



International Guideline

International guideline for the delineation of the clinical target volumes (CTV) for nasopharyngeal carcinoma



Anne W. Lee<sup>a,1</sup>, Wai Tong Ng<sup>b,1</sup>, Jian Ji Pan<sup>c,1</sup>, Sharon S. Poh<sup>d</sup>, Yong Chan Ahn<sup>e</sup>, Hussain AlHussain<sup>f</sup>, June Corry<sup>g</sup>, Cai Grau<sup>h</sup>, Vincent Grégoire<sup>i</sup>, Kevin J. Harrington<sup>j</sup>, Chao Su Hu<sup>k</sup>, Dora L. Kwong<sup>l</sup>, Johannes A. Langendijk<sup>m</sup>, Quynh Thu Le<sup>n</sup>, Nancy Y. Lee<sup>o</sup>, Jin Ching Lin<sup>p</sup>, Tai Xiang Lu<sup>q</sup>, William M. Mendenhall<sup>r</sup>, Brian O'Sullivan<sup>s</sup>, Enis Ozyar<sup>t</sup>, Lester J. Peters<sup>u</sup>, David I. Rosenthal<sup>v</sup>, Yoke Lim Soong<sup>d</sup>, Yungan Tao<sup>w</sup>, Sue S. Yom<sup>x</sup>, Joseph T. Wee<sup>d,\*</sup>

*A cura di Rezarta Frakulli*

**Abstract**

**Scopo:** La determinazione del bersaglio nel carcinoma rinofaringeo (CR) si rivela spesso difficile a causa del margine terapeutico molto ristretto. Sono necessarie alte dosi per raggiungere livelli ottimali di controllo di malattia e l'inadeguatezza dosimetrica rimane uno dei più importanti fattori indipendenti che influenzano il risultato.

**Metodo:** è stata eseguita una revisione della letteratura riguardo il comportamento naturale, correlazioni tra gli aspetti clinici e patologici del CR. Inoltre sono stati confrontati le linee guide internazionali ed i protocolli clinici sulla definizione del CTV. Tali informazioni sono state utilizzate per definire una linea guida preliminare che è stata poi diffusa ad esperti internazionali del settore perché vi fosse uno scambio di opinioni ed una successiva votazione sulle questioni maggiormente controverse.

**Risultati:** Dopo ampie discussioni sono state definite delle raccomandazioni sul contouring del CTV ed inclusione di strutture anatomiche con alto rischio di infiltrazione microscopica.

**Conclusione:** è stata definita una linea guida per fornire un riferimento pratico sul contouring affinché venga garantita la copertura ottimale del target. Tuttavia, i volumi finali di trattamento dovrebbero essere basati anche sulle caratteristiche dei singoli pazienti e dei centri (inclusa la qualità dei metodi d'imaging e precisione nell'esecuzione del trattamento).

**Introduzione**

L'obiettivo principale della proposta di queste linee guida è quello di sviluppare delle raccomandazioni sulla definizione del CTV per CR. Questo documento si basa sulla revisione condivisa della letteratura disponibile, sul confronto delle linee guida internazionali e sui vari protocolli pubblicati. E' stata sintetizzata una bozza preliminare che è stata fatta circolare tra esperti internazionali. In seguito tale bozza è stata sottoposta a revisioni iterative e a votazioni nelle aree di maggiori controversie da parte di un gruppo di esperti. Sulla base di queste votazioni sono state redatte queste linee guida condivise. Le linee guida dovrebbero essere applicabili a tutti i sottotipi istologici di CR.

## Alcune considerazioni riguardo il GTVp (tumore primitivo)

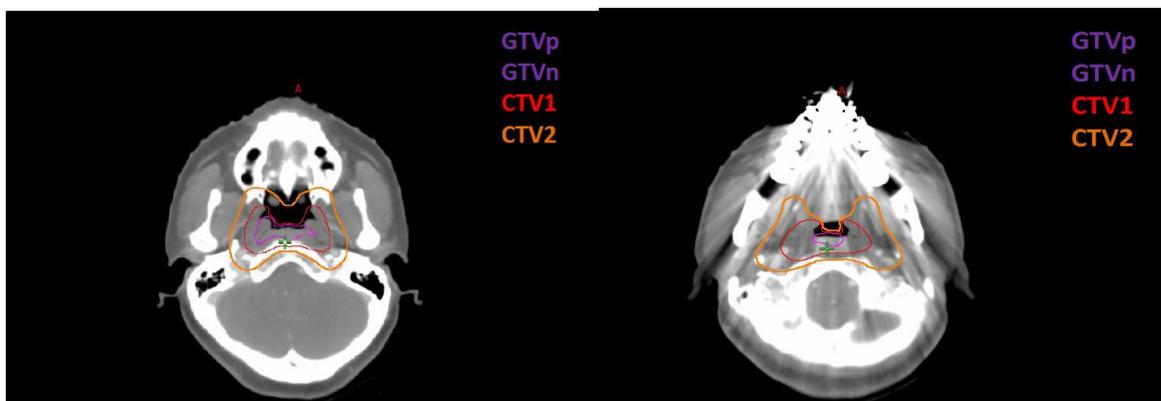
Richiede la sintesi di dati clinici e d'imaging raccolti durante la procedura di diagnosi-stadiazione. Ciò comprende:

- un esame clinico dettagliato dello spazio nasale anteriore, rinofaringe e cavità orale, con nasofaringoscopia a fibre ottiche con una descrizione dettagliata dell'estensione del tumore e dell'infiltrazione;
- una RMN s/c mdc eseguita entro 2-3 settimane dalla pianificazione RT le cui immagini dovrebbero essere fuse con la TC di pianificazione. Idealmente, la RMN deve essere acquisita nella posizione di trattamento con l'uso di un'immobilizzazione radioterapica compatibile con la RMN;
- una stretta collaborazione con i radiologi specializzati in oncologia testa-collo per chiarimenti sulla diffusione di malattia e sulle strutture anatomiche,
- PET/CT può dare informazioni aggiuntive specialmente per le forme localmente avanzate.

## CTV

### Modelli di diffusione del CR

I CR tendono ad originare nella fossa di Rosenmüller, diffondendosi nella sottomucosa, con l'infiltrazione dei muscoli palatini. A causa della sua natura altamente infiltrativa, si diffonde facilmente attraverso aree di minore resistenza all'interno della fascia faringobasilare e tende ad infiltrarsi lungo i percorsi neurali. Il tumore tende a diffondersi facilmente alla fossa nasale anteriormente per poi estendersi alla fossa pterigopalatina attraverso il forame sfenopalatino, e successivamente superiormente nel forame rotondo lungo il nervo mascellare o attraverso la fessura orbitale inferiore, quindi l'apice orbitale. Lateralmente, il tumore può passare attraverso la fascia faringea o indirettamente attraverso il seno di Morgagni. Da lì può diffondersi alla fossa infratemporale o estendere perineuralmente lungo il nervo mandibolare nel forame ovale e verso l'alto nel seno cavernoso. L'estensione postero-laterale nei tumori più grandi può coinvolgere il forame giugulare e il canale ipoglosso, così come i nervi che li attraversano.



**CTV ad alto rischio (CTVp1) dose terapeutica:** GTV + margine di 5 mm (considerare l'esclusione del clivus se non coinvolto). **[Consenso: alto (90%)]** Questa raccomandazione è basata su una serie di studi chirurgici sull'entità dell'estensione microscopica nei CR recidivati nonché su dati estrapolati da altri sedi del tumore testa e collo.

-CTVp1 = inclusione dell'intero rinofaringe (oltre a GTV + 5 mm margine). **[Consenso: basso (55%)].** L'inclusione è basata su uno studio di Sham et al. che ha analizzato 72 casi con biopsie prelevate dal tetto, pareti posteriori e laterali del rinofaringe, indipendentemente dall'aspetto sulla fibroscopia. Questo studio ha rivelato che il 51,4% dei pazienti aveva un'estensione microscopica occulta non rilevabile mediante endoscopia e un altro 13,8% ha mostrato un modello di crescita sottomucoso del tumore.

Punto di riferimento anatomico per definire il limite caudale del rinofaringe è il limite caudale di C1.

**Rischio intermedio CTV (CTVp2) dose profilattica**= espansione di 5 mm da CTVp1 [**Consenso: Moderato (76%)**] A secondo dell'estensione anatomica della malattia e del T, includere nel CTVp2:

**Superiormente**

-Vomere e seno etmoideo circostante [**Consenso: alto (90%)**]

-Seno sfenoidale

- a) T1 e T2: inclusione della parte inferiore
- b) T3 e T4: inclusione tutto il seno [**Consenso: Alto (90%)**]

-Seno cavernoso

- a) T1 e T2: escludere il seno cavernoso
- b) T3 e T4: includere l'intero seno cavernoso omolaterale.[**Consenso: alto (86%)**]

-Forami base cranica: includere forami ovale bilaterale, rotonda e lacera indipendentemente dal T. [**Consenso: alto (86%)**]

**Anteriormente**

- Includere 5 mm della parte posteriore della cavità nasale anteriormente alle coane indipendentemente dal T. [**Consenso: basso (71%)**]

-includere 5 mm posteriormente il seno mascellare indipendentemente dalla categoria T.[**Consenso: basso (72%)**]

**Lateralmente**

-Includere il muscolo pterigoideo solo con un'espansione di 5 + 5 mm da GTVp (cioè equivalente a CTVp1 + 5 mm) e non tutto il muscolo a meno che non vi sia una infiltrazione muscolare. [**Consenso:Alto (95%)**]

-Includere l'intero spazio parafaringeo. [**Consenso: alto (86%)**]

**Posteriormente.**

-Includere il terzo anteriore del clivus se non è coinvolto e interamente se c'è qualsiasi coinvolgimento clivale. [**Consenso: alto (86%)**]

	RTOG 0225 [7]	RTOG 0615 [8]	NRG HN001 [15]	PYNEH/HKU [9]	China [16]	AIRO [17]	Current
<i>High dose clinical target volume (CTVp1)</i>							
Margin from GTVp	GTVp + 5 mm	GTVp + 5 mm	GTVp + 3 mm	GTVp + 5 mm + whole NP	GTVp + 5-10 mm + whole NP	GTVp + ≥5 mm (can be 0-1 mm if anatomical barriers are present)	GTVp + 5 mm (±whole NP)
Minimal margin if tumour in close proximity to critical OARs	GTVp + 1 mm	GTVp + 1 mm	GTVp + 0 mm	GTVp + 1-2 mm	Not stated	Not stated	GTVp + 1 mm
<i>High dose clinical target volume (CTVn1)</i>							
Margin from GTVn	GTVn + 5 mm	GTVn + 5 mm	GTVn + 3 mm	GTVn(RP) + 5 mm GTVn (cervical) + 5-10 mm	GTVn(RP) + 5-10 mm GTVn (cervical) + 2-5 mm → PIV directly	Not stated	GTVn + 5 mm (consider 10 mm if ECE)
<i>Intermediate dose clinical target volume (CTVp2)</i>							
Margin from GTV	GTVp + 10 mm + whole NP	GTVp + 10 mm + whole NP	GTVp + 8 mm + whole NP	GTVp + 10 mm	GTVp + 5-10 mm	GTVp + ≥10 mm margin + whole NP (caudal border at soft palate)	GTVp + 10 mm + whole NP
Nasal cavity – Posterior part	1/3	1/3-1/4	1/4	1/3	5 mm from choana	1/3-1/4	At least 5 mm from choana
Maxillary sinuses – Posterior part	1/3	1/3-1/4	1/4	1/3	5 mm from posterior wall	1/3-1/4	At least 5 mm from posterior wall
Posterior ethmoid sinus	Not stated	Not stated	Not stated	Part	Part	Not stated	Include vomer
Skull base	+	Cover foramina ovale & rotundum if T3-4	Cover foramina ovale & rotundum if T3-4 (involved side only)	Cover foramina ovale & rotundum & petrous tip if T3-4	Cover foramina ovale & rotundum & lacerum	Cover foramina ovale & rotundum if T3-4 or bulky disease involving the roof of NP	Cover foramina ovale, rotundum, lacerum & petrous tip if T3-4 (involved side only)
Cavernous sinus	Not stated	+	+	+	+	+	+
Pterygoid fossae	+	+	+	+	+	+	+
Parapharyngeal spaces	+	+	+	+(to styloid process)	+	+(to styloid process & retrostyloid space)	Full coverage
Sphenoid sinus	Inferior	Inferior if T1-2; whole if T3-4	Inferior if T1-2; whole if T3-4	Inferior 1/2 if T1-2; whole if T3-4	Sphenoid floor	Inferior half; whole if T4	Inferior 1/2 if T1-2; whole if T3-4
Clivus	+	1/2-2/3 if no invasion; whole if invasion	1/3 if no invasion; whole if invasion	1/2 if no invasion; whole if invasion	1/3 (+ anterior 1/3 of vertebral body)	1/3 if no invasion; whole if invasion	1/3 if no invasion; whole if invasion
Minimal margin if tumour in close proximity to critical OARs	Not stated	Not stated	GTVp + 1 mm	GTVp + 2-3 mm	2 mm	Not stated	GTVp + 2 mm
<i>Intermediate dose clinical target volume (CTVn2)</i>							
Margin from GTVn	Not stated	GTVn + 10 mm	GTVn + 8 mm	GTVn (dubious) + 5 mm GTVn (gross) + 10-15 mm	GTVn (RP) + 5-10 mm	Not stated	CTVn1 + 5 mm
Lymph nodes – bilateral RP, level II, III & Va	+	+	+	+	+	+	+, level VIIb plus at least ipsilateral one level below the involved levels
Level Ib	Not stated	Not stated	Optional if T1/2N0	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ib LN +ve</li> <li>• Submandibular gland</li> <li>• Bulky level II LN (&gt;2 cm)</li> <li>• ECE</li> <li>• Structures that drain to level Ib as 1st echelon site</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ib LN +ve</li> <li>• Ila LN &gt;3 cm</li> <li>• ipsilateral &gt;4 levels involved</li> <li>• invasion to &gt;1/3 nasal cavity/soft palate/alveolar</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Include in case of neck node positivity</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ib LN +ve</li> <li>• Submandibular gland</li> <li>• Level II LN with ECE</li> <li>• Structures that drain to level Ib as 1st echelon site</li> <li>• Otherwise Ib can be omitted ipsilaterally</li> </ul>

**I criteri diagnostici utilizzati per definire il coinvolgimento dei LN sono:**

- a) LN retrofaringei > 5 mm o LN cervicali > 10 mm di diametro corto (11 mm per nodo subdigastrico)
- b) ≥ 3 LN contigui e confluenti, ciascuno con diametro corto di 8-10 mm
- c) LN di qualsiasi dimensione con necrosi centrale o bordo con contrasto elevato
- d) LN di qualsiasi dimensione con estensione extracapsulare
- e) LN di qualsiasi dimensione positivo alla FDG-PET/CT

**CTVn1 (dose terapeutica)** = GTVn + 5 mm nei casi senza estensione extracapsulare (Considerare un'espansione di 10 mm in caso di estensione extracapsulare presente).

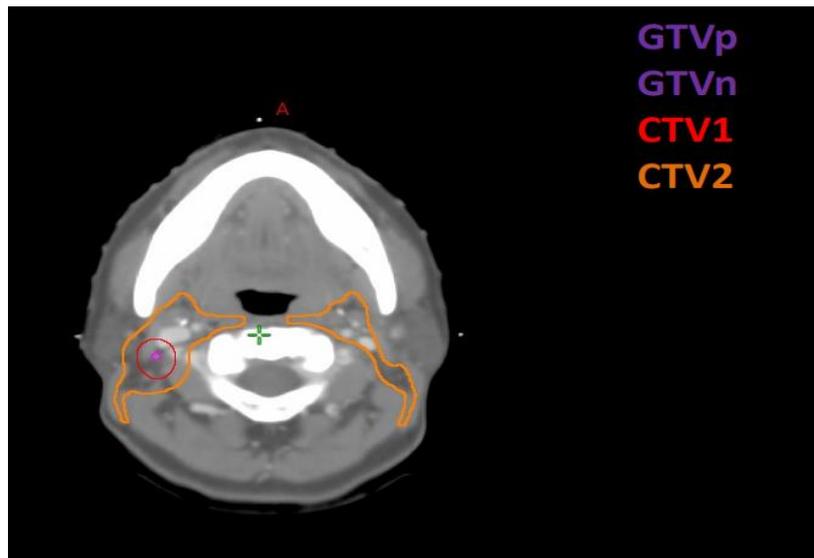
**CTV2n (dose profilattica):** CTVn1+ espansione geometrica di 5 mm [**Consenso: basso (64%)**]

**Livelli dei linfonodi cervicali a rischio intermedio (dose profilattica) CTV (CTVn2 e CTVn3)**

- Copertura dei linfonodi retrofaringei dovrebbe estendersi dalla base del cranio al bordo caudale dell'osso ioide o bordo caudale di C3 come limite inferiore. Solo i LN laterali hanno bisogno di profilassi. [**Consenso: moderato (77%)**]

**- Inclusione del livello Ib omolaterale in CTVn2 se c'è:**

1. malattia nella ghiandola sottomandibolare,
2. coinvolgimento di strutture che drenano al livello Ib (la cavità orale, la metà anteriore della cavità nasale),
3. coinvolgimento dei LN livello IIa con estensione extracapsulare.
4. coinvolgimento dei LN livello IIa con diametro assiale > 2 cm



**Copertura degli altri livelli nodali cervicali**

- Inclusione dei LN retrofaringei bilaterali e cervicali dei livelli II, III e Va all'interno di CTVn2 indipendentemente da T e N.

- Inclusione dei livelli linfonodi cervicali IV e Vb ipsilateralmente se ci sono dei linfonodi coinvolti sullo stesso lato (esclusi i linfonodi retrofaringei). [**Consenso: Alto (95%)**]

La maggior parte dei centri utilizza una dose profilattica inferiore (CTVn3: 50 Gy equivalente) per i livelli IV e Vb se il coinvolgimento linfonodale è limitato ai LN del II livello, mentre altri includono in CTVn2 per un dose profilattica intermedia (circa 60 Gy equivalente).

	RTOG 0225 [7]	RTOG 0615 [8]	NRG HN001 [15]	PYNEH/HKU [9]	China [16]	AIRO [17]	Current
<i>Low dose clinical target volume (CTVn3)</i>							
Levels IV & Vb down to clavicle	+	+	+	+ if cervical LN involved/suspicious Omit if N0 or N1 based solely on RPLN involvement	+ if upper LN involved/suspicious Omit if N0	If level III is involved	+ if cervical LN involved/suspicious Omit if N0 or N1 based solely on RPLN involvement Note difference between 2013 LN consensus guidelines and 8th edition AJCC/UICC
<i>Planning target volume (PTV)</i>							
Margin from CTV	5 mm (reduce to 1 mm if CTV adjacent to BS)	5 mm (reduce to 1 mm if CTV adjacent to BS)	5 mm (3 mm if IGRT) (reduce to 0 mm if CTV adjacent to BS, SC)	All IGRT 3 mm - above caudal border of C1 5 mm - below caudal border of C1	2-5 mm	5 mm (3 mm if IGRT)	Not stated