

Radioterapia IntraOperatoria. Stato dell'arte e prospettive

CONCETTA RONSIVALLE

ENEA
UTS Tecnologie Fisiche Avanzate

studi & ricerche

Negli ultimi anni si è sviluppato un sempre maggior interesse intorno alla Radioterapia IntraOperatoria (IORT), una particolare tecnica radioterapica, che permette di irradiare la zona interessata da un tumore durante un intervento chirurgico utilizzando un fascio di elettroni prodotto da un acceleratore

IntraOperative Radiation Therapy. State of the art and outlook

Abstract

IntraOperative Radiation Therapy (IORT) - a medical procedure that uses an electron beam produced by an accelerator to irradiate a cancerous area during surgery, while the patient is still on the operating table - has aroused growing interest in recent years. The use of IORT has been furthered by the development of mobile accelerators, a result due in part to collaboration between ENEA, which provided know-how on accelerators, and Italian industrial concerns. After outlining the evolution of the technologies used in IORT, the article describes the state of the art and compares the systems now on the market, reports the results of clinical applications and delineates possible further developments

Che cos'è la IORT

La Radioterapia IntraOperatoria (IORT, IntraOperative Radiation Therapy) è una particolare tecnica radioterapica che permette di erogare una dose elevata di radiazioni direttamente sul letto tumorale subito dopo l'asportazione del tumore, nel corso dell'intervento chirurgico. Essa può essere impiegata come unico trattamento radiante esclusivo oppure venire associata a una successiva radioterapia con fasci esterni. La possibilità di somministrare in un'unica frazione dosi elevate di radioterapia porta evidenti vantaggi ai pazienti e alle strutture: elevata precisione della irradiazione con maggior risparmio dei tessuti sani, riduzione della durata del trattamento fino alla sola IORT, con conseguente eliminazione delle 5-6 settimane di irradiazione esterna e quindi riduzione delle liste di attesa. Inoltre l'effetto di una dose singola di elevato dosaggio ha una efficacia radiobiologica sicuramente maggiore della stessa dose frazionata in modo convenzionale. Infine la precocità dell'irradiazione, la precisa visione e delimitazione del letto operatorio effettivo, eseguite durante l'intervento, consentono di incrementare il controllo locale della neoplasia. La IORT può essere eseguita con i comuni Linac per radioterapia convenzionale, con particolari adattatori, ma richiede il trasporto del paziente dalla sala operatoria al *bunker* di trattamento con un inevitabile allungamento del tempo operatorio e in questo modo è stata effettuata tradizionalmente. In questi ultimi anni la possibilità di avere degli acceleratori lineari mobili e miniaturizzati, che producono elettroni di energia compresa tra 3 e 12 MeV con adeguati requisiti di radioprotezione, ne hanno con-

sentito l'installazione in sala operatoria e la semplificazione delle procedure operative.

Dalla metà degli anni 90 l'ENEA, in collaborazione con l'industria nazionale e con esperti del settore, ha contribuito allo sviluppo e alla commercializzazione di tali sistemi, grazie ai quali la metodica IORT si sta diffondendo sempre su più larga scala. Dati clinici attendibili confermano la grande efficacia di questa tecnica nel controllo locale delle neoplasie, soprattutto, nel trattamento di tumori localmente avanzati, per i quali un trattamento radioterapico con fasci esterni spesso non risulta soddisfacente, in quanto la prescrizione della dose è condizionata dalla presenza di organi a rischio nel volume di trattamento.

Il grande interesse terapeutico della radioterapia intraoperatoria giustifica gli sforzi che si stanno facendo negli ultimi anni nella realizzazione di sistemi dedicati sempre più efficienti che consentano di effettuare trattamenti di radioterapia intraoperatoria sfruttando tutti i vantaggi che essa presenta nel trattamento delle neoplasie.

Nel seguito dopo una breve descrizione dello sviluppo storico della IORT, viene presentata una panoramica sullo stato attuale e si individuano interessanti possibilità di sviluppo.

Cenni storici

Il primo impiego documentato della tecnica IORT risale al 1909¹, circa vent'anni dopo la scoperta dei raggi X. L'obiettivo era quello di escludere dal volume di trattamento i tessuti sani e trattare lesioni tumorali profonde che non potevano essere trattate con terapia esterna a causa della limitata capacità di penetrazione dei fasci X disponibili all'epoca.

Dopo una battuta d'arresto dovuta all'introduzione, intorno al 1950, di apparecchiature capaci di generare fasci di raggi X

aventi energie tali da colpire i tessuti profondi, l'interesse per la IORT si riaccese negli anni sessanta^{2,3,4}. Apparve chiaro che questo tipo di trattamento radioterapico era adatto a trattare tumori adiacenti a strutture critiche o localmente avanzati, in quanto permetteva, rispetto alla terapia esterna, un miglior controllo sulla definizione del volume bersaglio e dava, inoltre, la possibilità di somministrare alte dosi di radiazione alle potenziali aree di diffusione microscopica locale.

Nel 1965 alla Kyoto University in Giappone si utilizzarono per la prima volta gli elettroni prodotti da un betatrone per somministrare elevate dosi ad un letto tumorale esposto chirurgicamente al fascio. Il vantaggio di utilizzare elettroni stava essenzialmente nel ridotto tempo di esposizione necessario per la somministrazione della dose prescritta e nella possibilità di collimarli nella forma desiderata. Dal 1965 in poi, la IORT cominciò ad essere utilizzata sempre più spesso in diversi centri giapponesi e con risultati incoraggianti, soprattutto per il trattamento di tumori allo stomaco. I pazienti operati venivano trasportati dalla sala operatoria al *bunker* di radioterapia ed irradiati con elettroni prodotti da acceleratori lineari.

In America, la radioterapia intraoperatoria cominciò a diffondersi intorno alla metà degli anni settanta inizialmente nei principali centri per lo studio, la ricerca e la cura del cancro: il National Cancer Institute (NCI), il Massachusetts General Hospital, l'Università di Harvard e la Mayo Clinic. Tuttavia, il maggior ostacolo allo sviluppo della tecnica e al suo impiego su vasta scala era rappresentato dal fatto che la IORT implicava il trasferimento del paziente, anestetizzato e con ferita chirurgica aperta, dalla sala operatoria al reparto di radioterapia e un successivo ritorno alla stessa per il completamento delle procedure chirurgiche: ciò comportava grossi problemi organizzativi e un aumento del rischio di infezione per il paziente.

Al di fuori dei centri di ricerca era impro-

ponibile investire somme ragguardevoli per una terapia che, a causa dei limitati numeri, non riusciva neanche a produrre dati statisticamente affidabili; rimaneva quindi un ramo di eccellenza praticato da ricercatori convinti che cercavano di darsi una standardizzazione per poter avere dati confrontabili e quindi sommabili tra diversi centri. A partire, però, dalla seconda metà degli anni 90 la disponibilità di apparecchiature ad alto rateo di dose e di acceleratori lineari mobili da utilizzarsi direttamente in sala operatoria (MOBETRON, NOVAC7, LIAC) ha facilitato la diffusione della IORT e la sua applicazione in trattamenti di molte neoplasie.

Sistemi IORT dedicati

I moderni acceleratori lineari dedicati alla IORT sono concepiti per essere utilizzati direttamente in sala operatoria. L'acceleratore è montato su un braccio mobile che provvede alla movimentazione della testa radiante. Per collimare il fascio di elettroni sul paziente, il sistema è corredato di applicatori in perspex di sezione circolare di diverso diametro e diversi angoli di taglio (collimatori).

La figura 1 riporta i tre sistemi commerciali attualmente esistenti al mondo: il MOBETRON⁵ realizzato negli Stati Uniti e due macchine italiane il NOVAC7⁶ e il LIAC^{7,8}. Il MOBETRON, realizzato dalla società INTRAOP (Santa Clara, California) è operativo nei seguenti centri americani:

Mayo Clinic Hospital (Phoenix)

Methodist Hospital (Indianapolis)

University of California at San Francisco

University Hospital of Cleveland

University of Louisville

University of North Carolina

Ohio State University Medical Center

Il NOVAC7 è stato realizzato in collaborazione da ENEA e dalla società HITESYS (Aprilia) e ha iniziato ad essere commercializzato nel 1997.

Il LIAC, realizzato e commercializzato dal-

la società INFO&TECH di Udine, è la macchina immessa più di recente sul mercato e già operativa in due ospedali italiani. Tale apparecchiatura può essere considerata l'evoluzione commerciale del sistema IORT-1 sviluppato dall'ENEA nell'ambito del progetto IORT finanziato da MIUR/UE e recentemente installato presso l'Azienda Ospedaliera di Cosenza. In tabella 1 sono elencati i vari centri italiani che utilizzano questi due sistemi sviluppati in Italia.

Entrambi i sistemi possono lavorare in sicurezza in una sala operatoria convenzionale, adottando eventualmente schermi mobili. I ratei di esposizione nell'area circostante alla sala operatoria sono compatibili con un carico di lavoro di circa 400 trattamenti all'anno a 20 Gy.

Dal punto di vista applicativo tali sistemi vengono caratterizzati in termini dosimetrici dalla curva di penetrazione della dose percentuale in acqua e dalla uniformità traversa della dose. In figura 2 sono riportate queste tipiche curve per il NOVAC7 (le curve di penetrazione in acqua sono alle quattro energie nominali e la curva relativa all'uniformità traversa si riferisce all'applicatore di diametro 100 mm). In Europa, fuori dall'Italia, i sistemi mobili dedicati alla IORT sono diffusi ancora in pochi centri⁹: un NOVAC7 è operativo da diversi anni ad Atene (Ospedale Aghios Savvas), il MOBETRON è in operazione dal 2003 presso l'Ospedale Catharina Ziekenhuis a Eindhoven (Olanda) e dal 2004 presso l'Ospedale

Tabella 1 - Sistemi IORT dedicati in Italia

Regione	Centro IORT	Sistema IORT
Abruzzo	Azienda Ospedaliera ASL 3 Lanciano-Vasto, Lanciano (CH)	NOVAC7
Calabria	Azienda Ospedaliera Bianchi Melacrino Morelli, Reggio Calabria	NOVAC7
	Azienda Ospedaliera di Cosenza, Cosenza	IORT-1 ENEA
Emilia Romagna	Azienda Ospedaliera di Parma, Parma	NOVAC7
Friuli-Venezia Giulia	Azienda Policlinico Universitario (Università degli studi di Udine), Udine	LIAC
Lazio	Ospedale S.Filippo Neri, Roma	NOVAC7
	Istituto Regina Elena, Roma	NOVAC7
	Clinica Villa Flaminia, Roma	NOVAC7
	Ospedale Sant'Andrea, Roma	LIAC
		(da installare)
Lombardia	Istituto Europeo di Oncologia (IEO), Milano	NOVAC7, LIAC
Piemonte	Ospedale Maggiore della Carità, Novara	NOVAC7
Puglia	Ospedale Oncologico, Bari	NOVAC7
Sicilia	Ospedale Oncologico, Palermo	NOVAC7
Toscana	Azienda USL 9, Grosseto	NOVAC7
	Azienda Ospedaliera Pisana, Pisa	NOVAC7
Veneto	Ospedale Ca' Foncello, Treviso	NOVAC7

Figura 1
Sistemi commerciali IORT: (a) MOBETRON (IntraOp) (b) NOVAC7 (Hitesys) (c) LIAC (INFO&TECH)



San Jaime in Torrevieja in Spagna e al General Hospital di Salzburg in Austria.

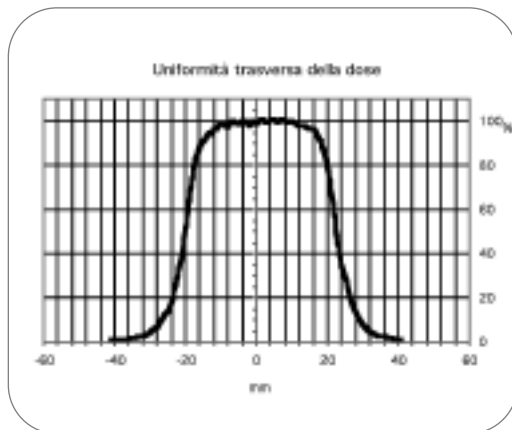


Figura 2
Curve di caratterizzazione dosimetrica relative al NOVAC7

Il contributo dell'ENEA

Negli anni 80 presso il Laboratorio Acceleratori dell'ENEA fu sviluppata la tecnologia per la costruzione di piccoli acceleratori lineari di elettroni. Rapidamente, coerentemente con gli indirizzi di promozione industriale dell'Ente, ebbe inizio un'azione di trasferimento del know-how acquisito, all'industria nazionale, la società IRVIN Elettronica divenuta poi HITESYS. La collaborazione tra ENEA e HITESYS ha dato luogo alla realizzazione del NOVAC7. Nell'ambito di tale collaborazione ENEA e HITESYS hanno mantenuto compiti diversi, originati dalla relativa peculiarità di ente scientifico per l'uno e di industria per l'altra. In particolare l'ENEA ha provveduto alla progettazione, tramite calcoli nume-

rici, delle strutture acceleratrici e del cannone elettronico, ha collaborato alla sintonizzazione delle cavità che compongono l'acceleratore lineare e alle operazioni a più alto contenuto tecnologico, come la loro brasatura e naturalmente alla caratterizzazione dell'acceleratore. La HITESYS ha effettuato l'ingegnerizzazione di tutto il sistema provvedendo all'assemblaggio e alla costruzione di tutte le parti, ha individuato il mercato dell'apparecchiatura e assicurato l'assistenza presso l'utente.

La struttura accelerante (figura 3) progettata dall'ENEA per il NOVAC7 focalizza automaticamente il fascio di elettroni, senza bisogno di magneti focalizzatori esterni e produce una bassissima radiazione di fondo. Entrambe queste caratteristiche hanno reso possibile l'utilizzo della macchina direttamente in sala operatoria senza modificazioni strutturali della stessa o particolari schermature.

Visti gli incoraggianti risultati ottenuti col NOVAC7 e constatato il sempre maggior interesse intorno alla tecnica IORT accompagnato dalla nascita di nuove esigenze legate alle particolari applicazioni cliniche e di richieste di facilità di utilizzo, l'ENEA alla fine degli anni 90 lanciò un progetto che venne finanziato da MIUR/UE tramite la legge ex488. Il Progetto, denominato "Progetto IORT" ^{10,11}, era volto alla realizzazione di un sistema IORT innovativo, evoluzione dei sistemi commerciali esistenti sul mercato, di energia più elevata e corrente variabile provvisto di sistemi dosimetrici dedicati e di "treatment planning" con collocazione in un ospedale del sud Italia. Tale sistema (IORT-1), attualmente installato presso l'Azienda Ospedaliera di Cosenza (figura 4), è stato sviluppato dall'ENEA in collaborazione con due partner industriali, la HITESYS che ha realizzato la testa radiante su progetto ENEA e la INFO&TECH che ha realizzato e assemblato il sistema di movimentazione, l'alimentazione e i controlli.



Figura 3
Linac del NOVAC7

Energia	3-9 MeV
Corrente di picco	1,5 mA
Frequenza di ripetizione	1-30 Hz
Durata dell'impulso	4 usec
Frequenza RF	2.998 GHz
Tipo di Struttura	SW in rame OFHC brasata
Modo di operazione	$\pi/2$
N. cavità acceleranti	11
Lenti magnetiche	nessuna
Lunghezza	50 cm
Peso	25 kg

In tabella 2 sono riportate le innovazioni del sistema IORT-1 rispetto al NOVAC7. L'evoluzione commerciale del sistema IORT-1 è il LIAC prodotto dalla società INFO&TECH; tale apparecchiatura è già in commercio.

Inoltre l'ENEA si è avvalso della collaborazione dell'Università di Bologna per lo sviluppo di sistemi dosimetrici dedicati alla qualificazione del fascio prima dell'irraggiamento e alla misura della dose durante l'irraggiamento stesso e dell'Istituto Regina Elena di Roma e del Consorzio CETMA di Brindisi per lo sviluppo della parte relativa al "treatment planning" e alla simulazione in realtà virtuale del processo.

Nell'ambito di questa attività sono stati realizzati due brevetti. Uno è relativo al disegno della testa radiante progettata dall'ENEA in modo da massimizzare l'efficienza e minimizzare le correnti oscure (correnti estratte dalle pareti dagli intensi campi elettrici superficiali che, dati i bassi valori di corrente richiesti dalla terapia IORT ≈ 1 mA, costituiscono un rumore indesiderabile che può divenire addirittura confrontabile con la corrente accelerata). L'altro, condiviso da ENEA e Università di Bologna, è relativo al prototipo di un dosimetro basato su un sistema di fibre scintillanti per la misura della dose durante l'irraggiamento.



Figura 4
Sistema IORT-1 ENEA durante l'installazione presso l'Azienda Ospedaliera di Cosenza e relative specifiche tecniche

Specifiche tecniche	
Energie nominali	3,6,9,12 MeV
Dose di superficie	$\geq 85\%$
Uniformità del campo	$\leq \pm 5\%$
Simmetria del campo	$\leq \pm 2\%$
Diametro applicatori (cm)	3,4,6,7,8,10,12
Angoli di taglio	0°, 15°, 30° e 45°
Rateo di dose	≥ 5 e < 20 Gy/min
Stabilità a lungo termine	$< 2\%$
Stabilità a breve termine	$< 0,2\%$
Contaminazione X	$\leq 0,3\%$
Frequenza di impulsi	5-20 Hz
Corrente di fascio	1,5 mA

Tabella 2 - Innovazione del sistema IORT-1 rispetto al NOVAC7

	IORT-1	NOVAC7
Energia massima	12 MeV	9 MeV
Intensità di corrente	Variabile	Fissa
Peso	400 kg	650 kg
Dimensioni	larghezza 80 cm altezza 180 cm lunghezza 200 cm	larghezza 100 cm altezza 220 cm lunghezza 230 cm
Movimentazione	5 gradi di libertà inclusa traslazione verticale e un movimento di rollio di $\pm 60^\circ$. Possibilità di movimentazione a batteria	Non c'è traslazione verticale e il movimento di rollio è limitato a $\pm 45^\circ$. No movimentazione a batteria.

Esperienze cliniche

L'obiettivo principale della IORT è quello di incrementare l'indice terapeutico tra controllo locale del tumore e tolleranza dei tessuti sani circostanti, attraverso una migliore definizione del volume bersaglio e la dislocazione o schermatura degli organi a rischio durante la fase chirurgica.

Questa tecnica è utilizzata nel trattamento di diverse neoplasie (stomaco, pancreas, retto, sarcomi, utero) e, più recentemente, anche nella terapia conservativa del carcinoma mammario¹².

Il crescere del numero dei centri italiani che eseguono trattamenti di radioterapia intraoperatoria ha favorito l'interesse nel definire delle Linee Guida per i programmi di Garanzia di Qualità, al fine di facilitare l'uso di tale tecnica radioterapica 'speciale' secondo i migliori presupposti di interconfronto e verificabilità dei risultati. La definizione di tali Linee Guida è stata coordinata dall'Istituto Superiore di Sanità, e raccolta in un documento ISTISAN, (Istisan 03/01)¹³. Parallelamente si è avvertita l'esigenza di definire l'insieme delle situazioni cliniche in cui le indicazioni all'uso della IORT siano supportate da evidenze tali da consentirne la prescrizione secondo le regole della medicina basata sulla evidenza (Evidence Based Medicine, EBM) e l'insieme di quelle tipologie di malattia, in cui l'uso della IORT richiede ancora una conferma mediante studi clinici. Per cercare di identificare questi due insiemi, il

Gruppo di Studio AIRO sulla IORT ha svolto uno studio riportato in un rapporto approvato dall'AIRO in data 3/12/2004, dal titolo "Indicazioni all'uso della IORT secondo la medicina basata sulle evidenze"¹⁴. La metodologia di lavoro per la definizione delle patologie per le quali la IORT può essere prescritta in EBM si è basata su:

- indicazioni fornite dai questionari distribuiti ai Centri di Radioterapia italiani (6 Centri con programmi IORT attivi e 20 Centri senza programmi IORT);
- indicazioni presenti sul Rapporto ISTISAN 03/01;
- evidenze riportate nel Physician Data Query (PDQ) ;
- analisi della letteratura pubblicata su riviste internazionali e riportata in Medline dal 1983 al 2003. Nei 20 anni analizzati la IORT è stata utilizzata in più di 330 studi clinici che hanno reclutato complessivamente circa 6500 pazienti;
- analisi degli abstract relativi ai Congressi organizzati dalla International Society of IntraOperative Radiotherapy organizzati a San Francisco 1996, Pamplona 1998, Boston 2000, Aachen 2002.

Da questo studio è risultato il consenso dei Centri su quattro patologie nelle quali la IORT è stata ritenuta un trattamento basato sull'evidenza:

- neoplasie del retto localmente avanzate;
- recidive delle neoplasie del retto;

- sarcomi delle parti molli;
- neoplasie del pancreas.

Per tali neoplasie i Centri che hanno risposto al questionario hanno espresso un parere favorevole all'uso della IORT, in base alle evidenze disponibili, nel 100% dei casi per le recidive pelviche da neoplasia rettale, nel 94% per le neoplasie del retto localmente avanzate e per le neoplasie resecabili del pancreas, e nell'81% per i sarcomi. I parametri che sono stati selezionati come indicatori sono la sopravvivenza a cinque anni libera da malattia (che è il limite tecnico usualmente posto negli studi clinici per la raccolta dei dati), il grado di controllo locale (ossia il controllo sulla insorgenza di recidive nella zona irraggiata) e il grado di tossicità prodotto dagli effetti collaterali della terapia (quali l'emergenza di complicazioni dovute a danni prodotti sui tessuti sani circostanti).

Neoplasie del retto localmente avanzate

Negli stadi II e III delle neoplasie retali, con elevato rischio di residuo di malattia, le evidenze degli studi condotti confermano che la IORT può essere di beneficio nel favorire il controllo locale della malattia. Essa è pertanto prescritta, come boost, in combinazione con la radioterapia a fasci esterni associata alla chemioterapia. Nelle pubblicazioni relative all'uso della IORT in tale patologia, sono riportati i risultati del suo impiego in più di 1900 pazienti. Nei 79 studi esaminati, la IORT è stata utilizzata nel 90% dei casi come sovradosaggio sul letto tumorale, con una dose compresa tra i 10 e i 20 Gy, e, solo nel 10%, come trattamento esclusivo, con dosi anche superiori ai 20 Gy. Il controllo locale è stato ottenuto nel 62%-94%

dei pazienti, con una tossicità del 4%-25% ed una sopravvivenza a cinque anni dal 43%-92%.

Recidive pelviche da neoplasia del retto

Nelle recidive pelviche da neoplasie retali il rischio di presenza di residuo di malattia, più o meno documentabile microscopicamente, è considerato sempre molto elevato, e le evidenze degli studi condotti confermano che la IORT può essere di beneficio nel favorire il controllo locale della malattia. Essa è prescritta come boost, con una dose compresa tra 10 e 20 Gy, in combinazione con la radioterapia a fasci esterni associata alla chemioterapia. Nelle pubblicazioni relative all'uso della IORT per le recidive pelviche, il controllo locale è stato ottenuto nel 26%-79% dei pazienti, con una tossicità complessiva del 18%-52% ed una sopravvivenza a cinque anni del 19%-41%.

Neoplasie del pancreas

Per gli adenocarcinomi pancreatici resecabili, la IORT, a confronto con la chirurgia esclusiva, ha dimostrato di ottenere un significativo miglioramento del controllo locale della malattia; le neoplasie pancreatiche non resecabili traggono invece ben poco beneficio dalla radioterapia intraoperatoria. Essa è prescritta come boost in combinazione con la radioterapia a fasci esterni associata alla chemioterapia. Nelle pubblicazioni relative all'uso della IORT per le neoplasie del pancreas risultano trattati 880 pazienti in 104 studi esaminati. La IORT è stata prescritta come boost nel 70% dei casi, con dosi di 10- 25 Gy, e nel 30% con una modalità esclusiva. Il controllo locale è compreso nel 66%-82%, la tossicità nell'11%-15% e la sopravvivenza a cinque anni fra il 23% e il 33%.

Sarcomi delle parti molli

La volontà di ridurre l'estensione delle demolizioni chirurgiche pone a maggiore rischio di recidiva il letto tumorale e pertanto si ritiene utile un'intensificazione locale della dose, mediante IORT. Essa è in genere somministrata all'interno di programmi terapeutici che prevedono l'integrazione fra radioterapia a fasci esterni su volumi ampi, chirurgia conservativa e IORT; in tal modo è possibile erogare un'elevata dose totale sul letto prevenendo la tossicità che si produrrebbe alle strutture sane vicine. Essa è prescritta sempre come boost in combinazione con la radioterapia a fasci esterni associata alla chemioterapia. Dall'analisi di 25 studi clinici, che hanno irradiato più di 420 pazienti a dosi di 10-20 Gy, si è evidenziato un controllo locale compreso fra il 55% e l'82%, una tossicità del 15-18% ed una sopravvivenza a cinque anni del 47-55%. Accanto ai casi precedenti vengono considerati come nuovi campi di applicazione le neoplasie di polmone, prostata, vescica, cervice uterina e mammella. In quest'ultimo caso un lavoro pionieristico è stato svolto presso l'Istituto Oncologico Europeo (IEO) di Milano¹⁵, il centro oncologico con la casistica più elevata di interventi per carcinoma al seno in Europa. Qui è stato sviluppato per la prima volta un protocollo specifico: una dose singola di radiazioni viene somministrata durante l'intervento direttamente sulla ghiandola mammaria residua all'asportazione del nodulo tumorale (quadrantectomia). Questa procedura consente di far risparmiare alla paziente circa due settimane sulla durata totale della radioterapia post-operatoria (oggi di 5/6 settimane, una seduta al giorno della durata di alcuni minuti, dal lunedì al venerdì) e, in molti casi, sostituisce del tutto l'approccio convenzionale. Presso l'IEO sono impiegati nella routine clinica sia il NOVAC7 (dal 1999), sia il più recente LIAC (da febbraio 2004) (figura 5): fino al 30 aprile 2004 sono state trat-



(a)



(b)

tati 889 casi di tumore al seno e 25 altri tipi di tumore e su tutte le donne che hanno sono state sottoposte alla IORT in 5 anni sono state segnalate solo 3 recidive.

Figura 5
IEO (Milano) (a) NOVAC7, (b) LIAC in sala operatoria

Sviluppi futuri

La realizzazione di acceleratori compatti e a bassa radiazione diffusa e di sistemi di movimentazione sempre più maneggevoli e affidabili ha consentito una buona diffusione in questi ultimi anni della tecnica IORT, attorno alla quale si è sviluppato un sempre maggior interesse anche in virtù dei buoni risultati forniti dalle prime statistiche. Contemporaneamente emergono richieste di “performances” sempre più sofisticate. Sviluppi futuri sono già stati individuati per i quali l'ENEA potrebbe fornire un grosso contributo nell'ambito del programma di ricerca e sviluppo lanciato da anni con eccellenti risultati. Tali sviluppi riguardano sia l'acceleratore, sia il sistema di movimentazione e di trasmissione della dose.

Per quanto riguarda l'acceleratore lo sviluppo di sezioni acceleranti a più alta frequenza consentirebbe una miniaturizzazione sia della testa radiante sia del sistema di alimentazione: ad esempio il passaggio da una frequenza di operazione della radiofrequenza del linac da 2998 MHz (banda S) a 5712 MHz (banda C) o a 11424 MHz (banda X) consentirebbe, a parità di energia finale, di ridurre le dimensioni del linac da 90 cm (lunghezza attuale del linac del LIAC) a meno di 40 cm.

Un'altra innovazione molto interessante consiste nella implementazione della modalità dell'irraggiamento incrementale: tale modalità di irraggiamento consiste nell'individuazione dell'area da irraggiare e nella somministrazione della dose ottimale punto per punto. Essa può avere dei campi specifici di attività, quali l'irraggiamento di campi molto irregolari o molto piccoli. A tale proposito c'è da sottolineare che uno dei due dosimetri sviluppati congiuntamente dall'ENEA e dall'Università di Bologna, basato su un sistema

di fibre scintillanti, è stato brevettato per le sue caratteristiche assolutamente innovative ed è già adeguato per la dosimetria in modalità di irraggiamento incrementale.

Infine un'altra utile innovazione riguarda la possibilità di automatizzare e controllare mediante un sistema di sensoria cosiddetta operazione di “docking” (figura 6): essa consiste nell'aggancio delle due parti del collimatore, quella connessa alla testa radiante e quella connessa al campo di irraggiamento, ed attualmente viene effettuata sia nel NOVAC7 sia nel LIAC solo in modalità manuale.

Figura 6
Docking manuale



Queste sono solo alcune delle possibili innovazioni e nuove funzionalità implementabili in sistemi IORT di ultima generazione che richiedono un lavoro di ricerca e sviluppo nel quale l'ENEA, con l'appoggio dell'industria nazionale, potrebbe mettere a frutto le sue competenze con risultati positivi anche a breve termine.

Bibliografia

1. D. CUCÈ, Ottimizzazione di un sistema avanzato per Radioterapia IntraOperatoria, Tesi di Dottorato di Ricerca, Università degli Studi della Calabria, 2002.
2. M. ABE, M.FUKUDA, et al., Intraoperative Irradiation in abdominal and cerebral tumors. *Acta Radiol.* 10:408-416; 1971.
3. M. ABE, M.TAKAHASHI, Intraoperative Radiotherapy: the Japanese Experience. *Int. J. Radiat.Oncol. Biol. Phys.* 7:863-868; 1981.
4. M. ABE, Intraoperative Radiotherapy. Past, Present and Future. *Int. J. Radiat.Oncol. Biol. Phys.* pp. 1987-1990; 1984.
5. M. L. MEURK et al., The Mobetron: A New Concept for Intraoperative Radiotherapy, 6th International IORT Symposium, San Francisco, CA 1996.
6. M. FANTINI et al., IORT NOVAC7: A New Linear Accelerator for Electron Beam Therapy, in Intraoperative Radiation Therapy in the Treatment of Cancer, *Front. Radiat. Ther. Oncol.*, Vaeth J.M Editor, Basel, Karger, 1997, vol. 31, pp. 54-59.
7. A. SORIANI, G. IACCARINO, V. LANDONI, S. MARZI, M. BENASSI, M. FANTINI, S. TEODOLI, *Soluzioni tecniche e innovazioni dosimetriche per un acceleratore dedicato alla IORT*, atti del III Congresso Nazionale Associazione Italiana Fisica in Medicina, Agrigento 24-28 giugno 2003.
8. M. FANTINI, *LIAC*, a new mobile dedicated IORT accelerator, Atti della 4th International Conference of the International Society of Intraoperative Radiation Therapy Miami, Florida, 17-19 marzo 2005.
9. F. W. HENSLEY, M. CIOCCA, A. PETRUCCI, P. BIGGS, Survey of IORT activities in Europe, Atti della 4th International Conference of the International Society of Intraoperative Radiation Therapy Miami, Florida, 17-19 marzo 2005.
10. L. PICARDI, C. RONSIVALLE, A. TATA, The Italian IORT Project, Proceedings EPAC Conference 2000, Vienna.
11. M. BENASSI, L. PICARDI, C. RONSIVALLE, A. TATA, Accelerators development for intraoperative radiation therapy, Proceedings PAC2001 Conference, Chicago.
12. M. KRENGLI, L. MASINI, D. BELDI IORT: clinical indications, *Oncologia*, 2004; 27 6:364-370
13. Istituto Superiore di Sanità, Guidelines for quality assurance in intra-operative radiation therapy, edited by A. Rosi, V. Viti, Laboratorio di Fisica, *Rapporto ISTISAN 03/1 EN*, 2003.
14. Associazione Italiana di Radioterapia Oncologica Gruppo di Studio Sulla Radioterapia Intraoperatoria IORT, *Indicazioni all'uso della IORT secondo la medicina basata sulle evidenze*, Report 04/01, 2004.
15. Tosi, M. CIOCCA, *IORT with mobile linacs: the Italian experience*, *Oncologia*, 2004; 27 6:350-354.