ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

Indicazioni per l'assicurazione di qualità nella radioterapia ad intensità modulata

A cura di
Fabrizio Banci Buonamici (a), Cinzia De Angelis (b),
Cinzia Iotti (c), Marta Paiusco (d), Patrizia Olmi (e),
Antonella Rosi (b) e Maria Antonella Tabocchini (b)

(a) Servizio Ospedaliero Dipartimentale Fisica Medica, Azienda Ospedaliera Careggi, Firenze
(b) Dipartimento di Tecnologie e Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma
(c) Radioterapia Oncologica, Arcispedale di Santa Maria Nuova, Reggio Emilia
(d) Fisica Sanitaria, Arcispedale di Santa Maria Nuova, Reggio Emilia
(e) Dipartimento di Radioterapia, Istituto Nazionale per lo studio e la cura dei Tumori, Milano

ISSN 1123-3117
Rapporti ISTISAN
08/12

Istituto Superiore di Sanità
Indicazioni per l'Assicurazione di Qualità nella radioterapia ad intensità modulata.
A cura di Fabrizio Banci Buonamici, Cinzia De Angelis, Cinzia Iotti, Marta Paiusco, Patrizia Olmi, Antonella Rosi e Maria Antonella Tabocchini
2008, viii, 72 p. Rapporti ISTISAN 08/12

La Radioterapia ad Intensità Modulata (*Intensity Modulated Radiation Therapy*, IMRT) rappresenta una delle più avanzate e promettenti tecniche di radioterapia oncologica. La possibilità di adattare la distribuzione della dose terapeutica alla geometria, anche molto complessa, di una massa tumorale consente di salvaguardare in modo ottimale i tessuti sani adiacenti riducendo quindi la probabilità di complicanze. L'IMRT è una tecnica di difficile esecuzione, dispendiosa per tempo impiegato e richiede particolare precisione. È quindi fondamentale cercare di definire in quali situazioni può essere appropriato il suo impiego. Per questo si è costituito un gruppo di lavoro che ha visto coinvolti, con un approccio multidisciplinare, i Centri Italiani di Radioterapia con maggior esperienza nell'uso di questa tecnica. Questo documento si è posto come obiettivo quello di delineare le peculiarità della tecnica e di evidenziare come la sua elevata complessità esiga il massimo rigore nella sua implementazione.
Parole chiave: Radioterapia ad Intensità Modulata, Assicurazione di Qualità

Istituto Superiore di Sanità
Indications for quality assurance in conformal radiotherapy in Italy.
Edited by Fabrizio Banci Buonamici, Cinzia De Angelis, Cinzia Iotti, Marta Paiusco, Patrizia Olmi, Antonella Rosi and Maria Antonella Tabocchini
2008, viii, 72 p. Rapporti ISTISAN 08/12 (in Italian)

Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT) is an advanced and promising technique of external beam irradiation. IMRT is able to conform the dose distribution to the 3D tumour shape also for complex geometries, preserving surrounding normal tissues and reducing the probability of side effects. IMRT is a time consuming and complex technique and its use demands high level quality assurance. It is, therefore, very important to define conditions for its utilization. Professionals of Radiotherapy Centres, with experience in the IMRT use, have constituted a multidisciplinary working group with the aim of developing indications in this field. Purpose of the present document is to highlight relevant aspects of the technique, but also to underline the high complexity of the technique, whose implementation requires extreme attention of the staff of Radiotherapy Centres involved.
Key words: Intensity Modulated Radiation Therapy, Quality Assurance

Si ringrazia Carlo Cavedon (Fisica Sanitaria, Ospedale San Bortolo, Vicenza) per il contributo alla stesura del capitolo relativo all'uso del *Cyberknife*. Si ringraziano Marta Bucciolini (Servizio Ospedaliero Dipartimentale Fisica Medica, Azienda Ospedaliera Careggi e Università di Firenze) e Vincenza Viti (Dipartimento di Tecnologie e Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma) per gli utili suggerimenti durante la stesura del documento.

Si ringrazia Franca Grisanti per la collaborazione fornita nella preparazione del presente documento.

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

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

Citare questo documento come segue:
Banci Buonamici F, De Angelis C, Iotti C, Paiusco M, Olmi P, Rosi A, Tabocchini MA (Ed.). *Indicazioni per l'Assicurazione di Qualità nella radioterapia ad intensità modulata*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2008. (Rapporti ISTISAN 08/12).

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 2008

Hanno elaborato il presente del rapporto:

Coordinatori AIRO
(Associazione Italiana Radioterapia Oncologica)

Cinzia Iotti	*Radioterapia Oncologica Arcispedale di Santa Maria Nuova, Reggio Emilia*
Patrizia Olmi	*Dipartimento di Radioterapia Istituto Nazionale per lo studio e la cura dei Tumori, Milano*

Coordinatori AIFM
(Associazione Italiana di Fisica in Medicina)

Fabrizio Banci Buonamici	*Servizio Ospedaliero Dipartimentale Fisica Medica, Azienda Ospedaliera Careggi, Firenze*
Marta Paiusco	*Fisica Sanitaria, Arcispedale di Santa Maria Nuova, Reggio Emilia*

Coordinatori ISS
(Istituto Superiore di Sanità)

Cinzia De Angelis	*Dipartimento di Tecnologie e Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma*
Antonella Rosi	*Dipartimento di Tecnologie e Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma*
Maria Antonella Tabocchini	*Dipartimento di Tecnologie e Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

Coordinatori gruppi di lavoro

Giorgio Arcangeli	*Struttura Complessa di Radioterapia Oncologica, Istituti Fisioterapici Ospitalieri – Istituto Regina Elena (IFO-IRE), Roma*
Fabrizio Banci Buonamici	*Servizio Ospedaliero Dipartimentale Fisica Medica, Azienda Ospedaliera Careggi, Firenze*
Franco Casamassima	*Unità Operativa di Radiobiologia clinica, Ospedale Santa Chiara, Firenze*
Claudio Fiorino	*Fisica Sanitaria Ospedale San Raffaele, Milano*
Giovanni Frezza	*Unità Operativa di Radioterapia Ospedale Bellaria, Bologna*
Pietro Gabriele	*UOA di Radioterapia Oncologica, IRCC (Candiolo) ed Ospedale Mauriziano Torino*
Cristina Garibaldi	*Fisica Sanitaria Istituto Europeo di Oncologia, Milano*
Cinzia Iotti	*Radioterapia Oncologica Arcispedale di Santa Maria Nuova, Reggio Emilia*
Patrizia Olmi	*Dipartimento di Radioterapia Istituto Nazionale per lo studio e la cura dei Tumori, Milano*
Marta Paiusco	*Fisica Sanitaria, Arcispedale di Santa Maria Nuova, Reggio Emilia*
Giovanni Silvano	*Struttura Complessa di Radioterapia Oncologica, Presidio Ospedaliero SG Moscati, Taranto*

Estensori afferenti ai Centri operativi IMRT (*Intensity Modulated Radiation Therapy*)

Daniela Alterio	*Struttura Complessa di Radioterapia Istituto Europeo di Oncologia, Milano*
Giorgio Arcangeli	*Struttura Complessa di Radioterapia Oncologica, Istituti Fisioterapici Ospitalieri – Istituto Regina Elena (IFO-IRE), Roma*
Boris Augelli	*Fisica Sanitaria Presidio Ospedaliero SG Moscati, Taranto*
Fabrizio Banci Buonamici	*Servizio Ospedaliero Dipartimentale Fisica Medica, Azienda Ospedaliera Careggi, Firenze*
Aristide Barone	*Unità Operativa di Radioterapia, Istituto D'Agosto-Marino (D'AM), Salerno*
Silvina Barra	*Struttura Complessa Oncologia Radioterapica, Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Genova*
Filippo Bertoni	*Unità Operativa di Radioterapia Oncologica Policlinico di Modena, Modena*
Gianfranco Brusadin	*Struttura Ospedaliera Complessa di Radioterapia Oncologica, Centro di Riferimento Oncologico, Aviano e Ospedale di Pordenone*
Ines Cafaro	*Unità Operativa di Radioterapia Istituti Ospitalieri, Cremona*
Franco Casamassima	*Unità Operativa di Radiobiologia clinica, Ospedale Santa Chiara, Firenze*
Valeria Casanova Borca	*Fisica Sanitaria, Ospedale civile ASL TO4, Ivrea*
Luigi Franco Cazzaniga	*Unità Operativa di Radioterapia, Azienda Ospedaliera S. Anna, Como*
Stefania Cora	*Fisica Sanitaria Ospedale San Bortolo, Vicenza*
Fausto Declich	*Fisica Sanitaria Ospedale Alessandro Manzoni, Lecco*
Italo dell'Oca	*Unità Operativa di Radioterapia Ospedale San Raffaele, Milano*

Andrea Fidanzio	*Fisica Sanitaria, Policlinico Universitario Gemelli, Roma*
Claudio Fiorino	*Fisica Sanitaria, Ospedale San Raffaele, Milano*
Franca Foppiano	*Fisica Sanitaria, Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Genova*
Giovanni Franchin	*Struttura Ospedaliera Complessa di Radioterapia Oncologica, Centro di Riferimento Oncologico, Aviano e Ospedale di Pordenone*
Giovanni Frezza	*Unità Operativa di Radioterapia, Ospedale Bellaria, Bologna*
Pietro Gabriele	*UOA di Radioterapia Oncologica, Istituto per la Ricerca e la Cura del Cancro (IRCC), Candiolo ed Ospedale Mauriziano, Torino*
Gambacorta M. Antonietta	*Divisione di Radioterapia Policlinico Universitario Gemelli, Roma*
Cristina Garibaldi	*Fisica Sanitaria, Istituto Europeo di Oncologia, Milano*
Giuseppe Scalzo	*Fisica Sanitaria, Azienda Ospedaliera "Pugliese-Ciaccio", Catanzaro*
Gabriele Guidi	*Fisica Sanitaria, Policlinico di Modena, Modena*
Cinzia Iotti	*Unità Operativa di Radioterapia Oncologica, Arcispedale di Santa Maria Nuova, Reggio Emilia*
Valeria Landoni	*Laboratorio di Fisica Medica, Istituti Fisioterapici Ospitalieri – Istituto Regina Elena (IFO-IRE), Roma*
Paola Lattuada	*Fisica Sanitaria, Istituto Clinico Humanitas, Milano*
Vincenzo Lunghi	*Struttura Complessa di Radioterapia Oncologica, Istituti Fisioterapici Ospitalieri – Istituto Regina Elena (IFO-IRE), Roma*
Laura Masi	*Fisica Sanitaria, Ospedale Santa Chiara, Firenze*
Loris Menegotti	*Fisica Sanitaria, Ospedale Santa Chiara, Trento*
Angelo Filippo Monti	*Servizio di Fisica Sanitaria, Azienda Ospedaliera S. Anna, Como*
Alessio Morganti	*Unità Operativa Complessa di Radioterapia, Università Cattolica del S. Cuore - Centro di Ricerca e Formazione ad Alta Tecnologia nelle Scienze Biomediche Giovanni Paolo II, Campobasso*
Patrizia Olmi	*Dipartimento di Radioterapia, Istituto Nazionale per lo studio e la cura dei Tumori, Milano*
Marta Paiusco	*Fisica Sanitaria, Arcispedale di Santa Maria Nuova, Reggio Emilia*
Marcella Palombarini	*Fisica Sanitaria, Ospedale Bellaria, Bologna*
Gino Panizzoni	*Unità Operativa di Radioterapia, Ospedale San Bortolo, Vicenza*
Emanuela Parietti	*Fisica Sanitaria, Istituti Ospitalieri, Cremona*
Giovanni Penduzzu	*Unità Operativa Radioterapia, Istituto per la Ricerca e la Cura del Cancro (IRCC), Candiolo ed Ospedale Mauriziano, Torino*
Stefano Pergolizzi	*Unità Operativa Radioterapia, Presidio Ospedaliero "S. Vincenzo", ASL 5, Messina*
Angelo Piermattei	*Fisica Sanitaria, Università Cattolica del S. Cuore - Centro di Ricerca e Formazione ad Alta Tecnologia nelle Scienze Biomediche Giovanni Paolo II, Campobasso*
Emanuele Pignoli	*Fisica Sanitaria, Istituto Nazionale per lo studio e la cura dei Tumori, Milano*
Domenico Pingitore	*Unità Operativa Radioterapia Oncologica, Azienda Ospedaliera "Pugliese-Ciaccio", Catanzaro*
Giorgio Punzo	*Fisica Sanitaria, Istituto D'Agosto-Marino (D'AM), Salerno*
Nando Romeo	*Fisica sanitaria Presidio Ospedaliero "S. Vincenzo", ASL 5 Messina*
Roberta Saccani	*Servizio di Radioterapia, Azienda Ospedaliera Santa Maria Nuova, Reggio Emilia*
Aldo Sainato	*Unità Operativa Radioterapia Oncologica, Azienda ospedaliera Pisana, Pisa*
Giovanna Sartor	*Fisica Sanitaria, Centro di Riferimento Oncologico, Aviano, e Ospedale di Pordenone*
Piera Sciacero	*Struttura Ospedaliera Complessa di Radioterapia, Ospedale civile ASL TO4, Ivrea*
Marta Scorsetti	*Unità Operativa di Radioterapia e Radiochirurgia Istituto Clinico Humanitas, Milano*
Giovanni Silvano	*Struttura Complessa di Radioterapia Oncologica, Presidio Ospedaliero SG Moscati, Taranto*
Carlo Soatti	*Unità Operativa di Radioterapia, Ospedale Alessandro Manzoni, Lecco*
Luigi Spiazzi	*Fisica Sanitaria, Istituto del Radio, Spedali Civili, Brescia*
Michele Stasi	*Fisica Sanitaria, Istituto per la Ricerca e la Cura del Cancro (IRCC), Candiolo, e Ospedale Mauriziano, Torino*
Luigi Tana	*Fisica Sanitaria, Azienda ospedaliera Pisana, Pisa*
Sandro Tonoli	*Radioterapia, Istituto del Radio, Spedali Civili, Brescia*
Valentina Vanoni	*Unità Operativa Radioterapia Oncologica, Ospedale Santa Chiara, Trento*

Si ringraziano per il contributo nella fase di programmazione iniziale e per la discussione finale:

Anna Lisa Angelini	*Fisica Sanitaria, Ospedale Sant'Orsola Malpighi, Bologna*
Cynthia Aristei	*Azienda Ospedaliera – Università degli Studi, Perugia*
Giampiero Ausili Cefaro	*Unità Operativa di Radioterapia, Ospedale Clinicizzato SS. Annunziata, Chieti*
Luisa Begnozzi	*Fisica Sanitaria, Fatebenefratelli, Isola Tiberina, Roma*
Marco Botturi	*Struttura Complessa di Radioterapia, Ospedale Niguarda, Milano*
Giancarlo Candini	*Fisica Sanitaria, Arcispedale S. Anna, Ferrara*
Vincenzo Caputo	*Fisica Sanitaria, Ospedale Civile Ascoli, Palermo*
Massimo Cardinali	*SOD di Radioterapia, Ospedali Riuniti Umberto I, Ancona*
Enza Carioggia	*Fisica Sanitaria, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, Bari*
Francesco Cartei	*Unità Operativa di Radioterapia Oncologica Arcispedale S. Anna, Ferrara*
Vincenzo Cerciello	*Fisica Sanitaria, Istituto Nazionale per lo studio e la cura dei Tumori, Fondazione "G. Pascale", Napoli*
Laura Chiacchiararelli	*Fisica Sanitaria, Ospedale Sant'Andrea, Roma*
Davide Di Gennaro	*Unità Operativa di Radioterapia Oncologica, Azienda Ospedaliera S. Giovanni di Dio e Ruggi D'Aragona, Salerno*
Roberto Fabbris	*Unità Operativa di Radioterapia e Medicina Nucleare, Istituto Oncologico Veneto, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, Padova*
A.Maria Gabriele	*Struttura Complessa di Radioterapia San Giovanni Battista Antica Sede, Torino*
Gianstefano Gardani	*Unità Operativa di Radioterapia Ospedale San Gerardo, Monza e Università la Bicocca, Milano*
Giovanni Ghiso	*Fisica Sanitaria ASL 2 Ospedale San Paolo, Savona*
Vincenzo Giugno	*Fisica Sanitaria, Ospedale Nuovo San Salvatore, L'Aquila*
Filippo Grillo Ruggieri	*Struttura Complessa di Radioterapia, Ospedali Galliera, Genova*
Fidalma Gualdambrini	*Fisica Sanitaria, Ospedale S. Spirito, Pescara*
Eugenia Madon	*Fisica Sanitaria Azienda Ospedaliera OIRM Sant'Anna, Torino*
Stefania Maggi	*Fisica Sanitaria, Ospedali Riuniti Umberto I, Ancona*
Luca Marmiroli	*Unità Operativa di Radioterapia Oncologica Fatebenefratelli, Isola Tiberina, Roma*
Riccardo Maurizi Enrici	*Unità Operativa Complessa di Radioterapia Ospedale Sant'Andrea ed Università La Sapienza, Roma*
Gianluca Montanari	*Fisica Sanitaria, Ospedale San Gerardo, Monza*
Paolo Montemaggi	*Unità O perativa di Radioterapia Ospedale Civile Ascoli, Palermo*
Renzo Moretti	*Fisica Sanitaria, Ospedali Riuniti di Bergamo, Bergamo*
Brunello Morrica	*Struttura Complessa di Radioterapia, Istituto Nazionale per lo studio e la cura dei Tumori, Fondazione "G. Pascale", Napoli*
Ugo Nastasi	*Fisica Sanitaria, San Giovanni Battista Antica Sede, Torino*
Otello Nibale	*Fisica Sanitaria Ospedale S. Maria della Misericordia, Rovigo*
Roberto Pacelli	*Radioterapia Università Federico II, Napoli*
Giovanni Pavanato	*Unità Operativa di Radioterapia Oncologica, Ospedale S. Maria della Misericordia, Rovigo*
Alberto Personeni	*Unità Operativa di Radioterapia, Oncologica Ospedali Riuniti di Bergamo, Bergamo*
Giorgio Punzo	*Fisica Sanitaria Università Federico II, Napoli*
Gerardo Sanità di Toppi	*Fisica Sanitaria Ospedale Clinicizzato SS. Annunziata, Chieti*
Caterina Siccardi	*Unità Operativa di Radioterapia Oncologica, ASL 2 Ospedale San Paolo, Savona*
Franca Simonato	Fisica Sanitaria, Istituto Oncologico Veneto, IRCCS, Padova
Vincenzo Tombolini	*Unità Operativa di Radioterapia, Ospedale Nuovo San Salvatore e Università dell'Aquila, L'Aquila*
Alessandro Urgesi	*Radioterapia Azienda Ospedaliera OIRM Sant'Anna, Torino*
Antonio Veraldi	*Radioterapia Sant'Orsola Malpighi, Bologna*
Pierluigi Zorat	*Unità Operativa di Radioterapia Oncologica, Ospedale Ca' Foncello, Treviso*

INDICE

Prefazione vii

Introduzione 1

1. Modalità di erogazione dell'IMRT 4
1.1. Tecniche utilizzate per la realizzazione dell'IMRT 4

2. Criteri per l'uso dell'IMRT 8
2.1. Vantaggi e svantaggi clinico-dosimetrici 8
2.2. Indicazioni clinico-tecniche all'uso dell'IMRT 10
2.2.1. IMRT nelle neoplasie del distretto cervico-facciale 10
2.2.2. IMRT nel carcinoma prostatico 14
2.2.3. IMRT nel carcinoma mammario 18
2.2.4. IMRT nei tumori paraspinali ed altre patologie 20

3. Aspetti fisici 22
3.1. Introduzione 22
3.2. *Commissioning* e Assicurazione di Qualità dell'acceleratore 22
3.3. *Commissioning* del sistema di pianificazione 25
3.3.1. Parametri dosimetrici 26
3.3.2. Test dosimetrici 28
3.4. Assicurazione di qualità dei pazienti 29
3.4.1. Metodi per l'AQ del paziente 29
3.4.2. Criteri di accettabilità 30
3.4.3. Evoluzione di un protocollo di AQ del paziente 31
3.5. Dosimetri per IMRT 32
3.5.1. Misura puntuale della dose 32
3.5.2. Misura di dose 2D 34
3.6. Movimenti *intrafraction* 36

4. Processo IMRT 39
4.1. Posizionamento e immobilizzazione del paziente 39
4.2. *Imaging* 40
4.3. Contornamento dei volumi di interesse 40
4.4. Prescrizione iniziale della dose 42
4.5. Criteri di pianificazione 43
4.6. Ottimizzazione 44
4.6.1. Criteri fisici 45
4.6.2. Criteri biologici 47
4.7. Valutazione di accettabilità del piano, prescrizione finale e registrazione della dose 48
4.7.1. Valutazione di accettabilità del piano e prescrizione finale 48
4.7.2. *Reporting* della dose 49
4.8. Verifica di riproducibilità del trattamento 51
4.8.1. Posizionamento del paziente 51
4.8.2. Tecniche *Image-Guided Radiation Therapy* 52
4.8.3. Variazione dei volumi degli organi 52
4.8.4. Tecniche di controllo del respiro 53
4.9. Verifica dei parametri del trattamento 53

5. Monitoraggio della tossicità 55

6. Risorse 57
6.1. Requisiti tecnologici 57
6.2. Requisiti organizzativi e risorse umane 58

7. Tomoterapia elicoidale 60
7.1. *Commissioning* ed assicurazione di qualità dell'acceleratore 60
7.2. *Commissioning* del sistema di pianificazione 61
7.3. Assicurazione di qualità del paziente 62
7.4. Impatto movimenti *intrafraction* 62
7.5. Risorse 63

8. *Cyberknife* 65
8.1. Caratteristiche fisico-tecniche 65
8.2. Indicazioni cliniche 66
8.3. Risorse 67

Appendice
Elenco dei Centri operativi e in fase di implementazione nell'uso dell'IMRT aggiornato al 2008 69

PREFAZIONE

L'Assicurazione di Qualità (AQ) nelle scienze radiologiche, in continuità con le tematiche di radioprotezione del paziente, costituisce una delle tematiche portanti del Dipartimento di Tecnologie e Salute dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS). Fin dagli anni '70 il Laboratorio di Fisica dell'ISS si è distinto per la sua attività di promozione e divulgazione di tali argomenti in particolare attraverso l'elaborazione di specifiche linee guida. In tale contesto è stato costituito il Gruppo di Studio dell'ISS per l'Assicurazione di Qualità in Radioterapia (AQR) il quale, in linea con gli obiettivi del suo mandato, ha prodotto numerosi documenti su tematiche generali. In particolare il gruppo di Studio ISS per l'AQR si è fatto promotore di iniziative volte alla elaborazione di documenti e linee guida per l'Assicurazione di Qualità nell'uso di tecniche radianti non convenzionali per la cui stesura sono stati costituiti dei gruppi di lavoro *ad hoc* formati da esperti nel settore appartenenti alle diverse figure professionali coinvolte nel processo radioterapico.

In questo ambito si inserisce l'elaborazione del presente documento che si pone come obiettivo quello di dare indicazioni sull'AQ nell'uso della radioterapia ad intensità modulata (*Intensity Modulated Radiation Therapy*, IMRT). Data la complessità della tecnica e il suo non ancora completo consolidamento a livello nazionale, il gruppo di studio ha ritenuto opportuno di non elaborare delle linee guida bensì un documento in grado di fornire indicazioni essenziali per la garanzia della qualità nell'uso dell'IMRT come strumento di supporto per aiutare gli operatori nella fase di implementazione della tecnica.

L'IMRT rappresenta una delle più avanzate e promettenti tecniche di radioterapia oncologica. La possibilità di conformare la distribuzione della dose terapeutica alla geometria, anche molto complessa, del volume tumorale, con una rapida caduta della dose alla sua periferia, consente di salvaguardare in modo ottimale i tessuti sani adiacenti. La riduzione della probabilità di complicanze ai tessuti sani, permette, in linea di principio, di erogare al bersaglio una dose più elevata rispetto alla radioterapia conformazionale tridimensionale (*Three-Dimensional - Conformal RadioTherapy*, 3DCRT). Questo si traduce, per alcune patologie (es. la neoplasia della prostata), in un aumento della probabilità di controllo locale.

L'entusiasmo per l'uso dell'IMRT deve, però, essere temperato da un'appropriata comprensione della sua complessità che riveste certamente gli aspetti tecnico-dosimetrici, ma ancor più la gestione del paziente e la valutazione clinica del trattamento. Tuttto ciò comporta la necessità di una specifica formazione e di un'approfondita conoscenza dei vantaggi e degli svantaggi che la contraddistinguono.

Allo stato attuale, la 3DCRT resta comunque la tecnica di maggior uso per molti dei pazienti che afferiscono ad un Centro di radioterapia e costituisce per l'operatore un passaggio obbligato per l'uso dell'IMRT. La scelta dell'IMRT deve essere adeguatamente pesata rispetto alle esigenze cliniche poste dalla malattia tumorale che si deve affrontare, e sarà competenza dell'oncologo radioterapista scegliere la tecnica appropriata, paziente per paziente, valutando con cura le finalità che si vogliono raggiungere compatibilmente con le proprie risorse.

Seguendo questo approccio generale è stato particolarmente curato il problema della multidisciplinarietà, e il coordinamento della stesura del documento è stato affidato ai Coordinatori del Gruppo IMRT dell'AIRO (Associazione Italiana Radioterapia Oncologica) e dell'AIFM (Associazione Italiana di Fisica in Medicina) ed è stato chiesto il contributo di rappresentanti dell'AITRO (Associazione Italiana Tecnici sanitari Radioterapia Oncologica e fisica sanitaria). Sono stati, inoltre, costituiti gruppi di lavoro a cui hanno preso parte medici

oncologi radioterapisti, esperti in fisica medica e TSRM (Tecnici Sanitari di Radiologia Medica) con maggiore esperienza nell'uso dell'IMRT.

Nel documento vengono affrontati gli aspetti clinici e tecnologici della tecnica. Sono riportati:

1. diverse modalità di erogazione dell'IMRT, con capitoli dedicati alla tomoterapia e al *Cyberknife*;
2. criteri e indicazioni per la scelta clinica, vantaggi e aspettative dell'applicazione di questa tecnica;
3. principali aspetti fisici e tecnologici legati all'uso dell'IMRT, inclusi i controlli di qualità sulle apparecchiature;
4. aspetti relativi alle risorse sia umane, come carico di lavoro, che tecnologiche;
5. monitoraggio della tossicità acuta e tardiva.

In Appendice è riportato un elenco dei Centri italiani attualmente operativi nell'uso dell'IMRT e di quelli in fase di implementazione. L'elenco non intende, tuttavia, essere esaustivo in quanto pur essendo stati contattati tutti i Centri italiani di Radioterapia non da tutti si è avuta risposta al momento della stampa del presente documento.

INTRODUZIONE

L'IMRT rappresenta una delle più avanzate e promettenti tecniche di radioterapia oncologica. La possibilità di adattare la distribuzione della dose terapeutica alla geometria, anche molto complessa, di una massa tumorale consente di salvaguardare in modo ottimale i tessuti sani adiacenti riducendo quindi la probabilità di complicanze. La maggiore conformazione al tumore e la rapida caduta della dose alla sua periferia permettono inoltre di erogare al bersaglio una dose più elevata rispetto alla radioterapia 3D conformazionale. Questo si traduce, per alcune patologie (es. la neoplasia della prostata), in un aumento della probabilità di controllo locale. Nonostante queste premesse, l'entusiasmo per l'uso dell'IMRT deve, però, essere temperato da un'appropriata comprensione della sua complessità e dalla conoscenza approfondita dei vantaggi e degli svantaggi che la contraddistinguono.

L'IMRT si può definire una modalità di erogazione della dose con fasci di radiazione ad intensità modulata attraverso l'uso di collimatori multilamellari (binari o convenzionali), di modulatori passivi (usati in pochissimi centri, nessuno in Italia) o di acceleratori dedicati (es. il *Cyberknife*, trattato nel seguito). La modulazione della dose viene ottimizzata attraverso tecniche di pianificazione apposite, di natura *inverse* o *forward* (per quanto la seconda meno perseguita).

Uno degli obiettivi dell'IMRT è quello di creare una distribuzione di dose conformata quanto possibile al volume bersaglio nel rispetto di limiti (*constraint*) imposti dagli organi a rischio. Tuttavia, definire l'IMRT semplicemente come una forma evoluta di 3DCRT può risultare riduttivo poiché obiettivo primario dell'IMRT può non essere necessariamente un'elevata conformazione. Il marchio di identificazione dell'IMRT può esser quindi meglio rappresentato dall'uso di fasci di radiazioni ad intensità non uniforme *(fluence profile*), incidenti sul paziente in modo tale da modellare la distribuzione di dose nei *Volume of Interest* (VOI). Nella maggior parte dei casi l'IMRT è strettamente correlata ad un *inverse planning*, metodo mediante il quale si specifica la distribuzione di dose desiderata in modo realistico ai VOI. Il compromesso derivante dalla dose al tumore e dose ai tessuti sani è l'aspetto caratteristico di prescrizione e ottimizzazione dell'IMRT. Il software usato per calcolare i profili di intensità dei fasci cercherà di soddisfare le esigenze cliniche, ma terrà ovviamente conto delle limitazioni imposte dalla macchina di trattamento o comunque da limitazioni di tipo tecnologico.

Al fine di comprendere in modo ottimale l'IMRT dobbiamo tener presente che:

- L'orientamento dei fasci, l'apertura dei campi e la distribuzione di dose possono essere inconsueti e di non immediata comprensione per l'oncologo radioterapista, per l'esperto in fisica medica e per il TSRM.
- La distribuzione di dose è spesso eterogenea all'interno del target e la sua prescrizione ad un singolo punto può essere inadeguata.
- Possono esser contemporaneamente irradiati, a dosi diversificate, le regioni sede di malattia macroscopica e quelle a rischio di malattia sub-clinica. In questo caso non è possibile mantenere un frazionamento standard su entrambi i volumi e si deve ricorrere all'adozione di frazionamenti non convenzionali.
- Le distribuzioni di dose generate con l'IMRT sono particolarmente sensibili all'organ motion e agli errori di set-up. Pertanto sono fondamentali la conoscenza del movimento degli organi di interesse ed una scelta attenta del posizionamento del paziente e dei sistema di immobilizzazione.
- L'IMRT, più della 3DCRT, richiede una profonda conoscenza dell'anatomia radiologica dei VOI.

- Sono necessari onerosi controlli di qualità alle macchine e controlli specifici sul paziente.
- A parità di dose prescritta, con la IMRT è necessario erogare una maggiore quantità di Unità Monitor (UM) rispetto alla 3DCRT. Dal punto di vista radioprotezionistico questo implica una dose maggiore all'intero corpo del paziente a causa della radiazione diffusa e trasmessa (*leakage*) e, quindi, un potenziale incremento del rischio di carcinogenesi radiondotta.
- La durata di una seduta IMRT può essere considerevolmente più lunga del consueto, il che potrebbe avere implicazioni sul mantenimento della posizione di trattamento e sull'efficacia biologica dell'irradiazione.

L'IMRT è una tecnica difficile da eseguire, dispendiosa per tempo impiegato e richiede particolare precisione. Pertanto, è fondamentale cercare di definire in quali situazioni può essere appropriato il suo impiego.

Secondo le conoscenze attuali, la pianificazione IMRT è clinicamente indicata quando una o più delle seguenti condizioni sono soddisfatte:

- Il *target volume* ha forma irregolare ed è posto in prossimità di strutture critiche da risparmiare.
- Le strutture critiche sono situate in concavità della superficie del target.
- I margini fra *target* e organi critici sono molto stretti.
- Non è possibile raggiungere una distribuzione ottimale con altra tecnica.
- Si intende pianificare una *dose escalation* oltre i valori consentiti dai trattamenti convenzionali.
- Si intende utilizzare una tecnica di somministrazione simultanea del *boost* (SIB, *Simultaneus Integrated Boost* o SMART, *Simultaneous Modulated Acceleretd Radiation Therapy*).
- Un precedente trattamento radioterapico impone l'impiego di fasci incidenti e distribuzioni di dose che mimimizzino il volume tessutale esposto alla reirradiazione e i sovradosaggi.

Allo stato attuale la tecnica conformazionale tridimensionale resta comunque la tecnica di maggior uso per molti dei pazienti che afferiscono ad un Centro di radioterapia e costituisce un passaggio obbligatorio per l'uso dell'IMRT. La scelta dell'IMRT deve essere adeguatamente pesata rispetto alle esigenze cliniche poste dalla malattia tumorale che si deve affrontare, e sarà competenza dell'oncologo radioterapista scegliere la tecnica migliore, paziente per paziente, valutando con cura le finalità che si vogliono raggiungere compatibilmente con le proprie risorse. Gli studi compartivi fra 3DCRT e IMRT pubblicati in letteratura hanno spesso il limite di essere monoistituzionali e riferiti a piccole casistiche etorogenee. D'altra parte, è difficile aspettarsi l'esecuzione di studi randomizzati che confrontino tecniche diverse, sia per il favore che la IMRT ha già guadagnato nell'ambito della comunità radioterapica sia per il desiderio di concedere al singolo paziente la migliore possibilità di cura radioterapica. Sarebbero invece auspicabili interconfronti fra Centro e Centro riguardanti le modalità di risoluzione di un dato problema clinico.

Un documento che si occupi di IMRT ha il compito principale di delineare le peculiarità della tecnica e di evidenziare come la sua elevata complessità esiga la massima sicurezza nella sua implementazione.

Bibliografia di approfondimento

Bentzen SM. Radiation therapy: intensity modulated, image guided, biologically optimized and evidence based. *Radiother Oncol* 2005;77(3):227-30.

National Cancer Institute. *The National Cancer Institute guidelines for the use of Intensity-Modulated Radiation Therapy in clinical trials.* Bethesda, MD: NCI; 2005. Disponibile all'indirizzo: http://atc.wustl.edu/home/NCI/IMRT_NCI_Guidelines_v4.0.pdf; ultima consultazione 7/5/08.

Advanced Technology Consortium. *ATC guidelines on the use of IMRT in clinical trials*. ATC; 2006. Disponibile all'indirizzo: http://atc.wustl.edu/home/NCI/NCI_IMRT_Guidelines_2006.pdf; ultima consultazione 7/5/08.

IMRT Collaborative Working Group. Intensity-Modulated radiotherapy: current status and issues of interest. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51(4):880-914.

Galvin JM, Ezzel G, Eisbruch A, Yu C, Butler B, Xiao Y, Rosen I, Rosenman J, Sharpe M, Xing L, Xia P, Lomax T, Low DA, Palta J. Implementing IMRT in clinical practice: a joint document of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology and the American Association of Phisicists in Medicine. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58(5):1616-34.

Hong TS, Ritter MA, Tomè WA and Harari PM. Intensity-modulated radiation therapy. Emerging cancer treatment technology. *Br J Cancer* 2005;92:1819-24.

Potters L, Steinberg M, Wallner P and Hevezi J. How one defines intensity-modulated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56(3):609-10.

1. MODALITÀ DI EROGAZIONE DELL'IMRT

Nel presente capitolo sono descritte in modo sintetico le modalità di erogazione di tecniche con modulazione dell'intensità del fascio. Le modalità di erogazione possono essere distinte in tre categorie:

- *Modalità con gantry fisso*
  la direzione del fascio è costante durante la modulazione della fluenza.
- *Modalità con gantry in rotazione*
  il *gantry* si muove durante l'irradiazione mentre avviene la modulazione dell'intensità del fascio.
- *Modalità a pencil beam*
  la modulazione viene ottenuta pesando diversamente l'intensità di piccoli fascetti "elementari" (Webb, 2000; Ezzell *et al.*, 2003; Galvin *et al.*, 2004).

Un'ulteriore distinzione può essere fatta tra le modalità di erogazione con acceleratori lineari convenzionali e con apparecchiature "dedicate" (tomoterapia e *Cyberknife*), che non permettono di erogare terapie senza modulazione dell'intensità dei fasci (vedi capitoli 7 e 8).

1.1. Tecniche utilizzate per la realizzazione dell'IMRT

Nella Figura 1 è riportato un diagramma schematico delle tecniche IMRT descritte. Si distinguono tre categorie generali: *gantry* fisso, *gantry* rotante e *pencil beam*. Un'ulteriore differenziazione è data dalla tipologia di apparecchiatura (macchine dedicate, cioè che possono funzionare solo in "modalità IMRT").

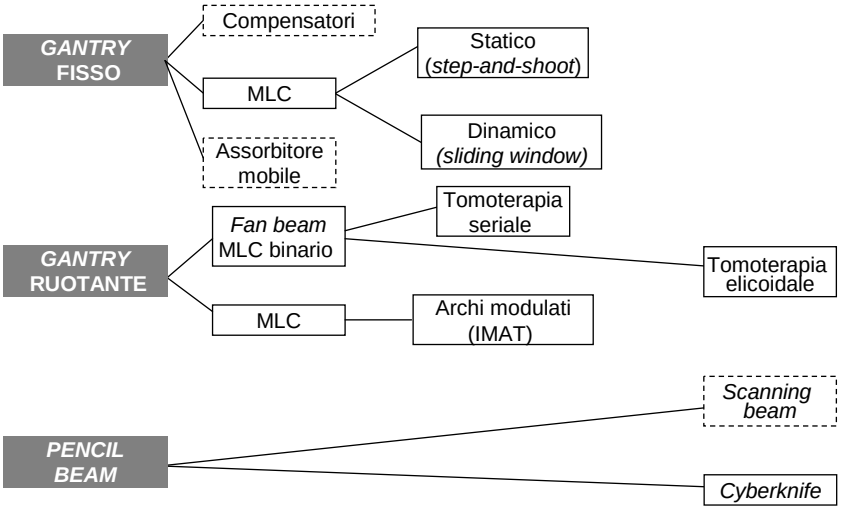

Figura 1. Schema delle modalità di erogazione di tecniche IMRT (i rettangoli tratteggiati si riferiscono a tecniche in disuso o il cui utilizzo è stato riportato sporadicamente)

La modalità di erogazione con *gantry* fisso comprende tutte le modalità di irradiazione che impiegano un *Multi Leaf Collimator* (MLC) convenzionale. A questa categoria appartengono anche i compensatori (Jiang & Ayangar, 1998) e gli assorbitori mobili (Fiorino *et al.*, 1995; Webb, 1997; Webb, 2000) oggi in disuso e quindi non oggetto di discussione nel presente documento. La modalità statica realizza la modulazione erogando una sequenza di campi multipli statici, ognuno con fluenza uniforme, con il fascio spento nelle fasi di passaggio tra due differenti configurazioni del MLC (segmenti di modulazione). Questa modalità viene anche definita *step-and-shoot* o *segmental* IMRT (Kallmann *et al.*, 1988; Galvin *et al.*, 1993; Bortfeld *et al.*, 1994; IMRT-CWG, 2001; Ezzel *et al.*, 2003). Nella modalità dinamica (*sliding window*) (Convery & Rosenbloom, 1992; Spirou & Chiu, 1994; IMRT-CWG 2001) il fascio non viene mai spento durante il movimento delle lamelle. Variando la distanza tra ogni coppia di lamelle e la velocità di scorrimento delle stesse si varia l'intensità di dose fornita in ogni punto del campo di trattamento. Per una descrizione più dettagliata delle modalità di erogazione si rimanda al documento AIFM pubblicato sull'argomento.

La seconda categoria con *gantry* ruotante include tutte le tecniche di erogazione della dose durante il movimento del *gantry*. La tomoterapia seriale (Sternick *et al.,* 1998) è stata la prima tecnica IMRT ad arco sviluppata e impiegata clinicamente. Utilizza un collimatore multilamellare binario, installabile su un acceleratore convenzionale. In tomoterapia seriale il *gantry* ruotando una o più volte intorno al paziente irradia una sottile sezione dello stesso, mentre il lettino di trattamento rimane fisso durante l'irradiazione; completata l'irradiazione di una sezione, il lettino viene traslato longitudinalmente per trattare la successiva sezione contigua del paziente fino a coprire l'intero volume di interesse. La tomoterapia elicoidale (Mackie *et al.*, 1993) prevede che il lettino venga traslato in modo continuo durante il procedere dell'irradiazione di un fascio sottile (fan beam), che di conseguenza avviene mediante una geometria elicoidale. La tecnica è realizzata mediante l'utilizzo di un acceleratore compatto da 6MV la cui testata ruota all'interno di un *gantry* simile a quello di una tomografia computerizzata (Computed Tomography, CT). Un collimatore primario definisce l'ampiezza del fan beam nella direzione cranio-caudale, mentre la modulazione viene effettuata da un MLC binario. La tecnica IMAT (*Intensity Modulated Arc Therapy*) è una tecnica rotazionale erogabile con un acceleratore lineare dotato di MLC dinamico (Yu, 1995). La forma del campo radiante definita dall'MLC varia con continuità durante la rotazione del *gantry* dell'acceleratore e, contrariamente a quanto avviene per la terapia conformazionale ad arco (CD-ARC), essa non è definita, tramite BEV (*Beam's Eye View*), così da conformarsi all'intero PTV (*Planning Target Volume*), bensì varia al fine ottimizzare la distribuzione di dose. La modulazione di intensità è ottenuta con archi pesati in modo diverso ognuno dei quali presenta un proprio set di configurazioni delle lamelle.

La terza categoria *pencil beam* include quelle tecniche IMRT in cui la modulazione non è effettuata mediante sistemi meccanici, ma direttamente mediante la sovrapposizione di piccoli fasci o *pencil beam* (Webb, 1997; Webb, 2000). Una tecnica a *pencil beam* attualmente disponibile per l'utilizzo clinico è il sistema *Cyberknife* costituito da un acceleratore compatto e leggero con una radiazione di fotoni di energia di 6MV, montato su un braccio robotico a 6 gradi di libertà. Il lettino è in grado di muoversi sia nelle tre direzioni di traslazione che nelle tre di rotazione.

Bibliografia

Adler JR, Cox RS. Preliminary clinical experience with the Cyber-Knife: image guided stereotactic radiosurgery. *Radiosurgery* 1995;1:316-326.

AIFM-IMRT committee. Element of IMRT. *Fisica in Medicina* 2003;1-4.

Bortfeld T, Boyer AL, Schlegel W, Kahler DL, Waldron TJ. Realization and verification of the three dimensional conformal radiotherapy by dynamic collimation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30(4):899-908.

Convery DJ, Rosembloom ME. The generation of intensity-modulated fields for conformal radiotherapy by dynamic collimation. *Phys Med Biol* 1992;37:1359-74.

Earl MA, Shepard DM, Naqvi S, XA Li, Yu CX. Inverse planning for intensity-modulated arc therapy using direct aperture optimisation. *Phys Med Biol* 2003;48:1075-89.

Ezzell GA, Galvin JM, Low D, Palta JR, Rosen I, Sharpe MB, Xia P, Xiao Y, Xing L, Yu CX, IMRT subcommitte; AAPM Radiation Therapy committee. Guidance document on delivery, treatment planning, and clinical implementation of IMRT: report of the IMRT subcommittee of the AAPM radiation therapy committee. *Med Phys* 2003;30(8):2089-115.

Fiorino C, Lev A, Fusca M, Cattaneo GM, Rudello F, Calandrino R. Dynamic beam modulation by using a single computer controlled absorber. *Phys Med Biol* 1995;40:221-40.

Galvin JM, Xuan-Gen C, Smith RM. Combining multileaf fields to modulate fluence distributions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;27:697-705.

Galvin JM, Ezzell G, Eisbruch A, Yu C, Butler B, Xiao Y, Rosen I, Rosenman J, Sharp M, Xing L. Implementing IMRT in clinical practice: a joint document of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology and the American Association of Physicists in Medicine. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:1616-34.

Iori M, Cattaneo GM, Cagni E, Fiorino C, *et al*. Dose-volume and biological-model based comparison between helical tomotherapy and (inverse-planned) IMAT for prostate tumours. *Radiother Oncol* 2008 in press.

Kallmann P, Lind B, Eklof A, Brahme A. Shaping of arbitrary dose distributions by dynamic multileaf collimation. *Phys Med Biol* 1988;33:1291-1300.

IMRT-CWG (Intensity Modulated Radiation Therapy-Collaborative Working Group). Intensity-Modulated Radiotherapy: current status and issues of interest. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:880-914.

Jiang SB, Ayangar KM. On compensator design for photon beam intensity-modulated conformal therapy. *Med Phys* 1998;25:668-75.

Karlsson MG, Karlsson M, Zackisson B. Intensity modulation with electrons: calculations, measurements and clinical applications. *Phys Med Biol* 1998;43:1159-69.

Mackie TR, Holmes T, Swerdloff S, Reckwerdt PJ, Deasy JO, Yang J, Paliwal B, Kinsella T. Tomotherapy: A new concept for the delivery of dynamic conformal radiotherapy. *Med Phys* 1993;20:1709-19.

Mackie TR, Kapatoes J, Ruchala K, Lu W, Wu C, Olivera G, Forrest L, Tome W, Welsh J, Jeraj R, Harari P, Reckwerdt P, Paliwal B, Ritter M, Keller H, Fowler J, Mehta M. Image guidance for precise conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56(1):89-105.

Spirou SV, Chiu CS. Generation of arbitrary intensity profiles by dynamic jaws or multileaf collimators. *Med Phys* 1994;21:1031-41.

Sternick ES, Carol MP, Grant W III. Intensity Modulated Radiotherapy. In: Khan FM, Potish RA (Ed.). *Treatment planning in radiation oncology.* Baltimore, Maryland: Williams and Wilkins; 1997.

Webb S. *The Physics of conformal radiotherapy: advances in technology*. Bristol: Institute of Physics Publishing; 1997.

Webb S. *Intensity Modulated Radiation Therapy*. Bristol: Institute of Physics Publishing; 2000.

Yu CX. Intensity-modulated arc therapy with dynamic multileaf collimation: an alternative to tomotherapy. *Phys Med Biol* 1995;40:1435-49.

Yu CX, Li XA, Ma L, Chen D, Naqvi S, Schepard D, Sarfaraz M, Holmes TW, Suntharalingam M, Mansfield CM. Clinical implementation of intensity-modulated arc therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:453-63.

2. CRITERI PER L'USO DELL'IMRT

2.1. Vantaggi e svantaggi clinico-dosimetrici

In ogni Centro che si appresta ad utilizzare IMRT l'uso di tale tecnica dovrebbe essere attentamente valutato in base alle proprie risorse e alle patologie afferenti. L'IMRT può essere usata in molte situazioni cliniche che necessitano di trattamento radioterapico, ma l'impegno di risorse è tale che il suo uso deve essere giustificato dall'inadeguatezza di altre tecniche, in particolare della radioterapia conformazionale tridimensionale e della stereotassi. L'indicazione all'uso di IMRT, come riportato in precedenza, è principalmente riferibile a trattamenti che si pongono fini curativi e quando il volume da irradiare ha una forma concava o anche convessa, ma in presenza di organi critici dose-limitanti.

In sintesi i vantaggi dell'IMRT possono essere elencati come segue:
- alta conformazione della dose
- risparmio organi critici;
- possibilità di *dose escalation*;
- possibilità di SIB;
- possibilità di ipofrazionamento;
- possibilità di re-irradiazione.

Un primo vantaggio offerto dall'IMRT, rispetto alla tecnica conformazionale tridimensionale, riguarda la possibilità di ottenere una maggiore conformazione di dose al PTV, soprattutto per volumi tumorali a superficie concava. Questa peculiarità può essere raggiunta proprio sfruttando la capacità della tecnica di creare profili di fluenza non uniformi e quindi di produrre, quando occorra, una netta caduta della dose. L'alta conformazione e i ripidi gradienti di dose riducono l'esposizione dei tessuti sani alle dosi elevate consentendo, da un lato, di ridurre il rischio di tossicità radio-indotta e dall'altro di procedere in sicurezza, se necessario, alla *dose escalation*. Va comunque sottolineato che conformazione e ripidi gradienti possono avere come contropartita la produzione di distribuzioni di dose fortemente disomogenee aIl'interno del target e di *hot spot*. Peraltro il livello di conformazione può deteriorarsi nel caso di constraints agli organi critici molto stringenti *che forzano l'accumulo della dose in altre regioni*. Ne deriva che la valutazione di un piano IMRT non può presecindere da un'attenta valutazione, quantitativa e qualitativa, di tutti gli aspetti suddetti.

In alcuni casi, l'IMRT è impiegata con l'obiettivo, oltre che di ridurre la tossicità ai tessuti sani adiacenti, di rendere più uniforme la distribuzione di dose all'interno del target.

Il SIB è una modalità di radioterapia ad intensità modulata che consente di rilasciare dosi diverse a volumi diversi con un unico piano di cura e durante la stessa seduta di trattamento. La somministrazione del *boost* integrato viene di norma realizzata attraverso un incremento della dose frazione sul GTV (*Gross Tumor Volume*) (es. 2,2 - 2,3 - 2,4 Gy), mentre i volumi irradiati in precauzione ricevono una dose giornaliera convenzionale. Il numero complessivo delle frazioni è ridotto in relazione all'aumento della dose/frazione. Si tratta quindi di un frazionamento accelerato, definito anche SMART.

Il vantaggio radiobiologico della SMART risiede nella maggior efficacia dell'alta dose-frazione e nella riduzione del tempo globale di terapia, che contrasta il ripopolamento cellulare tipico dei tumori a rapida crescita.

Benché il SIB venga spesso identificato con l'accelerazione del trattamento e la dose/fraction escalation, può anche essere applicato con uno schema di irradiazione del GTV a frazionamento

convenzionale, il che comporta una riduzione della dose giornaliera sui volumi precauzionali (1,6-1,7 Gy).

Oltre a quelli radiobiologici, il trattamento con tecnica SIB presenta altri vantaggi rispetto al trattamento sequenziale: pianificazione e verifica di un unico piano di cura, anziché molteplici piani, per l'intera durata del trattamento radiante; conseguente riduzione del rischio di errori generabili, e trasmissibili, con ogni singolo piano di cura; migliore conformazione dell'alta dose ai volumi bersaglio (quindi maggior protezione dei tessuti sani adiacenti) e, relativamente al distretto testa-collo, esecuzione del trattamento senza necessità di utilizzare elettroni e quindi senza i problemi legati alla giunzione di campi

Naturalmente, la somministrazione di dosi differenti per ognuna delle regioni bersaglio richiede l'adozione di frazionamenti non convenzionali e quindi un eventuale aggiustamento della dose totale e della dose per frazione in funzione del numero delle frazioni. Tale procedimento pone la questione, da un lato, dell'effetto biologico di dosi per frazione alterate e, dall'altro, dei volumi di tessuto normale irradiati con gradienti di dose. Ciò richiama l'attenzione, come non mai nella radioterapia convenzionale, sulla necessità di stimare, oltre alla distribuzione della dose fisica, l'equivalente "dose biologica" sulla base del modello Lineare-Quadratico e dei valori dei suoi parametri (rapporto α/β, tempo di raddoppiamento del tumore, ecc.) specifici per i diversi tumori e tessuti sani coinvolti nel campo di irradiazione. In linea generale, le problematiche salienti del *boost* integrato sono, nel caso si utilizzi lo schema accelerato, l'effetto potenzialmente dannoso dell'alta dose frazione sui tessuti sani inclusi nel volume *boost* e, nel caso opposto, la possibile scarsa efficacia tumoricida delle basse dosi per frazione (circa 1.6 Gy) somministrate a titolo precauzionale.

Grazie alla migliore conformazione della dose e al maggior risparmio degli organi critici è possibile adottare in maggior sicurezza soluzioni cliniche di ipofrazionamento con dosi per frazione molto più elevate di quelle standard e con drastica riduzione del numero di frazioni e della dose totale, come avviene nella radioterapia stereotassica.

Non è corretto ritenere l'IMRT in grado di risolvere tutte le difficoltà dosimetriche o di risparmio degli organi critici che si possono incontrare nella pianificazione del trattamento. Vi sono situazioni in cui non è possibile assicurare la protezione degli OAR (*Organ At Risk*) e, nel contempo, la corretta copertura del target. In questo caso, potrebbe essere necessario rinunciare all'espansione a PTV (come previsto anche dall'ICRU Report 62) (ICRU, 1999) e/o accettare aree di sottodosaggio, analogamente a quanto può accadere con altre tecniche radioterapiche. È altrettanto ingiustificato ritenere l'IMRT in grado di generare, a priori, il piano di cura migliore possibile. Il risultato della pianificazione è, infatti, condizionato dalla adeguatezza degli input forniti al sistema (in termini di delineazione dei VOI e di definizione dei vincoli di dose e relativi pesi). Se le richieste del pianificatore sono inappropriate il risultato, per quanto potente e sofisticato sia il sistema, sarà sub-ottimale.

Un aspetto dell'IMRT che merita attenzione è rappresentato dal maggior rischio di "tumor missing" riconducibile alla peculiare distribuzione di dose prodotta. Esso impone la massima accuratezza possibile nella definizione del target e adeguata gestione delle incertezze geometriche. A tal proposito, l'applicazione dell'IMRT a lesioni poste in organi in movimento (es. polmone) o soggetti a spostamenti indotti da organi adiacenti (es. prostata) dovrebbe essere attentamente considerata. La presenza di forti gradienti di dose e l'impiego di fasci incidenti non uniformi, specie se generati con modalità dinamiche (vedi paragrafo 1.1), rendono infatti il trattamento particolarmente suscettibile alle variazioni di posizione intra-fraction. In questi casi è fortemente consigliato l'impiego di dispositivi che limitino o annullino l'effetto negativo del movimento. In mancanza di tali dispositivi l'uso dell'IMRT può anche essere controproducente.

Confrontando l'IMRT con la 3DCRT si evidenzia come il profilo di distribuzione della dose all'interno del volume irradiato possa essere significativamente differente. In linea generale (e

con le dovute variazioni in funzione di sede irradiata e tecnica impiegata) la IMRT comporta una riduzione del volume di tessuti sani che ricevono dosi alte, al prezzo, però, di un incremento del volume esposto a dosi inferiori e soprattutto alle basse dosi. Il fenomeno dello "sparpagliamento" delle dosi può essere del tutto indesiderato in particolari situazioni cliniche, se coinvolge, ad esempio, il fegato, i reni o un organo estremamente radiosensibile come il cristallino. L'effetto radiobiologico dell'incremento di volume tessutale esposto alle basse dosi è ancora poco noto, ma non si può escludere che, soprattutto nei soggetti giovani e nei lungo-sopravviventi, possa condurre ad un incremento di incidenza delle neopalsie radioindotte. In ultimo, deve essere tenuto in considerazione che una seduta di IMRT può avere, in alcune situazioni, una durata considerevolmente lunga, talora dell'ordine dei 30 minuti. Ciò introduce una serie di problematiche relative alla compliance del paziente e al suo confort durante la terapia, all'impiego di sistemi di immobilizzazione che garantiscano il mantenimento della posizione per tempi lunghi, agli spostamenti d'organo, ed anche alla possibile riduzione di effetto biologico connesso alla "diluizione" della dose in un tempo protratto.

Bibliografia

Dong L, Mohan R. IMRT physics and quality assurance. In: Chao KSC (Ed.). *Practical essentials of intensity modulated radiation therapy*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 1-19.

Mohan R, Bortfeld T. The potential and limitations of IMRT: A physicist's point of view. In: Bortfeld T, Schmidt-Ulrich R, De Neve W, Wazer DE (Ed.). *Image-guided IMRT*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2006. p 11-8.

ICRU. *Prescribing, recording and reporting photon beam therapy*. Bethesda, MD: International Commission on Radiation Units and measurements; 1999. (ICRU Report 62; Supplement to ICRU Report 50).

2.2. Indicazioni clinico-tecniche all'uso dell'IMRT

2.2.1. IMRT nelle neoplasie del distretto cervico-facciale

Le neoplasie del distretto cervico-cefalico costituiscono una delle più frequenti sedi di applicazione dell'IMRT. Essa risulta particolarmente vantaggiosa perchè in grado di generare un'elevata conformazione dell'alta dose a volumi di forma complessa, risparmiando gli organi a rischio adiacenti di cui questa sede è particolarmente ricca. Inoltre, la relativa ipomobilità delle strutture anatomiche in questione e la possibilità di ottenere una buona immobilizzazione, rendono la gestione delle incertezze geometriche meno problematica che in altri distretti.

Il razionale dell'impiego dell'IMRT nelle neoplasie del testa-collo, è inquadrabile in tre punti fondamentali, che possono fra loro sovrapporsi ed integrarsi.

1) Il primo obiettivo, nonchè il più indagato, è la riduzione della tossicità radiondotta, in particolare a carico delle ghiandole parotidi. Rispetto ad altre tecniche di trattamento, l'IMRT consente una migliore funzione salivare residua e una migliore *Quality of Life* (QoL). Questo risultato non è inficiato da una maggior incidenza di ripresa di malattia, nonostante la rapida caduta della dose in prossimità di strutture critiche.
   Nonostante l'IMRT nel testa-collo abbia avuto come prima giustificazione il risparmio della funzione salivare, essa risulta vantaggiosa per molti altri tessuti sani: strutture nervose, vie ottiche, orecchio interno, articolazione temporo-mandibolare, muscoli della

deglutizione e masticatori, mucose aereo-digestive, ecc. In questo distretto, la possibilità di minimizzare l'esposizione dei tessuti sani alle alte dosi risulta particolarmente vantaggiosa per due ordini di motivi: per la potenziale e non infrequente severità della tossicità da radiazioni e, in secondo luogo, per l'impiego sempre più consueto di trattamenti integrati con chemioterapia e/o altri farmaci target specifici, dotati essi stessi di tossicità ed in grado di potenziare quella radioterapica.

2) In linea generale, esiste per le neoplasie cervico-cefaliche un rapporto diretto tra dose e probabilità di controllo locale. L'IMRT consente la somministrazione di dosi più elevate di quelle convenzionali senza un contestuale aumento di tossicità. Tuttavia, in quest'ambito, gli studi di *dose escalation* con IMRT sono ancora pochi e piuttosto prematuri. L'aumento della dose può significare aumento della dose della singola frazione, con dose totale all'incirca uguale a quella standard per trattamenti curativi di carcinomi della testa e collo (70 Gy). Oppure aumento della dose per singola seduta e aumento della dose totale. Lauve, in uno studio di *dose escalation* condotto su 20 pazienti, ha aumentato la dose frazione sul tumore primario da 2,27 a 2,36 e 2,46 Gy per complessive 30 frazioni. La massima dose tollerata è risultata essere 2,36 Gy (dose totale 70,8 Gy), con un controllo attuariale di malattia a 2 anni pari al 76,3%. È stato testato su 50 pazienti con neoplasia del rinofaringe T3-T4, un protocollo di *dose escalation* con SIB-IMRT (nella maggior parte dei casi in associazione a Chemioterapia (CHT) concomitante) raggiungendo sul GTV primario la dose di 76 Gy in 35 frazioni (Kwong 2006). I risultati preliminari sono molto incoraggianti: il controllo locoregionale a 2 anni è del 95,7% (dati storici: 76% a 4 anni), l'associazione con CHT possibile e la tossicità accettabile. Tali dati devono comunque essere convalidati da un follow-up adeguato.

3) L'IMRT consente l'irradiazione simultanea, con un unico piano di cura, di volumi bersaglio multipli con differenti dosi per frazione (SIB). In questo modo è possibile somministrare dosi giornaliere più elevate sul GTV (o su parti di esso) e progressivamente inferiori sulle regioni stimate ad alto e a basso rischio di malattia microscopica. La differenziazione della dose/frazione prevede, a scelta, l'accelerazione del trattamento, e quindi un incremento della dose frazione (>2 Gy) sul GTV o, al contrario, la riduzione della dose/frazione (<1,8 Gy) sul CTV (*Clinical Target Volume*) precauzionale. In entrambi i casi, se si intende mantenere una dose efficace equivalente a quella somministrata convenzionalmente, è necessario un aggiustamento della dose totale nominale. La tecnica SIB è stata applicata in diverse sedi anatomiche (es: prostata e mammella), ma trova nei tumori della testa-collo la sua sede di applicazione elettiva. La giustificazione risiede nella frequente necessità, in questo ambito, di irradiare con intento precauzionale aree a rischio di malattia occulta che nell'impiego di tecniche convenzionali prevede piani multipli e giunzioni tra fasci diversi. Da un punto di vista dosimetrico, la tecnica con SIB offre il vantaggio di una maggiore conformazione dell'alta dose al GTV, il che porta ad un miglior risparmio degli OAR e può concedere maggior spazio all'incremento della dose. Nella versione accelerata, la più utilizzata, l'accorciamento del tempo globale di trattamento e l'incremento della dose/frazione sul tumore conferiscono inoltre un'efficacia radiobiologica superiore. L'accelerazione del trattamento è conveniente anche sotto un aspetto pratico poichè la riduzione del numero delle sedute favorisce una maggior efficienza degli apparecchi di terapia. In ogni caso, è importante evidenziare che gli effetti dei frazionamenti alterati adottati nella SIB, in particolare l'incremento della dose/frazione, sono ancora poco noti e i risultati pubblicati ancora prematuri. Pertanto, l'impiego di questa tecnica impone particolare cautela e dovrebbe essere riservato all'ambito di studi controllati.

La letteratura è ricca di studi che documentano la superiorità dosimetrica dell'IMRT rispetto alle tecniche standard, ciò nondimeno in questi ultimi anni stanno diventando sempre più numerosi anche gli studi clinici. Per quanto i risultati pubblicati siano molto incoraggianti, il limite di questi studi è che, in genere, si rifanno ad esperienze retrospettive, monoistituzionali e piuttosto eterogenee (per sedi anatomiche trattate, tecnica e schemi di frazionamento adottati, intento di trattamento e terapie mediche associate). Inoltre, la durata media del follow-up non è ancora sufficiente per una valutazione definitiva degli effetti a lungo termine.

I dati più corposi riguardano l'impiego dell'IMRT nel tumore del rinofaringe. Lee *et al*. (2007), su una casistica di 67 pazienti e con un follow-up mediano di 31 mesi, hanno riportato un controllo loco-regionale del 98%, superiore a quello dei dati storici; a 24 mesi dalla fine del trattamento, il 66% dei pazienti non lamentava xerostomia e solo il 2,4% una xerostomia di grado 2. Un aggiornamento della casistica su 118 pazienti ha confermato gli eccellenti risultati ottenuti. Kam *et al*. (2004) hanno presentato risultati sovrapponibili: su una serie di 63 pazienti e un follow-up mediano di 29 mesi, il controllo locale, il controllo linfonodale e la sopravvivenza attuariali a 3 anni sono risultati rispettivamente del 92%, 98% e 90%. Anche l'esperienza su 74 pazienti del Memorial Sloan-Kettering (Wolden *et al.,* 2006), conferma il trend verso un miglior controllo loco-regionale rispetto alla 3DCRT, e la ridotta incidenza di tossicità di grado 3 e 4 a carico dell'orecchio interno e delle parotidi.

Un'altra sede del distretto cervico cefalico, trattata con IMRT, che è oggetto di studi clinici è l'orofaringe. Nello studio condotto da Garden e collaboratori su 51 pazienti, l'IMRT ha portato ad un controllo loco-regionale attuariale a 2 anni del 94%, sovrapponibile a quello ottenuto con radioterapia convenzionale, ma con maggior risparmio del tessuto salivare. Nessun vantaggio è stato invece evidenziato riguardo alla tossicità mucosa acuta. Dall'esperienza del *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* su 50 pazienti con neoplasia orofaringea in stadio I-IV (de Arruda *et al*., 2006) risulta, con un follow-up mediano di 18 mesi, che il controllo locale e quello regionale a 2 anni sono stati rispettivamente del 98% e dell'88%, quindi sovrapponibili ai dati pubblicati, ma con una netta riduzione della tossicità salivare. In un gruppo di 74 pazienti con neoplasia orofaringea prevalentemente in stadio III-IV e trattati sia con intento curativo che postoperatorio, è stato riportato un controllo loco-regionale a 4 anni dell'87% ed un'incidenza di xerostomia di grado 2 del 12% (grado 0=45%, grado 1=43%) (Chao *et al*., 2004).

Un'ulteriore sede elettiva per l'IMRT è rappresentata dai seni paranasali, data la loro complessità di estensione in prossimità di numerose strutture sensibili. Claus *et al*. (2002) hanno pubblicato i risultati preliminari ottenuti su 47 pazienti. Il breve follow-up non ha consentito l'analisi delle sequele su nervo ottico e retina ma ha evidenziato l'assenza di un effetto acuto molto comune, la sindrome dell'occhio secco. In questa sede comunque devono essere raffrontati piani rivali con la 3DCRT che può consentire una minore percentuale delle dosi basse e un minore "sparpagliamento" delle stesse con una conseguente possibilità di minor dose integrale ad alcuni organi critici situati nelle vicinanze.

Numerosi altre sedi antomiche sono oggetto di ricerca ma, in linea generale, le argomentazioni più forti a sostegno dell'IMRT nei tumori del distretto cervico-cefalico riguardano ad oggi le sedi prossime alle strutture della base del cranio e alle ghiandole parotidi.

Bibliografia

Bucci M, Xia P, Lee N, Fishbein N, Kramer A, Weinberg V, Akazawa C, Cabrera A, Fu KK, Quivey JM. IMRT for carcinoma of the nasopharynx: an update of the UCFS experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:S317-S318.

Butler EB, Teh BS, Grant WHr, Uhl BM, Kuppersmith RB, Chiu JK, Donovan DT, Woo SY. Smart (simultaneous modulated accelerated radiation therapy) boost: a new accelerated fractionation

schedale for the treatment of head and neck cancer with intensity modualted radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45(1):21-32.

Chao KS, Ozyigit G, Tran BN, Cengiz M, Dempsey JF, Low DA. Patterns of failure in patients receiving definitive and postoperative IMRT for head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55(2):312-21.

Chao KS, Ozyigit G, Blanco AI, Thorstad WL, Deasy JO, Haughey BH, Spector GJ, Sessions DG. Intensity-modulated radiation therapy for oropharyngeal carcinoma impact of tumor volume. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59(1):43-50.

Clark CH, Bidmead AM, Mubata CD, Harrington KJ, Nutting CM. Intensity-modulated radiotherapy improves target coverage, spinal cord sparing and allows dose escalation in patients with locally advanced cancer of the larynx. *Radiother Oncol* 2004;70(2):189-98.

Claus F, Boterberg T, Ost P, De Neve W. Short term toxicity profile for 32 sinonasal cancer patients treated with IMRT. Can we avoid dry eye syndrome? *Radiother Oncol* 2002;64(2):205-8.

de Arruda FF, Puri DR, Zhung J, Narayana A, Wolden S, Hunt M, Stambuk H, Pfister D, Kraus D, Shaha A, Shah J, Lee NY. Intensity-modulated radiation therapy for the treatment of oropharyngeal carcinoma: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64(2):363-73.

Dogan N, King S, Emami B, Mohideen N, Mirkovic N, Leybovich LB, Sethi A. Assessment of different IMRT boost delivery methods on target coverage and normal-tissue sparing. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57(5):1480-1491.

Eisbruch A, Kim HM, Terrel JE, Marsh LH, Dawson LA, Ship JA. Xerostomia and its predicotors following parotid-sparing irradiation of head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:695-704.

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

Fiorino C, Dell'Oca I, Pierelli A, Broggi S, De Martin E, Di Muzio N, Longobardi B, Fazio F, Calandrino R. Significant improvement in normal tissue sparing and target coverage for hypo/oropharinx cancer by means of helical tomotherapy *Radiother Oncol* 2006;78(3):276-82.

Fiorino C, Dell'Oca I, Pierelli A, Broggi S, Cattaneo GM, Chiara A, De Martin E, Di Muzio N, Fazio F, Calandrino R. Simultaneous integrated boost (SIB) for nasopharynx cancer with helical tomotherapy. A planning study. *Strahlenther Onkol* 2007;183(9):497-505.

Garden AS, Morrison WH, Wong PF, Tung SS, Rosenthal DI, Dong L, Mason B, Perkins GH, Ang KK. Disease-control rates following intensity-modulated radiation therapy for small primary oropharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67(2):438-44.

Graff P, Lapeyre M, Desandes E, Ortholan C, Bensadoun RJ, Alfonsi M, Maingon P, Giraud P, Bourhis J, Marchesi V, Mège A, Peiffert D. Impact of intensity-modulated radiotherapy on health-related quality of life for head and neck cancer patients: matched-pair comparison with conventional radiotherapy. *Int J Radiat Onco Biol Phys* 2007;67(5):1309-1317.

Hsiung CY, Ting HM, Huang HY, Lee CH, Huang EY, Hsu HC. Parotid-sparing intensity-modulated radiotherapy (IMRT) for nasopharyngeal carcinoma: preserved parotid finction after IMRT on quantitative salivare scintigraphy, and comparison with historical data after conventional radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66(2):454-61.

Kam MK, Teo PM, Chau RM, Cheung KY, Choi PH, Kwan WH, Leung SF, Zee B, Chan ATl Treatment of nasopharyngeal carcinoma with intensity-modulated radiotherapy: The Honk Kong experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004,60(5):1440-50.

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.

Lauve A, Morris M, Schmidt-Ullrich R, Wu Q, Mohan R, Abayomi O, Buck D, Holdford D, Dawson K, Dinardo L, Reiter E. Simultaneous integrated boost intensity-modulated radiotherapy for locally advanced head and neck squamous cell carcinomas: II - clinical results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60(2):374-87.

Lee N, Xia P, Quivey JM, Sultanem K, Poon I, Akazawa C, Akazawa P, Weinberg V, Fu KK. Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma: an update of the UCSF experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002,53(1):12-22.

Lee NY, de Arreda FF, Puri DR, Wolden SL, Narayana A, Mechalakos J, Venkatraman ES, Kraus D, Shaha A, Shah JP, Pfister DG, Zelefsky MJ. A comparison of intensity-modulated radiation therapy and concomitant boost radiotehrapy in the setting of concorrente chemotherapy for locally advanced oropharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66(4):966-974.

Lee N, Puri DR, Blanco AI, Chao KS. IMRT in head and neck cancers: An update. *Head Neck* 2007;29(4):387-400.

Longobardi B, De Martin E, Dell'Oca I, Broggi S, Cattaneo GM, Calandrino R, Fiorino C. Comparing 3DCRT and inversely optimized imrt planning for head and neck cancer: equivalence between step-and-shoot (≥ 10 intensity levels) and sliding window techniques. *Radiother Oncol* 2005;77:149-57.

Madani I, Duthoy W, Derie C, De Gersem W, Boterberg T, Saerens M, Jacobs F, Grégoire V, Lonneux M, Vakaet L, Vanderstraeten B, Bauters W, Bonte K, Thierens H, De Neve W. Positron emission tomography-guided, focal-dose escalation using intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68(1):126-35.

Mell LK, Mehrotra AK, Mundt AJ. Intensity-modulated radiation therapy use in the U.S., 2004. *Cancer* 2005;104(6):1296-303.

Mendenhall WM, Amdur WH, Palta JR. IMRT in the standard management of head and neck cancer: promises and pitfalls. *J Clin Oncol* 2006;24:2618-23.

Mohan R, Wu Q, Manning M, Schmidt-Ullrich R. Radiobiological considerations in the design of fractionation strategies for intensity-modulated radiation therapy of head and neck cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46(3):619-30.

Pow EHN, Kwong DLW, McMillan AS, Wong MCM, Sham JST, Leung LHT, Leung WK. Xerostomia and quality of life after IMRT vs conventional radiotherapy for early stage nasopharyngeal carcinoma: initial report on a randomized controlled clinical trial. *Int J Radiat Onco Biol Phys* 2006;66(4):981-91.

Sanguineti G, Endres EJ, Gunn B, Parker B. Is there a "mucosa sparing" benefit of IMRT for head and neck cancer? *Int J Radiat Onco Biol Phys* 2006;66(3):931-8.

Zhou J, Dingyu F, Wu Q. Potential of IMRT to escalate doses to head-and-neck cancers: what is the maximal dose? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:673-82.

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.

2.2.2. IMRT nel carcinoma prostatico

Il carcinoma prostatico rappresenta oggi una complessa problematica clinica. Infatti, si tratta di un tumore maligno che in determinati casi può meritare solo una sorveglianza attiva (il paziente farà un trattamento in un momento diverso da quello del primo approccio terapeutico)

oppure, al limite opposto, può richiedere una radioterapia con dosi dell'ordine di 80-90 Gy. Si tratta di una malattia tumorale con livelli di rischio molto differenti, ciascuno dei quali viene individuato da una serie di fattori rappresentati dal valore di *Prostate Specific Antigen* (PSA), dal *Gleason Score* (GPS), dalle classi di T e dall'aspettativa di vita (al di sopra o al disotto di 10 anni).

Sono considerati pazienti con livello di rischio basso quelli la cui malattia è caratterizzata da PSA≤ 10ng/mL, GPS≤3+3, cT1-T2a; pazienti a rischio intermedio coloro che hanno valori di PSA compresi fra 10.01-20ng/mL, GPS≤ 3+4, cT2b-c; pazienti con rischio alto/molto alto quelli con PSA>20ng/mL, GPS≥4+3/4, cT3-T4 N1-3.

Come ampiamente dimostrato dagli studi sulla 3DCRT, la probabilità di controllo locale del tumore prostatico aumenta con l'incremento della dose erogata. Dosi dell'ordine dei 72-76 Gy, solitamente considerate sufficienti per tumori a basso rischio, possono essere somministrate con tecnica 3DCRT con un buon risparmio dei tessuti sani; i tumori a rischio intermedio e alto beneficiano invece di un ulteriore incremento della dose (78-80 Gy o superiori) che non può essere somministrato con tecnica conformazionale se non a rischio inaccettabile di tossicità.

Il razionale dell'impiego dell'IMRT nelle neoplasie prostatiche, risiede nel fatto che:

1) l'IMRT consente la *dose escalation* senza che vi sia un contestuale aumento del rischio di effetti collaterali e tossicità, e questa peculiarità è stata la prima giustificazione all'introduzione dell'IMRT nel tumore della prostata.
   Gli studi di *dose escalation* condotti al *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* hanno dimostrato che è possibile raggiungere la dose di 86,4 Gy con un basso rischio di morbilità ed una b*Relapse Free Survival* (bRFS) attesa del 90%. Anche se non vi è chiara evidenza della necessità di incrementare la dose oltre 80 Gy, studi di fattibilità hanno dimostrato che la modulazione di intensità consente di sovradosare la lesione intraprostatica dominante, identificata con RMN funzionale, fino alla dose di 90 Gy.
   A parità di dose erogata, con l'IMRT è riportata un'incidenza di tossicità rettale e vescicale 2-3 volte inferiore a quella della 3DCRT. Oltre a ciò, grazie alla rapida caduta di dose a livello del bulbo penieno, la modulazione d'intensità favorisce una miglior preservazione della potenza sessuale. Risultati favorevoli provengono anche da analisi della qualità di vita. In uno studio di Utrech (Lips *et al.*, 2007) ha condotto uno studio prospettico di QoL su 78 pazienti trattati con 3DCRT a 70 Gy e 96 pazienti trattati a 76 Gy con IMRT, riportando risultati sovrapponibili nei due gruppi e, sotto alcuni aspetti, persino migliori nel gruppo trattato con IMRT ad alta dose.

2) l'impiego dell'IMRT nel tumore prostatico da la possibilità di attuare in maggior sicurezza l'irradiazione precauzionale dei linfonodi pelvici, ritenuta opportuna nei tumori localizzati della prostata a rischio intermedio ed alto ma gravata da maggiore morbilità quando eseguita con tecniche convenzionali. In questo contesto, in alternativa all'uso di piani sequenziali, trova la sua applicazione la tecnica del *boost* integrato (SIB-IMRT) che permette di differenziare la dose sulle stazioni linfonodali e sulla prostata. La SIB-IMRT presuppone in genere l'impiego di dosi/frazione sulla prostata maggiori di 2 Gy. Un esempio di frazionamento della dose è quello proposto nello studio AIRC n. 2764, che prevede la somministrazione simultanea di 65 Gy sulla prostata, 56,25 Gy sulle vescichette seminali e 50 Gy sui linfonodi pelvici in 25 frazioni.

3) l'IMRT costituisce la tecnica più idonea per l'applicazione di schemi di ipofrazionamento, giustificati dai recenti studi radiobiologici che assegnano al tumore prostatico un basso rapporto α/β. Grazie all'ottimizzazione della distribuzione di dose all'interno del volume trattato, essa consente di incrementare la dose/frazione sulla prostata (≥ 2,5 Gy) mantenendo nel contempo il rischio di complicanze rettali ad un

livello molto basso. L'impiego dell'ipofrazionamento richiede comunque cautela, essendo peraltro ancora oggetto di dibattito il reale valore α/β del tumore prostatico e dovrebbe avvenire all'interno di studi clinici.

Deve essere sottolineato che l'applicazione dell'IMRT nel tumore prostatico, e ancor di più nel caso si opti per regimi di ipofrazionamento della dose, impone un'attenzione particolare nella gestione delle incertezze geometriche (da set-up e da movimento d'organo) e dovrebbe essere associata all'adozione di dispositivi per l'*Image Guided RadioTheraphy* (IGRT).

A fronte di una letteratura piuttosto corposa, la dichiarata superiorità dell'IMRT rispetto alla 3DCRT nel trattamento del tumore prostatico non è in realtà comprovata da un'evidenza proveniente da studi randomizzati di fase III. Ciononostante, grazie al convincimento generale che essa sia la soluzione migliore per i pazienti, sia per il controllo locale che per gli effetti collaterali, l'impiego dell'IMRT su questa sede è oramai di ampia diffusione.

Gli studi più consistenti sull'impiego dell'IMRT prostatica provengono dal Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Zelefsky *et al*., 2002), che dal 1996 la utilizza routinariamente e che nel 2002 pubblica uno studio su 772 pazienti trattati a 81 Gy in 45fr, riportando un'incidenza di tossicità rettale acuta di grado 2 del 4,5 % e l'assenza di tossicità di grado 3. In uno studio successivo Zelefsky riporta i risultati a lungo termine che dimostrano come l'IMRT ad alta dose sia associata ad una tossicità tardiva molto bassa e ad un eccellente controllo di malattia (percentuale attuariale a 8 anni di controllo biochimico nei tumori a basso, intermedio e alto rischio rispettivamente dell'85%, 76% e 72%). Analoghi risultati sono stati pubblicati dal gruppo di Ghent (De Meerleer *et al.,* 2007), relativamente ad una coorte di 133 pazienti trattati alla dose di 74-76 Gy.

Sulla base dei dati pubblicati da Zelefsky e dei risultati della 3DCRT, Konsky *et al.* hanno valutato il rapporto costo-efficacia dell'IMRT in un paziente con neoplasia prostatica a grado intermedio, applicando un modello di analisi decisionale (modello di Markov). Benché ai limiti di significatività, l'IMRT è risultata vantaggiosa in termini di costo-efficacia, grazie alla sua potenziale capacità di prevenire la recidiva e di evitare quindi la terapia di salvataggio e di ridurre gli effetti collaterali.

Sull'uso dell'IMRT per l'irradiazione pelvica vi sono per lo più studi di fattibilità e dosimetrici, che dimostrano una riduzione del 20-50% del volume di intestino tenue, vescica e retto esposto alle alte dosi ed una migliore copertura dei linfonodi pelvici. I risultati clinici pubblicati, per quanto preliminari, confermano la ridotta tossicità dell'IMRT rispetto alla 3DCRT. Il trattamento del tumore prostatico con schema ipofrazionato è documentato prevalentemente da studi di 3DCRT. Pollack *et al.* hanno riportato i risultati di 100 pazienti trattati con *image guided*-IMRT alla dose di 70,2 Gy/26 fr, evidenziando una tossicità sovrapponibile a quella conseguente ad un trattamento con 3DCRT fino a 76 Gy in frazionamento convenzionale. La breve durata del follow-up non consente conclusioni sul controllo di malattia.

Bibliografia

Amer AM, Mott J, Mackay R, Williams PC, Livsey J, Logue JP, Hendry JH. Prediction of the benefits from dose-escalated hypofractionated intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56(1):199-207.

Ashman JB, Zelefsky MJ, Hunt MS, Leibel SA, Fuks Z. Whole pelvic radiotherapy for prostate cancer using 3D conformal and intensity modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63(3):765-71.

Aus G, Abbou CC, Bolla M, Heidenreich A, Schmid HP, van Poppel H, Wolff J, Zattoni F; European Association of Urology. EAU Guidelines on prostate cancer. *Eur Urol* 2005;48(4):546-51.

Bos LJ, Damen EMF, de Boer RW, Mijnheer BJ, McShan DL, Fraass BA, Kessler ML, Lebesque JV. Reduction of rectal dose by integration of the boost on the large–field treatment plan for prostate irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52(1):254-65.

Cavey ML, Bayouth JE, Colman M, Endres EJ, Sanguineti G. IMRT to treat the pelvic nodes while escalating the dose to the prostate. *Strahlenther Onkol* 2005;181(7):431-41.

Corletto D, Iori M, Paiusco M, Brait L, Broggi S, Ceresoli G, Iotti C, Calandrino R, Fiorino C. Inverse and forward optimization of one- and two-dimensional intensity-modulated radiation therapy-based treatment of concave-shaped planning target volumes: the case of prostate cancer. *Radiother Oncol* 2003;66(2):185-95.

Cozzarini C, Fiorino C, Di Muzio N, Alongi F, Broggi S, Cattaneo M, Montorsi F, Rigatti P, Calandrino R, Fazio F. Significant reduction of acute toxicity following pelvic irradiation with helical tomotherapy in patients with localized prostate cancer. *Radiother Oncol*. 2007;84(2):164-70.

Dearnaley DP, Sydes MR, Graham JD Aird EG, Bottomley D, Cowan RA, Huddart RA, Jose CC, Matthews JH, Millar J, Moore AR, Morgan RC, Russell JM, Scrase CD, Stephens RJ, Syndikus I, Parmar MK, on behalf of the RT01 collaborators. Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2007;8(6):475-87.

De Meerleer GO, Fonteyne VH, Vakaet L, Villeirs GM, Denoyette L, Verbaeys A, Lummen N, De Neve WJ. Intensity-modulated radiation therapy for prostate cancer. Late morbidity and results on biochemical control. *Radiother Oncol* 2007;82(2):160-6.

Konski A, Watkins-Bruner D, Feigenberg S, Hanlon A, Kulkarni S, Beck JR, Horwitz EM, Pollack A. Using decision analysis to determine the cost-effectiveness of intensity-modulated radiation therapy in the treatment of intermediate risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66(2):408-15.

Jani AB, Su A, Milano MT. Intensity-modulated versus conventional pelvic radiotherapy for prostate cancer: analysis of acute toxicity. *Urology* 2006;67:147-51.

Li XA, Wang JZ, Jursinic PA, Lawton CA, Wang D. Dosimetric advantages of IMRT simultaneous integrated boost for high-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61(4):1251-7.

Lips I, Dehnad H, Kruger AB, van Moorselaar J, van der Heide U, Battermann J, van Vulpen M. Health-related quality of life in patients with locally advancd prostate cancer after 76 Gy intensity-modulated radiotherapy vs. 70 Gy conformal radiotherapy in a prospective and longitudinal study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69(3):656-61.

Liu YM, Shiau CY, Lee ML, Huang PI, Hsieh CM, Chen PH, Lin YH, Wang LW, Yen SH. The role and strategy of IMRT in radiotherapy of pelvic tumors: dose escalation and critical organ sparing in prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67(4):1113-23.

Nutting CM, Convery DJ, Cosgrove VP, Rowbottom C, Padhani AR, Webb S, Dearnaley DP. Reduction of small and large bowel irradiation using an optimized intensità-modulated pelvic radiotherapy techinque in patients with prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48(3):649-56.

Pollack A, Hanlon AL, Hoewitz EM, Feigenberg SJ, Konski AA, Movsas B, Greenberg RE, Uzzo RG, Ma CM, McNeeley SW, Buyyounouski MK, Price RA Jr. Dosimetry and preliminary acute toxicity in the first 100 men treated for prostate cancer on a randomized hypofractionation dose escalation trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64(2):518-26.

Roach M III, DeSilvio M, Lawton C, Uhl V, Machtay M, Seider MJ, Rotman M, Jones C, Asbell SO, Valicenti RK, Han S, Thomas CR Jr, Shipley WS. Phase III trial comparing whole-pelvic versus

prostate-only radiotherapy and neoadjuvant versus adjuvant combined androgen suppression: Radiation Therapy Oncology Group 9413. *J Clin Oncol* 2003;21(10):1904-11.

Sanguineti G, Cavey ML, Endres EJ, Brandon GG, Bayouth JE. Is IMRT needed to spare the rectum when pelvic lymph nodes are part of the initial treatment volume for prostate cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64(1):151-60.

van Lin ENJT, Futterer JJ, Heijmink SWTPJ, van der Vight LP, Hoffmann AL, van Kollenburg P, Huisman HJ, Scheenen TW, Witjes JA, Leer JW. IMRT boost dose planning on dominant intraprostatic lesions: gold marker-based three-dimensional fusion of CT with dynamic contrast-enhanced and 1H-spectroscopic MRI. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006,65(1):291-303.

van Tol-Geerdink JJ, Stalmeier PF, Pasker-de Jong PC, Huizenga H, van Lin EN, Schimmel EC, Leer JW, van Daal WA. Systematic review of the effct of radiation dose on tumor control and morbidity in the treatment of prostate cancer by 3DCRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64(2):534-43.

Zelefsky M, Fuks Z, Hunt M. High dose intensity modulation radiation therapy for prostate cancer: early toxicity and biochemical outcome in 772 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:1111-6.

Zelefsky MJ, Chan H, Hunt M, Yamada Y, Shippy AM, Amols H. Long-term outcome of high dose intensity modulated radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2006;176(4 Pt 1):1415-9.

Wang-Chesebro A, Xia P, Coleman J, Akazawa C, Roach M 3rd. Intensity-modulated radiotherapy improves lymph node coverage and dose to critical structure compared with three-dimensional conformal radiation therapy in clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66(3):654-62.

2.2.3. IMRT nel carcinoma mammario

Il razionale dell'impiego dell'IMRT nelle neoplasie mammarie è legato:

1) in prima istanza, alla necessità di minimizzare la morbilità, specie polmonare e cardiaca,
2) secondariamente, al proposito di migliorare la cosmesi post-trattamento, strettamente correlata alla presenza di disomogeneità di dose all'interno del volume trattato. Infatti, con l'aumentare della sopravvivenza, per le donne affette da tumore mammario la qualità di vita è divenuta un fattore importante e viene posta maggior attenzione all'aspetto post-trattamento della mammella.
3) alla necessità di una radioterapia locoregionale (irradiazione contemporanea di mammella e linfonodi tributari), specialmente quando sia prevista l'irradiazione della catena mammaria interna. In questo caso la modalità standard di irradiazione prevede l'impiego di campi in giunzione, che come noto, introducono problemi di pianificazione, di copertura del target e distribuzione di dose e di precisione del trattamento.

Vari studi teorici, comparativi e prospettici, suffragano l'uso di tecniche complesse per l'irradiazione mammaria, documentando una riduzione della dose al cuore, al polmone e alla mammella controlaterale ed una diminuzione delle aeree calde all'interno del volume mammario; tuttavia, ad oggi manca la correlazione tra vantaggio dosimetrico e risultato clinico, per la valutazione del quale è richiesto un lungo follow-up.

Un trial randomizzato (IMRT *vs* Radioterapia convenzionale) su 305 pazienti con ca. mammario ed ha valutato gli effetti collaterali tardivi, in termini di cambiamento di consistenza e forma della mammella, riportando un vantaggio significativo per le pazienti sottoposte a IMRT (36% *vs* 52%) (Donovan *et al*., 2002). Il limite dello studio, tuttavia, è che l'IMRT è stata confrontata con una tecnica 2D ed è indubbio che in molti casi sarebbe sufficiente l'uso di

semplici accorgimenti tecnici e del fattore di correzione per il polmone per migliorare significativamente la qualità del trattamento.

Poiché la maggior parte degli studi pubblicati coinvolge un piccolo numero di pazienti e non fornisce dettagli sulle loro caratteristiche, è difficile definire quali casi potrebbero beneficiare di un trattamento complesso. In linea generale si ritiene che le pazienti con mammelle voluminose ed in cui la *central lung distance* e la *maximal heart distance* superano i valori di sicurezza siano le candidate più idonee all'IMRT.

Pertanto l'IMRT può rivestire un ruolo importante in alcune situazioni anatomiche particolari come il *Pectus Excavatum* e in tutte quelle condizioni (gravi cardiopatie, Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO), enfisema bolloso) dove sia necessario ridurre al minimo la dose al cuore e polmone omolaterale. Può inoltre essere utilizzata nel trattamento di mammelle molto voluminose ove sia necessario ridurre la disomogeneità di dose e la tossicità acuta.

Anche per i tumori della mammella si può prevedere l'uso di IMRT con la somministrazione simultanea del *boost* sul letto chirurgico. Analogamente a quanto detto in precedenza per i tumori del testa-collo e della prostata, i vantaggi offerti da questa procedura consistono nella maggior conformazione dell'alta dose e nel miglior risparmio delle strutture critiche. In aggiunta, la contrazione del tempo globale di terapia può migliorare la compliance delle pazienti al trattamento (5 settimane *vs* 6\7 settimane).

Secondo uno studio di fattibilità (Guerrero 2004), la situazione clinica che trae maggiore vantaggio dosimetrico dall'impiego della SIB-IMRT è rappresentata dalla localizzazione profonda del tumore, che imporrebbe la somministrazione del *boost* mediante fotoni anziché elettroni. L'impiego della SIB-IMRT è comunque associato a parametri dosimetrici non completamente soddisfacenti (maggior eterogeneità della dose nella mammella, aumento della dose media al cuore) che, unitamente all'effetto dell'alta dose/frazione sul letto chirurgico, impongono ulteriori valutazioni cliniche per valutarne vantaggi e svantaggi.

Infine un altro vantaggio potenziale della radioterapia ad intensità modulata è quello di permettere l'irradiazione in continuità della parete toracica e dei linfonodi della catena mammaria interna, evitando così la disomogeneità della distribuzione di dose determinata dalla giunzione tra campi adiacenti e consentendo una significativa riduzione dell'esposizione del cuore e del tessuto polmonare.

Per l'irradiazione con modulazione di intensità di organi soggetti al movimento respiratorio si suggerisce in genere l'impiego di un sistema di controllo del respiro, soprattutto laddove si riscontri un importante spostamento del target (1-2 cm) dovuto al movimento respiratorio. Uno studio condotto su pazienti sottoposte a RT locoregionale (compresa la stazione linfonodale mammaria interna) ha evidenziato un significativo vantaggio in termini di riduzione di dose al cuore e al polmone utilizzando un sistema di *deep inspiration breath hold* durante l'irradizione con IMRT.

Bibliografia

Chang SX, Deschesne KM, Cullip TJ, Parker SA, Earnhart J. A comparision of different intensity modulation treatment techniques for tangential breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45(5):1305-14.

Chui C, Yorke E, Hong L. The effects of intrafraction organ motion on the delivery of intensity-modulated field with a multi-leaf collimator. *Med Phys* 2003;30(7):1736-46.

Coles CE. Moody AM, Wilson CB, Burnet NG. Reduction of Radiotherapy–induced Late Complications in Early Breast cancer: The Role of Intensity–modulated Radiation therapy and partial breast irradiation. Part I - normal tissue complications. *Clinical Oncology* 2005;17(1):16-24.

Dogan N, King S, Emami B, Mohideen N, Mirkovic N, Leybovich LB, Sethi A. Assessment of different IMRT boost delivery methods on target coverage and normal tissue-sparing. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57(5):1480-91.

Donovan EM, Bleackley NJ, Evans PM, Reise SF, Yarnold JR. Dose-position and dose-volume histogram analysis of standard wedged and intensity modulated treatments in breast radiotherapy. *Br J Radiol* 2002;75(900):967-973.

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet* 2000;355(9217):1757-70.

Freedman GM, Anderson PR, Li J, Eisenberg DF, Hanlon AL, Wang L, Nicolaou N. Intensity modulated radiation therapy (IMRT) decreases acute skin toxicity for women receiving radiation for breast cancer. *Am J Clinl Oncol* 2006,29(1):66-70.

Guerrero M, Li XA, Earl MA, Sarfaraz M, Kiggundu E. Simultaneous integrated boost for breast cancer using IMRT: a radiobiological and treatment planning study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59(5):1513-22.

Horton JK, Halle JS, Chang SX, Sartor CI. Comparison of three concomitant boost techniques for early-stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64(1):168-75.

Kong FM, Klein EE, Bradley JD, Mansur DB, Taylor ME, Perez CA, Myerson RJ, Harms WB. The impact of cental lung distance, maximal heart distance, and radiation technique on the volumetric dose of the lung and heart for intact breast radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54(3):963-71.

James H, Scrase CD, Pointer AJ. Practical experience with intensity-modulated radiotherapy. *Br J Radiol* 2004;77(913):3-14.

Singla R, King S, Albuquerque K, Creech S, Dogan N. Simultaneous-integrated boost intensity-modulated radiation theraphy (SIB-IMRT) in the treatment of early-stage left-sided breast carcinoma. *Med Dos* 2006;31(3):190-6.

Thilmann C, Haring P, Thilmann L, Unkelbach J, Rhein B, Nill S, Huber P, Janisch E, Thieke C, Debus J. The influence of breathing motion on intensity modulated radiotherapy in the step-and-shoot technique: phantom measurements for irradiation of superficial target volumes. *Phys Med Biol* 2006;51(6):117-26.

Vicini FA, Sharpe M, Kestin L, Martinez A, Mitchell CK, Wallace MF, Matter R, Wong J. Optimizing breast cancer treatment efficacy with intensity–modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54(4):1336-44.

Violet J. Breast cancer: improving outcome following adjuvant radiotherapy. *Br J Radiol* 2004;77:811-82.

2.2.4. IMRT nei tumori paraspinali ed altre patologie

Per tumori paraspinali si intendono in genere lesioni che includono i corpi vertebrali o lesioni indipendenti da questi che si trovano in prossimità del midollo spinale. Con la tecnica IMRT è possibile produrre una distribuzione di dose più favorevole al risparmio del midollo e se ad essa si aggiunge una localizzazione stereotassica della lesione, le possibilità di risparmio dell'organo critico possono essere ulteriormente incrementate. La *Sterotactic Body RadioTherapy* (SBRT) con IMRT può rappresentare la tecnica ideale per lesioni metastatiche o primitive, sia come radioterapia esclusiva che postoperatoria. Il ricorrere a tecniche radioterapiche complesse è giustificato dalla natura della lesione paraspinale, spesso riferibile ad istotipi, quali il cordoma, il condrosarcoma o tumori gliali di alto grado, che richiedono dosi

curative molto elevate. Nel cordoma, dosi dell'ordine di 66-79 Gy hanno consentito un controllo di malattia a 5 anni compreso tra il 44 e il 59%. È facilmente comprensibile come dosi più elevate possano ottenere in tumori radioresistenti risultati migliori e come tali dosi possano essere rilasciate solo da tecniche sofisticate come l'IMRT, se non si vuole evitare un rischio elevato di gravi danni alle strutture sane circostanti.

In linea generale si può affermare che, come ogni altra tecnica radioterapica, l'IMRT, può essere impiegata per trattare pressochè ogni sede neoplastica. L'esperienza che si sta maturando nel campo dell'IMRT e i dati di letteratura che ne derivano consentono oggi di delineare le situazioni cliniche in cui la tecnica è maggiromente vantaggiosa. Tuttavia esistono sedi o estensioni tumorali in cui può essere giustificato l'impiego della IMRT anche in assenza di evidenze derivanti dalla pratica clinica. Rientrano in questo gruppo patologie quali i sarcomi degli arti o intrapertoneali, i carcinomi del collo dell'utero, i cordomi cervicali o sacrali, i tumori della laringe, della tiroide, dell'esofago ed i non small cells lung cancer (NSCLC). Il consiglio che può essere utile all'oncologo radioterapista che si trovi ad affrontare la scelta se attuare o meno un trattameno IMRT è quello di procedere all'esecuzione di piani rivali e alla loro analisi comparativa.

Bibliografia di approfondimento

Gabriele P, Macias V, Stasi M, Chauvie S, Munoz F, Delastro E, Scielzo G. Feasibility of intensity-modulated radiation therapy in the treatment of advanced cervical chordoma. *Tumori* 2003;89:298-304.

Manajan A, Chang EL. Central nervous system, skull base and paraspinal tumors. In: Bortfeld T, Schmidt U, De Neve W, Wazer DE (Ed.). *Image-guided IMRT*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2006. p. 345-58.

Nutting CM, Convery DJ, Cosgrove VP, Rowbottom C, Vini L, Dearnaley DP, Webb S. Improvement in target coverage and reduced spinal cord irradiation using intensity-modulated radiotherapy in patients with carcinoma of the thyroid gland. *Radiother Oncol* 2001;60:173-80.

Russi E, Pergolizzi S, Lucio M, Ricardi U. Adjuvant malignant mesothelioma radiotherapy: How many difficulties! In regard to: Allen *et al.* Fatal pneumonitis associated with intensity-modulated radiation therapy for mesothelioma (*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:640–645) and Gupta *et al.* Hemithoracic radiation therapy after pleurectomy/decortication for malignant pleural mesothelioma (*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:1045–1052). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66(4):1273-4.

Tsai JS, Engler MJ, Ling MN, Wu JK , Kramer B, Dipetrillo T, Wazer DE. A non-invasive immobilization system and related quality assurance for dynamic intensity modulated radiation therapy of intracranial and head and neck diseases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;43:455-67.

3. ASPETTI FISICI

3.1. Introduzione

L'IMRT è una tecnica altamente complessa e sofisticata sia per quanto riguarda gli aspetti di pianificazione che per quanto riguarda quelli di erogazione del trattamento. La sua attivazione impone l'implementazione di un robusto programma di AQ che garantisca l'accuratezza del trattamento. Il programma di AQ dovrebbe essere indirizzato a tutto il processo IMRT ed in particolare al *Treatment Planning System* (TPS), al sistema di erogazione, alla connettività tra i diversi elementi ed alla verifica finale della dose al paziente.

La complessità del sistema, la forte interconnessione degli elementi che lo costituiscono, le molteplici architetture disponibili sul mercato, rendono difficile la definizione di un generale programma di qualità. Sebbene diversi siano i lavori pubblicati (Kutcher *et al*., 1994; Ezzel *et al*., 2003) che sottolineano la necessità e l'importanza di un estensivo programma di test, meccanici e dosimetrici, non esiste, a tutt'oggi, un generale consenso sulle procedure necessarie e sui criteri di accettabilità.

Considerando i soli aspetti della modulazione di intensità ottenuta tramite MLC è bene sottolineare che i protocolli di qualità della 3DCRT risultano insufficienti per un sistema in cui l'accuratezza posizionale delle lamelle, la riproducibilità del posizionamento, così come la velocità di movimentazione, costituiscono un aspetto estremamente critico. Contrariamente a quanto si verifica nella 3DCRT, infatti, il MLC non solo definisce la forma del campo, ma modula la dose all'interno del PTV, ragione per cui le tolleranze sui parametri specifici dovrebbero essere più stringenti.

Bibliografia

Ezzel GA, Galvin JM, Low DA, Palta JR, Rosen I, Sharpe MB, Xia P, Xiao P, Xing L, Yu CX. Guidance document on delivery, treatment planning, and clinical implementation of IMRT: Report of the IMRT subcommittee of the AAPM radiation therapy committee. *Med Phys* 2003;30(8):2089-115.

Kutcher GJ, Coia L, Gillin M Comprehensive QA for radaition oncology:report of AAPM radiation therapy Committee Task Group 40. *Med Phys* 1994;21:581-618.

3.2. *Commissioning* e Assicurazione di Qualità dell'acceleratore

La realizzazione di elevati gradienti di dose, caratteristici dell'IMRT, impone un sistema di erogazione della dose estremamente preciso ed accurato. In particolare è necessario garantire che il funzionamento del collimatore multilamellare e dell'acceleratore nel suo complesso, nelle condizioni tipiche della radioterapia a modulazione di intensità, siano adeguati al raggiungimento degli obiettivi dosimetrici pianificati. Questo richiede l'implementazione di procedure di AQ dedicate, in particolare per quanto riguarda il collimatore multilamellare.

Indipendentemente dal tipo di modulazione, l'accuratezza della dose erogata è molto sensibile agli errori di posizione delle lamelle (LoSasso *et al*., 1998; Low *et al*., 2001; Sharpe *et al*., 2000; Budgell *et al*., 2000). In modalità SMLC, la non corretta calibrazione può portare *hot*

o cold spot nella giunzione tra segmenti adiacenti, a seconda di come gli stessi si sommano per formare il campo di trattamento totale. Inoltre, in presenza di segmenti di piccole dimensioni, anche lievi differenze nella dimensione del campo possono provocare gravi errori anche dell'ordine del 10% (Sharpe *et al*., 2000). Analogamente, nella modalità dinamica, una differenza di 0.2 mm in un gap di 1 cm comporta una differenza dosimetrica dell'ordine del 3% (LoSasso *et al*., 1998). Le stesse criticità sono indicate per la IMAT (Ramsey *et al*., 2001; Grebe *et al*., 2001) tecnica nella quale, come per la DMLC, l'errore sulla riproducibilità del posizionamento è anche correlata alla velocità delle lamelle. È quindi necessario che, quando possibile, ciascun Centro adegui la dimensione minima dei propri segmenti o il gap minimo tra le lamelle alla precisione del proprio collimatore multilamellare.

La letteratura suggerisce, per le diverse modalità di erogazione, accurate modalità di calibrazione del MLC (Graves *et al*., 2001, Sastre-Padro *et al*., 2007, Zygmanski & Kung, 2001). A tal riguardo particolare attenzione va posta per i collimatori multilamellari a singola focalizzazione (*rounded end*) (Boyer & Li, 1997). Nonostante la forma arrotondata non è possibile ottenere la coincidenza tra campo luminoso e campo di radiazione su tutto l'intervallo di dimensioni utili. La calibrazione corretta suggerisce l'utilizzo del campo radiante mentre il campo luminoso può essere utilizzato qualora il sistema di pianificazione consenta l'introduzione di un parametro correttivo (Graves *et al*., 2001). Esistono sistemi in cui il parametro DLS (*Dosimetric Leaf Separation*) è inserito per specificare lo scostamento tra campo radiante e campo luminoso.

Relativamente alla selezione di test per un'assicurazione di qualità del MLC (Graves *et al*., 2001; Sastre-Padro *et al*., 2007; Zygmanski & Kung, 2001; Boyer & Li, 1997; Bayouth *et al*., 2003; LoSasso *et al*., 2001) nel caso della *step-and-shoot*, l'attenzione va posta essenzialmente sulla verifica dell'allineamento del MLC lungo la direzione del moto, la precisione e la riproducibilità del posizionamento e la costanza del gap tra le lamelle; nel caso della tecnica dinamica vanno aggiunti il corretto valore della velocità di movimento delle lamelle, la stabilità della stessa e l'effetto di eventuali accelerazioni e decelerazioni. Molti dei test indicati devono essere ripetuti al variare della posizione del *gantry* così da valutare l'effetto gravità sul posizionamento; questo naturalmente assume particolare rilevanza nelle tecniche rotazionali (IMAT). Dai test proposti in letteratura è possibile estrarre un elenco di verifiche di costanza per le quali, dove possibile, e per una maggiore efficienza, si consiglia di sostituire l'*Electronic Portal Imaging Device* (EPID) alla film-dosimetria.

Nella tecnica *step-and-shoot*, inoltre è fondamentale valutare, per piccole UM (<5), la linearità nel rendimento, l'omogeneità e la simmetria dei campi, così da evitare, in pianificazione, l'uso di segmenti, le cui UM non garantiscano una dosimetria in accordo con i criteri di accettabilità stabiliti (Aspradakis *et al*., 2005). La Tabella 1 fornisce una guida rapida alla consultazione di alcuni dei principali riferimenti, sino ad oggi pubblicati, per l'esecuzione dei test di verifica.

L'importanza del programma di qualità è quello di garantire la stabilità della prestazione così come quella di identificare possibili sorgenti di errore. Stabilito, quindi, il livello di affidabilità del sistema è necessario definire dei criteri di riferimento e di intervento. Palta in un suo lavoro (Palta *et al*., 2003) riassume, così come in Tabella 2, i parametri fondamentali di un programma di costanza suggerendo i valori di tolleranza necessari per garantire l'accuratezza della dose erogata entro il 3%. La stessa tabella è stata qui riadattata suggerendo criteri di minima compatibili per le più comuni realtà cliniche, con i sistemi di erogazione e di verifica in dotazione e con una adeguata accuratezza dosimetrica.

Si suggerisce, comunque, ad ogni centro di stabilire la frequenza delle verifiche ed i valori di tolleranza ed intervento in relazione alla criticità del trattamento e alla propria esperienza acquisita.

Tabella 1. Riferimenti bibliografici per test di verifica

Test	SMLC	DMLC	IMAT
Trasmissione		Arnfield 2005	
Penombra	Arnfield 2005	Arnfield 2005	
Leaf position offset	Boyer 1997	Graves 2001, Sastre-Padro 2007, Zygmanski 2001	
Accuratezza del posizionamento	Sastre-Padro 2007, Zygmanski 2001, Boyer 1997	Zygmanski 2001, Boyer 1997	Ramsey 2001, Grebe 2001
Riproducibilità del gap		LoSasso 1998, 2001	
Stabilità della velocità		LoSasso 1998, 2001	
Effetto di accelerazione e decelerazione		LoSasso 1998, 2001	
Stabilità del fascio per piccole UM	Aspradakis 2005		

Tabella 2. Parametri fondamentali e valori di tolleranza per la verifica della stabilità dell'erogazione

Parametri	***Step-and-shoot***		**Dinamico**	
	gruppo di lavoro ISS	***Palta***	***gruppo di lavoro ISS***	***Palta***
MLC				
Accuratezza della posizione	1 mm	1 mm	0,5 mm	0,5 mm
Riproducibilità della posizione	0,5 mm	0,2 mm	0,5 mm	0,2 mm
Riproducibilità del gap	0,5 mm	0,2 mm	0,5 mm	0,2 mm
Costanza della velocità	–	–	+2% (*)	1 mm/s
Isocentro	raggio 0,75 mm	raggio 0,75 mm	raggio 0,75 mm	raggio 0,75 mm
Beam				
Costanza output per piccole UM (<5)	2 % rispetto al valore a regime	(<2) 2%	3%	3%
Uniformità e simmetria per piccole UM	2 % rispetto al valore a regime	2%	2%	2%

(*) La costanza della velocità è stabilita sulla base dell'uniformità del profilo del campo dinamico (Bayouth 2003)

Bibliografia

Aspradakis MM, Lambert GD, Steele A. Elements of commissioning step and shoot IMRT: delivery equipment and planning system issue posed by small segment dimensions and small monitor units. *Med Dos* 2005;30(4):233-42.

Bayouth JE, Wendt D, SM Morrill MLC quality assurance techniques for IMRT applications *Med Phys* 30(5) 2003 743-50.

Boyer AL and Li S Geometric analysis of light-field position of multilief collimator with curved ends *Med Phys* 1997;24(5):757-62.

Budgell GJ, Mott JHL, Williams PC, and Brown KJ. Requirements for leaf position accuracy for dynamic multileaf collimation. *Phys Med Biol* 2000;45:1211-27.

Graves MN, Thompson AV, Martel MK, McShan DL, Fraass BA. Calibration and quality assurance for rounded leaf-end MLC systems. *Med Phys* 2001;28:2227-33.

Grebe G, Pfaender M, Roll M, Luedemann L, Wurm RE. Dynamic arc radiosurgery and radiotherapy: commissioning and verification of dose distributions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:1451-60.

LoSasso T, Chui C-S, Ling CC. Comprehensive quality assurance for the delivery of intensity modulated radiotherapy with a multileaf collimator used in the dynamic mode. *Med Phys* 2001;28:2209-19.

LoSasso T, Chui CS, Ling CC. Physical and dosimetric aspects of a Multileaf collimation system used in the dynamic mode for implementing intensity modulated radiotherapy. *Med Phys* 1998;25:1919-27.

Low DA, Sohn JW, Klein EE, Markman J, Mutic S, Dempsey JF. Characterization of a commercial multileaf collimator used for intensity modulated radiation therapy. *Med Phys* 2001;28(5):752-6.

Palta JR, Kim S, Li JG, Liu C. Tolerance limits and action levels for planning and delivery of IMRT. In: Palta JR, Mackie TR (Ed.). *Intensity modulated radiation therapy: the state of the art*. Colorado Springs (CO): Medical Physics Publishing; 2003. p. 593-612.

Ramsey CR, Spencer KM, Alhakeem R, Oliver AL. Leaf position error during conformal dynamic arc and intensity modulated arc treatments. *Med Phys* 2001;28:67-72.

Sastre-Padro M, Welleweerd J, Malinen E, Eilertsen K, Olsen DR, van der Heide UA Consequences of leaf calibration errors on IMRT delivery. *Phys Med Biol* 2007;52(4):1147-56.

Sharpe MB, Miller MB, Yan D, Wong JW. Monitor unit settings for intensity modulated beams delivered using a step and shoot. *Med Phys* 2000;27:2719-25.

Zygmanski P, Kung JH. Method of identifying dynamic multileaf collimator irradiation that is highly sensitive to a systematic MLC calibration error. *Med Phys* 2001;28:2220-26.

3.3. *Commissioning* del sistema di pianificazione

La fase di commissioning riguarda la verifica del corretto funzionamento del sistema di erogazione, come trattato nel paragrafo precedente, così come la configurazione e la validazione dei parametri dosimetrici e geometrici del sistema di pianificazione (Aspradakis *et al*., 2005; Van Esch *et al*., 2002; Saw *et al*., 2001).

Da un punto di vista procedurale il commissionig del TPS può essere suddiviso nelle seguenti fasi:

- misura dei dati dosimetrici necessari per la configurazione
- verifica dei parametri di configurazione ed eventuale messa a punto
- valutazione dei limiti di calcolo e ottimizzazione del sistema

L'accuratezza con cui sono acquisiti i dati dosimetrici specifici del sistema di erogazione, quali i profili di dose, è di estrema importanza per un calcolo accurato in IMRT, tanto da raccomandare l'esecuzione delle misure di commissioning del TPS in modo metodologicamente simile a quanto indicato per un sistema per stereotassia (Wang *et al*., 2005).

Bibliografia

Aspradakis MM, Lambert GD, Steele A. Elements of commissioning step and shoot IMRT: delivery equipment and planning system issue posed by small segment dimensions and small monitor units. *Med Dos* 2005;30(4):233-242.

Saw CB, Ayyangar KM, Zhen W, Thompson RB, Enke CA. Commissioning and quality assurance for MLC based IMRT *Med Dosim* 2001;26(2):125-133.

Van Esch A, Huyskens DP, Bohsung J, Sorvari P, Tenhunen M, Paiusco M, Iori M, Engstrøm P, Nystrøm H. Acceptance tests and QA pro cedures for the clinical implementation of IMRT using inverse planning and the sliding window technique: experience from five radiotherapy departments. *Radiother Oncol* 2002;65(1):53-70.

Wang L, Jinshebg L, Paskalev K, Hoban P, Luo W, Chen L, Mcneeley S, Price R, Ma C. Commissioning and quality assurance of a commercial stereotactic treatment planning system for extracanial IMRT. *J Appl Clin Med Phys* 2005;7(1):21-34.

3.3.1. Parametri dosimetrici

L'accuratezza del calcolo di dose è strettamente legata ai parametri di configurazione del TPS oltre, naturalmente, all'accuratezza intrinseca dell'algoritmo di calcolo. L'appropriatezza del dato di configurazione è, comunque, strettamente connessa all'algoritmo di ottimizzazione.

Uno dei parametri fondamentali è la trasmissione del MLC (LoSasso *et al*., 1998; Sharpe *et al*., 2000; Budgell *et al*., 2000; Ramsey *et al*., 2001; Graves *et al*., 2001; Sastre-Padro *et al*., 2007; Zygmanski & Kung, 2001; Boyer & Li, 1997; Bayouth *et al*., 2003; LoSasso *et al*., 2001; Grebe *et al*., 2001; Aspradakis *et al*., 2005; Palta *et al*., 2003; Kutcher *et al*., 1994; Arnfield *et al*., 2005; Ezzel *et al*., 2003; MacKenzie *et al*., 2002; Mohan *et al*., 2000; Van Esch *et al*., 2002; Saw *et al*., 2001; Wang *et al*., 2005; Arnfield *et al*., 2000, Low *et al*., 2001). Poiché i TPS oggi in uso non tengono conto delle diverse componenti *inter-leaf* ed *intra-leaf* si suggerisce l'acquisizione di un valore medio con un rivelatore ad ampio volume sensibile (LoSasso *et al*., 1998).

La segmentazione del campo radiante in tanti piccoli campi, rende la penombra un parametro estremamente critico. L'accuratezza dosimetrica del trattamento dipende fortemente dalla fedeltà con la quale questa è rappresentata. A tale scopo si suggerisce l'acquisizione dei profili di configurazione, in particolare per campi piccoli, con rivelatori ad alta risoluzione quale film, diodi o microcamere (Arnfield *et al*., 2005).

Anche l'architettura a tongue and groove potrebbe essere responsabile di sottodosaggi fino ad un valore del 30% (LoSasso *et al*., 1998). La sua caratterizzazione dosimetrica non è, per ora, necessaria, dato che sebbene alcuni *sequencer* cerchino di ridurre l'effetto grazie alla sincronizzazione delle lamelle, la maggior parte degli algoritmi di ottimizzazione non è in grado di modellizzare tale aspetto.

Bibliografia

Arnfield MR, Otto K, Aroumougame VR, Alkins RD. The use of film dosimetry of the penumbra region to improve the accuracy of intensity modulated radiotherapy. *Med Phys* 2005;32(1):8-12.

Arnfield MR, Siebers JV, Kim JO, Wu Q, Keall PJ, Mohan R. A method for determining multileaf collimator transmission and scatter for dynamic intensity modulated radiotherapy. *Med Phys* 2000;27:2231-41.

Aspradakis MM, Lambert GD, Steele A. Elements of commissioning step and shoot IMRT: delivery equipment and planning system issue posed by small segment dimensions and small monitor units. *Med Dos* 2005;30(4):233-42.

Bayouth JE, Wendt D, SM Morrill MLC quality assurance techniques for IMRT applications. *Med Phys* 2003;30(5):743-50.

Boyer AL, Li S. Geometric analysis of light-field position of multilief collimator with curved ends. *Med Phys* 1997;24(5):757-62.

Budgell GJ, Mott JHL, Williams PC, and Brown KJ. Requirements for leaf position accuracy for dynamic multileaf collimation. *Phys Med Biol* 2000;45:1211-27.

Ezzel GA, Galvin JM, Low DA, Palta JR, Rosen I, Sharpe MB, Xia P, Xiao P, Xing L, Yu CX. Guidance document on delivery, treatment planning, and clinical implementation of IMRT: Report of the IMRT subcommittee of the AAPM radiation therapy committee. *Med Phys* 2003;30(8):2089-115.

Graves MN, Thompson AV, Martel MK, McShan DL, Fraass BA. Calibration and quality assurance for rounded leaf-end MLC systems. *Med Phys* 2001;28:2227-33.

Grebe G, Pfaender M, Roll M, Luedemann L, Wurm RE. Dynamic arc radiosurgery and radiotherapy: commissioning and verification of dose distributions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:1451-60.

Kutcher GJ, Coia L, Gillin M Comprehensive QA for radaition oncology: report of AAPM radiation therapy Committee Task Group 40. *Med Phys* 1994;21:581-618.

LoSasso T, Chui C-S, Ling CC. Comprehensive quality assurance for the delivery of intensity modulated radiotherapy with a multileaf collimator used in the dynamic mode. *Med Phys* 2001;28:2209-19.

LoSasso T, Chui CS, Ling CC. Physical and dosimetric aspects of a Multileaf collimation system used in the dynamic mode for implementing intensity modulated radiotherapy. *Med Phys* 1998;25:1919-27.

Low DA, Sohn JW, Klein EE, Markman J, Mutic S, Dempsey JF. Characterization of a commercial multileaf collimator used for intensity modulated radiation therapy. *Med Phys* 2001;28(5):752-6.

MacKenzie MA, Lachaine M, Murray B, Fallone BG, Robinson D, Field GC. Dosimetric verification of inverse planned step and shoot multileaf collimator fields from a commercial treatment planning system. *J Appl Clin Med Phys* 2002;3:97-109.

Mohan R, Arnfield M, Tong S, Wu Q, and Siebers J. The impact of fluctuations in intensity patterns on the number of monitor units and the quality and accuracy of intensity modulated radiotherapy. *Med Phys* 2000;27:1226-37.

Palta JR, Kim S, Li JG, Liu C. Tolerance limits and action levels for planning and delivery of IMRT. In: Palta JR, Mackie TR (Ed.). *Intensity modulated radiation therapy: the state of the art*. Colorado Springs (CO): Medical Physics Publishing; 2003. p. 593-612.

Ramsey CR, Spencer KM, Alhakeem R, Oliver AL. Leaf position error during conformal dynamic arc and intensity modulated arc treatments. *Med Phys* 2001;28:67-72.

Sastre-Padro M, Welleweerd J, Malinen E, Eilertsen K, Olsen DR, van der Heide UA Consequences of leaf calibration errors on IMRT delivery. *Phys Med Biol* 2007;52(4):1147-56.

Saw CB, Ayyangar KM, Zhen W, Thompson RB, Enke CA. Commissioning and quality assurance for MLC based IMRT *Med Dosim* 2001;26(2):125-33.

Sharpe MB, Miller MB, Yan D, Wong JW. Monitor unit settings for intensity modulated beams delivered using a step and shoot. *Med Phys* 2000;27:2719-25.

Van Esch A, Huyskens DP, Bohsung J, Sorvari P, Tenhunen M, Paiusco M, Iori M, Engstrøm P, Nystrøm H. Acceptance tests and QA pro cedures for the clinical implementation of IMRT using inverse planning and the sliding window technique: experience from five radiotherapy departments. *Radiother Oncol* 2002;65(1):53-70.

Wang L, Jinshebg L, Paskalev K, Hoban P, Luo W, Chen L, Mcneeley S, Price R, Ma C. Commissioning and quality assurance of a commercial stereotactic treatment planning system for extracanial IMRT. *J Appl Clin Med Phys* 2005;7(1):21-34.

Zygmanski P, Kung JH. Method of identifying dynamic multileaf collimator irradiation that is highly sensitive to a systematic MLC calibration error. *Med Phys* 2001;28:2220-6.

3.3.2. Test dosimetrici

La verifica dei parametri di configurazione comporta il confronto tra la distribuzione di dose calcolata e quella misurata. In fase di *commissioning*, usualmente la verifica è effettuata su campi con modulazione di complessità crescente; successivamente, in fase di assicurazione di qualità sul paziente, sarà comunque utile, all'interno del protocollo adottato, continuare la messa a punto e la verifica del sistema di pianificazione tenendo conto che ciascun piano IMRT è comunque specifico del singolo paziente.

I test devono essere studiati secondo i seguenti obiettivi:
- valutazione dei parametri di configurazione, di cui al paragrafo precedente;
- valutazioni della *performance* del sistema di pianificazione al variare dei parametri di ottimizzazione e calcolo.

Relativamente all'ultimo punto si deve ricordare che, per effetto della modulazione, la relazione tra dose e UM non è immediata come per la 3DCRT. L'esecuzione di test con frequenza e gradiente di modulazione via via crescente permette di acquisire una maggior confidenza sulla relazione dose-UM (Mohan *et al*., 2000) e fornisce l'opportunità di apprendere i limiti di ottimizzazione del sistema.

Nella fase di *commissioning* il confronto tra dosi calcolate e misurate prevede l'utilizzo prevalentemente della dosimetria a film accompagnata da una dosimetria con Camere a Ionizzazione (CI) o meglio microcamera. La dosimetria a film in fantoccio permette la verifica in più punti con un'elevata risoluzione. Se il Centro ha maturato sufficiente esperienza è possibile impiegare anche la dosimetria portale.

Per quanto riguarda la verifica di un trattamento a campi multipli si rimanda alla metodologia descritta nel paragrafo relativo all'AQ pazienti.

L'aspetto critico è, comunque, quello di stabilire dei criteri di accettabilità, tanto in fase di *commissioning* del sistema che in fase di accettazione del piano di trattamento del singolo paziente. Nei documenti TG53 (Fraass *et al*., 1998) ed ESTRO Booklet No7 (Mijnheer *et al*., 2004) si raccomandano alcune combinazioni di differenza di dose (*Dose Difference*, DD) e *Distance to Agreement* (DTA) in relazione alle diverse regioni dosimetriche di un campo radiante (alta dose, penombra, dose al di fuori del campo). Bisogna tuttavia osservare che i criteri riportati, per quanto largamente impiegati nella valutazione dosimetrica di piani convenzionali, non sono particolarmente adatti all'impiego in IMRT, a causa della presenza di regioni a gradiente intermedio nelle quali non è possibile impiegare correttamente nessuno dei due. Per ovviare a questo problema, è stato introdotto, ed è ora implementato praticamente in tutti i sistemi per film-dosimetria, il concetto di "indice γ", un parametro che combina tra di loro "accordo in dose" e DTA (Depuydt *et al.,* 2002; Low *et al.,* 1998). Questo parametro ha il vantaggio di riassumere in un solo numero l'accordo tra dose calcolata e misurata.

Esistono indicazioni abbastanza discordanti sui valori da assumere per i due parametri "accordo in dose" e DTA da impiegare nel calcolo dell'indice γ. Si possono comunque ritenere validi i valori del 3÷5% per l'accordo in dose e 2÷3 mm per la "distance to agreement" (Nelms & Simon 2007; Both *et al.,* 2007). Analogamente, non esistono indicazioni univoche riguardanti criteri di accettabilità del piano di trattamento in termini di percentuale di punti soddisfacenti la condizione $\gamma \leq 1$ resta fondamentale la considerazione che i criteri di accettabilità vanno stabiliti e giustificati anche in relazione alla complessità ed agli obiettivi clinici della tecnica impiegata. Importante è la fase di documentazione in cui è necessario che tutti i parametri scelti siano

riportati chiaramente ed in maniera non ambigua (comunemente, nei software commerciali, non è specificato se la percentuale di errore accettata sulla differenza in dose sia relativa alla dose puntuale od ad una dose di normalizzazione). L'indice γ, proprio per il suo carattere di sintesi non può essere sempre considerato un parametro esaustivo nell'analisi dell'accuratezza dosimetrica. Un dato piano di trattamento può presentare una distribuzione di valori di γ eccellente sebbene i pochi punti in cui la condizione di accettabilità non sia pienamente rispettata, possano, per esempio, corrispondere ad un organo a rischio. L'accettazione di un piano di trattamento richiede, quindi, una valutazione complessiva che tenga conto di tutte le possibile forme di analisi, come confronti di mappe di isodosi, profili di dose, e simili, nonché dell'obiettivo clinico del trattamento.

Le procedure di AQ sul sistema di pianificazione del trattamento potrebbero prevedere la selezione di alcuni test clinici rappresentativi eseguiti in fase di commissioning. Su questi test campione va ricalcolato il piano, comprendendo la fase di ottimizzazione, e la verifica dosimetrica periodica; questo garantisce l'integrità dei dati inseriti ed è particolarmente importante in caso di passaggio a *release software* con differenze sostanziali. Per quanto attiene alla periodicità questa deve esser sempre stabilita per garantire l'integrità del sistema e la sicurezza del trattamento.

Bibliografia

Both S, Alecu IM, Stan AR, Alecu M, Ciura A, Hansen JM, Alecu RA. Study to establish reasonable action limits for patient-specific quality assurance in intensity-modulated radiation therapy. *J Appl Clin Med Phys* 2007;8(2):1-8.

Depuydt T, Van Esch A, Huyskens DP. A quantitative evaluation of IMRT dose distributions: Refinement and clinical assessment of the gamma evaluation. *Radiother Oncol* 2002;62:309-19.

Fraass B, Doppke 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.

Low DA, Mutic S, Dempsey JF, Gerber RL, Bosch WR, Perez CA, Purdy JA. Quantitative dosimetric verification of an IMRT planning and delivery system. *Radiother Oncol* 1998;49(3):305–316.

Mijnheer B, Olszewska A, Fiorino C, Hartmann G, Knoos T, Rosenwald JC Welleweerd H. Quality assurance of the treatment planning system practical examples for non IMRT photon beams. *ESTRO Booklet* No.7, 2004.

Mohan R, Arnfield M, Tong S, Wu Q, Siebers J. The impact of fluctuations in intensity patterns on the number of monitor units and the quality and accuracy of intensity modulated radiotherapy. *Med Phys* 2000;27:1226-37.

Nelms BE, Simon JA. A survey on planar IMRT QA analysis. *J Appl Clin Med Phys* 2007;8(3):2448.

3.4. Assicurazione di qualità dei pazienti

3.4.1. Metodi per l'AQ del paziente

L'implementazione clinica dell'IMRT richiede l'applicazione di precisi protocolli di Assicurazione di Qualità pre-trattamento sul singolo paziente. L'obiettivo è quello di verificare l'intero processo e l'accuratezza della dose erogata. La giustificazione di una tale procedura di AQ è legata alle criticità tipiche della tecnica (alti gradienti spaziali interni al campo, prossimità

agli organi critici), al fatto che la relazione tra UM e modulazione non è certamente intuitiva, ed alla considerazione che ciascun trattamento IMRT è "specifico per il singolo paziente".

L'approccio standard è descritto nella figura seguente (Figura 2) e prevede l'acquisizione con CT delle immagini di un fantoccio, generalmente acqua equivalente, sul quale è calcolata la dose del trattamento pianificato.

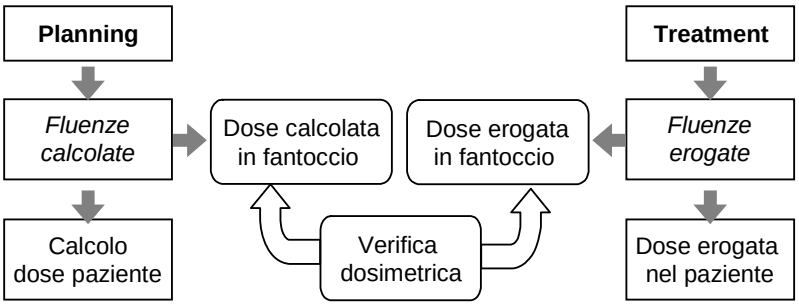

Figura 2. Diagramma di verifica della dose calcolata ed erogata in fantoccio

Il piano, trasferito all'acceleratore, è erogato nello stesso fantoccio ed infine si esegue il confronto dosimetrico tra calcolato e misurato in fantoccio. Non è richiesto un particolare fantoccio dosimetrico, fantocci cilindrici sono, comunque, da preferirsi per tecniche rotazionali, mentre una panoramica sui vari dosimetri in IMRT è descritta al paragrafo 3.5. Esistono essenzialmente 2 modalità di confronto dosimetrico: effettuare dosimetria sull'intero piano di trattamento nella sua configurazione oppure fare una verifica *field by field*, in cui per ogni campo è effettuata la dosimetria e verifiche, singolarmente. Ognuna delle strategie presenta vantaggi e svantaggi. Per maggiori dettagli sulle procedure di dosimetria si rimanda al report AIFM (AIFM, 2006).

Bibliografia

AIFM - Gruppo di lavoro sulla radioterapia ad intesità modulata. *Intensity modulated radiation therapy (IMRT) dosimetric and computational aspects*. Associazione Italiana di Fisica Medica; 2006. (Report AIFM n.3). Disponibile all'indirizzo: http://www.fisicamedica.org/aifm/05_report/2006_n3_ReportAIFM.pdf; ultima consultazione 7/5/08.

3.4.2. Criteri di accettabilità

Relativamente ai criteri di accettabilità del trattamento vale quanto detto a proposito del *commissioning* sottolineando che i criteri indicati hanno validità generale ed è possibile che, di fronte a motivate ragioni cliniche, si possano accettare scostamenti superiori a quelli previsti.

Può essere utile introdurre criteri di valutazione basati sulla statistica dei valori di γ (*gamma histogram*) derivati dalla analisi dei dati di AQ paziente riferiti a popolazioni omogenee di pazienti trattati con criteri simili di ottimizzazione (Nelms & Simon, 2007; Both *et al*., 2007). Un tipico esempio è la frazione di punti di misura con un valore $\gamma < 1$. Tali criteri non possono prescindere dalla esperienza specifica del centro che include la modalità di erogazione, gli

strumenti di misura, il tipo di distretto anatomico, il grado di "stress" delle fluenze erogate etc. Tuttavia è bene sottolineare che l'accettabilità dell'accordo dosimetrico in una procedura di AQ paziente implica una discussione, che coinvolge il radioterapista, sul significato delle deviazioni misurate in termini di indice γ nonchè della posizione spaziale di eventuali "piccole" aree/volumi con valori di $\gamma > 1$. Le analisi statistiche degli istogrammi gamma permettono di comparare il grado di accordo tra fluenze misurate e calcolate in centri diversi o, fatto ancora più utile, di comparare il proprio "grado di accordo" rispetto a centri utilizzanti, ad esempio, lo stesso sistema di erogazione e/o *planning*.

Bibliografia

Both S, Alecu IM, Stan AR, Alecu M, Ciura A, Hansen JM, Alecu RA study to establish reasonable action limits for patient-specific quality assurance in intensity-modulated radiation therapy. *J Appl Clin Med Phys* 2007;8(2):1-8.

De Martin E, Fiorino C, Broggi S, Longobardi B, Pierelli A, Perna L, Cattaneo GM. Calandrino R. Agreement criteria between expected and measured field fluences in IMRT of head and neck cancer: the importance and use of the gamma histograms statistical analysis. *Radiother Oncol* 2007;85(3):399-406.

Nelms BE, Simon JA A survey on planar IMRT QA analysis. *J Appl Clin Med Phys* 2007;8(3):2448.

3.4.3. Evoluzione di un protocollo di AQ del paziente

Se la garanzia della qualità consiglia la verifica pre-trattamento di ogni piano di cura, è comunque ipotizzabile che in ogni Centro, dopo un ragionevole periodo di apprendimento e dopo aver sufficientemente monitorato l'accuratezza e la stabilità del sistema, possano essere introdotte procedure più rapide.

In tal senso la film-dosimetria sistematica può essere gradualmente sostituita da una o più delle seguenti opzioni o da una combinazione delle seguenti:

a) utilizzare un sistema dosimetrico più rapido (es. matrici di camere/diodi o EPID);
b) ridurre il numero di controlli paziente-specifici, ad esempio eseguendo AQ-paziente a campione, selezionando la numerosità del campione in funzione della complessità della modulazione;
c) introdurre metodi alternativi alla misura diretta dell'accordo dosimetrico, quali sistemi di calcolo indipendente delle UM (Georg *et al*., 2007), moduli di calcolo Monte-Carlo (Sanchez-Doblado *et al*., 2007), verifiche dei files di delivery delle posizioni del MLC durante l'erogazione (Stell *et al*., 2004).

È doveroso puntualizzare che, in tal caso, una procedura di AQ dell'intero processo IMRT si dovrà integrare con un robusto programma di verifica delle *performance* dell'acceleratore/MLC in modalità IMRT. Possono essere programmate misure di costanza, come l'erogazione di un campo test giornaliero e/o, dove possibile, le verifiche dei files di delivery delle posizioni del MLC durante l'erogazione.

Non è possibile fornire indicazioni sui tempi e i modi con i quali passare da una procedura di AQ-paziente sistematico a procedure alternative poiché questo dipende dal grado di affidabilità del sistema e dal livello di confidenza acquisito nei diversi Centri. L'esperienza comune, di Centri a maggior esperienza, riporta l'applicazione di AQ sistematico per un numero di pazienti, indicativamente 100, tale da acquisire una approfondita conoscenza dei limiti e delle possibilità dei propri sistemi di erogazione.

È importante anche sottolineare che può essere indicato mantenere un AQ paziente sistematico per certe tipologie di trattamento particolarmente complesse o nel caso di fluenze inusuali rispetto all'esperienza precedentemente consolidata.

Bibliografia

Georg D, Stock M, Kroupa B, Olofsson J, Nyholm T, Ahnesjö A, Karlsson M. Patient-specific IMRT verification using independent fluence-based dose calculation software: experimental benchmarking and initial clinical experience. *Phys Med Biol* 2007;52(16):4981-92.

Sánchez-Doblado F, Hartmann GH, Pena J, Capote R, Paiusco M, Rhein B, Leal A, Lagares JI. Uncertainty estimation in intensity-modulated radiotherapy absolute dosimetry verification. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68(1):301-10.

Stell AM, Li JG, Zeidan OA, Dempsey JF An extensive log-file analysis of step-and-shoot intensity modulated radiation therapy segment delivery errors. *Med Phys* 2004;31(6):1593-602.

3.5. Dosimetri per IMRT

3.5.1. Misura puntuale della dose

La CI rappresenta da sempre il dosimetro di riferimento per la determinazione della dose assoluta. Tale dosimetro è particolarmente vantaggioso per la buona isotropia della risposta, la linearità anche a basse dosi e per l'accuratezza dosimetrica. Nella dosimetria IMRT sono da preferirsi camere a volume sensibile piccolo (<0,1 cm^3) per evitare effetti di media sul volume sensibile (Laub & Wong, 2003; Low *et al*., 2003). Diverse microcamere, studiate specificatamente per la radiochirurgia, sono oggi disponibili e applicabili anche in IMRT (Leybovich *et al*., 2003; Francescon *et al*., 1998). È importante osservare che le condizioni di misura in IMRT, per la modulazione del fascio e la presenza di piccoli segmenti di campo, si discostano significativamente dalle condizioni di calibrazione della camera. L'incertezza associata alla misura risulta generalmente maggiore del 2% riportato in condizioni standard (IAEA TSR 398) (International Atomic Energy Agency; 2000). L'incertezza associata alla misura di dose in punti del PTV e dell'OAR, stimata con metodo Montecarlo è pari al 3%, quando si esegua l'intero trattamento (Sanchez-Doblado *et al*., 2005a, Sanchez-Doblado *et al*., 2005b). Al diminuire del volume sensibile diviene sempre più critica la posizione del punto di misura che, quando possibile, andrebbe scelto in una regione a dose omogenea. Nell'utilizzo delle microcamere deve essere verificata l'eventuale presenza di dipendenza della risposta dall'effetto polarità e dal *leakage*. Per alcuni modelli si è osservato un effetto di polarità quando si misurano campi piccoli, di cui è possibile tenere conto ripetendo la misura ad entrambe le polarità e introducendo un fattore correttivo.

Misure puntuali di dose in fantoccio possono essere ottenute anche grazie all'utilizzo del diodo al silicio o del diamante naturale (Bucciolini *et al*., 2003; Fidanzio *et al*., 2000). Il diodo presenta un'elevata risoluzione spaziale ed un'alta sensibilità. Per l'elevato numero atomico del silicio, il diodo ha una risposta maggiore per fotoni di bassa energia, e a causa dell'elevata densità del Si, tende a sovrastimare gli *output factor* dei campi piccoli (Bucciolini *et al*., 2003). Tuttavia la sovrastima si riduce con l'utilizzo di mini diodi.

Il diamante ha un'elevata risoluzione spaziale, una risposta indipendente dall'energia ed, in particolare, può essere considerato tessuto-equivalente; se disponibile è una valida alternativa

alla camera a ionizzazione. Fattore negativo, specifico del singolo diamante, è la possibile dipendenza dal *rateo di dose* (Fidanzio *et al*., 2000).

Il MOSFET, caratterizzato da un'elevata risoluzione, può essere utilizzato per la dosimetria IMRT. Il suo limite principale è dovuto alla mancanza di linearità per dosi inferiori a 30 cGy; se ne può quindi limitare l'uso alle dosi elevate (Marcié *et al*., 2005).

Il limite maggiore che rende tali dosimetri, ed in particolare la CI, strumenti accurati ma poco efficienti, è la necessità di erogare il singolo campo o, addirittura, l'intero piano di trattamento per acquisire un singolo punto di misura. Per risolvere questo limite sono ora in commercio fantocci studiati per alloggiare diversi dosimetri contemporaneamente, permettendo così l'acquisizione di una mappa di punti di dose.

Bibliografia

Andreo P, Burns DT, Hohlfeld K, Physikalisch-Technische Bundesanstalt (PTB), Braunschweig, Germany, Saiful Huq M, Kanai T, Laitano F, Smyth V, Vynckier S. *Absorbed dose determination in external beam radiotherapy: an international code of practice for dosimetry based on standards of absorbed dose to water*. Vienna: International Atomic Energy Agency; 2000. (IAEA TRS-398). Disponibile all'indirizzo: http://www-naweb.iaea.org/nahu/dmrp/pdf_files/CoPV11b.pdf; ultima consultazione 7/5/08.

Bucciolini M, Banci Buonamici F, Mazzocchi S, De Angelis C, Onori C, Cirrone GAP. Diamond detector versus silicon diode and ion chamber in photon beams at different energy and field size. *Med Phys* 30(8):2149-2154;2003.

Fidanzio A, Azario L, Miceli R, Russo A, Piermattei A. PTW-diamond detector: dose rate and particle type dependence. *Med Phys* 2000;27(11):2589-93.

Francescon P, Cora S, Cavedon C, Scalch P, Reccanello S, Colombo F. Use of a new type of radiochromic film, a new parallelplate micro-chamber, MOSFETs, and TLD 800 microcubes in the dosimetry of small beams. *Med Phys* 1998;25:503-511.

Laub UW, Wong T. The volume effect of detectors in the dosimetry of small fields used in IMRT. *Med Phys* 2003;30(3):341-7.

Leybovich LB, Sethi A, and Dogan N, Comparison of ionization chambers of various volumes for IMRT absolute dose verifcation, *Med Phys* 2003;30(7):119-23.

Low DA, Parikh P, Dempsey JF, Wahab S, Huq S. Ionization chamber volume averaging effects in dynamic intensity modulated radiation therapy beams. *Med Phys* 2003;30(7):1706-11.

Marcié S, Charpiot E, Bensadoun R, Ciais G, Hérault J, Costa A, Gérard J In vivo measurements with MOSFET detectors in oropharinx and nasopharinx intensità-modulated radiation therapy. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2005;61:1603-6.

Sanchez-Doblado F, Capote R, Rosello JV, Leal A, Lagares JL, Arrans R, Hartman GH. Micro ionization chamber dosimetry in IMRT verification: clinical implications of dosimetric errors in the PTV. *Radiot Oncol* 2005a;75(3):342-8.

Sanchez-Doblado F, Capote R, Rosello JV, Leal A, Lagares JL, Arrans R, Hartman GH Microionization chamber for reference dosimetry in IMRT verification: clinical implications on OAR dosimetric errors. *Phys Med Biol* 2005b;50(5):959-70.

3.5.2. Misura di dose 2D

3.5.2.1. Film radiografici

I film radiografici giocano un ruolo primario nella dosimetria IMRT principalmente per la possibilità di ottenere una dosimetria 2D ad elevata risoluzione spaziale (Martens *et al*., 2002; Bucciolini *et al*., 2004). Le procedure di film-dosimetria sono molto complesse e dipendono da numerosi parametri, non ultimo la scelta dello scanner utilizzato (Bos *et al*., 2002; Messerman *et al*., 1998). I film possono essere utilizzati per la dosimetria relativa così come per la dosimetria assoluta. In questo caso si deve procedere ad un'accurata calibrazione, per la quale sono stati proposti anche metodi rapidi (Childress *et al*., 2002). I film di impiego più comune sono i XV2 ed EDR2 (Dogan *et al*., 2002). Per la verifica dell'intero trattamento sono da preferirsi gli EDR2 dato che, caratterizzati da una minore sensibilità, possono essere irraggiati a dosi di 2Gy senza saturazione. I film sono un dosimetro accurato, quando posizionati perpendicolarmente al fascio incidente mentre, se diversamente orientati, mostrano una dipendenza della risposta dalla profondità di misura (AIFM, 2006). In generale, impiegando film radiografici come dosimetri in IMRT bisogna sempre tener presente l'effetto che il cambiamento dello spettro della radiazione incidente ha sulla risposta del film stesso. Inoltre, anche il processo di sviluppo e fissaggio rappresenta un momento particolarmente critico.

Bibliografia

AIFM - Gruppo di lavoro sulla radioterapia ad intesità modulata. *Intensity modulated radiation therapy (IMRT) dosimetric and computational aspects*. Associazione Italiana di Fisica Medica; 2006. (Report AIFM n.3). Disponibile all'indirizzo: http://www.fisicamedica.org/aifm/05_report/2006_n3_ReportAIFM.pdf; ultima consultazione 7/5/08.

Bos LJ, Danciu C, Chen CW, Brugmans MJP, van der Horst A, Minken A, Mijnheer BJ. Interinstitutional variations of sensitometric curves of radiographic dosimetric films. *Med Phys* 2002;29(8):1772-80.

Bucciolini M, Banci Buonamici F, Casati M. Verification of IMRT fields by film dosimetry. *Med Phys* 2004;31(1):161-8.

Childress NL, Dong L, Rosen II. Rapid radiographic film calibration for IMRT verification using automated fields. *Med Phys* 2002;29(10):2384-90.

Dogan N, Leybovich LB, Sethi A. Comparative evaluation of Kodak EDR2 and XV2 films for verification of intensity modulated radiation therapy. *Phys Med Biol* 2002;47(22):4121-30.

Martens C, Claeys I, De Wagter C, De Neve W. The value of radiographic film for the characterization of intensity-modulated beams. *Phys Med Biol* 2002;47:2221-3.

Messerman B, De Wagter C. Characteristics of a commercially available film digitizer and their significance for film dosimetry. *Phys Med Biol* 1998;43:1803-12.

3.5.2.2. Film gafcromici

I film gafcromici (*External Beam Therapy* – EBT per la radioterapia), presentano numerosi vantaggi rispetto alle tradizionali pellicole radiografiche ed ovviamente anche qualche svantaggio (Meigooni *et al*., 1998; Butson *et al*., 2006). Tra i vantaggi ricordiamo: una risposta praticamente indipendente dall'energia (da 20 kV a 20 MV), la non necessità di processi di sviluppo, l'alta risoluzione spaziale, la possibilità di essere manipolati in presenza di luce e la possibilità di tagli conformati al fantoccio. Il principale svantaggio è che la risposta, oltre a non essere immediata (tempo minimo di lettura dopo 4 ore dall'esposizione, consigliato 6 ore), è dipendente dalla luce del digitalizzatore (Devic *et al*., 2005; Fiandra *et al*., 2006; Paelinck *et al*.,

2007; Wilcox *et al*., 2007) (in particolare, la lettura non è uniforme verso la periferia dello scanner).

In una condizione complessa in cui il campo radiante differisce fortemente da quello definito in condizioni di riferimento standard l'indipendenza dall'energia fa dei film gafcromici uno strumento ottimale per i controlli di qualità dell'intero piano di trattamento (Menegotti *et al*., 2008). Per l'impiego in IMRT è necessaria una corretta calibrazione in dose assoluta.

Bibliografia

Butson MJ, Cheng T, Yu PKN. Weak energy dependance of EBT gafcgromic film dose response in the 50 kVp-10 MVp X-ray range. *App Rad And Isot* 2006;64:60-2.

Devic S, Seuntjens J, Sham E, Podgorsak EB, Schmidtlein CR, Kirov AS, Soares CG. Precise radiochromic film dosimetry using a flat-bed document scanner. *Med Phys* 2005;32(7):2245-53.

Fiandra C, Ricardi U, Ragona R, *et al*. Clinical use of EBT model gafchromic film in radiotherapy. *Med Phys* 2006;33(11):4314-9.

Meigooni S, Nath R, Rodgers JE, Soares CG. Radiochromic film dosimetry: Recommendations of AAPM Radiation Therapy Committee Task Group 55. American Association of Physicists in Medicine. *Med Phys* 1998; 25:2093-115.

Menegotti L, Delana A, Martignano A. Radiochromic film dosimetry with flatbed scanners: a fast and accurate method for dose calibration and uniformity correction with single film exposure. *Medical Physics* 2008;35(7): in press.

Paelinck L, De Neve W, DeWagter C. Precautions and strategies in using a commercial flatbed scanner for radiochromic film dosimetry. *Phys Med Biol* 2007;52:231-42.

Wilcox E, Daskalov G, Nedialkova L. Comparison of the Epson Expression 1680 flatbed and the Vidar VXR-16 dosimetry pro film scanners for use in IMRT dosimetry using gafchromic and radiographic film. *Med Phys* 2007;37(1):41-8.

3.5.2.3. Matrici di rivelatori

La complessità dell'approccio film-dosimetrico sta rendendo molto popolari le matrici di rivelatori. Si tratta di *array* di diodi o camere di ionizzazione, disposti in geometria regolare od irregolare, impiegati per la dosimetria 2D dei campi di radiazione sia tradizionali che a modulazione di intensità. I vantaggi dell'impiego di questi rivelatori sono la possibilità di lettura in tempo reale, la linearità con la dose, l'indipendenza dal rateo di dose e dallo spettro energetico del campo di radiazione. Per questi motivi le procedure di assicurazione di qualità con matrici sono sostanzialmente più semplici e veloci di quelle basate sulla film-dosimetria.

Le matrici di rivelatori presentano tuttavia alcuni svantaggi. In genere, possono misurare esclusivamente un fascio perpendicolare alla loro superficie non permettendo di valutare distribuzioni di dosi composite su piani assiali. Possono essere impiegati in tecniche rotazionali solo quando montati in modo solidale al *gantry* dell'acceleratore o quando inseriti in appositi fantocci (Van Esch *et al*., 2007).

Il limite maggiore è rappresentato dalla loro risoluzione spaziale limitata dalla spaziatura dei rivelatori e dalla dimensione fisica degli stessi. Per questo le matrici di rivelatori non costituiscono un valido dispositivo nella fase di commissioning ma, per l'efficienza, se ne consiglia l'uso nel programma di AQ pazienti. Inoltre, anche in un proramma di QA l'accuratezza del campionamento della misura, legato alla distanza tra i rivelatori, deve essere attentamente valutato (Poppe *et al*., 2007; Banci Buonamici *et al*., 2007).

Bibliografia

Banci Buonamici F, Compagnucci A, Marrazzo L, Russo S, Bucciolini M. An intercomparison between film dosimetry and diode matrix for IMRT quality assurance. *Med Phys* 2007;34(4):1372-9.

Poppe B, Djouguela A, Blechschmidt A, Willborn K, Rühmann A, Harder D. Spatial resolution of 2D ionization chamber arrays for IMRT dose verification: single-detector size and sampling step width. *Phys Med Biol* 2007;52(10):2921-35.

Van Esch A, Clermont C, Devillers M, Iori M, Huyskens DP. On-line quality assurance of rotational radiotherapy treatment delivery by means of a 2D ion chamber array and the Octavius phantom. *Med Phys* 2007;34(10):3825-37.

3.5.2.4. EPID

Sebbene l'EPID sia ancora principalmente utilizzato per la verifica del posizionamento del paziente, sono riportate in letteratura diverse applicazioni come strumento di dosimetria portale. Per la sua elevata risoluzione e la velocità di acquisizione è lo strumento ideale per l'esecuzione di controlli routinari di qualità del MLC (accuratezza della posizione, riproducibilità, costanza della velocità). Infatti, data la rapidità con cui un campo può essere acquisito, possono essere rapidamente confrontate le fluenze pianificate con quelle erogate. A causa della sua complessa struttura non può essere utilizzato per una misura in dose tramite semplice intercalibrazione con camera a ionizzazione. Il processo di deposizione dell'energia è diverso da quello che si ha in un fantoccio omogeneo; inoltre, la presenza di materiale ad alto Z determina una sovrarisposta alle basse energie.

È quindi necessario caratterizzare il rivelatore in termini di riproducibilità del segnale e di dipendenza dal rateo di dose, dalla dose per impulso e dalla temperatura. La dosimetria può essere eseguita in modalità *forward* oppure *backward*. La prima misura la "dose" sul piano EPID che verrà confrontata con quanto calcolato dal TPS nello stesso piano (Van Esch *et al*., 2004; Nicolini *et al*., 2006); la seconda determina, a partire dall'immagine portale, la dose in un piano interno al paziente. Diversi lavori in cui il *flat pannel* a silicio amorfo, a-SI, è utilizzato come dosimetro, in modalità *forward*, hanno evidenziato l'elevata accuratezza ed efficienza dello strumento (McDermott *et al*., 2006).

Bibliografia

McDermott LN, Wendling M, van Asselen B, Stroom J, Sonke JJ, van Herk M, Mijnheer BJ. Clinical experience with EPID dosimetry for prostate IMRT pre-treatment dose verification. *Med Phys* 2006;33(10):3921-30.

Nicolini G, Fogliata A, Vanetti E, Clivio A, Cozzi L. GLAaS: an absolute dose calibration algorithm for an amorphous silicon portal imager. Applications to IMRT verifications. *Med Phys* 2006;33(8):2839-51.

Van Esch A, Depuydt T, Huyskens DP. The use of an aSi-based EPID for routine absolute dosimetric pre-treatment verification of dynamic IMRT fields. *Radiother Oncol* 2004;71(2):223-34.

3.6. Movimenti *intrafraction*

Il movimento intra-frazione è significativo per i trattamenti radianti di neoplasie toraciche, epatiche, pancreatiche, mammarie, e, in minor misura, prostatiche. Errori sistematici causati dal movimento d'organo indotto dalla respirazione possono essere introdotti in fase di esecuzione CT, se questa viene eseguita senza alcun controllo dei movimenti respiratori o con un tempo di

acquisizione breve (1 s). Il movimento del tumore dovuto alla respirazione potrebbe introdurre artefatti, nella distribuzione di dose teorica o calcolata (*dose blurring*), che può essere tuttavia ridotto usando un margine più ampio. Tale effetto dipende dall'ampiezza e dalle caratteristiche del movimento del tumore e non dalla tecnica IMRT utilizzata (Bortfeld *et al*., 2002).

Se si utilizza una tecnica IMRT dinamica, all'effetto *dose blurring* si aggiunge l'effetto *interplay* dovuto alla possibile asincronia tra il movimento del tumore legato alla respirazione e quello delle lamelle del multileaf. Tale effetto può creare *cold spot* e *hot spot* all'interno del campo di trattamento, risultando in variazioni significative rispetto alla dose pianificata (Yu *et al*., 1998). Simulazioni su fantocci che riproducono il movimento respiratorio hanno mostrato che l'effetto *interplay* è ridotto se si utilizzano campi multipli e un frazionamento convenzionale. Tuttavia, nei trattamenti ipofrazionati l'effetto non può essere trascurato. La massima variazione di dose misurata è stata del 30% per un campo e del 18% per cinque campi, per un trattamento IMRT eseguito in un'unica frazione. Tale variazione si riduce all'1-2% dopo 30 frazioni grazie all'effetto di sovrapposizione della dose (Jiang *et al*., 2003; Chui *et al*., 2003). I risultati di alcuni autori hanno evidenziato che l'effetto *interplay* dipende dalla velocità relativa del movimento del tumore e delle lamelle del MLC e risulta massimo quando le due velocità assumono valori simili. Pertanto, al fine di ridurre tale effetto, le lamelle devono muoversi a una velocità inferiore rispetto a quella del tumore che, in prossimità del diaframma, è di circa 1 cm/s. L'effetto interplay dipende anche dall'ampiezza del gap delle lamelle in relazione all'ampiezza del movimento del tumore (Yu *et al*., 1998).

Per un utilizzo completo delle potenzialità dell'IMRT nei casi con importante movimento d'organo, è necessario l'impiego di tecniche di controllo del respiro, quali *gating* respiratorio, *breath-hold* o *tumor tracking*.

La tecnica di *gating* respiratorio prevede che il paziente respiri liberamente e che l'irradiazione sia sincronizzata con una prestabilita fase respiratoria (Kubo & Hill, 1996; Hugo *et al*., 2002). La tecnica *breath-hold* prevede che il paziente esegua manovre di respirazione forzata o in inspirazione o in espirazione e che l'erogazione della radiazione avvenga solo in concomitanza con tale manovra (Wong *et al*., 1999; Remouchamps *et al*., 2003).

La tecnica del *tumour tracking* consiste nel sincronizzare l'apertura del fascio di radiazione ottenuta mediante un multileaf dinamico con il movimento del tumore indotto dalla respirazione (Neicu *et al*., 2003; Shirato *et al*., 2000).

Nonostante si utilizzino tecniche di controllo del respiro, un movimento residuo del tumore rimane e, pertanto, è necessario studiare l'effetto di tale movimento residuo sulla dose al volume bersaglio. Ad esempio, nel caso del *gating* respiratorio, il fascio viene acceso sempre nella stessa fase respiratoria del paziente e quindi l'effetto *interplay* tra il movimento delle lamelle del MLC e il movimento residuo del tumore potrebbe causare un errore sistematico nell'erogazione della dose e tale errore non diminuisce all'aumentare del numero di frazioni. Potenzialmente l'effetto *interplay*, se non accuratamente valutato, potrebbe avere un impatto maggiore sui trattamenti frazionati con *gating* respiratorio piuttosto che su trattamenti effettuati a respiro corrente (Jiang *et al*., 2003).

Bibliografia

Bortfeld T, Jokivarsi K, Goitein M, *et al*. Effects of intra-fraction motion on IMRT dose delivery: statistical analysis and simulation. *Phys Med Biol* 2002;47:2203-20.

Chui CS, Yorke E, Hong L. The effects of intra-fraction organ motion on the delivery of intensity-modulated field with a multileaf collimator. *Med Phys* 2003;30:1736-46.

Hugo GD, Agazaryan N, Solberg TD. An evaluation of gating window size, delivery method, and composite field dosimetry of respiratory-gated IMRT. *Med Phys* 2002;29:2517-25.

Kubo HD, Hill BC. Respiration gated radiotherapy treatment: a technical study. *Phys Med Biol* 1996;41:83-91.

Jiang SB, Pope C, Al Jarrah KM, *et al.* An experimental investigation on intra-fractional organ motion effects in lung IMRT treatments. *Phys Med Biol* 2003;48:1773-84.

Neicu T, Shirato H, Seppenwoolde Y, *et al.* Synchronized moving aperture radiation therapy (SMART): average tumour trajectory for lung patients. *Phys Med Biol* 2003;48:587-98.

Remouchamps V, Vicini F, Sharpe M, *et al.* Significant reductions in heart and lung doses using deep inspiration breath-hold with active breathing control and intensity modulated radiation therapy for patients treated with locoregional breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:392-406.

Shirato H, Shimizu S,Kunieda T, *et al*. Physical aspects of a realtime tumor-tracking system for gated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:1187-95.

Wong JW, Sharpe MB, Jaffray DA, *et al. The use of active breathing control (ABC) to reduce margin for breathing motion. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:911-9.

Yu CX, Jaffray DA,Wong JW. The effects of intra-fraction organ motion on the delivery of dynamic intensity modulation.*Phys Med Biol* 1998;43:91-104.

4. PROCESSO IMRT

Nel presente capitolo sono presi in considerazione gli elementi per stabilire i criteri circa le metodiche di immobilizzazione del paziente e del suo riposizionamento nel corso delle procedure di centraggio e delle diverse frazioni del trattamento, l'imaging necessario per l'ottimale definizione dei VOI ed il loro contornamento, per arrivare all'approvazione di un piano di IMRT.

4.1. Posizionamento e immobilizzazione del paziente

La IMRT ha delle peculiarità che rendono critica l'importanza di una buona riproducibilità del trattamento e questo può influire sulla scelta del posizionamento e del sistema di immobilizzazione; infatti:

- in considerazione dell'elevata conformazione e dei ripidi gradienti di dose, variazioni anche minime di posizionamento possono comportare omissioni geografiche significative, e/o irradiazione superiore a quella prevista degli organi a rischio;
- i tempi di trattamento sono in genere più lunghi delle tecniche non IMRT, in parte anche per la necessità di acquisire frequenti immagini portali.

I sistemi utilizzati sono per la maggior parte personalizzati, anche se non mancano segnalazioni che per certi distretti anatomici essi non siano indispensabili. La scelta tra sistemi personalizzati, semi-personalizzati o standard può essere motivata sulla base dei dati della letteratura, ma si raccomanda che l'effettiva efficacia del sistema utilizzato sia valutata quantitativamente nella propria realtà lavorativa mediante l'analisi degli errori, utilizzando tecniche di imaging portale, analogiche o digitali.

Per i trattamenti con tecniche ad intensità modulata ogni Centro dovrebbe standardizzare le sue procedure, eventualmente distinguendo per patologia o sede irradiata, per contrastare gli errori nelle varie fasi di attuazione: definizione della posizione, scelta e confezionamento del sistema di immobilizzazione, verifica, uso dei dati anatomici durante l'acquisizione e in corso di terapia.

Per raggiungere la massima precisione possibile nelle fasi di pianificazione ed esecuzione del trattamento, il posizionamento deve inoltre tener conto di diversi fattori quali:

- esigenza di acquisire i dati anatomici necessari per la definizione dei volumi con le stesse modalità che saranno utilizzate per le sedute di trattamento;
- un accurato posizionamento e la sua riproducibilità sono molto importanti per il risparmio degli organi critici, quando la distanza fra questi e il GTV/CTV è minima, come generalmente si ha nei casi che vengono indirizzati ad un trattamento IMRT;
- comodità del paziente, in considerazione della possibile lunga durata delle sedute di terapia.

Quando si renda necessario attuare su un singolo paziente un posizionamento non-standard rispetto alle procedure scritte, è opportuno motivarlo. Le peculiarità della IMRT per quanto concerne le metodiche di posizionamento ed immobilizzazione variano in relazione ai diversi distretti anatomici e alle scelte di trattamento. Per esempio, nel distretto cervico-cefalico, qualora si opti per un trattamento con IMRT dell'intero volume (T più N, collo basso compreso), è opportuno impiegare una maschera lunga o altro dispositivo in grado di immobilizzare bene le spalle. Infatti, se per irradiazioni del volume inferiore con tecnica a

campo diretto o con campi AP-PA le imprecisioni della posizione delle spalle possono essere ininfluenti, nel caso di fasci incidenti obliqui e ad intensità non uniforme l'impatto sulla distribuzione di dose potrebbe essere, al contrario, rilevante. In questo distretto andrebbe anche considerata l'opportunità di utilizzare sistemi a sbalzo che, eliminando il problema dell'intercettazione con parti attenuanti del lettino di terapia, concedano al pianificatore maggiore libertà nella scelta dell'orientamento dei fasci.

4.2. *Imaging*

L'identificazione del volume bersaglio (GTV, CTV) e degli OAR rappresenta un punto cruciale dell'IMRT, non solo per le caratteristiche della distribuzione di dose ma anche per le modalità di ottimizzazione del sistema di *inverse planning*, che lavora rigidamente sui contorni delineati. È indispensabile avere accesso o disponibilità di una CT ed effettuare l'esame con mezzo di contrasto (mdc) in tutti i casi in cui si ritenga necessario. Per migliorare l'accuratezza nella definizione dei volumi di interesse è auspicabile l'accesso ad altre unità di *imaging,* quali RM (Risonanza Magnetica), SPECT (*Single Photon Emission Computed Tomography*), PET (*Positron Emission Tomography*), CT/PET, ed essere dotati di strumenti adeguati per la registrazione delle immagini e di algoritmi per la segmentazione delle stesse. D'altra parte, in considerazione della complessità delle procedure e dei costi elevati, l'impiego di tecniche di *imaging* multimodale dovrebbe essere quantomeno giustificato da un beneficio teorico atteso ed oggetto di valutazione clinica, per arrivare a determinarne il possibile impatto sull'esito del trattamento.

Per ogni patologia e per ogni modalità di *imaging* utilizzata, si raccomanda la stesura di un protocollo tecnico di acquisizione delle immagini che includa la chiara definizione dei volumi da acquisire, le modalità tecniche di acquisizione, il passo, l'eventuale utilizzo di mezzi di contrasto. In ogni caso è raccomandato che il volume acquisito contenga l'intero distretto corporeo interessato e la totalità degli OAR coinvolti e che la distanza tra le sezioni assiali sia tale da consentire una buona leggibilità delle immagini DRR (*Digital Reconstructed Radiograph*), utilizzate come immagine di riferimento nella verifica del posizionamento. È consigliato un intervallo tra le scansioni $\leq$ 5 mm per il distretto corporeo che include il volume bersaglio e $\leq$7 mm per le sezioni corporee adiacenti. Alcuni distretti corporei come il distretto cervico cefalico richiedono comunque passi di grandezza minore, $\leq$ 3 mm per GTV e CTV e $\leq$ 5 mm per le strutture adiacenti. Nel caso di assunzione di immagini di bersagli in movimento, come ad esempio nelle neoplasie del torace, se il Centro non è dotato di sistemi per la gestione del movimento respiratorio, è necessario adottare una metodica di acquisizione dell'immagine che consenta una valutazione della mobilità del bersaglio (es. scansione a bassa velocità e/o scansioni in fase di massima espirazione e inspirazione) Nel caso di trattamenti post-operatori è fondamentale poter disporre anche dell'imaging pre-operatorio.

4.3. Contornamento dei volumi di interesse

L'identificazione non equivoca e il preciso contornamento dei volumi bersaglio e degli OAR, sono il presupposto non solo per la corretta realizzazione tecnica dell'IMRT, ma anche per l'efficace applicazione clinica della metodica.

La fase di contornamento costituisce un momento critico dell'intero processo radioterapico ed è parte cruciale del processo decisionale del medico specialista. In accordo con i Report

ICRU n. 50, n. 62 e n.71 il contornamento di GTV, CTV ed OAR prescinde dalla scelta della tecnica di trattamento, costituendo il vincolo principale della procedura di *treatment planning*. Relativamente alla procedura di contornamento, si raccomanda un programma di assicurazione di qualità che contempli la stesura di un protocollo scritto che garantisca uniformità di comportamento fra i vari medici specialisti.

Il protocollo deve essere basato sulla definizione dei volumi come riportato nel Report ICRU n. 62 e prevedere che:

1. per ogni distretto corporeo siano definiti gli OAR da contornare. Dati gli elevati gradienti di dose che possono essere presenti proprio in corrispondenza degli organi a rischio da risparmiare, è importante che anche per gli OAR si tenga conto dei possibili errori di set-up delineando almeno per gli organi seriali il *Planning organ at Risk Volume* (PRV). In particolare è opportuno che questa disposizione sia osservata per il midollo spinale;
2. il contornamento di tutte le aree di interesse sia realizzato su tutte le scansioni ove esse sono riconoscibili, tenendo conto che gli organi in parellalo richiedono, per la valutazione corretta degli istogrammi dose volume, che siano delineati nella loro interezza;
3. per ogni volume di interesse (GTV/CTV/OAR) di ogni distretto corporeo siano disponibili istruzioni non equivoche circa le modalità di contornamento;
4. nella definizione del PTV i margini siano determinati in modo non ambiguo e standardizzato. La metodica di espansione 3D del GTV/CTV può essere automatica nella maggior parte dei casi o manuale, se questo rappresenta elemento di maggior sicurezza per OAR contigui al target (es. testa e collo). È auspicabile che la definizione dei margini sia conseguente ad indagini preliminari sull'impatto del movimento degli organi interni durante il trattamento e sulla valutazione degli errori di set-up del proprio centro. Nei casi più complessi sarebbe opportuno procedere all'identificazione separata dell'*Internal Margin* (IM) e del *Set-up Margin* (SM).

È argomento di interesse crescente della ricerca odierna lo studio delle caratteristiche funzionali del tumore, nel cui contesto possono aversi aree a diversa radiosensibilità. L'obiettivo che ci si pone attualmente, in opposizione all'abituale ricerca della uniformità di dose, è la somministrazione di una dose disomognea, più elevata nelle regioni ritenute a maggior radioresistenza. Le nuove metodiche di imaging funzionale sembrano in grado di poter riconoscere, nel contesto del volume neoplastico, aree definibili come veri e propri bersagli biologici, o meglio, radiobiologici, su cui erogare dosi assolute e/o per frazione differenziate. È quindi proposto, con tutte le cautele del caso dato che non esistono per adesso evidenze di una sua validità clinica, il concetto di *Biologic Target Volume* (BTV) che esprime, in funzione della modalità di imaging biologico utilizzata, differenti caratteristiche funzionali del tumore, quali ad esempio l'attività proliferitiva o l'ipossia. Questo volume non si pone in sostituzione dei consueti volumi basati su CT con cui il medico radioterapista ha consuetudine, bensì si integra ad essi, fornendo informazioni supplementari che possono essere variamente considerate nella strategia terapeutica.

A fini speculativi, questi concetti possono essere adottati nella contornazione dei VOI quando si esegua un trattamento con tecnica IMRT, ma si ribadisce che si tratta di un settore ancora poco esplorato e in attesa di conferme e pertanto da riservare possibilmente ad un ambito sperimentale.

Bibliografia di approfondimento (paragrafi 4.1-4.3)

Gruppo di Studio Istituto Superiore di Sanità "Problematiche etiche della sperimentazione clinica in radioterapia". *Sperimentazione clinica con radioterapia: profilo etico, radioprotezionistico e specialistico*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2005 (Rapporti ISTISAN 05/19).

Gruppo di Studio Istituto Superiore di Sanità "Assicurazione di Qualità in Radioterapia". *Indicazioni per l'assicurazione di qualità in radioterapia conformazionale*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2004 (Rapporti ISTISAN 04/34).

ICRU. *Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy*. Bethesda, MD: International Commission on Radiation Units and Measurements; 1993. (ICRU Report 50).

ICRU. *Prescribing, recording and reporting photon beam therapy*. Bethesda, MD: International Commission on Radiation Units and measurements; 1999. (ICRU Report 62; Supplement to ICRU Report 50).

ICRU. *Prescribing, recording, and reporting electron beam therapy*. Bethesda, MD: International Commission on Radiation Units and Measurements; 2004. (ICRU Report 71).

Ling CC, Humm J, Larson S, Amols H, Fuks Z, Leibel S, Koutcher JA. Towards multidimensional radiotherapy (MD-CRT): biological imaging and biological conformality. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000;47:551-60.

Tanderup K, Olsen DR, Crau C. Dose painting: art or science. *Radiother Oncol* 2006;79:245-8.

4.4. Prescrizione iniziale della dose

La prescrizione iniziale della dose di trattamento consiste nella definizione dei volumi di interesse, indicando per ciascuno di essi:

- la dose totale prescritta;
- il frazionamento della dose;
- organi critici e relativi vincoli di dose;
- eventuali associazioni terapeutiche (importanti soprattutto al fine di valutare tossicità additive).

All'atto della prescrizione l'attenzione deve essere posta alla distribuzione di dose a specifici volumi di interesse piuttosto che alla prescrizione di dose in punti specifici come previsto dall'ICRU 50 e 62.

La prescrizione di dose, infatti, richiede la definizione di vincoli dose-volume per organi sani e tumore, con la consapevolezza, però,che nella pratica clinica ciò che ci si propone potrebbe non essere ottenibile sul singolo paziente e che pertanto in alcune regioni si dovranno accettare compromessi in termini di discrepanze tra limiti di dose e distribuzioni di dose.

La dose prescritta per uno specifico volume potrebbe essere infatti irrilevante, fisicamente impossibile da ottenere, o in conflitto con quella di altri volumi di interesse. Parte del PTV ottenuto per espansione del CTV potrebbe superare il contorno corporeo del paziente e, benchè importante per definire la corretta apertura dei collimatori, essere irrilevante per la prescrizione di dose perchè in aria. Nel caso di PTV e PRV molto vicini tra loro, la prescrizione può richiedere gradienti di dose impossibili da ottenere. Può esservi inoltre conflitto di prescrizione se PTV e PRV si sovrappongono anche parzialmente; in tal caso sarebbe bene definire e prescrivere la dose al volume di sovrapposizione. Per motivi di questo tipo la prescrizione di dose nell'IMRT può essere rivista rispetto alle indicazioni iniziali.

Nel caso si definissero più volumi bersaglio destinati a ricevere dosi diverse, per ognuno di essi si dovrà indicare la dose totale prescritta e il frazionamento della dose.

Per la natura stessa dell'IMRT, il concetto di punto ICRU di definizione della dose e la possibilità di rispettare i vincoli di omogeneità (-5%, +7%) assumono un'importanza relativa; l'esistenza di più PTV e di isocentri fuori dal PTV rendono critica la definizione di punti geometrici di specifico interesse.

Per questo motivo si preferisce prescrivere la dose come indice di tendenza centrale (Dose media o mediana) o meglio in relazione ad una superficie di isodose di riferimento come la D_{95} del PTV (la superficie di isodose che copre il 95% del volume di interesse). Anche i *range* di prescrizione di dose richiedono stime volumetriche: può essere utile adottare come riferimento per dose minima e massima rispettivamente la D_{98} e la D_2, cioè quei livelli di dose sull'istogramma dose volume sotto o sopra i quali resta il 2% del volume di interesse.

Esistono razionali biologici per suggerire di utilizzare come riferimenti per prescrivere le dosi al PTV la D_{98}-D_{95} in presenza di malattia macroscopica e la D mediana per la malattia subclinica.

Da un punto di vista operativo è opportuno definire dei criteri di accettabilità del piano che possono essere specifici per tipologia di piano.

Per quanto riguarda gli organi critici si sottolinea la necessità di identificare e definire i vincoli di dose per tutti gli organi nel volume irraggiato.

Le convenzioni proposte e adottate in molti protocolli clinici tuttavia sono ancora oggetto di studio e valutazione, sia in termini di rapporto costo/beneficio sia in termini di confronto con modalità di irradiazione e di prescrizione di dose convenzionali, e non è possibile esprimere giudizi conclusivi sulla loro appropriatezza.

L'uso di margini attorno agli OAR per definire i PRV può influenzare le scelte operative e le prescrizioni di dose agli organi critici. La tossicità degli OAR seriali si correla alla dose massima ed in tali casi è opportuno, se si vuole essere cautelativi, esprimere i vincoli di dose massima al PRV piuttosto che all'OAR non espanso; la necessità di espansioni per organi con strutture funzionali parallele è tuttora oggetto di ricerca. Per tali motivi si suggerisce di proporre margini positivi di espansione solo in caso di OAR seriali di rilevante criticità.

Le prescrizioni di vincoli dose-volume per PRV di unità funzionali seriali, fanno riferimento alla D_{max} o più correttamente alla D_2. Molto più arbitraria è la prescrizione di dose ad organi costituiti da unità funzionali parallele per i quali la scelta di soglie di dose-volume è meno critica; in questo caso, tuttavia, può essere vantaggioso proporre indici di dose multipli (es. per il retto nella RTT prostata: non più del 50% del volume deve ricevere una dose superiore a 65 Gy, non più del 30% deve ricevere una dose superiore a 70 Gy e non più del 5% deve ricevere una dose superiore a 75 Gy) che dovrebbero consentire la realizzazione di trattamenti con obiettivi intra-interCentro più omogenei.

4.5. Criteri di pianificazione

Per la definizione dei volumi corporei radioterapici è raccomandata l'adozione della terminologia prevista dai documenti ICRU 50, 62 e 71 di seguito sinteticamente riportata:

- GTV: volume tumorale macroscopico;
- CTV: volume bersaglio clinico;
- PTV: volume bersaglio pianificato, ottenuto, secondo l'ICRU 62, a partire dal CTV, tenendo conto dell'IM e del SM;
- TV (*Treated Volume*): volume di trattamento;
- IR (*IRradiated volume*): volume irradiato;
- OAR: organi critici;
- PRV: volume di organo a rischio pianificato, in analogia al PTV

Nella pianificazione IMRT con sistemi automatici di elaborazione del piano è necessario prestare particolare attenzione ad alcuni aspetti citati in precedenza che, a causa del processo di

ottimizzazione automatica, ne possono marcare la differenza rispetto alla pianificazione non automatica:

- estensione del PTV oltre il margine del corpo;
- estensione del PTV a regioni di *build up* non infiltrate dal tumore;
- porzioni di TV in cui non siano stati definiti OAR;
- durata del trattamento.

In fase di pianificazione è opportuno evitare di prescrivere obiettivi che siano irrilevanti clinicamente o impossibili da ottenere. Sono da evitare prescrizioni di dose inconciliabili a volumi di interesse tra loro parzialmente sovrapposti o contributi di dose inadeguati fuori dai target. Condizioni di questo tipo richiedono l'adozione di specifici accorgimenti, in corso di pianificazione; va ricordato tuttavia che ogni accorgimento presenta vantaggi ma anche criticità e che spesso è necessario accettare compromessi.

Tra i suggerimenti proposti per risolvere i problemi di cui sopra si ricordano:

- *Build-up e PTV in aria*
  - Segmentazione del PTV in sub volumi.
  - Aumento dell'estensione dei campi senza modulazione per le parti di PTV fuori dai profili o estensione all'esterno del contorno del corpo del campo modulato.

- *Regioni di sovrapposizione tra PTV, PTV e PRV, PRV*
  - Definizione di criteri di priorità per i vincoli dose-volume.
  - Segmentazione dei volumi di interesse con prescrizioni di dose diverse.

- *Distribuzioni di dose non adeguate fuori dal PTV o PRV/OAR*
  - Prescrizione a volumi fittizi; creazione di strutture critiche virtuali esterne al contorno del PTV e pseudo-OAR; delineazione di regioni di protezione anche segmentate per prescrizioni di dose modulate; definizione di vincoli di dose differenziati a distanze diverse dal PTV.
  - Creazione di strutture virtuali per il controllo degli *hot spot.*

4.6. Ottimizzazione

Consentendo di modulare strettamente le distribuzioni di dose alla geometria del volume bersaglio, e di risparmiare organi e tessuti sensibili più di quanto concesso dalle tecniche di 3DCRT, l'IMRT svolge un ruolo importante nel migliorare l'*outcome* del trattamento radioterapico.

Tuttavia, anche con la tecnica IMRT è impossibile ottenere una distribuzione di dose ideale e totalmente aderente a quanto specificato dal medico in fase di prescrizione iniziale. Quindi, con la tecnica IMRT, ciò che si vuole realizzare è il miglior piano possibile entro i limiti fisici dell'apparecchiatura utilizzata e della tecnica stessa: questo equivale ad affrontare un problema di ottimizzazione. Il processo di ottimizzazione può essere diretto od inverso.

Nel processo di ottimizzazione inversa sono definiti i vincoli tipicamente in termini di dose a specifici volumi ed a ciascuno di questi può essere assegnato un peso relativo. A seconda del sistema in uso, viene utilizzata una diversa funzione costo che rappresenta questi obiettivi; il processo di ottimizzazione consiste nel minimizzare, tramite un algoritmo, la funzione costo in modo da ottenere una distribuzione di dose il più vicina possibile a quella ideale di partenza. Avendo inizialmente impostato la balistica dei fasci, al termine del processo di ottimizzazione il

sistema calcola le matrici di fluenza dei fasci verranno a loro volta tradotte da un apposito algoritmo (*leaf sequencer*) in termini di movimentazione delle jaws o delle lamelle del MLC.

La qualità della distribuzione di dose ottimizzata dal TPS è principalmente determinata dalla scelta della funzione obiettivo, che però di solito non è effettuabile dall'utente essendo definita all'interno del TPS, e dei vincoli di dose. Un passo fondamentale nel processo di ottimizzazione consiste quindi proprio nel definire accuratamente tali vincoli secondo due categorie di criteri:

- criteri fisici (dose, dose/volume);
- criteri biologici.

La pianificazione di un piano IMRT in modalità *forward planning*, è concettualmente diversa dal metodo *inverse planning* ora descritto. In particolare il *forward planning* non necessita del calcolo della fluenza ideale e successivo impiego di un algoritmo (*leaf sequencer*) per la creazione dei segmenti. L'input iniziale è invece costituito direttamente dai segmenti (*aperture-based*), creati in modalità semi-automatica a partire dal BEV delle strutture defnite sulle sezioni CT. Per esempio, una tipica sequenza con cui creare i segmenti può esse data dal BEV delle seguenti strutture: PTV, PTV -cord, PTV -parotide, PTV -cord-parotide ecc. I segmenti risultanti hanno pertanto una forma intuitiva e sono sostanzialmente simili a quelli creati nel metodo 3D conformazionale. L'ottimizzazione dei pesi dei segmenti è simile al metodo utilizzato in *inverse planning* poiché è impiegato un algoritmo (Cimmino) che minimizza una funzione di costo basata su vincoli di tipo dosimetrico (*Dose Volume Histogram*, DVH) e di priorità assegnate alle strutture (*target* e critiche).

Se alla fine del processo di ottimizzazione il piano non soddisfa i requisiti specificati, è possibile modificare manualmente i pesi e la forma dei segmenti precedentemente definiti.
Un piano IMRT così ottenuto ha il vantaggio di utilizzare un numero di segmenti e UM sostanzialmente ridotto rispetto al metodo *inverse planning*, senza penalizzare la qualità del piano. Le verifiche dosimetriche inoltre, possono anche essere ridotte e semplificate rispetto al metodo *inverse* come riportato anche da Bedford and Webb.

Si sottolinea, tuttavia, che sarebbe auspicabile che ciascun Centro definisse i propri constraints sulla base della letteratura e della propria esperienza e che questi siano riportati in procedure scritte e rispettati ed eventualmente modificati nella logica del Manuale di Qualità.

4.6.1. Criteri fisici

I sistemi in uso per l'ottimizzazione del trattamento con tecnica IMRT sono basati prevalentemente sui criteri fisici. Tali criteri caratterizzano in modo rilevante la distribuzione di dose e sono esprimibili in termini di quantità misurabili come dose e dose/volume. Nella formulazione dei vincoli il criterio normalmente adottato consiste nella richiesta che essi rimangano entro certi limiti, oppure, se inseriti nella formulazione della funzione obiettivo, il goal è quello di massimizzare o minimizzare le diverse quantità. Un importante criterio è quello di impartire una dose al volume bersaglio (PTV) il più coincidente possibile con quella prescritta, ovvero con una deviazione standard della distribuzione di dose all'interno del PTV limitata. La somma delle deviazioni quadratiche dalla dose prescritta considerata su ogni singolo elemento di volume del bersaglio (*voxel*), ossia la funzione obiettivo del tipo minimi-quadrati, è la funzione di costo più utilizzata. Poiché, normalmente, non viene data la stessa importanza ai sottodosaggi e ai sovradosaggi all'interno del volume bersaglio, essendo la presenza di cold spot considerata più critica, nella funzione obiettivo devono essere introdotti dei fattori peso da associare ai constraints di dose.

I vincoli di dose per il PTV utilizzati nel processo di ottimizzazione sono generalmente espressi in termini di dose minima e massima (D_{min}, D_{max}). È da sottolineare che tali vincoli non

rappresentano il massimo e il minimo della distribuzione di dose reale, ma semplicemente i valori da utilizzare nella funzione obiettivo. Per quanto concerne gli organi e le strutture a rischio, la limitazione della dose massima, o meglio di una dose massima ad un volume minimo (es. V46<1%, ossia non più dell'1% del volume può ricevere una dose superiore a 46 Gy) è il criterio da perseguire per le strutture con un comportamento di tipo seriale, come il midollo, in cui la probabilità di complicanze è strettamente correlata alla dose massima. Non ha significato imporre per gli organi a rischio limiti sulla dose minima.

Un'altra grandezza utile per la formulazione degli obiettivi da raggiungere nel piano di trattamento è la dose media (D_{media}). Tale grandezza è un efficace parametro clinico per la valutazione dei possibili effetti sugli organi e sulle strutture critiche che hanno un'organizzazione di tipo parallelo, come il polmone. Non bisogna comunque dimenticare che anche all'interno di organi con una organizzazione parallela vi possono essere regioni con diversa radiosensibilità, per cui la sola dose media rappresenta un parametro grossolano per predire i possibili effetti collaterali. Questo implica che nel processo di ottimizzazione per alcuni organi e strutture potrebbe essere utile considerare più criteri o vincoli contemporaneamente per ottenere una migliore e più efficace soluzione. Per questa ragione sulle strutture con organizzazione di tipo parallelo e di tipo misto, come il retto, si definiscono vincoli di tipo dose/volume sul DVH: in questo modo è possibile controllare anche gli effetti che si possono presentare a dosi più basse, quando però sono coinvolti volumi importanti dei singoli organi. Infatti, la probabilità di complicanza aumenta in funzione della frazione di volume danneggiato.

I vincoli sul DVH possono essere formulati come: "non più di una certa percentuale del volume (V%) dell'organo può ricevere una dose superiore a D" (Figura 3). Questo è rappresentato sul DVH come una "barriera" in corrispondenza del punto (D, V%). Alcuni sistemi permettono di definire per ogni singolo organo più punti sul DVH, fornendo un utile approccio nella definizione dei vincoli che la funzione obiettivo dovrà soddisfare in quanto vi è una buona rappresentazione dell'andamento del DVH ideale per la singola struttura.

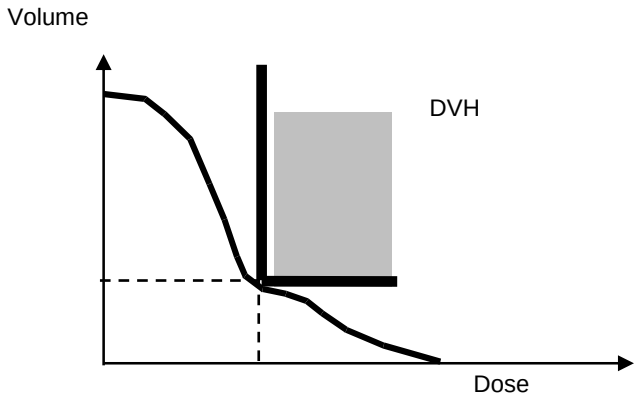

Figura 3. Istogramma dose volume

È facile intuire che l'uso di criteri fisici nella formulazione degli obiettivi del trattamento offre anche il vantaggio di poter predisporre protocolli clinici in cui i vincoli stabiliti per il volume bersaglio e per gli organi a rischio nel processo di ottimizzazione sono parte integrante del protocollo stesso.

A scopo di esempio riportiamo i vincoli indicati nel protocollo RTOG H022 del *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) per i trattamenti con tecnica IMRT dei tumori del distretto orofaringeo:

– *Prescrizioni per il volume bersaglio*
  - Non più dell'1% del PTV può ricevere meno del 93% della dose prescritta
  - Non più del 20% del PTV può ricevere una dose superiore al 110% della dose prescritta
  - Non più dell'1% o 1 cm^3 di tessuto al di fuori del PTV deve ricevere una dose superiore al 110% della dose prescritta al PTV

– *Limiti di dose per gli organi a rischio*
  - Tronco encefalico: 54 Gy
  - Midollo (+ 5 mm): 45 Gy
  - Mandibola: 70 Gy
  - Parotidi:
    - Dose media ad entrambe le parotidi minore di 26 Gy (D_{media}<26 Gy), oppure
    - Non più del 50% del volume somma delle parotidi deve ricevere una dose ≥30 Gy (V30<50 %) oppure
    - Non più di 20 cm^3 del volume somma delle parotidi deve ricevere una dose ≥20 Gy

Si osservi che, come già sottolineato in precedenza, è in realtà più significativo individuare una percentuale di volume che non deve ricevere una certa dose massima; ad esempio per il tronco encefalico 54 Gy come dose massima in realtà andrebbe interpretata come dose all'1% del volume ossia V54 <1%.

Per altre sedi anatomiche si faccia riferimento alla bibliografia esistente.

4.6.2. Criteri biologici

Un'ottimizzazione matematica accettabile di una funzione obiettivo può essere inaccettabile dal punto di vista clinico. Utilizzando una funzione obiettivo del tipo minimi-quadrati. Nella minimizzazione della funzione costo possono verificarsi situazioni che portano, ad esempio, a sottodosare notevolmente piccole percentuali del PTV per mantenere a dose piena il resto, piuttosto che, come corretto, a "distribuire" su tutto il PTV un eventuale sottodosaggio ininfluente ai fini del trattamento. L'1% del volume del PTV può contenere milioni di cellule clonogeniche che, se non irradiate, possono provocare il completo fallimento del trattamento. Dall'altro lato, un sottodosaggio del 10% può ancora risultare in un'accettabile probabilità di controllo del tumore. Per questo motivo sono state introdotte funzioni obiettivo che utilizzano modelli biologici di risposta dei tessuti.

È possibile includere il calcolo di *Tumor Control Probability* (TCP) e *Normal Tissue Complication Probability* (NTCP) come supplemento ai constraints dose/volume. Ulteriori sviluppi di funzioni obiettivo biologiche includono la combinazione di TCP e NTCP per ottimizzare direttamente la cosiddetta probabilità di controllo del tumore libero da complicanze P+. Va tuttavia ricordata la natura probabilistica di queste ed altre funzioni, che sono comunque ancora oggetto di studio e validazione.

Un altro indicatore che tiene conto degli aspetti radiobiologici nell'ottimizzazione dei piani IMRT è la g *Effective Uniform Dose* (gEUD). Per definizione l'EUD è la dose uniforme che in un determinato organo produrrebbe lo stesso effetto biologico dato dall'effettiva distribuzione di dose (non uniforme); tale definizione è basata sul modello lineare-quadratico della

sopravvivenza cellulare ed è estremamente complessa da utilizzare in pratica. L'introduzione della gEUD come:

$$gEUD = \left(\sum_i v_i * d_i^a \right)^{1/a}$$

ha fornito, invece, una funzione semplificata, già implementata allo stato attuale su alcuni TPS. Nella precedente espressione vi è il volume del *voxel* i-esimo diviso per il volume totale dell'organo, d_i è la dose nell'i-esimo *voxel*, mentre a è un parametro specifico del singolo organo. Al variare di a vengono pesate in maniera diversa parti diverse dell'istogramma dose-volume; per a=1 la gEUD coincide con la dose media, mentre per a= ∞ si ha la dose massima e per a<0 la dose minima. Per i volumi bersaglio per i quali si desidera evitare *cold spot*, il parametro a è negativo. Per valori di a tra 1 e infinito si possono rappresentare tutte le situazioni, sia per gli organi con organizzazione parallela che con organizzazione seriale. Il vantaggio principale offerto dall'uso della gEUD è che, in teoria, tutti gli organi e strutture possono essere caratterizzati da un solo parametro numerico. Va tuttavia sottolineato che la gEUD è una espressione fenomenologica della EUD poiché non si basa propriamente sul modello lineare quadratico; rappresenta quindi uno strumento di ottimizzazione e non un vero e proprio indicatore radiobiologico, dato che la correlazione tra i valori del parametro a e il comportamento in termini di risposta clinica del tessuto non è ancora stabilita. (Djajaputra 2006)

4.7. Valutazione di accettabilità del piano, prescrizione finale e registrazione della dose

Gli sviluppi tecnologici dei sistemi di somministrazione del trattamento e i progressi nel calcolo 3D della distribuzione della dose hanno reso disponibili nuove tecniche radioterapiche caratterizzate dalla possibilità di conformare le distribuzioni di dose anche su volumi a geometria estremamente irregolare, come per esempio volumi di forma concava. A tali progressi non ha però fatto riscontro un'adeguata capacità di valutare e confrontare le distribuzioni di dose in funzione dei risultati clinici attesi. Le nuove tecniche di irradiazione richiedono per la prescrizione, la specificazione ed il reporting, nuovi strumenti in grado di individuare il piano di trattamento migliore nell'ambito della tecnica prescelta, di paragonare tecniche differenti e di sviluppare soluzioni di classe per situazioni cliniche definite.

I Report 50 e 62 dell'ICRU hanno certamente contribuito a creare una consistenza di linguaggio e una metodologia comune nella pianificazione dei trattamenti volumetrici basati sull'imaging, anche in vista di una successiva comparazione e condivisione dei risultati clinici dei trattamenti. Tuttavia, l'introduzione delle tecniche ad intensità modulata ha evidenziato alcuni aspetti deboli della standardizzazione proposta dall'ICRU, che divengono ancora più critici quando al crescere della ripidità dei gradienti di dose tra PTV e PRV si aggiunge l'introduzione del SIB e la tendenza sempre più frequente alla riduzione dei margini.

4.7.1. Valutazione di accettabilità del piano e prescrizione finale

Le mappe di distribuzione di dose 3D e gli istogrammi dose volume differenziali e cumulativi rappresentano strumenti idonei per descrivere in modo esauriente il trattamento dal punto di vista dosimetrico.

I parametri quantitativi sono rappresentati da indici numerici ricavabili dagli istogrammi dose volume o in maniera diretta o mediante semplici elaborazioni. Tra essi annoveriamo:

- la dose minima, massima e media al PTV;
- la dose massima consentita ad un organo critico seriale;
- il volume di un organo critico parallelo o semi-parallelo che riceve una determinata dose (es. V50, V60 e V70 per il retto);
- il *Target Coverage*, che rappresenta la percentuale di volume del PTV compresa all'interno dell'isodose prestabilita (es. l'isodose 95% della dose prescritta) o, in alternativa, l'indice impiegato in alcuni studi RTOG che esprime la stessa grandezza ed è dato dal rapporto fra la dose minima al PTV e la dose di prescrizione (valore tra 0.9 e 1 considerato accettabile);
- *il conformity index* secondo le differenti definizioni (es. ICRU, RTOG);
- *l'homogeneity index,* che a seconda delle diverse definizioni esprime l'omogeneità della distribuzione di dose all'interno del PTV.

Le valutazioni dosimetriche basate sui DVH non risultano esaustive, soprattutto se si considera che le tecniche ad intensità modulata sono spesso caratterizzate dalla presenza di punti "caldi" e punti "freddi" anche in aree inaspettate, non direttamente identificabili dall'analisi dei DVH. A titolo d'esempio, un punto "freddo" nel centro del target avrebbe nel DVH lo stesso effetto di un analogo punto "freddo" alla periferia del PTV, a fronte di un impatto clinico molto differente. Come riportato nel paragrafo 4.6.2, l'EUD rappresenta la dose biologicamente equivalente che, se erogata uniformemente ad un tessuto, produce lo stesso volume di morte cellulare dell'attuale distribuzione non uniforme di dose. Tale concetto risulta particolarmente utile nello studio dell'IMRT in considerazione della sua peculiare disomogeneità di distribuzione di dose all'interno del volume target. L'applicazione del concetto di EUD nella pratica clinica è ancora però oggetto di studio. Un modello di EUD modificato (mEUD), che tenga conto anche del frazionamento della dose utilizzando la *Biological Effective Dose* (BED), è stato proposto di recente.

Un ulteriore elemento di criticità dei trattamenti ad intensità modulata è rappresentato dalle differenti modalità di prescrizione della dose utilizzate. L'ICRU 50 e 62 hanno lasciato all'oncologo radioterapista la piena libertà della prescrizione seppur sottolineando che quest'ultima deve essere compiuta nel rispetto di quanto è definito come miglior pratica corrente per produrre, col trattamento radiante, il risultato clinico atteso.

Nella fase di pianificazione del trattamento, quando si utilizzano moduli di *inverse planning*, vengono proposti e introdotti constraints di dose o dose-volume sui PTV e sui PRV/OAR che possono differire, anche in modo significativo, da quanto ottenuto al termine del processo di ottimizzazione. Da tutte le considerazioni fino ad ora esposte si evince che, nel caso di un trattamento IMRT, il risultato è molto spesso funzione del tipo di algoritmo implementato nell'*inverse planning*, della funzione di score che guida l'ottimizzazione della tecnologia disponibile per erogare la dose e l'ultima analisi del risultato globale può portate ad una ridefinizione della prescrizione iniziale.

4.7.2. *Reporting* della dose

Per quanto riguarda il *Reporting* del trattamento, le raccomandazioni proposte dall'ICRU per la 3DCRT di specificare la dose minima, media, massima al PTV e la dose nel punto ICRU risultano di difficile applicazione nella radioterapia ad intensità modulata, soprattutto quando le distribuzioni di dose sono molto lontane dall'uniformità e non sembra esistere un indicatore sufficientemente affidabile per rappresentarle. Infatti, non sempre risulta possibile identificare il

punto ICRU seguendo i criteri raccomandati, come non è possibile descrivere sinteticamente i parametri geometrici e dosimetrici dei campi utilizzati per la pianificazione e l'erogazione della dose.

Al fine di produrre una documentazione completa e permettere l'eventuale futura correlazione con i risultati clinici, è utile seguire le indicazioni fornite in letteratura di:

- allegare ad ogni piano di trattamento IMRT i DVH completi di tutti i volumi di interesse (CTV, PTV, PRV);
- indicare con precisione il criterio di prescrizione della dose;
- riportare, se possibile:
  - le dosi che coprono il 95% e il 100% del PTV e del CTV;
  - la dose massima (intesa come D_2) e mediana al PTV;
  - il volume percentuale di CTV e di PTV che ricevono il 100% della dose prescritta (V100).
- riportare i dati relativi agli organi critici.

In ogni caso, la documentazione relativa al trattamento dovrebbe riportare i criteri di accettabilità del trattamento adottati in fase di pianificazione.

Bibliografia di approfondimento (paragrafi 4.4-4.7)

Bedford JL, Webb S. Constrained segment shapes in direct-aperture optimization for step-and-shoot IMRT. *Med Phys* 2006;33:944-58.

Bos LJ, Damen EMF, De Boer RW, Mijnheer BJ, Mcshan DL, Fraass BA, Kessler ML, Lebesque JV. Reduction of rectal dose by integration of the boost in the large-field treatment plan for prostate irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52(1):254-65.

Butler EB, Teh BS, Grant WH 3rd, Uhl BM, Kuppersmith RB, Chiu JK, Donovan DT, Woo SY. SMART (Simultaneous Modulated Accelerated Radiation Therapy) boost: a new accelerated fractionation schedule for the treatment of head and neck cancer with intensity modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncoly Biol Phys* 1999;45(1):21-32.

Djajaputra D, WU Q. On relating the generalized equivalent uniform dose formalism tom the linear-quadratic model. *Med Phys* 2006;33(12):4481-9.

Ezzell GA, Galvin JM, Low D, Palta JR, Rosen I, Sharpe MB, Xia P, Xiao Y, Xing L, Yu CX; IMRT Subcommitte; AAPM Radiation Therapy Committee. Guidance document on delivery, treatment planning, and clinical implementation of IMRT: report of the IMRT Subcommittee of the AAPM Radiation Therapy Committee. *Med Phys* 2003;30(8):2089-115.

Steel GG (Ed.). *Basic clinical radiobiology*. 3rd ed. London: Arnold Publication; 2002.

Grigorov GN, Chow JC, Grigorov L, Jiang R, Barnett RB. IMRT: improvement in treatment planning efficiency using NTCP calculation independent of dose volume histograms. *Med Phys* 2006;33(5):1250-8.

ICRU. *Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy*. Bethesda, MD: International Commission on Radiation Units and Measurements; 1993. (ICRU Report 50).

ICRU. *Prescribing, recording and reporting photon beam therapy*. Bethesda, MD: International Commission on Radiation Units and measurements; 1999. (ICRU Report 62; Supplement to ICRU Report 50).

ICRU. *Prescribing, recording, and reporting electron beam therapy*. Bethesda, MD: International Commission on Radiation Units and Measurements; 2004. (ICRU Report 71).

Intensity Modulated Radiation Therapy Collaborative Working Group. *Intensity Modulated Radiation Therapy in the United Kingdom*. London, UK: The Royal College of Radiologists; 2002.

Jiang Z, Earl M A, Zhang GW, Yu CX, Shepard D M. An examination of the number of required apertures for step-and-shoot IMRT. *Phys Med Biol* 2005;50:5653-63.

McGary JE, Grant W, Woo SY, Butler EB. Comment on Reporting and analysing dose distribution: A concept of equivalent uniform dose. *Med Phys* 1997;24:1323-132.

Niemerko A, Goitein M. Implementation of a model for estimating tumor control probability for an inhomogeneously irradiated tumor. *Radiother Oncol* 1993;(2):140-7.

Niemierko A. Reporting and analysing dose distribution: A concept of equivalent uniform dose. *Med Phys* 1997;24:103-110.

Park CS, Kim Y, Lee N, Bucci KM, Quivey JM, Verhey LJ, Xia P. Method to account for dose fractionation in analysis of IMRT plans: modified equivalent uniform dose. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62(3):925-32.

Perez Carlos A, Brady Luther W, Halperin Edward C, Rupert K Schmidt-Ullrich. *Principles and Practice of Radiation Oncology.* 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2004

Radiation Therapy Oncology Group. *A randomized phase III trial of concurrent accelerated radiation and cisplatin versus concurrent accelerated radiation, cisplatin and cetuximab (C332) [followed by surgery for selected patients] for stage III and IV head and neck carcinomas*. RTOG; 2007. (RTOG 0522). Disponbile all'indirizzo: http://www.rtog.org/members/protocols/0522/0522.pdf; ultima consultazione 8/5/08.

Thieke C, Bortfeld T, Niemierko A, Nill S. From physical dose constraints to equivalent uniform dose constraints in inverse. *Med Phys* 2003;30(9):2559-60.

Tome WA, Fowler JF. On cold spots in tumor subvolumes. *Med Phys* 2002;29:1590-8.

Wu Q, Mohan R, Niemierko A, Schmidt-Ullrich R. Optimization of intensity-modulated radiotherapy plans based on the equivalent uniform dose. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52(1):224-35.

Zelefsky MJ, Fuks Z, Happersett L, Lee HJ, Ling CC, Burman CM, Hunt M, Wolfe T, Venkatraman ES, Jackson A, Skwarchuk M, Leibel SA. Clinical Experience with Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) in Prostate Cancer. *Radiother Oncol* 2000;55:241-9.

4.8. Verifica di riproducibilità del trattamento

4.8.1. Posizionamento del paziente

Per quanto riguarda la verifica del posizionamento del paziente, è necessario controllare nel tempo la posizione dell'isocentro rispetto ai reperi ossei o rispetto ad altri reperi interni od esterni eventualmente presenti. A questo scopo, può essere utile riportare sulle DRR i contorni delle strutture anatomiche delineati sulle immagini CT e che si utilizzeranno per il confronto. La frequenza con cui eseguire questi controlli va valutata in funzione dell'accuratezza dei sistemi di immobilizzazione in dotazione al singolo Centro, della vicinanza tra strutture critiche e bersaglio e dell'entità dei gradienti generati dal piano di trattamento; tuttavia, una frequenza inferiore a un controllo per settimana è sconsigliata. Andrà, inoltre, valutato il livello di intervento al di sopra del quale effettuare lo spostamento del paziente, predisponendo opportuni protocolli a seconda del distretto corporeo interessato.

4.8.2. Tecniche *Image-Guided Radiation Therapy*

L'accuratezza della dose erogata in IMRT è correlata al corretto posizionamento del paziente ed in ugual misura al movimento d'organo. Infatti, deviazioni dalla posizione pianificata possono esporre strutture critiche ad alte dosi così come creare zone di *hot e cold* spot nel volume bersaglio. Gli errori indotti dalla mobilità dei volumi possono essere ridotti con tecniche *image-guided* (*Image-Guided Radiation Therapy*, IGRT), che consentono una visualizzazione giornaliera o del volume bersaglio – sistemi a ultrasuoni, *Cone Beam Computed Tomography* (CBCT), CT *in room* – oppure di reperi radio-opachi impiantati nel tumore stesso (sistemi *portal imaging*, sistemi a raggi X). L'utilizzo di tali tecniche permette inoltre la riduzione dei margini tra CTV e PTV.

I sistemi a ultrasuoni 2D, basati sull'acquisizione di immagini assiali e trasversali, o 3D, mediante l'acquisizione di immagini assiali multiple, consentono di visualizzare nelle tre direzioni le proiezioni dei volumi CT provenienti dal piano di trattamento e quindi di apportare online le dovute correzioni, che includono sia errori di set-up che di *organ motion*. La procedura di localizzazione mediante ultrasononi, non invasiva e priva di ulteriore esposizione del paziente a radiazioni ionizzanti necessita di un addestramento minimo degli operatori ed è molto veloce, richiedendo meno di 5 minuti per paziente (Lattanzi 2000).

La tecnica IGRT basata sulla CBCT utilizza un'immagine CT del paziente in posizione di trattamento, acquisita mediante un sistema a raggi X (kV-CBCT) montato sull'acceleratore, oppure utilizzando la sorgente ad alta energia (MV-CBCT) dell'acceleratore. Sia il tubo a raggi X che la sorgente dell'acceleratore si trovano in posizione opposta rispetto a un pannello rivelatore al silicio amorfo montato sull'acceleratore.

La registrazione della CBCT con la scansione CT di pianificazione (grazie anche alla sovrapposizione sulla immagine *cone-beam* dei volumi delineati per il piano di trattamento) rende possibili la determinazione degli errori geometrici (di set-up e da organ motion) e la loro correzione mediante movimenti consensuali del lettino. La CBCT può essere esportata al TPS per una rivalutazione del piano primitivo con i relativi DVH ed eventuale nuova pianificazione (*adaptive radiotherapy*).

Le dosi per scansione si collocano tipicamente fra 1 cGy (testa-collo) e 4-5 cGy (pelvi) (McBain *et al.,* 2006; Islam *et al.,* 2006; Sykes *et al.,* 2005) per kV-CBCT mentre risultano superiori per la MV-CBCT.

Il tempo extra richiesto all'acceleratore per trattamenti IGRT tramite CBCT, varia da un minimo di 3-4 min (tempo puro di acquisizione per correzioni effettuate off-line), a un massimo di 10-12 minuti (ricostruzione, registrazione e valutazione clinica per correzioni online).Una tecnica alternativa è la visualizzazione, mediante un dispositivo elettronico di immagini portali (EPID) o di un sistema di imaging stereoscopico a raggi X, di marcatori radio-opachi impiantati nel volume bersaglio. Sono necessari almeno tre marcatori per avere informazioni sulla posizione del volume bersaglio in tre dimensioni. Algoritmi di riconoscimento automatico dei reperi e di fusione tra DRR ed immagini acquisite in posizione di trattamento permettono la correzione sia degli errori di set-up che dovuti all'organ motion.

4.8.3. Variazione dei volumi degli organi

Le tecniche IGRT consentono anche di evidenziare nel corso del trattamento eventuali variazioni del volume bersaglio. Nel caso in cui non siano disponibili dispositivi che consentano la visualizzazione del volume bersaglio in fase di terapia (sistemi a ultrasuoni, CBCT, *CT in room*), una possibile alternativa è la ripetizione di CT qualora si ritenga che i dati anatomici di partenza possano cambiare in corso di terapia. In tal caso, se necessario, si suggerisce di

effettuare un nuovo piano di cura ottimizzato sul nuovo volume bersaglio. In letteratura sono riportati diversi studi in proposito e si rimanda alla bibliografia per una più approfondita conoscenza della problematica.

4.8.4. Tecniche di controllo del respiro

Gli spostamenti del volume bersaglio che insorgono nel contesto di ogni singola frazione di trattamento sono prevalentemente correlati al ciclo respiratorio. Tali spostamenti sono più rilevanti in alcuni distretti corporei quali torace e addome superiore e possono rappresentare una notevole criticità per trattamenti IMRT. Le tecniche utilizzate per la minimizzazione di questi movimenti sono descritte al paragrafo 3.6.

4.9. Verifica dei parametri del trattamento

Fondamentale ai fini della verifica della costanza dei parametri di trattamento è che il personale TSRM, responsabile della erogazione del trattamento, abbia conseguito specifiche competenze tali da consentire una adeguata interpretazione delle informazioni riportate dal sistema e la pronta individuazione di eventuali anomalie.

Bibliografia di approfondimento (paragrafi 4.8-4.9)

Chang J, Mageras GS, Ling CC. Evaluation of rapid dose map acquisition of a scanning liquid-filled ionization chamber electronic portal imaging device. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003,55:1432-45.

Dawson LA, Eccles C, Bissonnette JP, Brock KK. Accuracy of daily image guidance for hypofractionated liver radiotherapy with active breathing control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62(4):1247-52.

Ezzel G, Galvin JM, Low D, Palta JR, Rosen I, Sharpe MB, Xia P, Xiao Y, Xing L, Yu CX; IMRT subcommitte; AAPM Radiation Therapy committee. Guidance document on delivery, treatment planning, and clinical implementation of IMRT: Report of the IMRT subcommittee of the AAPM radiation therapy committee. *Med Phys* 2003;30(8):2089-115.

Feldkamp LA, Davis LC, Kress JW**.** Practical cone-beam algorithm. *J Opt Soc Am A* 1984;612-9.

Fiorino C, Di Muzio N, Broggi S, Cozzarini C, Maggiulli E, Alongi F, Valdagni R, Fazio MF, Calandrino R. Evidence of limited motion of the prostate by careful emptying of the rectum as assessed by daily MVCT image-guidance with helical tomotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008: in press.

Galvin JM, Ezzel G, Eisbrauch A, Yu C, Butler B, Xiao Y, Rosen I, Rosenman J, Sharpe M, Xing L, Xia P, Lomax T, Low DA, Palta J. Implementing IMRT in clinical practice: a joint document of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology and the American Assotiation of Physicist in Medicine. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58(5):1616-34.

Gruppo di Studio Istituto Superiore di Sanità "Assicurazione di Qualità in Radioterapia". *Indicazioni per l'Assicurazione di Qualità nella radioterapia conformazionale.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2004. (Rapporti ISTISAN 04/34).

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).

Herman GH. Clinical use of electronic portal imaging. *Semin Radiat Oncol* 2005;15:157-67.

Herman MG, Balter JM, Jaffray DA, McGee KP, Munro P, Shalev S, van Herk M, Wong JW. Clinical use of electronic portal imaging: Report of AAPM Radiation Therapy Committee TG 58. *Med Phys* 2001;28(5):712-37.

Higgins PD, Alaei P, Gerbi BJ, Dusenbery KE. *In vivo* diode dosimetry for routine quality assurance in IMRT. *Med Phys* 2003;30(12):3118-23.

Hurkmans CW, Remeijer P, Lebesque JV, Mijnheer BJ. Set-up verification using portal imaging: review of current clinical practice. *Radiother Oncol* 2001;58:105-20.

Islam KM, Purdie TG, Norrlinger BD, Alasti H, Moseley DJ, Sharpe MB, Siewerdsen JH, Jaffray DA. Patient dose from kilovoltage cone beam computed tomography imaging in radiation therapy. *Med Phys* 2006;33(8):1573-82.

Jaffray DA, Siewerdsen JH. Cone-beam computed tomography with a flat-panel imager: initial performance characterization. *Med Phys* 2000;27(6):1311-23.

Jaffray DA, Siewerdsen JH, Wong JW, Martinez AA. Flat-panel cone-beam computed tomography for image-guided radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53(5):1337-49.

Lattanzi J, McNeeley S, Hanlon A. Schultheiss TS, Hanks GE. Ultrasound-based stereotactic guidance of precision conformal external beam radiation therapy in clinically localized prostate cancer. *Urology* 2000;55:73-8.

Low DA. Quality assurance of intensity-modulated radiotherapy. *Semin Radiat Oncol* 2002;12:219-28.

Ma C, Paskalev K. In-Room CT techniques for image-guided radiation therapy. *Medical Dosimetry* 2006;31(1):30-9.

McBain CA, Henry AM, Sykes J, Amer A, Marchant T, Moore CM, Davies J, Stratford J, McCarthy C, Porritt B, Williams P, Khoo VS, Price P. X-ray volumetric imaging in image guided radiotherapy: the new standard in on-treatment imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64(2):625-34.

McGary JE, Grant W 3rd. A clinical evaluation of setup errors for a prostate immobilization system. *J Appl Clin Med Phys* 2000;1:138-47.

McGary JE, Teh BS, Butler EB, Grant W 3rd. Prostate immobilization using a rectal balloon. *J Appl Clin Med Phys* 2002;3:6-11.

Remouchamps VM, Vicini FA, Sharpe MB, Kestin LL, Martinez AA, Wong JW. Significant reductions in heart and lung doses using deep inspiration breath hold with active breathing control and intensity-modulated radiation therapy for patients treated with locoregional breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55(2):392-406.

Salter BJ, Fuss M, Vollmer DG, Sadeghi A, Bogaev CA, Cheek DA, Herman TS, Hevezi JM. The TALON removable head frame system for stereotactic radiosurgery/radiotherapy: Measurement of the repositioning accuracy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:555-62.

Sonke JJ, Zijp L, Remeijer P, van Herk M. Respiratory correlated cone beam CT. *Med Phys* 2005;32(4):1176-85.

Sykes JR, Amer A, Czajka J, Moore CJ. A feasibility study for image guided radiotherapy using low dose, high speed, cone beam X-ray volumetric imaging. *Radiother Oncol* 2005;77(1):45-52.

Tsai JS, Engler MJ, Ling MN, Wu JK, Kramer B, Dipetrillo T, Wazer DE. A non-invasive immobilization system and related quality assurance for dynamic intensity modulated radiation therapy of intracranial and head and neck disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43:455-67.

Vedam SS, Keall PJ, Kini VR, Mohan R. Determining parameters for respiration-gated radiotherapy. *Med Phys* 2001;28(10):2139-46.

Wong JW, Sharpe MB, Jaffray DA, Kini VR, Robertson JM, Stromberg JS, Martinez AA. The use of active breathing control (ABC) to reduce margin for breathing motion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44(4):911-9.

5. MONITORAGGIO DELLA TOSSICITÀ

Le principali giustificazioni cliniche all'uso dell'IMRT sono la possibilità di migliorare il controllo locale attraverso la *dose escalation*, senza che vi sia un concomitante aumento del danno radioindotto e la riduzione, indipendentemente dall'incremento della dose totale, della tossicità tissutale. Di conseguenza, la conferma dell'efficacia clinica della tecnica non può che venire, oltre che dalla valutazione del controllo di malattia, anche dall'accurata rilevazione della tossicità acuta e, soprattutto, cronica da trattamento. L'impiego delle tecniche di *boost* integrato, che preludono all'uso di frazionamenti alterati della dose nonchè la possibilità, offerta dall'IMRT, di esplorare la strada dell'ipofrazionamento, rendono ancora più imprescindibile la puntuale registrazione degli effetti collaterali e delle complicanze da trattamento. Infatti, l'effetto radiobiologico, specie a lungo termine, di schemi di frazionamento non convenzionali e della loro associazione con terapie farmacologiche, è ancora in buona parte sconosciuto.

La comparazione del risultato clinico con i dati dosimetrici del piano di cura, può consentire infine di ottenere informazioni utili per una migliore ottimizzazione in fase di pianificazione.

È opportuno sottolineare che la distribuzione di dose tipica dell'IMRT, di cui si è estesamente discusso nei capitoli precedenti, può condizionare profili di tossicità significativamente diversi da quelli comunemente osservabili nei trattamenti condotti sulle medesime sedi con tecniche non IMRT. Le differenze possono riguardare non solo l'entità delle reazioni ma anche il tipo di organi e tessuti coinvolti. L'oncologo radioterapista deve pertanto essere pronto a valutare anche segni e/o sintomi inconsueti nella pratica radioterapica convenzionale.

I sistemi di score più comunemente impiegati, quali la scala dell'RTOG/EORTC (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*) e il SOMA-LENT (*Subjective, Objective, Management and Analytic - Late Effects on Normal Tissues*), tendono oggi ad essere sostituiti dal sistema di score CTCAE vers. 3 (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) che non divide gli eventi avversi in periodi temporali predefiniti e ben si presta a rilevare l'evento e la sua gravità in qualsiasi momento si effettui la rilevazione.

Durante il trattamento e nel mese successivo si può ritenere idonea una rilevazione settimanale degli eventi. Nel periodo che segue può essere sufficiente una valutazione ogni due-tre mesi per il primo anno, ogni tre–quattro mesi per il secondo anno e ogni sei mesi per gli anni seguenti. Il *timing* della rilevazione può comunque variare in base alla sede tumorale irradiata, alla tipologia e alla severità degli eventi rilevati.

A fianco dei rilievi di tossicità sarebbe opportuno anche l'utilizzo di questionari sulla qualità di vita (*Quality of Life*, QoL) orientati sul giudizio soggettivo del paziente.

È fortemente raccomandato che l'osservazione clinica prosegua, anche se con lunghi intervalli, oltre i consueti 5-10 anni, al fine non solo di rilevare eventuali sequele tardive, ma anche di valutare l'ipotizzato effetto cancerogeno dell'IMRT. Infatti, è opinione riportata in letteratura che l'aumento del volume tessutale irradiato e, più ancora, l'aumento della dose al corpo intero conseguente all'elevato numero delle UM impiegate in IMRT, possa incrementare di un fattore pari a 1,5 il rischio di cancerogenesi, specialmente nei pazienti trattati in età pediatrica e nei giovani lungosopravviventi.

Bibliografia di approfondimento

Cancer Therapy Evaluation Program. Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE). DCTD, NCI, NIH, DHHS; 2006. Disponibile all'indirizzo: http://ctep.cancer.gov/forms/CTCAEv3.pdf; ultima consultazione 8/5/08.

Chao C. *Practical essentials of Intensity Modulated Radiation Therapy*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams &Wilkins; 2005.

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.

Fowler J, Chappell R, Ritter M. Is α/ß for prostate tumors really low? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50(4):1021-31.

6. RISORSE

Nell'analisi delle risorse necessarie per un trattamento IMRT devono essere presi in considerazione:

- i requisiti tecnologici indispensabili
- il personale necessario
- le misure organizzative volte ad ottimizzare l'impiego di entrambi.

Attraverso questa analisi sarà possibile effettuare una stima anche se approssimativa, in quanto dipendente dalla diversità delle scelte possibili, delle risorse necessarie ad avviare la metodica e di quelle successive che ne permettono il suo impiego nella routine clinica.

6.1. Requisiti tecnologici

La garanzia di una corretta erogazione delle tecniche IMRT richiede la presenza di:

- sistemi dedicati per l'immobilizzazione e contenimento dei pazienti, il più possibile personalizzati, in relazione al distretto anatomico che si intende irradiare
- una stazione di *contouring* per la definizione dei volumi di interesse e per la fusione di immagini multimodali (CT +/- RM +/- PET , ecc.);
- un sistema di elaborazione del TPS preferibilmente completo di un modulo di *inverse planning*, utilizzato per l'ottimizzazione delle fluenze dei campi modulati, e di un *sequencer*, dedicato alla conversione delle fluenze in file di movimentazione delle lamelle del collimatore multilamellare;
- un collimatore multi-lamellare (MLC, mMLC, μMLC) dotato di software per l'esecuzione, in modalità *step-and-shoot*, *sliding window* o IMAT dei file di movimentazione calcolati dal *sequencer*; tali dispositivi fanno parte della dotazione standard degli attuali acceleratori, anche se ovviamente incidono in maniera diversa in relazione alle caratteristiche specifiche di ciascuno di essi sul costo complessivo del LINAC (*LINear ACcelerator*);
- un sistema per l'esecuzione di controlli fisici e di ripetibilità geometrica del trattamento da utilizzare nelle verifiche delle fluenze erogate, composto generalmente da un modulo per la film-dosimetria (*scanner* con *software* di analisi), una microcamera a ionizzazione con elettrometro, un fantoccio a strati in materiale acqua-equivalente con il supporto per la microcamera ed eventualmente anche una matrice di rivelatori. Anche in questo caso i costi sono variabili in relazione alle diverse caratteristiche dei sistemi disponibili in commercio;
- un sistema di *Record and Verify* (R&V) per il controllo e la registrazione della corretta esecuzione del trattamento radiante sia relativamente ai parametri dell'acceleratore che del collimatore multilamellare;
- dispositivo elettronico per l'acquisizione delle immagini portali (EPID) per la verifica del corretto allineamento del paziente in corso di terapia;
- sistema informatizzato per la registrazione, valutazione ed archiviazione delle immagini.

Qualora si intendano attivare trattamenti IMRT su regioni anatomiche il cui posizionamento è fortemente dipendente dalla respirazione del paziente, è consigliabile adottare tecniche specifiche per il controllo del respiro e/o tecniche di *gating* (sincronizzazione con la respirazione) del trattamento. L'accuratezza nella fase di erogazione del trattamento può essere migliorata attraverso l'uso di dispositivi e tecniche di IGRT e/o di radioterapia di adattamento (*adaptive radiotherapy*).

6.2. Requisiti organizzativi e risorse umane

Il carico di lavoro per l'esecuzione dell'intero trattamento IMRT è sensibilmente superiore rispetto a quanto previsto per altre tecniche e richiede un potenziamento delle risorse umane coinvolte nel processo (oncologo radioterapista, esperto in fisica medica, TSRM), soprattutto per il significativo aumento dei tempi di lavoro dovuti alle procedure di *contouring* dei volumi, al *commissioning*, alle procedure di pianificazione, alla caratterizzazione dosimetrica e a programmi di Assicurazione di Qualità.

Il carico di lavoro per il completamento dell'intero trattamento IMRT, sulla base dell'attuale esperienza tecnologica è, quindi, nel complesso, sensibilmente superiore a quello richiesto per un trattamento conformazionale, anche se ovviamente diverso in relazione alla complessità dei problemi di pianificazione affrontati, alla precedente esperienza, alla disponibilità di soluzioni organizzative in grado di ottimizzare il lavoro dei diversi operatori. Indicazioni preliminari sul carico di lavoro proprio delle metodiche IMRT sono state proposte nel documento *Guidelines for the Provision of a Physics Service to Radiotherapy* (IPEM, 2002), mentre altri dati più precisi cominciano ad essere reperibili nella letteratura.

Nel passaggio da tecniche conformazionali tridimensionali all'IMRT sono assolutamente necessari programmi di formazione per tutti gli operatori. Sicuramente, in ogni Centro l'esperienza maturata permette, in una fase successiva, di elaborare protocolli propri e di ottimizzare i tempi delle varie operazioni. Va anche considerato che per patologie o per particolari pazienti, al di fuori delle soluzioni standard, si impone il passaggio attraverso il confronto di piani rivali e questo obbliga ad un impiego aggiuntivo di tempo e risorse.

I punti sui quali basare la propria programmazione sono pertanto i seguenti:

- presenza di personale medico, fisico e tecnico già esperto nella tecniche di radioterapia 3DCRT, formato per le procedure IMRT ed adeguato per numero al volume e alla qualità delle prestazioni erogate;
- impostazione di un programma di formazione e di aggiornamento periodico per tutto il personale coinvolto;
- definizione di protocolli e procedure scritti in collaborazione con l'Unità Operativa di Fisica Sanitaria per il trattamento delle principali sedi anatomiche e per l'acquisizione e la registrazione delle immagini;
- definizione di procedure di collaborazione con l'Unità Operativa di *imaging* diagnostico ed eventualmente con gli specialisti d'organo per la corretta definizione dei volumi di interesse;
- garanzia dell'accesso a e/o della diretta acquisizione dei moderni sistemi di *imaging* multimodale;
- valutazione dell'eventuale riduzione del numero dei pazienti trattati o le eventuali risorse aggiuntive necessarie a mantenere inalterata la produttività, dal momento che la durata di una seduta di IMRT è solitamente superiore rispetto ad altri trattamenti.

Bibliografia di approfondimento

Daly-Schveitzer N, Delmas S, Bonhomme C, Verdier A. Le cout de la radiothérapie. Evaluation du cout réel des traitements réalisés dans un service de radiothérapie d'un centre de lutte contre le cancer. *Bull Cancer Radiothér* 1995;82(4):370-8.

Gabriele P, Ozzello F, Negri GL, Rotta P, Pasquino M, Sinistrero G. Il costo della radioterapia. L'esperienza Piemontese. *Radiol Med* 1998;95(6):656-62.

Hanks GE. The crisis in health care cost in the United States: some implications for radiation oncology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23:203-6.

IPEM. *Guidelines for the provision of a physics service to radiotherapy*. York: Institute of Physics and Engineering in Medicine; 2002.

Lievens Y, van den Bogaert W, Kesteloot K. Activity based costing: a practical model for cost calculation in radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:522-35.

Perez CA, Kobeissi B, Smith BD, Fox S, Grigsby PW, Purdy JA, Procter HD, Wasserman TH. Cost accountig in radiation oncology: a computer-based model for reimbursement. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;25(5):895-906.

Perez CA. The cost benefit of 3D conformal radiation therapy compared with conventional techniques for patients with clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45(5):1103-4.

Rees GJG. Cost-effectiveness in oncology. *Lancet* 1985;1405-7.

Suh WW, Pierce IJ, Vicini FA. A cost comparison analisys of partial versus whole breast irradiation after breast conserving surgery for early stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:790-6.

7. TOMOTERAPIA ELICOIDALE

La tomoterapia elicoidale è un'unità di trattamento dedicata all'irradiazione con fasci ad intensità modulata in cui il trattamento radiante viene erogato in modalità elicoidale, con un sistema di Image Guided completamente integrato in grado di acquisire scansioni di MVCT prima del trattamento. Questa unità di terapia può essere descritta come una combinazione tra uno scanner CT elicoidale ed un acceleratore lineare convenzionale.

La sorgente di radiazione, costituita da un acceleratore lineare con un'energia nominale di 6 MV e posta su un *gantry* circolare simile ad uno *scanner* CT, ruota in sincronia con il continuo movimento longitudinale del lettino creando così una traiettoria elicoidale. Differentemente da un LINAC, l'isocentro è posto ad una SAD di 85 cm e il sistema non è dotato di filtro omogeneizzatore; ciò permette di ottenere ratei di dose nominali più elevati (800-900 UM/min) e conseguentemente tempi di trattamento più brevi. Il sistema è dotato di un collimatore a 64 lamelle. La modulazione del fascio è ottenuta variando la frazione di tempo per cui le varie lamelle risultano aperte o chiuse.

La stessa sorgente di irradiazione, con un'energia nominale inferiore di 3,5 MV, viene utilizzata per l'acquisizione di immagini di megavoltaggio (MVCT): un array di rivelatori di 738 camere a ionizzazione sigillate allo xenon, montato opposto alla sorgente di radiazione, permette la ricostruzione volumetrica tridimensionale delle strutture corporee al fine di verificare e di correggere, dove necessario, il posizionamento del paziente. L'acquisizione di immagini volumetriche può essere ottenuta a valori di dose comparabili a quelli ottenuti con immagini di EPID di acceleratori convenzionali (dell'ordine di 1-3 cGy).

7.1. *Commissioning* ed assicurazione di qualità dell'acceleratore

L'accuratezza dell'irradiazione eseguita con tomoterapia elicoidale dipende dalle corrette *performance* geometriche e dosimetriche di tutte le varie componenti: sorgente di radiazione, collimatori, MLC, *gantry* e lettino.

La caratterizzazione meccanica e geometrica dell'unità di tomoterapia, similmente agli acceleratori convenzionali, prevede sostanzialmente la verifica dell'allineamento di tutte le componenti del sistema: *laser*, sorgente, collimatori movibili, collimatore multilamellare MLC e array di rivelatori.

La principale differenza rispetto al LINAC è la forma a cono nel profilo trasversale a causa dell'assenza del *flattening filter*: misure di simmetria e di *flatness* perdono rilevanza con questo sistema e risulta importante che la forma del profilo misurato durante il *commissioning* e modellato dal sistema di piani di trattamento sia mantenuto costante nel tempo. Data la natura elicoidale dell'irradiazione, la periodica acquisizione e monitoraggio del profilo longitudinale diventano cruciali in modo da evitare situazioni di sovradosaggio o sottodosaggio indesiderate. Data la ridotta distanza sorgente-isocentro (85 cm), la caduta di dose nelle PDD (*Percentage Depth Dose*) risulta più ripida rispetto alle PDD dei LINAC convenzionali.

Particolare attenzione deve essere senza dubbio posta alla caratterizzazione e sincronizzazione di tutte le componenti dinamiche presenti nel sistema: uniformità ed accuratezza di movimento del lettino, tempo effettivo di apertura delle lamelle, sincronizzazione tra apertura delle lamelle, movimento lettino, rotazione *gantry* e impulsi LINAC. Il tempo

effettivo di apertura delle lamelle differisce da quello programmato per gli effetti di latenza delle lamelle, dovuti sia ai tempi finiti di apertura e chiusura delle lamelle (intorno ai 15 msec) che ai leggeri ritardi nell'elettronica di controllo. Le correzioni di latenza (andamento tra tempo reale di apertura della lamella e tempo programmato) dipenderanno ovviamente dal tempo di proiezione mentre possono essere considerate approssimativamente indipendenti dalla lamella considerata. Analogamente ai fattori di *output* i vari tempi di latenza, una volta misurati, vengono inseriti nel sistema di piani di trattamento e considerati nel calcolo della distribuzione di dose.

Infine una caratterizzazione del sistema di acquisizione di immagini MVCT dovrebbe al minimo prevedere una verifica della risoluzione e del contrasto dell'immagine unitamente ad una verifica della dose erogata durante la scansione.

7.2. *Commissioning* del sistema di pianificazione

La tomoterapia elicoidale è un'unità dedicata a trattamenti ad intensità modulata e, in quanto tale, la pianificazione è sostanzialmente basata su un processo iterativo di ottimizzazione inversa, caratterizzato dalla minimizzazione di una funzione di tipo quadratica. Il calcolo della distribuzione di dose è invece supportato da un algoritmo di convolution/superposition. La pianificazione e il *delivery* di trattamenti di tomoterapia elicoidale dipendono fondamentalmente da tre parametri in grado di influenzare inversamente la conformazione della distribuzione di dose ed il tempo di trattamento:

- *Field width*
  È la dimensione del fascio nella direzione di movimento longitudinale del lettino. Tale parametro tende ad influenzare maggiormente la conformazione della dose in direzione cranio-caudale.

- *Pitch*
  È definito come lo spostamento del lettino per rotazione in unità di larghezza di campo. Anche questo parametro influenza soprattutto la conformazione della distribuzione di dose in direzione longitudinale. Valori tipici di *pitch* sono tra 0,25 e 0,5, comportando una sovrapposizione tra rotazioni adiacenti durante l'irradiazione elicoidale.

- *Modulation Factor* (MF)
  È definito come il rapporto tra il massimo tempo di apertura delle lamelle rispetto al tempo medio di apertura di tutte le lamelle. Valori superiori significano distribuzioni di dose più conformate nel piano assiale, ma maggiori tempi di trattamento. MF può avere valori da 1 a 6.

La scelta di questi tre parametri determina il periodo di rotazione richiesto per erogare al volume bersaglio la dose di prescrizione; unitamente alla lunghezza del target questi tre parametri determinano poi il tempo totale di trattamento.

Il sistema di *planning* della tomoterapia elicoidale è un sistema di tipo *model based*, in cui il fascio di radiazione viene modellato e predefinito con sistemi di metodi Monte Carlo e non sulla base di dati dosimetrici direttamente misurati.

Durante la fase di commissioning è quindi necessario verificare che le caratteristiche dosimetriche del fascio pre-modellato si sovrappongano alle caratteristiche effettive della macchina: è necessario verificare la corrispondenza tra PDD, profili trasversali e longitudinali calcolati dal sistema di piani di trattamento con le corrispondenti curve misurate in fantoccio ad

acqua. Nel caso di accordo non soddisfacente, i parametri del modello vengono adattati direttamente dai fisici della tomoterapia finche non fitta adeguatamente le misure sperimentali.

Accanto alla modellizzazione del fascio, specifici parametri relativi al MLC devono essere misurati e inseriti nel sistema di piani di trattamento: fattori di output per varie combinazioni di apertura e chiusura delle lamelle in modo da tenere conto dell'effetto *tongue-groove* e le curve di latenza delle lamelle.

Ovviamente la verifica dei parametri di configurazione riguarda il confronto tra la distribuzione di dose calcolata e misurata. Ad oggi in letteratura non sono stati proposti test dosimetrici specifici per la verifica dell'accuratezza dosimetrica di campi modulati. L'unico test proposto prevede la verifica dell'accordo tra dose misurata e calcolata in fantoccio omogeneo per semplici piani IMRT, con *target on-axis* e organo a rischio off-axis e inversamente con *target off-axis* e organo a rischio *on-axis*, per le diverse aperture di collimatori commissionate.

7.3. Assicurazione di qualità del paziente

L'obiettivo è quello di verificare l'intero processo e l'accuratezza della dose erogata. L'approccio è analogo a quello riportato per tecniche IMRT con acceleratore lineare e cioè prevede il calcolo della dose del piano di trattamento pianificato su un fantoccio e il confronto dosimetrico tra distribuzione di dose misurata e calcolata in fantoccio. Data la natura elicoidale dell'irradiazione sono da preferirsi fantocci cilindrici. Differentemente dalle tecniche con LINAC, è possibile applicare solo una modalità di confronto dosimetrico, cioè la verifica dell'intero piano di trattamento nella sua configurazione complessiva.

Un fantoccio cilindrico omogeneo è stato specificamente designato per la tomoterapia elicoidale (Cheese Phantom) che permette la verifica contemporanea di dose puntuali con camere (camere A1SL, 0,056 CC) e la verifica su un piano con film. Con questo specifico fantoccio la misura contemporanea con camere e film può avvenire su due piani differenti.

7.4. Impatto movimenti *intrafraction*

Non esistono al momento studi esaustivi sull'impatto dei movimenti respiratori nell'erogazione di dose mediante tomoterapia elicoidale. Tuttavia, l'utilizzo di un numero elevato di segmenti tipico della tomoterapia unitamente alla geometria elicoidale che minimizza problemi di sotto-sovra dosaggio dovuti alla sincronia tra ciclo respiratorio e movimento del lettino, indica una minore criticità di questa modalità di erogazione dell'IMRT rispetto ad altre, suggerendo che potrebbe risultare non necessario l'utilizzo di tecniche di gating per minimizzare l'*interplay effect* nella maggior parte delle situazioni cliniche.

D'altra parte la stessa modalità elicoidale non rende agevole l'implementazione di tecniche di *gating* e/o *tracking*. Attualmente alcuni studi riguardanti la fattibilità di varie tecniche di gating sono stati pubblicati, appare particolarmente promettente l'approccio di utilizzare il sistema di rivelatori usati per l'acquisizione delle immagini MVCT.

7.5. Risorse

Per quanto attiene l'uso corrente, il metodo di lavoro ed i tempi morti tra le varie procedure (CT diagnostica, verifica, trattamento, controllo ecc.) consentono di trattare circa 20 pazienti per giornata lavorativa, cioè circa la metà o i 2/3 di quanti ne vengono trattati, in media, con 3DCRT o IMRT rispettivamente.

I costi di gestione (risorse umane ed organizzative) per trattamenti con tomoterapia sono confrontabili con quelli per trattamenti con IMRT. Mentre sono circa il doppio rispetto a trattamenti con 3DCRT.

Ad oggi in nessuna regione è prevista una voce per un rimborso specifico di trattamento mediante tomoterapia e pertanto il trattamento viene computato sotto la voce IMRT sommato alla voce CT di simulazione.

Bibliografia di approfondimento

Balog J, Mackie TR, Pearson D, Hui S, Paliwal B, Jeraj R. Benchmarking beam alignment for a clinical helical tomotherapy device. *Med Phys* 2003;30(6):1118-1127.

Balog J, Olivera G, Kapatoes J. Clinical helical tomotherapy commissioning dosimetry. *Med Phys* 2003;30(12),3097-3106.

Beavis AW. Is tomotherapy the future of IMRT? *Br J Radiol* 2004;77:285-95.

Broggi S, Molinelli S, Cattaneo GM, Fiorino C, Di Muzio N, Fazio F, Calandrino R. Clinical implementation of helical tomotherapy treatments: preliminary experience of dosimetrical measurements of QA patient. *Radiother Oncol* 2005;76(2):S111-S112.

Fenwick JD, Tomé WA, Jaradat HA, Hui SK, James JA, Balog JP, DeSouza CN, Lucas DB, Olivera GH, Mackie TR, Paliwal BR. Quality assurance of a helical tomotherapy machine. *Phys Med Biol* 2004;49(13):2933–2953.

Jeraj R, Mackie TR, Balog J, Olivera G, Pearson D, Kapatoes J, Ruchala K, Reckwerdt P. Radiation characteristics of helical tomotherapy. *Med Phys* 2004;31(2):396-404.

Kanagaki B, Read PW, Molloy JA, Larner JM, Sheng K. A motion phantom study on helical tomotherapy: the dosimetric impact of delivery techniques and motion. *Phys Med Biol* 2007;52:243-55.

Kim B, Kron T, Battista J, Van Dyk J. Investigation of dose homogeneity for loose helical tomotherapy delivery in the context of breath-hold radiation therapy. *Phys Med Biol* 2005;50:2387-404.

Lu W, Mackie TR. Tomographic motion detection and correction directly in sinogram space. *Phys Med Biol* 2002;47(8);1267-84.

Lu W, Ruchala KJ, Chen ML, Chen Q, Olivera GH. Real-time respiration monitoring using the radiotherapy treatment beam and four-dimensional computed tomography (4DCT) - a conceptual study. *Phys Med Biol* 2006;51(18):4469-95.

Mackie TR, Balog J, Ruchala K, Shepard D, Aldridge S, Fitchard E, Reckwerdt P, Olivera G, McNutt T, Mehta M. Tomotherapy. *Semin Radiat Oncol* 1999;9(1):108-17.

Mackie TR, Holmes T, Swerdloff S, Reckwerdt P, Deasy JO, Yang J, Paliwal B, Kinsella T. Tomotherapy: A new concept for the delivery of dynamic conformal radiotherapy. *Med Phys* 1993;20(6):1709-19.

Meeks SL, Harmon JF, Langen KM, Willoughby TR, Wagner TH, Kupelian PA. Performance characterization of megavoltage computed tomography imaging on a helical tomotherapy unit. *Med Phys* 2005;32(8):2673-81.

Ruchala J, Olivera GH, Schloesser EA, Mackie TR. Megavoltage CT on a tomotherapy system. *Phys Med Biol* 1999;44:2597-621.

Ruchala KJ, Olivera GH, Kapatoes JM, Schloesser EA, Reckwerdt PJ, Mackie TR. Megavoltage CT image reconstruction during tomotherapy treatments. *Phys Med Biol* 2000;45(12):3545-62.

Thomas SD, Mackenzie M, Field GC, Syme AM, Fallone BG. Patient specific treatment verifications for helical tomotherapy treatment plans. *Med Phys* 2005;32(12):3793-800.

Yang JN, Mackie TR, Reckwerdt P, Deasy JO, Thomadsen BR. An investigation of tomotherapy beam delivery. *Med Phys* 1997;24:425-36.

8. *CYBERKNIFE*

8.1. Caratteristiche fisico-tecniche

Il *Cyberknife* è un sistema ideato per la radiochirurgia e la radioterapia stereotassica. È costituito da:

- un acceleratore lineare da 6 MV, montato su robot a 6 gradi di libertà, con collimatori circolari statici da 5 a 60 mm, caratterizzato dalla non isocentricità e non complanarità;
- un sistema guidato dalle immagini (IGRT), utile sia per il corretto riposizionamento del paziente, che per il monitoraggio dei movimenti del target.

Il sistema *image-guided* è affidato a due tubi radiogeni allocati sul soffitto a 90° tra loro e inclinati rispetto all'asse del paziente di 45°, correlati ad una coppia di rivelatori al silicio (*flat panel*) collocati nel pavimento, a lato del lettino di trattamento.

La modalità di verifica del posizionamento si diversifica a seconda della localizzazione del target. Target intracranici sono "localizzati" mediante un algoritmo *skull-tracking* basato su un *pattern intensity*, senza necessità di *marker* fiduciali esterni o interni. Il sistema più recente di tracking è lo spine-tracking, un metodo simile allo skull-tracking ma riservato alle lesioni spinali, in cui viene utilizzato un modello di deformazione. Per i trattamenti extra-cranici viene utilizzato un metodo detto *fiducial tracking*. Esso consiste nel determinare la posizione e l'orientazione di un insieme di *marker* fiduciali prima dell'irradiazione di ogni fascio. L'informazione spaziale è utilizzata per correggere la posizione del robot prima di ogni irradiazione. I target che si muovono sono invece "inseguiti" mediante un sistema basato sull'utilizzo di *fiducial* interni impiantati vicino alla lesione e consente di correlare la posizione di questo insieme di *fiducial* con la posizione di *marker* esterni, dei led ottici posti sul torace del paziente e letti da una camera CCD (*Charge Coupled Device*), che determina la posizione di quest'ultimi in tempo reale.

Poiché il sistema ha un ritardo intrinseco di risposta di circa 200 ms, il sistema tiene conto di ciò effettuando una previsione della posizione del tumore basandosi sulla posizione dei *marker* esterni e utilizzando un filtro adattativo per stimare la posizione a partire da rilevazioni affette da rumore.

Tutte queste tecniche sono basate su un metodo di registrazione 2D-3D che consiste nel confrontare le immagini DRR con le immagini reali ottenute con il sistema a raggi X, per calcolare i sei parametri di traslazione e rotazione utilizzati per correggere la posizione del robot.

Gli errori di set-up sono corretti inizialmente con il movimento automatico del lettino robotizzato porta-paziente. Le correzioni successive sono effettuate direttamente dal robot, fino ad un massimo di 10 mm nelle traslazioni (25 mm nel caso del sistema Syncrony) e di 1° per le rotazioni destra-sinistra e cranio-caudali e di 3° per quella oraria e anti-oraria.

Il trattamento avviene lungo un percorso predefinito nello spazio e suddiviso in punti, detti "nodi" dove il robot può fermarsi per l'erogazione. Questi punti sono un centinaio e in ognuno di questi l'acceleratore può assumere fino ad un massimo di dodici direzioni: in questo modo si possono raggiungere un totale di 1200 direzioni diverse di ingresso del fascio nello spazio.

La modulazione di intensità all'interno del target è ottenuta tramite un sistema di *inverse planning* che seleziona le direzioni dei fasci e ne ottimizza i pesi in modo da raggiungere gli obiettivi prefissati.

Questo sistema permette di ottenere distribuzioni di dose con un alto gradiente, un'elevata conformazione delle isodosi al *target* ed una precisione estremamente elevata con errori massimi dell'ordine del millimetro.

Il *Cyberknife* non usa *frame* stereotassici e offre l'opportunità di un agevole frazionamento della dose con sedute eseguibili in modo continuativo, rendendolo più simile nell'uso alle unità di radioterapia tradizionali. La durata della seduta è generalmente compresa tra 30 e 60 minuti.

Alcuni aspetti peculiari dell'apparecchiatura *Cyberknife*, in particolare l'operatività non isocentrica, richiedono un programma specifico di controlli nell'ambito dell'assicurazione di qualità. Laddove possibili, valgono i controlli individuati per altre tecniche. I controlli di qualità relativi al sistema *Cyberknife* riguardano la parte dosimetrica e meccanica dell'acceleratore, la componente robotica e i relativi dispositivi di sicurezza, e la componente di imaging, essenziale per un accurato trattamento.

L'acceleratore lineare del sistema *Cyberknife* non utilizza un filtro omogeneizzatore, per cui l'omogeneità del fascio è diversa rispetto a quella degli acceleratori tradizionali.

Fra i controlli consueti del fascio, della macchina e dei dispositivi relativi si segnala in particolare il controllo dell'output, in quanto le camere monitor del *Cyberknife* sono del tipo non-sigillato e risentono di variazioni repentine delle condizioni ambientali. Data la complessità del sistema, un test fondamentale per la verifica dell'accuratezza dell'intera catena è il cosiddetto *end-to-end* test. Esso parte dall'acquisizione della CT di un fantoccio antropomorfo (che simula una testa per lo "Skull Tracking", e un torace-addome per il *fiducial tracking* o per il *motion tracking* con Synchrony™). Le immagini vengono trasferite al *treatment planning* system (TPS), dove viene delineato un target, viene calcolato un piano di trattamento e vengono generate le DRR. Il fantoccio è irradiato ponendo dei film radiocromici in corrispondenza del target e la dose rilasciata al film è analizzata e confrontata con la distribuzione di dose ottenuta con il TPS.

8.2. Indicazioni cliniche

Le dimensioni delle lesioni che possono essere trattate non hanno teoricamente limiti, ma i tempi di trattamento si allungano per forme irregolari e, per lesioni superiori a 5-6 cm, i vantaggi del sistema *Cyberknife* perdono di valore rispetto alla conformazione ottenibile con acceleratori lineari tradizionali e tecniche della moderna radioterapia.

La macchina è stata ideata per rendere agevole un trattamento radiochirurgico, o di radioterapia stereotassica non solo in ambito cranico, ma anche *body*. Può quindi essere usata in tutte quelle indicazioni ove in passato si operava con macchine convenzionali attrezzate o dedicate come la *Gamma Knife*. Il grande vantaggio in confronto a queste è la possibilità del frazionamento, per l'agevole riposizionamento del paziente senza sistemi coercitivi di immobilizzazione.

In ambito cranico l'esperienza ormai consolidata nel trattamento sia di disordini vascolari, di tumori benigni e di tumori maligni si è estesa anche a disordini motori e funzionali (nevralgie trigeminali) e ad altre patologie non invasive. È stato confermato l'uso di un *boost* frazionato dopo chemioradioterapia convenzionale per le lesioni rinofaringee, con risultati positivi.

Per la radiochirurgia extracranica le lesioni sono state suddivise in: a) spinali, vicine o in tutta prossimità ai corpi vertebrali; b) *body*, lontane da reperi ossei e spesso mobili in correlazione col movimento respiratorio. Le esperienze, iniziate a Standford nel 2000 e portate avanti da numerosi altri Centri, sono via via sempre più numerose e diversificate, orientate specialmente verso sedi spinali, polmonari, addominali (pancreas, fegato e linfonodi retroperitoneali) e pelviche (prostata).

Le lesioni spinali peri-rachidee possono essere trattate senza impianto di *fiducial*, in quanto il sistema è in grado di riconoscere i corpi vertebrali di riferimento. Con questo approccio incruento sono state trattate nei vari Centri lesioni sia benigne che maligne con successo, sia per la precisione offerta dal sistema sia per la particolare sensibilità al trattamento radiante delle lesioni stesse. Sono stati trattati meningiomi, malformazioni arterovenose, emangioblastomi, lesioni metastatiche ed altro.

Per le lesioni body, cioè distanti da reperi ossei o con movimento correlato al respiro, è necessario posizionare il *fiducial* nella sede tumorale o in tutta vicinanza al tumore. Con questa metodica è possibile eseguire un trattamento radiochirurgico con un sistema di motion tracking, seguendo e anticipando i movimenti del bersaglio correlati al respiro (vedi sopra). L'esperienze sono state rivolte a tumori polmonari in stadio iniziale non operabili per ragioni mediche o come alternativa alla chirurgia, dati gli ottimi risultati forniti dalla letteratura, e a lesioni secondarie solitarie, sempre in alternativa ad un approccio chirurgico di metastasectomia. La conformazione dosimetrica con *Cyberknife* dovrebbe garantire nel tempo una minore tossicità in confronto alle altre metodiche prive di traking.

Un'esperienza di fase I-II nel trattamento di lesioni pancreatiche, condotta dalla scuola di Standford, ha potuto chiarire sia la dose di tolleranza del duodeno alla radiochirurgia in un'unica seduta, sia il limite delle indicazioni alla radiochirurgia nei tumori pancreatici. Per queste lesioni è necessario posizionare il *marker* d'oro in sede pancreatica e definire al meglio l'estensione del duodeno, considerato l'organo critico di tolleranza.

Vi sono inoltre esperienze iniziali per trattamenti accelerati per tumori della prostata in stadio iniziale. Anche qui è necessaria l'infissione dei *fiducial*, solitamente quattro, in sede di loggia prostatica. Solitamente il trattamento viene confrontato con l'esperienza della brachiterapia ad alto rateo di dose. Le sedute sono solitamente cinque, in sequenza giornaliera.

In conclusione: il sistema *Cyberknife* offre il vantaggio di un'agevole radiochirurgia frazionata sia cranica che body. Per lesioni vicine ai corpi vertebrali il sistema non richiede l'inserimento cruento di *marker*. Per lesioni mobili distanti dal rachide dorsale è necessario l'uso di semi d'oro. Anche se questo approccio può essere svantaggioso per il paziente, il sistema permette tuttavia una radiochirurgia raffinata, con il rilevamento "motion tracking", unico nel suo genere, in cui dopo aver creato un modello del movimento del bersaglio, il robot ne prevede lo spostamento, anticipandolo di 4 msec e centra il target nella sua corretta posizione.

Tra gli svantaggi vi sono da porre i costi della struttura, training per il personale (medici, fisici, tecnici ed infermieri) e la selezione dei casi da trattare, ancora in una fase di studio.

8.3. Risorse

In termini di risorse umane, l'uso del *Cyberknife* implica il coinvolgimento, oltre che del personale normalmente coinvolto nel trattamento radioterapico, anche di altre figure professionali, in relazione alle tipologie di trattamento.

Per le lesioni craniche l'attività viene svolta coinvolgendo personale in ambito di Radioterapia, di Neurochirurgia e di Neuroradiologia. Il peso relativo per le due figure dell'oncologo radioterapista o del Neurochirurgo è del 50%, per il Radiologo del 2%, per il Fisico Sanitario del 19%, per i TSRM del 22% e per gli infermieri di sala per l'assistenza lungo il percorso del 7%.

Per le lesioni body l'attività viene svolta coinvolgendo personale in ambito di Radioterapia, Chirurgia e Radiologia. Il peso relativo per l'oncologo radioterapista è del 35%, per il Radiologo del 5%, per il Fisico Sanitario del 25%, per i TSRM del 20% e per gli infermieri di sala per l'assistenza lungo il percorso del 10%.

Bibliografia di approfondimento

Adler JR, Cox RS. Preliminary clinical experience with the Cyber-Knife: image guided stereotactic radiosurgery. *Radiosurgery* 1995;1:316-26.

Gerszten PC, Ozhasoglu C, Burton S, Vogel WJ, Atkins BA, Kalnicki S, Welch WC. CyberKnife frameless stereotactic radiosurgery for spinal lesions: clinical experience in 125 cases. *Neurosurgery* 2004;55(1):89-98.

Gerzten PC, Ozhasoglu C, Burton SA, Vogel WJ, Atkins BA, Kalnicki S, Welch WC. CyberKnife frameless stereotactic radiosurgery for spinal lesions: clinical experience in 125 cases. *Neurosurgery* 2004;55(1):89-98.

Kim MC, Lee TK. Radiosurgery experience in Asia. In: Mould RF (Ed.). *Robotic radiosurgery. Volume 1.* Sunnyvale, CA: The Cyberknife Society Press; 2005. p. 23-32. Disponibile all'indirizzo: http://www.accuray.com/a/pdf/FrtSect1.pdf; ultima consultazione 8/05/08.

King CR, Cotrutz C. Hypofractionated Radiotherapy for localized prostate cancer: therapeutic rationale and feasibility of the Cyberknife. . In: Mould RF (Ed.). *Robotic radiosurgery. Volume 1.* Sunnyvale, CA: The Cyberknife Society Press; 2005. p. 315-24. Disponibile all'indirizzo: http://www.accuray.com/a/pdf/FrtSect1.pdf; ultima consultazione 8/05/08

Koong AC, Christofferson E, Le QT, Goodman KA, Ho A, Kuo T, Ford JM, Fisher GA, Greco R, Norton J, Yang GP. Phase II study to assess the efficacy of conventionally fractionated radiotherapy followed by a stereotactic radiosurgery boost in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63(6):320-3.

Koong AC, Le QT, Ho A, Fong B, Fisher G, Cho C, Ford J, Poen J, Gibbs IC, Mehta VK, Kee S, Trueblood W, Yang G, Bastidas JA. Phase I study of stereotactic radiosurgery in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58(4):1017-1021.

Le QT, Tate D, Koong A, Gibbs IC, Chang SD, Adler JR, Pinto HA, Terris DJ, Fee WE, Goffinet DR Improved local control with stereotactic radiosurgical boost in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:1046-54.

Murphy MJ, Adler JR Jr., Bodduluri M, Dooley J, Forster K, Hai J, Le Q, Luxton G, Martin D, Poen J. Image guided radiosurgery for the spine and pancreas. *Comp Aided Surg* 2000;5(4):278-88.

Martinez AA, Pataki I, Edmundson G, Sebastian E, Brabbins D, Gustafson G. Phase II prospective study of the use of conformal high dose rate brachytherapy as monotherapy for the treatment of favourable stage prostate cancer: a feasibility report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49(1):61-9.

Murphy MJ, Chang S, Gibbs I, Le QT, Martin D, Kim D. Image-guided radiosurgery in the treatment of spinal metastases. *Neurosurg Focus* 2001;11(6):e6.

Ryu SI, Chang SD, Kim DH, Murphy MJ, Le QT, Martin DP, Adler JR Jr. Image guided hypo-fractionated stereotactic radiosurgery to spinal lesions. *Neurosurgery* 2001;49:838-46.

Timmerman RD, Kavanagh BD, Cho LC, Papiez L, Xing L. Stereotactic body radiation therapy in multiple organ sites. J. Clin Oncol 2007;25(8):947-52.

Whyte RI, Crownover R, Murphy MJ, Martin DP, Rice TW, DeCamp MM Jr, Rodebaugh R, Weinhous MS, Le QT. Stereotactic radiosurgery for lung tumors: preliminary report of a phase I trial. *Ann Thorac Surg* 2003;75(4):1097-101.

Wulf J, Haedinger U, Oppitz U, Thiele W, Mueller G, Flentje M. Stereotactic radiosurgery for primary lung cancer and pulmonary metastasis: a non-invasive treatment approach in medically inoperable patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60(1):186-96.

APPENDICE
Elenco dei Centri operativi e in fase di implementazione nell'uso dell'IMRT aggiornato al 2008

L'elenco è stato aggiornato tenendo conto dei Centri di Radioterapia che avevano risposto alla richiesta di partecipazione alla stesura di indicazioni sull'Assicurazione di Qualità nell'uso dell'IMRT e che hanno partecipato alla riunione programmatica di gennaio 2006.

CENTRI OPERATIVI

Calabria
- Azienda Ospedaliera "Pugliese Ciaccio", Catanzaro

Campania
- Istituto polidiagnostico "D'Agostino e Marino", Salerno

Emilia Romagna
- Arcispedale di Santa Maria Nuova, Reggio Emilia
- Policlinico di Modena
- Ospedale Bellaria, Bologna
- Azienda Ospedaliera Bologna - Policlinico Sant'Orsola Malpighi ed Università degli Studi, Bologna

Friuli-Venezia Giulia
- Centro di Riferimento Oncologico, Aviano e Ospedale di Pordenone

Lazio
- Istituti Fisioterapici Ospitalieri – Istituto Regina Elena (IFO-IRE), Roma
- Università Cattolica del Sacro Cuore - Policlinico Universitario "A. Gemelli", Roma
- Ospedale "S. Giovanni Calibita" - Fatebenefratelli, Roma
- Azienda Ospedaliera S. Camillo-Forlanini, Roma
- Ospedale S. Andrea - Università "La Sapienza", Roma
- Azienda Ospedaliera S. Camillo, Roma

Liguria
- Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Genova
- Ospedali Galliera, Genova

Lombardia
- Spedali Civili - Università di Brescia, Brescia
- Azienda Ospedaliera S. Anna, Como
- Istituto Nazionale Tumori, Milano
- Istituti Ospitalieri, Cremona
- Ospedale S. Raffaele, Milano
- Istituto Europeo di Oncologia, Milano
- Azienda Ospedaliera S. Gerardo ed Università "La Bicocca", Monza
- Istituto Clinico Humanitas, Rozzano (MI)
- Azienda Ospedaliera Niguarda Ca' Granda, Milano

Molise
- Università Cattolica del S. Cuore - Centro di Ricerca e Formazione ad Alta Tecnologia nelle Scienze Biomediche "Giovanni Paolo II", Campobasso

Piemonte
- Ospedale San Giovanni Battista - Università degli Studi, Torino
- Ospedale Mauriziano "Umberto I", Torino
- Istituto per la Ricerca e la Cura del Cancro, Candiolo (TO)
- Ospedale Civile – ASL TO4, Ivrea (TO)
- Azienda Sanitaria Ospedaliera OIRM S. Anna, Torino

Puglia
- ASL TA - Presidio Ospedaliero "S. G. Moscati", Taranto

Sicilia
- Presidio Ospedaliero "San Vincenzo", ASL5 Messina, Taormina
- Ospedale Oncologico "M. Ascoli", Palermo

Toscana
- Azienda Ospedaliera Careggi - Università degli Studi, Firenze
- Casa di Cura Santa Chiara, Firenze
- Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana – Presidio Santa Chiara, Pisa

Trentino-Alto Adige
- Ospedale S. Chiara, Trento

Veneto
- Ospedale S. Bortolo - USSL 6, Vicenza

CENTRI IN FASE DI IMPLEMENTAZIONE

Abruzzo
- Ospedale Nuovo San Salvatore, L'Aquila
- Ospedale Clinicizzato SS. Annunziata, Chieti
- Ospedale S. Spirito, Pescara

Campania
- Azienda Ospedaliera S. Giovanni di Dio e Ruggi D'Aragona, Salerno
- Università Federico II, Napoli
- Istituto Nazionale per lo studio e la cura dei Tumori - Fondazione "G. Pascale", Napoli

Emilia Romagna
- Azienda Ospedaliero-Universitaria, Ferrara

Friuli-Venezia Giulia
- Azienda Ospedaliero-Universitaria S. Maria della Misericordia, Udine

Liguria
- ASL 2 Ospedale San Paolo, Savona

Lombardia
- Ospedali Riuniti, Bergamo

Toscana
- Presidio Ospedaliero Campo di Marte USL 2, Lucca

Umbria
- Azienda Ospedaliera-Università degli Studi, Perugia

Veneto
- Ospedale Ca' Foncello, Treviso
- Istituto Oncologico Veneto - IRCCS, Padova
- Ospedale S. Maria della Misericordia Azienda ULSS 18, Rovigo

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

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

Roma, aprile-giugno 2008 (n. 2) 4° Suppl.