



Titolo: Radioterapia postoperatoria nei gliomi cerebrali: analisi della variabilità inter-osservatore nella delineazione del target e valutazione della distribuzione geografica delle recidive.

Autori: Cazzulo E*¹, Franzone P.², Berretta L.², Barbero M.P.¹, Todisco L.², Pozzi G.², Orecchia A.²;

Tipo: Rapporto breve

Keywords: Gliomi cerebrali, radioterapia, variabilità inter-osservatore;

Abstract

Scopo del lavoro era valutare la variabilità inter-osservatore nel contornamento del CTV (Clinical Target Volume) e la correlazione con la sede di ricaduta in 7 casi di gliomi operati, irradiati e poi recidivati. 4 Radio-oncologi hanno definito il CTV0 (area captante il contrasto) in 7 pazienti, utilizzando le immagini TC ed RM preoperatoria co-registrate. Il CTV0 è stato espanso di 1 cm in tutte le direzioni. Il PTV (Planning Target Volume) è stato ottenuto con una espansione di 0,5 cm.

Dall'analisi dei volumi ottenuti sono stati calcolati i seguenti parametri: Volume medio del CTV0, Deviazione Standard (SD), Coefficiente di Varianza (COV), Volume Intersezione (Vi), Volume intersezione percentuale (Vi%), Indice di concordanza (I).

Per correlare il volume di trattamento con la recidiva, sono stati calcolati il PTV, espandendo il volume intersezione dei CTV0 dei 4 operatori e l'intersezione tra il PTV ed il GTV della recidiva (IPTV%). I parametri di COV, Vi% e I hanno segnalato buona conformità fra i diversi osservatori.

¹ Fisica, A.S.O. S.S. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo – Alessandria

* Autore Corrispondente

E-mail: ecazzulo@ospedale.al.it

² Radioterapia, A.S.O. S.S. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo – Alessandria



I risultati dell'analisi della distribuzione geografica delle recidive hanno evidenziato che in 6 pazienti la ricaduta è avvenuta all'interno del PTV (IPTV fra 100% e 98%). 6 ricadute su 7 sono definibili quindi come "centrali", mentre per un paziente la recidiva era esterna al PTV (IPTV = 0 %) con il 15% del volume della recidiva nell'isodose 50 Gy, definendosi la recidiva come "marginale". L'uso della co-registrazione delle immagini TC-RM ha determinato una variabilità inter-osservatore piuttosto ridotta e ben confrontabile con i dati di letteratura. Le ricadute sono avvenute prevalentemente dentro al PTV.

Introduzione

Per il trattamento radioterapico postoperatorio dei gliomi cerebrali, nella struttura di Radioterapia di Alessandria da diversi anni è stato definito un protocollo di delineazione del CTV (Clinical Target Volume) mediante la fusione delle immagini RM preoperatorie con quelle della TC di centratura postoperatoria.

Sulla base di una esperienza pubblicata nel 2005 (Cattaneo G.M., 2005) (1), si è deciso di stimare la variabilità inter-osservatore nel contornamento del CTV in 7 casi di gliomi operati, sottoposti a radioterapia postoperatoria e poi recidivati. I CTV delineati dai diversi osservatori sono stati poi correlati con la sede di ricaduta analizzando e co-registrando le immagini RM della diagnosi di ricaduta con quelle pretrattamento.

Materiali e Metodi

Le immagini TC per il treatment planning sono state acquisite con i pazienti in posizione di trattamento, immobilizzati mediante sistema termoplastico della testa e successivamente co-registrate con quelle della RM preoperatoria T1-pesate, acquisite dopo somministrazione di mezzo di contrasto.

4 Radio-oncologi della Struttura hanno definito il CTV0 (area tumorale captante il contrasto) in 7 pazienti differenti, sottoposti ad intervento chirurgico di asportazione di glioblastoma cerebrale, utilizzando le immagini TC ed RM co-registrate mediante il modulo di fusione di immagini di Oncentra Masterplan. Successivamente tale CTV0 è stato espanso di 1 cm in tutte le direzioni per tener conto della diffusione microscopica della malattia (CTV definitivo). Il PTV (Planning Target Volume) è stato poi ottenuto con una ulteriore espansione di 0,5 cm in tutte le direzioni. I pazienti sono stati sottoposti a trattamento 3D conformazionale con una dose di 60 Gy in 30 frazioni giornaliere erogato con acceleratore lineare 6 MV dotato di multileaf collimator.



Per la valutazione della variabilità inter-osservatore, dall'analisi dei volumi ottenuti sono stati calcolati i seguenti parametri:

Volume medio del CTV0 in cm³ ottenuto dai 4 contornatori per ogni paziente, Deviazione Standard (SD), Coefficiente di Varianza (COV): $100 \times SD/\text{volume medio}$, Volume Intersezione (Vi): il più grande volume comune ai 4 osservatori, Volume intersezione percentuale (Vi%): $\text{Volume Intersezione}/\text{volume medio} \times 100$, Volume Unione (Vu): il più piccolo volume comprendente tutti i volumi dei 4 contornatori, Indice di concordanza (I): $I = Vi/Vu \times 100$.

Per correlare invece il volume di trattamento con la sede della recidiva, è stato prima calcolato un PTV ottenuto espandendo con i margini descritti precedentemente il volume intersezione dei CTV0 individuati dai 4 operatori; un volta definito e caratterizzato il GTV della ricaduta su immagini RM poi co-registare sulla RM pre-radioterapia, è stata calcolata l'intersezione tra il PTV ed il GTV della recidiva (RGTV). Dividendo questo valore per l'RGTV si ottiene l'IPTV% che rappresenta quanto volume di recidiva è compreso nel PTV.

Sulla base del lavoro di Minniti (Minniti G, 2010) (2) le ricadute sono definite come centrali se più del 95% del loro volume è compreso nell'isodose 95%, in campo se più del 95% del volume della ricaduta è compreso nell'isodose 50 Gy, marginali quando meno del 95% del volume è compreso nell'isodose 50 Gy, distanti quando la ricaduta è localizzata in isodosi inferiori al 20%.

Risultati

Nella tabella n°1 vengono riportati i parametri calcolati per ciascun paziente (volumi espressi in cm³).

Tabella n°1

	Paz.1	Paz.2	Paz.3	Paz.4	Paz.5	Paz. 6	Paz. 7
Volume medio	25.61	72.51	50.47	32.89	26.65	148.63	72.67
SD	3.83	14.25	12.45	11.32	9.28	35.03	20.94
COV	14.9	19.7	24.7	34.4	34.8	23.5	28.8
Vi %	84.7	82.9	74.1	67.5	53.3	70.1	69
I	64.4	61.5	53.6	43.4	33.5	52	47

Nella tabella n°2 vengono riassunti i valori medi di COV, Vi% ed I.

Tabella n°2

	MEDIA	DEV. ST.
COV	25.8	7.4
Vi%	71.7	10.6
I	50.8	10.5

Questi risultati evidenziano una discreta omogeneità dei parametri presi in considerazione, paziente per paziente, a fronte di volumi di CTV anche molto diversi.

I parametri di COV, Vi% e I inoltre, segnalano buona conformità fra i diversi osservatori.

Nella tabella n°3 vengono riportati i risultati dell'analisi della distribuzione geografica delle recidive, con il calcolo dei valori di RGTV, di PTV, di Intersezione (RGTV/PTV) e di IPTV% per ogni paziente (volumi espressi in cm³).

Tabella n°3

	Paz.1	Paz.2	Paz.3	Paz.4	Paz.5	Paz.6	Paz.7
RGTV	15.26	37.47	14.45	5.08	11.06	80.1	5.08
PTV	149.41	276.63	208.63	149.93	130.38	383.27	255.12
Int(RGTV/PTV)	15.3	37.26	14.47	4.96	11.01	79.37	0
IPTV%	100%	99%	100%	98%	100%	99%	0%

Dai dati riportati in tabella si deduce che per 6 pazienti la ricaduta è avvenuta all'interno del PTV (IPTV fra 100% e 98%), quindi nell'area compresa dall'isodose 95% e quindi 6 ricadute su 7 sono definibili come "centrali", mentre per un paziente la recidiva era esterna al PTV (IPTV uguale a 0%). Dall'analisi del piano di trattamento di questo paziente è emerso che il 15% del volume della recidiva si trovava all'interno dell'isodose 50 Gy, pertanto la recidiva si può definire "marginale".

Discussione e Conclusioni

L'accuratezza di un trattamento radioterapico dipende da diversi fattori fra i quali una corretta localizzazione del target, la ripetibilità del set-up ed il controllo del movimento d'organo. Nella radioterapia post-operatoria dei glomi cerebrali il movimento d'organo è trascurabile e l'errore di set-up è dell'ordine di millimetri, grazie all'uso delle maschere termoplastiche. La più importante causa di incertezza è la definizione del target e in letteratura viene riportata una importante variabilità inter-osservatore soprattutto prima



dell'uso di immagini co-registrate TC-RM per il treatment planning. (Ten Haken R, 1992)
(3). Per la scelta del nostro protocollo di fusione di immagini, dopo aver valutato che l'edema peri-lesionale viene abitualmente incluso nel CTV, ma che la sua estensione è molto variabile dipendendo dalla dose assunta di steroidi e che inoltre il 90-100% delle riprese di malattia avviene entro circa 2 cm dalla presa di contrasto, abbiamo ritenuto più indicato, per la fusione, l'uso delle immagini RM preoperatorie T1-pesate acquisite dopo somministrazione di Gadolinio, che evidenziano il tumore captante il contrasto, riservandoci di ampliare di 1 cm in tutte le direzioni il CTV0 per arrivare al CTV definitivo e di 0,5 cm in tutte le direzioni per ottenere il PTV. Non abbiamo quindi utilizzato le sequenze T2-pesate per il contornamento dell'edema peri-lesionale.

I nostri risultati sono ben confrontabili con quelli presenti in letteratura: l'uso della co-registrazione delle immagini TC-RM ha determinato, nella nostra Istituzione, una variabilità inter-osservatore piuttosto ridotta e ben confrontabile con la serie di 7 pazienti pubblicata da Cattaneo, 2005 (1) dove il COV medio era uguale a 26.14 e l'Indice di concordanza medio uguale a 47.42.

Le ricadute, nei nostri 7 casi, sono avvenute prevalentemente all'interno del PTV e nella maggior parte dei casi addirittura nell'area definita come CTV0 sulle immagini RM pre-radioterapia: in 6 casi su 7 possono infatti essere definite come centrali, indicando che il nostro protocollo di contornamento sembra sufficientemente sicuro per limitare il rischio di errori geografici o, al contrario, di eccessiva irradiazione dei tessuti sani circostanti.



Bibliografia

- 1) Cattaneo G.M, Reni M, Rizzo G, Castellone P, Ceresoli GL, Cozzarini C, Ferreri A.J.M, Passoni P, Calandrino R.(2005) Target delineation in post-operative radiotherapy of brain gliomas: Interobserver variability and impact of image registration of MR (pre-operative) images on treatment planning CT scans. *Radiother Oncol*;75: 217-223.
- 2) Minniti G, Amelio D, Amichetti M, Salvati M, Muni R, Bozzao A, Lanzetta G, Scarpino S, Arcella A, Maurizi Enrici R.(2010) Patterns of failure and comparison of different target volume delineations in patients with glioblastoma treated with conformal radiotherapy plus concomitant and adjuvant Temozolomide. *Radiother Oncol*; 97:377-381.
- 3) Ten Haken RK, Thornton AF, Sandler HM, La Vigne ML, Quint DJ, Fraas BA, Kessler ML, McShan DL.(1992) A quantitative assessment of the addition of MRI to CT-based 3D planning of brain tumours. *Radiother Oncol*; 25: 121-33.