prostata e rinofaringee. Questo documento riporta gli argomenti ritenuti utili dai partecipanti al fine dell'ottimizzazione di tutte le fasi relative alla pianificazione del trattamento radioterapico 3D.

*Parole chiave:* Assicurazione di qualità in radioterapia, pianificazione del trattamento 3D

Istituto Superiore di Sanità

**Quality guaranty in radiotherapy. 3D treatment planning from experiences of the fourth course-debate. Candiolo (Torino), April 14-16, 2005 and April 6-8, 2006.**

Edited by Marta Bucciolini, Enrico Cellai, Pietro Gabriele, Giovanni Penduzzu, Antonella Rosi, Giuseppe Scielzo, Michele Stasi, Maria Antonella Tabocchini and Vincenza Viti  
2007, iv, 80 p. Rapporti ISTISAN 07/29 (in Italian)

The document reports on the main issues discussed during the fourth course-debate of the Istituto Superiore di Sanità (the National Institute of Health in Italy) on quality assurance in radiotherapy. The course held in Candiolo (Turin) in 2005 and 2006, in collaboration with the OU of Radiotherapy of the IRCC (Istituto per la Ricerca e la Cura del Cancro) of Candiolo, was specifically devoted to the 3D radiotherapeutic treatment planning. The aim was to get, through a debate among different professional figures, an as wide as possible joint consensus, on methodologies to be used and on the results to be obtained on this subject. The course was planned as dummy run on different pathologies: lung, prostate, rhinopharyng. This document presents the points considered critical to improve all the steps of the treatment planning.

*Key words:* Quality assurance in radiotherapy, 3D treatment planning

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

Per informazioni su questo documento scrivere a: [antonella.tabocchini@iss.it](mailto:antonella.tabocchini@iss.it).

Il rapporto è accessibile online dal sito di questo Istituto: [www.iss.it](http://www.iss.it).

Citare questo documento come segue:

Bucciolini M, Cellai E, Gabriele, Penduzzu G, Rosi A, Scielzo G, Stasi M, Tabocchini MA and Viti V. (Ed.). *Garanzia di qualità in radioterapia: la pianificazione del trattamento 3D. Dalle esperienze del quarto corso-dibattito sulla Garanzia di Qualità in Radioterapia. Candiolo (Torino), 14-16 aprile 2005 e 6-8 aprile 2006*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2007. (Rapporti ISTISAN 07/29).

---

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

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

© Istituto Superiore di Sanità 2007

# INDICE

<b>1. Assicurazione di qualità in radioterapia</b> .....	1
Bibliografia.....	2
<b>2. Aspetti clinici della radioterapia conformazionale: la pianificazione del trattamento 3d</b> .....	3
Introduzione .....	3
2.1. Definizione di Radioterapia conformazionale.....	3
2.2. Criteri per le indicazioni cliniche della Radioterapia conformazionale .....	4
2.2.1. Principali vantaggi dell'applicazione della tecnologia 3DCRT .....	4
2.2.2. Vantaggi clinici nell'uso della 3DCRT .....	5
2.2.3. Applicazione della 3DCRT: aspettative per i risultati clinici .....	7
2.2.4. Possibili svantaggi clinici nell'uso della 3DCRT .....	7
2.3. Impatto dell'impiego della 3DCRT sulle varie figure professionali .....	8
2.4. Procedure clinico-tecnologiche della radioterapia .....	8
2.4.1. Prescrizione iniziale.....	9
2.4.2. Impostazione.....	9
2.4.3. Prescrizione finale .....	9
2.4.4. Consenso informato .....	10
2.4.5. Esecuzione e verifica del trattamento .....	10
2.4.6. Monitoraggio e follow-up.....	11
2.5. Costi della radioterapia conformazionale.....	11
Conclusioni .....	12
Bibliografia.....	12
<b>3. Aspetti fisici della radioterapia conformazionale</b> .....	15
Introduzione .....	15
3.1. Algoritmi di calcolo .....	15
3.2. Definizione dei margini e dei volumi.....	19
3.3. Valutazione del piano di trattamento radioterapico.....	22
3.4. Verifica dosimetrica del piano di trattamento .....	26
Bibliografia.....	28
<b>4. Assicurazione di qualità in radioterapia: la pianificazione del trattamento 3d nei tumori polmonari non microcitoma (nscic)</b> .....	31
Introduzione .....	31
4.1. Prima sessione: presentazione caso clinico e scheda di patologia.....	32
4.1.1. Criteri per le indicazioni cliniche alla 3DCRT nelle neoplasie polmonari con microcitoma .....	32
4.1.2. Le procedure del treatment planning in una pianificazione 3D: dal set-up alla definizione dei volumi di interesse clinico .....	33
4.1.3. Aspetti fisici della pianificazione 3D.....	35
4.2. Seconda sessione: presentazione caso clinico e scheda di patologia.....	40
4.2.1. Dati clinici e anamnestici del paziente .....	40
4.3. Discussione .....	44
Bibliografia.....	45

<b>5. Assicurazione di qualità in radioterapia: la pianificazione del trattamento 3D nel tumore della prostata</b> .....	49
Introduzione .....	49
5.1. Primo caso clinico .....	49
5.2. Secondo caso clinico .....	52
Bibliografia.....	57
<b>6. Assicurazione di qualità in radioterapia: la pianificazione del trattamento 3D nel tumore della rino-faringe</b> .....	59
Introduzione .....	59
6.1. Caso clinico e dati anamnestici del paziente .....	61
6.2. Definizione dei volumi di interesse (GTV T e N, CTV 50 e CTV 70) con l'ausilio delle immagini RM .....	65
6.3. Considerazioni sul questionario e sul contornamento .....	67
6.4. Elaborazione del piano di trattamento su volumi già definiti da altro osservatore.....	67
6.5. Il caso clinico e il volume di trattamento .....	68
6.5.1. Tecnica del piano di trattamento.....	69
6.6. Analisi dei risultati .....	71
Bibliografia.....	74
<b>7. Discussione generale e valutazione finale del corso</b> .....	77
7.1. Patologie affrontate .....	77
7.1.1. Polmone.....	77
7.1.2. Prostata .....	78
7.1.3. Rinofaringe .....	79
7.2. Valutazione del corso .....	80

### **Comitato Scientifico**

Marta BUCCIOLINI, Università degli Studi e Ospedale Careggi, Firenze  
Enrico CELLAI, Università degli Studi e Ospedale Careggi, Firenze  
Pietro GABRIELE, IRCC Candiolo e Ospedale Mauriziano, Torino  
Giovanni PENDUZZU, IRCC Candiolo e Ospedale Mauriziano, Torino  
Antonella ROSI, Istituto Superiore di Sanità, Roma  
Michele STASI, IRCC Candiolo e Ospedale Mauriziano, Torino  
Giuseppe SCIELZO, IRCC Candiolo e Ospedale Mauriziano, Torino  
Maria Antonella TABOCCHINI, Istituto Superiore di Sanità, Roma  
Vincenza VITI, Istituto Superiore di Sanità, Roma

### **Coordinatori**

Giampiero AUSILI CEFARO, Policlinico Universitario SS Annunziata, Chieti  
Barbara BAIOTTO, IRCC Candiolo e Ospedale Mauriziano, Torino  
Fabrizio BANCİ BUONAMICI, Servizio di Fisica sanitaria, Ospedale Careggi, Firenze  
Maria Gabriella BRUALDI, AO Maggiore della Carità, Novara  
Stefano Maria MAGRINI, Università degli Studi e Istituto del Radio, Spedali Civili, Brescia  
Giuseppe MALINVERNI, IRCC Candiolo, Torino  
Marta PAIUSCO, Arcispedale Santa Maria Nuova, Reggio Emilia  
Giovanni PENDUZZU, IRCC Candiolo e Ospedale Mauriziano, Torino  
Sandro TONOLI, e Istituto del Radio, Spedali Civili, Brescia

### **Esercitori**

Cristina AIRALDI, Ospedale Mauriziano e IRCC Candiolo  
Elena DELMASTRO, IRCC Candiolo, Torino  
Marco GATTI, IRCC Candiolo, Torino  
Annalisa ROSSI, Ospedale Mauriziano, Torino  
Roberta VERNA, Ospedale Mauriziano, Torino

### **Segreteria Scientifica**

Antonella ROSI, Maria Antonella TABOCCHINI, Istituto Superiore di Sanità, Roma

### **Segreteria Tecnica**

Franca GRISANTI, Istituto Superiore di Sanità, Roma

### **Rapporteur 2005**

Alessandro VENTURI, UO Radioterapia Oncologica, Arcispedale S. Anna, Ferrara  
Rossella VIDIMARI, AO Università "Ospedali Riuniti di Trieste", SC di Fisica Sanitaria, Trieste  
Paolo BAGNASACCO, ASL n.12, Biella  
Paolo SCALCHI, Azienda ULSS n. 6, UO di Fisica Sanitaria, Vicenza

### **Rapporteur 2006**

Roberto MARTINELLI, UO Radioterapia, Azienda Ospedaliera Universitaria, Parma  
Ugo NASTASI, ASO Molinette, Presidio S. Giovanni Antica Sede, Torino  
Elena CAZZULO, ASO SS. Antonio e Biagio e C. Arrigo, Alessandria  
Enrico TUCCI, SC Radioterapia, Ospedale della Misericordia, Grosseto  
Graziella VIRDIS, SC Santo Spirito, UO di Radioterapia, Pescara  
Elena BELLAN, ULSS1, Ospedali di Belluno, Belluno

### **Partecipanti 2005**

Filippo ALONGI, Istituto di Radiologia, Ospedale Policlinico, Palermo  
Angela ARGENTA, ASL 19, Asti  
Donatella BADI, Azienda ASL n.6, Radioterapia, Livorno  
Caterina BANGRAZI, Azienda Policlinico Umberto I, Div. di Radioterapia, Ist. Di Radioterapia, Roma  
Paolo BAGNASACCO, ASL n.12, Biella  
Cristina BAIOCCHI, Azienda ULSS n.6, UO Radioterapia Oncologica, Vicenza  
Salvatore BIAZZO, Ospedale "M.P. Arezzo", Ragusa  
Alberto BUZZETTI, Istituto Nazionale Tumori, Milano  
Valeria CASANOVA Borca, ASL n.9, Ivrea  
Orietta CASPIANI, Ospedale Fatebenefratelli, Isola Tiberina, Roma

Assunta DEIDDA, ASL n.8, Ospedale A. Businco, UO Radioterapia Oncologica, Cagliari  
Sabrina DE TOMMASI, AUSL n.8, Radioterapia Ospedale "S. Donato", Arezzo  
Alessandro DI SIENA, UO Fisica Sanitaria ASL, Arezzo  
Ermanno EMILIANI, UO Radioterapia, AUSL, Ravenna  
Maria Donata FERRARI, Azienda Ospedaliera, Verona  
Erika FILIPPIN, Spedali Civili, Brescia  
Giuseppe FIORENTINO, UO Radioterapia, Ospedale Belcolle, Viterbo  
Domenico GENOVESI, UO di Radioterapia, Ospedale Clinicizzato, Chieti  
Renata GUZZETTI, Ospedali Riuniti, Bergamo  
Giorgio MAZZOTTI, AUSL, Ravenna  
Gabriele MELIADÒ, Azienda Ospedaliera, Servizio di Fisica Sanitaria, Verona  
Elisabetta NERI, S.A. Radioterapia, Ospedale, La Spezia  
Elena PORCEDDU, AUSL n.8, Radioterapia, Cagliari  
Gabriele POZZI, AO SS. Antonio e Biagio e C. Arrigo, Alessandria  
Renzo RAFFO, ASL n.6, Livorno  
Luciana RICCI Curbastro, UO di Radioterapia, AUSL, Ravenna  
Paolo SCALCHI, Azienda ULSS n.6, UO di Fisica Sanitaria, Vicenza  
Alessandro VENTURI, UO Radioterapia Oncologica, Arcispedale S. Anna, Ferrara  
Rossella VIDIMARI, AO, Università "Ospedali Riuniti di Trieste", SC di Fisica Sanitaria, Trieste  
Elena VILLAGGI, Azienda USL, Piacenza

#### **Partecipanti 2006**

Simonetta AMERIO, ASO Molinette, Presidio S. Giovanni Antica Sede, Torino  
Giancarlo ARCANGELI, Ospedale S.M. Goretti, Latina  
Elena BELLAN, ULSSI, Ospedali di Belluno, Belluno  
Giovanna BENECCHI, Azienda Ospedaliera, Pavia  
Fabrizio BUSCA, Azienda USL di Ravenna, Servizio di Fisica Sanitaria, Ravenna  
Maurizio CARCATERRA, Ospedale S. Andrea, Università "La Sapienza", Roma  
Cristina CARUSO, Casa di Cura Pio XI, Roma  
Elena CAZZULO, ASO SS. Antonio e Biagio e C. Arrigo, Alessandria  
Mirco COSTA, ULSS di Belluno n.1, Belluno  
Anna DI DIO, Azienda Ospedaliera SS. Antonio e Biagio e C. Arrigo, Alessandria  
Michele D'ORONZO, Spedali Civili di Brescia, Brescia  
Barbara FRANZONI, Policlinico di Modena, Struttura Complessa di Fisica Sanitaria, Modena  
Domenico GENOVESI, UO Radioterapia, Chieti  
Fidalma GUALDAMBRINI, ASL, Fisica Sanitaria, Pescara  
Flavia GUERRISI, Ospedale S. Paolo, Savona  
Carlo GUIDI, UO Radioterapia, Ospedale Generale S. Giovanni Calibata  
Stefania MAROGNA, Istituto Scienze Radiologiche, Sassari  
Roberto MARTINELLI, UO Radioterapia, Azienda Ospedaliera Universitaria, Parma  
Daniela MASENGA, ASL 19, Soc. Radioterapia, Asti  
Ugo NASTASI, ASO Molinette, Presidio S. Giovanni Antica Sede, Torino  
Paola ORRÙ, Azienda Sanitaria, Bolzano  
Cesare PELAGATTI, ASL, Radioterapia, Pescara  
Mariacarina PIGA, Ospedale Oncologico, Radioterapia, Cagliari  
Gianfranco PUDDINU, AUSL n. 8 Cagliari, Radioterapia Ospedale Businco, Cagliari  
Susanna SALA, UOA di Radioterapia, ASO Mauriziano, Torino  
Anna SANTACROCE, Azienda Ospedaliera, Alessandria  
Giovanni SCOGNAMILLO, IRCCS, Ospedale Oncologico, Bari  
Vincenzo SERAFINI, ASL, Radioterapia, Pescara  
Giovanni SIMEONE, IRCCS, Ospedale Oncologico, Bari  
Nazario TEODORANI, ASL, Ravenna  
Roberto TORTINI, AUSL, Piacenza  
Mauro TORTORESE, ASO SS. Antonio e Biagio e C. Arrigo, Alessandria  
Enrico TUCCI, SC Radioterapia, Ospedale della Misericordia, Grosseto  
Brunella VERNA, Azienda Ospedaliera, Alessandria  
Graziella VIRDIS, SC Santo Spirito, UO di Radioterapia, Pescara

# 1. ASSICURAZIONE DI QUALITÀ IN RADIOTERAPIA

Vincenza Viti

*Dipartimento di Tecnologie e Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

Nel Dipartimento di Tecnologie e Salute dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) la valutazione tecnologica (TA, *Technology Assesment*) nelle scienze radiologiche, anche attraverso l'elaborazione di specifiche linee guida, costituisce una delle tematiche portanti, in continuità con le tematiche di radioprotezione del paziente per la cui promozione e divulgazione il Laboratorio di Fisica dell'ISS si era distinto fin dagli anni '70.

Il TA si è sviluppato fin dalla fine degli anni 1960 come strategia di ricerca e di valutazione per affrontare le conseguenze sgradite per l'ambiente, per la salute e più in generale per la società dovute alla crescita esponenziale delle tecnologie e del loro uso. Lo scopo era quindi quello di segnalare e affrontare gli effetti non voluti e negativi degli sviluppi scientifici e tecnologici.

Per le problematiche sanitarie si è sviluppata una disciplina particolare nota come *Health Technology Assesment* (HTA) i cui strumenti basilari sono da ricercarsi nell'evidenza scientifica dell'efficacia ed efficienza dell'intervento sanitario.

L'HTA si occupa degli argomenti concernenti le decisioni da prendere nel campo della salute, tenendo nel dovuto conto i fattori economici e le conseguenze sociali, etiche e organizzative dell'uso di tecnologie differenti nella cura della salute. Le considerazioni sui costi non occupano il posto più importante, ma piuttosto sono dominanti le considerazioni su come garantire i maggiori effetti benefici sulla salute. Inoltre, l'attenzione non è solo rivolta all'impiego delle strumentazioni e dei presidi farmaceutici, ma la tecnologia è intesa in senso ampio, considerando cioè tutto l'intervento che mira a produrre un beneficio per la salute per tutti.

I temi attualmente maggiormente dibattuti sono quindi relativi a:

- costi
- qualità dei trattamenti
- possibilità di accesso per tutti ed equità di trattamento
- problematiche etiche

In questo contesto si inserisce la legislazione attuale europea e italiana relativa alle esposizioni mediche (1, 2). Il merito della legislazione attuale risiede non solo nel suo ruolo regolatorio, ma anche nel provvedere a sviluppare una nuova cultura radioprotezionistica.

In particolare, essa fornisce un approccio innovativo alla radioprotezione in quanto la legislazione è ora rivolta a bilanciare le finalità radioprotezionistiche con le esigenze delle prestazioni mediche. L'ottimizzazione degli esami diagnostici e dei trattamenti radioterapici è ora uno dei cardini della nuova filosofia radioprotezionistica.

Un altro degli aspetti più rilevanti dell'attuale legislazione è rappresentato dall'attenzione particolare rivolta allo sviluppo e messa in opera di programmi di Garanzia della Qualità. Tali programmi vanno intesi come programmi ampi per garantire la qualità non solo in relazione al buon uso delle apparecchiature, ma in relazione a tutto il cammino del paziente all'interno della struttura dove deve effettuare il trattamento o l'esame diagnostico. Protocolli scritti fanno parte di corretti programmi in tal senso.

La Qualità va considerata da diversi punti di vista. Oltre la qualità professionale relativa agli operatori, esiste, infatti, una qualità gestionale (o manageriale) e la qualità percepita dagli utenti (detta anche relazionale). Si aggiunge oggi spesso la qualità sociale (accessibilità ed equità dei trattamenti). Spesso i concetti di qualità si sovrappongono: ad esempio quando si valutano i tempi di attesa, questo parametro dipende da tutti i citati aspetti della qualità. La legislazione

relativa alla radioprotezione del paziente fa riferimento essenzialmente alla qualità professionale.

I concetti espressi con il termine Garanzia della Qualità presente nella citata legislazione sono in realtà oggi meglio rappresentati dal termine Miglioramento Continuo della Qualità (MCQ) che pone l'accento sull'aspetto dinamico della qualità come obiettivo soggetto ad una continua evoluzione.

I seguenti passi sono considerati i momenti essenziali del cammino relativo al MCQ:

- individuare opportunità di miglioramento ed effettuare progetti di valutazione e miglioramento per realizzarle; redigere e approvare procedure organizzative che siano basate su un'analisi attenta dei processi e contribuiscano a ridurre sprechi e ritardi;
- redigere e approvare linee guida, intese come sequenze di raccomandazioni che riguardano comportamenti professionali, basate il più possibile sulle evidenze scientifiche (le raccomandazioni delle linee guida e anche importanti elementi delle procedure dovrebbero essere incorporati in percorsi assistenziali);
- fare in modo che procedure, linee guida e percorsi assistenziali siano applicati e verificarne l'applicazione;
- aggiornare procedure, linee guida e percorsi assistenziali periodicamente, sulla base di nuove acquisizioni tecnologiche, novità della letteratura scientifica e indicazioni venute dalla verifica della loro applicazione;
- mettere in atto un sistema di monitoraggio, almeno degli eventi avversi principali e dei livelli di soddisfazione di pazienti e familiari, in modo da individuare opportunità di miglioramento e di poter intervenire tempestivamente qualora la situazione peggiori.

In sintesi, operativamente i momenti centrali di questo cammino sono costituiti da:

- stesura di protocolli, linee guida, ecc.
- verifica della loro applicazione

L'ISS ha da alcuni anni intrapreso un'intensa attività di elaborazione di linee guida e indicazioni per l'Assicurazione di Qualità nelle scienze radiologiche. In tale ottica si inserisce il Rapporto ISTISAN recentemente pubblicato sulla Assicurazione di Qualità nella radioterapia conformazionale.

Negli ultimi anni la radioterapia conformazionale ha visto una rapida diffusione sul territorio nazionale diventando, per molti Centri di radioterapia, lo standard di trattamento per alcune patologie. Abbiamo effettuato un'indagine conoscitiva inviando 150 questionari ai Centri Italiani di radioterapia. Cinquantasette Centri hanno risposto che eseguono radioterapia conformazionale 3D e dall'analisi dei questionari risulta che per alcune patologie è questo il trattamento di elezione. Ci è sembrato opportuno quindi effettuare questo corso sulla Radioterapia conformazionale anche per esaminare come il documento prodotto possa essere recepito nella pratica clinica.

## Bibliografia

1. Comunità europea. Direttiva 97/43/Euratom del Consiglio del 30 giugno 1997 riguardante la protezione sanitaria delle persone contro i pericoli delle radiazioni ionizzanti connesse a esposizioni mediche e che abroga la direttiva 84/466/Euratom. Gazzetta Ufficiale delle Comunità Europee, NL 180/22 del 9 luglio 1997.
2. Italia. Decreto legislativo 26 maggio 2000, n.187. Attuazione della direttiva 97/43/Euratom in materia di protezione sanitaria delle persone contro i pericoli delle radiazioni ionizzanti connesse ad esposizioni mediche. Gazzetta Ufficiale - Supplemento Ordinario n.157 del 7 luglio 2000.



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

Pietro Gabriele

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

### Introduzione

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

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

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

### 2.1. Definizione di Radioterapia conformazionale

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## **2.2. Criteri per le indicazioni cliniche della Radioterapia conformazionale**

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

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

### **2.2.1. Principali vantaggi dell’applicazione della tecnologia 3DCRT**

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

## 2.2.2. Vantaggi clinici nell'uso della 3DCRT

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

- il miglioramento del controllo tumorale
- la riduzione della morbidità

### 2.2.2.1. Miglioramento del controllo tumorale

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### 2.2.2.2. Riduzione della morbidità

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### 2.2.4. Possibili svantaggi clinici nell'uso della 3DCRT

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

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

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

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

Per ridurre questo rischio occorre agire in più direzioni:

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

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

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

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

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

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

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

## **2.4. Procedure clinico-tecnologiche della radioterapia**

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

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

### **2.4.1. Prescrizione iniziale**

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

### **2.4.2. Impostazione**

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

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

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

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

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

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

### **2.4.3. Prescrizione finale**

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

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

#### 2.4.4. Consenso informato

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

#### 2.4.5. Esecuzione e verifica del trattamento

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



#### 2.4.6. Monitoraggio e follow-up

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

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

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

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

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

### 2.5. Costi della radioterapia conformazionale

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

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

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

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

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

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

## Conclusioni

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

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

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

## Bibliografia

1. Gruppo di Studio Istituto Superiore di Sanità "Assicurazione di Qualità in Radioterapia" (Ed.). *Indicazioni per la implementazione della radioterapia conformazionale in Italia*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2004. (Rapporti ISTISAN 04/34).
2. Gruppo di Studio Istituto Superiore di Sanità "Assicurazione di Qualità in Radioterapia. *Garanzia di qualità in radioterapia. Linee guida in relazione agli aspetti clinici e tecnologici*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2002. (Rapporti ISTISAN 02/20).
3. Brundage M, Lukka H, Crook J, Warde P, Bauman G, Catton C, Markman BR, Charette M. Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative Genitourinary Cancer Disease Site Group. *Radiother Oncol* 2002;64:239-50.
4. Kolitsi Z, Dahl O, Van Loon R, Drouard J, Van Dijk J, Ruden BI, Chierego G, Rosenvald JC. Quality assurance in conformal radiotherapy: DYNARAD consensus report on practice guidelines. *Radiother Oncol* 1997;45(3):217-23.
5. ICRU Report 50. *Prescribing, recording and reporting photon beam therapy. International Commission for Radiation Units and Measurements*. ISBN 0-913394-48-3. Bethesda, 1993.
6. ICRU Report 62. *Prescribing, Recording and reporting photon beam therapy*. Supplement to ICRU report 50. Bethesda 1999.
7. Gabriele P, Malinverni G, Moroni GL, Gatti M, Regge D, Versari A, Serafini D, Fraternali A, Salvo D. The impact of 18F-deoxyglucose Positron Emission Tomography on tumor staging, strategy of the treatment and treatment planning for radiotherapy in a Department of Radiation Oncology. *Tumori* 2004;90(6):579-85.
8. Perez CA, Kutcher GJ, Emami B. Fitting normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:855-86.
9. Kupelian PA, Elshaikh M, Reddy CA, Zippe C, Klein EA. Comparison of the efficacy of local therapies for localized prostate cancer in the prostate-specific antigen era: a large single-institution experience with radical prostatectomy and external-beam radiotherapy. *Journal of Clinical Oncology* 2002;20(16):3376-85.

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

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

### 3. ASPETTI FISICI DELLA RADIOTERAPIA CONFORMAZIONALE

Michele Stasi

*Struttura Complessa Fisica Sanitaria, Azienda Sanitaria Ospedaliera Ordine Mauriziano di Torino e Istituto per la Ricerca e la Cura del Cancro di Candiolo, Torino*

#### Introduzione

La 3D-CRT, più che una modalità aggiuntiva al processo radioterapico, rappresenta un cambiamento radicale sia nella pratica clinica che nella pianificazione terapeutica poiché privilegia il singolo paziente e in particolare l'ottimizzazione personalizzata del trattamento come richiesto oggi anche dal Decreto Legislativo 187/2000. Al fisico medico sono richieste nuove competenze per sviluppare quelle procedure di garanzia della qualità necessarie per garantire precisione nell'*imaging* tumorale, e accuratezza nella elaborazione e ottimizzazione del piano di trattamento e nella verifica geometrica e dosimetrica del trattamento.

Gli aspetti fisici che distinguono la 3D-CRT dalla radioterapia convenzionale riguardano essenzialmente i seguenti argomenti:

- lo studio volumetrico del piano di trattamento su una ricostruzione tridimensionale del paziente con algoritmi di calcolo accurati
- l'impiego di apparecchiature sofisticate per la conformazione della dose (Collimatori Multilamellari) e per la verifica geometrica e dosimetria dei campi di trattamento in fase iniziale e durante le sedute di trattamento
- l'uso di sistemi informativi di Record and Verify (R&V) di ausilio per assicurare la ripetibilità del trattamento.

Gli argomenti che nello specifico saranno trattati in questa relazione saranno:

- algoritmi di calcolo dei Sistemi per Piani di Trattamento (TPS)
- definizione dei margini e dei volumi
- valutazione del piano di trattamento radioterapico
- verifica dosimetrica del trattamento

#### 3.1. Algoritmi di calcolo

La radioterapia conformazionale, che rispetto alla convenzionale comporta l'uso di un maggior numero di fasci incidenti di forma complessa, anche non coplanari, necessita di algoritmi di calcolo avanzati. Infatti, il livello di accuratezza nella somministrazione della dose nel trattamento radioterapico dipende in maniera determinante dall'accuratezza e precisione della dose calcolata dal TPS (Tabella 1).

Gli algoritmi con i quali i sistemi per piani di trattamento calcolano la dose in un punto di un mezzo materiale, a partire da una certa configurazione di irraggiamento, possono essere suddivisi in due categorie: metodi di calcolo di tipo semiempirico tradizionali che si basano su correzione di isodosi misurate e metodi di calcolo mediante modellizzazione del fascio.

La differenza più importante tra gli algoritmi che si basano sulla correzione delle isodosi e quelli basati sulla modellizzazione del fascio è che questi ultimi calcolano la distribuzione di

dose partendo da principi di base piuttosto che correggere distribuzioni di dose misurate in fantoccio ad acqua. Questi algoritmi calcolano direttamente la distribuzione di dose al paziente con un modello che simula il fascio incidente e le sue interazioni nel tessuto. Partendo dalle “condizioni al contorno” del trattamento, ovvero geometria di irraggiamento e fluenza superficiale di particelle, e utilizzando un modello di trasporto della radiazione (espresso generalmente da uno o più *kernel* di integrazione), calcolano la dose all’interno del paziente.

**Tabella 1. Fonti di incertezza nell’accuratezza e precisione per il calcolo della dose**

Fonte di incertezze	Incetezza attuale %	Incetezza futura %
Dose nel punto di calibrazione in acqua	2,5	1,0
Incetezza addizionale per altri punti	0,6	0,3
Stabilità di monitor del fascio	1,0	0,5
Uniformità del fascio	1,5	0,5
Dati dei pazienti	1,5	1,0
Set-up del paziente e movimento d’organi	2,5	2,0
Tutto il resto (ad esclusione del calcolo della dose)	4,3	2,5
Algoritmo per il calcolo della dose (livelli multipli)	1,0/2,0/3,0/5,0	1,0/2,0/3,0
Totale	4,4/4,7/5,2/6,6	2,7/3,2/3,9

Anche questi ultimi metodi di calcolo fanno uso di un insieme di dati sperimentali, sia per caratterizzare alcune delle condizioni al contorno, sia per determinare alcuni parametri del modello di trasporto, sia per testare l’accuratezza del modello in precise situazioni geometriche. Questi dati sono in quantità inferiore rispetto alle necessità degli algoritmi che si basano sulla correzione delle isodosi, ma, in alcuni casi, non sono facili da misurare, come per esempio lo spettro energetico del fascio di fotoni. Spettri di fasci di fotoni sono stati determinati simulando mediante metodo Monte Carlo (1) il trasporto di fotoni nella testata di acceleratori lineari clinici.

Due algoritmi basati sulla modellizzazione del fascio sono il metodo *convolution/superposition* (2-5) e i metodi Monte Carlo (6).

Perché la distribuzione di dose e il calcolo delle UM sia accurato, condizione indispensabile, vista la complessità delle tecniche nella 3D-CRT, è che l’algoritmo sia di tipo 3D. A tale proposito deve essere chiaro che la rappresentazione grafica 3D dei volumi non è indice di un reale calcolo 3D, che invece riguarda le modalità con cui gli algoritmi considerano e valutano la radiazione primaria, la radiazione diffusa e il trasporto degli elettroni secondari. La valutazione della radiazione diffusa e la considerazione dei fenomeni legati alla mancanza di equilibrio elettronico comportano l’uso di un algoritmo di calcolo 3D. Anche la presenza di disomogeneità nei tessuti irradiati aumenta la complessità del calcolo dei contributi di dose, in particolare nelle zone di interfaccia tra aria e tessuti, tra tessuti diversi e nelle zone di penombra.

Una classificazione degli algoritmi commerciali che tiene conto di tutti questi parametri è stata fatta all’interno del documento dell’AAPM *Task Group 65* (7) e qui di seguito riportata nella Tabella 2.

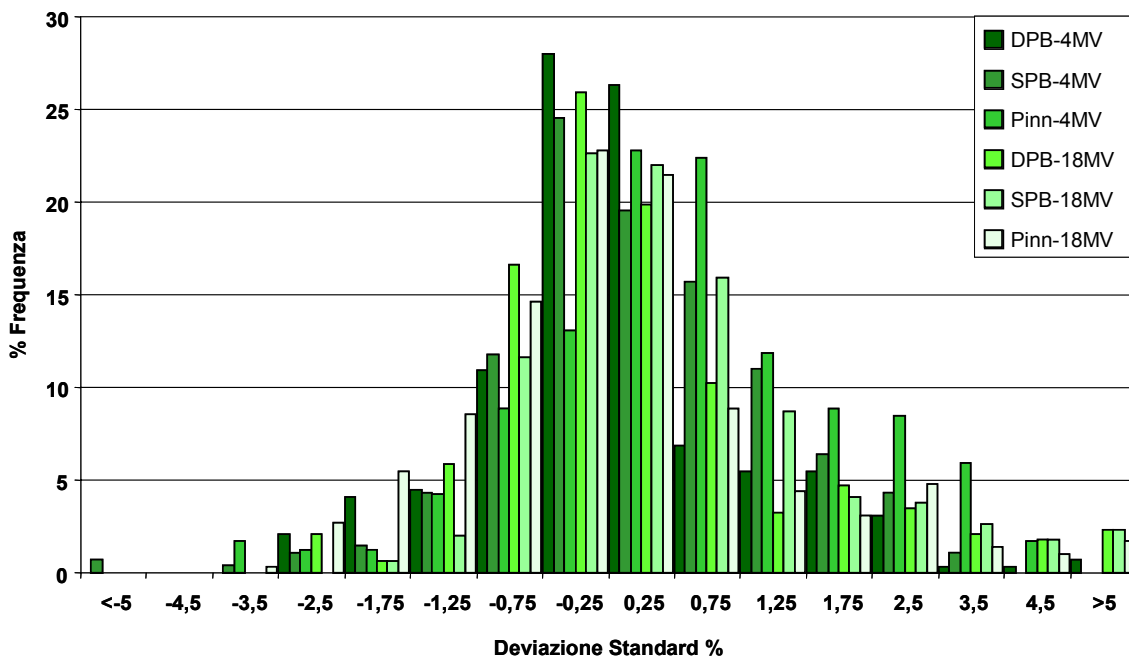
Gli algoritmi dei TPS devono essere soggetti a controlli di qualità e l’importanza di effettuare accurate procedure di commissioning e di verifiche è più evidente nella 3D-CRT in cui tutti i parametri della tecnica di trattamento sono frutto di decisioni prese direttamente al TPS. Anche le *performance* non dosimetriche quali la corretta gestione delle immagini e dei dati paziente, la segmentazione e registrazione delle stesse, il contornamento, la rappresentazione geometrica dei campi, la gestione e la creazione dei volumi, la generazione e gestione di BEV e

le DRR devono essere verificate. Nella fase di installazione, uno strumento accurato per la verifica degli algoritmi di calcolo rimane il documento dell'AAPM *Task Group 23* (8-11).

**Tabella 2. Classificazione delle differenti correzioni per algoritmi in relazione al livello di modello di campionamento (1D o 3D) e all'inclusione o esclusione del trasporto elettronico (TERMA o DOSE)**

Modello	TERMA Deposizione locale di energia (senza trasporto di elettroni)	DOSE Deposizione non locale di energia (con trasporto di elettroni)
1D	<b>Categoria 1</b> 1.1 Attenuazione lineare 1.2 Rapporto di TAR (RTAR) (Cammino equivalente, effettiva SSD, <i>shift</i> di isodose) 1.3 <i>Power-law</i> (Batho)	<b>Categoria 3</b> 3.1 Convoluzione ( <i>pencil beam</i> ) 3.2 Tecniche FFT
3D	<b>Categoria 2</b> 2.1 TAR Equivalente (ETAR) 2.2 SAR Differenziale (DSAR) 2.3 Intervallo di Volume (DVOL) 2.4 TAR Differenziale (DTAR) 2.5 Metodo 3D di sottrazione del fascio	<b>Categoria 4</b> 4.1 Sovrapposizione/Convoluzione 4.2 Monte Carlo

Il rapporto fornisce i dati geometri e dosimetrici per la costruzione all'interno del proprio TPS di due macchine acceleratrici (da 4 e 18 MV) usate dal *Task Group* per le misure sperimentali. Quindi sono indicati vari *test cases* che forniscono i valori di dose singola misurati in singoli punti sull'asse centrale e fuori asse in diverse condizioni di irradiazione. Ecco a titolo di esempio i risultati utilizzando due TPS e tre diversi algoritmi (Figura 1) (10).



**Figura 1. Scarti tra i vari test cases per gli algoritmi: *Single Pencil Beam (SPB)* di Cadplan, *Double Pencil Beam (DPB)* di Cadplan e *Superposition/Convolution (Pinn)* di Pinnacle**

Per quel che riguarda i controlli di qualità, i livelli di tolleranza tra dose calcolata e misurata esistono varie pubblicazioni di riferimento (12-14). Un protocollo da utilizzare può essere quello dell'ESTRO recentemente pubblicato (12), il quale cerca di coprire in maniera complessiva le problematiche di verifica di un TPS 3D mantenendo l'onerosità dei test suggeriti entro limiti sostenibili e indicando inoltre criteri di accettabilità facilmente utilizzabili.

I criteri di accettabilità sono espressi in termini di deviazioni tra dose calcolata e misurata e/o in termini di distanza tra curve di isodose (12, 15); in alternativa, lo stesso *booklet* prevede la possibilità di utilizzare parametri che combinino i due (16), quali la funzione gamma.

Il protocollo suggerisce anche la necessità che i venditori dei TPS possano farsi preliminarmente carico di buona parte dei test mediante gruppi di utilizzatori o direttamente, dichiarando esplicitamente all'utente la conformità delle prestazioni al protocollo stesso. È però indispensabile che il fisico medico si occupi in prima persona della verifica dosimetrica della configurazione dei fasci e della correttezza del trasferimento e della gestione delle informazioni contenute nelle immagini utilizzate per i piani di trattamento. Nella Tabella 3 sono riportati i livelli di tolleranza proposti dal *booklet*.

**Tabella 3. Livelli di tolleranza proposti dal protocollo dell'ESTRO (12)**

Livelli di tolleranza	Regione	Geometria semplice e omogenea	Geometria complessa (cunei, inomogeneità, asimmetria, blocchi/MLC)	Geometrie più complesse *
$\delta_1$	Asse centrale del fascio - alta dose, basso gradiente di dose	2%	3%	4%
$\delta_2^{**}$	Regione di build-up dell'asse centrale del fascio, regione di penombra dei profili, alta dose e alto gradiente di dose	2 mm o 10%	3 mm o 15%	3 mm o 15%
$\delta_3$	Regione fuori dell'asse centrale del fascio - alta dose, basso gradiente di dose	3%	3%	4%
$\delta_4^{***}$	Fuori fascio - bassa dose, basso gradiente di dose	30% (3%)	40% (4%)	50% (5%)
$RW_{50}^{****}$	Larghezza radiologica - alta dose e alto gradiente di dose	2 mm o 1%	2 mm o 1%	2 mm o 1%
$\delta_{50-90}$	Fringe del fascio - alta dose e alto gradiente di dose	2 mm	3 mm	3 mm

\* È definita geometria più complessa una combinazione di almeno due geometrie complesse.

\*\* Dovrebbe essere usato uno dei due valori di tolleranza.

\*\*\* Queste figure sono normalizzate alla dose locale, o alla dose in un punto alla stessa profondità sull'asse centrale del fascio, o alla parte aperta del campo in caso di campi bloccati (tra parentesi).

\*\*\*\* Il valore percentuale dovrebbe essere usato per ampiezze di campo maggiori di 20 cm.



## 3.2. Definizione dei margini e dei volumi

La problematica dei volumi e dei margini in radioterapia è stata affrontata per la prima volta in modo sistematico dall'*International Commission on Radiation Units and Measurements* (ICRU) Report 50 e dal suo supplemento Report 62 (17, 18) e poi ripresa e sviluppata da numerosi gruppi di ricerca in fisica medica (19-21). Tale problematica riguarda principalmente la definizione geometrica del *Planning Target Volume* (PTV) (espansione del *Clinical Target Volume*, CTV), che è basata sulla somma delle incertezze riscontrabili durante l'iter di trattamento radioterapico.

L'approccio proposto dall'ICRU definisce l'espansione del PTV rispetto al CTV come risultato di due incrementi volumetrici concentrici: il primo, definito *Set-up Margin* (SM), tiene conto dell'errore di set-up 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 Van Herk (20), che modifica le definizioni di IM e SM dell'ICRU spostando l'attenzione dalle cause degli errori (set-up 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).

L'STV contiene tutti gli errori sistematici che si delineano nella fase di preparazione del trattamento e che si propagano sistematicamente durante tutto il ciclo radioterapico. La maggior parte degli errori sistematici che definiscono il STV ha un andamento gaussiano con una deviazione standard  $\Sigma_i$  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 contouring ( $\Sigma_{\text{doctor}}$ )
  - Forma e posizione target nel momento del contouring ( $\Sigma_{\text{motion}}$ )
  - Errore nell'imaging ( $\Sigma_{\text{imaging}}$ )
  - Errore sistematico di set-up ( $\Sigma_{\text{set-up}}$ )
  - Combinazione degli errori gaussiani sistematici ( $\Sigma_i$ )
- *Errori lineari*
  - Errore respirazione (b)
  - Errore algoritmo di calcolo TPS (a)

Come si combinano tra loro gli errori gaussiani  $\Sigma_i$  e gli errori lineari (b e a) 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 paria a  $\sigma$ .

Durante le numerose sedute di trattamento, si aggiungono agli errori sistematici prima analizzati, le variazioni casuali dovute al set-up giornaliero e al movimento involontario di organi (target e 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, Van Herk (20) ipotizza 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  $\sigma$ .

Le principali fonti di errore  $\sigma$ , definito anche errore di *treatment execution* sono:

– *Errori gaussiani*

- Errore set-up giornaliero ( $\sigma_{set-up}$ )
- Errore dovuto al movimento d'organo e alla variazione della sua forma ( $\sigma_{motion}$ )
- Spessore della penombra del fascio ( $\sigma_p$ )
- Combinazione degli errori gaussiani random ( $\sigma$ )

Per calcolare il margine tra STV e PTV si sottrae il valore  $\sigma_p$ , che tiene conto della penombra fisica del fascio dalla somma degli errori casuali, e si moltiplica questa differenza per un fattore  $\beta$ , che tiene conto della configurazione dei fasci di radiazione. In Tabella 4 sono riportati i valori di  $\beta$  per differenti configurazioni di fascio in un piano di trattamento.

**Tabella 4. Valore di  $\beta$  per differenti configurazioni di fascio in un piano di trattamento**

N. (totale di campi impostati)	Valori di $\beta$		
	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:

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

Nelle Tabelle 5-7 sono riportati degli esempi di calcolo del margine CTV-PTV per l'irradiazione della mammella (due campi tangenti opposti), del polmone e della prostata (3 campi non paralleli e non opposti).

**Tabella 5. Esempi di calcolo del margine CTV-PTV per l'irradiazione della mammella**

Mammella	Incertezza		
	Antero-Posteriore	Latero-Laterale	Craniale-Caudale
<b>Errori sistematici (mm)</b>			
<b>Errori gaussiani</b>			
$\Sigma_{\text{doctor}}$	5	5	6,5
$\Sigma_{\text{motion}}$	0	0	0
$\Sigma_{\text{imaging}}$	3	3	3
$\Sigma_{\text{set-up}}$	3	3	3
$\Sigma$	6,1	6,1	7,4
<b>Errori lineari</b>			
Errore di Respirazione	3	0	3
Errore algoritmo TPS	1	0	1
Errori random (mm)			
<b>Errori gaussiani</b>			
$\sigma_{\text{set-up}}$	3	3	3
$\sigma_{\text{motion}}$	0	0	0
$\sigma_p$	5	5	5
$\sigma$	5,8	5,8	5,8
$\beta$ (2 campi paralleli e opposti)	1,64	1,64	1,64
<b>MARGINE CTV-PTV</b>	<b>20,6</b>	<b>16,6</b>	<b>23,8</b>

**Tabella 6. Esempi di calcolo del margine CTV-PTV per l'irradiazione del polmone**

Polmone	Incertezza		
	Antero-Posteriore	Latero-Laterale	Cranio-Caudale
<b>Errori sistematici (mm)</b>			
<b>Errori gaussiani</b>			
$\Sigma_{\text{doctor}}$	4	4	4
$\Sigma_{\text{motion}}$	2	2	3
$\Sigma_{\text{imaging}}$	2,5	2,5	2,5
$\Sigma_{\text{set-up}}$	1	1	2
$\Sigma$	5,2	5,2	5,9
<b>Errori lineari</b>			
Errore di Respirazione	3	3	4
Errore algoritmo TPS	-1	-1	-1
Errori random (mm)			
<b>Errori gaussiani</b>			
$\sigma_{\text{set-up}}$	2	2	3
$\sigma_{\text{motion}}$	0	0	0
$\sigma_p$	5,5	5,5	5,5
$\sigma$	5,9	5,9	6,3
$\beta$ (3 campi non opposti)	1,04	1,04	1,64
<b>Margine CTV-PTV</b>	<b>15,4</b>	<b>15,4</b>	<b>19,1</b>

Tabella 7. Esempi di calcolo del margine CTV-PTV per l'irradiazione della prostata

Prostata	Incertezza		
	Antero-Posteriore	Latero-Laterale	Cranio-Caudale
<b>Errori sistematici (mm)</b>			
<b>Errori gaussiani</b>			
$\Sigma_{\text{doctor}}$ (contouring con CT e MRI)	2	2	2
$\Sigma_{\text{motion}}$	3	1	2,5
$\Sigma_{\text{imaging}}$	3	3	3
$\Sigma_{\text{set-up}}$	1,2	1,7	3
$\Sigma$	4	2,8	4,4
<b>Errori lineari</b>			
Errore di Respirazione	0	0	0
Errore algoritmo TPS	-0,5	-0,5	-0,5
<b>Errori random (mm)</b>			
<b>Errori gaussiani</b>			
$\sigma_{\text{set-up}}$	2,2	2,4	2,3
$\sigma_{\text{motion}}$	3	1	2,5
$\sigma_p$	5	5	5
$\sigma$	6,2	5,6	6
$\beta$ (3 campi non opposti)	1,44	1,04	1,64
<b>Margine CTV-PTV</b>	<b>11,2</b>	<b>7,1</b>	<b>12,1</b>

### 3.3. Valutazione del piano di trattamento radioterapico

Con lo sviluppo della moderna radioterapia 3D anche la valutazione dei piani di trattamento necessita di nuovi strumenti che siano in grado di semplificare complesse distribuzioni tridimensionali di dose, fornendo semplici valori numerici, in grado di quantificare la bontà del trattamento pianificato.

Da un punto di vista cronologico il primo strumento utilizzato per valutare la bontà di un piano di cura era la distribuzione delle isodosi (isolinee o isoaree) sovrainpresse prima sui profili corporei e poi sulle singole fette TC. Tale sistema, che peraltro resta sempre valido perché permette di valutare l'effettiva copertura del target, ha dei limiti evidenti dovuti al suo approccio inevitabilmente bidimensionale e alla difficoltà del suo utilizzo come strumento di confronto per la scelta di piani rivali.

Successivamente lo sviluppo dei moderni TPS con sofisticati moduli di visualizzazione tridimensionale ha permesso la rappresentazione in tre dimensioni del target, degli organi a rischio e delle isodosi, così da poter visualizzare con un'unica rappresentazione grafica il grado di efficacia del piano di trattamento in x, y, z. Contemporaneamente sono stati sviluppati gli istogrammi dose-volume (DVH), che hanno portato ad una valutazione quantitativa della distribuzione di dose nello spazio rispetto al target e agli organi a rischio definiti. Attualmente i DVH sono lo strumento principale di scelta di un piano di cura per la loro alta capacità di sintetizzare informazioni importanti (dose massima, minima, media, mediana e percentuale di irradiazione volumetrica), ma hanno come limite quello di non valutare le ampiezze delle isodosi che coinvolgono i tessuti sani non contornati ma che sono comunque attraversati dal fascio (tratto gastro-intestinale, muscoli, cute, ecc.).

Contemporaneamente lo sviluppo dei nuovi software ha incrementato enormemente la velocità di calcolo dei TPS, facilitando la possibilità di effettuare più piani rivali. La scelta tra più opzioni che assicurano la stessa copertura al target e lo stesso risparmio agli organi a rischio, ricadrà nel trattamento meno time-consuming o in quello che minimizza la dose agli altri tessuti sani non definiti.

Per valutare quest'ultimo parametro è stata sviluppata una serie di tools, comunemente chiamati i *Conformity Index*, che si propongono di integrare le informazioni fornite dai DVH, sintetizzandole in un unico indice numerico, definito generalmente come un semplice rapporto di volumi e/o di isodosi. L'utilizzo di questi parametri può facilitare non solo la scelta di piani 3DCRT ma anche di piani IMRT, di radioterapia e radiochirurgia stereotassica e di brachiterapia (come raccomandato dall'*American Brachytherapy Society*) (22). Tuttavia anche se sono stati proposti già nel 1993 dal gruppo RTOG e ripresi dall'ICRU 62, non sono ancora ad oggi utilizzati nella pratica clinica (18, 23).

È da sottolineare che questi indici sono parametri puramente dosimetrico-geometrici e non hanno ad oggi nessuna correlazione con esiti clinici e con implicazioni radiobiologiche (24-26).

Nella Tabella 8 è riportata una panoramica dei conformity index presenti in letteratura.

**Tabella 8. Definizione dei vari indici di conformità**

Autori	Indici	Definizioni di termini
RTOG (27)	Quality of coverage $_{RTOG} = \frac{I_{\min}}{RI}$	$I_{\min}$ : Isodose minima che racchiude il target RI: Isodose di riferimento
	Homogeneity index $_{RTOG} = \frac{I_{\max}}{RI}$	$I_{\max}$ : Isodose massima nel target RI: Isodose di riferimento
	Conformity Index $_{RTOG} = \frac{V_{RI}}{TV}$	$V_{RI}$ : Volume dell'isodose di riferimento TV: volume del target
SALT (29, 30)	$CVF = \frac{LV_{RI}}{LV}$	$LV_{RI}$ : volume della lesione che riceve isodose < isodose di riferimento LV: volume della lesione
	Lesion underdosage factor (LUF) $= \frac{LV < RI}{LV}$	
	$HTOF = \frac{HTV_{RI}}{LV}$	$HTV_{RI}$ : volume del tessuto sano coperto dall'isodose di riferimento
	Geometric conformity index $g = LUF + HTOF$	LUF: fattore di sottodosaggio della lesione HTOF: fattore di sovradosaggio del tessuto sano
Lomax and Scheib (31)	Healthy tissue conformity index $= \frac{TV_{RI}}{V_{RI}}$	$TV_{RI}$ : volume del target coperto dall'isodose di riferimento
van't Riet (32)	$CN = \frac{TV_{RI}}{TV} \times \frac{TV_{RI}}{V_{RI}}$	CN: Numero di conformazioni proposto da van't Riet
Baltas e collaboratori (33)	$COIN = \left[ CN \times \prod_{i=1}^{N_{CO}} \left( 1 - \frac{V_{COref,i}}{V_{CO,i}} \right) \right]$	$N_{CO}$ : numero di organi a rischio (CO) $V_{COref,i}$ : volume dell'organo a rischio che riceve almeno la dose di riferimento $V_{CO,i}$ : volume dell'organo a rischio

I primi indici di conformità sono stati introdotti dal gruppo RTOG (27) per valutare piani di trattamento sterotassici; essi descrivono la qualità di omogeneità di distribuzione di dose e la qualità di copertura e di conformità delle isodosi al target.

$$\text{Quality of coverage}_{RTOG} = \frac{I_{\min}}{RI}$$

Dove  $I_{\min}$  è l'isodose minima che circonda il target e  $RI$  è l'isodose di riferimento, pari all'isodose di prescrizione per l'RTOG.

$$\text{Homogeneity index}_{RTOG} = \frac{I_{\max}}{RI}$$

dove  $I_{\max}$  è la massima isodose che circonda il target,  $RI$  è l'isodose di riferimento.

$$\text{Conformity Index}_{RTOG} = \frac{V_{RI}}{TV}$$

dove  $V_{RI}$  è il volume dell'isodose di riferimento e  $TV$  è il volume del target.

Quest'ultima definizione dell'indice di conformità è stata ripresa dall'ICRU 62 (18). L'ICRU ha però fissato la  $V_{RI}$  pari all'isodose del 95% e il  $TV$  pari al *Planning Target Volume* (PTV).

Il *Conformity Index* (CI), definito dall'RTOG e ripreso poi dall'ICRU, è facile da interpretare: un indice CI uguale a 1 corrisponde a una conformazione ideale, un  $CI > 1$  indica che il volume irradiato è maggiore del volume del target e include tessuti sani; se  $CI < 1$  il target è irradiato solo in modo parziale. Secondo le linee guida RTOG i valori dei CI definiscono un certo grado di qualità di conformazione (CI tra 1 e 2 il trattamento è soddisfacente; CI tra 2 e 2,5 e tra 0,9 e 1 corrisponde a una violazione minore, valori inferiori a 0,9 o superiori a 2,5 corrispondono a una violazione superiore).

Il limite principale nell'applicazione di questi indici è che essi non tengono conto del grado di intersezione dei due volumi (volume dell'isodose e volume del target) ma ne considerano solo l'estensione separatamente: nel caso estremo, un indice di conformità uguale a 1 può corrispondere ad una situazione in cui i due volumi sono identici ma che non si intersecano in nessun punto (28). Condizione necessaria quindi per un loro utilizzo appropriato è unire l'informazione dei CI con la visualizzazione sezione per sezione delle distribuzioni di isodose sovrainpresse alle immagini TC. Proprio per questo limite principale tali indici sono stati introdotti per la prima volta nell'ambito della radiochirurgia e della radioterapia stereotassica, in cui la modalità del trattamento assicura il più rigoroso sistema di centratura.

Per superare i limiti dell'indice proposto dall'RTOG, il gruppo SALT (*Saint-Anne, Lariboisière, Tenon*) propose un nuovo Fattore di copertura del target (CVF) che tenesse conto dell'intersezione tra volumi del target e volumi di isodose (29).

Il Lesion Coverage Factor è così definito:

$$CVF = \frac{LV_{RI}}{LV}$$

dove  $LV_{RI}$  è il volume della lesione coperta dall'isodose di riferimento e  $LV$  è il volume della lesione. Non si parla più di volume di isodose, ma di volume di target che riceve una certa isodose.

Questo indice va da 0 (tutto il volume del target è posizionato al di fuori dell'isodose di riferimento) a 1 (tutto il volume del target è irradiato dalla dose di riferimento).

Inoltre per migliorare la valutazione del trattamento, il gruppo SALT (30) introdusse un nuovo indice in grado di tenere conto dei tessuti sani: l'*Healthy Tissue Overdosage Factor*

$$HTOF = \frac{HTV_{RI}}{LV}$$

dove  $HTV_{RI}$  è il volume dei tessuti sani coperti dall'isodose di riferimento,  $LV$  è il volume della lesione.

Proposero quindi una modifica nell'indice RTOG, sostituendolo con la seguente formula:

$$\text{Conformità Index}_{RTOG} = CVF + HTOF$$

Per compensare i limiti di entrambi gli indici, van't Riet (32) propose un indice chiamato *Conformation Number (CN)*, che permettesse di sintetizzare in un unico valore l'irradiazione al target e ai tessuti sani (in particolare il primo rapporto dell'equazione definisce la qualità di copertura del target, mentre la seconda parte definisce la percentuale di volume di tessuto sano che riceve una parte di dose pari all'isodose di riferimento). Esso è definito come:

$$CN = \frac{TV_{RI}}{TV} \times \frac{TV_{RI}}{V_{RI}}$$

dove  $TV_{RI}$  è il volume del target ricoperto dall'isodose di riferimento,  $TV$  è il volume del target,  $V_{RI}$  è il volume dell'isodose di riferimento.

Tale indice può assumere dei valori compresi tra 0 e 1, che rappresenta la situazione di irradiazione ideale. Al contrario un valore prossimo allo 0, indica la totale assenza di conformazione, il target non è irradiato, o che è irradiato un volume molto ampio rispetto al target. Quest'ultima situazione corrisponde ad un'irradiazione whole-brain in caso di presenza di una singola metastasi di piccole dimensioni ( $V_{RI}$  è molto più grande di  $TV_{RI}$ ).

Il passo successivo riguarda l'applicazione del concetto di conformità anche agli organi a rischio.

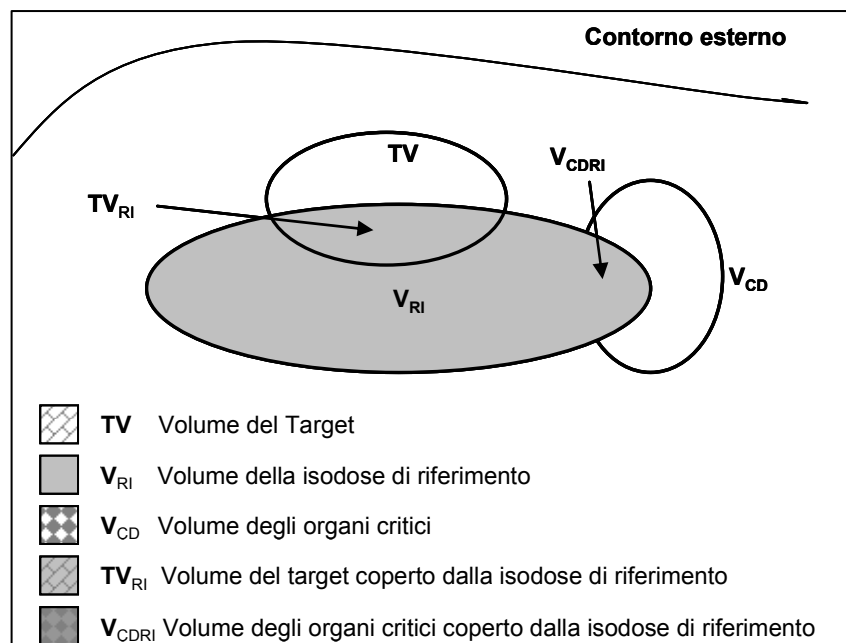
Baltas (33) applicò il CN alla brachiterapia aggiungendo un parametro supplementare, l'organo a rischio (CO). Questo indice si chiama COIN (CONformal INdex):

$$COIN = \left[ CN \times \prod_{i=1}^{N_{CO}} \left( 1 - \frac{V_{COref,i}}{V_{CO,i}} \right) \right]$$

dove  $N_{CO}$  è il numero degli organi critici,  $V_{COref,i}$  è il volume dell'organo critico che riceve almeno l'isodose di riferimento,  $V_{CO,i}$  è il volume dell'i-esimo organo critico e  $CN$  è il conformation number come definito da Van't Riet. Si è arrivati così a definire un parametro che complessivamente tenga conto della qualità di irradiazione del tumore, dell'irradiazione dei tessuti sani non critici e degli organi a rischio

Un primo punto critico da tener conto nel momento in cui si vogliono implementare questi tools nella pratica clinica è che nella maggior parte delle definizioni, ad esclusione di quella proposta dall'ICRU 62, si parla di volumi di target e di isodosi in generale ma non si definiscono nello specifico (ad esempio quando si parla di Target Volume bisogna intendere il GTV, il CTV o il PTV?). Questa problematica è stata ben evidenziata da Knöös e collaboratori (28), che sottolinea come i risultati di tali indici non possano essere utilizzati come strumento di interconfronto tra Centri (ad esempio, a parità di target, l'indice di conformità aumenta con il

diminuire del valore dell'isodose scelta come riferimento) e come sia importante una definizione precisa Centro per Centro prima del loro utilizzo.



**Figura 2. Volumi di interesse per la pianificazione del trattamento**

Nell'applicazione degli indici di conformità, è infine da ricordare che le priorità dosimetriche sono diverse a seconda che la lesione sia benigna o maligna. Nel caso delle lesioni benigne è importante che siano minimizzati gli indici che valutano il sovradosaggio ai tessuti sani, mentre per patologie oncologiche la priorità è data dalla copertura del target. Inoltre all'interno delle stesse patologie maligne, è necessario definire dei valori di  $TV$  e di  $V_{RI}$  diversi a seconda della tecnica (solitamente nel caso della radioterapia stereotassica si usa come isodose di riferimento l'80% della dose di prescrizione, mentre per la 3D si considera l'isodose del 95%).

### 3.4. Verifica dosimetrica del piano di trattamento

Il numero delle Unità Monitor (UM) da erogare per somministrare al paziente la dose prescritta è calcolato dal sistema di piani di trattamento (*Treatment Planning System*, TPS); la complessità degli algoritmi di calcolo delle UM, spesso non completamente esplicitati, può indurre l'utilizzatore ad accettare passivamente i risultati forniti dal TPS. Il valore di UM relativo ad ogni campo previsto dalla tecnica di irradiazione adottata dipende dalle caratteristiche fisico-geometriche del campo, dal peso relativo del campo, dalla profondità del punto di prescrizione o dall'isodose di riferimento prescelta e dalla dose prescritta: una verifica indipendente delle UM calcolate dal TPS è auspicabile per ogni piano di trattamento (34-36), e costituisce un controllo nell'ambito del programma di garanzia di qualità in radioterapia esterna (37), in particolare per la radioterapia conformazionale, in considerazione delle elevate dosi somministrate al paziente (*dose escalation*).



Il calcolo manuale delle UM può essere eseguito con l'impiego delle funzioni dosimetriche di base dei fasci di fotoni di alta energia (PDD, TPR, Sc, Scp, *wedge factor*, *tray factor*, *Mayneord's factor*, *equivalent square*) (35, 38); il calcolo è limitato all'asse centrale dei fasci, alla profondità dell'isocentro.

Una procedura standard più accurata e complessa per il calcolo delle UM è fornita nel *Booklet 3* della *European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* (ESTRO) (39, 40), sia per tecniche isocentriche che a distanza sorgente pelle fissa, con lo sviluppo di un nuovo formalismo, la definizione di nuove grandezze dosimetriche e l'introduzione di equazioni finalizzate al calcolo delle UM; la procedura di calcolo si basa sui risultati di misure dosimetriche eseguite sia in un *miniphantom* che in un *large water phantom*, si da separare il contributo alla dose dovuto a processi di diffusione nella testata dell'acceleratore (*head scatter*) dalla diffusione in acqua (*water scatter*).

Il formalismo ESTRO può essere implementato su foglio elettronico; una differenza non superiore al  $\pm 2\%$  tra il valore delle UM calcolato dal TPS e dalla procedura indipendente è prescritta come tolleranza dal *Task Group 40* dell'*American Association of Physicists in Medicine* (AAPM) (33), anche se più recentemente, per tecniche di irradiazione più complesse, è stata ritenuta accettabile una differenza del  $\pm 4\%$  (41).

Si raccomanda che la verifica delle UM sia effettuata per ogni singolo paziente trattato con radioterapia conformazionale e che il calcolo sia ripetuto da un secondo fisico, preferibilmente prima dell'inizio del trattamento, e comunque prima della terza seduta (34, 35). L'attivazione di procedure di dosimetria *in vivo* per tecniche conformazionali è auspicabile al fine di eliminare ogni errore sistematico nella erogazione della dose prescritta da ogni singolo campo.

Nell'attuazione di un protocollo per il controllo sistematico *in vivo* all'inizio del trattamento, le procedure devono essere standardizzate e preferibilmente scritte (ad esempio all'interno del Manuale di Qualità). In particolare devono essere presi in considerazione i seguenti punti:

- a) le modalità organizzative di esecuzione della verifica, il tipo di misura (è sufficiente una misura di dose in entrata, ma altri tipi di misura sono possibili), le responsabilità dell'esecuzione della stessa (42);
- b) la definizione dei livelli di intervento, che sono anche funzione dell'incertezza della misura stessa (43-46);
- c) la definizione di protocolli atti a scoprire l'eventuale causa di scostamento tra dose misurata e dose attesa al di fuori del livello di intervento e delle procedure successive che prevedano la possibilità di ulteriori controlli con possibilità di correzione dei parametri di esecuzione del trattamento;
- d) la produzione di una documentazione adeguata che permetta la rintracciabilità del risultato della misura.

A scopo di esempio è riportato di seguito la procedura descritta nel Manuale di Qualità della Radioterapia dell'Istituto per la Ricerca e Cura del Cancro di Candiolo (Torino) (46).

– *Obiettivo*

Verifica del set-up del trattamento geometrico e dosimetrico.

– *Destinatari*

Pazienti sottoposti a tecniche conformazionali ad alte dosi (Prostate, Polmoni, Capocollo, Casi particolari richiesti dal medico).

– *Modalità*

Viene eseguita entro la prima settimana dall'inizio del trattamento.

- Sono disponibili due set di tre diodi ciascuno collegati ad un elettrometro in cui sono inseriti i coefficienti di taratura.
- Il set 1 è calibrato per i 6 MV, e il set 2 è calibrato per i 18 MV.

- La dosimetria consiste nel posizionare un diodo sull'asse centrale di ciascun campo di trattamento, unicamente in ingresso.
  - Deve essere annotata la SSD rilevata in sede di trattamento e il valore di lettura fornito dall'elettrometro.
  - I dati ottenuti sono inseriti in un'apposita scheda che fornisce la percentuale di concordanza tra i dati calcolati dal TPS e quelli misurati. La tolleranza ammessa è di due deviazioni standard (5%).
- *1° livello di intervento*  
Nel caso in cui la misura risulta fuori tolleranza è rifatta la misura.
  - *2° livello di intervento*  
Nel caso in cui la misura risulti ancora fuori tolleranza è rivisto accuratamente il set-up. Se il set-up risulta errato è modificato e rifatta la dosimetria in vivo.
  - *3° livello d'intervento*  
Se il set-up risulta corretto sono modificate le UM secondo i risultati delle dosimetrie precedenti e rifatta la dosimetria in vivo.

## Bibliografia

1. Mohan R, Chui C, and Lidofsky L. Energy and angular distribution of photons from medical accelerators. *Med Phys* 1985;12:726-30.
2. Mackie TR, Scrimger JW, Battista JJ. A convolution method of calculating dose for 15 MV X rays. *Med Phys* 1985;12:188-96.
3. Boyer AL, Mok EC. Calculation of photon dose distributions in an inhomogeneous medium using convolutions. *Med Phys* 1986;13(3):503-9.
4. Mohan R, Chui C, Lidofsky L. Differential pencil beam dose computation model for photon. *Med Phys* 1986;13(1):64-73.
5. Ahnesjö A. Collapsed cone convolution of radiation energy for photon dose calculation. *Med Phys* 1989;16:577-91.
6. Fraass BA, Smathers J, Deye J. Summary and recommendations of a National Cancer Institute workshop on issues limiting the clinical use of Monte Carlo dose calculation algorithms for megavoltage external beam radiation therapy. *Med Phys* 2003;30(12):3206-16.
7. Task Group no. 65. *Tissue inhomogeneity corrections for megavoltage photon beams*. College Park, MA: American Association of Physicists in Medicine; 2004. AAPM Report Series 2004; Report n. 85.
8. American Institute of Physics, Miller D. (Ed.). Task Group no. 23. *Radiation Treatment Planning Dosimetry Verification*. College Park, MD: American Institute of Physics; 1995.
9. Casanova Borca V, Pasquino M, Bresciani S, Catuzzo P, Ozzello F, Tofani S; Dosimetric evaluation of a commercial 3D treatment planning system using the AAPM Task Group 23 test package. *Med Phys* 2005;32(3):744-51.
10. Scielzo G, Gino E, Stasi M. Dosimetric evaluation of two radiotherapy treatment planning systems using report 55 by the AAPM task group 23. *Tumori* 2002;88(1):53-8.
11. Declich F, Fumasoni K, Mangili P, Cattaneo GM, Iori M. Dosimetric evaluation of a commercial 3-D treatment planning system using Report 55 by AAPM Task Group 23. *Radiother Oncol*.1999;52:69-77.
12. Mijnheer B, Olszewska A, Fiorino C, Hartmann G, Knoos T, Rosenwald JC, Welleverd H. *Quality assurance of treatment planning systems - practical examples for non-IMRT photon beams*. Brussels: European Society for Therapeutic Radiology and Oncology; 2004. (Booklet No. 7).

13. Fraas B, Doppke K, Hunt M, Kutcher G, Starkschall G, Stern R, Van Dyke J. Quality Assurance for clinical treatment planning. American Association of Physicists in Medicine (AAPM). Therapy Committee Task Group 53. *Med Phys* 1998;25(10):1773-829.
14. Van Dyke J, Barnett RB, Cygler JE, Shragge PC. Commissioning and quality assurance of treatment planning computers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;26:261-73.
15. Venselaar J, Welleweerd H. Application of a test package in an intercomparison of the photon dose calculation performance of treatment planning systems used in a clinical setting. *Radiother Oncol* 2001;60(2):203-13.
16. Low DA, Dempsey JF. A technique for the quantitative evaluation of dose distributions. *Med Phys* 1998;25:656-61.
17. ICRU Report 50. *Prescribing, recording and reporting photon beam therapy*. Bethesda (MD): International Commission on Radiation Units and Measurements; 1993.
18. ICRU Report 62. *Prescribing, recording and reporting photon beam therapy*. Bethesda (MD): International Commission on Radiation Units and Measurements, 1999.
19. Austin-Seymour M., Kalet I, McDonald J, Kromhout-Schiro S, Jacky J, Hummel S, Unger J. Three dimensional planning target volumes: a model and a software tool. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;33(5):1073-80.
20. Bel A, van Herk M, Lebesque JV. Target Margins for random geometrical treatment uncertainties in conformal therapy. *Med Phys* 1996;23:1537-45.
21. 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.
22. Huchet A, Caudry M, Belkacemi Y, Trouette R, Vendrely V, Causse N, Recaldini L, Atlan D, Maire JP. Effect and radiotherapy part two: Volume-effect and normal tissue. *Cancer Radiother* 2003;7(5):353-62.
23. Shaw E, Kline R, Gillin M, Souhami L, Hirschfeld A, Dinapoli R, Martin L. Radiation Therapy Oncology Group: Radiosurgery quality assurance guidelines. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;27(5):1231-9.
24. Armstrong J, Raben A, Zelefsky M, Burt M, Leibel S, Burman C, Kutcher G, Harrison L, Hahn C, Ginsberg R, Rusch V, Kris M, Fuks Z. Promising survival with three-dimensional conformal radiation therapy for nonsmall cell lung cancer. *Radiother Oncol* 1997;44(1):17-22.
25. Armstrong J, McGibney C. The impact of three-dimensional radiation on the treatment of non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 2000;56:157-67.
26. Dearnaley DP, Khoo VS, Norman AR, Meyer L, Nahum A, Tait D, Yarnold J, Horwich A. Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer: a randomised trial. *Lancet* 1999;353(9149):267-72.
27. Shaw E, Scott C, Souhami L, *et al.* Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases: Final report of RTOG protocol 90-05. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:291-8.
28. Knöös T, Kristensen I, Nilsson P. Volumetric and dosimetric evaluation of radiation treatment plans: Radiation conformity index. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:1169-76.
29. Dejean C, Lefkopoulos D, Nataf F, *et al.* Radiosurgery of cerebral arteriovenous malformations: Methodology of the dose prescription and its implications for dosimetric results. Retrospective study of 408 cases. *Neurochirurgie* 2001;47:239-45.
30. Dejean C, Lefkopoulos D, Foulquier JN, *et al.* Automatic definition of prescription isodose for stereotaxic radiation of arteriovenous malformations. *Cancer Radiother* 2001;5:138-49
31. Lomax NJ, Scheib SG. Quantifying the degree of conformity in radiosurgery treatment planning *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:1409-19.

32. Van't Riet A, Mak AC, Moerland MA, Elders LH, van der Zee W. A conformation number to quantify the degree of conformality in brachytherapy and external beam irradiation: Application to the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37(3):731-6.
33. Baltas D, Kolotas C, Geramani K, Mould RF, Ioannidis G, Kekchidi M, Zamboglou N. A conformal index (COIN) to evaluate implant quality and dose specification in brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40(2):515-24.
34. Kutcher GJ, Coia L, Gillin M, Hanson WF, Leibel S, Morton RJ, Palta JR, Purdy JA, Reinstein LE, Svensson GK, Weller M, Wingfield L. Comprehensive QA for radiation Oncology: Report of AAPM Radiation Therapy Committee Task Group 40. *Med Phys* 1994;21(4):561-618.
35. Fraass B, Dopke K, Hunt M, Kutcher G, Starkschall G, Stern R, Van Dyke J. American Association of Physicists in Medicine Radiation Therapy Committee Task Group 53: quality assurance for clinical radiotherapy treatment planning. *Med Phys* 1998;25(10):1773-829. Review.
36. Mayles WPM, Lake RA, McKenzie AL, Macaulay EM, Morgan HM, Powley SK. *Physic aspects of quality control in radiotherapy*. York: Institute of Physics & Engineering in Medicine (IPEMB); 1998. (Report No. 81).
37. Gruppo di Studio Istituto Superiore di Sanità "Assicurazione di Qualità in Radioterapia". *Controlli di qualità essenziali in radioterapia con fasci esterni*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 1999. (Rapporto ISTISAN 99/6).
38. Kahn FM. *The physics of radiation therapy*. 3rd ed. Baltimore: Eds. Lippincott Williams and Wilkins; 2003.
39. Dutreix A, Bjarngard BE, Bridier A, Mijnheer B, Shaw JE, Svensson H. *Monitor units calculation for high energy Photon beams*. Brussels: European Society for Therapeutic Radiology and Oncology; 1997. (ESTRO Booklet No.3).
40. Mijnheer B, Bridier A, Garibaldi C, Torzsok K, Venselaar J. *Monitor units calculation for high energy Photon beams. Practical examples*. Brussels: European Society for Therapeutic Radiology and Oncology; 2001. (ESTRO Booklet No.6).
41. Knöös T, Johnsson SA, Ceberg CP, Tomaszewicz A, Nilsson P. Independent Checking of the delivered dose for high-energy X-rays using a hand-held PC. *Radiother Oncol* 2001;58:201-8.
42. Huyskens D, Bogaerts R, Verstrate J, Loof M, Nystrom H, Fiorino C, Broggi S, Jornet N, Ribas M, Twaithes DI. Practical guidelines for the implementation of in vivo dosimetry with diodes in external radiotherapy with photon beams (entrance dose). *Physics for Clinical Radiotherapy* 2001;(5):1-179 (ESTRO Booklet Series).
43. Van Dam J, Marinello G. Methods for in vivo dosimetry in external radiotherapy. *Physics for Clinical Radiotherapy* 1994;(1). (ESTRO Booklet Series).
44. Leunens G, van Dam J, Dutreix A, van der Schueren E. Quality Assurance in radiotherapy by in-vivo dosimetry. Entrance dose measurements, a reliable procedure. *Radiother Oncol* 1990;17:141-51.
45. Essers M, Mijnheer BJ. In vivo dosimetry during external photon beam radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43:245-59.
46. Gabriele G, Stasi M, Penduzzo G, Malinverni G. *Manuale di Qualità della Radioterapia dell'IRCC*. Ver. 1.2 2005: 24-5.

## 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<sup>a</sup> 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  $\geq 65$  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*  $\leq 5$  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



<sup>18</sup>FDG-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 <sup>18</sup>FDG-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  $\geq 1$  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.

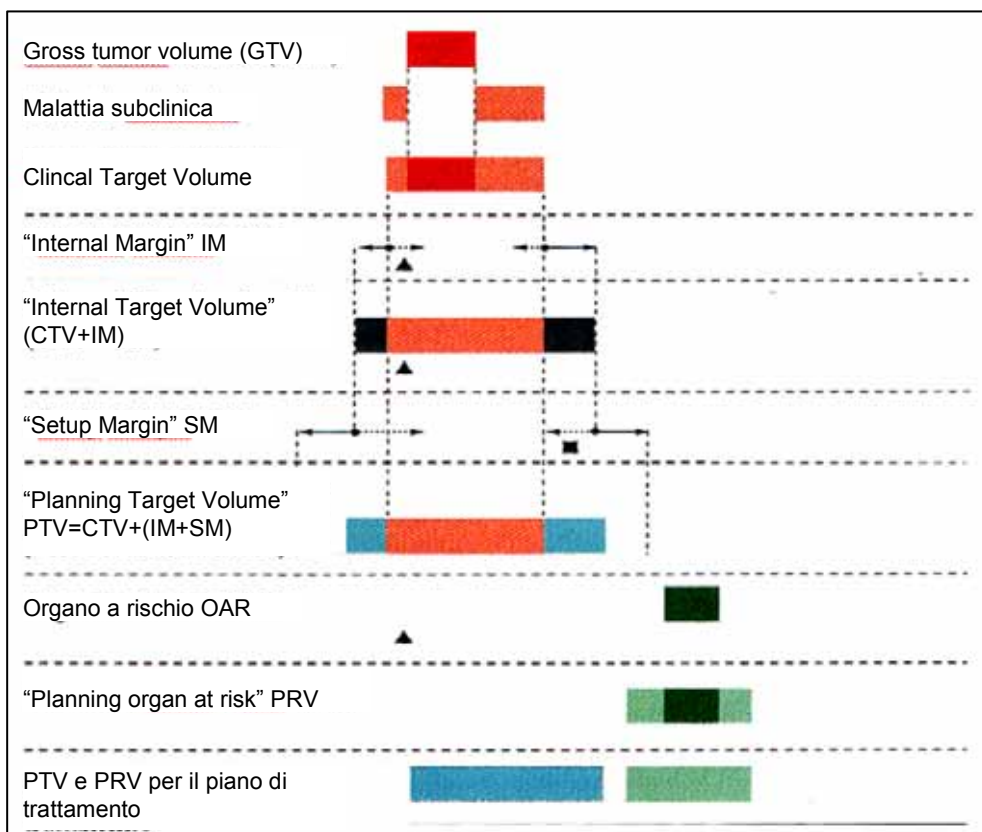
Altrettanto importante è l'appropriata definizione degli OARs al fine di ottenere adeguati DVHs: nel caso dei tumori polmonari è mandatorio contornare entrambi i parenchimi polmonari sani, il volume polmonare unico, midollo spinale, esofago, cuore e, in casi selezionati, fegato.

### 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.

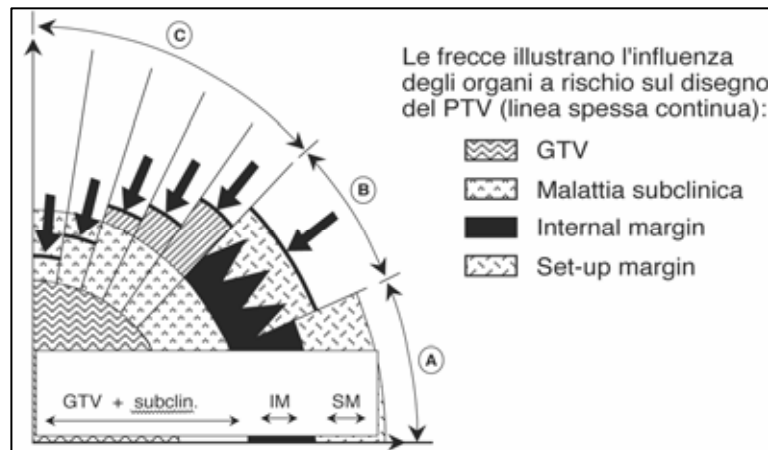
Il *Planning Target Volume* (PTV), così come è definito dai *reports* ICRU 50 e 62 (31, 32), è un concetto geometrico definito per determinare l'appropriata disposizione dei fasci di radiazione tenendo conto di tutte le possibili variazioni geometriche al fine di assicurare che la dose prescritta sia 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
$\sigma$ movimento	1,4	2,6	1,3
$\sigma$ set-up	4,0	4,6	3,6
$\sigma$ combinata	4,2	5,3	3,8
Probabilità nominale 90% ( $\sigma$ combinata $\times$ 1,64)	6,9	8,7	6,3
Probabilità nominale 95% ( $\sigma$ 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.

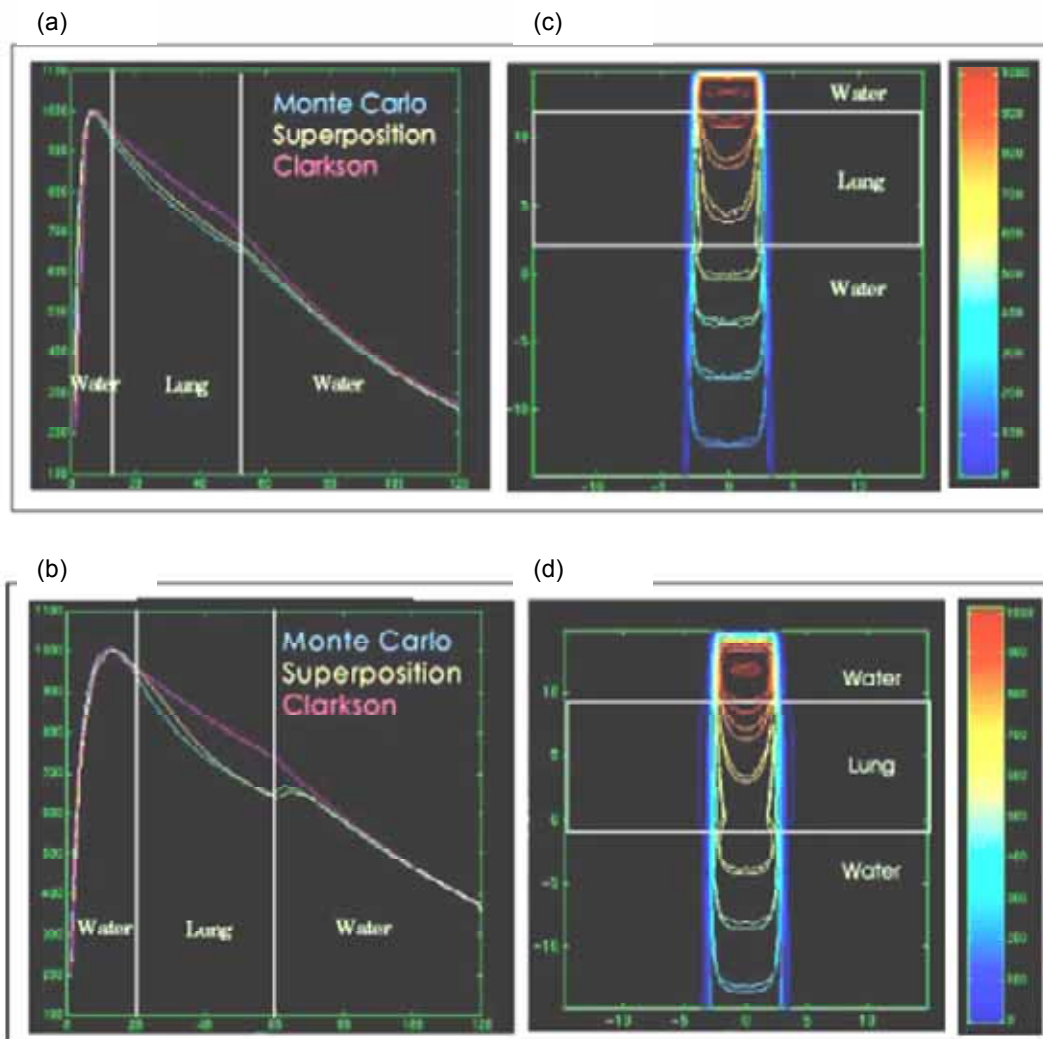
Un approccio che viene affermandosi negli ultimi tempi è quello di ricorrere, piuttosto che alla definizione di IM legati al movimento d'organo di difficile valutazione, all'impiego di sistemi per l'effettiva riproducibilità della fase respiratoria rispetto alla pianificazione del trattamento (*gating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

<b>PRESCRIZIONE TERAPEUTICA</b>		RT-CT esclusiva
Prescrizione iniziale RT:		70 Gy (1,8 Gy/die)
<b>SET-UP DEL PAZIENTE</b>		
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		
<b>ACQUISIZIONE DATI ANATOMICI</b>		
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
<b>Minimale: NO</b>		
<b>Altre modalità</b>	<input type="checkbox"/> RMN	<input type="checkbox"/> PET <input type="checkbox"/> SPECT <input type="checkbox"/> Altro
	<b>Ottimale: SI (PET/RMN)</b>	
<b>Definizione dei volumi</b>		
<b>GTV:</b>	<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)
<b>CTV (Naruke nodal classification)</b>	<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
<b>OARs:</b>	<input checked="" type="checkbox"/> polmoni _____	<input checked="" type="checkbox"/> midollo spinale _____
	<input checked="" type="checkbox"/> cuore _____	<input type="checkbox"/> esofago _____
	<input type="checkbox"/> altro _____	
<b>PTV:</b> 1 cm LL e AP; 0 cm CC; prolungamento 1 cm CC		
<b>Criteri di espansione del PTV:</b>	<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	_____	
<b>Prescrizione della dose</b>	<input type="checkbox"/> 70 Gy (1,8 Gy/die) <input type="checkbox"/>	No chemioterapia

segue

continua

<b>Piano di trattamento e definizione dei fasci</b>	
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 _____
<b>Valutazione della distribuzione della dose</b>	
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 _____
<b>Criteri di valutazione e ottimizzazione del piano di trattamento</b>	
Qualitativo	
2D	<input type="checkbox"/> _____
3D	<input type="checkbox"/> _____
Quantitativo	
D <sub>min</sub>	_____
D <sub>max</sub>	_____
D <sub>media</sub>	_____
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
<b>Documentazione</b>	
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	
<b>Simulazione di verifica</b>	
Metodologia di esecuzione e criteri di accettazione o discordanza:	
In riferimento a manuali di qualità istituzionali: range di accettazione	
<b>Somministrazione del trattamento</b>	
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.

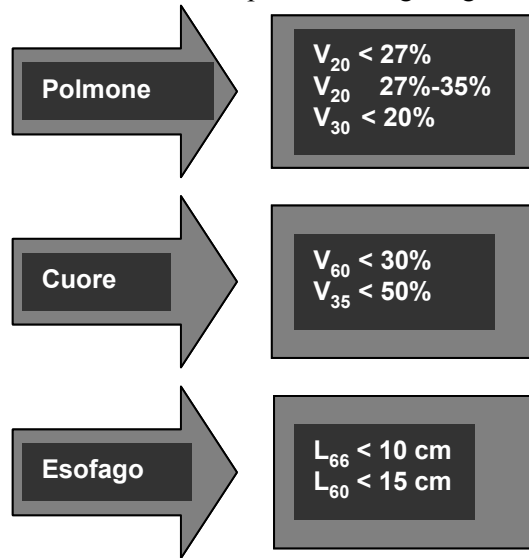


Figura 4. Altri modelli di vincoli di dose per gli organi a rischio

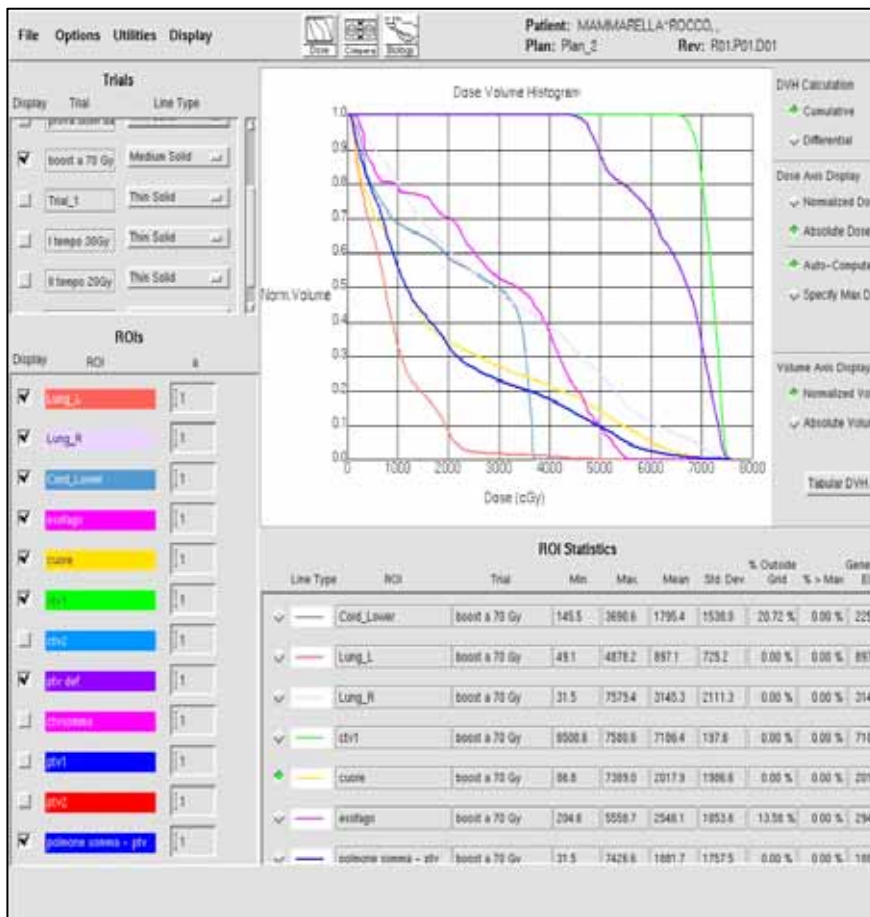


Figura 5. Istogrammi Dose-Volume finali del caso clinico

## 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 19<sup>th</sup> 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 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.

## 5. ASSICURAZIONE DI QUALITÀ IN RADIOTERAPIA: LA PIANIFICAZIONE DEL TRATTAMENTO 3D NEL TUMORE DELLA PROSTATA

Giuseppe Malinverni (a), Barbara Baiotto (b), Giovanni Penduzzo (a)

(a) *Unità Operativa di Radioterapia Istituto per la Ricerca e la Cura del Cancro di Candiolo e Ospedale Mauriziano (Torino)*

(b) *Servizio di Fisica Sanitaria Istituto per la Ricerca e la Cura del Cancro di Candiolo e Ospedale Mauriziano (Torino)*

### Introduzione

Il lavoro svolto dai partecipanti al sottogruppo prostata, in entrambe le edizioni del corso, è stato così strutturato:

1. introduzione agli aspetti clinici, fisici e tecnici del trattamento conformazionale del tumore della prostata, con un accenno alle indicazioni e agli aspetti fisici dell'utilizzo di tecniche ad intensità modulata
2. valutazione del questionario con riferimento ai seguenti aspetti: stadiazione, scelta del set-up del paziente, acquisizione delle immagini TC, volumi bersaglio (1, 2), margini e organi a rischio (OAR) (3, 4), prescrizione di dose, tecniche di trattamento, strumenti per la valutazione del piano di trattamento con particolare riguardo agli OAR, documentazione da allegare in cartella, verifica del set-up, valutazione della tossicità
3. presentazione e discussione di 2 casi clinici
4. contornamento dei 2 casi clinici da parte dei radioterapisti presenti nel gruppo (volumi bersaglio e organi a rischio)
5. esecuzione dei piani di trattamento da parte dei fisici presenti nel gruppo sui volumi disegnati
6. discussione collegiale e confronto di tecniche e DVH per i casi presentati
7. valutazione da parte delle tre figure professionali delle criticità nell'esecuzione del trattamento; i tecnici di radiologia hanno eseguito verifiche in pazienti in trattamento.

Per quel che riguarda l'esecuzione dei contorni e dei piani di trattamento, il TPS a disposizione era Somavision per il *contouring* e Cadplan versione 6.4.7 per il *planning*, con modulo Helios di *Inverse Planning*. Gli acceleratori implementati sul TPS disponibili per il *planning* erano Varian CLINAC 2100 C/D e 2300 C/D (6-18 MV), 600 C/D (6 MV) con MLC e microMLC, cunei dinamici.

### 5.1. Primo caso clinico

Il caso presentato riguardava un paziente di anni 73 con diagnosi di tumore della prostata localmente confinato alla ghiandola.

Dall'anamnesi del paziente risultava:

- ipertensione arteriosa in terapia medica con antipertensivi (Ace inibitori + Calcio antagonisti)
- cardiomiopatia ipocinetica
- diabete mellito in terapia con ipoglicemizzanti orali

Durante un ricovero per scompenso cardiaco è stato rilevato un incremento del PSA (18 ng/mL) e per questo il paziente è stato sottoposto ad ecografia transrettale che dimostrava lesione focale nella porzione periferica di 1 cm al lobo destro. L'urologo poneva indicazione a biopsia prostatica (mapping) che confermava la presenza di adenocarcinoma della prostata in entrambi i lobi, Gleason score 5 (3+2).

Il paziente è stato classificato in stadio cT2c.

Vista l'età e le patologie concomitanti l'urologo non aveva considerato il paziente candidabile per intervento chirurgico di prostatectomia radicale, aveva prescritto ormonoterapia (Casodex 50 mg per 20 giorni + Analogo LHRH - Decapeptyl mensile) e lo aveva candidato per un trattamento radicale.

È stata quindi discussa con i presenti l'utilità dell'esecuzione di esami di stadiazione quali la Risonanza magnetica con bobina endorettale, la TC dell'addome e la scintigrafia ossea TB.

Utilizzando la Formula di Roach III° (5, 6) è stata calcolata la percentuale di rischio di interessamento linfonodale (LFN), delle vescicole seminali (SV) e dell'estensione extracapsulare (Extra Capsular Extension, ECE).

$$\text{LFN} = 2/3 \text{ PSA} + [(\text{GS}-6) + (\text{TG}-1,5)] \times 10 = 12 - 5 = 7\%$$

$$\text{SV} = \text{PSA} + [(\text{GS} - 6) \times 10] = 18 + (-10) = 8\%$$

$$\text{ECE} = 3/2 \text{ PSA} + [(\text{GS} - 3) \times 10] = 27 + 20 = 47\%$$

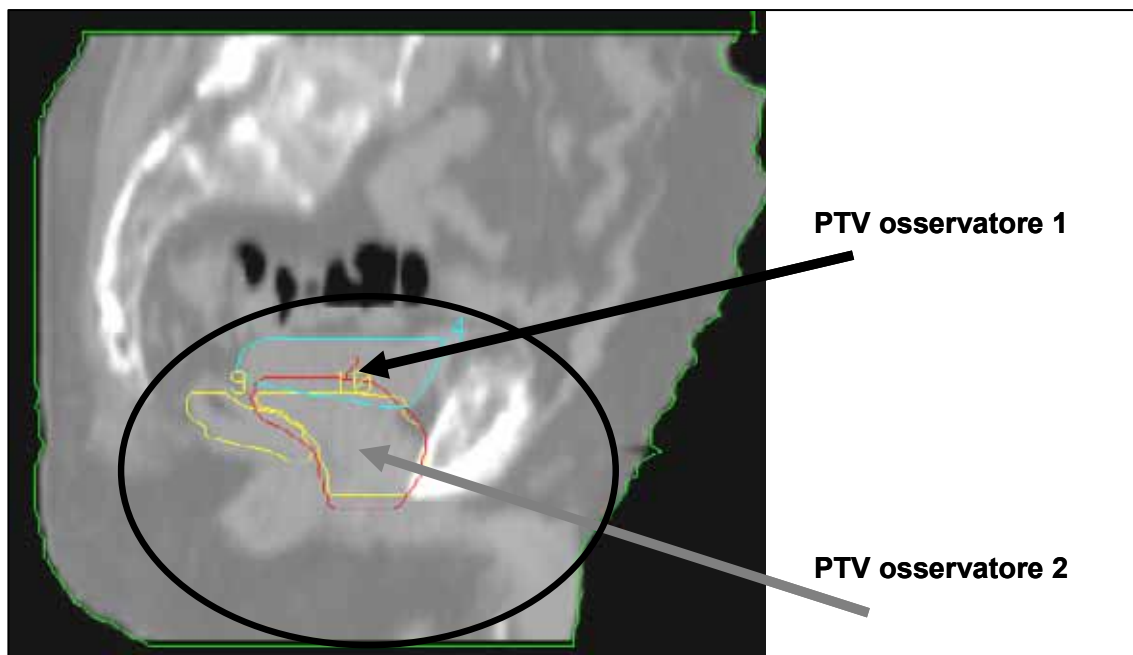
Successivamente sono stati discussi i volumi e le dosi di irradiazione in base al caso in esame.

Non è stata data indicazione all'irradiazione della pelvi, ma solo della loggia prostatica.

La discussione clinica tra i radioterapisti presenti ha riportato le seguenti osservazioni: per quanto riguarda lo staging, la RM è stata ritenuta utile in considerazione dell'alto rischio di ECE, viceversa la TC non è stata considerata utile e la scintigrafia ossea non mandatoria per i partecipanti all'edizione del 2005, mentre entrambi gli esami TC e scintigrafia ossea sono stati ritenuti da richiedere secondo i partecipanti dell'edizione 2006 (Valore cut-off di PSA > 10 ng/mL). Riguardo ai volumi e alle dosi, in entrambi i Corsi c'è stato accordo riguardo alla non indicazione all'irradiazione di pelvi e delle vescicole seminali. Nell'edizione 2005 il CTV è stato disegnato da 2 radioterapisti con margini CTV→PTV anisotropici di 1 cm Ant-Lat, 0,7 Post, 0,5 cm CC e di 1 cm Ant-Lat, 0,7 post, 1 cm CC rispettivamente; nell'edizione 2006 il CTV è stato disegnato da 1 solo radioterapista, con un'espansione isotropica di 1 cm. La dose totale prescritta al punto ICRU è stata di 75,6 Gy (1,8 Gy/fraz) nel 2005 e 76 Gy (2 Gy/fraz) nel 2006. Su questo paziente sono stati eseguiti:

- *Nell'edizione 2005:* confronto utilizzando una tecnica a 6 campi (*gantry*: 45°-90°-135°-225°-270°-315°) su CTV prostata e vescicole seminali e OAR disegnati da 2 differenti radioterapisti (Figura 1). In questo caso sono state analizzate le variazioni dei DVH per gli OAR nei 2 casi. Ovviamente nel caso del PTV ottenuto con l'espansione di 1 cm in CC rispetto a quello con espansione di 0,5 cm, i DVH di vescica e retto risultano peggiorativi (Dmed vescica 45 Gy vs. 15 Gy; V70 retto 15 % vs. 8 %).
- *Nell'edizione 2005:* confronto di 2 differenti tecniche conformazionali (5 campi vs 6 campi) sul medesimo CTV e OAR. Sono state analizzate le variazioni dei DVH al variare della tecnica. In particolare la configurazione a 6 campi risulta migliorativa sul DVH retto (V70 10% vs 15%), ma peggiorativa sulle teste femorali rispetto ai 5 campi, anche se i limiti di dose erano soddisfatti per tutti gli OAR con entrambe le tecniche.





**Figura 1. Edizione 2005: ricostruzione sagittale caso clinico 1. Contouring del PTV dell'osservatore 1 versus l'osservatore 2. Il cerchio è per guidare l'occhio nell'area delle diverse contornazioni**

- *Nell'edizione 2006: confronto di 3 differenti tecniche conformazionali (box con blocchi; 6 campi con MLC; 4 campi: 2 obliqui anteriori associati a 2 campi laterali contrapposti a 90° e 270° con MLC e filtri a cuneo, tutte le tecniche con 0,6 cm di penombra) per una dose prescritta di 76 Gy, 2 Gy/fraz su CTV eseguito dai radioterapisti di 3 Centri. Il PTV per tutti e 3 i Centri è stato eseguito a 1 cm, in maniera isotropa e risulta confrontabile (193 vs 170 vs 169 cc). L'analisi dei DVH ha prodotto i risultati riportati in Tabella 1 e Figura 2 (corso 2006).*

**Tabella 1. Analisi dei DVH ottenuti dalla pianificazione del trattamento**

PTV (dose totale 76 Gy)	Box	6 campi	4 campi+cunei
Dev std(%)	2,3	2,4	1,7
D99%(Gy)	69	67	72
D95%(Gy)	70	69	73
<i>Retto</i>			
V70<30%		Soddisfatto da tutte le tecniche	
V50<50%		Soddisfatto da tutte le tecniche	
<i>Vescica</i>			
V75<30%		Soddisfatto da tutte le tecniche	
<i>Testa femore</i>			
Dmed<52 Gy		Soddisfatto da tutte le tecniche	

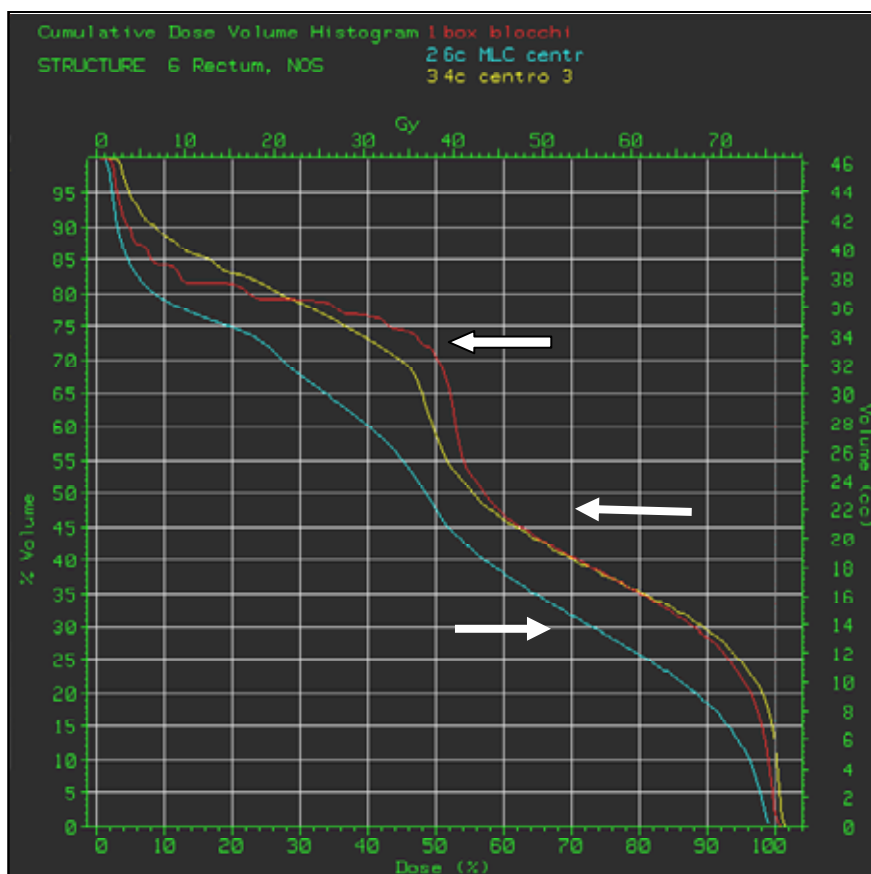


Figura 2. Confronto DVH retto per le 3 tecniche applicate

## 5.2. Secondo caso clinico

Il secondo caso presentato riguardava un paziente di anni 70 con diagnosi di tumore della prostata apparentemente ancora confinato alla ghiandola.

Dall'anamnesi del paziente risultava:

- Esiti di sostituzione valvolare aortica con protesi meccanica per steno-insufficienza (settembre 1991) da allora in terapia con anticoagulanti orali (Sintrom cpr) e controllo INR.
- Non risultavano altre patologie di rilievo

In seguito al riscontro occasionale di incremento del PSA sierico (10,5 ng/mL), era stato sottoposto a visita urologica e a biopsia prostatica (mapping) che confermava la presenza di adenocarcinoma medio-scarsamente differenziato della prostata (G2-G3) rilevato in 3/10 prelievi (12%) al lobo sinistro, Gleason score 7 (4+3), invasione perineurale positiva e focolai di PIN di alto grado.

Il paziente era stato classificato in stadio cT2b.

L'urologo non ha ritenuto di sottoporre il paziente ad intervento chirurgico di prostatectomia radicale anche per i rischi operatori ed ha prescritto ormonoterapia (Casodex 50 mg per 20 giorni + Analogo LHRH - Gonapeptyl mensile) e lo ha inviato alla nostra attenzione per

trattamento radicale. Anche questo caso era discusso con i presenti e si è valutata l'utilità dell'esecuzione di esami di stadiazione quali la risonanza magnetica con bobina endorettale, la TC dell'addome e la scintigrafia ossea TB.

Utilizzando la Formula di Roach III° è stata calcolata la percentuale di rischio di interessamento linfonodale (LFN), delle vescicole seminali (SV) e dell'estensione extracapsulare (ECE).

$$\text{LFN} = 2/3 \text{ PSA} + [(\text{GS}-6) + (\text{TG}-1,5)] \times 10 = 7 + 15 = 22\%$$

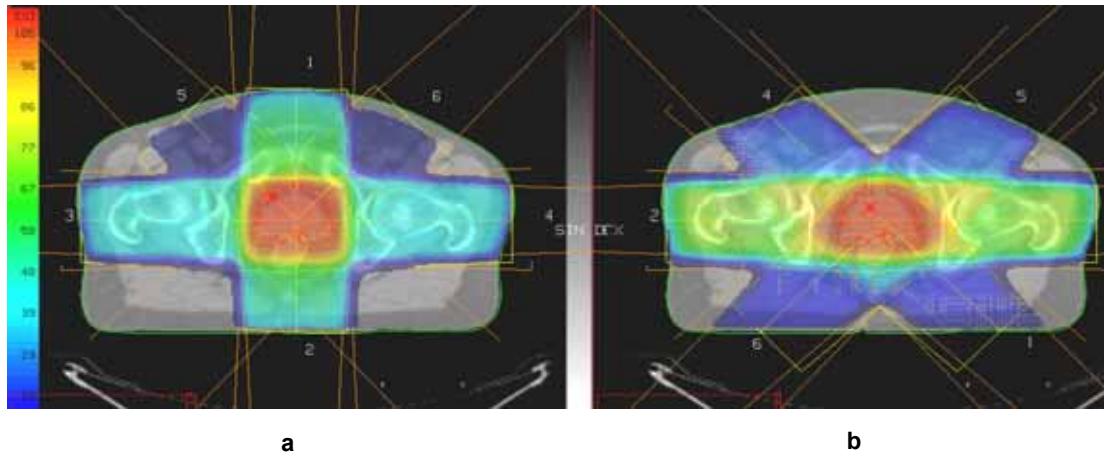
$$\text{SV} = \text{PSA} + [(\text{GS} - 6) \times 10] = 10 + 10 = 20\%$$

$$\text{ECE} = 3/2 \text{ PSA} + [(\text{GS} - 3) \times 10] = 15 + 40 = 55\%$$

Successivamente sono stati discussi i volumi e le dosi di irradiazione in base al caso in esame.

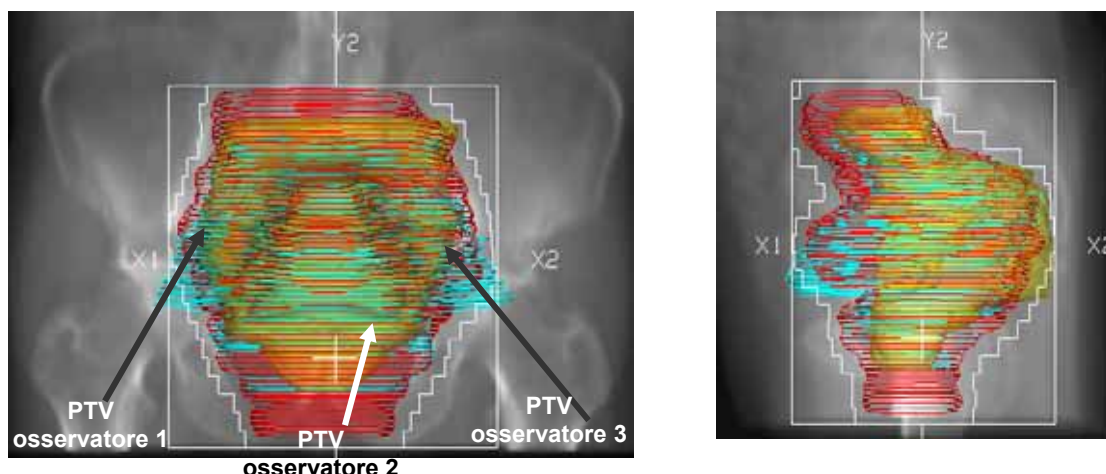
In entrambe le edizioni del corso non sono state rilevate motivazioni sufficienti per l'irradiazione del volume pelvico viste anche le comorbidità e la terapia con anticoagulanti orali ma solo della loggia prostatica, comprendendo le vescicole seminali. Nell'edizione 2005 è stato contornato un CTV prostata + vescicole seminali con un relativo PTV (espansione 3D di 1 cm eccetto posteriormente di 0,7 cm) fino a 66,6 Gy, CTV prostata con la medesima espansione fino a 76 Gy. Nell'edizione 2006 a scopo puramente didattico è stata contornata la pelvi da 3 diversi osservatori. Su questo paziente sono stati eseguiti:

- *Nell'edizione 2005*: confronto tra 3 differenti tecniche conformazionali (box vs. 6 campi: 45°-90°-135°-225°-270°-315° vs. 6 campi: 0°-45°-90°-180°-270°-315°) su CTV prostata + vescicole seminali (Figura 3, corso 2005). Il confronto ha evidenziato un'equivalenza delle tecniche per quanto riguarda l'omogeneità di dose al PTV, mentre la tecnica a 6 campi 45°-90°-135°-225°-270°-315° risulta migliorativa sul retto ma non sulle teste femorali. Anche in questo caso, tutte le tecniche soddisfano comunque i limiti di dose richiesti.



**Figura 3. Confronto delle curve di isodose per le tecniche a 6 campi:**  
a) 0°-45°-90°-180°-270°-315° vs. b) 45°-90°-135°-225°-270°-315°

- *Nell'edizione 2006*: confronto di tecnica a box su PTV pelvi disegnato da 3 diversi operatori (volume: 846 cc, 1681 cc, 916 cc per i 3 Centri rispettivamente) (Figura 4, corso 2006) e studio delle variazioni dei DVH per gli OAR a scopo puramente didattico. Ovviamente nel caso di PTV con volume maggiore, i DVH per gli OAR risultano peggiorativi.



**Figura 4. Confronto PTV disegnato da 3 radioterapisti su sezioni frontale e sagittale con DRR**

Prescindendo dai risultati ottenuti sui singoli casi analizzati per i quali la variabilità del contorno, l'uso di un TPS non utilizzato di routine da tutti i partecipanti e il tempo a disposizione limitato non hanno comunque consentito di "ottimizzare" i piani di trattamento eseguiti, il lavoro è risultato utile al fine di confrontare tecniche 3D CRT valide, evidenziandone vantaggi e svantaggi, nonché di discutere sulla scelta dei margini e dei limiti di dose.

Di seguito sono riportati i questionari riassuntivi sul trattamento della prostata relativi alle due edizioni del corso. Essendo spesso presente per ciascun Centro una sola figura professionale (radioterapista o fisico o tecnico), le non risposte in alcune sezioni specifiche del questionario sono da attribuire alla mancanza di informazioni a riguardo.

#### **Questionario riassuntivo relativamente al trattamento della prostata per il corso 2005**

##### **Stadiazione**

- ECO Transrettale: sempre in tutti i casi
- TC Addome: non richiesta di routine dal radioterapista
- RMN addome: non di routine; con bobina endorettale: utile nella stadiazione (problemi di disponibilità della metodica)
- Scintigrafia ossea TB: se PSA > 15-20 ng/mL
- PET con Colina: non indicazione nello staging, utile in caso di ripresa biochimica (problemi di disponibilità della metodica)

##### **Set-up paziente**

- Immobilizzazione: NO 4 Centri, SI 6 Centri
- Posizionamento: supino 10 Centri
- Preparazione Retto: svuotamento sempre 3 Centri; indifferente 6 Centri; non risposta 1 Centro, Vescica: piena 7 Centri; indifferente 2 Centri; vuota 1 Centro

##### **Acquisizione immagini TC**

- Solo TC 3 Centri, TC + simulazione 7 Centri
- Reperaggio: 3 tatuaggi (AP e LL)
- Spessore slice: ≤ 5 mm (passo 5 mm), consigliato 3 mm su loggia prostatica
- TC spirale meglio se TPS OK
- Limite superiore: S2, L4-L5 se si irradia la pelvi
- Limite inferiore: 3 cm sotto le tuberosità ischiatiche

**Definizione volumi e dosi**

- Definizione di classi di rischio: SI 4 Centri, NO 2 Centri, non risposte 4 Centri
- Uso di algoritmi di predittività: SI 4 Centri, non risposte 6 Centri. E' raccomandata una differenziazione di dose e/o di tecnica in presenza di patologie associate.

**Volumi e dosi**

- Basso rischio: pelvi NO, dose loggia variabile da 70 a 74 Gy
  - Medio rischio: pelvi NO, dose loggia variabile tra 70 e 76 Gy
  - Alto rischio: pelvi SI (2 Centri), dose loggia variabile tra 72 e 78 Gy
- Permane incertezza sulla prescrizione della dose anche se dalla discussione emerge concordemente che le dosi ottimali dovrebbero essere di:
- Basso rischio: pelvi NO, loggia dose totale  $\geq 70$  Gy
  - Medio rischio: pelvi NO, loggia dose totale  $\geq 75-76$  Gy
  - Alto rischio: pelvi SI, loggia dose totale  $\geq 78$  Gy

Prostata Postoperatoria

Adiuvante: Pelvi SI (N+) 46-50 Gy, loggia dose totale 60-66 Gy

**Disegno OAR**

- Retto e vescica: sempre, intestino: mai
- Teste femorali: 5 Centri, auspicabile nella dose escalation
- Espansione CTV-PTV: 3D, 4 Centri anisotropica, concordanza per circa 1 cm Ant, CC e LL e 5-8 mm Post
- Sistemi utilizzati nella definizione del CTV:
  - Reperti anatomici: 8 Centri
  - Mezzo di contrasto: vescica 1 Centro
  - Fusione di immagini TC/RM: 1 Centro

**Prescrizione calcolo della dose**

- Punto di prescrizione: isocentro; isodose di riferimento 95%
- Tecnica: conformazionale, box 3 Centri, 5-6 campi 6 Centri, pendolare 1 Centro  
IMRT (solo in casi selezionati) 2 Centri
- Energia Fasci: da 6 a 18 MV (auspicabile  $>$  di 10 MV)
- Modificatori del fascio: Blocchi 3 Centri,  
MLC 7 Centri, margine penombra MLC- PTV: 6-8 mm  
Cunei 3 Centri
- TPS: Pinnacle 3 Centri, Plato 5 Centri, Cadplan 2 Centri
- Metodi di rappresentazione della dose: percentuale (isodosi)
- Griglia di calcolo: 0.4-0.5 cm

**Valutazione della distribuzione di dose**

- Dose PTV: ICRU compresa tra +7 e -5 %
- Constraints di dose per i DVH: molto variabili, si consiglia di valutare:
  - Retto:  $V_{50} < 50\%$ ,  $V_{70} < 20\%$ ,  $V_{75} < 5\%$
  - Vescica:  $V_{60} < 40\%$ ,  $V_{70} < 35\%$ , D mean  $< 65$  Gy
  - Teste femorali: dose media  $\leq 50$  Gy
- TCP - NTCP: 2 Centri

**Documentazione**

- Stampa completa dei parametri fisici, geometrici e dosimetrici: sempre
- Ricostruzione 3 D: DRR e/o DRR con BEV
- Distribuzione di dose nel piano: assiale sempre, coronale e sagittale se necessario
- Rappresentazione del piano somma se disponibile dal TPS
- Stampa DVH obbligatoria

**Controllo set-up paziente**

- Controllo di tutti i campi di trattamento: almeno 1 volta
- Controllo set-up ( $0^\circ/90^\circ$ ): ogni 7-15 gg, raccomandato settimanale

#### **Dosimetria in vivo**

- Solo 1 Centro su 10

#### **Valutazione della tossicità**

- Utilizzo di routine di una scala: 6 Centri, di cui 4 Centri RTOG, auspicabile utilizzo routinario

---

### **Questionario riassuntivo relativamente al trattamento della prostata per il corso 2006**

---

#### **Stadiazione sempre in tutti i casi**

- TC Addome: SI se rischio intermedio alto per valutazione N
- RMN addome: non di routine con bobina endorettale indicata se dubbio alla Eco Transrettale e/o in caso di studio clinico (problemi di disponibilità della metodica)
- Scintigrafia ossea TB: se PSA > 10 ng/mL
- PET con Colina: non indicazione nello staging, utile in caso di ripresa biochimica, dubbio di recidiva con PSA > 1 ng/mL

#### **Setup paziente**

- Immobilizzazione: NO 3 Centri, SI 6 Centri
- Posizionamento: supino tutti i Centri (1 Centro prono quando RT pelvi)
- Preparazione: retto auspicabile sempre, vescica auspicabile sempre

#### **TC-simulazione**

- TC simulazione virtuale: 1 Centro
- TC + simulazione tradizionale: 6 Centri
- Solo TC: 2 Centri
- Reperi: 3 tatuaggi (AP e LL)
- Spessore slice: ≤ 5 mm (passo 5 mm), consigliato 3 mm su loggia prostatica
- Limite superiore: L4-L5
- Limite inferiore: 3 cm sotto le tuberosità ischiatiche (incluso piano perineale)

#### **Definizione volumi e dosi**

- Definizione di classi di rischio: SI 5 Centri, non risposte 4 Centri
- Uso algoritmi di predittività: SI 5 Centri (algoritmo Roach III, tabelle di Partin), non risposte 4 Centri

La presenza di patologie associate e di condizioni cliniche quali diabete, diverticolosi, emorroidi, pregressi interventi chirurgici, scarso KPS, Terapie Anticoagulanti, condizionano la decisione terapeutica e la Dose Totale.

#### **Volumi e dosi**

- Basso rischio: pelvi NO 5 Centri, SI 4 Centri, dose loggia: 72 - 76 Gy
- Medio rischio: pelvi (da valutare) 43 -45 Gy, dose loggia: 72 - 76 Gy, 1 Centro 76 - 80 Gy se non RT pelvi
- Alto rischio: pelvi SI 5 Centri con dose di 43 -45 Gy, dose loggia: 72 -78 Gy

Prostata postoperatoria

- Adiuvante: Pelvi SI (N+) 43-45 Gy, dose loggia: 66-70 Gy
- Salvataggio: Pelvi SI 43-45 Gy; dose loggia: 66 -76 Gy (in base all'anatomia e ai valori del DVH)

#### **Disegno OAR**

- Retto e vescica: sempre
- Intestino: 1 Centro se RT pelvi
- Teste femorali: 6 Centri SI, 1 Centro NO, 2 Centri non risposta
- Espansione CTV-PTV: 3D, 3 Centri anisotropica, 4 Centri isotropica, 2 Centri non risposta
- Sistemi utilizzati nella definizione del CTV:
  - Reperi anatomici: 4 Centri SI, 4 Centri non risposta
  - Mezzo di contrasto: vescica 1 Centro, retto 1 Centro, uretra 1 Centro
  - Fusione di immagini TC/RM: auspicabile

**Prescrizione dose**

- Punto ICRU, Dose/frazione: 1.8-2 Gy
- Radicale: 72-76 Gy
- Postoperatoria: Adjuvante: Pelvi (N+) 43-45 Gy, dose loggia 66-70 Gy  
Salvataggio: Pelvi 43-45 Gy, dose loggia 66-76 Gy  
(in base all'anatomia e ai valori del DVH )

**Tecnica di trattamento**

- Box, 4 campi con cunei, 5 campi, 6 campi
- Energia: 15-18 MV
- Modificatori del fascio: blocchi, MLC, cunei

**Calcolo della dose**

- TPS: Plato 3 Centri, Cadplan 1 Centro, Precise 1 Centro, Eclipse 1 Centro
- Griglia di calcolo: 2-4 mm

**Margini CTV→PTV**

- CTV + 0.8 cm - 0.6 post 1 Centro
- CTV + 1 cm - 0.5 post 1 Centro
- CTV + 1 cm isotropo 4 Centri
- CTV + 1.5 cm - 1 cm post e caudale 1 Centro

**DVH e constraints**

- PTV: Dmin = D98-D99
- Retto: V70<30% (1 Centro V72<25%), V50<50%, V40<65%
- Vescica: Dmed <65 Gy, V70<50%, V50<70%
- Teste femorali: Dmed <50-52 Gy
- Intestino: Dmax < 55 Gy

**Documentazione**

- Stampa isodosi sulla slice centrale, sulla slice + craniale e caudale (qualche Centro), DVH
- Report campi

**Controllo setup**

- 7 Centri EPID, 2 Centri LF
- Verifica isocentro (0°/90°) inizio trattamento, settimanale, quindicinale
- Verifica campi obliqui: tutti i Centri solo all'inizio del trattamento, 1 Centro settimanale

**Dosimetria in vivo**

- Nessuno dei Centri partecipanti, eccetto 1 Centro solo in pazienti selezionati

**Valutazione della tossicità**

- Utilizzo di routine di una scala: 5 Centri SI (RTOG), 4 Centri non risposta, auspicabile utilizzo routinario

**Bibliografia**

1. ICRU Report 50. Prescribing, recording and reporting photon beam therapy. Bethesda (MD): International Commission on Radiation Units and Measurements; 1993.
2. ICRU Report 62. Prescribing, recording and reporting photon beam therapy. Bethesda (MD): International Commission on Radiation Units and Measurements, 1999.
3. Litzenberg DW, Balter JM, Lam KL, Sandler HM, Ten Haken RK. Retrospective analysis of prostate cancer patients with implanted gold markers using off-line and adaptive therapy protocols. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;63(1):123-33.

4. 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 variations of rectal dose-volume parameters during 3DCRT of prostate cancer. *Radiotherapy Oncology* 2006;80:363-70.
5. Roach M 3rd. You say either, I say either, but let's not call the whole thing off: models for predicting the risk of lymph node involvement in patients with prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1996;34(3):749-51.
6. Gleave ME, Coupland D, Drachenberg D, Cohen L, Kwong S, Goldenberg SL, Sullivan LD. Ability of serum prostate-specific antigen levels to predict normal bone scans in patients with newly diagnosed prostate cancer. *Urology* 1996;47(5):708-12.



## 6. ASSICURAZIONE DI QUALITÀ IN RADIOTERAPIA: LA PIANIFICAZIONE DEL TRATTAMENTO 3D NEL TUMORE DELLA RINO-FARINGE

Sandro Tonoli (a), Marta Paiusco (b), Cesare Bolchini (c), Stefano Maria Magrini (a)  
(a) *Unità Operativa di Radioterapia Spedali Civili, Università degli Studi di Brescia*  
(b) *Servizio di Fisica Sanitaria Arcispedale, Reggio Emilia*  
(c) *Unità Operativa di Radioterapia, Ospedale Maggiore, Novara*

### Introduzione

In Italia l'incidenza del tumore della rinofaringe è di 2 casi per 100.000 maschi e di 0,5 casi su 100.000 donne. Origina più frequentemente dalla parete laterale, particolarmente dalla fossetta di Rosenmüller, tende a diffondersi alla mucosa oppure alla sottomucosa con invasione delle strutture adiacenti. Caratteristico di questo tumore è la tendenza ad invadere, nelle forme più avanzate, la base cranio coinvolgendo i forami dei nervi cranici per infiltrare in seguito la fossa cranica media; in particolare la diffusione attraverso il forame ovale spiega l'evidenza di coinvolgimento alla TC del seno cavernoso senza erosione della base cranio (1). La neoplasia tende a diffondersi lateralmente nello spazio parafaringeo (2), inferiormente alla mesofaringe, anteriormente alle cavità nasali.

L'incidenza di metastasi linfonodali locoregionali è molto elevata, essendo compresa fra 60 e 85% al momento della diagnosi iniziale. Il 40-50% dei pazienti presenta un interessamento linfonodale bilaterale. Le stazioni linfonodali interessate sono rappresentate dai linfonodi parafaringei, dalla catena giugulare e dalla catena spinale. È raro il coinvolgimento dei linfonodi sottomentonieri (livello I).

Il tumore rinofaringeo tende a diffondere anche a distanza con predilezione per l'osso, il polmone e il fegato. L'incidenza di metastasi a distanza alla diagnosi iniziale si aggira intorno al 5-10% dei casi.

Le più recenti classificazioni istologiche suddividono il carcinoma rinofaringeo in forme squamose e in forme non cheratinizzanti (queste ultime suddivise in forme differenziate e non differenziate) (3), in considerazione del fatto che spesso nelle biopsie di tumori rinofaringei si presentano contemporaneamente diversi aspetti istologici.

Questa classificazione è più utile dal punto di vista epidemiologico e sembra avere un significato prognostico. I carcinomi indifferenziati hanno una maggiore probabilità di controllo locale con il trattamento ma presentano una più elevata incidenza di metastasi a distanza rispetto alle forme differenziate (4, 5).

La stadiazione locale di malattia, oltre che una valutazione endoscopica clinica, prevede l'utilizzo della RM e/o TC per un'adeguata valutazione dell'estensione del tumore primitivo e delle adenopatie al collo. La RM presenta una migliore capacità discriminativa nel distinguere i tessuti superficiali e profondi della rinofaringe, nel differenziare la neoplasia rispetto agli altri tessuti e nell'evidenziare il coinvolgimento dei linfonodi retrolaterofaringei (6). La RM presenta tuttavia minore capacità di dimostrare l'infiltrazione ossea rispetto alla TC, che dovrebbe integrare l'esame nei casi dubbi, anche se riesce ad evidenziare l'infiltrazione del midollo osseo in assenza di erosione ossea (7).

Le adenopatie sono ben visualizzate su RM e TC, in particolare quando voluminose. Per le adenopatie più piccole l'ecografia rappresenta uno strumento di maggiore sensibilità e specificità, in mani esperte.

Per la ricerca delle metastasi a distanza sono disponibili varie metodiche di complessità e costi differenti: dal radiogramma standard del torace associato all'ecografia dell'addome, alla scintigrafia ossea, alla TC total body e, più recentemente alla TC-PET. Il loro utilizzo deve essere valutato in base al rischio di metastasi a distanza (basso nello stadio I, raccomandato nei casi N3) (8).

La metodica di classificazione e stadiazione più utilizzata in Europa e America è rappresentata dal TNM AJCC/UICC, aggiornato al 2001 (9).

- T1: il tumore è limitato alla rinofaringe
- T2a: il tumore si estende ai tessuti molli dell'orofaringe e/o alla fossa nasale, senza estensione parafaringea
- T2b: stessa estensione del T2a ma con estensione parafaringea
- T3: il tumore invade le strutture ossee e/o i seni paranasali
- T4: il tumore ha estensione intracranica e/o interessamento dei nervi cranici, della fossa infratemporale, dell'ipofaringe, dell'orbita o dello spazio masticatorio.

Per quanto riguarda l'estensione linfonodale abbiamo:

- Nx: i linfonodi regionali non possono essere valutati
- N0: i linfonodi regionali non sono interessati dalla malattia
- N1: metastasi in uno o più linfonodi omolaterali con diametro di 6 cm o meno al di sopra della regione sovraclaveare
- N2: metastasi in uno o più linfonodi bilaterali con diametro di 6 cm o meno al di sopra della regione sovraclaveare
- N3: metastasi in uno o più linfonodi a) di dimensione massima > 6 cm, b) nella regione sovraclaveare.

La radioterapia rappresenta il trattamento standard per il tumore della rinofaringe (10-14). Le dosi erogate sulle sedi cliniche di malattia (T e N) sono solitamente 66-70 Gy, le dosi precauzionali sui livelli linfonodali macroscopicamente non coinvolti ma a rischio di malattia subclinica variano da 50 a 60 Gy (frazionamento convenzionale). Due recenti metanalisi hanno evidenziato che l'aggiunta di chemioterapia concomitante negli stadi localmente avanzati comporta un vantaggio in termini di sopravvivenza quantificabile circa da 8% a 20% a 5 anni in più rispetto alla sola radioterapia. Gli schemi di chemioterapia proposti sono vari ma solitamente contengono Cisplatino da solo o associato ad altri chemioterapici. Non è stato osservato un vantaggio dall'utilizzo di chemioterapia di induzione e adiuvante (15, 16).

Il vantaggio ottenuto con l'aggiunta della chemioterapia potrebbe essere ulteriormente incrementato dall'utilizzo di frazionamenti accelerati. In un articolo di Anne Lee del 2006 (17) viene riportata una migliore probabilità sopravvivenza libera da ricaduta nei pazienti T3-4 N0-1 trattati con chemioradioterapia concomitante con frazionamento accelerato (6 frazioni settimanali). Il frazionamento accelerato di per sé non è risultato significativo, ma associato alla chemioterapia ha comportato un miglioramento della sopravvivenza libera da recidiva del 24% (94% vs 70% a tre anni, p 0,008). Il fallimento per metastasi a distanza rimane comunque la causa più frequente di insuccesso terapeutico negli stadi localmente avanzati (18).

Il trattamento profilattico delle stazioni linfonodali clinicamente indenni è ormai comprovato da lungo tempo. Un'analisi retrospettiva pubblicata da Lee e collaboratori nel 1992 su più di 5000 casi, dimostrava come la percentuale di recidiva locale e di metastasi a distanza fosse più elevata nei pazienti trattati solo sulle sedi cliniche di malattia. Gli autori allora definivano come livello ottimale di dose necessario per ottenere l'eradicazione della malattia subclinica, quello fra 40 e 50 Gy (19).

Per quanto riguarda la possibilità di un moderato incremento della dose totale erogata, i risultati preliminari riportati per una casistica di pazienti trattati con IMRT +/- chemioterapia concomitante (con cisplatino 100 mg/mq trisettimanale) e di induzione o adiuvante (con cisplatino) sono molto promettenti. Un aumento della dose prescritta al GTV a 76 Gy, 72 Gy per il GTV N e 70 Gy al PTV ha comportato a 2 anni un controllo locoregionale pari al 95,7% e una sopravvivenza globale pari al 92,1% (20). Anche nella pubblicazione del 2006 di M. K. Kam vengono confermati buoni risultati in termini di controllo locale e in parte sulla sopravvivenza specifica con dosi complessive superiori a 70 Gy (somministrate dopo un primo tempo IMRT con dose al PTV di 60 Gy e ai GTV N e T di 66 Gy, con ulteriore boost con IMRT o con brachiterapia) (21).

Un recente aggiornamento sulla casistica di Hong Kong ha rivelato che il vantaggio della sovra-dose (sopra i 66 Gy) è molto meno evidente in pazienti trattati anche con chemioterapia (22).

In sintesi i risultati della letteratura più recente evidenziano un progressivo miglioramento della prognosi dei pazienti affetti da carcinoma rinofaringeo. Il vantaggio sembra attribuibile, oltre che all'associazione con chemioterapia nelle forme più avanzate, al contributo delle sempre più sofisticate tecniche di irradiazione (3DCRT e IMRT) (23-25). Con queste metodiche è verosimile che le dosi prescritte e dichiarate siano realmente erogate ai volumi bersaglio e già questo comporta, rispetto alle metodiche 2D, un vantaggio terapeutico (26).

Rimangono comunque da definire criteri il più possibile oggettivi di definizione dei volumi di interesse (in particolare GTV e CTV) che risentono delle metodiche di studio radiologico (TC vs RM) (27) e che variano fra diversi operatori. La definizione dei volumi linfonodali laterocervicali, nei casi con malattia clinicamente evidente e in quelli a rischio di malattia subclinica, proposta da Gregoire e collaboratori, è certamente utile in questo senso (28, 29).

## 6.1. Caso clinico e dati anamnestici del paziente

Il paziente preso in esame è stato un uomo di 57 anni.

*L'anamnesi fisiologica e familiare* riportava:

- familiarità per diabete mellito. Non erano presenti altri rilievi importanti.

*L'anamnesi patologica remota* riportava:

- appendicectomia a 22 anni,
- diagnosi di diverticoli al colon a 49 anni.

*L'anamnesi patologica recente* riportava:

- marzo 2005 il paziente lamentava algie a livello orofaringeo.
- ha eseguito terapia antibiotica con beneficio, ma permaneva ronzio auricolare.
- ha eseguito visita ORL in una struttura vicino al proprio domicilio con diagnosi di otite media.
- per il persistere della sintomatologia, il paziente è stato rivalutato dai colleghi dell'ORL degli Spedali Civili di Brescia con riscontro di lesione rinofaringea.
- 02/12/2005 biopsia: lesione del rinofaringe con diagnosi istologica di modificazioni di tipo infiammatorio.
- 13/12/2005 PET: "... focale ipercaptazione del radiofarmaco a carico della parete laterale di sinistra del rinofaringe e di una regione probabilmente riferibile a linfonodo dello spazio retrofaringeo paramediano sinistro. Non sono state evidenziate altre patologiche ipercaptazioni a livello dei rimanenti segmenti corporei esplorati. I reperti descritti apparivano riconducibili alla presenza di tessuto con caratteristiche di elevata attività metabolica, in prima ipotesi di significato neoplastico. Peraltro non era escludibile un

processo infiammatorio in fase attiva delle ipercaptazioni segnalate”.

- 02/01/2006 RM rinofaringe: Esame condotto con somministrazione di mdc paramagnetico e.v. Una lesione espansiva solida con impregnazione piuttosto rilevante è stata identificata nel rino-faringe a sinistra con verosimile epicentro nella fossa di Rosenmuller. La lesione non oltrepassava macroscopicamente la linea mediana lungo la parete posteriore, lungo la parete laterale si estende al torus tubarius fino in prossimità della coana senza estensione alla fossa nasale. Lateralmente vi era un'alterazione dei profili dei muscoli tensori ed elevatori a livello del palato, verosimile infiltrazione del compartimento prestiloideo dello spazio parafaringeo. Posteriormente era presente un'alterazione morfologica del muscolo lungo del capo, in prima ipotesi per effetto compressivo da parte della componente di lesione nella fossa di Rosenmuller. In alto la lesione raggiungeva il foro lacero e lo infiltrava estendendosi lungo il tratto verticale e l'arteria carotide interna sino a raggiungere il seno cavernoso. Lungo la base cranica la lesione giungeva anche in prossimità del forame ovale, la porzione preforaminale del nervo mandibolare aveva spessore e impregnazione superiore al lato controlaterale. Si evidenziava un'alterazione strutturale dell'osso della base del processo pterigoideo a sinistra con aspetto prevalentemente di sclerosi e scarsa impregnazione. Componente di tessuto solido con discreta impregnazione nella fossa pterigo-palatina è presente nella fossa orbitaria inferiore sinistra; si osserva un'asimmetria di spessore e aumento del segnale dopo contrasto del nervo mascellare e del canale vidiano nella parte prossimale, e rilievi sospetti per diffusione perineurale. A sinistra si riscontrano adenopatie retro-latero-faringea con diametro trasverso massimo di circa 1 cm e componente centrale di colliquazione. Adenopatia retro-latero-faringea destra con diametro di 8-9 mm, solida. Lo studio del piano coronale dimostrava inoltre la presenza di numerosi linfonodi aumentati di volume da entrambi i lati in particolare nei livelli V. Lo studio al collo richiedeva completamento con ecografia. In conclusione la lesione risulta espansiva con intensità di segnale omogenea e compatibile con tessuto solido a sviluppo nel rino-faringe e nella fossa pterigopalatina a sinistra, con estensione intracranica. Adenopatie bilaterali. L'assenza di aree franche di colliquazione incrementa il sospetto di lesione neoplastica, non è stato possibile escludere tuttavia che il tessuto descritto corrispondesse a materiale infiammatorio. Utile a giudizio clinico ripetizione della biopsia.
- 19/01/2006 correzione endoscopica di cresta settale sinistra + biopsia fossa pterigo-mascellare sin ----> infiltrazione della fossa pterigo-mascellare compatibile con carcinoma poco differenziato.
- (27/2/06): Ecografia del collo: “Bilateralmente al livello V adenopatie rotondeggianti sospette per localizzazioni della malattia di base, in particolare a destra le due adenopatie misuravano 6 e 10mm, a sinistra 5 e 9mm.”

**Sintomatologia:** saltuaria diplopia, lievi algie in regione infraorbitaria sinistra che si irradiavano verso l'orbita sinistra (VAS 3), algie in regione nucale (VAS 5) che si irradiavano al capo, disgeusia.

**Esame Obiettivo Locale:**

*Collo:* tumefazione di consistenza dura, ipomobile rispetto ai piani profondi, di circa 1,5 cm di diametro al V livello sinistro. Area di circa 1 cm di imbottimento a livello IV sinistro. Non erano apprezzabili palpatariamente altre adenopatie.

*Cavo orale:* bocca ben aperta, mucose normotrofiche, non lesioni in orofaringe.

Fibrinolaringoscopia diretta: riscontro di lesione a gettone di circa 1,5 di diametro a livello della parete laterale sinistra della *rinofaringe*, presenza di abbondanti secrezioni. Motilità cordale conservata, laringe indenne.

Le conclusioni diagnostiche erano di un carcinoma poco differenziato della rinofaringe T4 N2 M0.

Nella Tabella 1 sono riportate le risposte al questionario per il trattamento della rinofaringe relativamente al caso clinico discusso.

**Tabella 1. Risposte al questionario fornito ai vari rappresentanti dei Centri di radioterapia partecipanti**

<b>Programma terapeutico</b>	<b>CHT Neoadjuvante seguita da RTT-CHT concomitante Cisplatino e Taxani</b>	<b>RTT-CHT concomitante (cisplatino 50 mg/mq settimanale)</b>	<b>RTT-CHT concomitante (cisplatino 100 mg ogni 3 settimane)</b>	<b>RTT-CHT concomitante (100 mg/mq ogni 21 gg per 3 cicli) + CHT adiuvante (5FU 1 g/mq +CDDP 80 mg/mq dopo 45 gg dal termine RT per 3 cicli)</b>	<b>RTT-CHT concomitante (CDDP settimanale 40-50 mg/mq)</b>
<b>Frazionamento</b>	2 Gy/die	2 Gy/die	2 Gy/die	1,8 Gy/die	2 Gy/die
<b>Volumi di trattamento - dosi complessive in Gy</b>					
T	70-76	70	70	70,2	70
N			66	70,2	70
Livello I	54		60	54	50
Livello II	54		60	54	50
Livello III	54	60-64	60	54	50
Livello IV	54		60	50,4(N0) 54(N+)	50
Livello V	76		60	70,2	70
Livello VI	54		50	--	--
N parafaringei	54		66	70,2	70
<b>Margini applicati in mm</b>					
GTV-CTV	5 isotropo	--	10 isotropo	5 isotropo	5 isotropo
CTV-PTV	5 isotropo	--	10 isotropo	5 isotropo	5 isotropo
PTV- Schermo/Lamelle	5 (10 inferiore e superiore)	5	7	6	5-7
GTV-PTV (se non contornato il CTV)	--	20-30	10 isotropo	--	--
<b>Organi a rischio</b>					
Midollo spinale	46	45	46	50 (Dmax in 1 punto, D media 45 Gy)	48-50 (per tutto il trattamento)
Chiasma	54	50	45	50	54
Nervi ottici	54	50	50	50	54
Bulbo oculare	50	50	50	50	50
Ponte	50	50	60		54
Encefalo		50	50		54
Parotide destra		30	45 (26 media)	V <sub>32Gy</sub> <66%	nv
Parotide sin		30	45 (26 media)		nv

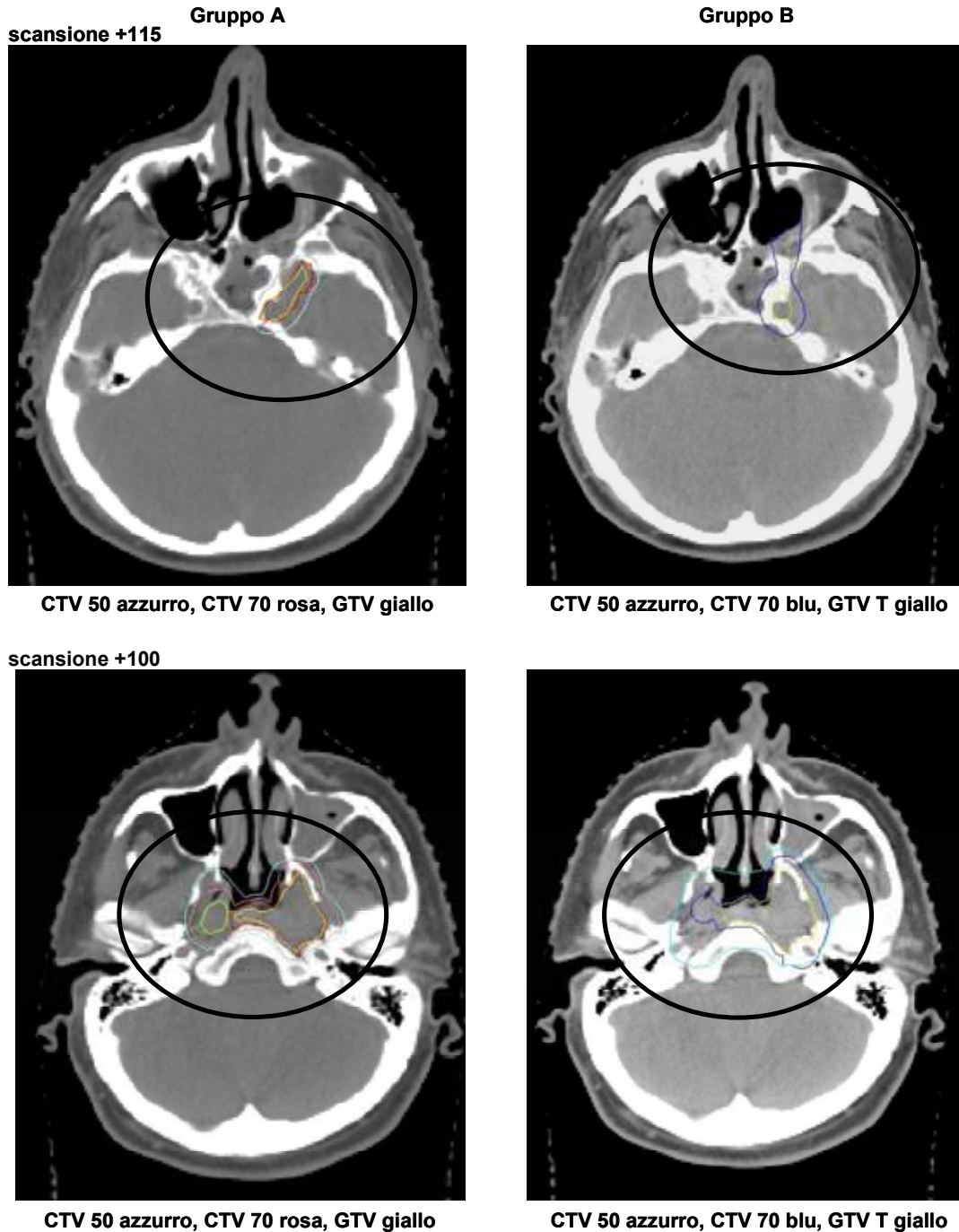
*segue*

continua

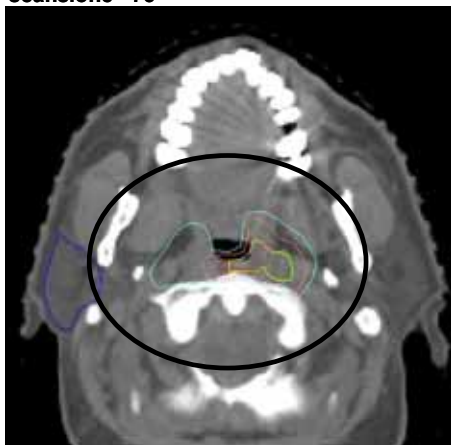
<b>Programma terapeutico</b>	<b>CHT Neoadjuvante seguita da RTT-CHT concomitante Cisplatino e Taxani</b>	<b>RTT-CHT concomitante (cisplatino 50 mg/mq settimanale)</b>	<b>RTT-CHT concomitante (cisplatino 100 mg ogni 3 settimane)</b>	<b>RTT-CHT concomitante (100 mg/mq ogni 21 gg per 3 cicli) + CHT adiuvante (5FU 1 g/mq +CDDP 80 mg/mq dopo 45 gg dal termine RT per 3 cicli)</b>	<b>RTT-CHT concomitante (CDDP settimanale 40-50 mg/mq)</b>
<b>Immobilizzazione maschera termoplastica</b>	Si	Si	Si	si	si
<b>Modalità simulazione</b>	Tradizionale	Tradizionale	virtuale	tradizionale	tradizionale
<b>Modalità acquisizione immagini</b> (spessore/passaggio TC mm)	5/5	3/3	5/5	3/3	3/5
<b>Imaging multimodale</b>	MRI	MRI	MRI + PET	--	MRI +/- PET
<b>Criteri prescrizione della dose</b>	Punto ICRU	Punto ICRU	Punto ICRU	Punto ICRU	Punto ICRU
<b>Strumenti di valutazione del piano di trattamento</b>	DVH valutando 1 punto solo a livello indicativo - analisi visiva slice by slice	DVH (minima D95%-Gy - max D5%- Gy) - analisi visiva slice by slice	DVH (minima D95%-Gy - max D <sub>1cc</sub> - Gy) - analisi visiva slice by slice	DVH (dose minima D95% - Gy - dose max D107%- Gy)	DVH (minima D95%-Gy - max D5%- Gy) - analisi visiva slice by slice
<b>OAR in serie: Dose massima definita come</b>	In un punto	Dose al 2 % del volume	La dose che causa un danno irreversibile all'organo		
<b>Conformazione fascio radiante</b>	Blocchi	blocchi	MLC	MLC	Blocchi e/o MLC
<b>Frequenza portal film/portal imaging</b>	Settimanale	Settimanale con simulatore	settimanale	Ad ogni modifica del piano di cura	Ad ogni modifica del piano di cura
<b>Soglia di intervento in mm</b>	5	5	10	5	5

## 6.2. Definizione dei volumi di interesse (GTV T e N, CTV 50 e CTV 70) con l'ausilio delle immagini RM

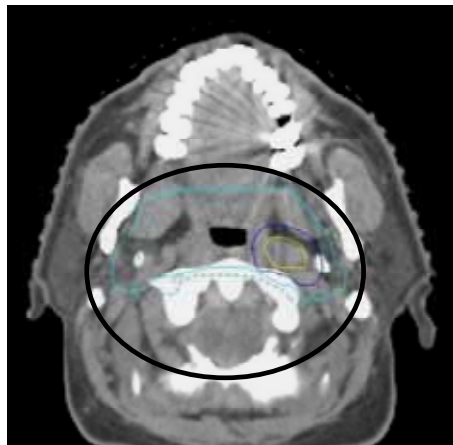
Nella Figura 1 sono riportate le scansioni TC sulle quali sono state effettuate le contornazioni da parte di due gruppi di lavoro, A e B, dei volumi di interesse. (CTV50: il CTV che dovrebbe ricevere 50 Gy, CTV 70: rappresenta il CTV che dovrebbe ricevere 70 Gy, con frazionamento convenzionale).



scansione +75

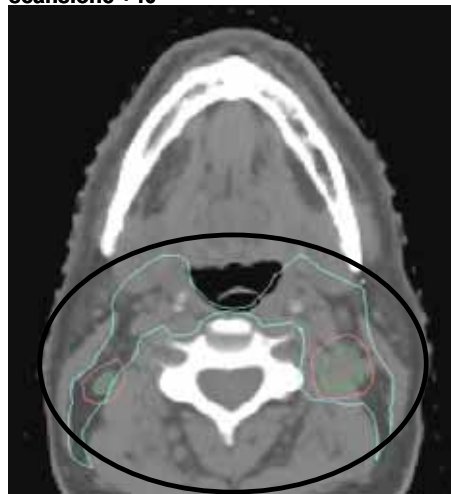


CTV 50 azzurro, CTV 70 rosa, GTV giallo

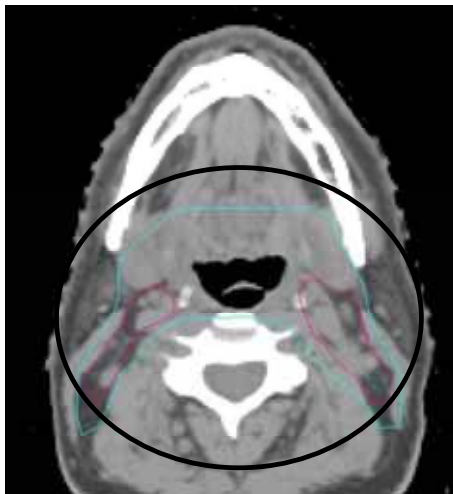


CTV 50 azzurro, CTV 70 blu, GTV T giallo

scansione +40

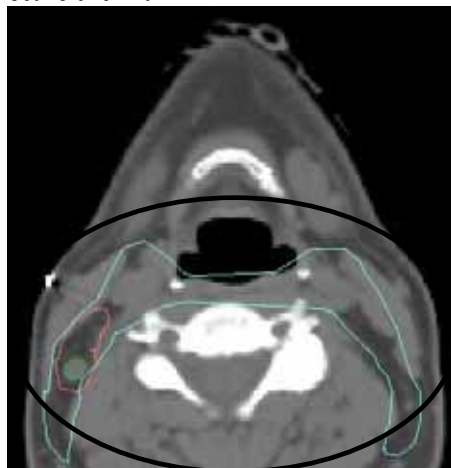


CTV 50 azzurro, CTV 70 rosa, GTV verde

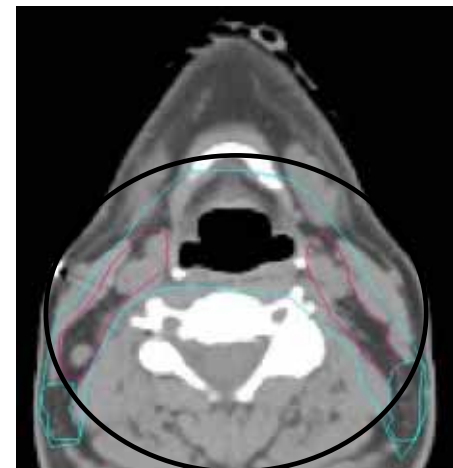


CTV 50 azzurro, CTV 60 fucsia

scansione +20



CTV 50 azzurro, CTV 70 rosa, GTV N verde



CTV 50 e 70 azzurro (V liv), CTV 60 fucsia

Figura 1. Delineazione dei volumi di interesse su diversi tipi di scansioni da parte di due gruppi di lavoro, A e B. I cerchi nella figura sono per guidare l'occhio nelle aree di contornazione



### 6.3. Considerazioni sul questionario e sul contornamento

I Centri che hanno risposto ai questionari forniti dopo il corso via mail sono soltanto cinque. Non è possibile quindi trarre conclusioni definitive ma solo formulare alcune considerazioni.

Il programma terapeutico per il caso proposto ha come comune denominatore l'effettuazione della chemioterapia concomitante con cisplatino, anche se con schemi e dosi differenti. Un Centro ha proposto la chemioterapia "neo-adiuvante" seguita da radio-chemioterapia. Un altro Centro prevede anche la chemioterapia a titolo adiuvante dopo il trattamento combinato. Le dosi complessive erogate ai GTV sono sostanzialmente pari ai 70 Gy ICRU (un Centro prevede 66 Gy su N), quelle precauzionali variano da 50 ai 60 Gy in funzione del rischio associato al livello linfonodale specificato.

Tre Centri su cinque applicano un margine isotropo GTV-CTV e successivamente CTV-PTV di 5 mm. In un caso i margini applicati sono pari a 10 mm, in un altro caso non è contornato il CTV e viene dato un margine di 20-30 mm dal GTV per ottenere il PTV.

Sono sempre utilizzati mezzi di immobilizzazione con maschera termoplastica, è sempre prevista una modalità di simulazione tradizionale (in un caso virtuale). Il passo TC utilizzato è variabile tra 3 e 5 mm. I DVHs sono utilizzati come strumenti di valutazione del piano di trattamento (Figura 6) solitamente accompagnati dall'analisi visiva di ogni singola scansione TC.

Il contornamento dei volumi di interesse è stato effettuato da due gruppi di 3-4 radioterapisti ciascuno con l'ausilio delle immagini RM corredate dal referto del medico radiologo. Sono state evidenziate differenze fra gli operatori nell'identificazione dei GTV e dei CTV.

Anche volumi apparentemente ben definiti dall'*imaging* quali il GTV sono stati contornati con differenze più o meno marcate fra i diversi operatori. È tuttavia il CTV da trattare con dosi precauzionali che è stato più difficilmente definito.

Le differenze di contornamento evidenziate a titolo di esempio nei due gruppi di lavoro rappresentano l'inevitabile variabilità fra operatori che potrebbe essere minimizzata, ma non eliminata, da un progressivo miglioramento delle proprie conoscenze anatomiche su TC e RM e dall'interscambio fra operatori.

L'utilizzo di tecniche conformate su volumi complessi deve tenere conto del rischio connesso ad un'errata definizione dei volumi:

- 1) la maggiore o minore estensione dei volumi di trattamento prossimi ad organi critici modificano la fattibilità del trattamento radiante (con finalità radicali) per le dosi prescritte.
- 2) tecniche poco selettive quali i campi contrapposti sicuramente non risparmiano organi che hanno un impatto sulla qualità di vita come le parotidi, ma minimizzano il rischio di sottodose in regioni non adeguatamente contornate.

### 6.4. Elaborazione del piano di trattamento su volumi già definiti da altro osservatore

Al fine di raggiungere un generale consenso sulle procedure da adottare, il processo di pianificazione è stato preceduto da una discussione guidata, avente come oggetto le problematiche principali della pianificazione 3D-CRT. Si sono voluti evidenziare, al di là delle metodiche proprie di ogni Centro, riassunte nel questionario precedentemente riportato, i

requisiti fondamentali per la pianificazione e i requisiti essenziali per l'esecuzione di un trattamento 3D-CRT.

In relazione all'esecuzione si è sottolineato come un elevato indice di conformazione della dose al volume bersaglio, obiettivo del trattamento 3D-CRT, renda più stressanti le problematiche di riproducibilità del set-up del paziente. Tra i diversi sistemi di immobilizzazione proposti sarebbe da preferirsi un sistema che immobilizzi non solo la testa ma anche le spalle. La mobilità di queste ultime potrebbe, infatti, modificare in modo pesante la dose erogata rispetto a quella pianificata. Evitare le porte di ingresso che intercettano le spalle costituisce un limite pesante in un regione anatomica dove la geometria del trattamento è già fortemente vincolata dalla stretta correlazione geometrica tra OAR e PTV, così come dalla presenza di elementi del lettino non completamente radio-trasparenti.

L'acceleratore dovrebbe essere munito di un sistema EPID di acquisizione delle immagini portali con software di analisi che ne permetta la registrazione automatica con le immagini DRR di riferimento prodotte in fase di pianificazione. Diversamente dovranno comunque essere acquisite immagini portali secondo un protocollo che garantisca la qualità del trattamento. Procedure di intervento devono essere chiaramente specificate. Si ritiene che per il distretto testa e collo, l'errore di riposizionamento debba essere inferiore ai 3 mm. (30)

Relativamente allo studio dosimetrico del trattamento è fondamentale la definizione di un protocollo di acquisizione delle immagini TC. Nel distretto in questione la scelta ottimale consiste in un'acquisizione volumetrica con fette contigue di spessore 3 mm, in particolare nelle regioni di definizione del GTV T e N. Il volume di scansione dovrebbe ricoprire almeno 5 cm oltre l'estensione del PTV in entrambe le direzioni e comprendere l'intero volume di ogni organo a rischio definito "in parallelo". Questo permette di poter effettuare una corretta valutazione dei vincoli di dose e/o dose-volume e un'eventuale valutazione radiobiologia. La scelta dello spessore di 3 mm piuttosto di 5 mm permette di:

- ottimizzare la qualità delle immagini DRR utilizzate per la verifica del set up
- definire con precisione il volume dei vari organi
- migliorare l'accuratezza dosimetrica

Il sistema di pianificazione (TPS) dovrebbe poter eseguire automaticamente un'espansione tridimensionale dei volumi necessaria per introdurre, in modo geometricamente corretto, i margini desiderati ai volumi disegnati.

Il TPS dovrebbe avere automatismi di conformazione del campo radiante che permettano di definire blocchi e/o posizione delle lamelle di un multileaf (MLC) sulla base del BEV di ogni campo radiante.

L'algoritmo di calcolo dosimetrico deve essere 3D, capace di considerare contributi di scattering e disomogeneità dei tessuti.

## 6.5. Il caso clinico e il volume di trattamento

Il piano dosimetrico richiesto prevede un primo volume di trattamento fino ad una dose di 50 Gy e un successivo volume di boost fino a 70 Gy. Il primo volume PTV I di dimensioni pari a 935 cm<sup>3</sup> si estende dalla base cranica inclusa, al manubrio sternale. Il volume PTV II di volume uguale a 243 cm<sup>3</sup> comprende le sedi di malattia macroscopica e si estende dalla base cranica (estensione di T più craniale con relativi margini) sino ai livelli linfonodali IIB e V bilateralmente. Il PTV I circonda il midollo spinale anteriormente e lateralmente; molti organi critici si trovano inoltre a ridosso di questo se non completamente inclusi. È il caso del chiasma, adiacente al volume di trattamento e delle ghiandole parotidi in gran parte incluse nel volume

stesso. I volumi della parotide destra e sinistra sono rispettivamente 25,51 cm<sup>3</sup> e 26,80 cm<sup>3</sup> di cui 7,95 cm<sup>3</sup> e 5,6 cm<sup>3</sup> inclusi nel PTV I.

Gli organi a rischio considerati nella pianificazione sono riportati in Tabella 2. I vincoli dosimetrici relativi a detti organi sono stati considerati stringenti per quel che riguarda il midollo, mentre si è cercato di raggiungere gli obiettivi richiesti per quel che concerne gli altri organi.

**Tabella 2. Dosi di tolleranza degli organi a rischio**

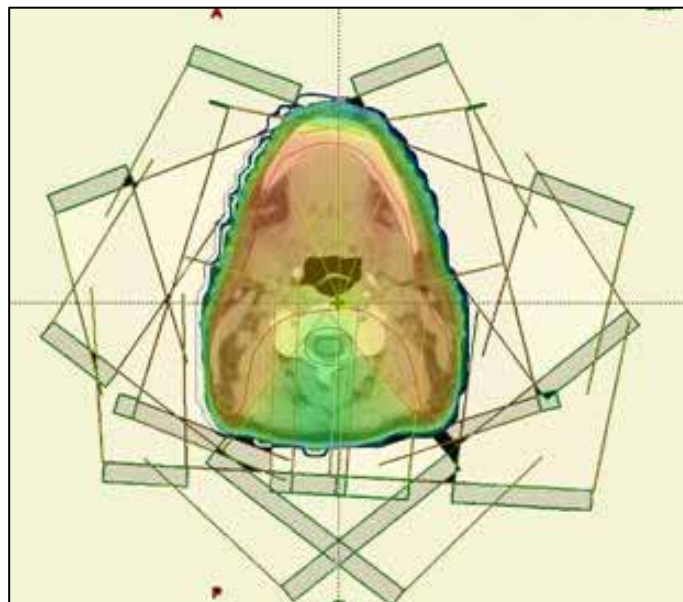
Organi	D max (Gy)	D media (Gy)	Dose/volume
Midollo	46-48		-
Chiasma	54		
Parotide		≤ 26	

### 6.5.1. Tecnica del piano di trattamento

La pianificazione del caso sopra presentato è stata sviluppata sul sistema Oncentra-Masterplan vs1.14sp4. Il sistema implementa due algoritmi di calcolo della dose: il *pencil beam* e il *collapsed cone* di Ahnesjö (31). L'obiettivo propostoci era quello, una volta studiata la geometria del piano di cura, di valutare le differenze dosimetriche legate ai due algoritmi. I limiti di tempo hanno permesso di sviluppare una parte del trattamento con il solo pencil beam.

Lo studio presentato riguarda la prima fase di trattamento, sino ad una dose di 50 Gy. Il tempo necessario per l'ottimizzazione dell'intero trattamento avrebbe richiesto, per la complessità dei volumi coinvolti, un tempo superiore a quello reso disponibile all'interno del corso.

La tecnica utilizzata consta di 7 campi con unico isocentro (Figura 2) per i quali *gantry* e peso relativo sono indicati in Tabella 3.



**Figura 2. Set-up dei campi di trattamento**

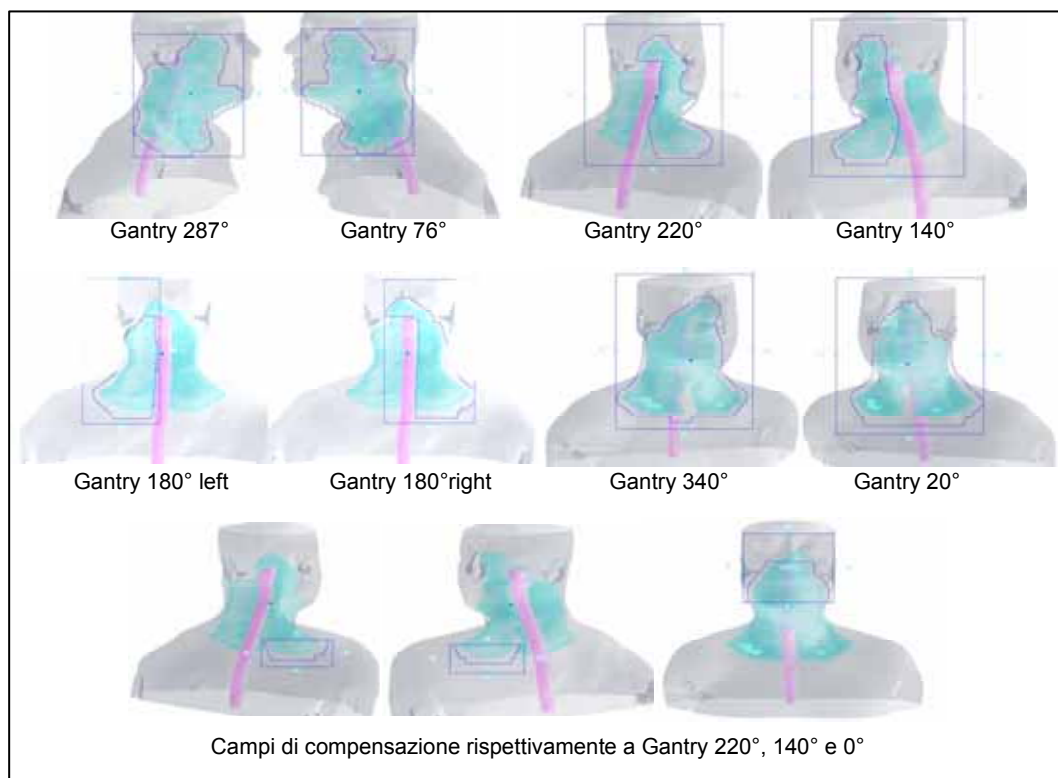
Le porte di ingresso dei campi sono state individualizzate in modo da ottimizzare il risparmio degli organi a rischio. Per la conformazione del campo radiante di ogni singolo campo è stato utilizzato il MLC, la sagoma del quale è stata definita su immagine BEV (Figura 3).

L'energia del fascio utilizzata è di 6MV.

Data la complessità del profilo paziente e la criticità del PTV rispetto alle strutture critiche l'obiettivo di un'uniformità di dose al PTV, così come suggerito nel rapporto ICRU (+7% e -5%) risulta difficilmente raggiungibile. Il tentativo, comunque, di ottimizzazione l'omogeneità di dose ha richiesto l'utilizzo di alcuni campi dosimetrici, o di compensazione, la cui conformazione e il cui peso sono stati valutati in modalità *forward planning*, in modo simile a una tecnica modulata Step & Shoot ottimizzata in manuale.

**Tabella 3. Gantry e peso dei campi**

Campo	Gantry	Peso
Posteriore	180	0,6
Obliquo posteriore sx	140	0,6
Laterale sx	76	0,85
Obliquo anteriore sx	20	0,6
Obliquo anteriore dx	340	0,5
Laterale dx	286	0,85
Obliquo posteriore dx	220	0,53
Anteriore di compensazione	0	0,5
Obliqui posteriori di compensazione	140-220	0,3
Altri campi di varia compensazione		0,9

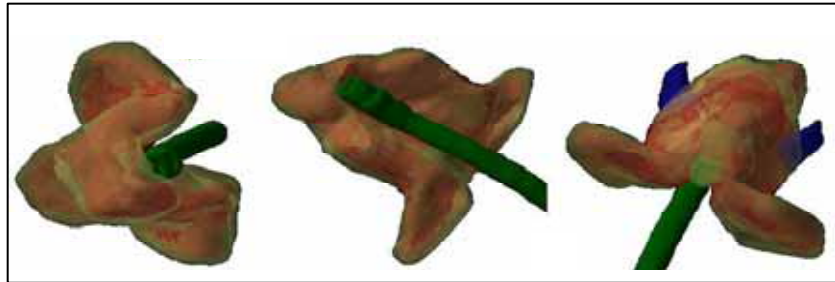


**Figura 3. BEV dei campi di trattamento**

## 6.6. Analisi dei risultati

La complessità del PTV e la sua stretta vicinanza ad OAR ha reso il processo di ottimizzazione del piano di trattamento estremamente complesso. È stato possibile, nei tempi del corso, studiare solo la prima fase del trattamento richiesto. Il risultato ottenuto non si può ritenere ottimale, ma offre spunto per ulteriori sviluppi.

Il piano di trattamento è stato normalizzato in modo tale che la 90% sia l'isodose minima che racchiude il PTV (Figura 4). L'isodose massima ottenuta è del 110%. La dose è prescritta al punto ICRU.



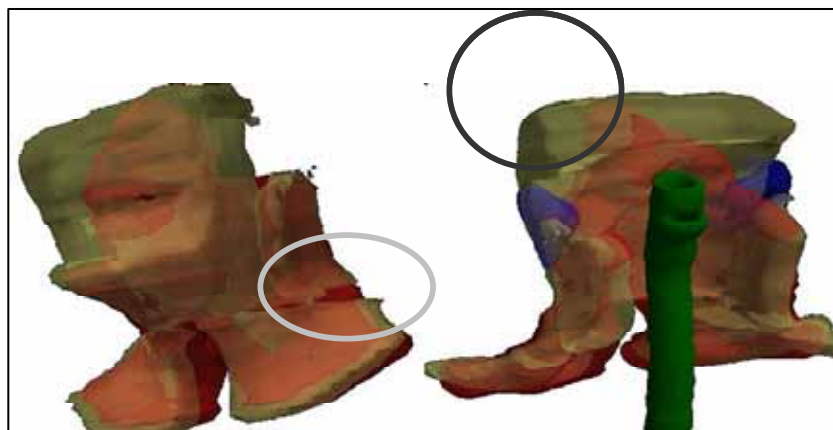
**Figura 4. Tutto il PTV è ampiamente ricoperto dall'isodose del 90%**

La copertura del PTV è da ritenersi soddisfacente: la dose di prescrizione ricopre il 97,6 % del volume.

Se la copertura del PTV risulta buona non altrettanto possiamo affermare relativamente agli obiettivi di risparmio degli OAR. Sebbene in Figura 4 la conformazione dell'isodose sembra mostrare un risparmio delle ghiandole parotidi (volumi blu), un'analisi dell'istogramma dose-volume (DVH), sotto riportato, indica una dose media fortemente al di sopra dei limiti richiesti. Lo stesso vale per il chiasma. Relativamente al midollo, se si valuta che ulteriori 20 Gy dovranno essere pianificati per il volume di boost, un ulteriore sforzo deve essere fatto per ridurre la dose massima pari a 45 Gy indicata dall'istogramma relativo.

Per valutare la validità di tale approccio si è considerato il confronto con la tecnica 3D-CRT convenzionale la quale prevede, per la prima fase di trattamento sino a 50 Gy, due piani di cura. Il primo piano, con tecnica monoisocentrica, prevede due campi latero-laterali conformati sul PTV, in giunzione con un campo anteriore sulla parte sovraclaveare per una dose totale di 40 Gy. Il secondo piano, sino al raggiungimento dei 50 Gy, fa uso di fasci misti fotoni ed elettroni dove questi ultimi sono utilizzati per irradiare i linfonodi spinali riducendo la dose al midollo.

La Figura 5 mostra come tale trattamento dia buona copertura del PTV con una ridotta conformazione della dose rispetto al piano precedente. Anche le parotidi risultano fortemente comprese dall'isodose indicata. Un limite di tale tecnica è legato alla giunzione fotoni elettroni che può essere sede sia di sottodosaggi, come nel nostro caso, sia di sovradosaggi, a causa della diversa divergenza dei due fasci. L'approccio a 7 campi ci svincola da problemi di giunzione e di dosimetria di campi misti pur non rappresentando ancora, almeno per un PTV con queste estensioni la soluzione ottimale. Nel caso di volumi con queste caratteristiche si ritiene che 70 Gy con risparmio degli OAR possano essere erogati solo con tecniche più sofisticate quali l'IMRT.



**Figura 5. Piano di trattamento convenzionale: copertura del PTV dall'isodose 90%. Il cerchio grigio indica la regione di sottodosaggio in corrispondenza della giunzione, quello nero evidenzia una ridotta conformazione**

Il confronto dei DVH tra le due tecniche 3D-CRT mostra una lieve riduzione della dose al midollo con la tecnica standard, mentre, con tale tecnica, la dose di prescrizione ricopre il 95,7% del volume. Per una corretta valutazione dei due trattamenti sono riportati i DVH (Figura 6) i cui dati essenziali sono presenti nelle Tabelle 3 e 4.

**Tabella 4. Valori dosimetrici di alcuni organi e volumi 7 campi rispetto al trattamento convenzionale**

Campi	D <sub>max</sub> (Gy)		D <sub>min</sub> (Gy)		D <sub>media</sub> (Gy)	
	7 campi	standard	7 campi	standard	7 campi	standard
PTV	7 campi	standard	7 campi	standard	7 campi	standard
PRV midollo	62,5	62,4	45	40	55	54
Midollo	48	44				
Chiasma	45	44				
Parotide	50	52			38	50
PTV	48/51	50/55			42/44	49/51

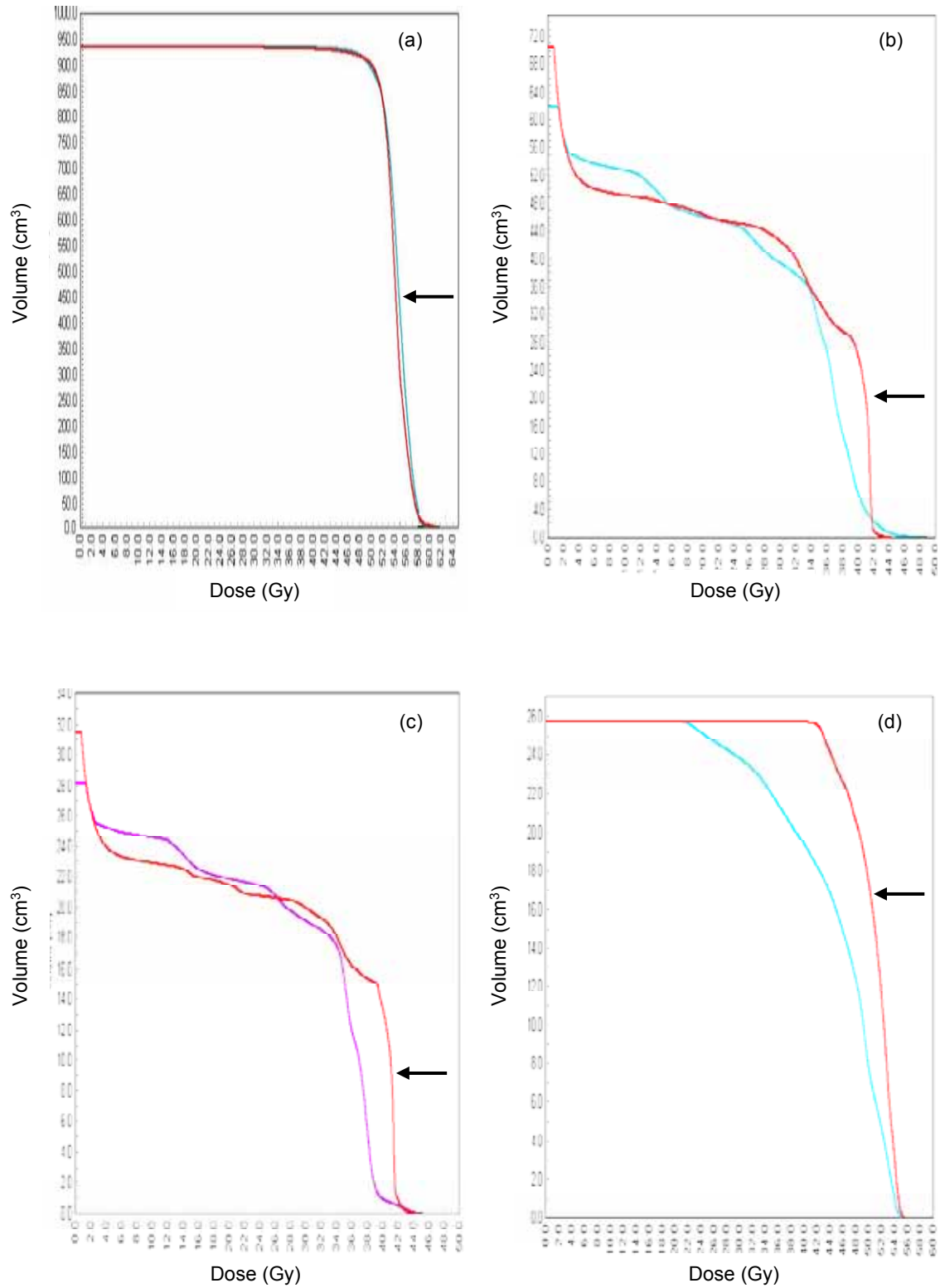
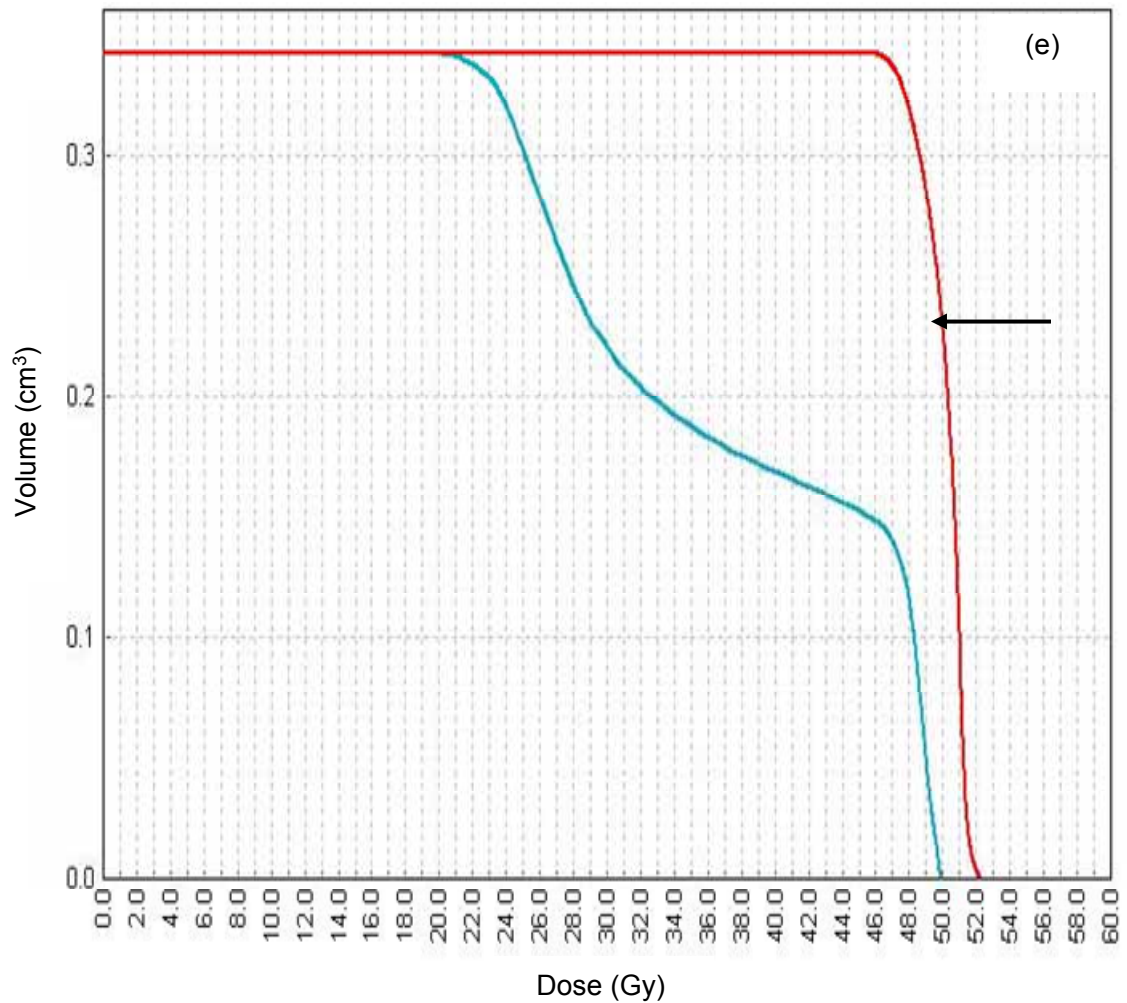


Figura 6. DVH di: (a) PTVI, (b) Parotide dx , (c) PRVmidollo, (d) Midollo, (e) Chiasma; la freccia indica il piano convenzionale fotoni-elettroni

segue

continua



## Bibliografia

1. Chong VF, Fan YF, Khoo JB. Nasopharyngeal carcinoma with intracranial spread: CT and MR characteristics. *J Comput Assist Tomogr* 1996;20:563-9.
2. Sham JS, Cheung YK, Choy D, Chan FL, Leong L. Nasopharyngeal carcinoma: CT evaluation of patterns of tumor spread. *Am J Neuroradiol* 1991;12:265-70.
3. Shanmugaratnam K, Sobin LH. Histological typing of tumors of upper respiratory tract and ear. In: Shanmugaratnam K, Sobin LH (Ed). *International histological classification of tumours*, 2nd ed. Geneva: WHO; 1991. p. 32-3.
4. Reddy SP, Raslan WF, Gooneratne S, Kathuria S, Marks JE. Prognostic significance of keratinization in nasopharyngeal carcinoma. *Am J Otolaryngol* 1995;16:103-8.
5. Marks JE, Philips JL, Menck HR. The National Cancer Data Base report on the relationship of race and national origin to the histology of nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 1998;83:582-8.



6. Dillon WP, Mills CM, Kjos B, DeGroot J, Brant-Zawadzki M. Magnetic resonance imaging of the nasopharynx. *Radiology* 1984;152:731-8.
7. Olmi P, Fallai C, Colagrande S, Giannardi G. Staging and follow up of nasopharyngeal carcinoma: magnetic resonance imaging versus computerized tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32:795-800.
8. Kumar MB, Lu JJ, Loh KS, *et al.* Tailoring distant metastatic imaging for patients with clinically localized undifferentiated nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:688-93.
9. American Joint Committee on Cancer. *AJCC Cancer Staging Manual* 6th ed. New York, NY: Springer; 2002.
10. Yeh SA, Tang Y, Lui CC, Huang YJ, Huang EY. Treatment outcomes and late complications of 849 patients with nasopharyngeal carcinoma treated with radiotherapy alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62(3):672-9.
11. Mendenhall WM, Morris CG, Hinerman RW, Malyapa RS, Amdur RJ. Definitive radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Am J Clin Oncol* 2006;29(6):622-7.
12. Leung TW, Tung SY, Sze WK, Wong FC, Yuen KK, Lui CM, Lo SH, Ng TY, O SK. Treatment results of 1070 patients with nasopharyngeal carcinoma: an analysis of survival and failure patterns. *Head Neck* 2005 Jul;27(7):555-65.
13. Palazzi M, Guzzo M, Tomatis S, Cerrotta A, Potepan P, Quattrone P, Cantu G. Improved outcome of nasopharyngeal carcinoma treated with conventional radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60(5):1451-8.
14. Yi JL, Gao L, Huang XD, Li SY, Luo JW, Cai WM, Xiao JP, Xu GZ. Nasopharyngeal carcinoma treated by radical radiotherapy alone: Ten-year experience of a single institution. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65(1):161-8.
15. Baujat B, Audry H, Bourhis J *et al.* Chemotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: an individual patient data meta-analysis of eight randomized trials and 1753 patients *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006, 64(1):47-56.
16. Langendijk JA, Leemans R, Buter J, Slotman B. *Amsterdam, The Netherlands* A Meta-Analysis of the Addition of Chemotherapy to Radiotherapy in Locally Advanced Nasopharyngeal carcinoma *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57(2):S246-S247.
17. Lee AWM, Tung SY, Chan ATC, Chappell R, Fu YT, Lu TX, *et al.* Preliminary results of a randomized study (NPC-9902 trial) on therapeutic gain by concurrent chemotherapy and/or accelerated fractionation for locally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66(1):142-51.
18. Wei WI, Sham JST. Nasopharyngeal carcinoma. *Lancet* 2005;365:2041-54.
19. Lee AW, Poon YF, Foo W, *et al.* Retrospective analysis of 5037 patients with nasopharyngeal carcinoma treated during 1976-1985: overall survival and patterns of failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23(2):261-70.
20. Kwong DL, Sham JS, Leung LH, Cheng AC, Ng WM, Kwong PW, Lui WM, Yau CC, Wu PM, Wei W, Au G. Preliminary results of radiation dose escalation for locally advanced nasopharyngeal carcinoma, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64(2):374-81.
21. Kam MK, Teo PM, Chau RM, Cheung KY, Choi PH, Kwan WH, Leung SF, Zee B, Chan AT. Treatment of nasopharyngeal carcinoma with intensity-modulated radiotherapy: the Hong Kong experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60(5):1440-50.
22. Teo PML, Leung SF, Tung SY *et al.* Dose-response relationship of nasopharyngeal carcinoma above conventional tumoricidal level: a study by the Hong Kong nasopharyngeal carcinoma study group (HKNPCSG) *Radiother Oncol* 2006;79:27-33.

23. Lee AW, Sze WM, Au JS, Leung SF, Leung TW, Chua DT, Zee BC, Law SC, Teo PM, Tung SY, Kwong DL, Lau WH. Treatment results for nasopharyngeal carcinoma in the modern era: the Hong Kong experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61(4):1107-16.
24. Wolden SL, Chen WC, Pfister DG, Kraus DH, Berry SL, Zelefsky MJ. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for nasopharynx cancer: update of the Memorial Sloan-Kettering experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64(1):57-62.
25. Chong Z. Improved local control with intensity modulated radiation therapy in patients with nasopharyngeal carcinoma. In: *Proc 46<sup>th</sup> Ann ASTRO Meeting*. Salt Lake City 19-23 ottobre 2003. p. 1102. Disponibile all'indirizzo [http://www.elekta.com/healthcare\\_us\\_elekta\\_emerges\\_leader\\_igrt\\_astro\\_meeting.php](http://www.elekta.com/healthcare_us_elekta_emerges_leader_igrt_astro_meeting.php); ultima consultazione 25/9/2007.
26. Waldron J, Tin MM, Keller A, Lum C, Japp B, Sellmann S, van Prooijen M, Gitterman L, Blend R, Payne D, Liu FF, Warde P, Cummings B, Pintilie M, O'Sullivan B. Limitation of conventional two dimensional radiation therapy planning in nasopharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol* 2003;68(2):153-61.
27. Emami B, Sethi A, Petruzzelli GJ. Influence of MRI on target volume delineation and IMRT planning in nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:481-8.
28. Gregoire V, Levendag P, Ang KK. 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;69:227-36.
29. Gregoire V, Eisbruch A, Hamoir M, Levendag P. Proposal for the delineation of the nodal CTV in the node-positive and the post-operative neck. *Radiother Oncol* 2006;79:15-20.
30. The British Institute of Radiology. *Geometric uncertainties in radiotherapy*. London: BIRW Party; 2003.
31. Ahnesjö A Collapsed cone convolution of radiant energy for photon dose calculation in heterogeneous media. *Med Phys*. 1989 Jul-Aug;16(4):577-92.

## 7. DISCUSSIONE GENERALE E VALUTAZIONE FINALE DEL CORSO

Marta Bucciolini (a), Enrico Cellai (a), Pietro Gabriele (b), Giovanni Penduzzo (b), Antonella Rosi (c), Michele Stasi (d), M. Antonella Tabocchini (c), Vincenza Viti (c)

(a) Dipartimento di Fisiopatologia Clinica, Università degli Studi di Firenze

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

(c) Dipartimento di Tecnologie e Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma

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

### 7.1. Patologie affrontate

#### 7.1.1. Polmone

Il lavoro di gruppo e la discussione si è basata nelle due edizioni sull'indagine conoscitiva e sulle raccomandazioni del gruppo EORTC del 2004 sulla radioterapia conformazionale 3D nei tumori polmonari di cui si riporta il riferimento bibliografico nel documento.

In sede di discussione plenaria conseguente alla presentazione della scheda di riferimento utilizzata per il *treatment planning* del caso clinico sono emerse le seguenti considerazioni:

- È raccomandabile eseguire una Simulazione virtuale TC per minimizzare gli errori di setup eliminando la simulazione tradizionale (con definizione dell'isocentro provvisorio) anche se oggi comunque non tutti i Centri dispongono di una TC dedicata.
- È raccomandabile la disponibilità di una PET diagnostica sia per un'adeguata stadiazione dei linfonodi mediastinici che per una più accurata definizione del tumore differenziandolo, ad esempio, dall'atelettasia circostante anche se tale metodica diagnostica non necessariamente conduce a volumi più limitati.
- Le nuove metodiche di *imaging* potranno portare ad una stadiazione clinica più accurata e ad un possibile cambiamento della strategia terapeutica soprattutto in termini di volumi più contenuti e prescrizione di dosi radioterapiche maggiori.
- È raccomandabile l'esecuzione delle prove di funzionalità respiratoria prima di iniziare il trattamento radiante per valutare più correttamente gli istogrammi dose-volume relativamente ai *constraints* del parenchima polmonare sano. A tal proposito un accordo uniforme è stato registrato sull'individuazione della  $V20 < 30\%$  come *constraint* di riferimento per la tossicità polmonare considerando tale parametro sia per ciascun polmone separatamente sia per il volume unico polmonare con esclusione del PTV.
- Dati contrastanti emergono sull'eventuale associazione, sequenziale o concomitante, della chemioterapia alla radioterapia e su come questa possa influire sulla tossicità.

Per quanto riguarda i principali commenti, è stata confermata l'utilità di disporre di protocolli specifici di acquisizione TC con particolare riferimento al milliamperaggio (mA) e allo *slice spacing* ponendo l'accento soprattutto sull'importanza dell'intervallo di ricostruzione.

Ulteriori commenti hanno enfatizzato l'importanza della RMN e, soprattutto, della PET nella stadiazione e nella pianificazione di un trattamento 3D nei tumori polmonari.

La PET è ritenuta indispensabile come dato aggiuntivo per capire se le stazioni linfonodali sono patologicamente attive.

Ulteriori commenti sono stati focalizzati sull'importante problema dell'*organ motion* e sulle possibilità di minimizzare gli errori di riproducibilità e gli eventuali *missing* terapeutici correlati a tale fenomeno attraverso le procedure di respirazione controllata (poco utilizzata ad una ricognizione dei Centri rappresentati in sala) e/o attraverso specifici protocolli di acquisizione TC.

È stata ribadita l'opportunità di utilizzare *tool* di riferimento per la contornazione al fine di minimizzare la variabilità soprattutto intraistituzionale come è emerso anche nelle due edizioni di questo corso, il primo a contornazione libera delle stazioni linfonodali mentre il secondo con uno specifico *tool* di riferimento per questo volume-target: nel secondo corso è stata registrata una maggiore uniformità di contornazione.

Una considerazione importante ha riguardato proprio la definizione dei volumi: più questa è collimata solo sui volumi patologici maggiore è la possibilità di poter erogare dosi elevate come viene riportato negli studi di *dose-escalation* anche se poi particolarmente critica nei tumori polmonari è l'espansione del PTV, alla quale va posta la massima attenzione sia nei criteri di espansione sia nella verifica del loro mantenimento nella *delivery* del trattamento.

Sono stati considerati fondamentali gli indicatori di qualità del processo radioterapico (indicatori di processo) ovvero i protocolli che ciascun Centro deve predisporre sulle immagini portali. Questi indicatori devono essere implementati e verificati periodicamente.

È altrettanto fondamentale il follow-up, che rappresenta l'indicatore di risultato sia per quanto riguarda il controllo tumorale sia per quanto riguarda le tossicità.

### 7.1.2. Prostata

Il lavoro di gruppo e la discussione nelle due edizioni del corso sono stati piuttosto diversi; l'impressione generale del corso del 2005 lasciava intendere una certa timidezza di fondo mentre, a detta di tutti i docenti, nel corso del 2006 l'uditorio è stato molto più collaborativo e partecipativo.

In sede di discussione plenaria conseguente alla presentazione della scheda di riferimento utilizzata per il *treatment planning* dei casi clinici sono emerse le seguenti considerazioni:

– *Primo caso*

L'ecografia prostatica transrettale viene regolarmente eseguita in tutti i 5 Centri. Sensibilità variabile dal 22 al 60% specificità 46-90%. Auspicabile la RM, ma pochi la hanno a disposizione, ed è utilizzata solo per i casi dubbi.

È emerso che molti fanno TC con un repere anatomico; meglio quindi dire TC di centratura. Un solo gruppo fa la vera simulazione virtuale.

La dosimetria *in vivo* non viene eseguita in nessun Centro tra quelli dei discenti; viene stressato dai docenti, nel cui Centro la dosimetria in vivo viene fatta su tutti i pazienti con adenocarcinoma della prostata, l'importanza di tale tipo di verifica, in particolare quando si somministrano dosi superiori a 70 Gy. Il controllo incrociato delle UM viene eseguito da un solo gruppo, ma come procedura occasionale.

Frazionamento della dose: 2 Centri erogano 1,8 Gy/die, 3 Centri 2 Gy/die.

Nella routine il confronto tra piani di cura viene fatto solo come esercizio, non si effettua alcuna ricerca del miglior piano.

Commenti dall'uditorio: in un Centro del Lazio si usa una dose più alta. Dose per rischio intermedio: 78 Gy (e irradiazione anche delle vescicole seminali con almeno 60 Gy). Per gli OAR si disegna tutto il retto e non la parete perché più complicato. La tecnica a box non permette di raggiungere dosi elevate.

Secondo il tipo di TPS varia il tipo di espansione (2D; 3D; simmetrico e asimmetrico): si può erogare una dose più alta se è possibile dare margini asimmetrici, quindi più piccoli e non uniformi in tutte le direzioni.

– *Secondo caso*

In entrambe le edizioni del corso non sono state rilevate motivazioni sufficienti per l'irradiazione del volume pelvico viste anche le co-morbilità e la terapia con anticoagulanti orali ma solo della loggia prostatica, comprendendo le vescicole seminali.

Alcuni Centri hanno disegnato il CTV e poi hanno definito i margini di espansione; altri hanno definito il PTV, considerato il PTV come CTV perché non c'è stato il tempo di ottimizzare il CTV.

Una indicazione condivisa è quella che, se si ha poco tempo, è meglio lavorare in 2D che non in 3D e poi dover tornare indietro.

Con 4 campi non si raggiungono dosi alte: quindi non si possono eseguire programmi di dose escalation.

I grossi trial hanno dimostrato che si deve irradiare la pelvi (18% vantaggio con irradiazione pelvica). Recentemente si usano campi più alti e volumi più piccoli per il controllo locale con ormonoterapia. Sequele maggiori ma sopravvivenza più alta con irraggiamenti della pelvi.

Attenzione ai movimenti d'organo: si rischia di sottodosare.

Adattare la dose al singolo paziente, dando margine personalizzato e CTV personalizzato (con TC).

### 7.1.3. Rinofaringe

Le conclusioni diagnostiche del caso clinico in esame sono di un carcinoma poco differenziato della rinofaringe classificato T4 N2 M0; la storia clinica è complessa e i docenti e gli uditori sono stati a lungo impegnati ad esaminare la complessa documentazione radiologica, in particolare le informazioni aggiuntive della RM e della PET rispetto ai dati forniti dalla clinica e dalla TC.

Il programma terapeutico per il caso proposto ha come comune denominatore l'effettuazione della chemioterapia concomitante con cisplatino, anche se con schemi e dosi differenti. Le dosi complessive erogate ai GTV sono sostanzialmente pari ai 70 Gy (un Centro prevede 66 Gy su N), quelle precauzionali variano da 50 ai 60 Gy in funzione del rischio associato al livello linfonodale specificato.

Tre Centri su cinque hanno applicato un margine isotropo GTV-CTV e successivamente CTV-PTV di 5 mm. In un caso i margini applicati erano pari a 10 mm, in un altro caso non è stato contornato il CTV ed è stato dato un margine di 20-30 mm dal GTV per ottenere il PTV.

Il passo TC utilizzato è stato variabile tra 3 e 5 mm. I DVHs sono stati utilizzati come strumenti di valutazione del piano di trattamento, solitamente accompagnati dall'analisi visiva di ogni singola scansione TC.

Volumi apparentemente ben definiti dall'*imaging* quali il GTV sono stati contornati con differenze più o meno marcate fra i diversi operatori. È tuttavia il CTV da trattare con dosi precauzionali che è stato il volume definito con maggiore difficoltà.

Le differenze di contornamento evidenziate a titolo di esempio nei due gruppi di lavoro rappresentano l'inevitabile variabilità fra operatori che potrebbe essere minimizzata, ma non eliminata, da un progressivo miglioramento delle proprie conoscenze anatomiche su TC e RM e dall'interscambio fra operatori.

Il piano dosimetrico richiesto prevedeva un primo volume di trattamento fino ad una dose di 50 Gy e un successivo volume di boost fino a 70 Gy.

Lo studio presentato riguarda la prima fase di trattamento, sino ad una dose di 50 Gy. Il tempo necessario per l'ottimizzazione dell'intero trattamento avrebbe richiesto, per la complessità dei volumi coinvolti, un tempo superiore a quello reso disponibile all'interno del corso.

La tecnica utilizzata è stata di 7 campi con unico isocentro. Le porte di ingresso dei campi sono state individualizzate in modo da ottimizzare il risparmio degli organi a rischio. Per la conformazione del campo radiante di ogni singolo campo è stato utilizzato il MLC, la sagoma del quale è stata definita su immagine BEV.

La complessità del PTV e la sua stretta vicinanza ad OAR ha reso il processo di ottimizzazione del piano di trattamento estremamente complesso. È stato possibile, nei tempi del corso, studiare solo la prima fase del trattamento richiesto. Il risultato ottenuto non si può ritenere ottimale, ma offre spunto per ulteriori sviluppi.

La copertura del PTV è stata ritenuta soddisfacente: la dose di prescrizione ricopre il 97,6 % del volume.

Un limite della tecnica convenzionale (2 campi latero-laterali) è legato alla giunzione fotoni elettroni che può essere sede sia di sottodosaggi, come nel nostro caso, sia di sovradosaggi, a causa della diversa divergenza dei due fasci. L'approccio a 7 campi ci svincola da problemi di giunzione e di dosimetria di campi misti pur non rappresentando ancora, almeno per un PTV con queste estensioni, la soluzione ottimale. Nel caso di volumi con queste caratteristiche si ritiene che 70 Gy con risparmio degli OAR possano essere erogati solo con tecniche più sofisticate quali l'IMRT.

## 7.2. Valutazione del corso

Il corso ha stimolato grande interesse, come dimostrato dalla notevole vivacità delle discussioni nelle riunioni di gruppo e in quelle assembleari. A ciascuna delle due edizioni hanno partecipato 3 gruppi di 10-12 persone fra radioterapisti, fisici e tecnici.

Complessivamente sono state coinvolti 65 professionisti (30 nella prima edizione e 35 nella seconda) afferenti a 40 diversi Centri italiani. Ogni gruppo era coordinato, da un radioterapista, da un fisico e da un tecnico insieme agli esercitatori medici locali.

Il corso di Torino, che seguiva in linea di massima i dettami del precedente corso di Firenze, ha costituito il primo esempio italiano specificatamente rivolto alla Pianificazione del trattamento conformazionale ed è pertanto stato una iniziativa di apprendimento non solo per i discendenti, ma anche per gli organizzatori e i coordinatori. Questo dato è stato evidenziato dalle differenze negli elaborati fra le due edizioni; infatti, nella seconda edizione, sia la discussione all'interno dei gruppi che quella generale si sono avvalse dell'esperienza precedentemente maturata e probabilmente anche della maggiore padronanza della tecnica conformazionale, che nel frattempo si è velocemente diffusa in tutta Italia.

Il primo obiettivo del corso consisteva nell'accrescimento di conoscenza in relazione all'impostazione e alla realizzazione del piano di trattamento 3DCRT in tre diverse patologie ad alta prevalenza in radioterapia. Il secondo, forse più ambizioso, si proponeva di valutare l'impatto dei metodi di assicurazione e controllo di qualità all'interno della esecuzione pratica della tecnica conformazionale e di condividerli tra figure professionali diverse.

In conclusione ci pare di poter affermare che entrambi gli obiettivi sono stati globalmente raggiunti. I partecipanti hanno manifestato apprezzamento per la metodologia didattica seguita. La disponibilità di 3 sistemi per piani di trattamento diversi ha permesso confronti specifici e ha consentito l'utilizzazione di immagini acquisite con diverse modalità e la possibilità di utilizzare strumenti e metodi di valutazione del piano di trattamento diversi da quelli che i partecipanti impiegano nella routine clinica.

Questa prima esperienza ha indicato l'opportunità di riproporre con questa impostazione Corsi sul tema della pianificazione del trattamento, approfondendone di volta in volta aspetti specifici.

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

*Stampato da Litografia Chicca di Fausto Chicca  
Via di Villa Braschi 143, 00019 Tivoli (Roma)*

*Roma, settembre 2007 (n. 3) 12° Suppl.*