



# RAPPORTI ISTISAN 21|10

ISSN: 1123-3117 (cartaceo) • 2384-8936 (online)

## **Assicurazione di qualità nella radioterapia intraoperatoria**

**Aggiornamento del Rapporto ISTISAN 03/1**

S. Andreoli, A. Ciabattoni, C. De Angelis, M.C. Leonardi,  
L. Menegotti, M. Pimpinella, A. Rosi



TECNOLOGIE  
E SALUTE



# ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

## Assicurazione di qualità nella radioterapia intraoperatoria

### Aggiornamento del Rapporto ISTISAN 03/1

Stefano Andreoli (a), Antonella Ciabattoni (b),  
Cinzia De Angelis (c), Maria Cristina Leonardi (d),  
Loris Menegotti (e), Maria Pimpinella (f), Antonella Rosi (g)

- (a) *Unità Organizzativa Complessa di Fisica Sanitaria,  
Azienda Socio Sanitaria Territoriale Papa Giovanni XXIII, Bergamo*
- (b) *Unità Operativa Complessa di Radioterapia, Ospedale San Filippo Neri,  
Azienda Sanitaria Locale Roma 1, Roma*
- (c) *Servizio Grandi Strumentazioni e Core Facilities, Istituto Superiore di Sanità, Roma*
- (d) *Divisione di Radioterapia, Istituto Europeo di Oncologia, IRCCS, Milano,*
- (e) *Unità Operativa Complessa di Fisica Sanitaria, Ospedale Santa Chiara,  
Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari, Trento*
- (f) *Istituto Nazionale di Metrologia delle Radiazioni Ionizzanti,  
ENEA (Agenzia nazionale per le nuove tecnologie, l'energia e lo sviluppo economico  
sostenibile), Centro Ricerche Casaccia, Roma*
- (g) *Centro Nazionale delle Tecnologie Innovative per la salute Pubblica,  
Istituto Superiore di Sanità, Roma*

ISSN: 1123-3117 (cartaceo) • 2384-8936 (online)

**Rapporti ISTISAN**  
**21/10**

Istituto Superiore di Sanità

**Assicurazione di qualità nella radioterapia intraoperatoria. Aggiornamento del Rapporto ISTISAN 03/1.**

Stefano Andreoli, Antonella Ciabattoni, Cinzia De Angelis, Maria Cristina Leonardi, Loris Menegotti, Maria Pimpinella, Antonella Rosi

2021, xii, 189 p. Rapporti ISTISAN 21/10

Il numero di Centri italiani che effettuano trattamenti di radioterapia intraoperatoria (*Intra-Operative RadioTherapy*, IORT) è cresciuto molto in questi ultimi anni passando dai 17 Centri all'uscita del primo documento pubblicato nella serie *Rapporti ISTISAN* del 2003 ai 50 Centri risultati operativi sul territorio italiano in una *survey* del 2016. Questo documento costituisce la revisione della precedente versione dopo oltre 10 dieci anni dall'avvio dell'attività nella maggior parte dei Centri censiti e illustra la "filosofia globale" della garanzia di qualità nella IORT, considerando sia gli aspetti clinici, sia quelli tecnici e fisico-dosimetrici. Con un'esperienza ormai consolidata per la tecnica con elettroni e con le acquisizioni più recenti relative alla tecnica con fotoni, vengono descritte le fasi organizzative, le procedure operative e le relative indicazioni terapeutiche della IORT. Il rapporto è stato redatto, attraverso il coordinamento dell'Istituto Superiore di Sanità, da un Gruppo di Lavoro costituito da radioterapisti oncologi e specialisti in fisica medica con la collaborazione dell'ENEA-INMRI (Agenzia nazionale per le nuove tecnologie, l'energia e lo sviluppo economico sostenibile-Istituto Nazionale di Metrologia delle Radiazioni Ionizzanti) per gli aspetti dosimetrici.

*Parole chiave:* Radioterapia intraoperatoria; Indicazioni cliniche; Aspetti fisici e dosimetrici

Istituto Superiore di Sanità

**Quality assurance in intra-operative radiation therapy. Update of the Rapporto ISTISAN 03/1.**

Stefano Andreoli, Antonella Ciabattoni, Cinzia De Angelis, Maria Cristina Leonardi, Loris Menegotti, Maria Pimpinella, Antonella Rosi

2021, xii, 189 p. Rapporti ISTISAN 21/10 (in Italian)

In recent years the number of Italian Centres performing IntraOperative Radiation Therapy (IORT) treatments has had a large growth, going from 17 Centres at the time of the first report in the series *Rapporti ISTISAN* in 2003 to the 50 Centres reported in a survey of 2016. This document is the revised version of the previous one after more than ten years of IORT clinical activity in most of the centres surveyed. It illustrates the "global philosophy" of Quality Assurance in IORT, taking into account both clinical and technical, physical and dosimetric aspects. With a consolidated experience in the technique with electrons and with the most recent acquisitions related to the technique with photons, the organizational phases, the operating procedures and the related therapeutic indications of IORT are described. The report was drafted by a Working Group, coordinated by the National Institute of Health, comprising radiation oncologists and medical physicists and with the collaboration of ENEA-INMRI (Italian National Agency for New Technologies, Energy and Sustainable Economic Development- National Institute of Ionizing Radiation Metrology) for dosimetric aspects.

*Key words:* IntraOperative Radiation Therapy; Clinical indication; Physical and dosimetrical aspects

Si ringrazia la dott.ssa Sandra Salinetti per il prezioso contributo ben oltre il compito di revisione della veste editoriale. Si ringrazia la dott.ssa Paola Fagnani per il contributo a risolvere problemi di grafica delle figure.

Per informazioni su questo documento scrivere a: [antonella.rosi@iss.it](mailto:antonella.rosi@iss.it) e [cinzia.deangelis@iss.it](mailto:cinzia.deangelis@iss.it)

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

Citare questo documento come segue:

Andreoli S, Ciabattoni A, De Angelis C, Leonardi MC, Menegotti L, Pimpinella M, Rosi A. *Assicurazione di qualità nella radioterapia intraoperatoria. Aggiornamento del Rapporto ISTISAN 03/1*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2021. (Rapporti ISTISAN 21/10).

---

Legale rappresentante dell'Istituto Superiore di Sanità: *Silvio Brusaferrò*

Registro della Stampa - Tribunale di Roma n. 114 (cartaceo) e n. 115 (online) del 16 maggio 2014

Direttore responsabile della serie: *Paola De Castro*

Redazione: *Sandra Salinetti*

La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori, che dichiarano di non avere conflitti di interesse.



**Contributi per la stesura del documento**

Marina Alessandro	<i>Radioterapia Oncologica, Ospedale di Città di Castello, Perugia</i>
Michele Avanzo	<i>Fisica Sanitaria, Centro di Riferimento Oncologico, CRO, IRCCS, Aviano, Pordenone</i>
Loredana Barresi	<i>Fisica Sanitaria, Centro di Riferimento Oncologico, CRO, IRCCS, Aviano, Pordenone</i>
Federica Cattani	<i>Fisica Sanitaria, Istituto Europeo di Oncologia, IEO, IRCCS, Milano</i>
Francesca Cavagnetto	<i>Fisica Sanitaria, Ospedale Policlinico San Martino IRCCS, Genova</i>
Rita Consorti	<i>Fisica Sanitaria, Ospedale San Filippo Neri, ASL Roma 1, Roma</i>
Antonino De Paoli	<i>Oncologia Radioterapica, Centro di Riferimento Oncologico, CRO, IRCCS, Aviano, Pordenone</i>
Antonio Farella	<i>Dipartimento Diagnostica per Immagini e Radioterapia, Università Federico II, Napoli</i>
Marco Fortunato	<i>Fisica Sanitaria, ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo</i>
Fabiana Gregucci	<i>Radioterapia Oncologica, Ospedale Regionale F. Miulli Acquaviva delle Fonti, Bari</i>
Stefania Guariglia	<i>Fisica Sanitaria, AO Universitaria Integrata, Verona</i>
Marina Guenzi	<i>Radioterapia Oncologica, Ospedale Policlinico San Martino IRCCS, Genova</i>
Giovanni B. Ivaldi	<i>Radioterapia, Istituti Clinici Scientifici Maugeri, IRCCS, Pavia</i>
Debora Lamia	<i>Istituto di Bioimmagini e Fisiologia Molecolare IBFM-CNR, Cefalù, Palermo</i>
Roberta Lazzari	<i>Radioterapia, Istituto Europeo di Oncologia, IEO, IRCCS, Milano</i>
Rosa Luraschi	<i>Fisica Sanitaria, Istituto Europeo di Oncologia, IEO, IRCCS, Milano</i>
Renzo Mazzarotto	<i>Radioterapia AOUI-Verona, Verona</i>
Maurizio Källi	<i>Radioterapia, ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo</i>
Marco Krengli	<i>Radioterapia, AO Universitaria Maggiore della Carità, Novara</i>
Gabriele Meliadò	<i>Fisica Sanitaria, AOUI-Verona, Verona</i>
Federico Navarria	<i>Oncologia Radioterapica, Centro di Riferimento Oncologico, CRO, IRCCS, Aviano, Pordenone</i>
Elisa Palazzari	<i>Oncologia Radioterapica, Centro di Riferimento Oncologico, CRO, IRCCS, Aviano, Pordenone</i>
Carla Pisani	<i>Radioterapia, AO Universitaria Maggiore della Carità, Novara</i>
Antonella Roggio	<i>Fisica Sanitaria, Istituto Oncologico Veneto, IOV, IRCCS, Padova</i>
Nando Romeo	<i>Radioterapia, ASP di Messina, Taormina, Messina</i>
Mario Roncandin	<i>Oncologia Radioterapica, Centro di Riferimento Oncologico Aviano, CRO, IRCCS, Aviano, Pordenone</i>
Giorgio Russo	<i>Istituto di bioimmagini e fisiologia molecolare IBFM-CNR, Cefalù, Palermo</i>
Mara Severgnini	<i>Fisica Sanitaria, AO Universitaria Ospedali Riuniti di Trieste, Trieste</i>
Antonella Soriani	<i>Laboratorio di Fisica Medica e Sistemi Esperti, IFO-IRE, IRCCS, Roma</i>
Antonio Stefanelli	<i>Radioterapia, Ospedale Universitario Sant'Anna, Ferrara</i>
Silvia Takanen	<i>Radioterapia, ASST Papa Giovanni XXIII Bergamo</i>
Luigi Tomio	<i>Radioterapia, Ospedale Santa Chiara, APSS Trento</i>
Cristiana Vidali	<i>Radioterapia, AO Universitaria Ospedali Riuniti di Trieste, Trieste</i>
Roberta Visentin	<i>Fisica Sanitaria, Ospedale Santa Chiara, APSS Trento</i>

**Contributi per la fase di revisione**

Rocchina Caivano	<i>Radioterapia Oncologia e Fisica Sanitaria, CROB, IRCCS, Rionero in Vulture, Potenza</i>
Francesco Caruso	<i>Dipartimento Chirurgia Oncologica Humanitas Istituto Clinico Catanese, Catania e Presidente ANISC</i>
Francesca Cavagnetto	<i>Fisica Sanitaria Ospedale Policlinico San Martino IRCCS, Genova</i>
Patrizia Cornacchione	<i>Radioterapia Oncologica - Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS e Presidente AITRO</i>

Vittorio Donato	<i>Radioterapia AO San Camillo Forlanini, Roma e Presidente AIRO</i>
Vincenzo Fusco	<i>Radioterapia Oncologia e Fisica Sanitaria, CROB, IRCCS, Rionero in Vulture, Potenza</i>
Stefania Guariglia	<i>Fisica Sanitaria, AO Universitaria Integrata, Verona</i>
Cinzia Iotti	<i>Radioterapia Oncologica G. Prodi, Arcispedale S. Maria Nuova, IRCCS, Reggio Emilia</i>
Barbara A. Jereczek-Fossa	<i>Radioterapia, Istituto Europeo di Oncologia, IEO, IRCCS, Milano</i>
Marco Liotta	<i>Fisica Sanitaria, Istituti Clinici Scientifici Maugeri, IRCCS, Pavia</i>
Barbara Mangiacavalli	<i>Servizio Infermieristico Tecnico e Riabilitativo Aziendale e Presidente FNOPI</i>
Flavia Petrini	<i>Anestesia, Rianimazione e Terapia Intensiva, P.O. SS.ma Annunziata Chieti, Asl2 Abruzzo per la SIAARTI</i>
Carla Pisani	<i>Radioterapia, AO Universitaria Maggiore della Carità, Novara</i>
Mara Princivalli	<i>Fisica Sanitaria, Azienda ULSS2 Marca Trevigiana, Treviso</i>
Raffaella Romagnoli	<i>Fisica Sanitaria, Azienda USL di Bologna</i>
Anna Sapino	<i>Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Torino e Presidente SIAPeC-IAP</i>
Michele Stasi	<i>Fisica Sanitaria AO Ordine Mauriziano di Torino e Presidente AIFM</i>
Lidia Strigari	<i>Fisica Sanitaria, AO Universitaria di Bologna, Policlinico Sant'Orsola Malpighi IRCCS, Bologna</i>
Marina Sutto	<i>Fisica Sanitaria, Azienda ULSS2 Marca Trevigiana, Treviso</i>
Paola Tabarelli	<i>Fisica Sanitaria, Istituti Clinici Scientifici Maugeri, IRCCS, Pavia</i>
Andrea Vavassori	<i>Radioterapia, Istituto Europeo di Oncologia, IEO, IRCCS, Milano</i>
Cristiana Vidali	<i>Medico Specialista in Radioterapia Oncologica, a.r. Trieste</i>

# INDICE

<b>Acronimi</b> .....	ix
<b>Prefazione</b> .....	xi
<b>Introduzione</b> .....	1
Bibliografia.....	4
<b>Capitolo 1. Figure professionali e modalità di erogazione della tecnica IORT</b> .....	6
1.1. Figure professionali coinvolte nell'attività di radioterapia intraoperatoria: il quadro normativo di riferimento .....	6
1.1.1. Gruppo per la Qualità e Gruppo Operativo .....	6
1.1.1.1. Medico radioterapista oncologo .....	7
1.1.1.2. Medico chirurgo .....	8
1.1.1.3. Medico anestesista-rianimatore .....	8
1.1.1.4. Specialista in fisica medica.....	9
1.1.1.5. Tecnico Sanitario di Radiologia Medica operante in radioterapia.....	10
1.1.1.6. Staff infermieristico.....	11
1.1.1.7. Direzione Sanitaria .....	12
1.1.1.8. Servizio Tecnico.....	12
1.2. Erogazione della tecnica IORT (IOERT o kV-IORT) .....	12
1.2.1. IOERT .....	12
1.2.1.1. Acceleratori non dedicati.....	12
1.2.1.1.1. Caratteristiche dell'acceleratore .....	12
1.2.1.2. Acceleratori dedicati.....	13
1.2.1.2.1. Acceleratore NOVAC11.....	13
1.2.1.2.2. Acceleratore LIAC (nelle versioni LIAC e LIAC HWL).....	14
1.2.1.2.3. Acceleratore Mobetron.....	15
1.2.2. kV-IORT.....	16
1.2.2.1. Intrabeam.....	16
1.2.2.2. Xoft.....	17
1.2.2.3. ioRT-50 .....	17
1.2.2.4. Papillon+TM .....	18
1.2.2.5. Accessori .....	18
1.2.2.5.1. Lettino di trattamento .....	19
1.2.2.5.2. Presidi anestesiolgici .....	19
1.2.3. Considerazioni generali .....	19
Bibliografia del capitolo 1 .....	20
<b>Capitolo 2. Indicazioni cliniche e razionale</b> .....	21
2.1. Carcinoma della mammella .....	21
2.1.1. Introduzione e cenni storici .....	21
2.1.2. Valutazione pre-chirurgica multidisciplinare .....	22
2.1.3. IOERT .....	23
2.1.3.1. Indicazioni e selezione delle pazienti .....	23
2.1.3.2. Tecnica di trattamento .....	23
2.1.3.3. Costituzione del CTV .....	24
2.1.3.4. Scelta e posizionamento dell'applicatore .....	24
2.1.3.5. Scelta dell'energia degli elettroni e irradiazione .....	25

2.1.3.6. Risultati clinici.....	25
2.1.3.6.1. IOERT esclusiva.....	25
2.1.3.6.2. IOERT come boost.....	27
2.1.4. kV-IORT.....	28
2.1.4.1. Indicazioni e selezione delle pazienti.....	28
2.1.4.2. Tecnica di trattamento.....	29
2.1.4.3. Costituzione del CTV.....	29
2.1.4.4. Scelta e posizionamento dell'applicatore.....	29
2.1.4.5. Dose e irradiazione.....	30
2.1.5. Risultati clinici.....	30
2.1.5.1. kV-IORT esclusiva.....	30
2.1.5.2. kV-IORT come boost.....	32
2.1.6. Conclusioni.....	33
Bibliografia del paragrafo 2.1.....	33
2.2. Carcinoma della prostata.....	40
2.2.1. Introduzione e cenni storici.....	40
2.2.2. Indicazioni e selezione dei pazienti.....	40
2.2.2.1. Trattamento esclusivo senza prostatectomia o combinato con linfadenectomia e/o EBRT pelvica.....	40
2.2.2.2. Trattamento esclusivo pre- o post-prostatectomia radicale e linfadenectomia pelvica nei pazienti ad alto rischio per PSA iniziale, Gleason Score e stadiazione clinica.....	40
2.2.2.3. Trattamento delle recidive, con o senza EBRT.....	41
2.2.3. Tecnica di trattamento.....	41
2.2.4. Risultati clinici.....	42
2.2.5. Conclusioni.....	44
Bibliografia del paragrafo 2.2.....	44
2.3. Carcinoma del pancreas.....	45
2.3.1. Introduzione e cenni storici.....	45
2.3.2. Indicazioni e selezione dei pazienti.....	45
2.3.3. Tecnica di trattamento.....	46
2.3.3.1. Carcinoma del pancreas resecabile.....	46
2.3.3.2. Carcinoma del pancreas localmente avanzato, non resecabile.....	48
2.3.4. Risultati clinici.....	49
2.3.4.1. Carcinoma del pancreas resecabile.....	49
2.3.4.2. Carcinoma del pancreas localmente avanzato, non resecabile.....	50
2.3.5. Conclusioni.....	51
Bibliografia del paragrafo 2.3.....	51
2.4. Carcinoma gastrico localmente avanzato.....	54
2.4.1. Introduzione e cenni storici.....	54
2.4.2. Indicazioni e selezione dei pazienti.....	54
2.4.3. Tecnica di trattamento.....	56
2.4.4. Risultati clinici.....	56
2.4.5. Conclusioni.....	58
Bibliografia del paragrafo 2.4.....	58
2.5. Carcinoma del retto localmente avanzato.....	60
2.5.1. Introduzione e cenni storici.....	60
2.5.2. Indicazioni e selezione dei pazienti.....	61
2.5.3. Tecnica di trattamento.....	62
2.5.4. Risultati clinici.....	64
2.5.4.1. Carcinoma del retto localmente avanzato-LARC-(IOERT).....	64
2.5.4.2. Recidive da carcinoma del retto.....	67
2.5.5. Conclusioni.....	69
Bibliografia del paragrafo 2.5.....	70

2.6. Sarcomi dei tessuti molli.....	73
2.6.1. Sarcomi degli arti e del tronco.....	73
2.6.1.1. Introduzione e cenni storici .....	73
2.6.1.2. Indicazioni e selezione dei pazienti .....	74
2.6.1.3. Tecnica di trattamento .....	74
2.6.1.4. Risultati clinici.....	75
2.6.2. Sarcomi del retroperitoneo .....	76
2.6.2.1. Introduzione e cenni storici .....	76
2.6.2.2. Indicazioni e selezione dei pazienti .....	77
2.6.2.3. Tecnica di trattamento .....	77
2.6.2.4. Risultati clinici.....	78
2.6.3. Conclusioni.....	80
Bibliografia del paragrafo 2.6.....	80
2.7. Tumori ginecologici.....	84
2.7.1. Introduzione e cenni storici .....	84
2.7.2. Indicazioni e selezione delle pazienti .....	84
2.7.2.1. Cervice uterina.....	84
2.7.2.2. Endometrio .....	85
2.7.2.3. Ovaio .....	85
2.7.2.4. Vulva – vagina.....	85
2.7.2.5. Irradiazione linfonodale.....	85
2.7.3. Tecnica di trattamento .....	85
2.7.4. Risultati clinici.....	87
2.7.5. Conclusioni.....	89
Bibliografia del paragrafo 2.7.....	89
2.8. Metastasi vertebrali.....	90
2.8.1. Introduzione e cenni storici .....	90
2.8.2. Indicazioni e selezione dei pazienti .....	91
2.8.3. Tecnica di trattamento .....	91
2.8.4. Risultati clinici.....	93
2.8.5. Conclusioni.....	94
Bibliografia del paragrafo 2.8.....	94
2.9. Situazioni particolari.....	95
2.9.1. IORT e gravidanza.....	95
2.9.2. IORT e dispositivi cardiaci elettronici impiantabili.....	96
Bibliografia del paragrafo 2.9.....	97
<b>Capitolo 3. Follow-up.....</b>	<b>99</b>
Bibliografia del capitolo 3 .....	100
<b>Capitolo 4. Consenso informato.....</b>	<b>101</b>
<b>Capitolo 5. Aspetti fisici della IORT .....</b>	<b>103</b>
5.1. Aspetti fisici della IORT con fasci di elettroni .....	103
5.1.1. Dosimetria in condizioni di riferimento.....	107
5.1.1.1. Acceleratori non dedicati.....	107
5.1.1.2. Acceleratori dedicati.....	108
5.1.2. Dosimetria in condizioni di non-riferimento .....	110
5.1.2.1. Determinazione delle distribuzioni di dose .....	112
5.1.2.1.1. Acceleratori non dedicati.....	112
5.1.2.1.2. Acceleratori dedicati.....	113
5.1.2.2. Determinazione degli <i>Output Factor</i> .....	113

5.1.2.3. Fattori correttivi per il calcolo della dose .....	116
5.1.3. <i>Commissioning</i> .....	116
5.1.4. Controlli di qualità.....	117
5.1.4.1. Sistemi dosimetrici per i controlli di qualità periodici.....	117
5.1.4.2. Acceleratori non dedicati con relativi accessori .....	118
5.1.4.3. Acceleratori dedicati con relativi accessori .....	118
5.1.5. Dosimetria <i>in vivo</i> .....	120
5.1.5.1. Metodiche.....	121
5.1.5.2 Sistemi dosimetrici .....	121
5.2. Aspetti fisici della IORT con fasci di fotoni di bassa energia .....	122
5.2.1. Dosimetria in condizioni di riferimento: considerazioni generali.....	122
5.2.2.1. <i>Commissioning</i> .....	124
5.2.2. Dosimetria relativa .....	124
5.2.2.1. Applicatori sferici.....	124
5.2.2.2. Applicatori piatti e superficiali .....	125
5.2.2.2.1. Distribuzione della dose e uniformità.....	125
5.2.2.3. Rateo di dose e PDD.....	125
5.2.2.4. Controlli di Qualità.....	125
5.2.2.5. Prescrizione della dose .....	126
5.2.2.6. Valutazione della dose.....	126
5.2.2.7. Fattori che influenzano la distribuzione della dose nell'uso clinico degli applicatori.....	126
5.2.2.7.1. Presenza di <i>gap</i> d'aria.....	127
5.2.2.7.2. Obliquità.....	127
5.2.2.7.3. Disomogeneità.....	127
5.3. Simulazioni Monte Carlo dei sistemi di accelerazione per trattamenti IORT .....	128
5.3.1. Metodo Monte Carlo .....	128
5.3.1.1. Codici Monte Carlo: GEANT4, EGS e FLUKA .....	129
5.3.1.1.1. GEANT4 .....	129
5.3.1.1.2. EGS .....	130
5.3.1.1.3. FLUKA.....	130
5.3.2. Caratterizzazione dosimetrica.....	131
5.3.3. Calcolo degli <i>Output Factor</i> .....	131
Bibliografia del capitolo 5 .....	131
<b>Capitolo 6. Aspetti radioprotezionistici.....</b>	<b>140</b>
6.1. Trattamento con acceleratore lineare convenzionale.....	140
6.2. Trattamento con acceleratore dedicato di elettroni.....	140
6.2.1. Valutazioni preliminari.....	140
6.2.2. Elementi per la sorveglianza fisica .....	141
6.3. Trattamento con sorgenti dedicate di raggi X di bassa energia .....	143
6.3.1. Dispositivi di sicurezza.....	144
6.3.2. Sorveglianza ambientale.....	144
6.4. Osservazioni conclusive.....	145
Bibliografia del capitolo 6 .....	145
<b>Capitolo 7. Applicazione della FMEA alla IORT come sistema di qualità al fine di prevenire e ridurre il rischio nei pazienti.....</b>	<b>147</b>
Bibliografia del capitolo 7 .....	150

<b>Capitolo 8. Health technology assessment</b> .....	152
8.1. Metodo di analisi e report di HTA.....	153
8.1.1 Metodo di analisi.....	153
8.1.2. Struttura del report.....	154
8.1.2.1. Identificazione del quesito ( <i>policy question</i> ).....	154
8.1.2.2. Dimensioni di analisi ( <i>research questions</i> ).....	154
8.1.2.2.1. PICO ( <i>Population, Intervention, Comparator and Outcomes</i> )....	154
8.1.2.3. Analisi del contesto.....	155
8.1.2.4. Raccolta delle prove.....	155
8.1.2.5. Sintesi e interpretazione delle prove e dei dati.....	155
8.1.2.6. Risultati e raccomandazioni.....	155
8.1.2.6.1. Diffusione dei risultati ottenuti.....	156
8.1.2.6.2. Implementazione dei risultati nella pratica.....	156
8.1.3. Alcune considerazioni HTA per l'introduzione di un'apparecchiatura per IORT.....	156
Bibliografia generale del capitolo 8.....	157
Link utili.....	157
 <b>Appendice A</b>	
Aspetti pratici e tecnico-organizzativi nell'uso della IORT.....	159
 <b>Appendice B</b>	
Schede riassuntive sulle principali indicazioni per la garanzia di qualità nella IORT con elettroni e fotoni.....	175
 <b>Glossario</b> .....	187



## ACRONIMI

<b>CTV</b>	<i>Clinical Tumor Volume</i>
<b>EBRT</b>	<i>External Beam Radiation Therapy</i>
<b>EGS</b>	<i>Electron Gamma Shower</i>
<b>EORTC</b>	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i>
<b>FLUKA</b>	<i>FLUcturiendeKAScade</i>
<b>FMEA</b>	<i>Failure Mode and Effects Analysis</i>
<b>GEANT4</b>	<i>Geometry ANDTrack</i>
<b>HDR</b>	<i>High Dose Rate</i>
<b>HTA</b>	<i>Health Technology Assessment</i>
<b>IOERT</b>	<i>IntraOperative Electron Radiation Therapy</i>
<b>IORT</b>	<i>IntraOperative Radiation Therapy</i>
<b>ISIORT</b>	<i>International Society IntraOperative Radiation Therapy</i>
<b>kV-IORT</b>	<i>kiloVolt IORT</i>
<b>kypho-IORT</b>	<i>Kypho is a minimally invasive surgery-IORT</i>
<b>LAGC</b>	<i>Locally Advanced Gastric Carcinoma</i>
<b>LARC</b>	<i>Locally Advanced Rectal Carcinoma</i>
<b>LINAC</b>	<i>LINear ACcelerator</i>
<b>LRRC</b>	<i>Locally Recurrent Rectal Carcinoma</i>
<b>OF</b>	<i>Output Factor</i>
<b>PDD</b>	<i>Percentage Depth Dose</i>
<b>PTV</b>	<i>Planning Target Volume</i>
<b>RCT</b>	<i>RadioChemoTherapy</i>
<b>RTOG</b>	<i>scala per tossicità acuta e tardiva elaborata dal Radiation Therapy Oncology Group</i>
<b>SOMA-LENT</b>	<i>Subjective, Objective, Management and Analytic - Late Effects on Normal Tissues</i>
<b>TC</b>	<i>Tomografia Computerizzata</i>
<b>TPS</b>	<i>Treatment Planning System</i>
<b>US</b>	<i>ultrasuoni</i>



## PREFAZIONE

La Direttiva 2013/59/Euratom del Consiglio del 5 dicembre 2013 (1) e il suo recepimento nel DL.vo 101 del 31 luglio 2020 (2) stabilisce norme fondamentali di sicurezza relative alla protezione contro i pericoli derivanti dall'esposizione alle radiazioni ionizzanti e abroga le direttive 89/618/Euratom, 90/641/Euratom, 96/29/Euratom, 97/43/Euratom e 2003/122/Euratom. L'attuale legislazione promuove l'implementazione di programmi di garanzia di qualità per l'ottimizzazione dell'uso clinico delle radiazioni nella logica della radioprotezione del paziente. L'Istituto Superiore di Sanità (ISS) è da anni coinvolto nell'attività di Assicurazione di Qualità nelle scienze radiologiche attraverso il coordinamento di Gruppi di Studio multidisciplinari per l'elaborazione di raccomandazioni tecniche e cliniche nell'uso delle radiazioni. I documenti elaborati dai Gruppi di Studio sono pubblicati come Rapporti ISTISAN e periodicamente aggiornati in risposta agli sviluppi sia a livello clinico che tecnologico del settore.

In risposta ad esigenze provenienti dal territorio, nel 2003 è stato elaborato un primo documento su tecniche speciali, in particolare sulla tecnica di Radioterapia Intraoperatoria (*Intra Operative Radiation Therapy*, IORT) (3). La IORT prevede la somministrazione di una dose di radiazioni, erogata con elettroni o fotoni di bassa energia, durante l'intervento chirurgico, prima o dopo la rimozione del tumore. Nel 2003 i Centri operativi con la tecnica IORT erano 17. Ad oggi, i Centri che hanno in dotazione le apparecchiature per eseguire la IORT sono 50, di cui 33 risultano operativi sulla base di un sondaggio (2016-2017). La maggior parte dei Centri (n. 29) eroga il trattamento con elettroni, 4 con fotoni e 2 hanno entrambe le modalità. La quasi totalità dispone di acceleratori lineari mobili, dedicati alla sala operatoria. Le indicazioni cliniche rivolte verso un numero sempre maggiore di patologie, l'aumentato numero di Centri italiani operativi e lo sviluppo di nuovi sistemi dosimetrici hanno reso necessaria la revisione del *Rapporto ISTISAN 03/1*.

Il documento in oggetto costituisce la revisione finale della precedente versione dopo oltre dieci anni dall'avvio dell'attività nella maggior parte dei Centri censiti e illustra la "filosofia globale" della garanzia di qualità nella IORT, considerando sia gli aspetti clinici, sia quelli tecnici e fisico-dosimetrici. Con un'esperienza ormai consolidata per la tecnica con elettroni e con le acquisizioni più recenti relative alla tecnica con fotoni, vengono descritte le fasi organizzative, le procedure operative e le relative indicazioni terapeutiche della IORT.

Lo scopo è quello di redigere un lavoro condiviso fra operatori impegnati nell'organizzazione e nell'esecuzione della IORT. Di fatto, si tratta di uno strumento che definisce lo stato dell'arte della procedura nelle sue varie applicazioni e le sue possibili ottimizzazioni, esplicitando specifiche indicazioni nelle varie patologie neoplastiche secondo le evidenze oggi disponibili.

Il documento è stato elaborato con il coordinamento dell'Istituto Superiore di Sanità, da radioterapisti oncologi e da fisici medici con provata esperienza in questo settore, in accordo con le rispettive società: Associazione Italiana di Radioterapia e Clinica Oncologica (AIRO) e Associazione Italiana di Fisica Medica e Sanitaria (AIFM).

Alla revisione finale hanno partecipato, attraverso i Presidenti delle Associazioni Scientifiche di appartenenza, anche molte delle figure professionali coinvolte nella procedura IORT: la Società Italiana di Chirurgia (SIC); la Società Italiana di Chirurgia Oncologica (SICO); l'Associazione Italiana di Chirurgia Senologica (ANISC); l'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM); la Società Italiana di Anestesia, Analgesia, Rianimazione e Terapia Intensiva (SIAARTI); la Società Italiana di Radiologia Medica (SIRM); la Federazione Nazionale Ordini Tecnici Sanitari di Radiologia Medica e delle Professioni Sanitarie Tecniche, Riabilitative e della Prevenzione (FNO TSRM-PSTRP); l'Associazione Italiana Tecnici di Radioterapia Oncologica e Fisica

Sanitaria (AITRO); l'Associazione Italiana Infermieri di Radioterapia Oncologica (AIRO); e la Federazione Nazionale Collegi Infermieri (FNOPI).

Il documento è stato altresì condiviso da tutti i Centri di radioterapia e Servizi di fisica sanitaria italiani che effettuano questo tipo di trattamento, con l'intento di costituire una sinergia di lavoro che possa risultare proficua per il miglior impiego di questa metodica e di definire modalità condivise di comportamento al fine di ridurre i potenziali rischi legati alla conduzione di un processo clinico complesso.

Come nella precedente edizione anche queste raccomandazioni sono state redatte con una struttura modulare per facilitare in futuro revisioni e aggiornamenti.

## INTRODUZIONE

La Radioterapia Intraoperatoria (*Intra Operative Radiation Therapy*, IORT) è una tecnica sostitutiva e/o integrativa della radioterapia a fasci esterni (*External Beam Radiation Therapy*, EBRT) e consiste nella somministrazione, durante l'intervento chirurgico, di un'unica dose di radiazioni ionizzanti direttamente sulla neoplasia o sul letto tumorale. La IORT può essere sia preceduta o seguita dalla EBRT, consentendo di realizzare un sovradosaggio selettivo sul volume tumorale (*boost*), sia utilizzata come unico trattamento radioterapico adiuvante in neoplasie in stadio iniziale, oppure in neoplasie non reseccabili, a scopo palliativo. Lo scopo principale della IORT è di erogare una dose elevata al bersaglio con massimo risparmio delle strutture o organi circostanti, cercando di aumentare il controllo locale di malattia.

Negli ultimi 20 anni, l'utilizzo della IORT per il trattamento di un gran numero di tumori maligni è aumentato in tutto il mondo, grazie a studi che hanno comprovato la sicurezza e l'efficacia di tale trattamento. Storicamente, la possibilità di utilizzare le radiazioni ionizzanti direttamente in sala operatoria risale agli inizi del XX secolo, ma l'uso effettivo fu limitato dalla allora disponibilità di radiazioni fotoniche ad alta energia, X o  $\gamma$ . Solo a partire dal 1960, grazie agli acceleratori lineari, è stato possibile utilizzare fasci di elettroni, dotati di alta energia e omogeneità di dose, nel tessuto considerato "bersaglio". Ancora oggi la IORT può essere effettuata con elettroni prodotti da acceleratori lineari usualmente impiegati per la EBRT. In questo caso, si prevede o il trasporto del paziente (dopo l'esposizione chirurgica dell'area da irradiare, il paziente viene trasferito nel bunker di radioterapia, irradiato e quindi riportato nella sala operatoria dove completa l'intervento; la terapia dei pazienti ambulatoriali è interrotta per il tempo di preparazione della sala e della esecuzione del trattamento, di solito 1-2 ore) oppure l'utilizzo di un bunker dedicato (la sala operatoria può essere allestita in un bunker di radioterapia e al momento della IORT il paziente viene collocato sotto l'acceleratore per essere irradiato).

Per facilitare la predisposizione del set-up di trattamento è consigliabile l'uso di lettini porta-paziente a numerosi gradi di libertà. Nel caso di trattamenti con acceleratore non dedicato è consigliato l'uso di un unico lettino porta-paziente, idoneo sia per il trasferimento del paziente che per il trattamento.

Con queste modalità, tuttavia, la IORT trova indicazioni limitate per le difficoltà del trasporto del paziente, in anestesia generale, nel corso dell'intervento chirurgico, dalla sala operatoria al bunker (4) in condizioni di asetticità e sicurezza. Questi svantaggi di tipo organizzativo sono stati superati con gli acceleratori mobili di elettroni, concepiti esclusivamente per i trattamenti intraoperatori e collocabili nella sala operatoria, senza particolari esigenze protezionistiche di tipo strutturale. Pertanto, il paziente non deve essere spostato dal tavolo chirurgico. L'unità di trattamento mobile viene avvicinata al letto tumorale per l'esecuzione del trattamento e può essere utilizzata anche in più sale adiacenti. L'agevolazione della procedura ha tuttavia aumentato la complessità delle problematiche sul piano dosimetrico. Negli ultimi anni, agli acceleratori lineari mobili si sono affiancate nuove apparecchiature per il trattamento con sorgenti miniaturizzate a raggi X di bassa energia. Nella modalità IORT può rientrare l'impiego di sorgenti radioattive ad alto rateo di dose, che vengono veicolate su impianti introdotti per via intraoperatoria, effettuando il caricamento e somministrando la dose durante l'intervento stesso. Al contrario, non è stato incluso nella modalità IORT il posizionamento intraoperatorio di vettori per brachiterapia, il cui caricamento viene effettuato a posteriori, dopo la ricollocazione degli organi e la chiusura della breccia chirurgica. Viene infatti meno in questi casi uno dei requisiti fondamentali della IORT, che è quello della erogazione della dose dopo allontanamento delle strutture potenzialmente danneggiabili interposte tra il fascio e la neoplasia. Per mantenere l'omogeneità del testo si è

ritenuto di affrontare separatamente modalità tecniche, indicazioni cliniche e aspetti fisico-dosimetrici della IORT effettuata con elettroni (*Intra Operative Electron Radiation Therapy*, IOERT) e con fotoni (kV-IORT). Le problematiche relative al trattamento con sorgenti radioattive ad alto rateo di dose (*High Dose Rate - Intra Operative Radiation Therapy*, HDR-IORT), più direttamente collegabili alle tematiche generali della brachiterapia, non sono oggetto del presente documento.

Nel presente documento, in considerazione della trattazione separata della IOERT e della kV-IORT, per semplicità sarà sempre utilizzato il termine IORT, a meno che non sia necessario precisarne la modalità di erogazione.

Sulla base delle caratteristiche radiobiologiche di alcune neoplasie, la singola seduta intraoperatoria (ipofrazionamento estremo) comporta indubbi vantaggi in termini di intensificazione di dose e possibile aumento del controllo locale di malattia, nonché di integrazione ottimale con le terapie sistemiche. Essa ha inoltre un impatto significativo sulla qualità di vita del paziente grazie alla riduzione o all'eliminazione delle sedute di EBRT, sulla diminuzione delle liste di attesa in relazione alla minore durata della EBRT e sui costi della stessa. In diversi studi infatti (5), la IORT in dose unica risulta la strategia con il miglior bilancio costo-beneficio e i minori costi rispetto alla EBRT.

L'obiettivo terapeutico della IORT è raggiungibile tramite:

- la visualizzazione diretta dell'area da irradiare, con la precisa identificazione del volume bersaglio, che consente una riduzione dei margini del campo di irradiazione, con potenziale riduzione di tossicità a carico dei tessuti circostanti;
- l'elevata efficacia biologica della frazione singola, somministrata come *boost* o come dose unica. Secondo i modelli radiobiologici di riferimento, con la IORT la dose equivalente è superiore a quella somministrata con la EBRT, con un potenziale miglioramento del controllo locale;
- il risparmio totale o parziale delle strutture e degli organi sani, che possono essere dislocati al di fuori del campo di irradiazione o schermati; ciò rende la IORT particolarmente interessante nelle situazioni cliniche in cui il volume bersaglio è vicino a tessuti radiosensibili (ureteri, reni, midollo spinale, polmone) e in tutti i casi di ri-trattamento per recidiva di malattia;
- la somministrazione del trattamento durante l'intervento chirurgico, che previene il ripopolamento dei cloni di cellule neoplastiche nell'intervallo tra chirurgia e EBRT, con un indubbio vantaggio di natura radiobiologica.

Grazie a queste peculiarità la IORT si colloca nel moderno concetto di "oncologia di precisione", basato su una multidisciplinarietà che include trasversalmente la conoscenza della biologia del tumore, le tecniche diagnostiche, la strategia clinica e l'innovazione terapeutica (6), conferendo una visione integrale al trattamento personalizzato del paziente.

La letteratura è ricca di evidenze riguardo alla fattibilità, tolleranza ed efficacia della IORT come trattamento integrato nella strategia terapeutica del paziente oncologico; per questo motivo dal 2016 le linee guida del *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) hanno incorporato questa modalità nel trattamento di molti tipi di cancro (7). In base agli studi di radiosensibilità e tolleranza, le dosi raccomandate sono dell'ordine di 20-25 Gy per la dose unica o di 9-15 Gy per il *boost*, preceduto o seguito da EBRT.

Nei lavori pubblicati sul trattamento con IORT di varie neoplasie il controllo locale si è dimostrato sempre molto elevato e la tossicità molto bassa. Le neoplasie di stomaco, pancreas, colon-retto e i sarcomi, in cui la recidiva locale è la principale causa di insuccesso, sono stati oggetto di numerosi studi clinici. I risultati a lungo termine confermano un sicuro impatto sul controllo locale, che in genere si associa ad una migliore sopravvivenza. Nuovi campi di applicazione sono le neoplasie della prostata, dell'ambito otorinolaringoiatrico (ORL) e

ginecologico (8). Le esperienze riportate sono però quasi sempre monoistituzionali e ciò rappresenta il limite principale per la validazione della metodica in queste neoplasie. Si avverte infatti l'esigenza di studi cooperativi randomizzati di fase III, che consentano di confermare il contributo della IORT nelle terapie combinate. La possibilità di coinvolgere più Centri, grazie alla diffusione delle apparecchiature mobili, può rappresentare un'interessante opportunità per ottenere evidenze cliniche di livello maggiore e per superare queste limitazioni. Nella prescrizione della IORT si devono pertanto tenere in debito conto le indicazioni per le quali esiste una consolidata esperienza in letteratura e distinguerle da quelle a carattere più innovativo, al fine di eseguire il trattamento all'interno delle indicazioni della buona pratica clinica.

Una considerazione a parte merita il trattamento con IORT del carcinoma mammario, in quanto negli ultimi 15 anni questa patologia ha rappresentato il campo di maggior interesse relativamente alla metodica in oggetto. Sulla base del presupposto che la maggior parte delle recidive della mammella operata in modo conservativo si verifica in corrispondenza del quadrante originariamente interessato, l'irradiazione parziale del solo letto tumorale o l'intensificazione di dose in tale sede rappresentano dei validi approcci ai fini del controllo locale di malattia. Come già sottolineato, la IORT può essere eseguita in duplice modalità: come *boost* anticipato, con il significato di somministrare una dose biologicamente efficace al tempo zero sulla reale sede della malattia, o come unico trattamento (dose unica) in sostituzione della EBRT postoperatoria.

La tossicità da IORT è generalmente correlata alla dose e al tipo di strutture anatomiche coinvolte nel volume trattato ed è principalmente di tipo tardivo (9-12). Le procedure per garantire la sterilità del campo operatorio sono consolidate e di facile esecuzione e l'eventuale incremento del rischio operatorio a causa dell'allungamento dei tempi chirurgici può essere stimato preventivamente dall'anestesista-rianimatore. La tossicità tardiva più frequentemente descritta in letteratura, per i volumi e le dosi usualmente utilizzate in diverse forme neoplastiche, è a carico dei nervi periferici e dell'uretere, laddove queste strutture rientrano nel campo di trattamento. Raramente vengono descritti collapsi per degenerazione dei corpi vertebrali, sanguinamenti da rottura di grossi vasi, demielinizzazione cerebrale (9-11). In tutte queste situazioni la tossicità è dovuta non solo alla IORT, ma anche alla manipolazione chirurgica e alla stessa infiltrazione neoplastica (13). È osservazione comune che singole dosi eccedenti i 20-25 Gy siano significativamente correlate con una più alta incidenza di tossicità tardiva (14). Appare necessario, per la valutazione dell'incidenza di tossicità, l'utilizzo di scale di codifica internazionali.

Molteplici sono gli aspetti che concorrono alla riuscita del trattamento con IORT e che possono avvantaggiarsi di un programma di garanzia di qualità.

La prescrizione deve indicare il punto di riferimento dosimetrico utilizzato e deve tenere conto che la dose di radiazioni viene erogata in singola frazione. Il significato clinico della dose singola elevata rimane controverso. Nel tentativo di dare un valore paragonabile alla radioterapia frazionata convenzionale, si ricorre a modelli radiobiologici come il modello lineare quadratico (15). È doveroso comunque ricordare che estrapolazioni del significato della dose al di fuori dei limiti teorici del modello utilizzato come riferimento sono sempre sconsigliate e che è quindi raccomandabile nella pratica clinica attenersi alle dosi considerate appropriate dalla letteratura.

Nell'esecuzione del trattamento il radioterapista oncologo ha la piena responsabilità clinica dello stesso (prescrizione ed esecuzione), ma l'intera procedura richiede necessariamente una collaborazione multidisciplinare con le altre figure presenti nel percorso chirurgico del paziente: il chirurgo, l'anestesista-rianimatore, lo specialista in fisica medica, il Tecnico Sanitario di Radiologia Medica (TSRM) e il personale infermieristico. Il chirurgo, in particolare, interviene nella exeresi della massa neoplastica, nella identificazione del letto tumorale e nella procedura stessa, in sinergia con il radioterapista oncologo. La necessità di una stretta collaborazione

sensibilizza ulteriormente l'équipe chirurgica alle possibili indicazioni della IORT e comporta una maggiore integrazione multidisciplinare e la possibilità di avvio di protocolli specifici.

La definizione delle caratteristiche fisiche dei fasci di elettroni e fotoni utilizzati per la IORT richiede un'accurata dosimetria iniziale e un monitoraggio secondo procedure di garanzia di qualità che devono far riferimento alle raccomandazioni internazionali. L'identificazione delle procedure da seguire durante l'esecuzione della IORT e della documentazione che certifichi il rispetto delle stesse, sono momenti essenziali per l'ottimizzazione del programma di garanzia di qualità di questo trattamento. Dato le peculiarità delle metodiche, si è ritenuto necessario presentare separatamente gli aspetti clinici, tecnici e fisici dell'impiego di sorgenti a raggi X e dei fasci di elettroni.

Tutti i dettagli pratici e tecnico-organizzativi della IORT sono riportati nell'Appendice A, mentre nell'Appendice B sono presenti le schede riassuntive sulle principali indicazioni per la garanzia di qualità nella IORT con elettroni e fotoni.

## Bibliografia

1. Europa. Direttiva 2013/59/Euratom del Consiglio del 5 dicembre 2013 che stabilisce norme fondamentali di sicurezza relative alla protezione contro i pericoli derivanti dall'esposizione alle radiazioni ionizzanti, e che abroga le direttive 89/618/Euratom, 90/641/Euratom, 96/29/Euratom, 97/43/Euratom e 2003/122/Euratom. *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea* L 13, 17 gennaio 2014.
2. Italia. Decreto Legislativo 31 luglio 2020, n. 101. Attuazione della direttiva 2013/59/Euratom, che stabilisce norme fondamentali di sicurezza relative alla protezione contro i pericoli derivanti dall'esposizione alle radiazioni ionizzanti, e che abroga le direttive 89/618/Euratom, 90/641/Euratom, 96/29/Euratom, 97/43/Euratom e 2003/122/Euratom e riordino della normativa di settore in attuazione dell'articolo 20, comma 1, lettera a), della legge 4 ottobre 2019, n. 117. *Gazzetta Ufficiale* n. 201-Supplemento Ordinario n. 29/L, 12 agosto 2020.
3. Rosi A, Viti V (Ed.). *Linee guida per la garanzia di qualità nella radioterapia intraoperatoria*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2003. (Rapporti ISTISAN 03/1).
4. Oggioni R, Pontecorvo C, Raimondi M, Ratto GA Raccomandazioni per i trasferimenti inter e intra ospedalieri SIAARTI, 31 ottobre 2012 Prot. n. 562/b. Napoli. Disponibile all'indirizzo: [http://timeoutintensiva.it/tecne\\_data/8\\_1\\_linee\\_guida\\_file\\_42.pdf](http://timeoutintensiva.it/tecne_data/8_1_linee_guida_file_42.pdf)
5. Alvarado MD, Mohan AJ, Esserman LJ, Park CC, Harrison BL, Howe RJ, Thorsen C, Ozanne EM. Cost-effectiveness analysis of intraoperative radiation therapy for early-stage breast cancer. *Ann Surg Onco* 2013;20(9):2873-80.
6. Calvo FA Intraoperative irradiation: precision medicine for quality cancer control promotion. *Radiation Oncology* 2017;12:36.
7. NCCN. National Comprehensive Cancer Network. *Radiation Therapy Compendium*. Plymouth Meeting, PA 2020.
8. Wenz F. Keynote Address at the American Society of Breast Surgeons 18th Annual Meeting: Current and Future Application of Intraoperative Radiotherapy (IORT) in the Curative and Palliative Treatment of Breast Cancer. *Ann Surg Oncol* 2017;24(10):2811-17.
9. Avizonis VN, Sause WT, Noyes RD. Morbidity and mortality associated with intraoperative radiotherapy. *J Surg Oncol* 1989;4:240-5.
10. Cromack DT, Maher MM, Hoektra H, Kinsella TJ, Sindelar WF. Are complications in an intraoperative radiation therapy more frequent than in conventional treatment? *Arch Surg* 1989;124(2):229-34.
11. Tepper JE, Gunderson LL, Orlow E, Cohen AM, Hedberg SE, Shipley WU, Blitzer PH, Rich T. Complications of intraoperative radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984;10(10):1831-9.

12. Sorrentino L, Fissi S, Meaglia I, Bossi D, Caserini O, Mazzucchelli S, Truffi M, Albasini S, Tabarelli P, Ivaldi GB, Corsi F. One-step intraoperative radiotherapy optimizes conservative treatment of breast cancer with advantages in quality of life and work resumption. *The Breast* 2018;39:123-30.
13. Delanian S, Lefaix JL, Pradat PF. Radiation-induced neuropathy in cancer survivors. *Radiotherapy and Oncology* 2012;105:273-82.
14. Liberman D, Mehus B, and Elliot SP. Urinary Adverse Effects of Pelvic Radiotherapy. *Transl Androl Urol* 2014;3(2):186-95.
15. Tucker SS, Thames HD, Taylor JM. How well is the probability of tumour cure after fractionated irradiation described by Poisson statistics. *Radiat Res* 1990;124:273-82.

## **Capitolo 1**

# **FIGURE PROFESSIONALI E MODALITÀ DI EROGAZIONE DELLA TECNICA IORT**

### **1.1. Figure professionali coinvolte nell'attività di radioterapia intraoperatoria: il quadro normativo di riferimento**

La tutela sanitaria del paziente è trattata nel Titolo XIII del DL.vo 101/2020 (1) che definisce obiettivi di sicurezza per il paziente perseguibili anche attraverso l'identificazione di figure professionali ben caratterizzate, la definizione delle attività da svolgere e la conseguente attribuzione di ruoli, funzioni e responsabilità. Presupposto fondamentale della normativa è un'adeguata formazione degli operatori a cui corrisponde l'assunzione delle responsabilità ai fini della radioprotezione del paziente.

Di seguito vengono pertanto indicate le figure professionali, il loro ruolo e le loro funzioni alla base del sistema di responsabilità previste dal Titolo XIII con particolare riferimento alla loro applicabilità alla radioterapia intraoperatoria.

Si segnala preliminarmente che, ove non specificatamente indicato, gli articoli indicati sono da intendersi riferiti al DL.vo 101/2020 (1).

Si ritiene utile che in ogni Centro siano istituiti due gruppi di lavoro: il Gruppo per la Qualità, con compiti strategici e organizzativi e un Gruppo Operativo, essenziale per favorire l'integrazione multidisciplinare che caratterizza questa procedura e per definire e sorvegliare il programma di garanzia di qualità per le differenti strategie di trattamento.

#### **1.1.1. Gruppo per la Qualità e Gruppo Operativo**

Il Gruppo per la Qualità riveste fondamentale importanza nella fase di avvio del programma IORT e mantiene la sua importanza nel prosieguo dell'attività, assicurandone il monitoraggio e il mantenimento degli standard qualitativi.

Al gruppo, coordinato dalla Direzione Sanitaria, partecipano professionisti afferenti alle seguenti Unità: Radioterapia Oncologica, Chirurgia Specialistica, Fisica Sanitaria/Fisica Medica, Anestesia e Rianimazione/Terapia Intensiva, Direzione delle Professioni Sanitarie e Sociali, Servizio Tecnico.

I compiti del gruppo sono mirati alla Garanzia della Qualità del programma IORT. In particolare, a:

- individuare i bersagli di trattamento, stimare i carichi di lavoro e valutare le risorse necessarie;
- individuare le caratteristiche nominali dell'impianto radiologico da utilizzarsi per i trattamenti, inclusi i relativi accessori;
- pianificare le eventuali opere murarie, impiantistiche e radioprotezionistiche;
- curare l'aspetto documentale (descrizione della procedura, protocolli di trattamento e anestesilogici e tracciabilità tramite cartellino anestesilogico per procedure fuori dalla sala operatoria, modulistica, ecc.);
- curare la verifica di congruità fra le proposte di ricerca e di trattamento secondo le evidenze cliniche;

- verificare che le procedure di qualità previste (manutenzioni programmate, controlli di qualità periodici, valutazione degli indicatori, ecc.) siano sistematicamente praticate;
- curare un programma di formazione permanente del personale coinvolto nelle procedure IORT;
- tenere un archivio dei protocolli di trattamento in corso e delle principali pubblicazioni scientifiche;
- definire le modalità di follow-up del paziente.

Il Gruppo Operativo è costituito da radioterapista oncologo, chirurgo, specialista in fisica medica, anestesista-rianimatore, TSRM e personale infermieristico. La sua costituzione è essenziale per favorire l'integrazione multidisciplinare che caratterizza questo tipo di trattamento.

Nella fase di avvio del programma IORT deve affrontare gli aspetti organizzativi, secondo le indicazioni del Gruppo per la Qualità, definendo le tempistiche e le necessità per l'implementazione della metodica.

A programma IORT avviato, deve mantenere lo standard qualitativo e segnalare tempestivamente al Gruppo per la Qualità eventuali criticità.

Di seguito sono riportate e descritte le figure professionali del Gruppo Operativo, il loro ruolo e le loro responsabilità secondo il DL.vo 101/2020 (1).

#### **1.1.1.1. Medico radioterapista oncologo**

La IORT è una tecnica radioterapica, di cui lo specialista in radioterapia ha quindi la piena responsabilità clinica (prescrizione ed esecuzione del trattamento), secondo quanto indicato nel DL.vo 101/2020 (1). A norma del DL.vo 101/2020 (1) e dell'art. 4 della Legge 341 del 19 novembre 1990 (2), viene definito medico specialista (nel caso della radioterapia: radioterapista oncologo) il medico chirurgo (o l'odontoiatra) che ha titolo per assumere la responsabilità clinica delle esposizioni mediche individuali ai sensi del presente decreto e che successivamente alla laurea abbia conseguito presso una sede universitaria il diploma di specializzazione che legittimi l'assunzione della qualifica di specialista in radioterapia o della qualifica equivalente di specialista in radioterapia oncologica e quindi autorizzi all'impiego delle radiazioni ionizzanti a scopo terapeutico, o il personale medico chirurgo privo di specializzazione che abbia svolto almeno 5 anni di servizio nella corrispondente disciplina alla data di entrata in vigore del suddetto decreto (3).

Nella IORT, in particolare, il medico radioterapista oncologo:

- propone i protocolli di ricerca clinica che afferiscono al programma IORT;
- è responsabile della selezione dei pazienti candidabili al trattamento e della necessaria programmazione clinica;
- è responsabile della gestione della apparecchiatura di trattamento;
- discute, nella valutazione della eleggibilità del paziente alla IORT, con il chirurgo sulla procedura chirurgica prevista; insieme concorrono alla definizione dell'area presumibile da irradiare;
- partecipa, durante l'intervento, alla valutazione dell'estensione della neoplasia e dei suoi rapporti con le strutture contigue,
- condivide con il chirurgo la fattibilità tecnica del trattamento della quale ha la piena responsabilità;
- è responsabile della definizione dell'area da irradiare *Clinical Tumor Volume* (CTV) e del *Planning Target Volume* (PTV) e nella sua valutazione si avvale della collaborazione del chirurgo (valutazione delle aree sospette di infiltrazione, eventuale controllo estemporaneo dei margini di resezione, mobilitazione e dislocazione delle strutture sane);

- è responsabile della prescrizione della dose di irradiazione, della scelta degli applicatori da impiegare e dell'energia dei fasci di elettroni necessaria, nella cui valutazione si avvale della collaborazione dello specialista in fisica;
- è responsabile, durante la fase di trattamento, della procedura che prevede il posizionamento dell'applicatore sull'area da irradiare e del corretto aggancio tra la parte inferiore e la parte superiore dell'applicatore (avvalendosi in questa fase della collaborazione del chirurgo, del fisico e dello staff tecnico di radioterapia);
- è responsabile, al termine del trattamento, della descrizione della procedura che sarà riportata in apposita scheda;
- è responsabile insieme al chirurgo dell'organizzazione e dell'esecuzione del follow-up dei pazienti sottoposti a trattamento IORT.

Indicazioni sulla prescrizione e sul *reporting* sono riportati in Appendice A1.

#### **1.1.1.2. Medico chirurgo**

Il chirurgo discute con il radioterapista oncologo i protocolli di ricerca clinica e l'indicazione al trattamento nei singoli pazienti e inoltre:

- è responsabile dell'indicazione all'intervento, della procedura chirurgica e della gestione del paziente nel decorso postoperatorio;
- discute, prima dell'intervento, con il radioterapista oncologo sulla procedura chirurgica prevista, concorrendo alla definizione dell'area presumibilmente da irradiare e delle strutture da schermare, al fine di pianificare eventuali variazioni dell'intervento per favorire la fattibilità della IORT;
- esegue la procedura chirurgica di asportazione o esposizione della neoplasia, in base a quanto concordato con il radioterapista oncologo e a quanto tecnicamente fattibile;
- valuta intraoperatoriamente assieme al radioterapista oncologo l'estensione della neoplasia e la presenza o meno di un residuo macroscopico dopo eventuale intervento resettivo, precisandone sede, rapporti e dimensioni; si avvale, a questo riguardo, di campionamenti per esami istologici estemporanei;
- aiuta il radioterapista oncologo a definire l'area da irradiare ed è corresponsabile della sua esposizione ottimale e in particolare della mobilitazione, protezione e dislocazione delle strutture sane circostanti;
- è responsabile della riesposizione chirurgica dell'area da irradiare;
- verifica, al termine del trattamento, l'assenza di lesioni eventualmente provocate dallo stesso;
- è responsabile, nell'ambito del follow-up multidisciplinare, insieme al radioterapista oncologo, del monitoraggio e della gestione dei possibili effetti collaterali derivanti dal trattamento IORT.

In caso di IORT con LINAC (*LINear ACcelerator*) non dedicato:

- è responsabile della eventuale sutura temporanea della ferita chirurgica, salvaguardandone la sterilità;
- segue il paziente durante l'eventuale trasferimento presso il bunker della radioterapia ed è presente durante l'erogazione del trattamento, a disposizione per eventuali emergenze chirurgiche.

#### **1.1.1.3. Medico anestesista-rianimatore**

Il medico anestesista-rianimatore è responsabile della procedura anestesiológica e del monitoraggio del paziente durante l'intervento chirurgico, durante l'eventuale trasporto (in caso

di LINAC non dedicato), durante l'irradiazione e nella fase di risveglio. In tutte queste fasi egli si avvale della collaborazione dello staff infermieristico.

In caso di IORT con LINAC non dedicato è responsabile:

- dell'allestimento della strumentazione e dei farmaci anestesiolgici e per l'emergenza anche nel bunker di radioterapia e delle procedure di verifica del suo funzionamento, ipotizzando anche un eventuale accesso per la gestione di un'emergenza che deve essere gestita in modo appropriato nel bunker dedicato);
- del trasporto del paziente intubato, ventilato e sedato;
- dell'allestimento della strumentazione portatile necessaria ad assicurare al paziente un'adeguata ventilazione e il monitoraggio dei parametri vitali durante il trasporto;

È inoltre responsabile:

- del monitoraggio multiparametrico, eseguito attraverso un circuito televisivo interno o tramite monitor ripetitore collegato alla centralina, dei parametri vitali del paziente durante il trattamento IORT (ivi compresi anche quello della temperatura e del piano di profondità dell'anestesia con le apposite strumentazioni) (4). In caso di necessità, il trattamento deve poter essere immediatamente interrotto per garantire un immediato soccorso al paziente;
- della prevenzione e gestione di eventuali emergenze anestesiolgiche per le quali dovrà prevedere la disponibilità della strumentazione e supporto farmacologico necessari, oltre che di verificare che la continuità assistenziale rispetti criteri di sicurezza clinica, in collaborazione con il team per il livello di intensità assistenziale necessario anche dopo il trattamento;
- della formazione del personale infermieristico della Radioterapia di supporto alle procedure di IORT.

Queste responsabilità rimangono immutate nel caso di trattamento con acceleratore dedicato, riferite alla sala operatoria, con valutazione preliminare dell'eventuale allungamento dei tempi di anestesia legati alle procedure della IORT.

#### **1.1.1.4. Specialista in fisica medica**

Lo specialista in fisica medica è un laureato in fisica in possesso del diploma di specializzazione in Fisica Medica o Fisica Sanitaria e, conseguentemente, delle cognizioni, formazione ed esperienza necessarie a operare o a esprimere pareri su questioni riguardanti la fisica delle radiazioni applicata alle esposizioni mediche (art.7, definizione 148, DL.vo 101/2020) (1).

Tali titoli, unitamente all'iscrizione all'Ordine dei Chimici e dei Fisici, risultano essere condizione necessaria per lo svolgimento delle attività dello specialista in fisica medica nello specifico campo di applicazione del DL.vo 101/2020 (art.159, comma 11) (1).

Il decreto non introduce nuove forme transitorie ma conferma quelle introdotte dal precedente quadro normativo (art. 159 comma 16) consentendo ai laureati in fisica, chimica e ingegneria, privi di specializzazione, che abbiano esercitato documentata attività di Esperto in fisica medica ai sensi dell'art. 7 comma 5 del DL.vo 187/2000 (5), di continuare a esercitare l'attività previa:

- iscrizione all'albo del pertinente Ordine Professionale;
- comunicazione dello svolgimento dell'attività all'organo di vigilanza competente per territorio;
- tracciabilità presso l'organo di vigilanza medesimo del periodico aggiornamento professionale, che deve risultare equivalente a quanto previsto per lo specialista in fisica medica all'art. 162 comma 3.

Lo specialista in fisica medica, nello specifico della radioterapia intraoperatoria:

- partecipa al processo di ottimizzazione, nell'ambito delle proprie competenze, in accordo alle procedure definite dalle linee guida di cui all'art.161 comma 1 (art. 159 comma 8);

- fornisce consulenza specialistica, avendo in via esclusiva la responsabilità della misura e della valutazione delle dosi assorbite dai pazienti nell'ambito delle esposizioni di cui all'art. 156 comma 2, nonché la responsabilità della scelta della strumentazione da impiegarsi nell'ambito della dosimetria sul paziente e dei controlli di qualità da effettuarsi sulle attrezzature medico-radiologiche (art. 160 comma 1);
- effettua le prove di accettazione e di funzionamento delle attrezzature medico-radiologiche, rispettivamente ai fini del collaudo tecnico e dopo ogni rilevante intervento manutentivo (art. 160 comma 2, lettera a);
- contribuisce a definire e mettere in atto i programmi di garanzia della qualità finalizzati all'attuazione del principio di ottimizzazione (art. 160 comma 2, lettera b);
- contribuisce a garantire la sorveglianza sulle apparecchiature medico-radiologiche anche attraverso un adeguato controllo della qualità (art. 160 comma 2, lettera c);
- definisce i protocolli di effettuazione delle prove di funzionamento delle attrezzature medico radiologiche (art. 160 comma 2, lettera d);
- effettua la pianificazione fisico-dosimetrica del trattamento sulla base delle prescrizioni terapeutiche del medico specialista e assicura le necessarie verifiche dosimetriche (art. 160 comma 2, lettera e);
- contribuisce alla prevenzione e all'analisi delle esposizioni accidentali e indebite di cui all'articolo 167 (art. 160 comma 2, lettera f);
- contribuisce alla formazione, finalizzata alla protezione del paziente, dei professionisti sanitari coinvolti nelle esposizioni mediche (art. 160 comma 2, lettera g);
- esprime il giudizio sulla qualità tecnica delle attrezzature medico-radiologiche (art. 163 comma 5);
- tiene conto delle raccomandazioni e delle indicazioni europee e internazionali riguardanti i programmi di garanzia della qualità e i criteri di accettabilità delle attrezzature radiologiche utilizzate (art. 163 comma 11);
- provvede, per quanto di propria competenza, affinché le indagini, i trattamenti con radiazioni ionizzanti e i principali parametri tecnici a essi relativi siano registrati singolarmente su supporto informatico (art. 168 comma 1).

#### **1.1.1.5. Tecnico Sanitario di Radiologia Medica operante in radioterapia**

L'esercizio professionale delle attività proprie del Tecnico Sanitario di Radiologica Medica (TSRM) è consentito solo ai laureati in Tecniche di Radiologia Medica per Immagini e Radioterapia, o in possesso di titolo di studio equipollente, ai sensi del Decreto del Ministero della Sanità 27 luglio 2000, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* n. 190 del 16 agosto 2000 (5), iscritti all'albo del pertinente Ordine dei Tecnici Sanitari di Radiologia Medica, delle Professioni Sanitarie Tecniche, della Riabilitazione e della Prevenzione (art. 159 comma 12 DL.vo 101/2020). In particolare, il TSRM, se presente nell'équipe della pratica radiologica, nell'ambito delle proprie competenze:

- partecipa al processo di ottimizzazione (art.159 comma 8), in accordo alle procedure definite dalle linee guida di cui all'art. 161 comma 1;
- è responsabile per gli aspetti pratici dell'esecuzione della procedura medico-radiologica (o di parte di essa), disciplinati dalle linee guida di cui all'art. 161 comma 1 (art. 159 comma 3);
- partecipa all'effettuazione del controllo di qualità, sulla base delle indicazioni e del protocollo di esecuzione predisposti dallo specialista in fisica medica (art. 163 comma 7);
- comunica tempestivamente al responsabile dell'impianto radiologico, secondo le modalità da questi definite, ogni situazione, anche solo potenziale, di esposizione accidentale o indebita occorsa (art. 167 comma 3);

- provvede affinché le indagini, i trattamenti con radiazioni ionizzanti e i principali parametri tecnici a essi relativi siano registrati singolarmente su supporto informatico, anche ai fini della predisposizione dei dati di cui al comma 3 e del confronto rispetto ai livelli diagnostici di riferimento ove applicabili (art.168 comma 1).

Nello specifico della IORT, il TSRM è responsabile dell'esecuzione della procedura tecnica e del corretto impiego di tutte le apparecchiature a lui affidate; collabora in équipe con il radioterapista oncologo e con lo specialista in fisica medica alla predisposizione del set-up di trattamento ed è responsabile della procedura operativa di gestione della consolle di comando dell'impianto radiologico e di esecuzione del trattamento, secondo le indicazioni del radioterapista oncologo e dello specialista in fisica medica.

#### 1.1.1.6. Staff infermieristico

L'esercizio professionale dell'infermiere è regolamentato dal profilo professionale (DM 14 settembre n. 739/1994), ed è consentito a coloro che siano in possesso del diploma abilitante, nonché a chi è in possesso della laurea in infermieristica afferente alla classe n. 1 delle lauree universitarie delle professioni sanitarie individuate con DM 2 aprile 2001. Per esercitare la professione è necessario essere iscritti ad uno degli albi tenuti dagli Ordini provinciali delle Professioni Infermieristiche (OPI). L'infermiere è responsabile dell'assistenza generale infermieristica, e partecipa all'individuazione dei bisogni di salute del singolo e della collettività. Opera favorendo la logica del team multidisciplinare, gestisce e valuta l'intervento assistenziale infermieristico del quale è unico responsabile.

Durante la IORT l'infermiere garantisce la sicurezza e continuità della gestione del paziente prima e durante la procedura. In particolare:

- garantisce la sicurezza del paziente attraverso l'identificazione attiva;
- allestisce la sala operatoria, avvalendosi della collaborazione del personale di supporto, garantendo la disponibilità di tutti i presidi necessari per l'assistenza al paziente e per la conduzione dell'intervento/trattamento;
- garantisce un ambiente sicuro per l'assistito e per tutta l'équipe concorrendo al rispetto delle procedure di radioprotezione;
- collabora con tutta l'équipe chirurgica, provvedendo al monitoraggio dei parametri vitali, verificando le posizioni di sicurezza, garantendo la sterilità del campo operatorio/di trattamento e la somministrazione della terapia prescritta;
- è co-responsabile del rispetto dei percorsi differenziati tra ingresso, uscita e zona filtro, al fine di mantenere la sterilità all'interno del comparto operatorio;
- supervisiona e monitorizza i possibili effetti collaterali derivanti dalle procedure chirurgiche, garantendo tempestivo trattamento in caso di urgenza/emergenza;

In presenza di IORT con LINAC non dedicato, oltre a mantenere le responsabilità sopra descritte:

- garantisce l'accoglienza del paziente, occupandosi dell'*assessment* assistenziale, dell'educazione sanitaria all'assistito e ai *caregiver* e delle attività di *risk management* previste dall'azienda in cui opera;
- garantisce un ambiente sicuro all'interno dell'area bunker, concorrendo al rispetto delle norme di radioprotezione;
- è garante della continuità assistenziale (informativa, gestionale e relazionale) fra i diversi professionisti e i contesti operativi.

#### **1.1.1.7. Direzione Sanitaria**

Coordina le attività del Gruppo per la Qualità.

Le attribuzioni e le competenze della Direzione Sanitaria sono definite dal DL.vo 502/1992 (6) e dal DL.vo 517/1993 (7), dalle Norme di Accreditamento Regionale.

Alla Direzione Sanitaria sono richieste competenze multidisciplinari. In particolare, i compiti possono essere così riassunti (8):

- sviluppo strategico (governare i processi di pianificazione, programmazione e innovazione delle attività);
- garanzia del rispetto degli standard di servizio per le prestazioni;
- gestione operativa (ottimizzazione delle risorse);
- valorizzazione del capitale umano;
- funzioni di garanzia e vigilanza.

#### **1.1.1.8. Servizio Tecnico**

Il compito del servizio tecnico è quello di:

- strutturare il documento tecnico relativo alle richieste da inserire nei documenti di gara o di ordine d'acquisto;
- coordinare le attività di modifica necessarie affinché presso la sala operatoria o il bunker, a seconda, possa essere utilizzato l'impianto radiologico secondo la normativa vigente;
- curare l'installazione e il collaudo tecnico-amministrativo dell'impianto radiologico, dei relativi accessori, nonché delle eventuali modifiche strutturali richieste per la sala operatoria o per il bunker;
- definire gli aspetti tecnici ottimali del percorso da utilizzare, ove necessario, per il trasporto del paziente (ascensori con gruppo di continuità, isolabilità del percorso, ecc.) presso il bunker, garantendone il funzionamento;
- concorrere alla definizione delle procedure da adottare in caso di guasto e di emergenza.

## **1.2. Erogazione della tecnica IORT (IOERT o kV-IORT)**

### **1.2.1. IOERT**

L'uso della IORT con elettroni (IOERT) è quello storicamente più rappresentato in letteratura. I primi trattamenti sono stati effettuati adattando acceleratori convenzionali alla modalità IORT. Successivamente sono stati introdotti acceleratori mobili dedicati da utilizzare direttamente in sala operatoria. In questo capitolo saranno descritte le diverse tipologie di apparecchiature oggi disponibili. Le apparecchiature per l'esecuzione del trattamento possono essere con acceleratori dedicati e non dedicati.

#### **1.2.1.1. Acceleratori non dedicati**

##### **1.2.1.1.1. Caratteristiche dell'acceleratore**

Il LINAC non dedicato può essere utilizzato per la IORT senza richiedere alcuna modifica strutturale e/o funzionale (sistema di produzione dei fasci di elettroni, intervallo di energia e rateo di dose).

Tuttavia, la procedura IORT richiede l'impiego di accessori per la collimazione del fascio diversi dagli applicatori di elettroni convenzionali usati per EBRT. Questi accessori sono

caratterizzati dal tipo di sistema di collimazione del fascio prescelto (*hard-docking* o *soft-docking*).

### Accessori

Gli accessori necessari per il trattamento IORT sono:

- adattatore principale da fissare alla testata del LINAC;
- adattatore di *docking* collegato all'adattatore principale che può essere fisso o telescopico;
- *set* di applicatori per il trattamento IORT di diverse sezioni e angolo di taglio della parte terminale;
- *set* di applicatori per la simulazione del trattamento, da eseguire in sala operatoria, uguali a quelli utilizzati per il trattamento;
- sistema di visualizzazione e verifica della sede da irradiare dopo il completamento del *docking*, con periscopio munito di specchio mobile o con periscopio a fibre ottiche, generalmente inseribile nell'adattatore, ed eventuale sistema di registrazione delle immagini;
- telecamera in sala controllo LINAC per visualizzare i sistemi di monitoraggio dei parametri vitali del paziente.

#### 1.2.1.2. Acceleratori dedicati

Si tratta di acceleratori di elettroni che possono essere utilizzati in sala operatoria senza particolari adattamenti o modifiche strutturali.

Sono stati progettati per emettere un basso livello di radiazione diffusa.

Sono mobili e capaci di spostarsi all'interno della sala operatoria e da una sala operatoria all'altra.

Sono dotati di movimenti articolati che permettono loro di assumere le posizioni necessarie per eseguire il trattamento, effettuando macromovimenti per l'avvicinamento al lettino e micromovimenti per facilitare l'allineamento e il *docking* con l'applicatore. Esistono due diverse modalità di posizionamento dell'applicatore per il trattamento: *hard-docking* e *soft-docking*, che garantiscono il mantenimento della corretta posizione dell'applicatore durante la procedura di aggancio. Nell'*hard-docking*, l'applicatore risulta suddiviso in due parti: una parte inferiore (terminale) posta direttamente a contatto con il letto tumorale e una parte superiore, che viene agganciata alla testata. Le due parti vengono fisicamente accoppiate. Nel caso del *soft-docking*, l'applicatore viene sorretto tramite valve chirurgiche e l'accoppiamento è di tipo ottico.

Gli acceleratori mobili di elettroni ad oggi in uso sono il NOVAC7 (non più commercializzato), il NOVAC11 e il LIAC (nelle diverse versioni) di SIT e il Mobetron di IntraOp. Si riportano di seguito le caratteristiche degli acceleratori attualmente in commercio.

##### 1.2.1.2.1. Acceleratore NOVAC11

L'acceleratore NOVAC11 rappresenta l'evoluzione del NOVAC7, da cui differisce per la lunghezza degli applicatori, per il valore massimo dell'energia e della dose per impulso.

L'unità mobile del NOVAC11 ha lunghezza di 235 cm, larghezza 95 cm e altezza minima 235 cm. Il peso è di circa 630 kg.

Le energie nominali disponibili variano nell'intervallo 4 MeV-10 MeV.

Il rateo di dose per l'applicatore di riferimento è compreso nell'intervallo (4-30) Gy/min; con frequenza dell'impulso di 9 Hz, la dose per impulso è compresa tra (7-56) mGy.

La regolazione viene fatta in azienda durante la prova di accettazione; successivamente sono permesse piccole variazioni nell'intorno dei valori impostati.

Il livello di radiazione diffusa misurato nel piano macchina a una distanza di 3 m è inferiore a 0,3  $\mu\text{Sv}$  per ogni Gy di dose erogata a  $Z_{\text{max}}$ .

La modalità di posizionamento dell'applicatore per il trattamento è del tipo *hard-docking*.

### Accessori

L'acceleratore NOVAC11 è fornito di una dotazione di applicatori in PoliMetilMetaAcrilato (PMMA) di diametro compreso tra i 3 e i 10 cm. Gli applicatori vengono forniti con differente angolo di taglio ( $0^\circ$ ,  $15^\circ$ ,  $22,5^\circ$ ,  $30^\circ$  e  $45^\circ$ ) in modo da permetterne il posizionamento sul bersaglio in funzione della inclinazione della superficie del volume bersaglio. La distanza tra la sorgente e la superficie di trattamento è determinata dalla lunghezza degli applicatori (80 cm per l'applicatore di riferimento e 65 cm per tutti gli altri applicatori).

Vengono fornite opzionalmente barriere mobili di radioprotezione e uno scudo assorbitore orizzontale (*Beam Absorber*): quest'ultimo è realizzabile *ad-hoc* sulla base delle esigenze radioprotezionistiche specifiche di ciascuna installazione.

Per la protezione degli organi e dei tessuti che si trovano a valle del bersaglio, il costruttore può fornire dischi in PoliTetraFluoroEtilene (PTFE) e acciaio. Opzionale un software di simulazione Monte Carlo, per facilitare le fasi di *commissioning* e di completa caratterizzazione dosimetrica relativa dei fasci: curve di dose in profondità (*Percentual Depth Dose*, PDD), profili trasversali di dose a profondità fissata, curve di isodose e OF (*Output Factor*).

L'acceleratore dispone di un sistema di pianificazione del trattamento (*Treatment Planning System*, TPS) con *imaging* tridimensionale (3D) a ultrasuoni (US)/Tomografia Computerizzata (TC). A pianificazione approvata, il sistema di *tracking* ottico integrato fornisce indicazioni all'utente riguardo il corretto posizionamento dell'applicatore alla superficie del bersaglio. Quindi, sulla base della reale posizione dell'applicatore, il TPS ricalcola il piano di trattamento definitivo.

La conformità allo standard DICOM consente all'utente di inserire ed esportare dati in tipici sistemi informativi di *Record & Verify*.

#### 1.2.1.2.2. Acceleratore LIAC (nelle versioni LIAC e LIAC HWL)

L'unità mobile ha lunghezza di 210 cm, larghezza 76 cm e altezza minima 180 cm. Il peso è di circa 400 kg per il LIAC e 570 kg per il LIAC HWL.

Le energie nominali disponibili variano nell'intervallo 6 MeV-12 MeV, a seconda del modello dell'acceleratore.

Il rateo di dose per l'applicatore di riferimento è compreso nell'intervallo (3-20) Gy/min per il LIAC e (10-30) Gy/min per il LIAC HWL; con frequenza dell'impulso regolabile per entrambi gli acceleratori tra 5-50 Hz, la dose per impulso è compresa tra (3-33) mGy per il LIAC e tra (8-50) mGy per il LIAC HWL.

La regolazione viene fatta in azienda durante la prova di accettazione; successivamente sono permesse piccole variazioni nell'intorno dei valori impostati.

Il livello di radiazione diffusa misurato nel piano macchina a una distanza di 3 m è inferiore a 0,6  $\mu\text{Sv}$  per il LIAC e 0,2  $\mu\text{Sv}$  per il LIAC HWL per ogni Gy di dose erogata a  $Z_{\text{max}}$ .

La modalità di posizionamento dell'applicatore per il trattamento è del tipo *hard-docking*.

### Accessori

Gli acceleratori LIAC e LIAC HWL sono forniti di una dotazione di applicatori in PMMA di diametro compreso tra i 3 e i 10 cm. Gli applicatori vengono forniti con differente angolo di taglio ( $0^\circ$ ,  $15^\circ$ ,  $30^\circ$  e  $45^\circ$ ) in modo da permetterne il posizionamento sul bersaglio con qualsiasi

inclinazione della breccia operatoria. La distanza tra la sorgente e la superficie di trattamento è determinata dalla lunghezza degli applicatori (71,3 cm per il LIAC con applicatori da 60 cm e 64,5 cm per il LIAC HWL con applicatori da 40 cm).

Vengono fornite opzionalmente barriere mobili di radioprotezione e uno scudo assorbitore orizzontale (*Beam Absorber*): quest'ultimo è realizzabile ad-hoc sulla base delle esigenze radioprotezionistiche specifiche di ciascuna installazione.

Per la protezione degli organi e dei tessuti che si trovano a valle del bersaglio, il costruttore può fornire dischi in PTFE e acciaio. Opzionale un software di simulazione Monte Carlo, per facilitare le fasi di *commissioning* e di completa caratterizzazione dosimetrica relativa, dei fasci: PDD, profili trasversali di dose a profondità fissata, curve di isodose e OF. L'acceleratore dispone di un TPS con *imaging* tridimensionale (3D) a US/TC. A pianificazione approvata, il sistema di *tracking* ottico integrato fornisce indicazioni all'utente riguardo il corretto posizionamento dell'applicatore alla superficie del bersaglio. Quindi, sulla base della reale posizione dell'applicatore, il TPS ricalcola il piano di trattamento definitivo.

La conformità allo standard DICOM consente all'utente di inserire ed esportare dati in tipici sistemi informativi di *Record & Verify*.

### 1.2.1.2.3. Acceleratore Mobetron

L'unità mobile ha lunghezza di 223 cm, larghezza 109 cm e altezza minima 198 cm. Il peso è di circa 1400 kg, incluso uno scudo assorbitore integrato, che permette il *tracking* automatico dei movimenti della testata e include gli *interlock* per bloccare l'erogazione del fascio nel caso in cui non sia garantito il suo allineamento con il fascio.

Le energie nominali disponibili variano nell'intervallo 6 MeV-12 MeV. Inoltre il software di gestione proprietario consente la scelta arbitraria di una combinazione di fasci di energia con differente energia nominale, con una grande flessibilità nel definire la profondità di penetrazione del fascio.

Il rateo di dose per l'applicatore di riferimento è di 10 Gy/min, anche se può essere fornito un rateo di dose nominale da 3Gy/min, con una dose per impulso inferiore a 6 mGy.

Il livello di radiazione diffusa misurato nel piano macchina a una distanza di 3 m è inferiore a 0,3  $\mu$ Sv per ogni Gy di dose erogata a  $z_{max}$ .

La modalità di posizionamento dell'applicatore per il trattamento è del tipo *soft-docking*.

### Accessori

L'acceleratore Mobetron è fornito di una dotazione di applicatori di diametro compreso tra i 3 e i 10 cm, con incrementi di 0,5 cm. Gli applicatori vengono forniti con differente angolo di taglio (0°, 15°, 30° e 45°) in modo da permetterne il posizionamento in funzione dell'inclinazione della superficie del volume bersaglio. Esistono inoltre applicatori rettangolari ed ellittici che consentono di erogare dosi uniformi di radiazioni su volumi relativamente estesi. Per ciascun applicatore e angolo di taglio, viene fornito un *bolus* in materiale plastico di 5 e 10 mm di spessore, per creare un effetto *build-up* oltre a consentire la minimizzazione delle irregolarità della superficie del tessuto.

L'acceleratore dispone di un software di gestione proprietario, dotato di strumenti di pianificazione, controllo di qualità e connettività DICOM in unica piattaforma e del TPS con *imaging* tridimensionale (3D) a TC.

La conformità allo standard DICOM consente all'utente di inserire ed esportare dati in tipici sistemi informativi di *Record & Verify*.

## 1.2.2. kV-IORT

Negli ultimi 15-20 anni, sia a livello nazionale che internazionale, si è assistito ad un enorme incremento dell'utilizzo dei dispositivi mobili per IORT che producono fotoni di bassa energia (tipicamente raggi X  $\leq 50$  kV).

In letteratura sono stati pubblicati numerosi lavori che hanno indagato i vari aspetti di questa metodica da un punto di vista clinico, radiobiologico e fisico-dosimetrico. Tali evidenze scientifiche hanno conferito alla kV-IORT un ruolo importante nell'ambito della cura della malattia oncologica.

Il generatore di raggi X rilascia un'alta dose localizzata al letto tumorale immediatamente dopo l'escissione chirurgica della neoplasia. Questa modalità di trattamento ha alcuni aspetti peculiari. In primo luogo, la dose erogata al letto tumorale diminuisce bruscamente in maniera approssimativamente proporzionale all'inverso del cubo della distanza dall'applicatore; un secondo importante aspetto è rappresentato dal fatto che i fotoni a bassa energia hanno un maggior effetto biologico relativo (EBR) rispetto a quelli ad alta energia.

Oltre alle normali procedure volte a garantire la sterilità del campo chirurgico, secondo quanto mostrato nel paragrafo 6.3 relativo alla radioprotezione, non è necessario l'utilizzo di una sala operatoria opportunamente schermata. Si raccomanda, in ogni caso, prima dell'installazione del dispositivo, uno studio della distribuzione degli spazi nella sala operatoria e nei locali limitrofi, oltre che una valutazione delle vie di transito. In base a tali considerazioni si può progettare eventualmente l'utilizzo di schermature mobili, ove necessario.

I sistemi mobili di fotoni ad oggi in uso sono Intrabeam, Sistema Xofigo, Sistema ioRT-50 e Papillon<sup>+</sup>™. Si riportano di seguito le caratteristiche dei sistemi attualmente in commercio.

### 1.2.2.1. Intrabeam

Il sistema Intrabeam (Zeiss) è un dispositivo specifico per il trattamento radiante intraoperatorio sviluppato per essere inserito a diretto contatto con il letto tumorale, attraverso la breccia chirurgica, dopo l'escissione macroscopica della neoplasia, in qualunque distretto corporeo. Esso include uno stativo, un acceleratore miniaturizzato, applicatori specifici per vari utilizzi e un carrello dotato di terminale *touchpad*, unità di comando, dosimetro e altri componenti necessari per il controllo di qualità e il trattamento (9). Lo stativo è formato da una base sulla quale è installato un braccio meccanico con sei gradi di libertà, bilanciamento del peso e freni magnetici che consentono il posizionamento dell'acceleratore nell'area del bersaglio e il mantenimento della posizione durante l'irradiazione. All'estremità del braccio meccanico viene montata la sorgente di radiazioni. Nel complesso il dispositivo ha un peso che non supera i 160 kg e un ingombro di circa 1 x 2 x 1 m (PxLxA), che lo rendono facilmente spostabile all'interno della sala operatoria e da una sala ad un'altra, grazie alla presenza di una pedana dotata di rulli e freni elettromagnetici.

La sorgente di radiazioni (XRS 4 *X-ray Source*), mobile e miniaturizzata, è composta da un monitor di radiazione interno (IRM), un catodo di emissione, una sezione acceleratrice, un deflettore del fascio di elettroni, un *probe* e una targhetta in oro (Figura 1).

Il fascio di elettroni accelerati con una differenza di potenziale massima di 50 kV attraverso il *probe* (di 100 mm di lunghezza e 3,2 mm di diametro) raggiunge la targhetta in oro producendo raggi X di bassa energia. L'IRM rileva una parte dei raggi X erogati in direzione del catodo e registra in tempo reale il rateo di dose. Il risultato viene riprodotto sullo schermo del trattamento dell'unità di comando e consente quindi un controllo continuo della dose rilasciata durante l'intero trattamento.

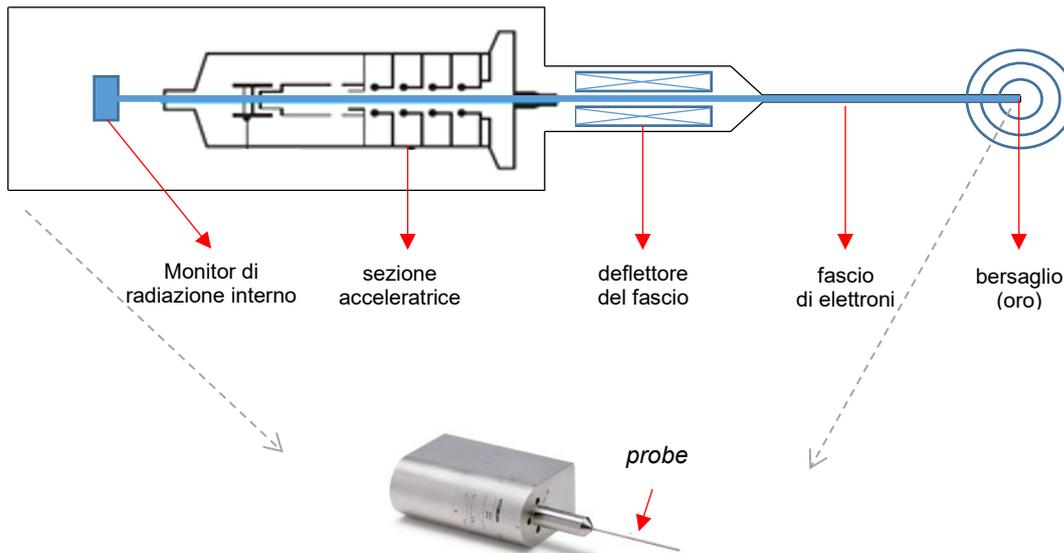


Figura 1. Sorgente di radiazioni (XRS 4 X-ray Source) e probe

L'emissione dei fotoni è puntiforme, con una distribuzione della dose intorno all'isocentro quasi sferica, con buona isotropia tra  $-130^\circ$  e  $+130^\circ$  rispetto all'asse di rotazione del *probe* stesso e una precisione di posizionamento della dose erogata di  $\pm 1$  mm a 40 mm di diametro dall'isocentro. In funzione dell'applicazione clinica, alla sorgente di radiazione è possibile fissare applicatori di vario tipo e di diversa misura.

#### 1.2.2.2. Xoft

Il sistema Xoft (Axxent) è progettato per erogare trattamenti di brachiterapia e kV-IORT. Esso include un *controller*, la sorgente a raggi X e un set di tubi di raffreddamento della sorgente. Il *controller* muove la sorgente a raggi X in una modalità lineare a *step* attraverso l'applicatore, basandosi sui tempi e sulle posizioni di permanenza durante l'estrazione fornite dall'operatore. La sorgente è un tubo a raggi X miniaturizzato, operante a 50 kV, dislocato sulla punta di un catetere refrigerato, che rilascia la radiazione in modalità a *step* lineari per fornire dosi conformazionali attraverso l'applicatore direttamente al tessuto. La sorgente a raggi X è un dispositivo non sterile monouso. La vita di una sorgente varia in base alla frequenza di utilizzo con una media di sostituzione mensile.

#### 1.2.2.3. ioRT-50

L'unità ioRT-50 (Womed) consiste di un tubo a raggi X che eroga fotoni, configurabili in molteplici energie fino a 70kV (es. 30kV - 50kV - 70kV a seconda della necessità clinica). Il sistema è montato su un carrello mobile, che è possibile operare tramite un pannello *touch-screen* o a distanza con un *tablet pc*. La testata è montata su un braccio mobile in grado di ruotare su due assi. Un meccanismo di ancoraggio permette di mantenere la posizione di trattamento stabile in qualunque posizione, da eretta a sdraiata, il paziente si trovi. L'erogazione della dose è omogenea intorno alla superficie sferica degli applicatori. L'alto rateo di dose assicura brevi tempi di trattamento.

#### 1.2.2.4. Papillon<sup>TM</sup>

Il sistema Papillon (Ariane Medical System Ltd), inizialmente sviluppato per trattamenti di radioterapia da contatto con raggi X di bassa energia, dal 2016 dispone di applicatori sferici per erogare trattamenti IORT per la mammella. Il sistema consiste di un generatore a raggi X che opera a 30 o 50 kV, vari applicatori e un terminale per il controllo remoto. Gli elettroni emessi dal catodo sono accelerati e focalizzati elettrostaticamente in un tubo interno di rame lungo circa 20 cm, quindi incidono su una targhetta di renio producendo un fascio di raggi X con distribuzione a simmetria radiale. Un cilindro esterno di acciaio contiene la struttura accelerante, una finestra di berillio per la rimozione degli elettroni dal fascio di radiazione, un sistema di raffreddamento ad olio, un filtro di alluminio omogeneizzante, una camera a ionizzazione per il monitoraggio del fascio di radiazione e una finestra di uscita in policarbonato. Gli applicatori clinici sono montati sul cilindro esterno. Il fascio ha una apertura di 140°, a 20 mm di distanza il campo ha un diametro di 25 mm e il rateo di dose prodotto è di 30 Gy/min. Un vantaggio del sistema Papillon è la capacità di erogare ratei di dose elevati rispetto ad altri sistemi a raggi X di bassa energia, permettendo di ridurre i tempi del trattamento IORT a pochi minuti (10).

#### 1.2.2.5. Accessori

Gli applicatori per la kV-IORT si presentano con varie forme e dimensioni, tali da poter essere utilizzati per il trattamento di diverse neoplasie e situazioni cliniche (Figura 2).



Figura 2. Esempi di applicatori per kV-IORT e loro tipiche dimensioni

Tra i tipi di applicatori disponibili si citano:

- applicatori sferici e ad ago la cui geometria di emissione è “quasi sferica”;
- applicatori piatti e per terapia superficiale a geometria di emissione piana;
- applicatori cilindrici che permettono il posizionamento della sorgente lungo l’asse longitudinale di una guida interna all’applicatore, allo scopo di produrre una geometria di emissione “quasi” cilindrica.

Tutti gli applicatori sono sterilizzabili e riutilizzabili.

Gli applicatori sferici, di cui sono dotati i sistemi Intrabeam, Xoft, ioRT-50 e Papillon<sup>TM</sup> sono utilizzati per trattamenti intracavitari del letto tumorale, ad esempio per la chirurgia conservativa del seno o per il trattamento di tumori cerebrali, venendo inseriti nella cavità creata dalla resezione del tumore. Sono di diametro variabile generalmente da 1,5 a 6 cm, realizzati in materiale plastico con elevata resistenza ai danni da radiazione. La scelta di dimensione dell’applicatore viene fatta sulla base delle dimensioni della cavità chirurgica.

Alcuni di questi sistemi sono provvisti anche di applicatori di altra forma, tra cui: applicatore ad ago (*needle*) che può essere usato nel trattamento delle metastasi vertebrali, applicatori superficiali per il trattamento di neoplasie cutanee, applicatori cilindrici per il trattamento dei tumori ginecologici e applicatori piatti (*flat*) per il trattamento di neoplasie del gastroenterico applicatori ellissoidali.

#### 1.2.2.5.1. Lettino di trattamento

Il lettino di trattamento corrisponde al tavolo della sala operatoria, dove si trova il dispositivo. Durante il trattamento non è necessario alcun movimento del tavolo, in quanto il sistema è dotato di un braccio meccanico che ne permette la massima dinamicità.

#### 1.2.2.5.2. Presidi anestesiolgici

I presidi anestesiolgici sono quelli previsti per le normali procedure chirurgiche. Il tempo aggiuntivo di anestesia in corso di IORT varia dai 20 ai 50 minuti, con una variabile che dipende principalmente dal diametro dell'applicatore utilizzato. L'intera procedura clinica si svolge con sedazione-narcosi a discrezione dell'anestesista-rianimatore, sulla base delle caratteristiche del paziente e della tipologia di trattamento. Qualunque sia la procedura anestesiolgica scelta, questa deve poter usufruire degli standards di sicurezza previsti per l'anestesia generale (equipaggiamento, monitoraggio, personale dedicato) (11).

### 1.2.3. Considerazioni generali

È necessario valutare alcuni aspetti, di carattere generale, indipendenti dal tipo di acceleratore/sistema utilizzato. Questi riguardano l'eventuale protezione degli organi e tessuti a valle del bersaglio, la pulizia e sterilizzazione degli applicatori e degli accessori in genere che vengono utilizzati, la scelta del sistema per la valutazione dello spessore del bersaglio, il lettino di trattamento.

Per proteggere i tessuti sottostanti al bersaglio (essenzialmente nel caso della IOERT), vengono solitamente utilizzati degli schermi di materiale composito (alto e basso numero atomico) o plastico, di diametro leggermente superiore (circa 2 cm) all'applicatore usato. Nel caso di utilizzo di schermi ad alto numero atomico deve essere attentamente valutata la dose trasmessa e quella retrodiffusa.

È necessario dotarsi di almeno una doppia serie di schermi interni (se in uso) e di applicatori di tutti i diametri e angoli di taglio e di almeno una tripla serie per quelli di maggiore utilizzo.

Gli applicatori e gli accessori (in generale, tutto il materiale che viene a contatto del paziente) vanno lavati e sterilizzati dopo l'uso, secondo le indicazioni riportate nella scheda tecnica del produttore e conservati ordinatamente in una sede di facile accesso durante la procedura IORT. È necessario registrare le date di scadenza delle sterilizzazioni e il numero delle sterilizzazioni per gli applicatori, gli schermi e gli accessori vari, da tenere in considerazione nella valutazione dell'usura del materiale, secondo quanto indicato dalle schede tecniche.

La valutazione dello spessore del bersaglio può essere effettuata attraverso un ago graduato, una sonda ecografica o *imaging* RX.

Per facilitare la predisposizione del set-up di trattamento è consigliabile, nel caso della IOERT, l'uso di lettini porta-paziente a numerosi gradi di libertà. Per i trattamenti con acceleratore non dedicato è consigliato l'uso di un unico lettino porta-paziente, idoneo sia per il trasferimento del paziente che per il trattamento.

## Bibliografia del capitolo 1

1. Italia. Decreto Legislativo 31 luglio 2020, n. 101. Attuazione della direttiva 2013/59/Euratom, che stabilisce norme fondamentali di sicurezza relative alla protezione contro i pericoli derivanti dall'esposizione alle radiazioni ionizzanti, e che abroga le direttive 89/618/Euratom, 90/641/Euratom, 96/29/Euratom, 97/43/Euratom e 2003/122/Euratom e riordino della normativa di settore in attuazione dell'articolo 20, comma 1, lettera a), della legge 4 ottobre 2019, n. 117. *Gazzetta Ufficiale* n. 201 - Supplemento Ordinario n. 29/L, 12 agosto 2020.
2. Italia. Legge n. 341 del 19 novembre 1990. Riforma degli ordinamenti didattici Universitari. *GU Serie Generale* n. 274. 23 novembre 1990.
3. Gruppo di studio per l'Assicurazione di Qualità in Radioterapia. *Linee guida in relazione agli aspetti clinici tecnologici*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2002. (Rapporti ISTISAN 02/20).
4. SIAARTI Società Italiana Anestesia, Analgesia, Rianimazione e Terapia Intensiva White paper Obiettivo: 36° Ipotermia Perioperatoria: è il momento di agire. *3M Science applied to life*. Roma 2018 Disponibile all'indirizzo: <https://multimedia.3m.com/mws/media/1610111O/ita-white-paper-normothermia-management.pdf>; ultima consultazione 20/05/21.
5. Italia. Decreto Legislativo 26 marzo 2000, n. 187. Attuazione della direttiva 97/43/Euratom in materia di protezione sanitaria delle persone contro i pericoli delle radiazioni ionizzanti connesse ad esposizioni mediche. *Gazzetta Ufficiale* n. 157 del 7 luglio 2000 - Supplemento Ordinario n.105.
6. Italia. Testo aggiornato del Decreto legislativo del 30 dicembre 1992, n. 502, Recante: Riordino della disciplina in materia Sanitaria, a norma dell'Articolo 1 della legge n. 421 del 23 ottobre 1992. *Gazzetta Ufficiale Serie Generale* n. 4 del 7 gennaio 1994. *Supplemento Ordinario* n.3.
7. Italia. Decreto Legislativo 517/1993. Modificazioni al Decreto Legislativo n.502 del 30 dicembre 1992, recante: Riordino della disciplina in materia Sanitaria, a norma dell'Articolo 1 della legge n. 42. *Gazzetta Ufficiale Serie Generale* n. 293 del 15 dicembre 1993. *Supplemento Ordinario* n. 113.
8. Lega F, Prenestini A, Gori M, Reboldi C, Santi F. *DS 3.0: il futuro della Direzione Sanitaria Aziendale: Le funzioni della DS 3.0. Rapporto di Ricerca CeRGAS*. Milano: Università Bocconi in partnership con Pfizer; 2016. Disponibile all'indirizzo: [https://www.unibocconi.it/wps/wcm/connect/6bd92a8f-e83c-4e79-be6e-5d500c90c10c/DS3.0\\_Documento\\_versione\\_finale\\_pdf.pdf?MOD=AJPERES](https://www.unibocconi.it/wps/wcm/connect/6bd92a8f-e83c-4e79-be6e-5d500c90c10c/DS3.0_Documento_versione_finale_pdf.pdf?MOD=AJPERES); ultima consultazione 20/05/21.
9. Dinsmore M, Harte KJ, Sliski AP, Smith DO, Nomikos PM, Dalterio MJ, Boom AJ, Leonard WF, Oettinger PE, Yanch JC. A new miniature X-ray source for interstitial radiosurgery: device description. *Med Phys* 1996;23:45-52.
10. Croce O, Hachem S, Franchisseur E, Marcié S, Gé JP, Bordy JM. Contact radiotherapy using a 50 kV X-ray system: Evaluation of relative dose distribution with the Monte Carlo code PENELOPE and comparison with measurements. *Radiation Physics and Chemistry* 2012;81 (6):609-17.
11. Bettelli G, Della Rocca G, Fusari M, Martorano P, Mastronardi P, Solca M, Torri G. *Standard per il monitoraggio in anestesia* (edizione 2012). Roma: Società Italiana Anestesia, Analgesia, Rianimazione e Terapia Intensiva; 2012. Disponibile all'indirizzo: [https://d1c2gz5q23tkk0.cloudfront.net/assets/uploads/3019643/asset/Standard\\_monitoraggio\\_anestesi\\_a\\_edizione\\_2012.pdf?1607087559](https://d1c2gz5q23tkk0.cloudfront.net/assets/uploads/3019643/asset/Standard_monitoraggio_anestesi_a_edizione_2012.pdf?1607087559); ultima consultazione 20/05/21.

## Capitolo 2

# INDICAZIONI CLINICHE E RAZIONALE

Negli ultimi anni il ruolo della IORT nell'ambito delle strategie terapeutiche integrate si è sempre più definito (1, 2).

I vantaggi clinici sono principalmente i seguenti:

- riduzione del volume irradiato mediante la diretta visualizzazione della neoplasia;
- esclusione delle strutture dose-limitanti mediante mobilizzazione chirurgica o schermatura diretta e l'uso di energie appropriate di elettroni o fotoni;
- aumento della dose "efficace" locale con sterilizzazione della componente microscopica di malattia;
- precocità di irradiazione dell'eventuale residuo cellulare neoplastico in campo operatorio con ostacolo ai fenomeni di ripopolamento neoplastico.

Inoltre, la riduzione globale del tempo necessario per il completamento del trattamento radiante consente l'ottimizzazione del carico di lavoro in radioterapia e il risparmio di tempo sociale del paziente (minori assenze dal contesto familiare e/o lavorativo, riduzione dei disagi logistici per trasferta).

Dal momento che la IORT viene eseguita contestualmente all'intervento chirurgico, tale procedura è sempre somministrata in singola frazione. Nonostante la sua efficacia radiobiologica non sia stata completamente chiarita, la singola frazione somministrata mediante IORT viene stimata come probabilmente equivalente (*cell-killing equivalence*) ad una dose doppia/tripla rispetto alla stessa dose erogata mediante frazionamento convenzionale. Perciò somministrando un *boost* di 10 Gy con modalità IORT, seguito o preceduto da EBRT di 45-50 Gy, si ottiene una dose complessiva biologicamente equivalente a circa 65-80 Gy con aumento della probabilità di eliminazione dell'eventuale residuo di malattia e un possibile incremento del controllo locale (3).

Dal punto di vista tecnico, durante l'intervento chirurgico, dopo la resezione della neoplasia, l'inserimento di *clip* metalliche a livello del letto tumorale (*mapping*) permette di documentare con precisione la sede della neoplasia primitiva e la collocazione dei margini di exeresi, specialmente dopo eventuale rimodellamento chirurgico dei tessuti. La presenza di *clip* consente di ottimizzare la distribuzione di dose della EBRT nei trattamenti radioterapici integrati, evitando sovra/sottodosaggi, nella area IORT (4). Infine, in caso di recidiva, consente di identificare la sede di ripresa di malattia rispetto alla area IORT (recidiva *in-field* o *out-field*) e di verificare se sussistono le condizioni per ulteriore radioterapia (ritrattamenti).

Di seguito verranno illustrati le indicazioni di utilizzo, la tecnica e i risultati degli studi per distretto.

## 2.1. Carcinoma della mammella

### 2.1.1. Introduzione e cenni storici

La radioterapia intra-operatoria della mammella permette di erogare una dose di radiazioni direttamente sul letto tumorale subito dopo l'asportazione del tumore, nel corso dell'intervento chirurgico conservativo, con finalità di radioterapia esclusiva (*Accelerated Partial Breast Irradiation*, APBI) o di *boost*. Il razionale dell'APBI si basa sull'osservazione che dopo intervento chirurgico conservativo, la maggior parte delle recidive avvengono in corrispondenza o nelle vicinanze della sede del tumore primitivo (5). Nello studio di Holland, il 90% dei focolai neoplastici

residui si trovava confinato entro i 3 cm dal tumore primitivo (6), supportando l'efficacia della APBI nell'aumento del controllo locale. L'APBI si è progressivamente affermata a partire dagli anni 2000 e il concetto di irradiazione parziale è entrato nelle linee guida internazionali (7) nei casi a basso rischio. La IORT rappresenta una modalità di APBI con vantaggi teorici e pratici e rapporto favorevole costo/beneficio (8), a condizione che ci sia una attenta selezione delle pazienti eleggibili. Il trattamento IORT può essere erogato con elettroni (IOERT) oppure con fotoni a bassa energia (kV-IORT). Ambedue le modalità sono state testate nell'ambito di studi dedicati con esperienze che risalgono alla fine degli anni '90 del secolo scorso.

L'esperienza di Milano ha dato un contributo fondamentale allo sviluppo e implementazione della IOERT a dose unica, con il disegno e l'esecuzione di studi di fase I per la ricerca della dose ottimale, di studi di fase II per la valutazione della tossicità acuta e intermedia (9) e dello studio di fase III per investigare l'efficacia della IOERT alla dose di 21 Gy rispetto alla EBRT su tutta la mammella alla dose di 50 Gy seguita da *boost* di 10 Gy, con un disegno di equivalenza. Sulla base dello studio randomizzato ELIOT pubblicato nel 2013 (10), le linee guida sulla APBI, recentemente aggiornate dall'ASTRO (*American Society for Radiation Oncology*) hanno riconosciuto il ruolo della IOERT come trattamento unico nei tumori le cui caratteristiche biomolecolari e istopatologiche rientrano nella categoria a miglior prognosi (2,11). Nella revisione delle linee guida ASTRO, per il trattamento con kV-IORT si auspica ancora l'inserimento delle pazienti in studi clinici controllati, data la non completa maturità del follow-up del trial di fase III TARGIT-A (TARGET Intraoperative radioTherapy) al tempo della stesura delle suddette linee guida (12). Diversamente dalla IOERT, il TARGIT utili un applicatore sferico di opportune dimensioni nel cui centro è allocata la sorgente dei fotoni, al fine di ottenere una distribuzione tridimensionale della dose di radiazione in modo isocentrico alla cavità che rappresenta la sede elettiva della neoplasia (13).

Il *boost* del letto tumorale con IORT, erogabile sia con IOERT che con kV-IORT, offre vantaggi di una più facile identificazione del letto tumorale, di precocità dell'irradiazione con potenziale beneficio radiobiologico, di possibilità di effettuare qualsiasi procedura di oncoplastica, evitando le problematiche legate alla individuazione della sede del *boost* nel contesto postoperatorio. Ad oggi il *boost* IORT ha dimostrato ottimi risultati in termini di tolleranza (14) e buon controllo locale. Nello studio HIOB (*Hypofractionated IntraOperative Boost*) attualmente in corso, la tossicità sia acuta che cronica è risultata molto contenuta (2).

Criteri di selezione, tecnica di trattamento, indicazioni e revisione della letteratura in merito sono stati descritti nelle linee guida ESTRO-ACROP di recente pubblicazione (2).

## 2.1.2. Valutazione pre-chirurgica multidisciplinare

Ai fini di definire correttamente l'indicazione o meno al trattamento IORT, in base ai criteri espressi da documenti nazionali e internazionali, prima della prescrizione della metodica si ritengono essenziali:

- *valutazione clinica*: il chirurgo e il radioterapista oncologo devono valutare la fattibilità della metodica, considerando i fattori clinici sopraindicati, il volume del seno e la sede della neoplasia. Le lesioni del solco inframammario e molto periferiche possono rappresentare un limite per difficoltà a ricostruire un volume (CTV) adeguato all'atto operatorio;
- *valutazione strumentale*: mammografia ed ecografia (estesa anche alle stazioni linfonodali) sono considerati gli esami indicati per la stadiazione, riservando la risonanza magnetica a situazioni particolari (es. seno denso mal valutabile con le metodiche sopra indicate, discrepanza superiore al cm fra riscontro mammografico ed ecografico; dubbio di multifocalità);
- *valutazione anatomopatologica*: si ritiene indicata la valutazione pre-chirurgica con *core biopsy*, con definizione di istotipo e grado, stato recettoriale, recettore HER 2, Ki67.

### 2.1.3. IOERT

#### 2.1.3.1. Indicazioni e selezione delle pazienti

In base ai documenti di consenso ASTRO e ESTRO sull'APBI (2, 11, 15) e ai dati presenti in letteratura (16) si suggerisce di candidare a trattamento con IOERT esclusiva, anche al di fuori di studi clinici, pazienti che presentino le seguenti caratteristiche:

- età superiore ai 50 anni;
- malattia unifocale;
- neoplasia di dimensioni inferiori o uguali a 2 cm (in accordo con le linee guida ASTRO) su *core biopsy* preoperatoria;
- margini chirurgici negativi, preferibilmente superiori a 2 mm, all'esame radiologico intraoperatorio eventualmente confermato dall'esame estemporaneo macroscopico intraoperatorio assenza di metastasi all'ecografia preoperatoria, eventualmente confermato dall'esame estemporaneo intraoperatorio sul linfonodo sentinella.
- istotipo invasivo non lobulare su *core biopsy* preoperatoria;
- recettori ormonali positivi (in accordo con le linee guida ASTRO);
- assenza di metastasi linfonodali.

In base alla analisi multivariata dello studio randomizzato ELIOT, si sconsiglia l'esecuzione della IOERT a dose unica in caso di:

- tumore superiore a 2 cm;
- Grado 3;
- presenza di  $\geq 4$  linfonodi positivi;
- sottotipo molecolare triple negative.

In base ad analisi non pianificate all'interno della popolazione del trial randomizzato ELIOT (10), non sono state riscontrate differenze nel controllo locale sull'intera mammella tra IOERT e EBRT per il gruppo molecolare con fenotipo Luminal A (basso indice di proliferazione, recettori ormonali positivi, HER 2 negativo). Qualora non fossero rispettati tutti i criteri di candidatura ottimale alla APBI stabiliti dalle linee guida ASTRO ed ESTRO (11, 15), l'indicazione alla IOERT richiede un attento bilancio del rischio/beneficio, che includa anche la valutazione della paziente nella sua globalità (valutazione delle comorbidità, condizioni psichiatriche, età avanzata o difficoltà logistiche di accesso ai Centri di radioterapia, ecc.) in un contesto multidisciplinare. La decisione clinica definitiva deve essere condivisa con la paziente, adeguatamente informata. In caso di recidiva dopo trattamento conservativo operata con riquadrantectomia, si può proporre una re-irradiazione parziale, previa discussione multidisciplinare e acquisizione di consenso informato della paziente. Un possibile modello di consenso informato è riportato in Appendice A2. La IOERT può rappresentare una delle possibili tecniche di reirradiazione parziale (reirradiazione dopo pregressa radioterapia) (17).

Analogamente, in caso di neoplasia insorta dopo precedente radioterapia toracica per altra patologia (es. per linfoma), si può proporre una irradiazione metodica IOERT, considerando le criticità dell'irradiazione dell'intera mammella. La programmazione del trattamento non può prescindere dalla conoscenza dettagliata di dosi e volumi relativi alla radioterapia precedente e dalla corretta e approfondita informazione della paziente.

#### 2.1.3.2 Tecnica di trattamento

La tecnica chirurgica prevede un'incisione cutanea orientata secondo le linee di tensione mammaria oppure radiale, nel quadrante in cui è localizzata la lesione neoplastica. Si procede quindi, una volta allestiti i lembi cutanei, ad un'ampia exeresi di parenchima ghiandolare comprendente il nodulo, allargando la resezione dalla superficie verso il piano profondo fino alla

fascia del muscolo pettorale. In differita o dalla stessa incisione, si accede al cavo ascellare e si procede ad asportazione del linfonodo sentinella, precedentemente identificato in genere mediante linfoscintigrafia e si invia per esame estemporaneo in accordo con le linee guida ASTRO/ESTRO sulla irradiazione parziale della mammella (11, 15). A discrezione del Centro, l'asportazione del linfonodo sentinella può essere anticipata ed eseguita, anche ambulatoriamente, in un momento precedente l'intervento di quadrantectomia (18-20).

Secondo le procedure seguite dai singoli Centri, si valuta l'adeguatezza dell'escissione mediante esame istologico al congelatore (con definizione dei margini e analisi dei linfonodi sentinella) o con controllo radiologico del pezzo operatorio in accordo con le linee guida ASTRO ed ESTRO sulla irradiazione parziale della mammella (11, 15).

Dopo la rimozione della neoplasia e la biopsia del linfonodo sentinella, accertata la presenza dei criteri che rendono la metodica indicata, viene confezionato un CTV per consentire l'irradiazione dei tessuti peritumorali e la protezione degli organi sani (21).

Dopo aver concluso l'irradiazione, può essere utile il posizionamento di *clip* nel letto tumorale (prima o dopo la rimozione dell'applicatore rispettivamente nel caso di kV-IORT o di IOERT), al fine di consentire la definizione dell'area irradiata.

### 2.1.3.3 Costituzione del CTV

I lembi ghiandolari intorno al letto tumorale vengono scollati dalla cute e dalla parete toracica (Figura 3) avvicinati e suturati in maniera adeguata, anche se provvisoriamente, al di sopra del disco di schermatura posizionato sul fondo del letto tumorale a livello della fascia, a salvaguardare il polmone sottostante e, nella mammella sinistra, il cuore (22).

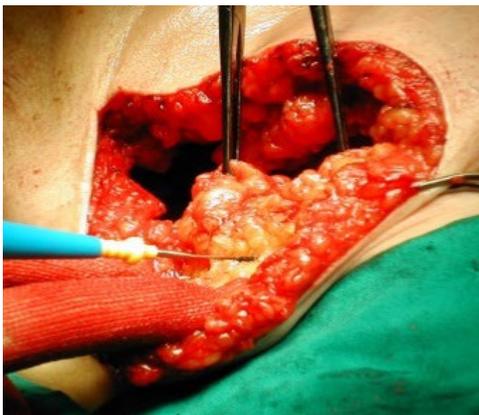


Figura 3. Preparazione del letto tumorale per il trattamento del cancro della mammella con IOERT (foto di A. Ciabattori)

Si raccomanda il confezionamento di un CTV di spessore il più possibile omogeneo, al fine di evitare erniazioni di tessuto nell'applicatore e *gap* d'aria che porterebbero a disomogeneità di dose, anche con significativi sottodosaggi e sovradosaggi del bersaglio.

### 2.1.3.4. Scelta e posizionamento dell'applicatore

Si ritiene opportuno l'utilizzo di applicatori di diametro  $\geq 4$  cm, preferibilmente  $\geq 5$  cm in caso di trattamento esclusivo, considerando comunque il diametro della neoplasia e la sede della stessa nella mammella e le caratteristiche del fascio. Ove è possibile, preferire l'uso di applicatori piani, specie in posizione verticale.

Nel caso di trattamento con applicatori a contatto, è opportuno evitare l'erniazione del tessuto ghiandolare all'interno dell'applicatore. Questa problematica può essere limitata ponendo particolare attenzione alla preparazione dell'area da irradiare, che dovrebbe essere il più possibile piatta e omogenea e posizionando l'applicatore, senza eccessiva compressione, angolato secondo il piano anatomico che si ottiene dopo l'asportazione del pezzo chirurgico. Ad ausilio, si possono adottare varie soluzioni operative; per esempio, attraverso l'impiego di una pellicola sterile da applicarsi alla parte terminale dell'applicatore, oppure di dischi di materiale plastico (di circa 2 cm più grande rispetto all'applicatore), da interporre tra la parte terminale dell'applicatore e la ghiandola (Figura 4) (23-25).

Per i dettagli si veda l'Appendice A3.



**Figura 4. Trattamento per cancro della mammella: posizionamento dell'applicatore con le possibili soluzioni operative per evitare l'erniazione del tessuto: pellicola (a sinistra) o disco di materiale plastico (a destra) (foto di S. Andreoli)**

L'uso della pellicola o del disco di materiale plastico è indicato anche nel caso di trattamento con applicatori non a contatto, per poter valutare correttamente la distanza di trattamento.

### **2.1.3.5. Scelta dell'energia degli elettroni e irradiazione**

L'energia viene scelta in base allo spessore del tessuto da irradiare, tenendo conto del set-up geometrico di trattamento. Lo spessore del bersaglio può essere valutato con ago graduato, con sonda ecografica o con *imaging* TC.

La dose prescritta è generalmente 21 Gy, all'isodose 90% per il trattamento esclusivo, e 10 Gy (range 9-12 Gy) all'isodose 90% per il *boost*.

La durata della fase di irradiazione è intorno a 1-2 minuti.

### **2.1.3.6. Risultati clinici**

#### **2.1.3.6.1. IOERT esclusiva**

Per il trattamento esclusivo, la dose più utilizzata è quella di 21 Gy prescritti all'isodose di riferimento (prevalentemente la 90%). La dose unica è stata proposta in alcuni studi anche a pazienti giovani, a partire dai 45 anni di età (26-28). In base ai dati del trial randomizzato ELIOT, la dimensione della neoplasia superiore a 2 cm è risultata un fattore prognostico/predittivo indipendente di recidiva, per cui è consigliato non candidare a IOERT *full dose* tumori superiori a 2 cm (10). Alcuni autori hanno sostenuto la necessità di adattare le dimensioni dell'applicatore a

quelle del tumore (29), aumentandone corrispondentemente il diametro. Nella maggior parte degli studi presenti in letteratura la somministrazione della IOERT è stata eseguita dopo la rimozione del tumore (2). L'unica esperienza pubblicata di IOERT prima della escissione del tumore alla dose di 15 Gy proviene dal gruppo dell'Università del North Carolina (30, 31). Il grado 3 e lo stato dei recettori per estrogeno e progesterone non sono stati generalmente considerati tra i criteri di eleggibilità negli studi pubblicati. L'istologia diversa da quella non di istotipo speciale (NST) è stata inclusa in alcuni studi, senza evidenza di differenze statisticamente significative nel controllo locale (29, 32, 33).

L'assenza di linfonodi ascellari positivi è stata un requisito richiesto dalla maggior parte degli studi. Di fatto il minimo coinvolgimento linfonodale, come linfonodi microscopicamente positivi (34) o non più di 2-3 linfonodi interessati (10, 35), causa una perdita sia pur non significativa del controllo locale.

Oltre alla dimensione di T superiore a 2 cm, l'analisi multivariata dello studio randomizzato ELIOT (36) ha individuato alcuni fattori associati ad elevato rischio di recidiva locale: 4 o più linfonodi ascellari positivi, grado 3 e sottotipo molecolare triplo negativo. Una descrizione dei principali studi pubblicati sulla dose singola è riportata in Tabella 1.

**Tabella1. Principali parametri nel trattamento del carcinoma della mammella con tecnica IOERT in dose unica nei più importanti studi internazionali**

1° autore, anno (rif.), trial	Pazienti (n.)	FU (mesi)	Criteri di eleggibilità	IOERT in Gy (isodose, %)	LR (%)	OS (%)
Mussari, 2006 (33)	47	48	>45 aa, T <sub>size</sub> ≤2 cm, G1-2, ER*, N0	20-24 (100)	0	NR
VanderWalde, 2013 (31)	71	69	>48 aa, T <sub>size</sub> ≤3 cm, cN0, IDC	14-24 (90)	15	94,4 a 6 aa
Lemanski, 2010 (27)	42	72	>65 aa, T <sub>size</sub> ≤2 cm, IDC, ER*, N0	21 (90)	9,5	100 a 5 aa
Lemanski, 2013 (28)						
Veronesi, 2010 (36)	1822	36	≥33 aa, T <sub>size</sub> ≤5,5 cm, qualsiasi stato linfonodale	16-21 (90)	3,6	89,7 a 10 aa
Maluta, 2012 (26)	226	62	≥50 aa, T <sub>size</sub> ≤3 cm, IDC, no EIC	21 (100)	1,8	100 4 aa
Maluta 2014 (35)						
Osti, 2013 (32)	110	27	>48 aa, T <sub>size</sub> <2,5 cm, no EIC, cN0	21 (100-90)	2,7	97,3 a 3 aa
Veronesi, 2020 (37), ELIOT	651	70	>48 aa, T <sub>size</sub> ≤2,5 cm, cN0	21 (90)	4,4	96,8 a 5 aa
Barros, 2014 (38)	187	51	>40 aa, T <sub>size</sub> <3 cm, IDC, cN0	21 (90)	3,7	97,8 a 5 aa
Cedolini, 2014 (34)	77	77	>48 aa, T <sub>size</sub> <3 cm, cN0	21 (90)	2,0	98,7 a 6 aa
Philippson, 2014 (29)	200	23	>40 aa, T <sub>size</sub> ≤2 cm, IDC, N0, 1 mi	21 (90)	0,5	98,9 a 2 aa
Kawamura, 2020 (39)	38	72	>50 aa, T <sub>size</sub> <2,5 cm, cN0	21 (90)	0	97 a 6 aa
Takanen, 2017 (24)	758	62	Gruppi di categorizzazione	19-21 (90)	1,3* 13,5**	99*, 90,8** a 5 aa

**anno:** anno di pubblicazione; **FU:** follow-up mediano in mesi; **IOERT:** dose in Gy da radioterapia intraoperatoria con elettroni all'isodose di riferimento; **LR:** recidiva locale in %; **OS:** tasso di sopravvivenza globale in %; **aa:** anni; **T<sub>size</sub>:** dimensione tumore; **EIC:** Extensive Intraductal Component; **IDC:** Invasive Ductal Carcinoma; **NR:** non riportato; \*(rischio basso); \*\*(rischio elevato) **ER\*:** recettore estrogenico positivo; **N0:** linfonodi negativi; **cN0:** linfonodi clinicamente negativi; **mi:** interessamento microscopico.

Per quanto riguarda gli effetti collaterali, i dati di letteratura mostrano una tossicità acuta e cronica relativamente bassa e accettabile (40). Le complicazioni postoperatorie includono edema, ematoma, sieroma, lieve/moderato dolore, deiscenza o ritardata cicatrizzazione della ferita e infezione. La liponecrosi clinica è stata osservata nel 2-15,5% dei casi, mentre quella radiologica è più frequente, fino al 70% dei casi e colpisce più frequentemente le pazienti anziane per la maggiore componente grassa della mammella (10, 28, 32, 33). L'esito cosmetico è stato considerato buono/eccellente nella maggioranza dei casi (29, 32, 33, 40). L'effetto collaterale più frequente è la fibrosi del letto tumorale. L'intensità della fibrosi è stata descritta utilizzando diverse scale di tossicità. La fibrosi severa di grado 3 secondo scala SOMA LENT (*Subjective, Objective, Management and Analytic - Late Effects on Normal Tissues*) è rara (2-6%) (29, 41), mentre la fibrosi di grado II può arrivare fino al 32% dei casi (33, 41).

#### 2.1.3.6.2. IOERT come boost

Nel tumore della mammella il *Salzburg Concept of IOERT* stabiliva che l'obiettivo primario della IORT-boost fosse quello di ridurre il tasso di recidive locali (42). Già in un lavoro pubblicato dal gruppo austriaco nel 2004 (43), con il trattamento IORT-boost era stato osservato un controllo locale di malattia superiore a quello evidenziato con il boost a fasci esterni somministrato con frazionamento convenzionale: con un follow-up mediano di 55,3 mesi nel gruppo sottoposto a IORT-boost 12 Gy (gruppo 1) e di 25,8 mesi nel gruppo sottoposto a IORT-boost 9 Gy (gruppo 2), i tassi di recidiva locale erano risultati rispettivamente del 4,3% e del 0,0% nel gruppo 1 e nel gruppo 2.

La IOERT, erogata a dosi da 9 a 12 Gy, è seguita da EBRT su tutta la mammella. L'intervallo di tempo tra IOERT e EBRT non è ben codificato ed è strettamente dipendente dallo stato della ferita chirurgica e dalla eventuale terapia sistemica. In letteratura viene descritto un tempo minimo di 3-4 settimane fino a diversi mesi. La *pooled* analisi dell'ISIOR (International Society of IntraOperative Radiation Therapy) non ha mostrato differenze in termini di recidiva locale tra l'inizio della EBRT prima di 70 giorni o dopo 140 giorni dall'erogazione del boost IOERT (44). In Letteratura, gli schemi di EBRT contemplano sia un frazionamento convenzionale tra 45 e 50 Gy oppure un ipofrazionamento in 13-15 sedute da 2,85-2,67 Gy per frazione. Un elenco dei principali studi con IOERT con informazione sugli schemi di irradiazione è riportato in Tabella 2.

Un'analisi multicentrica retrospettiva del gruppo ISIOR (44) eseguita su un campione di 1109 pazienti, ha mostrato, in tutte le classi di rischio, risultati sorprendenti in termini di controllo locale di malattia, che non erano stati evidenziati prima da nessun altro trial con un campione e un follow-up analogo: il tasso annuale di recidiva locale mammaria in pazienti di età < 40 anni, tra 40-49 anni, 50-59 anni e > 60 anni era stata rispettivamente di 0,64%, 0,34%, 0,21% e 0,16%. Sono stati riportati dei risultati interessanti con un buon controllo di malattia anche in un'analisi retrospettiva su un campione di 71 pazienti con neoplasia mammaria triplo negativa quindi ad alto rischio di recidiva locale e a distanza (15,45): a 8 anni il tasso di controllo locale di malattia, di sopravvivenza libera da metastasi, di sopravvivenza globale è stato rispettivamente di 89%, 75% e 69%. I risultati a lungo termine di una popolazione non selezionata di 770 pazienti, sottoposta a IOERT 10 Gy seguita da radioterapia a fasci esterni sulla mammella *in toto* con dose mediana di 54 Gy, ha mostrato un tasso di controllo locale e di sopravvivenza a 10 anni del 97,2% e 85,7%, rispettivamente (15). Anche dal punto di vista della tossicità acuta e tardiva e della cosmesi, con il trattamento integrato IORT-boost con EBRT non sono state messe in evidenza differenze rispetto al trattamento di radioterapia standard (27, 46, 47).

Sono in corso due trial prospettici multicentrici, entrambi finalizzati a verificare l'equivalenza o la superiorità sul controllo locale di malattia del boost anticipato seguito da EBRT sulla mammella *in toto* rispetto alla EBRT sola: lo HIOB (48), in cui il boost anticipato con IORT (10 Gy) è seguito da EBRT ipofrazionata (40,5 Gy in 2,7 Gy per frazione), e il TARGIT-B (49), a cui partecipano circa 20 Centri in tutto il mondo.

Tabella 2. Principali parametri nel trattamento del carcinoma della mammella *in toto* con tecnica IOERT come *boost* seguito da radioterapia nei più importanti studi internazionali

1° autore, anno (rif.), trial	Pazienti (n)	FU (mesi)	Stadio	IOERT in Gy (isodose %)	+WBI (Gy)	LC (%)	OS (%)
Merrick, 1997 (50)	21	71	I-II	10-15 (100)	45-50	100 crude	90,5 crude
Dubois 1997 (46)	102	minimo 24	I-II	10 (90)	45	100 crude	
Lemanski, 2010 (27)	50	109	I-II	9-20 (90)	50	96 crude	NR
Ciabattoni, 2004 (51)	234	NR	I-II	10 (100)	50	100 crude	
Reitsamer, 2006 (42)	190 (IOERT)	51	I-II	9 (100)	51-56	100 act. a 5aa	NR
	118 (EBRT)	81		12 (EBRT)		95,7 act. a 5aa	
Ivaldi, 2008 (47)	204	8,9	I-III	13,3 (100)	37,05	100 act. a 9 ms	
Fastner 2013 (44), ISIOR	1109	72,4	I-III	6-15 (100)	50-54	99,2 act. a 6aa	91,4 act. a 6aa
Fastner, 2015 (52)	83 (IOERT)	59	II-III (chemio preop)	9 (100)	51-57	98,5 act. a 6aa	86,4 act. a 6aa
	26 (EBRT)	67,5		12 (EBRT)		88,1 act. a 6aa	92 act. a 6aa
Fastner, 2016 (45)	71	97	I-II	7-12 (100)	54 med	89 act. a 8aa	75 act. a 8aa
Kaiser, 2018 (14)	770	121	I-III	5-12 (100)	54 med	97,2 act. a 10aa	85,7 act. a 10aa

**anno:** anno di pubblicazione; **FU:** follow-up mediano in mesi; **IOERT:** dose in Gy da radioterapia intraoperatoria con elettroni all'isodose di riferimento; **WBI:** dose in Gy da irradiazione dell'intera mammella; **aa:** anni; **chemio preop:** chemioterapia preoperatoria; **LC:** controllo locale della malattia in %; **OS:** tasso di sopravvivenza globale in %; **act:** attuariale previsto; **crude:** valore reale osservato; **med:** valore medio; **NR:** non riportato.

## 2.1.4. kV-IORT

### 2.1.4.1. Indicazioni e selezione delle pazienti

Per la kV-IORT come unico trattamento, i criteri di eleggibilità tratti dal TARGIT A sono sostanzialmente sovrapponibili a quelli utilizzati per la IOERT.

L'estensione linfovaskolare, l'estesa componente *in situ* e l'istologia lobulare sono considerati un criterio o di esclusione o di completamento con EBRT su tutta la mammella.

Le dimensioni massime del tumore di 3,5 cm dipendono dal fatto che il più grande degli applicatori sferici ha diametro 5 cm. Tumori di dimensione superiore a 3,5 cm possono portare alla creazione di una cavità chirurgica superiore a 5 cm, le cui pareti non aderirebbero all'applicatore sferico in modo appropriato.

Per l'utilizzo della kV-IORT come *boost*, deve essere sempre rispettato il criterio dimensionale del tumore, non superiore a 3,5 cm.

La kV-IORT è stata utilizzata anche nel trattamento delle recidive dopo precedente quadrantectomia e radioterapia, operate con ulteriore quadrantectomia, nell'ambito della re-irradiazione parziale (53,54).

#### 2.1.4.2. Tecnica di trattamento

Dopo la rimozione radicale del tumore, che avviene secondo le procedure standard, e la valutazione intraoperatoria dello stato del linfonodo sentinella, i lembi chirurgici non vengono accostati, ma viene mantenuta la cavità chirurgica che ospiterà l'applicatore sferico, di vario diametro.

#### 2.1.4.3. Costituzione del CTV

Ai fini di preparare il letto tumorale al successivo inserimento dell'applicatore, a causa della rapida caduta di dose dei raggi X a bassa energia, particolare accortezza andrà posta nell'emostasi e nell'evitare la presenza di raccolte sierose-ematiche all'interno dal cavo chirurgico. La presenza di liquido attorno all'applicatore ridurrebbe infatti significativamente lo spessore di tessuto che riceve la dose pianificata.

Una volta preparata la cavità chirurgica il chirurgo procederà al confezionamento di una *borsa di tabacco*, adatta ad accogliere al proprio interno l'applicatore sferico (Figura 5), che permetterà una irradiazione emessa in modo isotropico.

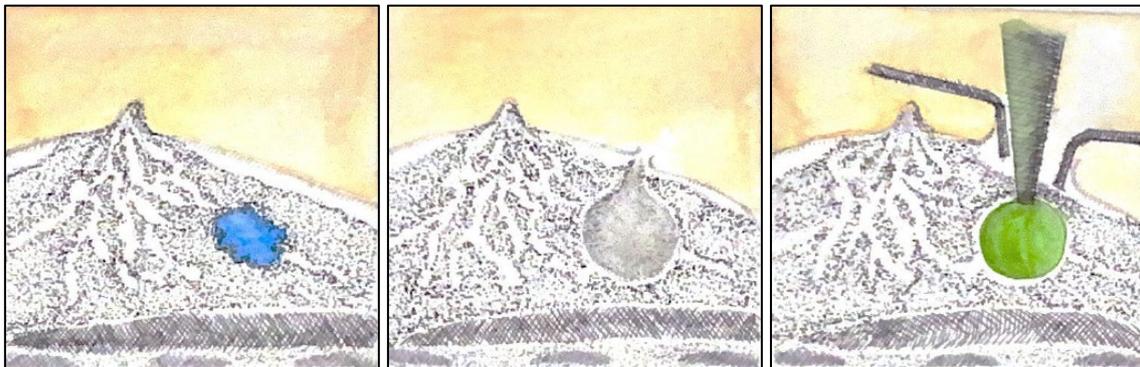


Figura 5. Trattamento del cancro della mammella con kV-IORT: individuazione neoplasia (a sinistra), rimozione chirurgica (al centro), posizionamento dell'applicatore Intrabeam (a destra)

#### 2.1.4.4. Scelta e posizionamento dell'applicatore

Sulla base delle dimensioni della cavità chirurgica viene scelta la misura dell'applicatore, in modo che la sfera aderisca strettamente al letto tumorale in funzione della tensione superficiale che viene a crearsi all'interfaccia applicatore/tessuto. La cute circostante viene retratta con una *clamp* dal campo d'irradiazione e la borsa chiusa intorno all'applicatore stesso con un punto di sutura, in modo da far aderire il tessuto delimitante il cavo operatorio, che rappresenta il bersaglio, alla sorgente.

Gli applicatori hanno un diametro variabile da 1,5 a 5 cm, sono sterilizzabili e riutilizzabili. La distribuzione della dose è isotropica e il tessuto bersaglio, rappresentato dalle pareti costituenti la cavità chirurgica, viene irradiato in modo uniforme. In genere, vengono utilizzati gli applicatori da 4 a 5 cm di diametro.

Al fine di evitare la radio necrosi cutanea, la cute verrà distanziata di almeno un centimetro, se necessario, mediante l'interposizione di garze sterili imbevute di soluzione fisiologica.

Grazie alla rapida caduta della dose a valle del bersaglio non è richiesta la schermatura alla base della cavità chirurgica per la protezione del cuore e del polmone.

#### 2.1.4.5. Dose e irradiazione

Sia per il trattamento esclusivo che per il *boost* la dose prescritta è di 20 Gy alla superficie dell'applicatore, che si attenua a 5-7 Gy ad un cm di profondità ed equivale, in termini di *Biologically Effective Dose* (BED), a circa 50 Gy in frazionamento convenzionale calcolati a 5 mm di profondità dalla superficie dell'applicatore sferico (55). Oltre tale profondità la dose erogata scende molto rapidamente, rispettando i tessuti circostanti. Infatti, le caratteristiche fisiche dei fotoni di bassa energia sono tali da ridurre la dose già a distanza di pochi millimetri dall'isocentro, con indubbio vantaggio su due elementi molto importanti in radioterapia oncologica: la preservazione degli organi a rischio da effetti collaterali acuti e tardivi e la radioprotezione (13).

Il rateo di dose è di circa 0,5-2 Gy/min alla superficie dell'applicatore. La durata dell'irradiazione varia da 20 a 50 minuti, e tale variabilità nei tempi dipende, a parità di dose, dal diametro dell'applicatore utilizzato (maggiore è il diametro dell'applicatore, maggiore sarà il tempo necessario all'irradiazione).

Per quanto riguarda il *boost*, la dose di 20 Gy è seguita dalla EBRT su tutta la mammella. Lo schema può consistere sia in un ipofrazionamento (es. 2,67 Gy x 15 frazioni) oppure in frazionamento convenzionale di (1,8-2) Gy con dose totale tra 45 Gy e 50,4 Gy.

#### 2.1.5. Risultati clinici

##### 2.1.5.1. kV-IORT esclusiva

In letteratura sono disponibili più di 35 pubblicazioni sui risultati della kV-IORT. Con follow-up variabile tra i 12 e i 40 mesi, l'incidenza di recidive locali si aggira tra lo 0 e il 3,3% (Tabella 3).

Il trial TARGIT-A è stato un trial di non-inferiorità e ha randomizzato le pazienti in un braccio di radioterapia su mammella *in toto* e in un braccio di irradiazione parziale con Intrabeam (12, 56). I criteri di inclusione comprendevano età uguale o superiore a 45 anni, dimensioni del tumore fino a 3,5 cm e stato linfonodale N0-N1, unifocalità e istologia duttale. Se all'esame istologico definitivo emergevano elementi di aggressività, la paziente poteva essere candidata al completamento dell'irradiazione con radioterapia in 5 settimane, a discrezione del Centro reclutante.

La popolazione dello studio è stata suddivisa in gruppi postpatologia e prepatologia, per identificare le pazienti che hanno ricevuto rispettivamente l'irradiazione parziale nei 30 giorni dopo l'escissione del tumore primitivo o direttamente durante la chirurgia di rimozione dello stesso. Il 21,6% del gruppo prepatologia è stato successivamente irradiato su tutta la mammella. Le complicazioni di grado severo sono state significativamente ridotte nel braccio di irradiazione parziale, senza differenza in termini di recidiva linfonodale.

In un'analisi precoce, con 29 mesi di follow-up, il tasso di recidiva locale era di 1,3% nel braccio di EBRT e 3,3% nel braccio con kV-IORT (p 0,042). L'aggiornamento del trial con un follow-up più maturo (completo a 5 anni e mediano di 9 anni) ha mostrato un tasso di recidive locali del 2,2% nel braccio TARGIT-IORT e di 0,95% nel braccio di EBRT (56), con una differenza di 1,16% che cade all'interno del margine di non inferiorità del 2,5%, confermando di fatto la non inferiorità della APBI con fotoni a bassa energia (56). Va sottolineato, che in accordo con il disegno dello studio, circa il 23% delle pazienti del braccio TARGIT hanno anche ricevuto EBRT per la presenza di fattori sfavorevoli all'esame istologico definitivo.

Tabella 3. Principali parametri nel trattamento del carcinoma della mammella con con tecnica kV-IORT a dose unica nei più importanti studi internazionali

1° autore, anno (rif.), trial	Pazienti (n.)	FU (mesi)	Criteri di eleggibilità	kV-IORT (Gy)	LR (%)	M (%) o OS %
Vajda, 2020 (56), TARGIT-A	3451	mediana: 9 aa; minima: 5 aa	>45 aa, IDC, T <sub>size</sub> ≤3,5 cm, cN0, criteri locali	20 (15% WBI)	pre-patologia (2298 pz): 2,2 (TARGIT) vs. 0,95 (WBI) post-patologia (1153 pz): 3,96 (TARGIT) vs. 1,05 (WBI)	M: 5,9 (TARGIT) vs. 6,5 (WBI) OS: 88,60 (TARGIT) secondo Kaplan Meier vs. 87,7 (WBI) a 5 aa
Valente, 2016 (57), TARGIT-R	935	23	T <sub>size</sub> ≤2 cm, cN0, ER <sup>+</sup>	20 (31% WBI)	2,3	M:1,6
Abbott, 2017 (58)	686	12	TARGIT-R, R0, pN0	20 (WBI: 29% <70 aa; 11% >70 aa)	0,73 (0,94<70 aa, 0,38>70 aa)	NR
Sperk, 2012 (59), TARGIT-A	305	40	109 pz TARGIT-A 196 pz IORT <i>boost off</i>	20 (37% WBI) TARGIT-A 71% WBI	0 TARGIT-A 2 IORT <i>boost off</i>	M: 0 TARGIT-A M: 7 IORT <i>boost off</i>
Barrou, 2018 (60)	287	30	T1N0	20 (46% WBI)	1,07	M: 0
Rakhra, 2017 (61)	113	40	≥50 aa, T1, ER <sup>+</sup> , G1-2, IDC	20 (13% WBI)	0,9	NR
Abbott, 2015 (62)	100	24	≥50 aa, IDC, T <sub>size</sub> ≤3 cm	20 (17% WBI)	0<70 aa, 2,8 ≥ 70 aa	NR
Grobmyer, 2013 (63)	78	12,5	eterogeneo	20 (1,3% WBI)	0	M: 0
Key, 2017 (64)	71	39	≥50aa, IDC, T <sub>size</sub> ≤3 cm, G1-2, ER <sup>+</sup> , HER2 <sup>+</sup> , Ki67<30%	20 (42% WBI)	0	M: 1,4
Elliott, 2011 (65)	67	28	≥50 aa, IDC, T <sub>size</sub> ≤3,5 cm	5 a 1 cm (16% WBI)	0	M: 3
Merdad, 2013 (66)	45	18	IDC, T <sub>size</sub> ≤3,5 cm, cN0	20 (36% WBI)	0	NR
Rivera, 2016 (67)	35	36	DCIS ≤4 cm	20	5,7	M: 0

**anno:** anno di pubblicazione; **FU:** follow-up mediano in mesi; **kV-IORT:** dose in Gy da radioterapia intraoperatoria con fotoni; **WBI** dose in Gy da irradiazione dell'intera mammella; **LR:** recidiva locale in %; **M:** tasso di mortalità in %; **OS:** tasso di sopravvivenza globale in %; **aa:** anni; **T<sub>size</sub>:** dimensioni tumore; **pre:** preoperatorio; **post:** postoperatorio; **IDC:** Invasive Ductal Carcinoma; **G1-2:** grado basso e intermedio del tumore; **N0:** linfonodi negativi; **cN0:** linfonodi clinicamente negativi; **Ki67:** attività proliferativa; **pN0:** linfonodi patologicamente negativi; **ER<sup>+</sup>:** recettore estrogeno positivo; **HER2<sup>+</sup>:** recettore 2 per il fattore di crescita epidermico umano; **DCIS:** ductal carcinoma in situ, **NR:** non riportato; **IDC:** Invasive Ductal Carcinoma

In ulteriori sottoanalisi, nel gruppo prepatologia la recidiva locale era del 2,1%, in quello postpatologia del 5,7%.

Le ricadute nel gruppo postpatologia eccedevano il margine di non inferiorità posto al 2,5% (5,4% vs. 1,7%, p 0,069), contrariamente al gruppo prepatologia (2,1 vs. 1,1 %, p = 0,31).

I risultati negativi in termini di controllo locale nel gruppo *postpatologia* sono stati confermati dal successivo aggiornamento a 5 anni di follow-up (68), che evidenziava una differenza con il braccio di EBRT del 2,9% (3,96% vs. 1,05%), senza influenzare la sopravvivenza (56). I ricercatori hanno quindi concluso che il trattamento con kV-IORT dovesse essere somministrato in concomitanza con l'escissione del tumore primitivo. La mortalità da cancro della mammella è

stata simile nei due bracci, mentre le pazienti sottoposte ad irradiazione parziale hanno mostrato una significativa riduzione delle morti non cancro-correlate, principalmente dovute ad una riduzione delle morti per causa cardiovascolare e per secondi tumori primitivi. Nell'intera popolazione, la mortalità globale è stata più bassa nelle pazienti sottoposte a kV-IORT rispetto alle pazienti del braccio convenzionale (1,3% vs. 4,4 %, p 0,016). La metanalisi di Vaidya (12) conferma una migliore sopravvivenza globale con l'uso della APBI, dovuta alla diminuzione delle morti non cancro-correlate. Questo dato è stato notato anche in altre metanalisi (69) senza però documentare un impatto sulla sopravvivenza globale. Il TARGIT-E ha incluso solo pazienti al di sopra dei 70 anni e con malattia cT1-T2 ≤ 3,5 cm, cN0, riportando risultati interessanti, con un controllo locale superiore al 99% a 2,5 anni e sopravvivenza globale del 98,6% (70, 71).

### 2.1.5.2. kV-IORT come boost

Gli studi che utilizzano la kV-IORT come *boost* riportano una incidenza di recidive locali comprese nel range 0 %-9,9 % con follow-up da 3 a 80 mesi (Tabella 4). La dose del *boost* maggiormente utilizzata è di 20 Gy, seguita da (45-50) Gy con EBRT sull'intera mammella. Negli studi pubblicati, il diametro del tumore in caso di *boost* era soggetto ad una certa variazione. Una lista dei principali studi è riportata in Tabella 4.

**Tabella 4. Principali parametri nel trattamento del carcinoma della mammella con tecnica kV-IORT come boost seguito da irradiazione della mammella *in toto* nei più importanti studi internazionali**

1° autore, anno (rif.)	Pazienti (n.)	FU (mesi)	Criteri di eleggibilità	Dose (Gy)	LR (%)	Mortalità (%)
Vaidya, 2010 (72) Vajda 2011 (73)	300	1-60,5	invasivo, T <sub>size</sub> ≤ 3,5 cm	20+ 45-50 WBI	1,7	NR
Blank, 2010 (74)	197	37	invasivo, T <sub>size</sub> ≤ 4,5 cm	20+ 46-50 WBI	2,5	8,7
Kraus-Tiefenbacher, 2010 (75)	157	2	invasivo, DCIS, T <sub>size</sub> <4,5 cm	20+ 46 WBI	NR	NR
Wenz, 2010 (76)	155	34	invasivo, T <sub>size</sub> <4,5 cm	20+ 46-50 WBI	1,3	6,5
Ebner, 2016 (77)	152	20,4	invasivo, T <sub>size</sub> <3 cm, cN0	9+ WBI*	NR	NR
Malter, 2014 (78)	149	1	chirurgia oncoplastica	20+ WBI**	NR	NR
Kraus-Tiefenbacher, 2006 (79)	137	1-6	invasivo, T <sub>size</sub> <4,5 cm	20+ 46 WBI	NR	NR
Kolberg, 2017 (80)	116	49	chemioterapia neoadiuvante	20+ 50 WBI	9,9% (vs. 8,3% EBRT)	3,3% (vs. 8,3% EBRT)
Chang, 2014 (81)	55	40	invasivo, T <sub>size</sub> <3 cm	5 (a 1 cm)+ 46 WBI	0%	0%
Wasser, 2007 (82)	54	≤ 24	invasivo, T <sub>size</sub> <4,5 cm	20+ 46 WBI	0%	NR

**anno:** anno di pubblicazione; **FU:** follow-up mediano in mesi; **Dose:** dose in Gy da radioterapia intraoperatoria con fotoni; **LR:** recidiva locale in %; \*: dose **WBI** non riportata perché o è stata trattata tutta la mammella o sono state utilizzate diverse dosi; **\*\*WBI** dosi variabili; **NR:** non riportato; **DCIS:** ductal carcinoma in situ; **cN0:** linfonodi clinicamente negativi.

Per quanto riguarda gli effetti collaterali del trattamento kV-IORT, sieroma ed ematoma sono le complicazioni più frequenti (83, 84), con una incidenza che può arrivare anche al 90%. Nello studio condotto da Glove *et al.* (84), il sieroma persisteva a 12 mesi nel 31% delle pazienti. Nel trial TARGIT-A ripetute aspirazioni di sieroma erano molto più frequenti nel braccio APBI rispetto a quello trattato con radioterapia a fasci esterni (56).

Veniva registrata una tossicità acuta cutanea con incidenza e intensità molto basse (79, 85, 86). Il tasso di infezioni postoperatorie non appariva dissimile a quello senza kV-IORT (87).

La fibrosi costituisce un effetto collaterale molto frequente nelle pazienti trattate con kV-IORT, mentre alterazioni di colore della cute e teleangectasie sono di rara osservazione (59). Il diametro dell'applicatore è stato individuato come il maggiore responsabile per l'aumento degli effetti collaterali (61). In un'analisi di 48 pazienti, Wenz e coll (88) hanno osservato un aumento della tossicità cronica (fibrosi, teleangectasie, iperpigmentazione, dolore) nella popolazione in cui il periodo di tempo tra il *boost* IORT e l'inizio della radioterapia a fasci esterni era inferiore (29,5 giorni *vs.* 39,5 giorni), per cui gli autori concludono di rispettare un intervallo di 5-6 settimane.

L'impatto del *boost* sul risultato cosmetico è secondo alcuni autori buono (79,86), per altri detrimentalmente (78).

## 2.1.6. Conclusioni

L'irradiazione parziale intraoperatoria dopo chirurgia conservativa può essere indicata nei casi a basso rischio, ma necessita di una attenta valutazione preoperatoria e intra-operatoria al fine di eseguire una adeguata selezione delle pazienti. È opportuno comunque sottolineare che la piena applicazione delle linee guida ASTRO ed ESTRO (11,15) per l'irradiazione parziale è resa difficoltosa quando si utilizzano metodiche intraoperatorie, in quanto i dati istopatologici completi non sono sempre disponibili al momento della decisione terapeutica. In ogni caso, è fondamentale ottenere tutte le informazioni possibili sul tumore e sullo stato linfonodale in fase preoperatoria (tramite *true-cut* e *core biopsy*) e in fase intraoperatoria (pezzo congelato). Il trattamento con kV-IORT permette una strategia adattativa (*adaptive radiotherapy*), ossia la capacità di convertire la dose unica in dose di *boost* sulla base dei fattori di rischio. L'impiego della IORT come *boost* nel trattamento delle neoplasie mammarie sia con elettroni che con fotoni può trovare indicazione in tutti casi di irradiazione in cui si ritiene necessario un sovradosaggio.

## Bibliografia del paragrafo 2.1.

1. Calvo F, Sole C, Herranz R, Lopez-Bote M, Pascau J, Santos A, Muñoz-Calero A, Ferrer C and Garcia-Sabrido JL. Intraoperative radiotherapy with electrons: fundamentals, results, and innovation. *Ebcancermedicalscience* 2013;7:339.
2. Fastner G, Gaisberger C, Kaiser J, Scherer P, Ciabattini A, Petoukhova A, Sperk E, Poortmans P, Calvo FA, Sedlmayer F, Leonardi MC. ESTRO IORT Task Force/ACROP recommendations for intraoperative radiation therapy with electrons (IOERT) in breast cancer. *Radioth Oncology. Guidelines* 2020;149:150-7.
3. Rosenstein BS, Lymberis SC, Formenti SC. Biologic comparison of partial breast irradiation protocols. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60(5):1393-404.
4. Strnad V, Hannoun-Levi JM, Guinot JL, Lössl K, Kauer-Dorner D, Resch A, Kovács G, Major T, Van Limbergen E, Working Group Breast Cancer of GEC-ESTRO. Recommendations from GEC ESTRO Breast Cancer Working Group (I): target definition and target delineation for accelerated or boost partial breast irradiation using multicatheter interstitial brachytherapy after breast conserving closed cavity surgery. *Radiother Oncol* 2015;115:342-8.

5. Veronesi U, Marubini E, Mariani L. Radiotherapy after breast-conserving surgery in small breast carcinoma: long-term results of randomized trial. *Ann Oncol* 2001;12:997-1003.
6. Holland R, Veling SH, Mravunac M, Hendriks JH. Histologic multifocality of Tis, T1-2 breast carcinoma. Implications for clinical trials of breast-conserving surgery. *Cancer* 1985;56:976-90.
7. NCCN. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practical Guidelines in *Oncology: Breast Cancer* 5.2020 15 luglio 2020. Plymouth Meeting, PA.
8. Alvarado MD, Mohan AJ, Esserman LJ, Park CC, Harrison BL, Howe RJ, Thorsen C, Ozanne EM. Cost-effectiveness analysis of intraoperative radiation therapy for early-stage breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2016;20:2873-80.
9. Veronesi U, Orecchia R, Luini A, Gatti G, Intra M, Zurrida S, Ivaldi G, Tosi G, Ciocca M, Tosoni A, De Lucia F. A preliminary report of intraoperative radiotherapy (IORT) in limited-stage breast cancers that are conservatively treated. *Eur J Cancer* 2001;37:2178-83.
10. Veronesi U, Orecchia R, Maisonneuve P, Viale G, Rotmensz N, Sangalli C, Luini A, Veronesi P, Galimberti V, Zurrida S, Leonardi MC, Lazzari R, Cattani F, Gentilini O, Intra M, Caldarella P, Ballardini B. Intraoperative radiotherapy vs. external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomised controlled equivalence trial. *Lancet Oncol* 2013;14:1269-77.
11. Correa C, Harris EE, Leonardi MC, Smith BD, Taghian AG, Thompson AM, White J, Harris JR. Accelerated Partial Breast Irradiation: Executive summary for the update of an ASTRO Evidence-Based Consensus Statement. *Pract Radiat Oncol* 2017;7(2):73-79.
12. Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M, Tobias JS, Joseph DJ, Keshtgar M, Flyger HL, Massarut S, Alvarado M, Saunders C, Eiermann W, Metaxas M, Sperk E, Sütterlin M, Brown D, Esserman L, Roncadin M, Thompson A, Dewar JA, Holtveg HM, Pigorsch S, Falzon M, Harris E, Matthews A, Brew-Graves C, Potyka I, Corica T, Williams NR, Baum M; TARGIT trialists' group. Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy vs. whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomised trial. *Lancet* 2014;383(9917):603-13.
13. Herskind C, Griebel J, Kraus-Tiefenbacher U, Wenz F. Sphere of equivalence--a novel target volume concept for intraoperative radiotherapy using low-energy X rays. *Int J Radiat Oncol Biol Physics* 2008;72:1575-81.
14. Kaiser J, Kronberger C, Moder A, Kopp P, Wallner M, Reitsamer R, Fischer T, Fussl C, Zehentmayr F, Sedlmayer F, Fastner G. Intraoperative Tumor Bed Boost With Electrons in Breast Cancer of Clinical Stages I Through III: Updated 10-Year Results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;102(1):92-101.
15. Polgár C, Van Limbergen E, Pötter R, Kovács G, Polo A, Lyczek J, Hildebrandt G, Niehoff P, Guinot JL, Guedea F, Johansson B, Ott OJ, Major T, Strnad V, GEC-ESTRO breast cancer working group. Patient selection for accelerated partial-breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery: Recommendations of the Groupe Européen de Curiethérapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group based on clinical evidence. *Radioth and Oncol* 2010;94:264-73.
16. Silverstein MJ, Fastner G, Maluta S, Reitsamer R, Goer DA, Vicini F and David Wazer D. Intraoperative Radiation Therapy: A Critical Analysis of the ELIOT and TARGIT Trials. Part 1-ELIOT. *Ann Surg Oncol* 2014; 21:3787-92.
17. Harms W, Budach W, Dunst J, Feyer P, Fietkau R, Haase W, Krug D, Piroth MD, Sautter-Bihl ML, Sedlmayer F, Souchon R, Wenz F, Sauer R; Breast Cancer Expert Panel of the German Society of Radiation Oncology (DEGRO). DEGRO practical guidelines for radiotherapy of breast cancer VI: therapy of locoregional breast cancer recurrences. *Strahlenther Onkol* 2016;192(4):199-208.
18. Intra M, Gentilini O, Veronesi P, Ciocca M, Luini A, Lazzari R, Soteldo J, Farante G, Orecchia R and Veronesi U. A new option for early breast cancer patients previously irradiated for Hodgkin's disease: intraoperative radiotherapy with electrons (ELIOT). *Breast Cancer Res* 2005;7:828-32.

19. Intra M, Gatti G, Luini A, Galimberti V, Veronesi P, Zurrada S, Frasson A, Ciocca M, Orecchia R, Veronesi U. Surgical technique of intraoperative radiotherapy in conservative treatment of limited-stage breast cancer. *Arch Surg* 2002;137:737-40.
20. Intra M, Luini A, Gatti G, Ciocca M, Gentilini OD, Viana AAC, Chagas EM, Berrettini A, Schuh F, Scarpa D, Orecchia R, Veronesi U. Surgical technique of intraoperative radiation therapy with electrons (ELIOT) in breast cancer: a lesson learned by over 1000 procedures. *Surgery* 2006;140:467-71.
21. Venturini A, Baldissera A, Ciabattoni A, Guenzi M, Fozza A, Fissi S, Tomio L, Roncadin M, Massarut S, Cavagnetto F, Sartor G. Taccuino IORT Mammella 7 marzo 2014. Milano AIRO. Disponibile all'indirizzo: <https://www.radioterapiaitalia.it/wp-content/uploads/2019/09/Best-Clinical-Practice-nella-radioterapia-dei-tumori-della-mammella-2019.pdf>; ultima consultazione 24/05/21.
22. Veronesi U, Gatti G, Luini A, Intra M, Orecchia R, Borgen P, Zelefsky M, McCormick B, Virgilio Sacchini V. Intraoperative Radiation Therapy for breast cancer: technical notes. *The Breast J* 2003;9:106-12.
23. Andreoli S, Fortunato M, Moretti R, Personeni A, Gritti G, Källi M. Micromosfet *in vivo* dosimetry in early-breast cancer IORT: report on three years of practice. *Radioth and Oncol* 2009; 92(suppl.1):S231.
24. Takanen S, Gambirasio A, Gritti G, Källi M, Andreoli S, Fortunato M, Feltre L, Filippone F, Iannacone E, Maffioletti L, Muni R, Piccoli F, Mauri E, Paludetti A, Giovanelli M, Burgoa L, Valerii C, Palamara F, Ferro M, Cazzaniga L. Breast cancer electron intraoperative radiotherapy: assessment of preoperative selection factors from a retrospective analysis of 758 patients and review of literature. *Breast Cancer Research and Treatment* 2017;165(2):261-71.
25. Petoukhova A, Rüssela I, Nijst-Brouwersa J, van Wingerdena K, van Egmonda J, Jacobs D, Marinelli A, van der Sijp J, Koper P, Struikmans H. *In vivo* dosimetry with MOSFETs and GAFCHROMIC films during electron IORT for accelerated partial breast irradiation. *Physica Medica* 2017; 44:26-33.
26. Maluta S, Dall'Oglio S, Goer DA, Marciali N. Intraoperative Electron Radiotherapy (IOERT) as an alternative to standard whole breast irradiation: only for low-risk subgroups? *Breast Care* 2014;9(2):102-6.
27. Lemanski C, Azria D, Gourgou-Bourgade S, Gutowski M, Rouanet P, Saint-Aubert B, Ailleres N, Fenoglietto P, Dubois JB Intraoperative radiotherapy in early-stage breast cancer: results of the montpellier phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(3):698-703.
28. Lemanski C, Azria D, Gourgou-Bourgade S, Ailleres N, Pastant A, Rouanet P, Fenoglietto P, Dubois JB, Gutowski M. Electrons for intraoperative radiotherapy in selected breast-cancer patients: late results of the Montpellier phase II trial. *Radiat Oncol* 2013;8:191.
29. Philippson C, Simon S, Vandekerkhove C, Hertens D, Veys I, Noterman D, De Neubourg F, Larsimont D, Bourgeois P, Van Houtte P, Nogaret JM. Early invasive cancer and partial intraoperative electron radiation therapy of the breast: experience of the Jules Bordet Institute. *Int J Breast Cancer* 2014;627352.
30. Ollila DW, Klauber-DeMore N, Tesche LJ, Kuzmiak CM, Pavic D, Goyal LK, Lian J, Chang S, Livasy CA, Sherron RF, Sartor CI. Feasibility of breast preserving therapy with single fraction in situ radiotherapy delivered intraoperatively. *Ann Surg Oncol* 2007;14:660-9.
31. Vanderwalde NA, Jones EL, Kimple RJ, Moore DT, Klauber-Demore N, Sartor CI, Ollila DW. Phase 2 study of pre-excision single-dose intraoperative radiation therapy for early-stage breast cancers: six-year update with application of the ASTRO accelerated partial breast irradiation consensus statement criteria. *Cancer* 2013;119:1736-43.
32. Osti MF, Carnevale A, Bracci S, Amanti C, Lombardi A, Maggi S, De Sanctis V, Valeriani M, Maurizi Enrici R. Exclusive electron Intraoperative radiotherapy in early -stage breast cancer: a monoinstitutional experience. *Anticancer Res* 2013;33:1229-36.

33. Mussari S, Sabino Della Sala W, Busana L, Vanoni V, Eccher C, Zani B, Menegotti L, Tomio L. Full-dose intraoperative radiotherapy with electrons in breast cancer. First report on late toxicity and cosmetic results from a single-institution experience. *Strahlenther Onkol*. 2006;182(10):589-95.
34. Cedolini C, Bertozzi S, Seriau L, Londero AP, Concina S, Moretti E, Padovani R, Pasqualucci A, Ceschia T, Risaliti A. Feasibility of conservative breast surgery and intraoperative radiation therapy for early breast cancer: a single-centre, open, non-randomized, prospective pilot study. *Oncol Rep* 2014; 31:1539-46.
35. Maluta S, Dall'Oglio S, Marciai N, Gabbani M, Franchini Z, Pietrarota P, Meliadoro G, Guariglia S, Cavedon C. Accelerated partial breast irradiation using only intraoperative electron radiation therapy in early-stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84:e145-e52.
36. Veronesi U, Orecchia R, Luini A, Galimberti V, Zurrida S, Intra M, Veronesi P, Arnone P, Leonardi MC, Ciocca M, Lazzari R, Caldarella P, Rotmensz N, Sangalli C, Sances D, Maisonneuve P. Intraoperative radiotherapy during breast conserving surgery: a study on 1,822 cases treated with electrons. *Breast Cancer Res Treat* 2010;124(1):141-51.
37. Orecchia R, Veronesi U, Maisonneuve P, Galimberti V, Lazzari R, Veronesi P, Jereczek-Fossa BA, Cattani F, Sangalli C, Luini A, Caldarella P, Venturino M, Sances D, Zurrida S, Viale G, Leonardi MC, Intra M. Intraoperative irradiation for early breast cancer (ELIOT): long-term recurrence and survival outcomes from a single-centre, randomised, phase 3 equivalence trial. *Lancet Oncol* 2021;22:597-608.
38. Barros ACS, Hanna SA, Carvalho HA, Martella E, Andrade FEM, Piatto JRM, and Bevilacqua JLB. Intraoperative full-dose of partial breast irradiation with electrons delivered by standard linear accelerators for early breast cancer. *Int J Breast Cancer* 2014;568136.
39. Kawamura M, Itoh Y, Sawaki M, Kikumori T, Tsunoda N, Kamomae T, Ito J, Shimoyama Y, Satake H and Naganawa S. A phase I/II trial of intraoperative breast radiotherapy in an Asian population: 10-year results of local control and cosmetic outcome. *Journal of Radiation Research* 2020;61:602-7.
40. Sorrentino L, Fissi S, Meaglia I, Bossi D, Caserini O, Mazzucchelli S, Truffi M, Albasini S, Tabarelli P, Liotta M, Ivaldi GB, Corsi F. One-step intraoperative radiotherapy optimizes conservative treatment of breast cancer with advantages in quality of life and work resumption. *The breast* 2018;39:123-30.
41. Leonardi MC, Ivaldi GB, Santoro L, Lazzari R, Ferrari A, Morra A, Caldarella P, Burgoa L, Bassi FM, Sangalli C, Rotmensz N, Luini A, Veronesi U, Orecchia R. Long-term side effects and cosmetic outcome in a pool of breast cancer patients treated with intraoperative radiotherapy with electrons as sole treatment. *Tumori* 2012;98:324-30.
42. Reitsamer R, Sedlmayer F, Kopp M, Gerhard Kametriser G, Christian Menzel C, Heinz Deutschmann H, Olaf Nairz O, Wolfgang Hitzl W, Florentia Peintinger F. The Salzburg concept of intraoperative radiotherapy for breast cancer: results and considerations. *Int J Cancer* 2006;118:2882-7.
43. Reitsamer R, Peintinger F, Kopp M, et al. Local recurrence rates in breast cancer patients treated with intraoperative electron boost RT vs. postoperative external beam electron boost irradiation. *Strahlenther Onkol* 2004;180:38-44.
44. Fastner G, Sedlmayer F, Merz F, Deutschmann H, Reitsamer R, Menzel C, Ciabattini A, Petrucci A, Hager E, Willich N, Orecchia R, Valentini V. International Society of Intraoperative Radiotherapy. IORT with electrons as boost strategy during breast conserving therapy in limited stage breast cancer: long-term results of an ISIORT pooled analysis. *Radiother Oncol* 2013;108:279-86.
45. Fastner G, Hauser-Kronberger C, Moder A, Reitsamer R, Zehentmayr F, Kopp P, Fussl C, Fischer T, Deutschmann H, Sedlmayer F. Survival and local control rates of triple-negative breast cancer patients treated with boost-IOERT during breast-conserving surgery. *Strahlenther Onkol* 2016;192(1):1-7.
46. Dubois JB, Hay M, Gely S, Saint-Aubert B, Rouanet P, Pujol H. IORT in breast cancer. In: Vaeth JM (Ed.). Intraoperative Radiation Therapy in the treatment of cancer. *Front Radiat Ther Oncol* 1997;31:131-7.

47. Ivaldi GB, Leonardi MC, Orecchia R, Zerini D, Morra A, Galimberti V, Gatti G, Luini A, Veronesi P, Ciocca M, Sangalli C, Fodor C, Veronesi U. Preliminary results of electron intraoperative therapy boost and hypofractionated external beam radiotherapy after breast-conserving surgery in premenopausal women. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:485-93.
48. HIOB-Trial: Intra-operative electron boost and hypofractionated whole-breast irradiation during Breast-conserving Treatment (BCT) (HIOB). Identifier: NCT01343459 First Posted: April 2011 last update dicembre 2020. Disponibile all'indirizzo: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01343459>; ultima consultazione 20/05/21.
49. TARGIT-B trial: A Comparison of intra-operative radiotherapy boost with external beam radiotherapy boost in early breast cancer. Identifier: NCT01792726. First posted febbraio 2013; last update luglio 2019. Disponibile all'indirizzo: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01792726>; ultima consultazione 20/05/21.
50. Merrick HW, Battle JA, Padgett BJ, *et al.* IORT for early breast cancer: a report on long-term results. *Front Radiat Ther Oncol* 1997;31:126-30.
51. Ciabattoni A, Fortuna G, Ciccone V, *et al.* IORT in breast cancer as boost: Preliminary results of a pilot randomized study on use of IORT for stage I and II breast cancer. *Radiotherapy and Oncology* 2004;73:S1:S35-S36.
52. Fastner G, Reitsamer R, Ziegler I, Zehentmayr F, Fussl C, Kopp P, Peintinger F, Greil R, Fischer T, Deutschmann H, Sedlmayer F. IOERT as anticipated tumor bed boost during breast-conserving surgery after neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer—results of a case series after 5-year follow-up. *Int J Cancer* 2015;136:1193-201.
53. Sperk E, Astor D, Keller A, Welzel G, Gerhardt A, Tuschy B, Sütterlin M, Wenz F. A cohort analysis to identify eligible patients for intraoperative radiotherapy (IORT) of early breast cancer. *Radiat Oncol* 2014;9:154.
54. Silverstein MJ, Fastner G, Maluta S, Reitsamer R, Goer DA, Vicini F, Wazer D. Intraoperative radiation therapy: a critical analysis of the ELIOT and TARGIT trials. Part 2-TARGIT. *Ann Surg Oncol* 2014;21(12):3793-9.
55. Liu Q, Schneider F, Ma L, Wenz F, Herskind C. Relative Biologic Effectiveness (RBE) of 50 kV X-rays measured in a phantom for intraoperative tumor-bed irradiation. *Intern J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85:1127-33.
56. Vaidya JS, Bulsara M, Baum M, Wenz F, Massarut S, Pigorsch S, Alvarado M, Douek M, Saunders C, Flyger HL, Eiermann W, Brew-Graves C, Williams NR, Potyka I, Roberts N, Bernstein M, Brown D, Sperk E, Laws S, Sütterlin M, Corica T, Lundgren S, Holmes D, Vinante L, Bozza F, Pazos M, Le Blanc-Onfroy M, Gruber G, Polkowski W, Dedes KJ, Niewald M, Blohmer J, McCready D, Hofer R, Kelemen P, Petralia G, Falzon M, Joseph DJ, Tobias JS. Long term survival and local control outcomes from single dose targeted intraoperative radiotherapy during lumpectomy (TARGIT-IORT) for early breast cancer: TARGIT-A randomised clinical trial. *BMJ* 2020;370:m2836.
57. Valente SA, Tendulkar RD, Cherian S, O'Rourke C, Greif JM, Bailey L, Tendulkar RD, Cherian S, O'Rourke C, Greif JM, Bailey L, Uhl V, Bethke KP, Donnelly ED, Rudolph R, Pederson A, Summer T, Lottich SC, Ross DL, Laronga C, Loftus L, Abbott AM, Kelemen P, Hermanto U, Friedman NB *et al.* TARGIT-R (Retrospective): North American Experience with Intraoperative Radiation Using Low-Kilovoltage X-Rays for Breast Cancer. *Annals of surgical oncology* 2016;23:2809-15.
58. Abbott AM, Valente SA, Loftus L, Tendulkar RD, Greif JM, Bethke KP, Donnelly ED, Lottich C, Ross DL, Friedman NB, Bedi CG, Joh JE, Kelemen P, Hofer RA, Kang SK, Ruffer J, Police A, Fyles A, Graves GM, Willey SC, Tousimis EA, Small W, Lyons J, Grobmyer S, Laronga C. A multi-institutional analysis of intraoperative radiotherapy for early breast cancer: Does age matter? *Am J Surg* 2017;214(4):629-33.
59. Sperk E, Welzel G, Keller A, Kraus-Tiefenbacher U, Gerhardt A, Sutterlin M, Wenz F. Late radiation toxicity after intraoperative radiotherapy (IORT) for breast cancer: results from the randomized phase III trial TARGIT-A. *Breast Cancer Res and Treat* 2012;135:253-60.

60. Barrou J, Tallet A, Cohen M, Bannier M, Buttarelli M, Gonzague L, Jauffret C, Lambaudie E, Rua S, Tyran M, Varela L, Houvenaeghel G. Contribution of intraoperative radiotherapy (IORT) for therapeutic de-escalation in early breast cancer: Report of a single institution's experience. *The Breast J* 2018;24(5):715-23.
61. Rakhra S, Bethke K, Strauss J, Hayes JP, Hansen N, Khan SA, Helenowski I, Donnelly ED. Risk factors leading to complications in early-stage breast cancer following breast-conserving surgery and intraoperative radiotherapy. *Annals of Surgical Oncology* 2017;24:1258-61.
62. Abbott AM, Dossett LA, Loftus L, Sun W, Fulp W, Sokol GH, Laronga C. Intraoperative radiotherapy for early breast cancer and age: clinical characteristics and outcomes. *American Journal of Surgery*. 2015;210:624-8.
63. Grobmyer SR, Lightsey JL, Bryant CM, Shaw C, Yeung A, Bhandare N, Hitchingham B, Copeland EM3rd. Low-kilovoltage, single-dose intraoperative radiation therapy for breast cancer: results and impact on a multidisciplinary breast cancer program. *Journal of the American College of Surgeons* 2013;216:617-23; discussion 23-4.
64. Key S, Migliorini P, Dupre PF, Guilbert S, Lucia AS, Abgral R, Conan-Charlet V, Uguen A, Pradier O, Schick U. Cosmetic outcome and chronic breast toxicity after Intraoperative Radiation Therapy (IORT) as a single modality or as a boost using the Intrabeam((R)) device: a prospective study. *Annals of Surgical Oncology* 2017;24:2547-55.
65. Elliott RL, DeLand M, Head JF, Elliott MC. Accelerated partial breast irradiation: initial experience with the Intrabeam System. *Surgical Oncology* 2011;20:73-9.
66. Merdad AA, Bahadur YA, Fawzy EE, Hassouna AH, Eltaher MM, Alghaithy ZK, Al-Thoubaity FK, Constantinescu CT. Phase II study on the use of intraoperative radiotherapy in early breast cancer. *Saudi Medical Journal* 2013;34:1133-8.
67. Rivera R, Banks A, Casillas-Lopez A, Rashtian A, Lewinsky B, Sheth P, Linda Hovannessian-Larsen L, David Brousseau D, Geeta Iyengar G, Dennis R Holmes DR. Targeted intraoperative radiotherapy for the management of ductal carcinoma in situ of the breast. *The Breast Journal* 2016;22:63-74.
68. Vaidya JS, Max Bulsara M, Christobel Saunders C, Flyger H, Tobias JS, Corica T, Samuele Massarut S, Wenz F, Pigorsch S, Alvarado M, Douek M, Eiermann W, Brew-Graves C, Williams N, Potyka I, Roberts N, Bernstein M, Brown D, Sperk E, Laws S, Sütterlin M, Lundgren S, Holmes D, Vinante L, Bozza F, Pazos M, Le Blanc-Onfroy M, Gruber G, Polkowski W, Dedes KJ, Niewald M, Blohmer J, McCready D, Hoefler R, Kelemen P, Petralia G, Falzon M, Baum M, Joseph D. Effect of Delayed Targeted Intraoperative Radiotherapy vs. Whole-Breast Radiotherapy on Local Recurrence and Survival: Long-term Results From the TARGIT-A Randomized Clinical Trial in Early Breast Cancer. *JAMA Oncol* 2020;6(7):e200249.
69. Liu G, Dong Z, Huang B, Liu Y, Tang Y, Li Q, Zhu Y. Efficacy and safety of accelerated partial breast irradiation: a meta-analysis of published randomized studies. *Oncotarget* 2017;8:59581-91.
70. Neumaier C, Sperk E, Grit W, Yasser AM, Uta KT, Anke K, *et al.* TARGIT-E(Ilderly)-prospective phase II study of intraoperative radiotherapy (IORT) in elderly patients with small breast cancer. *BMC Cancer* 2012;12:171.
71. Wenz F TARGIT-E(Ilderly): Prospective phase II trial of intraoperative radiotherapy (IORT) in elderly patients with small breast cancer-3 year local control and overall survival. *Journal of Clinical Oncology* 2019;37(15) suppl. 563.
72. Vaidya JS, Joseph DJ, Tobias JS, Bulsara M, Wenz F, Saunders C, Alvarado M, Flyger HL, Massarut S, Eiermann W, Keshtgar M, Dewar J, Kraus-Tiefenbacher U, Sütterlin M, Esserman L, Holtveg HM, Roncadin M, Pigorsch S, Metaxas M, Falzon M, Matthews A, Corica T, Williams NR, Baum M. Targeted intraoperative radiotherapy vs. whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): an international, prospective, randomised, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet* 2010;376:91-102.
73. Vaidya JS, Baum M, Tobias JS, Wenz F, Massarut S, Keshtgar M, Hilaris B, Saunders C, Williams NR, Brew-Graves C, Corica T, Roncadin M, Kraus-Tiefenbacher U, Sütterlin M, Bulsara M, Joseph

- D. Long-term results of targeted intraoperative radiotherapy (TARGIT) boost during breast-conserving surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81(4):1091-7.
74. Blank E, Kraus-Tiefenbacher U, Welzel G, Keller A, Bohrer M, Sutterlin M and Wenz F. Single-center long-term follow-up after intraoperative radiotherapy as a boost during breast-conserving surgery using low-kilovoltage x-rays. *Annals of Surgical Oncology* 2010;17:Suppl 3:352-8.
  75. Kraus-Tiefenbacher U, Welzel G, Brade J, Hermann B, Siebenlist K, Wasser KS, Schneider FS, Sütterlin M, Wenz F. Postoperative seroma formation after intraoperative radiotherapy using low-kilovoltage X-rays given during breast-conserving surgery. *Intern J of Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77:1140-5.
  76. Wenz F, Welzel G, Blank E, Hermann B, Steil V, Sutterlin M, Kraus-Tiefenbacher U. Intraoperative radiotherapy as a boost during breast-conserving surgery using low-kilovoltage X-rays: the first 5 years of experience with a novel approach. *Intern J of Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77:1309-14.
  77. Ebner F, Schramm A, Bottke D, Friedl TW, Wiegel T, Fink V, Lato K, Inga Bekes I, Janni W, de Gregorio N. Comparison of seroma production in breast conserving surgery with or without intraoperative radiotherapy as tumour bed boost. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 2016;294:861-6.
  78. Malter W, Kirn V, Richters L, Fridrich C, Markiefka B, Bongartz R, Semrau R, Mallmann P, Kraemer S. Intraoperative boost radiotherapy during targeted oncoplastic breast surgery: overview and single center experiences. *International Journal of Breast Cancer* 2014;2014:637898.
  79. Kraus-Tiefenbacher U, Bauer L, Scheda A, Fleckenstein K, Keller A, Herskind C, Steil V, Melchert F, Wenz F. Long-term toxicity of an intraoperative radiotherapy boost using low energy X-rays during breast-conserving surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66(2):377-81.
  80. Kolberg HC, Loevey G, Akpolat-Basci L, Stephanou M, Fasching PA, Untch M, Bulsara M, Vaidya JS, Liedtke C. Targeted intraoperative radiotherapy tumour bed boost during breast-conserving surgery after neoadjuvant chemotherapy in HER2 Positive and Triple Negative Breast Cancer. *Rev Recent Clin Trials* 2017;12(2):93-100.
  81. Chang DW, Marvelde L te, Chua BH. Prospective study of local control and late radiation toxicity after intraoperative radiation therapy boost for early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;88:73-9.
  82. Wasser K, Schoeber C, Kraus-Tiefenbacher U, Bauer L, Brade J, Teubner J, *et al.* Early mammographic and sonographic findings after intraoperative radiotherapy (IORT) as a boost in patients with breast cancer. *European Radiology* 2007;17:1865-74.
  83. Senthil S, Link E, Chua BH. Cosmetic outcome and seroma formation after breast-conserving surgery with intraoperative radiation therapy boost for early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84:e139-44.
  84. Goble RN, Drukteinis JS, Lee MC, Khakpour N, Kiluk JV, Laronga C. Early experience with ultrasound features after intrabeam intraoperative radiation for early stage breast cancer. *J Surg Oncol* 2014;109(8):751-5.
  85. Lee JJB, Choi J, Ahn SG, Jeong J, Lee IJ, Park K, Kim K, Kim JW. *In vivo* dosimetry and acute toxicity in breast cancer patients undergoing intraoperative radiotherapy as boost. *Radiation Oncology Journal* 2017;35:121-8.
  86. Kraus-Tiefenbacher U, Bauer L, Kehrer T, Hermann B, Melchert F, Wenz F. Intraoperative radiotherapy (IORT) as a boost in patients with early-stage breast cancer - acute toxicity. *Onkologie* 2006;29(3):77-82.
  87. Joseph DJ, Bydder S, Jackson LR, Corica T, Hastrich DJ, Oliver DJ *et al.* Prospective trial of intraoperative radiation treatment for breast cancer. *ANZ Journal of Surgery*. 2004;74:1043-8.
  88. Wenz F, Welzel G, Keller A, Blank E, Vorodi F, Herskind C, *et al.* Early initiation of external beam radiotherapy (EBRT) may increase the risk of long-term toxicity in patients undergoing intraoperative radiotherapy (IORT) as a *boost* for breast cancer. *Breast* 2008;17:617-22.

## 2.2. Carcinoma della prostata

### 2.2.1. Introduzione e cenni storici

I risultati clinici del trattamento nelle neoplasie prostatiche sono abbastanza favorevoli per i pazienti a basso rischio (1,2), con tassi di sopravvivenza liberi da recidive dell'80-92% a 5 anni e 76-92% a 10 anni dopo prostatectomia radicale o radioterapia esclusiva. I risultati di controllo locale sono invece meno soddisfacenti nel rischio intermedio e ancora di più nell'alto/altissimo rischio. In questi gruppi di pazienti, i trattamenti combinati con terapia ormonale, radioterapia e/o chirurgia possono raggiungere solo il 37-62% e il 44% o meno in termini di controllo locale a 5 e 10 anni rispettivamente. L'insufficiente controllo loco-regionale si verifica in oltre il 40% dei pazienti con malattia localmente avanzata dopo prostatectomia radicale e nel 24-72% con recidiva biochimica dopo radioterapia e terapia ormonale. Il razionale dell'uso della IORT nel carcinoma della prostata va ricercato nel ruolo della *dose escalation*, della relazione dose-risposta e del basso valore  $\alpha/\beta$  secondo il modello lineare quadratico (3).

La peculiarità della patologia associata al numero limitato di pazienti inclusi in singole casistiche mono istituzionali rende ragione del crescente interesse verso il registro ISIORT, che permette di raccogliere i casi dei Centri aderenti al progetto. Il 16,1% dei Centri che si occupa di IORT ha trattato almeno un paziente con neoplasia prostatica con questa metodica e il 72,6% dei pazienti trattati erano inseriti in un protocollo di ricerca.

La selezione dei pazienti varia ampiamente nei vari studi e nei vari Centri. La serie giapponese, per esempio, comprendeva sia malattie iniziali che avanzate, trattate con intento curativo o palliativo (4,5). Questa eterogeneità nella selezione dei pazienti ha sempre rappresentato un limite nelle analisi successive.

Gli studi italiani sono stati invece indirizzati a casi localmente avanzati o ad alto rischio.

### 2.2.2. Indicazioni e selezione dei pazienti

#### 2.2.2.1. Trattamento esclusivo senza prostatectomia o combinato con linfadenectomia e/o EBRT pelvica

La IOERT come trattamento esclusivo (senza chirurgia) è stata utilizzata all'Università di Kyoto e al Saitama Cancer Center in Giappone come trattamento esclusivo oppure combinato con linfadenectomia e/o EBRT a livello dei linfonodi pelvici. Veniva utilizzato un approccio perineale e la dose erogata era di 25-35 Gy in una singola frazione (elettroni da 8-14 MeV). La dose di IOERT era ridotta a 20-25 Gy quando combinata con EBRT (5-7).

Un approccio differente è stato adottato da tre Centri italiani (Istituto Europeo di Oncologia, Milano; Ospedale Maggiore della Carità, Novara; Istituto Nazionale Tumori Regina Elena, Roma) che hanno selezionato pazienti ad alto rischio per PSA iniziale, *Gleason Score* e stadiazione clinica.

#### 2.2.2.2. Trattamento esclusivo pre- o post-prostatectomia radicale e linfadenectomia pelvica nei pazienti ad alto rischio per PSA iniziale, *Gleason Score* e stadiazione clinica

Nei Centri Italiani, la IOERT è stata combinata con prostatectomia radicale retropubica e linfadenectomia pelvica. Saracino *et al.* (8) hanno descritto 34 casi trattati dopo prostatectomia radicale a IOERT con dose di 16-22 Gy ed elettroni da 7-9 MeV. In nessun caso è stata associata EBRT; in tutti i casi è stata eseguita dosimetria rettale e a livello dell'uretra (8, 9). Altri autori

(10, 11) hanno riportato le casistiche mono istituzionali di 11 e 38 pazienti, trattati con IOERT prima della rimozione della prostata, con dosi totali di 10-12 Gy e usando elettroni da 9-12 MeV.

### 2.2.2.3. Trattamento delle recidive, con o senza EBRT

Nel *database* ISORT, al 2013 risultavano censiti 128 casi di tumori della prostata trattati in vari Centri europei con la tecnica IORT. Questa rappresenta la prima casistica non mono-istituzionale sul carcinoma della prostata. Nel 5,5% dei casi il trattamento intraoperatorio era stato eseguito su recidive loco-regionali.

La dose somministrata era di 8-15 Gy se usato come *boost* e di 18-21 Gy qualora il trattamento fosse esclusivo e non completato da EBRT. Il trattamento è stato erogato con IOERT, ad eccezione di 6 casi (4.7%) di tumori recidivati che sono stati i trattati con kV-IORT e applicatori sferici di 5,6-8 cm alla dose singola di 5-8 Gy (12).

### 2.2.3. Tecnica di trattamento

Nel paragrafo viene descritta esclusivamente la procedura IOERT, poichè l'impiego della kV-IORT è meno frequente; inoltre, ci si riferisce alla sola modalità di trattamento che prevede l'irradiazione prima della prostatectomia.

Come primo tempo chirurgico, viene fatta una incisione sottombelico-pubica che permette una adeguata esposizione delle strutture e si procede alla preparazione dello spazio prevescicale. Viene incisa la fascia endopelvica bilateralmente e si dissezionano i legamenti puboprostatici. Si procede dunque alla legatura e alla sezione del plesso venoso di Santorini per esporre l'apice prostatico e l'uretra. La superficie anteriore della ghiandola risulta quindi esposta e mobilizzabile; infine, viene applicato un punto di *repere* sul collo vescicale che permette una modica trazione e una migliore esposizione della ghiandola (Figura 6).

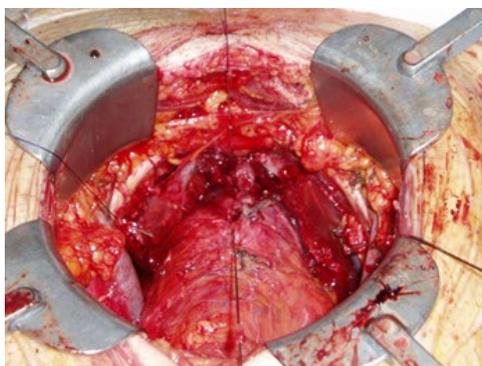


Figura 6. Esposizione chirurgica della ghiandola con *repere* sul collo vescicale (foto di M.Krengli)

Il passo successivo è la valutazione del diametro antero-posteriore della ghiandola e della distanza tra la superficie prostatica e la parete anteriore del retto, entrambe misurate tramite una ecografia intraoperatoria.

Sulla base dei dati clinici ed ecografici si scelgono l'applicatore e il fascio di energia adeguati ad includere la prostata e i tessuti molli circostanti, con un margine compatibile per malattia subclinica di 0,5-1 cm (Figura 7 e 8). I fasci di elettroni utilizzati hanno una energia solitamente compresa fra 9 MeV e di 12 MeV. La dose viene prescritta all'isodose del 90%.



Figura 7. Posizionamento dell'applicatore preliminare all'esecuzione del trattamento (foto M.Krengli)



Figura 8. *Soft-docking*: l'applicatore viene reso solidale con il lettino della sala operatoria che, successivamente, viene posizionato sotto l'acceleratore (Mobetron) (foto M.Krengli)

La dose ricevuta dal retto può essere misurata *in vivo* tramite una sonda rettale inserita nella cavità all'inizio della procedura chirurgica. Quattro film radiocromici applicati alla superficie della sonda rettale possono consentire la valutazione della dose ricevuta dalle pareti anteriore, posteriore e laterali del retto.

Terminata la procedura IOERT si rimuovono l'applicatore e la sonda rettale. Si procede dunque con la prostatectomia radicale e la linfadenectomia pelvica.

#### 2.2.4. Risultati clinici

Le casistiche giapponesi riportate in letteratura consistono principalmente in studi pilota e di fattibilità con un numero relativamente piccolo di pazienti. Il controllo locale è stato ottenuto in oltre l'80% dei casi senza prostatectomia, con tassi di sopravvivenza globale tra 43 e 72% a 5 anni. Il controllo locale e la sopravvivenza superavano il 90% nei casi con stadiazione preoperatoria più favorevole. Da queste casistiche non sono emerse tossicità acute e/o tardive gastro-enteriche > G3. Sono invece stati riportati casi di ematuria, cistite cronica e stenosi uretrale. Gli autori hanno negli anni preferito passare da un approccio perineale a uno retropubico per ridurre al minimo un eventuale danno rettale durante il tempo chirurgico, per eseguire contestualmente la linfadenectomia e per ridurre il disagio al paziente che, dopo l'approccio perineale, non poteva mantenere la posizione seduta per alcuni giorni (6, 7).

Le casistiche italiane riportano un tasso relativamente basso di tossicità; la maggior parte delle complicanze risultano legate alla procedura chirurgica piuttosto che alla radioterapia stessa e sono prevalentemente costituite da linfoceli, ematomi e alterazioni anastomotiche (10, 11).

Risultati favorevoli in termini di controllo locale e sopravvivenza libera da recidiva biochimica, sono stati osservati nello studio di Saracino dopo un follow-up mediano di 41 mesi (8). In questa serie, i fattori prognostici sfavorevoli per recidiva erano: lo stadio  $\geq T3$ , PSA alla diagnosi  $> 10$  ng/ml, margini chirurgici positivi. Lo stadio pT2 è stato riscontrato nel 53% dei casi nella serie di Saracino (8), nel 36% nella serie di Orecchia (10) e nel 37% in quella di Krengli (11). In tutti questi casi, non è stata eseguita la radioterapia postoperatoria. Nella Tabella 5 sono descritte le caratteristiche di trattamento dei principali studi. In termini di effetti collaterali post-chirurgici precoci e tardivi, dai dati di letteratura emerge un buon profilo di tossicità (Tabella 6).

**Tabella 5. Principali parametri nel trattamento del carcinoma della prostata con tecnica IOERT nei più importanti studi internazionali**

1° autore, anno (rif.)	Pazienti (n.)	Accesso	Chirurgia	IOERT Energia (MeV)	Dose (Gy)	
					IOERT	EBRT
Takahashi, 1985 (5)	14	perineale	no prostatectomia	10-14	28-35 (dose singola); 20-25 (combinata)	50 pelvi
Abe, 1991 (4)	21	perineale	no prostatectomia	8-14	28-35 (dose singola); 20-25 (combinata)	50 pelvi
Kojima, 1988 (7)	30	perineale/ retropubico	linfadenectomia/ no prostatectomia	NR	NR	NR
Higashi, 1998 (6)	35	NR	no prostatectomia	NR	25-30	30
Rocco, 2009 (9) Orecchia 2007(10)	11	retropubico	pre-prostatectomia	8-10	12	45
Saracino, 2008 (8)	34	retropubico	post-prostatectomia	7-9	16-22	NO
Krengli, 2010 (11)	38	retropubico	pre-prostatectomia	9-12	10-12	46-50

anno: anno di pubblicazione; **IOERT**: dose in Gy ed Energia (MeV) da radioterapia intraoperatoria con elettroni; **EBRT**: radioterapia a fasci esterni; **NR**: non riportato.

**Tabella 6. Principali dati di tossicità nel trattamento del carcinoma della prostata con tecnica IOERT nei più importanti studi internazionali**

1° autore, anno (rif.)	LC (%)	Sopravvivenza (%)	Tossicità acuta	Tossicità tardiva	Fattori prognostici
Takahashi, 1985 (5)	86	NR	Nessuna > G2	Nessuna	NR
Abe, 1991 (4)	81	72 (OS a 5 aa)	100% ematuria 10% pollachiuria	1 pz cistite cronica 1 pz stenosi uretrale	NR
Kojima, 1988 (7)	NR	43	NR	NR	NR
Higashi, 1998 (6)	NR	92 (stadio pT2) 87 (stadio pT3) (OS act a 5 aa)	Nessuna > G2	Nessuna	NR
Orecchia, 2007 (10)	NR	NR	1 pz linfocele 3 pz anastomotiche non tenute	NR	NR
Saracino, 2008 (8)	91	77 (PFS a 3 aa)	Nessuna tossicità	Nessuna	stadio $\geq pT3$ ; PSA $>10$ ; margini*
Krengli, 2010 (11) e Krengli, 2014 (12)	98	100 (OS a 18 mesi)	5 pz linfoceli 2 pz ematomi	6,8% stenosi collo vescicale	NR

anno: anno di pubblicazione; **OS** Sopravvivenza a livello globale in %; **LC**: controllo locale della malattia in %; **PFS**: Progression Free Survival in %; **act**: previsione della probabilità; **G2**: valore di tossicità nella scala RTOG; **PSA**: antigene prostatico specifico; **margini\***: margini di resezione positivi; **NR**: non riportato.

## 2.2.5. Conclusioni

Sebbene il follow-up sia relativamente breve, il risultato in termini di sopravvivenza libera da malattie biochimiche è stato promettente, risultando superiore al 70% sia nella serie giapponese che italiana, considerando anche i casi localmente avanzati o con adenopatie pelviche.

Sono necessari studi clinici con un lungo follow-up per valutare l'efficacia di questa modalità di trattamento. I migliori candidati per IORT eventualmente combinati con EBRT, potrebbero essere i pazienti in stadio T3N0 con elevato rischio di margini positivi.

## Bibliografia del paragrafo 2.2

1. D'Amico AV 10-Year Outcomes in Localized Prostate Cancer. *New Engl J Med* 2017;376(2):181.
2. NCCN. National Comprehensive Cancer Network. Schaeffer E, Srinivas S, Antonarakis ES, Armstrong AJ, Bekelman JE, Cheng H *et al.* NCCN Guidelines Insights: Prostate cancer, Version 1.2021. *J of the Nat Compr Canc Netw* 2021;19:134-43.
3. Miralbell R, Roberts SA, Zubizarreta E, Hendry JH. Dose-fractionation sensitivity of prostate cancer deduced from radiotherapy outcomes of 5.969 patients in seven international institutional datasets:  $\alpha/\beta = 1.4$  (0.9-2.2) Gy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:17-24.
4. Abe M, Takahashi M, Shibamoto Y, Ono K. Intraoperative radiation therapy for prostatic cancer. *Front Radiat Ther Oncol* 1991;25:317-321.
5. Takahashi M, Okada K, Shibamoto Y. Intraoperative radiotherapy in the definitive treatment of localized carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985;11:147-51.
6. Higashi Y, Hyochi N, Tari K. Intraoperative radiotherapy combined with external beam radiation for prostate cancer without metastasis. *Nippon Rinsho* 1998; 56:2177-80.
7. Kojima S, Satake I, Tujii T, Tari K, Sakura M. Intraoperative radiotherapy (IORT) in prostatic cancer. *Hinyokika Kiyo* 1988;34:1397-402.
8. Saracino B, Gallucci M, De Carli P, *et al.* G. Phase I-II study of intraoperative radiation therapy (IORT) after radical prostatectomy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71(1):1049-56.
9. Rocco B, Jerezek-Fossa BA, Matei DV, Verweij F, Santoro L, Vavassori A, Ospina JC, Cedeira F, Ciocca M, Orecchia R, de Cobelli O. Intraoperative radiotherapy during radical prostatectomy for intermediate-risk to locally advanced prostate cancer: treatment technique and evaluation of perioperative and functional outcome vs. standard radical prostatectomy, in a matched-pair analysis. *BJU Int* 2009;104(11):1624-30.
10. Orecchia R, Jerezek-Fossa BA, Ciocca M, Vavassori A, Cambria R, Cattani F. Intraoperative radiotherapy for locally advanced prostate cancer: treatment technique and ultrasound-based analysis of dose distribution. *Anticancer Res* 2007;27:3471-6.
11. Krengli M, Terrone C, Ballarè A, Loi G, Tarabuzzi R, Marchioro G, Beldi D, Mones E, Bolchini C, Volpe A, Frea B. Intra-operative radiotherapy (IORT) during radical prostatectomy for locally advanced prostate cancer: technical and dosimetrical aspects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:1073-7.
12. Krengli M, Sedlmayer F, Calvo FA, Sperk E, Pisani C, Claudio V Sole, Fastner G, Gonzalez C, Wenz F. ISORT pooled analysis 2013 update: clinical and technical characteristics of intraoperative radiotherapy. *Transl. Cancer Res* 2014;3(1):48-58.

## 2.3. Carcinoma del pancreas

### 2.3.1. Introduzione e cenni storici

Il carcinoma del pancreas è ancora attualmente una neoplasia particolarmente sfavorevole, con un tasso di mortalità che è prossimo a quello di incidenza e rappresenta la quarta causa di morte per cancro (1-4). La chirurgia radicale rimane la sola modalità di terapia potenzialmente curativa. Tuttavia, solo il 10-20% dei pazienti si presenta alla diagnosi con malattia localizzata, potenzialmente resecabile. La maggior parte infatti presenta alla prima osservazione malattia localmente avanzata non resecabile (40%) o in fase avanzata con metastasi a distanza (40-50%) (5).

Anche dopo chirurgia radicale, tuttavia, la prognosi rimane assai sfavorevole, con una sopravvivenza a 5 anni che varia dal 10% al 20% (6, 7). I perfezionamenti delle tecniche chirurgiche e una più accurata selezione dei pazienti candidati all'intervento con le moderne procedure di stadiazione hanno migliorato parzialmente questi risultati, ma la maggior parte dei pazienti operati presenta ancora una recidiva loco-regionale e/o a distanza di malattia. La resezione radicale con margini negativi (R0), infatti, che rappresenta il fattore prognostico più importante, nel carcinoma del pancreas è difficile da raggiungere per la frequente infiltrazione microscopica vascolare, linfatica e neurologica che accompagna questa neoplasia anche negli stadi iniziali di malattia (8, 9).

Diversi trial clinici hanno dimostrato un favorevole impatto della chemioradioterapia o della sola chemioterapia precauzionale postoperatoria sul controllo locale di malattia e sulla sopravvivenza dei pazienti, rispetto alla sola chirurgia radicale (10-14). Il confronto dei risultati di questi studi è ancora oggetto di dibattito e nella pratica clinica rimangono tuttora aperte entrambe le opzioni terapeutiche postoperatorie. Mentre nei paesi nordamericani prevale l'integrazione chemioradioterapica, nei paesi europei prevale l'indicazione della sola chemioterapia postoperatoria (15-17). Nell'ambito di questi programmi di integrazione terapeutica multidisciplinare, la IORT, come *dose escalation* selettivamente limitata al volume tumorale, riscuote un grande interesse, sia nel carcinoma del pancreas operabile che in quello localmente avanzato *borderline* resecabile o non resecabile.

Sono tuttora in corso diversi studi clinici con nuovi farmaci e nuove modalità di irradiazione (radioterapia ad intensità modulata, stereotassi, IORT) e con nuove modalità di integrazione con la chemioterapia e con la chirurgia in fase adiuvante o neoadiuvante (18).

In questo paragrafo saranno presentate le procedure relative al trattamento IORT con elettroni, la più documentata in letteratura.

### 2.3.2. Indicazioni e selezione dei pazienti

Il trattamento delle neoplasie gastrointestinali con radioterapia a fasci esterni (EBRT) è limitato dalla normale tolleranza dei tessuti di vari organi addominali e pelvici, inclusi stomaco, intestino, fegato e reni. La IOERT ha il vantaggio dell'erogazione di una dose di radiazioni biologicamente potente con una rapida caduta della dose e la capacità di risparmiare gli organi vicini a rischio di normali complicanze.

Nel carcinoma pancreatico le possibili applicazioni della IOERT sono rappresentate dal trattamento integrato multidisciplinare della neoplasia resecabile e di casi selezionati di malattia localmente avanzata non resecabile (19, 20). Dopo studi iniziali sull'impiego della IOERT in alcune neoplasie gastrointestinali riportati in Giappone nei primi anni '80 (21, 22), la ricerca clinica sulla IOERT nel carcinoma del pancreas è stata promossa e sviluppata in alcuni Centri

nordamericani come *dose escalation* in combinazione con EBRT, con o senza chemioterapia, nella malattia localmente avanzata non resecabile (23, 24). Queste esperienze hanno dimostrato un beneficio clinico della IOERT con una dose di 20 Gy, riportando una remissione del dolore in oltre il 75% dei pazienti trattati e un mantenimento della remissione a medio e lungo termine in una parte significativa dei casi. Questi studi hanno confermato, inoltre, la fattibilità del trattamento con un accettabile rischio di complicazioni (25). Sulla base di queste esperienze l'interesse alla IOERT nel carcinoma del pancreas è stato promosso in diverse istituzioni nordamericane ed europee, estendendo il suo impiego anche alla neoplasia resecabile.

Studi retrospettivi e uno studio prospettico randomizzato di una serie limitata di pazienti sostengono l'indicazione della IOERT nella neoplasia resecabile per il possibile miglioramento del controllo locale di malattia (26-30) e, in alcuni studi, della sopravvivenza (26-28). Mancano tuttora studi di fase III che confermino queste indicazioni, che rimangono quindi nell'ambito di trattamenti personalizzati (livello di evidenza III).

Le nuove tecniche di *imaging* consentono attualmente di definire un sottogruppo di pazienti con malattia *borderline* resecabile che presenta un coinvolgimento parziale dell'asse vascolare (vena e arteria mesenterica e/o asse celiaco) dove la resezione della neoplasia, anche se tecnicamente possibile, risulterebbe marginale (R1) e quindi con un alto rischio di recidiva. Il carcinoma del pancreas *borderline* resecabile rappresenta un'area di intensa attività di ricerca clinica con nuovi programmi di integrazione chemioradioterapica e/o chemioterapia preoperatoria che includono nuovi farmaci e nuove modalità di irradiazione finalizzati al raggiungimento di una chirurgia radicale R0 e al miglioramento della sopravvivenza dei pazienti (18, 31). In questi programmi innovativi, la IOERT rappresenta un grande interesse come programma di *dose escalation* e studi di fase I-II sono attualmente in corso (32, 33).

La sua indicazione nella malattia *borderline* resecabile rimane attualmente di interesse investigazionale.

Nella malattia localmente avanzata non resecabile il trattamento è ancora più controverso. Anche in questo gruppo più sfavorevole di pazienti la chemioradioterapia dopo chemioterapia di induzione ha dimostrato un favorevole impatto sul controllo locale rispetto alla sola chemioterapia. Tuttavia, negli studi riportati in letteratura questo risultato, non è accompagnato da un chiaro vantaggio sulla sopravvivenza (18, 31). Anche in questi casi la forza della raccomandazione nella pratica clinica per la chemioradioterapia è attualmente debole per cui è fortemente raccomandato l'arruolamento di pazienti in studi di ricerca clinica con nuovi farmaci e nuove modalità di irradiazione in programmi di integrazione innovativi (15-17).

Nel carcinoma localmente avanzato, diversi studi retrospettivi hanno documentato il beneficio clinico della IOERT sul dolore, ma anche in questo caso mancano livelli di evidenza maggiori e la sua indicazione rimane limitata, come opzione possibile in pazienti selezionati.

### **2.3.3. Tecnica di trattamento**

#### **2.3.3.1. Carcinoma del pancreas resecabile**

L'indicazione alla IOERT, discussa in ambito multidisciplinare, deve essere definita in base alla radicalità chirurgica prevista all'interno dell'integrazione terapeutica programmata.

I dettagli della procedura IOERT devono essere discussi collegialmente fra il radioterapista oncologo e il chirurgo prima dell'intervento chirurgico, con la previsione dell'area di trattamento dopo la resezione chirurgica programmata (area a rischio), sulla base dell'*imaging* di stadiazione/ristadiazione; dovrà essere prevista anche la modalità di accesso dell'applicatore IOERT ed eventuali variazioni operative. Il piano IOERT previsionale sarà quindi discusso con lo specialista in fisica medica (sede e previsione del PTV) e con il TSRM (sede anatomica,

posizione del paziente, manovre previste per l'avvicinamento del LINAC al paziente e per la predisposizione del set-up di trattamento).

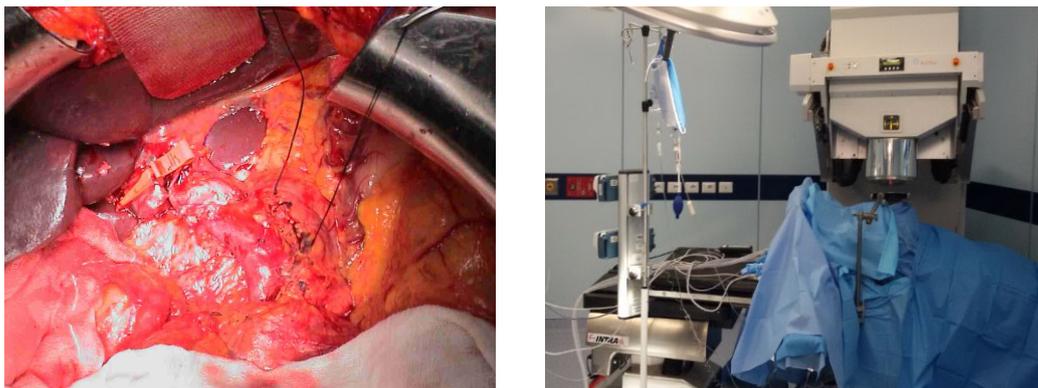
Nel carcinoma del pancreas resecabile, la IOERT va considerata come *boost* anticipato in un programma di *dose escalation* integrato con EBRT e chemioterapia. “L’area a rischio” (CTV) sarà definita all’intervento chirurgico dal radioterapista oncologo in collaborazione con il chirurgo, sulla base dei rilievi operatori, dopo la mobilizzazione e resezione della neoplasia (duodenocefalopancreasectomia o pancreasectomia totale in relazione alla sede della neoplasia) (Figura 9).



**Figura 9. Preparazione di un paziente per l'erogazione del trattamento del carcinoma del pancreas (Foto dell'Istituto del Pancreas Verona)**

Nel carcinoma del pancreas *borderline* resecabile la IOERT va considerata come *dose escalation* dopo il trattamento chemioradioterapico preoperatorio e il CTV è definito all’intervento chirurgico con le stesse modalità, una volta verificata la resecabilità ed eseguita la resezione della neoplasia. (3).

Dopo la resezione marginale di lesioni resecabili o *borderline* resecabili, il letto tumorale da trattare include i tessuti molli retroperitoneali, le strutture vascolari (vena porta, arteria e vena mesenterica superiore, aorta) il legamento prevertebrale (Figura 10). Il dotto biliare sezionato, il residuo pancreatico, il colon e lo stomaco sono esclusi dal campo IOERT e devono essere sotto controllo visivo e retratti meccanicamente. Il polo superiore del rene destro può anche essere controllato e spostato con la palpazione. In condizioni di appropriata emostasi, i fluidi intraoperatori non rappresentano un fattore limitante per la selezione dell’energia del fascio di elettroni, fintanto che il livello che copre il bersaglio è stabile. Il PTV dovrebbe includere l’intera circonferenza delle strutture vascolari citate e la superficie retroperitoneale residua dopo la resezione con un margine di sicurezza, che può essere adeguatamente trattato con elettroni a bassa energia nell’intervallo 9-12 MeV. Dopo la resezione, il radioterapista oncologo e il chirurgo si consultano in merito all’area retroperitoneale a rischio di residuo e questo volume è all’interno di un campo definito da un applicatore IOERT con un margine di sicurezza di almeno 1-2 cm laterali, per coprire adeguatamente il PTV, comprese le incertezze anatomiche, dosimetriche e geometriche; in profondità, un margine di 0,1-0,5 cm dovrebbe essere sufficiente a bilanciare le incertezze di penetrazione del fascio. Il letto tumorale dopo una pancreatectomia è generalmente ben compreso all’interno di applicatori tra 7 e 10 cm.



**Figura 10. Identificazione del letto tumorale (tessuti molli retroperitoneali, strutture vascolari e legamento prevertebrale) dopo duodenocefalopancreasectomia (a sinistra) e fase di irradiazione dopo posizionamento dell'applicatore, il suo ancoraggio al letto operatorio e soft-docking (a destra) (foto di A. De Paoli)**

L'intero processo può essere riassunto come segue:

1. definire/valutare il letto tumorale, in termini di:
  - stato del margine chirurgico (ispezione del campo chirurgico e dell'aspetto posteriore del campione chirurgico; opzionale è l'esame istopatologico al congelatore);
  - caratteristiche del tessuto perivascolare nelle lesioni *borderline* resecabili.
2. escludere il tessuto e le strutture sani non coinvolto (mobilizzare all'esterno fuori) dal volume di irradiazione IOERT: dotto biliare sezionato per successiva anastomosi bilio-pancreatica; residuo pancreatico (sezionato se esiste); stomaco; colon; intestino tenue; fegato; polo superiore del rene destro.
3. includere il tessuto sano a rischio nel PTV: strutture vascolari circonfenziali (vena cava inferiore; vena porta; arteria e vena mesenterica superiore, aorta; arteria gastrica sinistra legata); tessuti molli e vasi linfatici e retroperitoneali; legamento prevertebrale. (3).

### **2.3.3.2. Carcinoma del pancreas localmente avanzato, non resecabile**

Anche per il carcinoma del pancreas non resecabile la IOERT va considerata come *boost* anticipato in un programma di *dose escalation* integrato con EBRT, più o meno chemioterapia (3). L'area a rischio (CTV) in questo caso è definita dalla neoplasia con le strutture contigue interessate (vasi, nervi) ed è esposta dal chirurgo all'intervento chirurgico, con la mobilizzazione e dislocazione delle strutture contigue non interessate (fegato e vie biliari, stomaco, intestino, reni). Il radioterapista oncologo, in collaborazione con il chirurgo, definisce il PTV sulla base dei rilievi operatori e dell'*imaging* preoperatorio. Il PTV deve includere il CTV con un margine radiale di 0,5-1 cm (applicatori circolari, diametro 7-8 cm, con diversi angoli di taglio, secondo necessità); la profondità del PTV viene valutata all'intervento, integrando l'*imaging* preoperatorio, e deve includere la neoplasia i grossi vasi, aorta e vena cava (generalmente 3-4 cm).

La pianificazione viene completata in collaborazione con lo specialista in fisica medica con la scelta dell'energia del fascio di elettroni più appropriata, dimensioni e angolo di taglio dell'applicatore, necessità di *bolus*, valutazione di eventuale *gap* d'aria (fattore correttivo) e valutazione della dose alle strutture critiche se a rischio e incluse nel PTV, in particolare per il carcinoma gastrico le radici nervose (limite dose 12,5 Gy). Il trattamento IOERT deve essere eseguito prima della fase chirurgica ricostruttiva (anastomosi bilio-digestiva). La dose

raccomandata è 15-18 Gy. Se necessario, possono essere utilizzati degli schermi con dischi di protezione per proteggere le radici nervose non-bersaglio e non dislocabili. La dose va prescritta al 90% dell'isodose di riferimento, sull'asse centrale, in un range di variabilità del  $\pm 5\%$ .

## 2.3.4. Risultati clinici

### 2.3.4.1. Carcinoma del pancreas resecabile

La prima esperienza sull'impiego della IOERT dopo duodenocefalopancreectomia era stata riportata dal National Cancer Institute, Bethesda, USA e riguardava una serie di 24 pazienti inclusi in uno studio randomizzato che confrontava la IORT (20 Gy) associata a radioterapia postoperatoria vs. sola radioterapia postoperatoria. Pur con le limitazioni della piccola casistica valutata, lo studio documentava un miglioramento del controllo locale e della sopravvivenza dei pazienti trattati con IOERT (26).

Successivamente sono stati riportati altri studi di serie retrospective mono-istituzionali, nordamericane ed europee (27-29, 30, 34, 35) (Tabella 7).

**Tabella 7. Principali parametri nel trattamento del carcinoma della pancreas con tecnica IOERT nei più importanti studi internazionali**

1° autore, anno (rif.)	Pazienti (n.)	Approccio terapeutico	Dose IOERT (Gy)	EBRT (%)	MO (%)	CP (%)	RL (%)	OS (mesi)
Sindelar, 1999 (26)	12	Ch + EBRT	--	100	NR	NR	100	12
	12	Ch + IOERT + EBRT	20	100	NR	NR	33	18
Zerbi, 1994 (27)	47	Ch	--	--	2,1	23,4	56,4	12
	43	Ch+ IOERT	12,5-20	36	2,3	23,2	26	19
Alfieri, 2001(28)	20	Ch	--	--	8	43	71,2	10,8
	26	Ch + IOERT $\pm$ EBRT	10	67	9	57	41,6	14,3
Reni, 2001 (29)	76	Ch	--	--	4	45	11 ms <sup>§</sup>	12
	127	Ch + IOERT $\pm$ EBRT	10-25	28	5	39	14 ms <sup>§</sup>	15,5
Ogawa, 2010 (34)	210	Ch + IOERT $\pm$ EBRT	15-20	63	NR	NR	16,3	19,1
Valentini*, 2009 (35)	270	Ch + IOERT $\pm$ EBRT	7,5-25	63	NR	NR	15 ms <sup>§</sup>	19
Showalter**, 2009 (30)	46	Ch $\pm$ EBRT	--	66	NR	40	39	19,2
	37	Ch $\pm$ IOERT $\pm$ EBRT	10-20	74	NR	46	21	21

**anno:** anno di pubblicazione; **IOERT:** dose in Gy da radioterapia intraoperatoria (valore mediano o range); **Ch:** Chirurgia; **EBRT:** radioterapia a fasci esterni in %; **MO:** tasso di mortalità operatoria in %; **CP:** tasso di complicazioni perioperatorie in %; **RL:** recidiva locale; **OS:** sopravvivenza globale mediana in mesi; <sup>§</sup>valutazione attuariale in mesi (ms) alla comparsa di recidiva locale; \*Pooled analysis; \*\* Propensity score analysis; **NR:** non riportato.

In queste esperienze, la IOERT era impiegata come *boost* anticipato (10-25 Gy) e associata alla radioterapia postoperatoria (con o senza chemioterapia) nella maggior parte dei casi (28%-74%). Questi studi, anche se basati su confronti storici, hanno confermato il miglioramento del controllo locale di malattia e, in alcune serie, della sopravvivenza dei pazienti rispetto alla sola chirurgia (26, 28, 29). L'incidenza di recidiva locale era del 16%-41%, rispetto al 39%-71% dei pazienti sottoposti a solo intervento chirurgico e la mediana di sopravvivenza era di 18-21 mesi rispetto a 11-19 mesi dei pazienti operati senza IOERT.

Una recente *propensity score analysis* di una casistica retrospectiva mono istituzionale, tuttavia, non ha confermato i dati di miglioramento del controllo locale e della sopravvivenza quando il confronto tra IOERT vs. sola chirurgia era aggiustato per alcuni fattori potenzialmente

confondenti la valutazione (età, sesso, stadio, margini di resezione, complicazioni) (30). Il numero limitato dei pazienti studiati, la più alta incidenza di malattia a stadio avanzato e la più frequente marginalità post-chirurgica nel gruppo trattato con IOERT, possono aver tuttavia influenzato l'analisi comparativa, le cui conclusioni richiederanno ulteriori studi di valutazione. La più recente *pooled analysis* sui dati clinici di 5 Centri europei con una casistica complessiva di 270 pazienti ha confermato il miglioramento del controllo locale con la IOERT nel carcinoma del pancreas resecabile e la superiorità della sua combinazione con la radioterapia preoperatoria piuttosto che con quella postoperatoria, elemento che rappresenta l'aspetto più innovativo dell'integrazione (35).

Per quanto riguarda la fattibilità e la sicurezza del trattamento, nella maggior parte delle esperienze riportate la IOERT è risultata fattibile, con una incidenza di complicazioni postoperatorie e di mortalità perioperatoria paragonabile al solo intervento chirurgico (vedi Tabella 7).

#### 2.3.4.2. Carcinoma del pancreas localmente avanzato, non resecabile

Diversi studi hanno documentato la sicurezza del trattamento e il beneficio clinico sul dolore, con una remissione dei sintomi nel 75-85% dei casi. Nella maggior parte degli studi la IOERT (15-25 Gy) è stata associata a radioterapia esterna pre- o post-IORT (in genere a 45-50,4 Gy), con o senza 5-Fluoruracile (5-FU), con risultati, in termini di palliazione e qualità di vita, superiori alla sola EBRT convenzionale (con o senza 5-FU) (24,36-41). I risultati a medio e lungo termine hanno evidenziato il mantenimento della remissione dei sintomi in una parte significativa di pazienti e, in alcune serie, si è avuta persino una piccola frazione di lungo sopravvissuti a 5 e 10 anni (37,38) (Tabella 8).

Questi risultati sono stati espressione di analisi retrospettive di esperienze mono istituzionali. Lo studio prospettico multicentrico RTOG 8505 ha dimostrato la fattibilità della IOERT anche in un setting multi-istituzionale, ma senza tuttavia confermare la sua superiorità rispetto alla radioterapia convenzionale (36).

**Tabella 8. Principali parametri nel trattamento del carcinoma della pancreas localmente avanzato, non operabile con tecnica IOERT nei più importanti studi internazionali**

1° autore, anno (ref.)	Pazienti (n.)	Approccio terapeutico	Dose IOERT (Gy)	PL (%)	OS (mesi)
Roldan, 1988 (24)	122	EBRT	--	52	12,6
	37	EBRT+IOERT	20	18	13,4
Tepper*, 1984 (25)	51	EBRT+IEORT	20	NR	9
Willet, 2005 (37)	150	EBRT+IOERT	15-20	NR	13
Cai, 2013 (38)	194	EBRT+IOERT	15-25	59	12
Mohiuddin, 1995 (39)	49	EBRT+IOERT	10-20	29	16
Schuricht, 1998 (40)	29	EBRT	--	NR	18
	76	EBRT+IOERT	15-20	30	20
Shibamoto, 1996 (41)	44	EBRT	--	NR	NR
	71	EBRT+IOERT	10-20		

**anno:** anno di pubblicazione; **IOERT:** dose in Gy da radioterapia intraoperatoria con elettroni (mediana o intervallo); **PL:** tasso di progressione locale della malattia in %; **OS:** tasso di sopravvivenza globale mediano in mesi; \*Studio prospettico multicentrico, **NR:** non riportato.

### 2.3.5. Conclusioni

Nel carcinoma del pancreas resecabile, la IOERT come *boost* anticipato in un programma di *dose escalation* all'interno di una integrazione terapeutica con radioterapia esterna (postoperatoria), con o senza chemioterapia, ha dimostrato un possibile miglioramento del controllo locale di malattia e, in alcune serie selezionate, anche della sopravvivenza. Nella maggior parte degli studi, la IOERT non ha comportato un significativo aumento di incidenza di complicazioni e mortalità postoperatorie (42), confermando la sua fattibilità e sicurezza. Anche se recenti *pooled analysis* confermano queste indicazioni, manca attualmente una validazione scientifica definitiva. Sono, attualmente in corso due importanti trial clinici di fase II che potranno rafforzare le evidenze disponibili:

Il PACER trial, promosso dal Massachusetts General Hospital (USA), su carcinoma del pancreas *borderline* resecabile e localmente avanzato, avviato ad ottobre 2018 (PACER NIH ClinicalTrials.gov).

Il PancFORT trial, promosso dall'Università di Verona, sul carcinoma del pancreas *borderline* resecabile, avviato a settembre 2019 (PancFORT NIH ClinicalTrials.gov).

La IOERT nel carcinoma del pancreas resecabile rappresenta quindi una opzione disponibile nell'ambito di una strategia terapeutica integrata con un livello di evidenza III.

Nel carcinoma del pancreas non resecabile, la IOERT ha dimostrato un effetto palliativo con remissione dei sintomi nella maggior parte dei pazienti, con un mantenimento della remissione anche a medio e lungo termine, ma senza un chiaro impatto sul controllo locale. La IOERT in questi casi rappresenta quindi una possibile opzione di trattamento (livello di evidenza III) in pazienti selezionati.

Nel carcinoma *borderline resectable* la IOERT integrata con la chemioradioterapia preoperatoria in un programma di *dose escalation* costituisce un approccio innovativo di grande interesse. Tuttavia, attualmente il suo ruolo in questo setting rimane ancora di interesse investigazionale.

### Bibliografia del paragrafo 2.3.

1. Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. Cancer burden in the year 2000. The global picture. *Eur J Cancer Oxf Engl* 2001;37 Suppl 8: S4-66.
2. Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari RC, Ghafoor A, *et al.* Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin* 2005;55(1):10-30.
3. Calvo FA, Asencio JM, Roeder F, Krempien R, Poortmans P, Hensley FW, Krenkli M ESTRO IORT Task Force/ACROP recommendations for intraoperative radiation therapy in borderline-resected pancreatic cancer. *Clin Transl Radiat Oncol* 2020;23:91-9.
4. Calvo FA, Krenkli M, Asencio JM, Serrano J, Poortmans P, Roeder F, Krempien R, Hensley FW. ESTRO IORT Task Force/ACROP recommendations for intraoperative radiation therapy in unresected pancreatic cancer. *Radiother Oncol* 2020;148:57-64.
5. Wagner M, Redaelli C, Lietz M, Seiler CA, Friess H, Büchler MW. Curative resection is the single most important factor determining outcome in patients with pancreatic adenocarcinoma. *Br J Surg* 2004;91(5):586-94.
6. Sperti C, Pasquali C, Piccoli A, Pedrazzoli S. Recurrence after resection for ductal adenocarcinoma of the pancreas. *World J Surg* 1997;21(2):195-200.
7. Beger HG, Rau B, Gansauge F, Poch B, Link K-H. Treatment of pancreatic cancer: challenge of the facts. *World J Surg* 2003;27(10):1075-84.

8. Demeure MJ, Doffek KM, Komorowski RA, Wilson SD. Adenocarcinoma of the pancreas: detection of occult metastases in regional lymph nodes by a polymerase chain reaction-based assay. *Cancer* 1998;83(7):1328-34.
9. Kayahara M, Nagakawa T, Futagami F, Kitagawa H, Ohta T, Miyazaki I. Lymphatic flow and neural plexus invasion associated with carcinoma of the body and tail of the pancreas. *Cancer* 1996;78(12):2485-91.
10. Kalser MH, Ellenberg SS. Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch Surg Chic* 1985;120(8):899-903.
11. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, Bassi C, Dunn JA, Hickey H, *et al.* A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *New Engl J Med* 2004;350(12):1200-10.
12. Klinkenbijnl JH, Jeekel J, Sahmoud T, van Pel R, Couvreur ML, Veenhof CH, *et al.* Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region: phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. *Ann Surg* 1999;230(6):776-82; discussion 782-4.
13. Oettle H, Post S, Neuhaus P, Gellert K, Langrehr J, Ridwelski K, *et al.* Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs. observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007;297(3):267-77.
14. Regine WF, Winter KA, Abrams RA, Safran H, Hoffman JP, Konski A, *et al.* Fluorouracil vs. gemcitabine chemotherapy before and after fluorouracil-based chemoradiation following resection of pancreatic adenocarcinoma: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299(9):1019-26.
15. NCCN. National Comprehensive Cancer Network. Tempero MA, Malafa MP, Al-Hawary M, Behrman SW, Al B. Benson AIB, Cardin DB *et al.* NCCN Guidelines Insights: Pancreatic adenocarcinoma. Version 2.2021, *J of the Nat Compr Canc Netw* 2021;19:439-57.
16. AIOM. Associazione Italiana di Oncologia Medica. Linee guida Carcinoma del Pancreas Esocrino. Milano. Ed. AIOM 2020; Disponibile all'indirizzo: [https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2020/10/2020\\_LG\\_AIOM\\_Pancreas.pdf](https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2020/10/2020_LG_AIOM_Pancreas.pdf); ultima consultazione 24/05/21.
17. Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, Hollebecque A, Burtin P, Goéré D, *et al.* Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2015;26 Suppl 5:56-68.
18. Silvestris N, Longo V, Cellini F, Reni M, Bittoni A, Cataldo I, *et al.* Neoadjuvant multimodal treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016;98:309-24.
19. Palta M, Willett C, Czito B. The role of intraoperative radiation therapy in patients with pancreatic cancer. *Semin Radiat Oncol* 2014;24(2):126-31.
20. Krempien R, Roeder F. Intraoperative radiation therapy (IORT) in pancreatic cancer. *Radiat Oncol Lond Engl* 2017;12(1):8.
21. Abe M, Takahashi M. Intraoperative radiotherapy: the Japanese experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981;7(7):863-8.
22. Nishimura Y, Hosotani R, Shibamoto Y, Kokubo M, Kanamori S, Sasai K, *et al.* External and intraoperative radiotherapy for resectable and unresectable pancreatic cancer: analysis of survival rates and complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39(1):39-49.
23. Shipley WU, Wood WC, Tepper JE, Warshaw AL, Orlow EL, Kaufman SD, *et al.* Intraoperative electron beam irradiation for patients with unresectable pancreatic carcinoma. *Ann Surg* 1984;200(3):289-96.
24. Roldan GE, Gunderson LL, Nagorney DM, Martin JK, Ilstrup DM, Holbrook MA, *et al.* External beam vs. intraoperative and external beam irradiation for locally advanced pancreatic cancer. *Cancer* 1988;61(6):1110-6.

25. Tepper JE, Gunderson LL, Orlow E, Cohen AM, Hedberg SE, Shipley WU, *et al.* Complications of intraoperative radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984;10(10):1831-9.
26. Sindelar WF, Kinsella TJ. Studies of intraoperative radiotherapy in carcinoma of the pancreas. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 1999;10 Suppl 4:226-30.
27. Zerbi A, Fossati V, Parolini D, Carlucci M, Balzano G, Bordogna G, *et al.* Intraoperative radiation therapy adjuvant to resection in the treatment of pancreatic cancer. *Cancer* 1994;73(12):2930-5.
28. Alfieri S, Morganti AG, Di Giorgio A, Valentini V, Bossola M, Trodella L, *et al.* Improved survival and local control after intraoperative radiation therapy and postoperative radiotherapy: a multivariate analysis of 46 patients undergoing surgery for pancreatic head cancer. *Arch Surg Chic* 2001;136(3):343-7.
29. Reni M, Panucci MG, Ferreri AJ, Balzano G, Passoni P, Cattaneo GM, *et al.* Effect on local control and survival of electron beam intraoperative irradiation for resectable pancreatic adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50(3):651-8.
30. Showalter TN, Rao AS, Rani Anne P, Rosato FE, Rosato EL, Andrel J, *et al.* Does intraoperative radiation therapy improve local tumor control in patients undergoing pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma? A propensity score analysis. *Ann Surg Oncol* 2009;16(8):2116-22.
31. Morganti AG, Massacesi M, La Torre G, Caravatta L, Piscopo A, Tambaro R, *et al.* A systematic review of resectability and survival after concurrent chemoradiation in primarily unresectable pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol* 2010;17(1):194-205.
32. Roeder F, Timke C, Saleh-Ebrahimi L, Schneider L, Hackert T, Hartwig W, *et al.* Clinical phase I/II trial to investigate neoadjuvant intensity-modulated short term radiation therapy (5 × 5 Gy) and intraoperative radiation therapy (15 Gy) in patients with primarily resectable pancreatic cancer - NEOPANC. *BMC Cancer* 2012;12:112.
33. Paiella S, Malleo G, Simoni N, Micera R, Guariglia S, Cavedon C *et al.* A phase II trial proposal of total neoadjuvant treatment with primary chemotherapy, stereotactic body radiation therapy, and intraoperative radiation therapy in borderline resectable pancreatic adenocarcinoma. *BMC Cancer* 2021;21:165-72.
34. Ogawa K, Karasawa K, Ito Y, Ogawa Y, Jingu K, Onishi H, *et al.* Intraoperative radiotherapy for resected pancreatic cancer: a multi-institutional retrospective analysis of 210 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77(3):734-42.
35. Valentini V, Calvo F, Reni M, Krempien R, Sedlmayer F, Buchler MW, *et al.* Intra-operative radiotherapy (IORT) in pancreatic cancer: joint analysis of the ISIORT-Europe experience. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol* 2009;91(1):54-9.
36. Tepper JE, Noyes D, Krall JM, Sause WT, Wolkov HB, Dobelbower RR *et al.* Intraoperative radiation therapy of pancreatic carcinoma: a report of RTOG-8505. Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21(5):1145-9.
37. Willett CG, Del Castillo CF, Shih HA, Goldberg S, Biggs P, Clark JW, *et al.* Long-term results of intraoperative electron beam irradiation (IOERT) for patients with unresectable pancreatic cancer. *Ann Surg* 2005;241(2):295-9.
38. Cai S, Hong TS, Goldberg SI, Fernandez-del Castillo C, Thayer SP, Ferrone CR, *et al.* Updated long-term outcomes and prognostic factors for patients with unresectable locally advanced pancreatic cancer treated with intraoperative radiotherapy at the Massachusetts General Hospital, 1978 to 2010. *Cancer* 2013;119(23):4196-204.
39. Mohiuddin M, Regine WF, Stevens J, Rosato F, Barbot D, Biermann W, *et al.* Combined intraoperative radiation and perioperative chemotherapy for unresectable cancers of the pancreas. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 1995;13(11):2764-8.
40. Schuricht AL, Spitz F, Barbot D, Rosato F. Intraoperative radiotherapy in the combined-modality management of pancreatic cancer. *Am Surg* 1998;64(11):1043-9.

41. Shibamoto Y, Manabe T, Ohshio G, Sasai K, Nishimura Y, Imamura M, *et al.* High-dose intraoperative radiotherapy for unresectable pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;34(1):57-63.
42. Shimizu Y, Yasui K, Fuwa N, Arai Y, Yamao K. Late complication in patients undergoing pancreatic resection with intraoperative radiation therapy: gastrointestinal bleeding with occlusion of the portal system. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20(8):1235-40.

## 2.4. Carcinoma gastrico localmente avanzato

### 2.4.1. Introduzione e cenni storici

Nel corso degli ultimi 30 anni il Carcinoma Gastrico localmente avanzato (*Locally Advanced Gastric Cancer*, LAGC) è rimasto la seconda causa di morte per tumore nel mondo, anche se nei Paesi Occidentali l'incidenza e la mortalità sono diminuite. In Europa, è la sesta neoplasia più frequente tra la popolazione maschile e femminile ed è la quinta per mortalità con 8,4 decessi/100000 (1). In Italia, per incidenza è al nono posto tra gli uomini e al decimo tra le donne, ed è al quinto posto per mortalità (nel 2015 si sono osservati 9.394 decessi) (2).

La chirurgia radicale (gastrectomia totale o subtotale con linfadenectomia D2) rimane l'unica modalità terapeutica potenzialmente curativa, ma solo il 35-40% dei pazienti con carcinoma gastrico sono candidabili all'intervento chirurgico. La maggior parte dei pazienti, infatti, presenta già alla diagnosi una malattia avanzata non resecabile o metastatica (3,4).

Anche dopo chirurgia radicale, tuttavia, la prognosi rimane assai sfavorevole, con una sopravvivenza a 5 anni dell'ordine del 20-30% (5-8) e la recidiva loco-regionale, da sola o come componente di recidiva, rappresenta ancora la causa più frequente di fallimento, anche con gli approcci chirurgici più evoluti (5, 9-11).

I numerosi studi randomizzati di chemioterapia precauzionale dopo chirurgia radicale finora pubblicati non hanno dimostrato un suo sicuro impatto sulla sopravvivenza; tuttavia, un beneficio significativo, sia pur limitato, è stato riportato nelle più recenti metanalisi (12, 13). Negli ultimi anni si è sviluppato un maggiore interesse verso la chemioradioterapia postoperatoria, a seguito della pubblicazione dei risultati dello Studio Intergroup 0116 (14) e di esperienze successive (15-18) e più recentemente anche verso la chemioterapia perioperatoria (19, 20) e la chemioradioterapia preoperatoria (21-24). Il significativo vantaggio sulla sopravvivenza globale e libera da malattia per i pazienti sottoposti a chemioradioterapia postoperatoria o a chemioterapia perioperatoria ha stimolato un progressivo interesse verso il trattamento multidisciplinare integrato e ha caratterizzato la ricerca e la pratica clinica, definendo il ruolo della radioterapia nel trattamento del carcinoma gastrico (25-27).

### 2.4.2. Indicazioni e selezione dei pazienti

La IOERT nel trattamento combinato del cancro gastrico viene utilizzata nell'ambito di un approccio combinato che prevede l'intervento chirurgico radicale con estesa dissezione dei linfonodi, al fine di migliorare la prognosi dei pazienti con gastrectomia. La IOERT può essere utilizzata sia come dose unica sia come *boost* all'interno di un programma integrato, con o senza chemioterapia in tutti i casi di LAGC. La dose mediana del *boost* è di 12 Gy (10-17 Gy), mentre la dose mediana come trattamento unico è di 20 Gy (15-30 Gy).

Una recente metanalisi di 8 studi selezionati (7 retrospettivi e uno prospettico randomizzato) sui 12 pubblicati e valutabili per lo studio, con più di 550 pazienti, ha dimostrato un beneficio statisticamente significativo della IOERT in combinazione con EBRT con o senza chemioterapia

dopo chirurgia in termini di aumento del controllo locale (28) (HR: 0,40; Intervallo di Confidenza 95% (IC95%) 0,26-0,62;  $p < 0,011$ ), mentre per la sopravvivenza globale non si è evidenziato alcun impatto significativo (HR: 0,97; IC95% 0,75-1,26;  $p = 0,837$ ) (Figure 11 e 12).

Nel carcinoma gastrico la IOERT è indicata, all'interno di un programma di *dose escalation* integrato con EBRT e chemioterapia, nella malattia localmente avanzata (stadio T3-4 o N+, M0) operabile, al fine di ridurre il rischio di ricaduta locale. Una condizione in cui la IOERT può essere di particolare beneficio è data dalla presenza di localizzazione linfonodale massiva nella regione del tripode celiaco che è una sede critica dal punto di vista chirurgico per il rischio di marginalità (5).

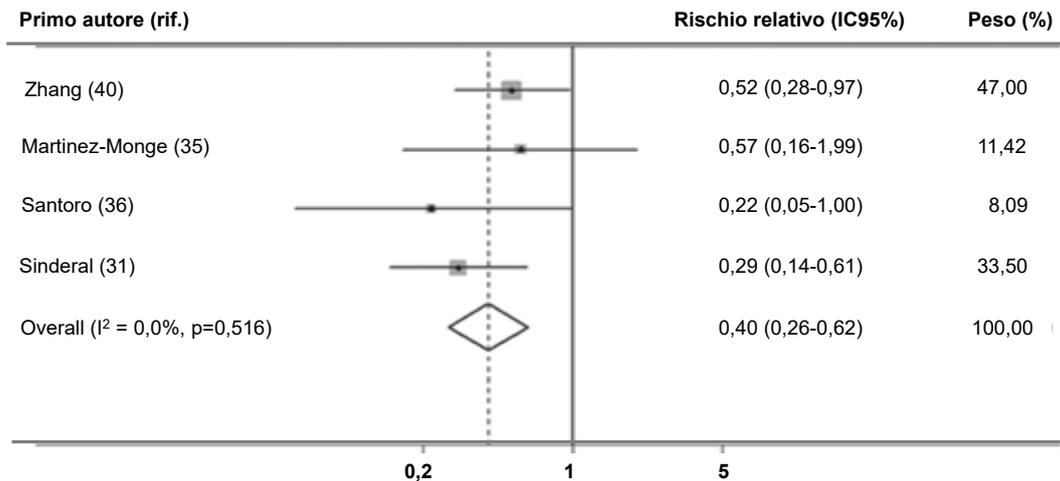


Figura 11. Meta-analisi a effetti fissi dell'impatto della IOERT adiuvante sul tasso di controllo locoregionale della malattia. IC: intervallo di confidenza (28)

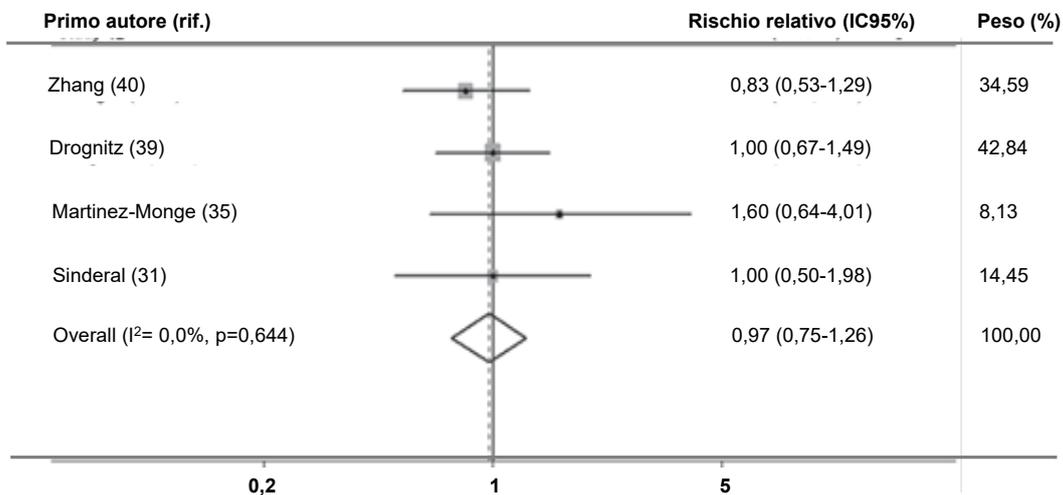


Figura 12. Meta-analisi a effetti fissi dell'impatto della IOERT adiuvante sul tasso di sopravvivenza globale per la totalità dei pazienti inclusi in quattro studi. IC: intervallo di confidenza (28)

### 2.4.3. Tecnica di trattamento

I dettagli della procedura IOERT devono essere discussi collegialmente fra il radioterapista oncologo e il chirurgo prima dell'intervento chirurgico, con la previsione dell'area di trattamento dopo la resezione chirurgica programmata (area a rischio), sulla base dell'*imaging* di stadiazione/ristadiazione; dovrà essere prevista anche la modalità di accesso dell'applicatore IOERT ed eventuali variazioni operative.

I pazienti devono essere sottoposti a gastrectomia con dissezione linfonodale D2. L'area a rischio (CTV) è definita dal radioterapista oncologo in collaborazione con il chirurgo, sulla base dei rilievi operatori, sede ed estensione del tumore primitivo, dei linfonodi coinvolti e sulla base dell'*imaging* precedentemente discusso. Il CTV dovrebbe includere, dopo la resezione, le stazioni linfonodali regionali lungo il tripode celiaco, l'arteria splenica, l'arteria epatica comune e l'arteria gastrica sinistra. In funzione della sede del tumore e del tipo di radicalità possono essere inclusi parte del corpo del pancreas e, nelle localizzazioni prossimali/giunzione gastro-esofagea, i pilastri diaframmatici dello iato esofageo (29).

Può essere incluso il letto tumorale in caso di malattia transmurale massiva (30).

Dopo l'esposizione dell'area a rischio e la dislocazione delle strutture limitrofe non interessate (moncone esofageo, moncone duodenale, fegato e colecisti, colon e intestino tenue), si definisce il PTV che deve includere il CTV con un margine radiale di 0,5-1 cm; la profondità del PTV viene valutata all'intervento, integrando l'*imaging* preoperatorio, e deve includere i grossi vasi (generalmente 2-3 cm).

La pianificazione viene completata in collaborazione con lo specialista in fisica medica con la scelta dell'energia del fascio di elettroni più appropriata, dimensioni e angolo di taglio dell'applicatore, necessità di *bolus*, valutazione di eventuale *gap* d'aria (fattore correttivo) e valutazione della dose alle strutture critiche incluse nel PTV, in particolare duodeno, digiuno, tessuti bilio-pancreatici e le radici nervose (limite dose 12,5 Gy). Se necessario, possono essere utilizzati degli schermi con dischi di Pb per tessuti sani non dislocabili.

La dose IOERT generalmente utilizzata è di 10 Gy in caso di resezione R0 (margine negativo approssimato), 12,5 Gy in caso di resezione R1 e di 15 Gy in caso di resezione R2. In alcuni studi clinici degli anni '90 e 2000 sono state utilizzate dosi anche superiori a 20 Gy.

La dose IOERT va prescritta al 90% dell'isodose di riferimento, lungo l'asse centrale, in un range di variabilità pari a  $\pm 5\%$ .

### 2.4.4. Risultati clinici

Il carcinoma gastrico è stata una delle prime neoplasie in cui è stata sperimentata l'applicazione clinica della IOERT (31). I limiti di dose della EBRT impiegabile con sicurezza in sede addominale avevano stimolato l'interesse per la applicazione della IOERT, inizialmente come trattamento esclusivo dopo gastrectomia e successivamente come *dose escalation*, in associazione alla EBRT con o senza chemioterapia. Il confronto fra il trattamento IOERT (20-35 Gy) e la sola EBRT postoperatoria (50 Gy/25-28 frazioni) era stato riportato in una limitata serie di pazienti di uno studio randomizzato nei primi anni '90. Sebbene lo studio risultasse negativo in termini di sopravvivenza globale e libera da malattia, veniva riportato un vantaggio significativo sul controllo locoregionale (100% vs. 70%), senza un aumento delle complicazioni postoperatorie (32).

Questi risultati sono stati confermati, in termini di fattibilità e vantaggio sul controllo locale, ma senza un chiaro impatto sulla sopravvivenza, in altri due trial, uno dei quali includeva anche la radioterapia preoperatoria (33, 34) (Tabella 9).

**Tabella 9. Principali parametri nel trattamento del carcinoma gastrico localmente avanzato con tecnica IOERT nei più importanti studi internazionali randomizzati**

1° autore, anno (rif.)	Pazienti (n.)	Approccio terapeutico	Dose (Gy)		OS a 5aa (%)	LC a 5aa (%)
			IOERT	EBRT		
Sindelar, 1993 (31)	16	Ch+IOERT	20	--	NS	56
	25	Ch+EBRT	--	50		8
Kramling, 1997 (32)	51	Ch+IOERT	20-35	--	29 (3aa)	NR
	64	Ch	--	--	31 (3aa)	
Skoropad, 2000 (33)	59	Pre-op RT+Ch+IOERT	20	20	50	NR
	53	Ch	--	--	52	

**anno:** anno di pubblicazione; **Ch:** Chirurgia; **OS a 5aa:** tasso di sopravvivenza globale a 5 anni se non altrimenti specificato (in %); **IOERT:** radioterapia intraoperatoria con elettroni; **EBRT:** radioterapia a fasci esterni; **LC a 5aa:** controllo locale a 5 anni (in %); **NR:** non riportato; **NS:** differenza non significativa.

Nella maggior parte delle esperienze disponibili, la IOERT è stata associata alla EBRT postoperatoria (con o senza chemioterapia) come *boost* anticipato. In questi studi, la IOERT ha dimostrato un miglioramento del controllo locale di malattia e, in alcune serie, della sopravvivenza rispetto alla sola chirurgia e EBRT postoperatoria con o senza chemioterapia. La dose mediana IOERT era di 12 Gy (10-20 Gy) e la dose di EBRT postoperatoria di 45-50,4 Gy con o senza chemioterapia (5-FU-based) (30,35-40). Nella Tabella 10 sono riportati gli studi che hanno confrontato retrospettivamente i risultati dei trattamenti con IOERT e senza IOERT (con o senza EBRT postoperatoria con o senza chemioterapia). Nelle serie IOERT il controllo locale e la sopravvivenza a 5 anni sono stati rispettivamente del 50-89% e del 41-58%. Nelle serie senza IOERT il controllo locale e la sopravvivenza sono risultati rispettivamente del 35-80% e del 38-59%.

**Tabella 10. Principali parametri nel trattamento del carcinoma gastrico localmente avanzato con tecnica IOERT nei più importanti studi internazionali non randomizzati**

1° autore, anno (rif.)	Pazienti (n.)	Approccio terapeutico	Dose (Gy)		OS a 5aa (%)	LC a 5aa (%)
			IOERT	EBRT		
Ogata, 1995 (34)	58	Ch+IOERT	28-30	--	*55	NR
	120	Ch	--	--	*35	
Martinez-M., 1997 (35)	62	Ch+IOERT+EBRT±CT	15	40-46	38	80 a 91 ms
Santoro, 1998 (36)	59	Ch+IOERT	27-30	--	38	8,7
	341	Ch	--	--	39,8	13,9 (p0,05)
Lowy, <sup>§</sup> 2001 (21)	24	Ch+IOERT+EBRT/CT	10	45	NR	NR
Glehen, <sup>§§</sup> 2003 (37)	87	Ch+IOERT+EBRT±CT	12-23	46	44,8	78
Qin, 2006 (38)	106	Ch+IOERT	10-30	--	5% Miglioramento con IOERT p<0,001	NR
	441	Ch	--	--		
Drognitz, 2008 (39)	84	Ch+IOERT	15-25	--	58	NR
	61	Ch	--	--	59	
Zhang, 2012 (40)	46	Ch+IOERT+EBRT±CT	12-15	39-45	NR	50
	51	Ch+EBRT±CT	--	39-45		35

**anno:** anno di pubblicazione; **Ch:** Chirurgia; **OS a 5aa:** tasso di sopravvivenza globale a 5 anni se non altrimenti specificato in %; **LC:** controllo locale in %; **IOERT:** dose in Gy da radioterapia intraoperatoria con elettroni; **ms:** mesi; **EBRT:** dose in Gy da radioterapia a fasci esterni; <sup>§</sup>: Studio di chemio-radioterapia preoperatoria di fase II (risposta patologica completa 11%); **CT:** Chemioterapia a base di 5-Fluoruracile; \* solo Stadio III; <sup>§§</sup>Stadio N1-N2.

Anche l'incidenza di complicazioni postoperatorie riportate è stata paragonabile nella maggior parte delle serie di confronto con IORT e non-IORT. Un aumento significativo di complicazioni è stato descritto solo in alcuni studi con l'impiego della IORT come singola modalità di trattamento a dosi di 20-25 Gy (32,40). L'incidenza di mortalità perioperatoria è risultata sovrapponibile in tutte le serie riportate.

## 2.4.5. Conclusioni

Nel LAGC gli studi hanno dimostrato un miglioramento del controllo locale di malattia con l'utilizzo della IORT all'interno di un programma di *dose escalation*, in combinazione con EBRT (postoperatoria) con o senza chemioterapia. In base agli studi retrospettivi e alla recente metanalisi, la IORT nello stadio localmente avanzato, T3-4, N+M0, operabile, ha un livello di evidenza IIa. Nella maggior parte di questi studi, la IORT non ha comportato un significativo aumento di incidenza di complicazioni postoperatorie confermando la sua fattibilità e sicurezza, soprattutto quando la *dose escalation* consiste in dosi moderate (10-15 Gy). Non ci sono evidenze a favore di un aumento di sopravvivenza.

## Bibliografia del paragrafo 2.4

1. Parkin DM: Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74-108.
2. De Vita F, AIRTUM Working group. Neoplasie per singole sedi: stomaco. In: AIRTUM, AIOM (Ed.). *I numeri del cancro in Italia*. Roma: Pensiero Scientifico Editore; 2020;p.148
3. Hundahl SA, Phillips JL, Menck HR. The National Cancer Data Base Report on poor survival of US gastric carcinoma patients treated with gastrectomy: Fifth edition American Joint Committee on cancer staging, proximal disease, and the different disease hypothesis. *Cancer* 2000;88(4):921-32.
4. Wanebo HJ, Kennedy BJ, Chmiel J, Steele G Jr, Winchester D, Osteen R. Cancer of the stomach: a patient care study by the American College of Surgeons. *Ann Surg* 1993; 218:583-92.
5. Lise M, Nitti D, Marchet A, Sahmoud T, Duez N, Fornasiero A, Dos santos JG, Labianca R, Lasser P, Gignoux M. Prognostic factors in resectable gastric cancer: results of EORTC study no. 40813 on FAM adjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 1995;2:495-501.
6. Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, van de Velde CJ, K Welvaart K, Songun I, *et al*. Extended lymph-node dissection for gastric cancer. *New Engl J Med* 1999;340:908-14.
7. Cuschieri A, Weeden S, Fielding J, Bancewicz J, Craven J, Joypaul V, Sydes M, Fayers P Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial. Surgical co-operative group. *Br J Cancer* 1999;79:1522-30.
8. Sano T, Sasako M, Yamamoto S, Nashimoto A, Kurita A, Hiratsuka M, Tsujinaka T, Gastric cancer surgery: morbidity and mortality results from a prospective randomized controlled trial comparing D2 and extended para-aortic lym-phadenectomy – Japan Clinical Oncology Group Study 9501. *J Clin Oncol* 2004;22:2767-73.
9. Yoo CH, Noh SH, Shin DW, Min JS. Recurrence following curative resection for gastric carcinoma. *Br J Surg* 2000;87:236-42.
10. D'Angelica M, Gonen M, Brennan MF, Turnbull AD, Bains M, Karpeh MS Patterns of initial recurrence in completely resected gastric adenocarcinoma. *Ann Surg* 2004;240:808-16.
11. Cunningham SC, Kamangar F, Kim MP, Hammoud S, Haque R, Maitra A, Montgomery E, Heitmiller RE, Choti MA, Lillemoe KD, Cameron JL, Yeo CJ, Schulick RD. Survival after gastric adenocarcinoma resection: eighteen-year experience at a single institution. *J Gastrointest Surg* 2005;9:718-25.

12. Paoletti X, Oba K, Burzykowski T, *et al.* Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. *JAMA* 2010;303(17):1729-37.
13. Ohri N, Garg NK, Aparo S, *et al.* Who benefits from adjuvant radiation therapy for gastric cancer? A meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;86(2):330-335.
14. Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG, Hundahl SA, Estes NC, Ajani JA, *et al.* Updated analysis of SWOG-directed intergroup study 0116: a phase III trial of adjuvant radiochemotherapy vs. observation after curative gastric cancer resection. *J Clin Oncol* 2012;30(19):2327-33.
15. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti JK, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *New Engl J Med* 2001;345:725-30.
16. Macdonald JS. Role of postoperative chemoradiation in resected gastric cancer. *J Surg Oncol* 2005;90(3):166-70.
17. Sung Kim S, Lim DH, Lee J, Kang WK, MacDonald JS, Park CH, *et al.* An observational study suggesting clinical benefit for adjuvant postoperative chemoradiation in a population of over 500 cases after gastric resection with D2 nodal dissection for adenocarcinoma of the stomach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:1279-85.
18. Lee J, Lim do H, Kim S, Park SH, Park JO, Park YS Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin vs. capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: The ARTIST Trial. *J Clin Oncol* 2012;30:268-73.
19. Cunningham D, Allum W, Weeden S, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJH, Perioperative chemotherapy in operable gastric and lower esophageal cancer: a randomized controlled trial (MAGIC trial). *New Engl J Med* 2006;355:11-20.
20. Boige V, Pignon J, Saint-Aubert P, Lasser P, Conroy T, Bouchè O, Segol P, Bedenne L, Rougier P, Ychou M. Final results of a randomized trial comparing preoperative 5-fluorouracil (F) / cisplatin (P) to surgery alone in adenocarcinoma of stomach and lower esophagus (ASLE): FNCL ACCORD07 FFC07 trial. *Proc. Am Soc Clin Oncol* 2007;200s:(abst) 4510.
21. Lowy AM, Feig BW, Janjan N, Rich TA, Pisters PW, Ajani JA, Mansfield PF A pilot study of preoperative chemoradiotherapy for resectable gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2001;8:482-483.
22. Ajani JA, Mansfield PF, Janjan N, J Morris J, P W Pister PW, P M Lynch PM *et al.* Multi-institutional trial of preoperative chemo radiotherapy in patients with potentially resectable gastric carcinoma. *J Clin Oncol* 2004;22(14):2774-80.
23. Ajani JA, Mansfield PF, Crane CH, Wu TT, Lunagomez S, Lynch PM. Paclitaxel based chemoradiotherapy in localized gastric carcinoma: degree of pathological response and not clinical parameters dictated patient outcome. *J Clin Oncol* 2005;23(6):1237-44.
24. Rohatgi PR, Mansfield PF, Crane CH, Wu TT, Sunder PK, William A, Ross WA. Surgical pathology stage by American Joint Committee on cancer criteria predicts patient survival after preoperative chemoradiation for localized gastric carcinoma. *Cancer* 2006;107:1475-82.
25. Petrillo A, Smyth EC. Multimodality treatment for localized gastric cancer: state of the art and new insights. *Curr Opin Oncol* 2020;32(4):347-55.
26. Tepper JE, Gunderson LL. Radiation treatment parameters in the adjuvant postoperative therapy of gastric cancer. *Semin Radiat Oncol* 2002;12(2):187-95.
27. Abe M, Takahashi M, Ono K, Tobe T, Inamoto T. Japan gastric trials in intraoperative radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;15(6):1431-3.
28. Yu WW, Guo YM, Zhang Q, Fu S. Benefits from Adjuvant intraoperative radiotherapy for gastric cancer: a meta-analysis. *Molecular and Clinical Oncol* 2015;3:185-9.

29. Fu S, Lu JJ, Zhang Q, Yang Z, Peng L, Xiong F. Intraoperative radiotherapy combined with adjuvant chemoradiotherapy for locally advanced gastric adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72(5):1488-94.
30. Calvo FA, Sole CV, Obregón R, Gómez-Espí M, González-San Segundo C, González-Bayón L, Alvarez E, García-Sabrido JL. Intraoperative radiotherapy for the treatment of resectable locally advanced gastric adenocarcinoma: topography of locoregional recurrences and long-term outcomes. *Clin Transl Oncol* 2013;15:443-9.
31. Sindelar WF, Kinsella TJ, Tepper JE, DeLaney TF, Maher MM, Smith R, Rosenberg SA, Glatstein E. Randomized trial of intraoperative radiotherapy in carcinoma of the stomach. *Am J Surg* 1993;165:178-87.
32. Kramling HJ, Willich N, Cramer C, R Wilkowski R, E Dühmke E, F W Schildberg FW. Early results of IORT in the treatment of gastric cancer. *Front Radiat Ther Oncol* 1997;31:157-60.
33. Skoropad VY, Berdov BA, Mardynski YS and Titova LN. A prospective, randomized trial of pre-operative and intraoperative radiotherapy vs. surgery alone in resectable gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2000;26:773-9.
34. Ogata T, Araki K, Matsuura K, Kobayashi M, Inomata T, Yasuhiro O, Yoshida S. A 10-year experience of intraoperative radiotherapy for gastric carcinoma and a new surgical method of creating a wider irradiation field for cases of total gastrectomy patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32:341-7.
35. Martínez-Monge R, Calvo FA, Azinovic I, Aristu JJ, Hernández JL, Pardo F. Patterns of failure and long-term results in high-risk resected gastric cancer treated with postoperative radiotherapy with or without intraoperative electron boost. *J Surg Oncol* 1997;66:24-9.
36. Santoro E, Carlini M, Garofalo A, Carboni F, Santoro R, Castelli M. Gastric cancer. Clinico-biological updating and analysis of 400 operated cases. *J Exp Clin Cancer Res* 1998;17:175-85.
37. Glehen O, Peyrat P, Beaujard AC, Chapet O, Romestaing P, Sentenag I, *et al.* Pattern of failures in gastric cancer patients with lymph node involvement treated by surgery, intraoperative and external beam radiotherapy. *Radiother Oncol* 2003;67(2):171-5.
38. Qin HL, Lin CH, Zhang XL. Evaluation of intraoperative radiotherapy for gastric carcinoma with D2 and D3 surgical resection. *World J Gastroenterol* 2006;12(43) 7033-7.
39. Drognitz O, Henne K, Weissenberger C, Bruggmoser G, Göbel H, Hopt UT, Frommhold H, Ruf G. Long-term results after intraoperative radiation therapy for gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:715-21.
40. Zhang Q, Tey J, Peng LH, Yang Z, Xiong F, Jiang R, Liu T, Shen Fu S, Lu JJ. Adjuvant chemoradiotherapy with or without intraoperative radiotherapy for the treatment of resectable locally advanced gastric adenocarcinoma. *Radiother. Oncol* 2012;102:51-5.

## 2.5. Carcinoma del retto localmente avanzato

### 2.5.1. Introduzione e cenni storici

Il carcinoma del retto localmente avanzato (*Locally Advanced Rectal Cancer*, LARC) è una delle principali cause di morbilità e mortalità cancro-correlate, con circa un milione di nuovi casi diagnosticati ogni anno a livello mondiale (1, 2). Il carcinoma del retto costituisce circa il 30% dei carcinomi del colon-retto ed è caratterizzato da una storia naturale e una complessità diagnostica e terapeutica che lo distinguono dal carcinoma del colon. Negli stadi localmente avanzati, T3-4 e/o N0-2, la chemioradioterapia preoperatoria *long-course* o la radioterapia preoperatoria *short-course* seguite dalla chirurgia radicale con *Total Mesorectal Excision* (TME) rappresentano il *gold standard* del trattamento (3-7). Sebbene i miglioramenti della tecnica

chirurgica con la TME e la terapia neoadiuvante abbiano ridotto significativamente l'incidenza delle recidive locali a livelli inferiori al 10%, il rischio di metastasi a distanza rappresenta attualmente il principale problema per questi pazienti, la cui sopravvivenza a 5 anni rimane ancora del 65-70% (8-11). Tuttavia, anche se il controllo sistemico di malattia costituisce l'obiettivo più importante, sul quale è orientata la ricerca clinica attuale, il rischio di recidiva locale rimane ancora un problema in alcuni sottogruppi di pazienti (stadio T4 o T3 con margine circonfenziale positivo, localizzazione distale della neoplasia, N2), in cui nuove modalità di intensificazione della dose di irradiazione rappresentano un grande interesse nell'approccio multidisciplinare di queste neoplasie (12-14).

È in questo contesto di intensificazione di dose, all'interno di una integrazione terapeutica multimodale, che la IORT viene considerata come la modalità terapeutica di maggiore interesse nel carcinoma del retto. In questo capitolo saranno presentate le procedure relative al trattamento IORT con elettroni in quanto principalmente documentato in letteratura.

### 2.5.2. Indicazioni e selezione dei pazienti

Nelle neoplasie del retto il trattamento integrato IOERT-EBRT è stato ampiamente utilizzato sia nel tumore primitivo localmente avanzato sia nelle recidive locali.

Nel tumore primitivo del retto la selezione dei pazienti candidabili alla IOERT-*boost* è un fattore fondamentale. Possono, per esempio, beneficiare di un trattamento locale con la IOERT, preceduto o seguito da EBRT, quei pazienti con diagnosi di neoplasia del retto T4 primitiva che non otterrebbero comunque un margine di resezione R0 con la sola chirurgia. Un trial multicentrico francese di fase III (15) ha randomizzato pazienti con T3-T4 del retto, confrontando il trattamento standard con EBRT con trattamento mediante EBRT preoperatoria con una dose di 40 Gy in 20 frazioni seguita da IOERT *boost* pari a 18 Gy. Tra i due gruppi non sono state evidenziate differenze in termini di controllo locale e a distanza di malattia, né di tossicità. Diversi studi hanno mostrato che dovrebbero essere identificati e selezionati preoperatoriamente i pazienti a rischio di resezione subtotale e trattati con chemio-radioterapia neoadiuvante (16-19). Il regime più usato è stato il seguente: 45-50 Gy somministrati con EBRT a frazionamento convenzionale in concomitanza a chemioterapia con 5-FU o capecitabina. La chirurgia veniva eseguita a 4-8 settimane dal termine della radioterapia in concomitanza alla IOERT-*boost* alla dose di 10-20 Gy. Il controllo locale mediante IOERT veniva mantenuto nella maggior parte dei pazienti anche dopo una resezione con margine R2 (57% nell'analisi del Massachusetts General Hospital, Boston, USA e 73% in quella della Mayo Clinic) (20, 21), tenendo conto che i fattori più importanti correlati al rischio di recidiva locoregionale e di morte cancro-correlata sono i margini di resezione positivi.

Anche nelle recidive locali delle neoplasie del retto, l'elemento più importante associato al controllo locale di malattia e alla sopravvivenza globale è il tipo di resezione chirurgica (22,23). Nei pazienti con margini di resezione R0, la IOERT è risultata essere associata ad un controllo locale del 60-80% e ad una sopravvivenza globale a 5 anni del 40-50%. In caso di residuo di malattia (R2) il tasso di controllo locale scendeva al 30-50%.

Nell'analisi di Holman (24), con un follow-up mediano di 51 mesi, il trattamento multidisciplinare, che includeva chirurgia, IOERT preceduta o seguita da EBRT in concomitanza o meno alla chemioterapia, ha evidenziato dei risultati incoraggianti in termini di controllo locale e a distanza di malattia, soprattutto nel sottogruppo di pazienti con margini di resezione positivi.

Le linee guida NCCN 6.2020 (25) inseriscono la IOERT come *boost* (10-20 Gy) in caso di margini *close* o positivi dopo resezione chirurgica, soprattutto per i pazienti con T4 o neoplasia ricorrente.

A conclusione di quanto detto si possono sintetizzare le indicazioni per il trattamento del retto secondo quanto segue:

- adenocarcinoma del retto T3 ad alto rischio di recidiva (evidenza di linfangite pre-sacrale/contatto o infiltrazione fascia mesoretale alla RM, dopo terapia multimodale neoadiuvante);
- T4N0/N+;
- recidive pelviche di adenocarcinoma rettale sottoposto o meno a pregressa radioterapia;
- in tutti i casi precedenti quando la sola chirurgia è insufficiente ad ottenere resezioni R0 con margine di resezione circonferenziale (*Circumferential Resection Margin, CRM*) < 1 mm, resezioni R1-2, fissità a strutture adiacenti non resecabili.

Al fine di eseguire la IOERT, devono coesistere:

- possibilità tecnica di asportare la lesione;
- possibilità di mobilizzare gli organi e tessuti a rischio fuori dall'area da irradiare;
- paziente in assenza di metastasi a distanza o oligo-metastatico;
- *Performance Scale (PS)* (Karnofsky) > 60%.

Controindicazioni relative o assolute consistono in:

- malattie del collagene in fase attiva, malattie infiammatorie intestinali in fase attiva, diverticoli a rischio di perforazione nell'area di irradiazione (valide anche per la EBRT pelvica);
- impossibilità tecnica di accesso pelvico;
- impossibilità di mobilizzazione/protezione degli organi e tessuti a rischio fuori dall'area da irradiare;
- presenza di multiple metastasi a distanza;
- *Performance Scale (PS)* (Karnofsky) ≤ 60%.

### 2.5.3. Tecnica di trattamento

Il trattamento intraoperatorio non differisce significativamente tra le forme di carcinoma avanzato e recidivo, se non in caso di trattamento palliativo con malattia macroscopica ancora in sede. L'area a rischio (CTV) viene definita durante l'intervento chirurgico sulla base dei rilievi operatori e dell'*imaging* precedentemente discusso.

La resezione curativa del cancro del retto richiede una accurata radicalizzazione lungo quattro piani: il piano viscerale della fascia pelvica (che circonda il mesoretto e il retto), il piano parietale della fascia pelvica (compresi i confini muscoloscheletrici della parete laterale pelvica e i nervi autonomici pelvici), il sistema vascolare iliaco interno e gli spazi extravascolari (otturatori).

Dopo adeguata resezione, accertamento istologico estemporaneo per valutare lo stato dei margini ed emostasi, si potrà procedere alle manovre della irradiazione intraoperatoria.

Generalmente, le aree a maggior rischio sono costituite da:

- spazio pre-sacrale (sede più frequente di recidiva pelvica, anche dopo trattamento IOERT) (22, 23);
- mesoretto parietale: sede di infiltrazione del CRM o dove il CRM è < 1 mm (26);
- spazi laterali: sede frequente di diffusione microscopica di malattia;
- sedi di fissità/adesione della neoplasia a strutture adiacenti non resecabili.

Il PTV viene definito dopo l'esposizione dell'area a rischio e la dislocazione delle strutture limitrofe non interessate (anse intestinali, ureteri, vescica, utero, prostata) (Figura 13). Esso deve includere il CTV con un margine radiale di 0,5-1 cm (applicatori circolari con diversi angoli di taglio, secondo necessità e con diametro non inferiore ai 4 cm, compatibilmente con la possibilità di inserimento nello scavo pelvico, al fine di assicurare una relativa omogeneità di dose all'interno del volume bersaglio) (Figura 14); la profondità del PTV viene valutata durante l'intervento, integrando la visualizzazione diretta con l'*imaging* preoperatorio. Particolare attenzione viene posta ad evitare la raccolta di siero nello spazio pre-sacrale per ridurre l'attenuazione di dose. La pianificazione viene completata, in collaborazione con lo

specialista in fisica medica, con la scelta dell'energia più appropriata del fascio di elettroni, delle dimensioni e dell'angolo di taglio dell'applicatore, necessità di *bolus*, valutazione di eventuale *gap* d'aria (fattore correttivo) (Figura 15).



**Figura 13. Apertura della cavità pelvica con indicazione dell'uretere per opportuna dislocazione al di fuori del campo IOERT (foto di A.Ciabattoni)**



**Figura 14. Introduzione dell'applicatore nello scavo pelvico per l'esecuzione del trattamento con tecnica IOERT (foto di A.Ciabattoni)**



**Figure 15. Posizione dell'applicatore per il trattamento del carcinoma del retto con tecnica IOERT (foto di A.Ciabattoni)**

Una volta completato il trattamento, è opportuno il posizionamento di *clip* chirurgiche ai margini del campo di irradiazione, che orientano nella fase di impostazione dell'eventuale radioterapia esterna postoperatoria (se non già eseguita radioterapia neoadiuvante), identificando la zona in cui è già stato somministrato il sovradosaggio (*boost*). Quando la resezione è subtotale il CTV viene definito in base al sospetto clinico di infiltrazione o, nei casi R2, dall'osservazione diretta del residuo macroscopico. Anche in queste situazioni è raccomandato il posizionamento di *clip* chirurgiche.

I limiti di dose per i principali organi a rischio (OAR) sono di 12,5 Gy per i nervi periferici, mentre per l'uretere, se non dislocabile, è raccomandabile il posizionamento di *stent* ureterale dopo l'intervento chirurgico.

La dose IORT raccomandata è di 10 Gy in caso di resezione R0, 12,5 Gy se la resezione è R1 e di 15 Gy se R2. La dose IORT va prescritta al 90% dell'isodose di riferimento.

## 2.5.4. Risultati clinici

### 2.5.4.1. Carcinoma del retto localmente avanzato-LARC-(IOERT)

Le esperienze disponibili con il suo impiego sono nella maggior parte studi retrospettivi nei quali la IORT in combinazione con radioterapia esterna preoperatoria (con o senza chemioterapia) ha dimostrato un miglioramento del controllo locale di malattia e della sopravvivenza dei pazienti trattati rispetto alla sola radioterapia preoperatoria e chirurgia (16,17).

In questi studi, la dose di radioterapia preoperatoria era di 45-50,4 Gy /25-28 frazioni seguita dall'intervento chirurgico e IORT con una dose mediana di 12,5 Gy (range 10-20 Gy). I risultati, in termini di controllo locale e di sopravvivenza a 5 anni erano del 57-100% e del 4-75%, 1% in caso di R2, rispettivamente. Questi risultati sono ben comparabili con il tasso di controllo locale del 72%-84% riportato nelle serie non-IORT con radioterapia preoperatoria (con o senza chemioterapia) e chirurgia R0, mentre il beneficio della IORT è significativo nel controllo locale e nella sopravvivenza nei pazienti con resezione R1-R2 che presentano un maggior rischio di recidiva locale (Tabella 11) (15, 18-23, 25, 27, 28).

Questi dati, pur interessanti nei presupposti e nelle conclusioni, non possono essere considerati di indirizzo generale in quanto, sia per la qualità degli studi che per la eterogeneità dei trattamenti eseguiti, non rispondono a categorie di chiara evidenza secondo i criteri di *Evidence Based Medicine*. Gli unici due studi randomizzati che hanno confrontato l'aggiunta del trattamento IORT a quello standard con sola radioterapia esterna e chemioterapia non hanno dimostrato un beneficio significativo in termini di controllo locale o sopravvivenza. Questi studi, tuttavia, avevano delle limitazioni metodologiche sia per quanto riguarda il numero di pazienti arruolati (27), sia per i criteri di selezione previsti (89% di stadi favorevoli T3 R0 nello studio di Dubois) (15).

Dati più indicativi sono stati riportati nella *pooled analysis* del gruppo europeo, su un totale di 605 pazienti (431 stadioT3 e 174 stadioT4), provenienti da quattro Centri di riferimento per il trattamento del carcinoma del retto e con significativa esperienza in IORT (23). Il programma di trattamento in tutti questi casi consisteva nella chemio-radioterapia preoperatoria, seguita da chirurgia radicale con IORT (10-12,5 Gy) e chemioterapia adiuvante. I tassi di recidiva locale, di sopravvivenza globale e cancro-specifica a 5 anni di questi pazienti erano del 12%, 67% e 74%, rispettivamente, risultando più favorevoli rispetto a quelli riportati negli studi pubblicati su pazienti con la stessa presentazione di malattia, stessi programmi terapeutici, ma senza IORT. Questi autori riportavano, inoltre, che il 55% dei pazienti con margini di resezione positivi erano liberi da recidiva locale a 5 anni, confermando le indicazioni dei dati storici a sostegno dell'efficacia della *dose escalation* con IORT dopo chemioradioterapia preoperatoria e resezione R1 con margine circonfrenziale positivo (29-33).

Tabella 11. Principali parametri nel trattamento del carcinoma del retto localmente avanzato con tecnica IOERT nei più importanti studi internazionali

1° autore anno (rif.)	Pazienti (n.)	Tipo di studio	T4 (%)	IOERT Dose (Gy)	EBRT in % (Gy)	FU	LC a 5 aa (%)	OS a 5 aa (%)	Grado di tossicità tardiva 3+
Ratto, 2003 (19)	19 Ch+I+E 24 Ch	NRC	93	10-15	100	74	91 Ch+I+E 57 Ch p=0,035	61	NR*
Sadahiro, 2004 (30)	99 Ch+I+E 68 Ch	NRC	12	15-25	100 (20)	67 83	98 Ch+I 84 Ch p=0,002	79 Ch+I 58 Ch p=0,002	NR*
Ferenschild, 2006 (18)	30 Ch+I+E 93 Ch	NRC	25	10(HDR-IORT)	100	25	72 R0+I 71 R0 (NS) 58 R(+)+I 0 R(+) p=0,016	56 R0+I 66 R0:(NS) 38 R(+)+I 0 R+ p=0,026	NR**
Roeder, 2007 (22)	243	RC	20	10-15	86	59	94 R0+I 72 R(+)+I	NR	totale 10%: 8pz proctiti, 7pz fistula, 8pz stenosi
Mathis, 2008 (16)	146	PC	64	7,5-25	100	44	86	52	totale 22%: 3*pz neuropatia, 23*pz GI/GU
Masaki, 2008 (26)	19 Ch+I 25 Ch	RCT	0	18-20	No	34	94,7 Ch+I 95,5 Ch	p=0,344 NS	catetere vescicale: 29% 3%
Valentini, 2009 (19)	73 Ch+I+E 69 Ch	NRC	100	10-15	100	31	100 R0+I 81 R0 p=0,014	NR	NR*
Dubois, 2011 (15)	73 Ch+I+E 69 Ch	RCT	100	15-18	100	60	91,8 Ch+I 92,8 Ch p=0,6018	69,8 Ch+I 74,8 Ch p=0,25	no differenze tossicità p=0,15
Kusters, 2010 (22)	605	PC pooled analisi	29	10-12,5	100		90,5 R0+I 55 R(+)+I p<0,001	67	NR
Sole, 2014 (28)	335	PC	16	10-15	100	72,6	92	75	totale 10%: 19* pz GI, 8* pz GU, 7* pz neuropatia
Holman, 2016 (23)	417	PC pooled analisi	100	10-12,5	97	52	87 R0+I 60 R1+I 57R2+I p<0,001	65 R0+I 34 R1+I 14 R2+I p<0,001	NR

**anno:** anno di pubblicazione; **NRC:** confronto non randomizzato; **Ch:** chirurgia; **Ch+I:** Chirurgia+IOERT; **Ch+I+E:** Chirurgia+IOERT+EBRT; **HDR-IORT:** high dose rate IORT; **RCT:** randomizzato controllato; **PC:** coorte prospettica; **RC:** coorte retrospettiva; **FU:** follow-up valore mediano in mesi; **LC:** controllo locale della malattia in %; **OS:** sopravvivenza globale in %; **NR:** non riportato; \* **NS:** differenza non significativa; **R(+):** residuo dopo l'intervento; **R0** non residuo dopo chirurgia; **R1** residuo microscopico (1mm); **R2:** residuo macroscopico (>1mm); **NS:** differenza non significativa; **R0+I:** R0+IOERT; **R(+)+I:** R(+)+IOERT; **R1+I:** R1+IOERT; **R2+I:** R2+IOERT; **NR\*** Non riportato per pazienti IOERT; **NR\*\*** Non riportato per pazienti IORT-HD; **Grado di tossicità tardiva 3+** espressa secondo la scala RTOG; **GI:** Tossicità Gastro-intestinale; **GU:** Tossicità Genito-urinaria.

Una più recente revisione sistematica e metanalisi di 29 studi pubblicati ha riportato dati significativi a sostegno di indicazioni alla IORT nel carcinoma del retto (LARC) e nelle recidive di malattia basate su evidenze rilevanti (34). Questa metanalisi ha dimostrato un beneficio statisticamente significativo della IORT, nell'integrazione con radioterapia preoperatoria con o senza chemioterapia e chirurgia, su tutti gli *end-point* oncologici (controllo locale, sopravvivenza globale e libera da malattia) senza un significativo aumento delle complicanze valutate (urologiche e gastrointestinali) (Figura 16). In particolare, dei 29 studi identificati, 14 erano prospettici (2 randomizzati) e 15 retrospettivi, con un totale di 3003 pazienti. L'indicazione alla IORT includeva

1792 pazienti con LARC e 1211 con recidiva di malattia. Nel 95% dei pazienti la IORT era stata eseguita con IOERT. Pur nella difficoltà a definire chiaramente il concetto di “localmente avanzato” (eterogeneità della presentazione locale di malattia e del coinvolgimento linfonodale), oltre che della dose IORT, compresa tra 7,5 e 25 Gy (generalmente tra 10 e 15 Gy in caso di residuo microscopico R1 e 15-20 Gy se residuo macroscopico R2), venivano identificate le categorie dei pazienti affette da LARC in cui la IORT può attualmente trovare indicazione. Un beneficio significativo per la IORT è stato riportato anche sulla sopravvivenza libera da malattia effettuata sui quattro studi comparativi (18,26,30,35), (HR = 0,51; IC95% 0,31-0,85; p = 0,009) (Figura 17).

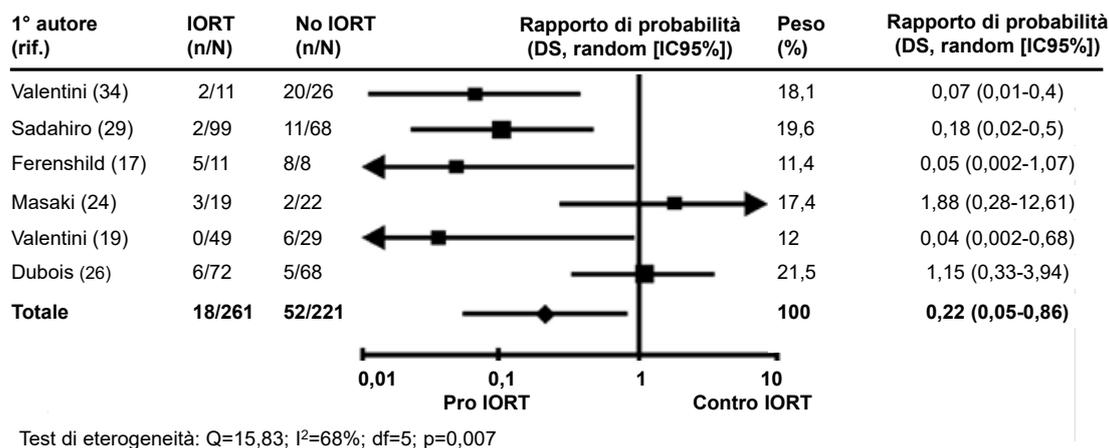


Figura 16. Revisione sistematica e metanalisi di studi riguardanti il controllo locale della malattia a 5 anni (34)

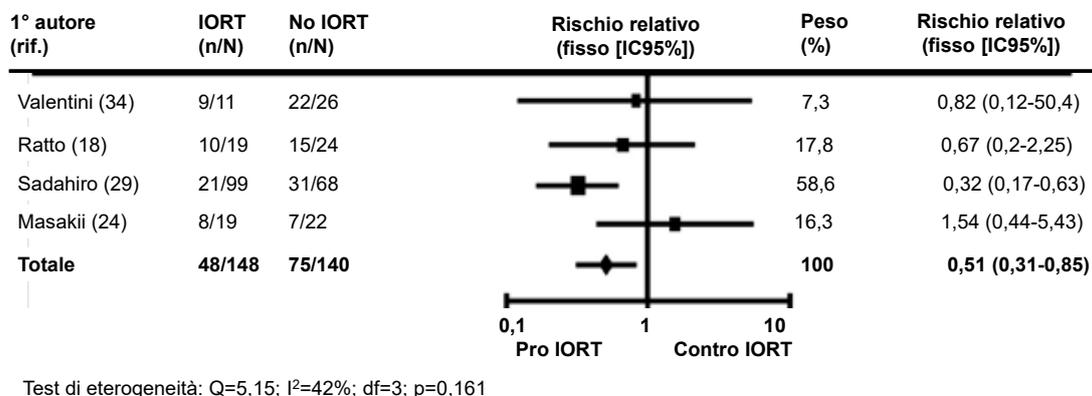
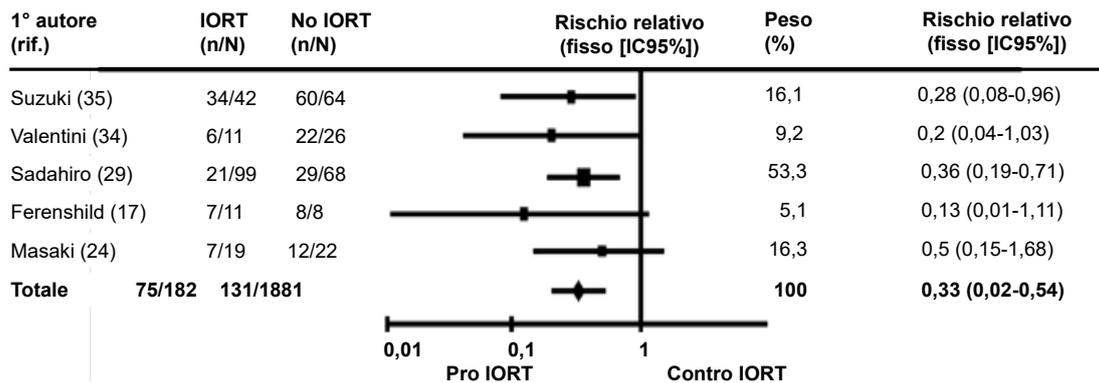


Figura 17. Revisione sistematica e metanalisi di studi riguardanti la sopravvivenza libera da malattia a 5 anni (34)

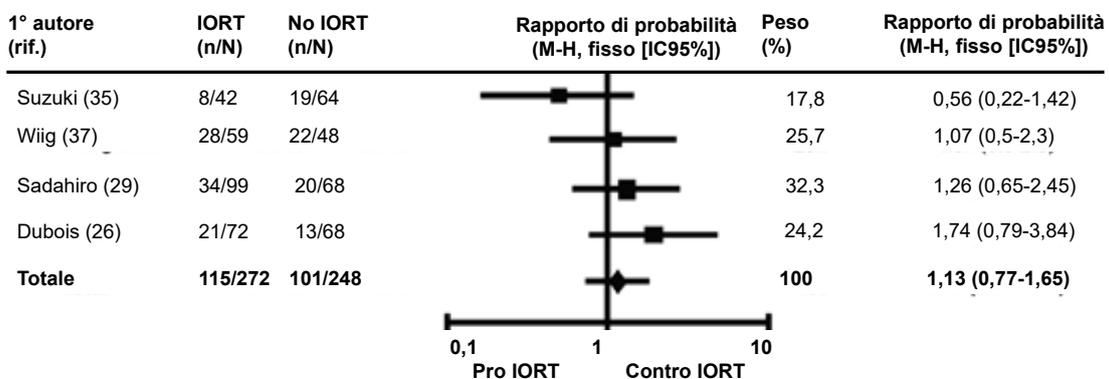
Il beneficio della IORT è stato confermato anche sulla sopravvivenza nei 5 studi comparativi esaminati (17,26,30,35,36) con un HR = 0,33 (IC95% 0,2-0,54; p = 0,001) (Figura 18).

Infine, 4 studi hanno fornito dati comparativi sull’impatto della IORT sulle complicanze postoperatorie (27,30,36,37). Le stime aggregate non hanno dimostrato aumento significativo del numero totale di complicanze, né in quelle di tipo urologico né intestinali, mentre è stato notato un maggior numero di complicanze della ferita chirurgica (OR = 1,86, IC95% 1,03-3,38, p = 0,049) (Figura 19).



Test di eterogeneità:  $Q=1,34$ ;  $I^2=0\%$ ;  $df=4$ ;  $p=0,85$

Figura 18. Revisione sistematica e metanalisi di studi riguardanti la sopravvivenza globale a 5 anni (34)



Test di eterogeneità:  $Q=3,45$ ;  $I^2=13\%$ ;  $df=3$ ;  $p=0,327$

Figura 19. Revisione sistematica e metanalisi di studi riguardanti la tossicità a 5 anni (34)

Questa metanalisi, pur con le limitazioni già riportate (è basata prevalentemente su studi di fase II retrospettivi) indica che la IORT può portare a un migliore controllo locale di malattia e della sopravvivenza nel trattamento multimodale di pazienti selezionati con LARC dopo resezione R1(R2) e nei pazienti con recidiva dopo resezione R0 (livello di evidenza IIb).

#### 2.5.4.2. Recidive da carcinoma del retto

La recidiva pelvica da carcinoma del retto localmente ricorrente (*Locally Recurrent Rectal Cancer*, LRRC) presenta un difficile problema clinico. La recidiva di malattia è spesso accompagnata da dolore, sanguinamento, ostruzione urinaria e rettale con una qualità di vita dei pazienti molto scadente e la recidiva stessa può essere causa della morte anche in assenza di metastasi a distanza. L'approccio terapeutico si è gradualmente spostato da una terapia con sola finalità palliativa verso un intento curativo quando, in casi selezionati, un trattamento multimodale con radioterapia preoperatoria con o senza chemioterapia e chirurgia radicale può essere perseguito. Di conseguenza, la prognosi di questi pazienti è cambiata; da una sopravvivenza mediana di 8 mesi riportata con sola radioterapia palliativa si è passati a una possibile sopravvivenza a 5 anni del 30-39% con un trattamento multimodale integrato (38).

La possibilità di intensificare la dose di radioterapia con la IORT all'interno di una integrazione chemio-radioterapica ha stimolato un grande interesse nel trattamento delle recidive da carcinoma del retto. Gli studi retrospettivi con l'impiego della IORT in combinazione con radioterapia preoperatoria (con o senza chemioterapia) e resezione chirurgica hanno dimostrato un miglioramento del controllo locale e della sopravvivenza, rispetto ai confronti storici con sola chirurgia e/o radioterapia, in pazienti con LRRC non pretrattati. La radicalità chirurgica R0 è risultata il fattore prognostico determinate con controllo locale e sopravvivenza a 5 anni del 68% e 63%, rispettivamente, in confronto al 19% e 11% nelle resezioni R1-2. La dose di radioterapia preoperatoria è stata di 45-50,4 Gy e la dose IORT di 10-20 Gy. L'incidenza di tossicità acuta maggiore (Grado 3+) si è avuta nel 11%-42% dei casi mentre una tossicità tardiva di Grado 3+ è stata descritta nel 4%-18% dei pazienti (35-43) (Tabella 12).

**Tabella 12. Principali parametri nel trattamento delle recidive del carcinoma del retto localmente avanzato con tecnica IOERT nei più importanti studi internazionali**

1° autore, anno (rif.)	Pazienti (n.)	Tipo studio	IOERT Dose (Gy)	Prior EBRT %	Adiuv EBRT %	FU (m)	LC a 5 anni (%)	OS a 5 aa (%)	Grado tossicità acuta/tardiva ≥ 3
Suzuki, 1995 (36)	42 Ch+I 64 Ch	NRC	10-30	25	98	44	60 Ch+I 7 a 3 aa Ch	19 Ch+I 7 Ch p=0,0006	36% totale: 5% ascesso, 9% GI/GU
Valentini, 1999 (35)	11 Ch+I 14 Ch	NRC	10-15	28	100	80	80 Ch+I 24 Ch p<0,05	41 Ch+I 16 Ch NS	1pz idronefrosi, 0*pz neuropatia
Wiig, 2002 (37)	59 Ch+I 48 Ch	NRC	15-20	0	100	NR	50 Ch+I 30 Ch NS	30 Ch+I 30 Ch NS	NR tossicità tardiva, NS complicazioni acute
Dresen, 2008 (39)	147	RC	10-17,5	53	84	NR	69 R0+I 29 R1+I 28 R2+I p<0,001(3aa)	59 R0+I 27 R1+I 24 R2+I p<0,001(3aa)	16*pz neuropatia, 4*pz stenosi uretere
Haddock, 2011 (40)	606	PC	7,5-30	45	96	44	79 R0+I 56 R1+I 49 R2+I p<0,001	46 R0+I 27 R1+I 16 R2+I p<0,001	11% totale: 42* pz ferita, 18* pz neuropatia
Roeder, 2012 (41)	97	PC	10-20	44	52	33	82 R0+I 41 R1+I 18 R2+I p<0,001 (3aa)	80 R0+I 37 R1+I 35 R2+I p<0,001 (3aa)	acuta: 16 pz ascesso/fistola tardiva: 8* pz neuropatia, 3*pz stenosi uretere
Calvo, 2013 (42)	60	PC	10-15	50	47	36	44 R0 vs. R1 p=0,05	43 R0 vs. R1 p=0,05	42% totale: 4 pz fistola, 4* pz neuropatia, 4* pz GI
Holman, 2017 (43)	565	PC pooled analisi	10-20	46	95	40	72 R0+I 36 R1+I 39 R2+I p<0,0001	48 R0+I 25 R1+I 17 R2+I p<0,0001	

**anno:** anno di pubblicazione; **NRC:** Non-randomized Control Study; **Prior:** recidiva dopo precedente trattamento RT in %; **Adiuv:** EBRT post operatoria in %; **FU:** follow-up mediano in mesi; **RCT:** Randomized Controlled Trial; **LC:** controllo locale della malattia in %; **OS:** tasso di sopravvivenza globale a 5 anni in %; **Ch:** Chirurgia; **Ch+I:** Chirurgia+IOERT; **PC:** Prospective Cohort; **RC:** Retrospective Cohort; **R (+):** residuo dopo chirurgia; **R0:** assenza di residuo dopo chirurgia; **NR:** non riportato; **NS:** differenze non significative; **R0+I:** R0+IOERT; **R(+)+I:** R(+)+IOERT; **R1+I:** R1+IOERT; **R2+I:** R2+IOERT; **GU:** Tossicità Genito-urinaria; **GI:** Tossicità Gastro-intestinale.

Questi dati sono in linea con quanto riportato in una metanalisi che includeva alcune serie di pazienti con LRRC pubblicata nel 2008 (26) (vedi Figure 17-19). Pur con le limitazioni già considerate, la metanalisi indica che, in pazienti selezionati con LRRC e sottoposti a resezione

R0, l'integrazione della IORT in un trattamento multimodale può portare ad un migliore controllo locale di malattia e della sopravvivenza (livello di evidenza IIb).

L'impiego della IORT come singola modalità di trattamento dopo resezione chirurgica è stato esplorato in alcune serie di pazienti con LRRC pretrattati con radioterapia. La maggior parte di questi pazienti avevano avuto resezioni R2 e i risultati riportati con la sola IORT sono stati deludenti nella maggior parte dei casi (36, 44, 45). Più recentemente, sono stati riportati studi clinici sulla re-irradiazione per via esterna più o meno associata a chemioterapia (23,4-40,8 Gy). I risultati sono stati incoraggianti; un beneficio clinico è stato riportato nella maggior parte dei pazienti e il 33%-75% di questi sono stati sottoposti a re-intervento chirurgico ad intento curativo (46-48). In una delle esperienze riportate è stata impiegata anche la IORT come *dose escalation* in un gruppo selezionato di pazienti con resezione R0, con una dose di 10-15 Gy. Anche in questi casi la radicalità chirurgica era un fattore determinante e il controllo locale e la sopravvivenza a 5 anni sono risultati del 69% e del 67%, rispettivamente (49).

Per quanto riguarda gli effetti collaterali del trattamento, l'incidenza di complicanze riportate con la IORT nel trattamento del LARC e nel LRRC varia tra il 5% e il 60% (vedi Tabella 12) e generalmente sono più elevati nel LRRC (48). In particolare, possibili complicanze sono riportate a livello della ferita chirurgica e a livello gastrointestinale. Fistole gastrointestinali e stenosi ureterali hanno un'incidenza che varia dal 2% al 12% e la plessopatia e la neuropatia sono tossicità tardive della IORT in sede pelvica e hanno dimostrato una relazione dose-dipendente (14, 31). Tuttavia, stime aggregate nella metanalisi riportata precedentemente non hanno dimostrato un aumento significativo del numero totale di complicanze, né di tipo urologico né intestinali, mentre è stato notato un maggior numero di problematiche legate alla cicatrizzazione.

La recente pubblicazione delle raccomandazioni ESTRO/ACROP sulla IOERT nella terapia del cancro del retto localmente avanzato (50) orienta verso l'implementazione delle strategie di intensificazione della dose pelvica e la personalizzazione delle scelte terapeutiche per la promozione del controllo locale, compreso il trattamento con la IORT.

La dosimetria *in vivo* e l'*imaging* intraoperatorio possono migliorare l'accuratezza, la riproducibilità e la sicurezza dei trattamenti combinati.

I dati di letteratura indicano dunque la fattibilità del ritrattamento in un approccio multimodale che può includere anche la IORT in casi selezionati di pazienti con LRRC. La recidiva di carcinoma del retto nei pazienti pretrattati con radioterapia è un problema emergente (attualmente sono la maggior parte dei casi) per cui vi è grande interesse verso una possibile strategia terapeutica di salvataggio che abbia finalità curativa anche in questa popolazione molto sfavorevole di pazienti. Tuttavia, le esperienze con la IORT nel ritrattamento multimodale sono ancora limitate e questo approccio deve essere considerato ancora di interesse sperimentale e riservato a Centri di comprovata esperienza.

### 2.5.5. Conclusioni

Le evidenze disponibili indicano che l'inclusione della IORT nel trattamento multimodale con radioterapia esterna, più o meno chemioterapia, può portare ad un miglioramento del controllo locale e della sopravvivenza in pazienti selezionati con LARC dopo resezione R1-R2 e nei pazienti con LRRC dopo resezione R0.

La mancanza di studi prospettici controllati con consistenti numeri di casi limita la possibilità di trarre conclusioni definitive. Tuttavia, le indicazioni della recente *pooled* analisi e della successiva metanalisi degli studi disponibili ne sostengono il suo impiego nella pratica clinica in casi selezionati di pazienti (livello di evidenza IIb).

L'indicazione alla IORT nel LARC è stata confermata anche nel *consensus meeting* sul trattamento multidisciplinare del carcinoma del retto promosso da European Registry of Cancer

Care or European Cancer Audit (EURECCA) che include l'opzione IORT nei pazienti ad alto rischio (T3-4 N2 M0, MRF+) con persistenza del margine circonfrenziale positivo dopo chemioradioterapia preoperatoria.

Infine, l'impiego della IORT nei programmi di ritrattamento multimodale con radioterapia con o senza chemioterapia nel LRRC in pazienti pretrattati con radioterapia si è dimostrato fattibile con risultati incoraggianti.

Tuttavia, ciò richiede un'ulteriore definizione delle correlazioni tra calcolo biologico della dose equivalente (BED), modelli topografici di recidiva e caratteristiche prognostiche dei pazienti. In questi casi la IORT deve essere considerata ancora sperimentale e oggetto di ulteriore ricerca clinica (50).

## Bibliografia del paragrafo 2.5

1. Verdecchia A, Francisci S, Brenner H, Gatta G, Micheli A, Mangone L, *et al.* Recent cancer survival in Europe: a 2000-02 period analysis of EURO CARE-4 data. *Lancet Oncol* 2007;8:784-96.
2. Coleman MP, Quaresma M, Berrino F, Lutz JM, De Angelis R, Capocaccia R, *et al.* Cancer survival in five continents: a worldwide population-based study (CONCORD). *Lancet Oncol* 2008; 9:730-56.
3. Kapiteijn E, Marijnen CAM, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *New Engl J Med* 2001;345:638-46.
4. Bosset J-F, Collette L, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, *et al.* Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *New Engl J Med* 2006;355:1114-23.
5. Gérard J-P, Conroy T, Bonnetain F, Bouché O, Chapet O, Closon-Dejardin M-T, *et al.* Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *J Clin Oncol* 2006;24:4620-25.
6. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R, *et al.* Preoperative vs. postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *New Engl J Med* 2004;351:1731-40.
7. Bujko K, Nowacki M, Nasierowska-Guttmejer A, Michalski W, Bebenek M, Kryj M. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg* 2006;93:1215-23.
8. Gérard J-P, Azria D, Gourgou-Bourgade S, Martel-Laffay I, Hennequin C, Etienne P-L, *et al.* Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer: results of the phase III trial ACCORD 12/0405-Prodige 2. *J Clin Oncol* 2010;28:1638-44.
9. Aschele C, Cionini L, Lonardi S, Pinto C, Cordio S, Rosati G, *et al.* Primary tumor response to preoperative chemoradiation with or without oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: pathologic results of the STAR-01 randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2011;29:2773-80.
10. Rödel C, Liersch T, Becker H, Fietkau R, Hohenberger W, Hothorn T, *et al.* Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with Fluorouracil and oxaliplatin vs. fluorouracil alone in locally advanced rectal cancer: initial results of the German CAO/ARO/AIO-04 randomized phase III trial. *Lancet Oncol* 2012;13:679-87.
11. Sainato A, Nunzia VCL, Valentini V, De Paoli A, Maurizi ER, Lupattelli M, *et al.* No benefit of adjuvant fluorouracil leucovorin chemotherapy after neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced cancer of the rectum (LARC): long term results of a randomized trial (I-CNR-RT). *Radiother Oncol* 2014;113:223-9.
12. Valentini V, Van Stiphout RGPM, Lammering G, Gambacorta MA, Barba MC, Bebenek M, *et al.* Nomograms for predicting local recurrence, distant metastases, and Overall Survival for patients with locally advanced rectal cancer on the basis of European randomized Clinical Trials. *J Clin Oncol* 2011;29(23):3163-72.

13. Braendengen M, Tveit KM, and Berglund A, Elke Birkemeyer E, Gunilla Frykholm G, Lars Pählman L. Randomized phase III study comparing preoperative radiotherapy with chemoradiotherapy in non resectable rectal cancer *J Clin Oncol* 2008;26(22):3687-94.
14. Valentini V, Glimelius B, Haustermans K, Marijnen CA, Rödel C, Gambacorta MA, Boelens PG, Aristei C, van de Velde CJ. EURECCA consensus conference highlights about rectal cancer clinical management: the radiation oncologist's expert review. *Radiother Oncol* 2014;110(1):195-8.
15. Dubois JB, Bussieres E, Richaud P, Rouanet P, Becouarn Y, Mathoulin- Pelissier S, *et al.* Intraoperative radiotherapy of rectal cancer: results of the French multi-institutional randomized study. *Radiother Oncol* 2011;98:298-303.
16. Schild SE, Gunderson LL, Haddock MG, Wong WW, Nelson H *et al.* The treatment of locally advanced colon cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37(1):51-8.
17. Mathis KL, Nelson H, Pemberton JH, Haddock MG, Gunderson LL. *et al.* Unresectable colorectal cancer can be cured with multimodality therapy. *Ann Surg* 2008;248(4): 592-8.
18. Ferenschild FT, Vermaas M, Nuytens JJ, Graveland WJ, Marinelli AWKS, Van der Sijp JR *et al.* Value of intraoperative radiotherapy in locally advanced rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2006;49(9):1257-65.
19. Ratto C, Valentini V, Morganti AG, Barbaro B, Coco C, Sofo L, *et al.* Combined modality therapy in locally advanced primary rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2003;46:59-67.
20. Valentini V, Coco C, Rizzo G, Manno A, Crucitti A, Claudio Mattana C *et al.* Outcomes of clinical T4M0 extra-peritoneal rectal cancer treated with preoperative radiochemotherapy and surgery: a prospective evaluation of a single institutional experience. *Surgery* 2009;145(5): 486-94.
21. Willett CG, Shellito PC, Tepper JE, Eliseo R, Convery K, Wood WC *et al.* Intraoperative electron beam radiation therapy for primary locally advanced rectal and rectosigmoid carcinoma. *J Clin Oncol* 1991;9(5):843-9.
22. Roeder F, Treiber M, Oertel S, Dinkel J, Timke C, Funk A. *et al.* Patterns of failure and local control after intraoperative electron boost radiotherapy to the presacral space in combination with total mesorectal excision in patients with locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67(5):1381-88.
23. Kusters M, Valentini V, Calvo FA, R. Krempien R. Nieuwenhuijzen G.A H. Martijn H *et al.* Results of European pooled analysis of IORT-containing multimodality treatment for locally advanced rectal cancer: adjuvant chemotherapy prevents local recurrence rather than distant metastases. *Ann Oncol* 2010;21(6):1279-84.
24. Holman FA, Haddock MG, Gunderson LL, Kusters M, Nieuwenhuijzen GAP, van den Berg HA *et al.* Results of intraoperative electron beam radiotherapy containing multimodality treatment for locally unresectable T4 rectal cancer: a pooled analysis of the Mayo Clinic Rochester and Catharina Hospital Eindhoven. *J Gastrointest Oncol* 2016;7(6):903-16.
25. NCCN. National Comprehensive Cancer Network. Benson AIB, Venook AP, Al-Hawary MM, Arain MA, Yi-Jen Chen Y-J, Ciombor KK, Cohen S *et al.* NCCN Guidelines Insights: Rectal cancer. Version 6.2020. *J Natl Compr Canc Netw* 2020;18:806-15.
26. Quirke TE Hepatic-portal venous gas associated with ileus. *Am Surg* 1995;61(12):1084-6.
27. Masaki T, Takayama M, Matsuoka H, Abe N, Ueki H, Sugiyama M, *et al.* Intraoperative radiotherapy for oncological and function-preserving surgery in patients with advanced lower rectal cancer. *Langenbecks Arch Surg* 2008;393:173-80.
28. Sole CV, Calvo FA, Ferrer C, Carlos Ferrer C, Javier Pascau J, Marsiglia H. Bibliometrics of intraoperative radiotherapy: analysis of technology, practice and publication tendencies. *Strahlenther Onkol* 2014;190(12):1111-6.

29. Mannaerts GH, Martijn H, Crommelin MA, Dries W, Repelaer van Driel OJ, Rutten HJ. Feasibility and first results of multimodality treatment, combining EBRT, extensive surgery, and IOERT in locally advanced primary rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:425-33.
30. Sadahiro S, Suzuki T, Ishikawa K, Fukasawa M, Saguchi T, Yasuda S, *et al.* Preoperative radio/chemo-radiotherapy in combination with intraoperative radiotherapy for T3-4Nx rectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2004;30:750-8.
31. Nakfoor BM, Willett CG, Shellito PC, Kaufman DS, Daly WJ. The impact of 5-fluorouracil and intraoperative electron beam radiation therapy on the outcome of patients with locally advanced primary rectal and rectosigmoid cancer. *Ann Surg* 1998;228:194-200.
32. Diaz-Gonzalez JA, Calvo FA, Cortes J, Garcia-Sabrido JL, Gomez-Espi M, Del Valle E, Muñoz-Jiménez F, Alvarez E. Prognostic factors for disease-free survival in patients with T3-4 or N+ rectal cancer treated with preoperative chemoradiation therapy, surgery, and intraoperative irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:1122-8.
33. Krempien R, Roeder F, Oertel S, Roebel M, Weitz J, Hensley FW, *et al.* Longterm results of intraoperative presacral electron boost radiotherapy (IOERT) in combination with total mesorectal excision (TME) and chemoradiation in patients with locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:1143-51.
34. Mirnezami R, Chang G J, Das P, Chandrakumaran K, Tekkis P, Darzi A, Mirnezami AH. Intraoperative radiotherapy in colorectal cancer: Systematic review and meta-analysis of techniques, long-term outcomes, and complications. *Surg Oncol* 2013;22, 22-35.
35. Valentini V, Morganti AG, De Franco A, Coco C, Ratto C, Battista Doglietto G, *et al.* Chemoradiation with or without intraoperative radiation therapy in patients with locally recurrent rectal carcinoma: prognostic factors and long-term outcome. *Cancer* 1999;86:2612-24.
36. Suzuki K, Gunderson LL, Devine RM, Weaver AL, Dozois RR, Ilstrup DM, *et al.* Intraoperative irradiation after palliative surgery for locally recurrent rectal cancer. *Cancer* 1995;75:939-52.
37. Wiig JN, Tveit KM, Poulsen JP, Olsen DR, Giercksky KE. Preoperative irradiation and surgery for recurrent rectal cancer. Will intraoperative radiotherapy (IORT) be of additional benefit? A prospective study. *Radiother Oncol* 2002;62:207-13.
38. Nielsen MB, Laurberg S, Holm T. Current management of locally recurrent rectal cancer. *Colorectal Dis* 2011;13(7):732-42.
39. Dresen RC, Gosens MJ, Martijn H, Nieuwenhuijzen GA, Creemers GJ, Daniels-Gooszen AW, *et al.* Radical resection after IORT containing multimodality treatment is the most important determinant for outcome in patients treated for locally recurrent rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2008;15(7):1937-47.
40. Haddock MG, Miller RC, Nelson H, Pemberton JH, Dozois EJ, Alberts SR, Gunderson LL. Combined modality therapy including intraoperative electron irradiation for locally recurrent colorectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79(1):143-50.
41. Roeder F, Goetz JM, Habl G, Bischo M, Krempien R, Buechler MW *et al.* Intraoperative electron radiation therapy (IOERT) in the management of locally recurrent rectal cancer. *BMC Cancer* 2012;12:592.
42. Calvo FA, Sole CV, Alvarez de Sierra P, Gómez-Espí M, Blanco J, Lozano MA, *et al.* Prognostic impact of external beam radiation therapy in patients treated with and without extended surgery and intraoperative electrons for locally recurrent rectal cancer: 16-year experience in a single institution. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;86(5):892-900.
43. Holman FA, Bosman SJ, Haddock MG, Gunderson LL, Kusters M, Nieuwenhuijzen GAP, van den Berg H, Nelson H, Rutten HJ. Results of a pooled analysis of IOERT containing multimodality treatment for locally recurrent rectal cancer: Results of 565 patients of two major treatment centres. *EJSO* 2017;43:107-117.

44. Willett CG, Shellito PC, Tepper JE, Eliseo R, Convery K, Wood. WC Intraoperative electron beam radiation therapy for recurrent locally advanced rectal or rectosigmoid carcinoma. *Cancer* 1991; 67(6):1504-8.
45. Mannaerts GH, Rutten HJ, Martijn H, Hanssens PE, Wiggers T. Comparison of intraoperative radiation therapy-containing multimodality treatment with historical treatment modalities for locally recurrent rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2001;44(12):1749-58.
46. Valentini V, Morganti AG, Gambacorta MA, Mohiuddin M, Doglietto GB, Coco C, *et al.* Preoperative hyperfractionated chemoradiation for locally recurrent rectal cancer in patients previously irradiated to the pelvis: a multicentric phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64(4):1129-39.
47. Mohiuddin M, Marks G, Marks J. Long-term results of reirradiation for patients with recurrent rectal carcinoma. *Cancer* 2002;95:1144-50.
48. Das P, Delclos ME, Skibber JM, Rodriguez-Bigas MA, Feig BW, Chang GJ, Eng C, Bedi M, Krishnan S, Crane CH: Hyperfractionated accelerated radiotherapy for rectal cancer in patients with prior pelvic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77:60-5.
49. Pacelli F, Tortorelli AP, Rosa F, Bossola M, Sanchez AM, Papa V, Valentini V, Doglietto GB. Locally recurrent rectal cancer: prognostic factors and long term outcomes of multimodal therapy. *Ann Surg Oncol* 2009;17:152-62.
50. Calvo FA, Sole CV, Rutten HJ, Dries WJ, Lozano MA, Cambeiro M, Poortmans P, González-Bayón L. ESTRO/ACROP IORT recommendations for intraoperative radiation therapy in locally recurrent rectal cancer. *Clin Transl Radiat Oncol* 2020;24:41-8.

## 2.6. Sarcomi dei tessuti molli

I Sarcomi dei Tessuti Molli (STM) rappresentano un gruppo eterogeneo di tumori rari di origine mesenchimale che possono insorgere ubiquitariamente nel corpo. Le estremità e le pareti del tronco sono le sedi più frequenti (60%) seguite dal retroperitoneo (15%) e dal distretto cervico-facciale (10%), mentre i visceri (utero) e il torace sono sedi più rare. Nonostante la loro rarità (5-7 casi/100.000 abitanti/anno pari a circa 4500 nuovi casi anno in Italia), i sarcomi presentano un'ampia variabilità istologica, con almeno cinquanta sottotipi istologici, spesso divisi in diversi gradi di aggressività biologica, con storie naturali e sensibilità alla radioterapia e alla chemioterapia specifiche (1-3).

L'indicazione alla IORT viene in genere stabilita in base alla radicalità chirurgica nell'ambito di una strategia multidisciplinare. Una revisione sistematica della letteratura riguardo alla selezione dei pazienti, alla integrazione della IORT in ambito di trattamenti multimodali e a dettagli tecnici è contenuta nelle raccomandazioni ESTRO/ACROP per i sarcomi dei tessuti molli (4).

### 2.6.1. Sarcomi degli arti e del tronco

#### 2.6.1.1. Introduzione e cenni storici

Il trattamento dei Sarcomi degli arti e del tronco è cambiato significativamente negli ultimi decenni. L'integrazione della chirurgia conservativa (resezione ampia) con la radioterapia pre- o postoperatoria negli STM degli arti ha progressivamente sostituito la sola chirurgia radicale compartimentale, spesso demolitiva (amputazione), definendo nell'approccio multidisciplinare lo standard di riferimento e sottolineando il ruolo essenziale della radioterapia nel trattamento conservativo di queste neoplasie (3, 5, 6).

### 2.6.1.2. Indicazioni e selezione dei pazienti

La IORT negli STM degli arti e del tronco è stata impiegata principalmente come *dose escalation* (utilizzata come sovradosaggio o *boost*) nell'area di maggior rischio di positività del margine chirurgico nell'ambito di un trattamento multimodale con chirurgia, radioterapia a fasci esterni pre- o postoperatoria (ed eventuale chemioterapia nella malattia ad alto rischio) (7).

Il razionale della somministrazione di una parte della radioterapia per via intraoperatoria risiede nella possibilità di allontanare dal campo di trattamento eventuali strutture sensibili; risulta quindi possibile sfruttare l'efficacia biologica dell'alta dose/frazione senza contemporaneamente aumentare il rischio di tossicità (4). La IORT come sola modalità esclusiva integrata con la chirurgia è stata riportata in alcune serie retrospettive negli anni '80 ed è poco utilizzata attualmente per l'alto rischio di tossicità tardiva.

Attualmente la IORT esclusiva trova indicazione in casi selezionati con recidiva di malattia, dopo trattamento chirurgico-radioterapico, come opzione nella terapia di salvataggio con chirurgia conservativa e re-irradiazione in alternativa alla chirurgia demolitiva (8). Per i sarcomi degli arti la IOERT va considerata quando si ipotizza una resezione con margini *close* o positivi. Altri fattori che suggeriscono l'indicazione alla IORT sono: alto grado della neoplasia, dimensione > 5 cm, localizzazione profonda, recidiva (4).

### 2.6.1.3. Tecnica di trattamento

I dettagli della procedura IOERT devono essere discussi collegialmente fra il radioterapista oncologo e il chirurgo prima dell'intervento chirurgico, con la previsione dell'area di trattamento dopo la resezione chirurgica programmata (area a rischio), sulla base dell'*imaging* di stadiazione/ristadiazione (RM, o TC se RM controindicata); deve essere prevista anche la modalità di accesso dell'applicatore IOERT ed eventuali variazioni operative. Il piano IOERT previsionale viene quindi discusso con lo specialista in fisica medica (sede e previsione del PTV) e con il TSRM (sede anatomica, posizione del paziente, manovre previste LINAC-Lettino operatorio).

L'area a rischio (CTV) è definita durante l'intervento chirurgico dal radioterapista oncologo in collaborazione con il chirurgo, sulla base dell'*imaging* preoperatorio e dello stato dei margini di resezione dopo l'asportazione della neoplasia (definiti secondo giudizio del chirurgo o esame istologico al congelatore). Il CTV include il letto tumorale con un margine di 1-2 cm, comprensivo dei muscoli parzialmente resecati e delle strutture ossee (periostio), vascolari e nervose ritenute a rischio dopo il loro isolamento dalla neoplasia. La cute deve essere obbligatoriamente allontanata dal campo di irradiazione. I tessuti sani non a rischio di infiltrazione microscopica di malattia devono quanto più possibile essere dislocati fuori dal campo di irradiazione.

Il PTV è definito dopo l'esposizione dell'area a rischio e la dislocazione delle strutture limitrofe non interessate; il PTV deve includere il CTV con un margine radiale di 0,5-1 cm (applicatori circolari con diversi angoli di taglio); la profondità del PTV viene valutata all'intervento, integrando l'*imaging* preoperatorio.

La pianificazione è completata, in collaborazione con lo specialista in fisica medica, con la scelta dell'applicatore (dimensioni e angolo) e dell'energia del fascio di elettroni più appropriata. In alcuni casi può essere necessario il posizionamento di un *bolus*. Se opportuno, possono essere utilizzati degli schermi con dischi di Pb per proteggere i tessuti sani non dislocabili.

La dose IOERT raccomandata nell'integrazione con la radioterapia pre o postoperatoria di 45-50 Gy, è di 10 Gy in caso di resezione R0 (margine negativo), 12,5 Gy in caso di resezione R1 e di 15 Gy in caso di resezione R2. La dose IOERT va prescritta al 90% dell'isodose di riferimento, lungo l'asse centrale, con un *range* di variabilità pari a  $\pm 5\%$ .

Particolare attenzione va posta alla dose agli organi sani a rischio inclusi nel campo di trattamento, in particolare nervi periferici e osso.

Il limite di dose per i nervi periferici è di 12,5 Gy. Per l'osso (femore, tibia-perone) è opportuno escludere il più possibile la corticale non interessata, attenuando la dose (< 50%) con una scelta appropriata dell'energia di elettroni al fine di minimizzare il rischio di frattura.

Un esempio di IOERT dopo radioterapia e chemioterapia preoperatoria per un Sarcoma Pleomorfo di alto grado (G3) della coscia è riportato in Figura 20.



**Figura 20. Resezione ampia della neoplasia, esposizione dell' area ad alto rischio-CTV (letto tumorale, strutture neuro-vascolari) e posizionamento dell'applicatore ad includere il PTV per il trattamento IOERT di un sarcoma pleomorfo G3 della coscia, dopo chemioterapia e EBRT preoperatoria (foto di A. De Paoli)**

#### 2.6.1.4. Risultati clinici

Nei STM degli arti, cingoli e del tronco superficiale, l'integrazione della IOERT con la chirurgia conservativa, la EBRT e la chemioterapia si è dimostrata molto efficace, con un tasso di controllo locale a 5 anni del 82-97% (9-20).

Questi risultati sono comparabili o persino superiori al tasso di controllo locale del 83-93% riportato nelle casistiche di sola chirurgia + EBRT, nonostante i pazienti trattati nelle serie con IOERT avessero nella maggior parte dei casi fattori prognostici più sfavorevoli (radicalità chirurgica incompleta, sede, dimensioni e recidiva di malattia) (7). In tutti gli studi la IOERT è stata erogata alla dose di 10-15 Gy (in base al residuo di malattia, R0-R1-R2) ed è stata preceduta o seguita da 46-50 Gy di EBRT, per una dose biologicamente equivalente complessiva di 60-75 Gy (21).

Per quanto riguarda la tossicità, una *review* recente, che ha analizzato i vari studi presenti in letteratura, ha mostrato un basso tasso di tossicità sia acuta che tardiva, con elevata percentuale di preservazione della funzionalità dell'arto (59-86%) (7) (Tabella 13).

L'utilizzo della IOERT non ha influenzato l'incidenza di complicazioni postoperatorie il cui tasso si aggira tra il 5 e il 20% nelle casistiche di combinazione con EBRT postoperatoria e tra il 21% e il 31% in quelle con EBRT preoperatoria (18,20).

Questi dati sono sovrapponibili sia all'incidenza di complicazioni della ferita chirurgica riportate nel trial canadese che ha confrontato la EBRT postoperatoria vs. la EBRT preoperatoria (17% vs. 35%), senza IOERT (22), che ai risultati dello studio RTOG 0630 sull'impiego della IGRT (23).

Alcuni studi clinici hanno inoltre dimostrato che l'associazione della IOERT con la chemioterapia adiuvante (con EBRT pre- o postoperatoria) non comporta un significativo aumento di incidenza di complicazioni postoperatorie rispetto ai casi trattati senza IOERT, confermando quindi la fattibilità della procedura anche nei pazienti ad alto rischio per cui è indicata l'integrazione con la chemioterapia (24, 25).

Tabella 13. Principali parametri nel trattamento dei sarcomi degli arti con tecnica IOERT nei più importanti studi internazionali

1° autore, anno (rif.)	Pazienti (n.)	Tipo di studio	FU (mesi)	R0	Dose (Gy)		LC a 5aa (%)	OS a 5aa (%)	LP (%)	FC (%)
					IOERT	EBRT				
Haddock, 1997 (27)	91	R, SC	34	NR	10-15	45-50	92 <sup>b</sup>	76 <sup>b</sup>	NR	NR
Edmonson, 2001 (10)	39	R, SC	70	62	10-20	45	90 <sup>a</sup>	80	95	NR
Azinovic, 2003 (11)	45	R, SC	93	67	15	45-50	80 <sup>a</sup>	64 <sup>a</sup>	88	77
Kretzler, 2004 (12)	28	R, SC	52	61	12-15	50	84	66	100	59
Oertel, 2006 (13)	128 <sup>c</sup>	R, SC	33	49	15	45	83	83	90	86
Llacer, 2006 (14)	79	R, SC	58	42	20(LDR)	45-50	90	69	100	NR
Roeder, 2018 (15)	53	R, SC	66	NR	7,5-12,5	NR	87	75	83	81
Sole, 2014 (16)	48	R, SC	20	83	10-15	50	83 <sup>b</sup>	84 <sup>b</sup>	NR	NR
Roeder, 2015 (20)	34	P, SC	43	88	10-15	40-50	97	79	94	81
Calvo, 2014 (18)	159	R, MC	67	84	12,5	45	82	72	94	NR
Roeder, 2015 (20)	183	R, SC	64	68	15	45	86	71	95	83
Roeder, 2015 (20)	259	R, MC	63	71	12	45	86	78	95	81

**anno:** anno di pubblicazione; **tipo di studio:** **R:** retrospettivo; **P:** prospettico; **SC:** singolo centro; **MC:** multicentro; **FU:** follow-up mediano in mesi; **R0** tasso di "microscopic complete resections" in %; **IOERT:** dose in Gy da radioterapia intraoperatoria (mediana o intervallo); **EBRT:** dose in Gy da radioterapia a fasci esterni (mediana o intervallo); **LC a 5aa:** controllo locale a 5 anni; **OS a 5aa:** tasso di sopravvivenza globale a 5 anni in %; **LP:** tasso in % di conservazione degli arti; **FC:** tasso in % di risultati funzionali eccellenti/buoni; **a:** tasso grezzo in %; **b:** stima del tasso a 3 anni; **c:** esclusi pazienti con metastasi a distanza al momento dell'intervento; **NR:** non riportato; **LDR** brachiterapia a basso rateo di dose.

La neuropatia rappresenta la tossicità tardiva dose-limitante nella IORT, dipendente dalla dose (10-20 Gy) e dal volume di trattamento. Nei STM degli arti, le varie casistiche ne riportano una incidenza globale tra il 3% e il 12%, con picchi fino al 25% se l'analisi viene limitata solo ai pazienti in cui il volume IORT include le strutture nervose (7). Se l'esclusione dei nervi periferici dal campo di radioterapia non fosse tecnicamente possibile o se essi costituissero il bersaglio di trattamento (contiguità-coinvolgimento di malattia), per contenere il rischio di neuropatia sotto al 3% la dose dovrebbe essere mantenuta a valori <12,5 Gy (8, 9), riservando alla EBRT preoperatoria o postoperatoria il raggiungimento della dose totale ritenuta efficace.

Il rischio di fibrosi con possibili esiti funzionali (rigidità articolare, deficit motori) nelle serie riportate varia dal 4% al 9% ed è correlato al volume e alla dose di irradiazione (11, 17, 26), mentre il rischio di fratture ossee è limitato a valori < 4% (11, 20, 26).

## 2.6.2. Sarcomi del retroperitoneo

### 2.6.2.1. Introduzione e cenni storici

Diversamente dagli STM degli arti e superficiali del tronco, nei sarcomi del retroperitoneo il controllo di malattia è più difficile e incidenza di ricadute locali dopo chirurgia più alta a causa dei limiti di fattibilità della radioterapia in tale sede. La complessità anatomica, le grosse

dimensioni che queste neoplasie frequentemente presentano e la stretta contiguità anatomica con le strutture addominali condizionano notevolmente la radicalità chirurgica con conseguente rischio di recidiva locale (28).

Anche se la chirurgia multiviscerale sembra migliorare il controllo locale di malattia (29,30), il possibile coinvolgimento di strutture più difficilmente resecabili come i grossi vasi addominali, le strutture della regione cefalo-pancreatica e quelle paravertebrali, può limitare la radicalità anche di questo tipo di interventi (31, 32).

Il possibile impatto della radioterapia pre- o postoperatoria sulla sopravvivenza e sul controllo di malattia nei sarcomi retroperitoneali rimane ancora controverso. Rispetto ai sarcomi delle estremità, dove il ruolo della associazione chirurgica-radioterapica è ben consolidato, nei sarcomi del retroperitoneo manca un livello di evidenza maggiore sulla sua efficacia.

Il trattamento IORT viene generalmente eseguito con LINAC dedicato, mobile, collocato in sala operatoria, con modalità operative proprie di ogni Centro. Il trattamento IORT tradizionale con il trasporto del paziente dalla sala operatoria in radioterapia è ormai superato dalle nuove disponibilità tecnologiche e viene ancora impiegato solo in pochi Centri.

### 2.6.2.2. Indicazioni e selezione dei pazienti

Considerato il limitato range di dose (45-50 Gy) somministrabile in sicurezza in sede addominale con EBRT, i sarcomi del retroperitoneo rappresentano un'area di grande interesse nell'applicazione della IORT come *dose escalation* (7). La IORT va considerata nell'ambito di un approccio integrato con radioterapia esterna pre- o postoperatoria, quando è prevedibile una resezione completa, anche multiviscerale, ma con margini stretti (*close*) o positivi. Tale rischio si ha in genere quando la malattia appare infiltrare o è molto prossima a strutture addominali non resecabili (grossi vasi, corpi vertebrali, radici nervose).

### 2.6.2.3. Tecnica di trattamento

L'area a rischio (CTV) è definita all'intervento chirurgico dal radioterapista oncologo in collaborazione con il chirurgo, sulla base dell'*imaging* preoperatorio (RM o TC se RM controindicata) precedentemente discusso e sulla base dei rilievi operatori (stato dei margini di resezione a giudizio del chirurgo ed eventuale esame istologico estemporaneo). Generalmente il CTV include il letto tumorale con le strutture ossee, vascolari e nervose ritenute a rischio dopo l'exeresi quanto più possibile radicale della neoplasia. È raccomandato un margine di sicurezza di 1-2 cm. Se la copertura del letto chirurgico non è possibile con un singolo applicatore, si può considerare l'impiego di campi adiacenti (ma non sovrapposti).

Se necessario, possono essere utilizzati degli schermi con dischi di Pb per proteggere nervi periferici, ureteri, vie biliari non-bersaglio e altri organi a rischio non dislocabili. Il PTV viene definito dopo l'esposizione dell'area a rischio e la dislocazione delle strutture limitrofe non interessate (anse intestinali, stomaco, duodeno, pancreas, vie biliari, ureteri, vescica); il PTV deve includere il CTV con un margine radiale di 0,5-1 cm (applicatori circolari e/o ellittici dedicati, con diversi angoli di taglio); la profondità del PTV viene valutata all'intervento, anche sulla base dell'*imaging* preoperatorio.

La pianificazione è completata, in collaborazione con lo specialista in fisica medica, con la scelta dell'energia più appropriata del fascio di elettroni, delle dimensioni e angolo dell'applicatore, del *bolus*, se necessario, e con la valutazione della dose alle strutture critiche incluse nel PTV, in particolare, di strutture nervose e ureteri.

La dose IORT raccomandata è di 10 Gy in caso di resezione R0 (margine negativo approssimato), 12,5 Gy nel caso di resezione R1 e di 15-20 Gy nel caso di resezione R2.

La dose IORT va prescritta al 90% dell'isodose di riferimento, lungo l'asse centrale, in un range di variabilità pari a  $\pm 5\%$ .

Per gli ureteri è raccomandabile il posizionamento di *stent* ureterale (preferibilmente nel postoperatorio), dato il rischio di stenosi post-radioterapica (33). Oltre che sull'uretere è fortemente raccomandato limitare la dose anche sulle strutture gastro-intestinali e osso.

Come per i sarcomi degli arti, quindi, nel caso le radici nervose e i nervi periferici fossero inclusi nel volume bersaglio (per contiguità-coinvolgimento di malattia) la dose dovrebbe essere limitata a valori  $<12,5$  Gy per contenere il rischio di neuropatia  $<3\%$  (9). Questo vincolo di dose IORT è compatibile con l'integrazione della IORT con la radioterapia preoperatoria (45-50,4 Gy) (4, 22).

#### 2.6.2.4. Risultati clinici

Il ruolo della radioterapia postoperatoria è stato valutato in pochi studi clinici, nella maggior parte retrospettivi. Anche se nessuno di questi studi ha dimostrato un chiaro beneficio sulla sopravvivenza, un possibile impatto sul controllo locale di malattia è stato documentato quando potevano essere impiegate con sufficiente sicurezza dosi di radioterapia adeguate ( $>54$  Gy) dopo resezione completa R0 (34-38).

Altri studi clinici, anch'essi per lo più retrospettivi, hanno riportato risultati più favorevoli con la radioterapia preoperatoria (45-50,4 Gy) soprattutto quando associata alla IORT (12-15 Gy) rispetto alla più tradizionale radioterapia postoperatoria (45-55 Gy) con IORT (15 Gy), sia in termini di controllo locale (51-83% vs. 40-60%) che, soprattutto, di incidenza di tossicità acuta gastrointestinale e urologica e complicazioni postoperatorie maggiori (6-12% vs. 10-40%) (33, 39-47).

All'analisi multivariata, la presentazione di malattia (neoplasia primitiva vs. recidiva), la completezza dell'intervento chirurgico (R0-R1 vs. R2), le dimensioni e il grado della neoplasia sono risultati i fattori prognostici più significativi (39-45, 48).

Nella Tabella 14 sono riportati i principali studi sull'uso della IORT nei sarcomi retroperitoneali. I risultati sono ben confrontabili con quelli ottenuti con chirurgia e sola radioterapia pre- o postoperatoria senza IORT (34-38) e con sola chirurgia, anche quando effettuata con metodica multiviscerale (29, 30).

Nei sarcomi retroperitoneali l'approccio combinato IORT-EBRT è stato oggetto di un trial di fase I/II dell'Università di Heidelberg (49): EBRT preoperatoria ad intensità modulata con *boost* simultaneo fino a 50-56 Gy seguito da chirurgia e IORT 10-12 Gy. I risultati dell'analisi *ad interim* dello studio sono stati aggiornati in una successiva pubblicazione del 2014 (17,26) e hanno documentato un tasso di controllo locale stimato a 3 anni del 72% e un tasso di recidiva a distanza stimato a 3 anni del 63%. L'istologia di leiomiomasarcoma è risultato essere l'unico fattore prognostico negativo ad impattare significativamente sulla Sopravvivenza libera da Progressione (*Progression-Free Survival*, PFS). La tossicità acuta è stata prevalentemente ematologica e gastroenterica (di grado 3 scala CTCAE nel 15% dei casi), mentre la tardiva severa (G3 scala CTCAE) è stata del 6% a 1 anno e dello 0% a 2 anni.

L'incidenza della neuropatia nelle serie riportate varia dal 3% al 50% in relazione alla dose IORT (10-20 Gy) e al volume di trattamento.

Due studi elaborati sui dati del *Surveillance Epidemiology and Results Programme of National Cancer Institute* (SEER) e tesi a valutare il beneficio della radioterapia postoperatoria sulla *overall survival* nei sarcomi retroperitoneali hanno fornito risultati discordanti (50,51). Il *National Cancer Data Base* ha condotto due analisi caso-controllo, *propensity score-matched*, tra radioterapia postoperatoria e radioterapia preoperatoria vs. sola chirurgia. Lo studio comprendeva oltre 9000 pazienti con sarcoma retroperitoneale trattati dal 2003 al 2011 e ha dimostrato che, nel confronto con la sola chirurgia, la radioterapia, sia pre- che postoperatoria, aveva un impatto

favorevole sulla sopravvivenza (52). Anche se retrospettivo, questo studio, per la numerosità dei dati e per il rigore metodologico dell'analisi eseguita, supportava l'indicazione alla associazione chirurgico-radioterapica nei sarcomi del retroperitoneo (Tabella 14). Tuttavia, lo studio STRASS (EORTC-STBSG), pubblicato recentemente, che confrontava la radioterapia preoperatoria alla sola chirurgia come già segnalato in precedenti pubblicazioni (53, 54), ha confermato la superiorità della radioterapia preoperatoria, in termini di sopravvivenza e di controllo di malattia, solo nel subset istologico di liposarcoma (55). Questi risultati confermano quindi il possibile beneficio della radioterapia preoperatoria per i pazienti con liposarcoma del retroperitoneo in cui potranno essere sviluppati nuovi programmi di dose escalation con IOERT (4).

**Tabella 14. Principali parametri nel trattamento del sarcoma del retro peritoneo con tecnica IOERT nei più importanti studi internazionali**

1° autore, anno (rif.)	Pazienti (n.)	Tipo di studio	FU (mesi)	GTR (%)	EBRT			IOERT		LC a 5aa (%)	OS a 5aa (%)
					Pre (%)	Post (%)	Dose (Gy)	Pazienti (%)	Dose (Gy)		
Sindelar, 1993 (48)	15	P,SC	96	100	--	100	35-40	100	20	60 <sup>1</sup>	45 <sup>2</sup>
	20	Ran		100	--	100	50-55	--	--	20 <sup>1</sup>	52 <sup>2</sup>
Gieschen, 2001 (39)	16	R,SC	38	100	100	--	45	100	10-20	83	74
	13	SC		100	100	--	45	--	--	61	30
Petersen, 2002 (56)	87	R,SC	42	83	75	28 <sup>b</sup>	48	100	15	59	48
Krempien, 2006 (40)	67	R,SC	30	82	--	67	45	100	15	40 <sup>3</sup>	64
Pierie, 2006 (41)	14	R,SC	27	100	100	--	40-50	100	10-20	--	77
	27			100	100	--	40-50	--	--	--	45
Pawlik, 2006 (42)	72	P,MC	40	75	100	--	45	47	15	60 <sup>4</sup>	50
Ballo, 2007 (43)	18	R,SC	47	100	60	40	45-66	100	15	51	NR
	63			100	--	--	45-66	--	--	46	NR
Sweeting, 2013 (45)	18	R,SC	43	100	94	--	45	100	10-20	64	72
Gronchi, 2014 (46)	83	R,MC	58	84	88	--	50	17	12	63 <sup>1,5</sup>	59
Roeder, 2014 (26)	27	P,SC	33	96	100	--	45-55	85	12	72	74

**anno:** anno di pubblicazione; **Tipo di studio:** **R:** retrospettivo; **P:** prospettico; **SC:** singolo centro; **MC:** multicentro; **Ran:** randomizzato; **FU:** follow-up mediano in mesi; **GTR:** % di pazienti con resezione completa macroscopica; **Pre:** tasso (in %) di pazienti trattati prima di intervento chirurgico con radioterapia a fasci esterni; **Post:** tasso (in %) di pazienti trattati con radioterapia a fasci esterni dopo chirurgia; **EBRT:** da radioterapia a fasci esterni in Gy (mediana o intervallo); **IOERT:** pazienti trattati con radioterapia intraoperatoria con elettroni (in %); **LC a 5aa:** controllo locale a 5 anni (in % se non altrimenti specificato); **OS a 5aa:** tasso di sopravvivenza globale a 5 anni (in % se non altrimenti specificato); **1:** tasso grezzo in %; **2:** OS mediano in mesi; **3:** controllo addominale; **4:** in pazienti sottoposti a resezione macroscopica; **5:** in pazienti sottoposti a resezione; **NR:** non riportato.

La superiorità della associazione della IORT (20 Gy) con radioterapia postoperatoria (35-40 Gy) rispetto alla sola radioterapia postoperatoria (55 Gy) era stata riportata in uno studio randomizzato nei primi anni '90 dove il vantaggio sul controllo locale (60% vs. 20% a 5 anni) era accompagnata anche da una minore incidenza di tossicità gastrointestinale, mentre la neuropatia, riportata nel 60% dei casi, era emersa come tossicità IORT dose-limitante a lungo termine. La sopravvivenza a 5 anni risultò simile nei due bracci di trattamento (48).

### 2.6.3. Conclusioni

Tutti gli studi riportati hanno dimostrato un potenziale miglioramento del controllo locale di malattia con la IORT come programma di *dose escalation* all'interno della combinazione terapeutica con radioterapia preoperatoria o postoperatoria con o senza chemioterapia, sia per i sarcomi degli arti che per i sarcomi del retroperitoneo. In questi studi, la IORT non ha comportato un significativo aumento di incidenza di complicazioni acute postoperatorie confermando la sua fattibilità e sicurezza nel trattamento di queste neoplasie. La combinazione della IORT con la radioterapia preoperatoria appare la sequenza più favorevole, in particolare nei sarcomi retroperitoneali. Il rischio di neuropatia a lungo termine rappresenta la principale tossicità tardiva dose correlata, per cui è raccomandato di non superare la dose di 12,5 Gy, quando possibile.

In mancanza di studi di fase III, la IORT mantiene ancora un interesse investigazionale. Tuttavia, grazie all'aumento del controllo locale riportato in numerosi studi retrospettivi e prospettici di fase II, il suo utilizzo riveste un livello di evidenza IIa secondo le linee guida NCCN 2020 (5). Sia nel caso di sarcomi di arti/tronco che retroperitoneali, l'NCCN (NCCN 2020) considera la possibilità di eseguire il *boost* mediante IORT in caso di margini microscopicamente positivi (10-12,5 Gy) o di residuo tumorale macroscopico (15 Gy), dopo EBRT preoperatoria e chirurgia.

Sulla base delle evidenze disponibili, la comunità oncologica radioterapica italiana ha espresso il suo consenso all'uso della IORT nei sarcomi dei tessuti molli degli arti e del retroperitoneo come opzione di *dose escalation* all'interno di una integrazione terapeutica con radioterapia preoperatoria o postoperatoria con o senza chemioterapia, anche al di fuori di studi di ricerca clinica (46).

### Bibliografia del paragrafo 2.6

1. IARC. International Agency for Research on Cancer Publications. WHO classification of tumours of soft tissue and bone. Lyon. IARC. Eds Fletcher CDM, Bridge JA, Hodendoorn PCW, Mertens F, 2013;5.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2015. *CA Cancer J Clin* 2015;65:5-29.
3. AIRTUM/Passi I Numeri del Cancro in Italia 2019, Brescia, AIOM, Eds Intermedia. Disponibile all'indirizzo: [https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2019/09/2019\\_Numeri\\_Cancro-operatori-web.pdf](https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2019/09/2019_Numeri_Cancro-operatori-web.pdf)
4. Roeder F, Morillo V, Saleh-Ebrahimi L, Calvo FA, Poortmans P, Albiach CF. Intraoperative Radiation Therapy (IORT) for soft tissue sarcoma – ESTRO IORT Task Force/ACROP recommendations. *Radiother Oncol* 2020;150:293-302.
5. NCCN. National Comprehensive Cancer Network. von Mehren M, Kane JM, Bui M M, Choy E, Connelly M, Dry S *et al.* NCCN Guidelines Insights: Soft Tissue Sarcoma, Version 1.2021. *J Natl Compr Canc Netw* 2020; 18(12):1604-12.
6. ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2018;29(Supplement 4):iv51-iv67.
7. Roeder F, Krempien R. Intraoperative radiation therapy (IORT) in soft tissue sarcoma. *Radiat Oncol* 2017;12(1):20.
8. Gunderson LL, Willett CG, Calvo FA, Harrisson LB (Ed.). *Intraoperative irradiation, second edition. Techniques and results.* New York: Humana Press; 2011.
9. Petersen IA, Calvo FE, Gunderson LL, Pritchard DJ, Azinovic I, Haddock MG, Eble A. Extremity and trunk soft-tissue sarcomas. In: Gunderson LL, Willett CG, Calvo FA, Harrisson LB (Ed.).

- Intraoperative irradiation, second edition. Techniques and results.* New York: Humana Press; 2011;359-78.
10. Edmonson JH, Petersen IA, Shives TC, Mahoney MR, Rock MG, Haddock MG, Sim FH, Maples WJ, O'Connor MI, Gunderson LL, Foo ML, Pritchard DJ, Buckner JC, Stafford SL. Chemotherapy, irradiation, and surgery for function-preserving therapy of primary extremity soft-tissue sarcomas. *Cancer* 2001;94:786-92.
  11. Azinovic I, Martinez Monge R, Javier Aristu J, Salgado E, Villafranca E, Hidalgo OF, Amillo S, San Julian M, Villas C, Aramendia JM, Calvo FA. Intraoperative radiotherapy electron boost followed by moderate doses of external beam radiotherapy in resected soft-tissue sarcomas of the extremities. *Radiother Oncol* 2003;67:331-7.
  12. Kretzler A, Molls M, Gradinger R, Lukas P, Steinau HU, Würschmidt F. Intraoperative radiotherapy of soft tissue sarcomas of the extremity. *Strahlenther Onkol* 2004;180:365-70.
  13. Oertel S, Treiber M, Zahlten-Hinguranage A, Eichin S, Roeder F, Funk A, Hensley FW, Timke C, Niethammer AG, Huber PE, Weitz J, Eble MJ, Buchler MW, Bernd L, Debus J, Krempien RC. Intraoperative electron boost radiation followed by moderate doses of external beam radiotherapy in limb-sparing treatment of patients with extremity soft-tissue sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:1416-23.
  14. Llacer C, Delannes M, Minsat M, Stoeckle E, Votron L, Martel P, Bonneville P, Bui BG, Chevreau C, Kantor G, Daly-Schweitzer N, Thomas L. Low-dose intraoperative brachytherapy in soft tissue sarcomas involving neurovascular structure. *Radiother Oncol* 2006;78:10-16.
  15. Roeder F, de Paoli A, Saleh-Ebrahimi L, Alldinger I, Bertola G, Boz G, Navarra F, Cuervo M, Uhl M, Alvarez A, Buechler M, Lehner B, Debus J, Calvo FA, Krempien R. Intraoperative Electron Radiation Therapy Combined with External Beam Radiation Therapy after Gross Total Resection in Extremity Soft Tissue Sarcoma: A European Pooled Analysis. *Ann Surg Oncol* 2018;25(13):3833-42.
  16. Sole CV, Calvo FA, Cambeiro M, Polo A, Montero A, Hernanz R, Gonzalez C, Cuervo M, Perez D, Julian MS, Martinez-Monge R. Intraoperative radiotherapy-containing multidisciplinary management of trunk-wall soft-tissue sarcomas. *Clin Transl Oncol* 2014;16(9):834-42.
  17. Roeder F, Lehner B, Schmitt T, Kasper B, Egerer G, Sedlaczek O, Grüllich C, Mechtersheimer G, Wuchter P, Hensley FW, Huber PE, Debus J, Bischof M. Excellent local control with IOERT and postoperative EBRT in high grade extremity sarcoma: results from a subgroup analysis of a prospective trial. *BMC Cancer* 2014;14:350.
  18. Calvo FA, Sole CV, Polo A, Cambeiro M, Montero A, Alvarez A, Cuervo M, San Julian M, Martinez-Monge R. Limb-sparing management with surgical resection, external-beam and intraoperative electron-beam radiation therapy for boost for patients with primary soft tissue sarcoma of the extremity: a multicentric pooled analysis of long-term outcomes. *Strahlenther Onkol* 2014;190:891-8.
  19. Roeder F, Lehner B, Saleh-Ebrahimi L, Hensley FW, Ulrich A, Alldinger I, Mechtersheimer G, Huber PE, Krempien R, Bischof M, Debus J, Uhl M. Intraoperative electron radiation therapy combined with external beam radiation therapy and limb sparing surgery in extremity soft tissue sarcoma: a retrospective single center analysis of 183 cases. *Radiother Oncol* 2016;119:22-9.
  20. Roeder F, De Paoli A, Alldinger I, Bertola G, Boz G, Garcia-Sabredo JL, Uhl M, Alvarez A, Lehner B, Calvo FA, Krempien R. IORT after gross total resection combined with EBRT in extremity soft tissue sarcoma: a pooled analysis [abstract]. *Radiother Oncol* 2015;115 suppl1:251.
  21. Gunderson LL, Shipley WU, Suit HD, Epp ER, Nardi G, Wood W *et al.* Intraoperative irradiation: a pilot study combining external beam photons with "boost" dose intraoperative electrons. *Cancer* 1982;49:2259-66.
  22. O'Sullivan B, Davis AM, Turcotte R, Bell R, Catton C, Chabot P *et al.* Pre-operative vs. post-operative radiotherapy in soft tissue sarcoma of the limbs: a randomised trial. *Lancet* 2002;359:2235-41.

23. Wang D, Zhang Q, Eisenberg BL, *et al.* Significant reduction of late toxicity in patients with extremity sarcoma treated with image-guided radiation therapy to a reduced target volume: Results of Radiation Therapy Oncology Group RTOG-0630 Trial. *J Clin Oncol* 2015;33(20):2231-38.
24. Kraybill WG, Harris J, Spiro IJ, Ettinger DS, DeLaney TF, Blum RH, *et al.* Long-term results of phase II study of neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy in the management of high-risk, high grade, soft tissue sarcomas of the extremities and body wall: Radiation Therapy Oncology Group Trial 9514. *Cancer* 2010;116:4613-21.
25. Gronchi A, Frustaci S, Mercuri M, Martin, J, Lopez-Pousa A, Verderio P, Marian, L, Valagussa P, Miceli R, Stacchiotti S, Dei Tos AP, De Paoli A, Longhi A, Poveda ., Quagliuolo V, Comandone A, Casali PG, Picci P. Short, full-dose adjuvant chemotherapy in high-risk adult soft tissue sarcomas: A randomized clinical trial from the Italian Sarcoma Group and the Spanish Sarcoma Group *J Clin Oncol* 2012;30(8): 850-6.
26. Roeder F, Ulrich A, Habl G, Uhl M, Saleh-Ebrahimi L, Huber PE, Schulz-Ertner D, Nikoghosyan AV, Alldinger I, Krempien R, Mechttersheimer G, Hensley FW, Debus J, Bischof M. Clinical phase I/II trial to investigate preoperative dose-escalated intensity-modulated radiation therapy (IMRT) and intraoperative radiation therapy (IORT) in patients with retroperitoneal soft tissue sarcoma: interim analysis. *BMC Cancer* 2014;14:617.
27. Haddock MG, Petersen IA, Pritchard D, Gunderson LL. IORT in the management of extremity and limb girdle soft tissue sarcomas. *Front Radiat Ther Oncol* 1997;31:151-2.
28. Tseng WW, Seo HJ, Pollock RE and Gronchi A. Historical perspectives and future directions in the surgical management of retroperitoneal sarcoma. *J Surg Oncol* 2018;117(1):7-11.
29. Gronchi A, Lo Vullo S, Fiore M, Mussi C, Stacchiotti S, Collini P *et al.* Aggressive surgical policies in a retrospectively reviewed single-institution case series of retroperitoneal soft tissue sarcoma patients. *J Clin Oncol* 2009;27:24-30.
30. Bonvalot S, Rivoire M, Castaing M, Stoeckle E, Le Cesne A, Yves Blay J, Laplanche A. Primary retroperitoneal sarcomas: A multivariate analysis of surgical factors associated with local control. *J Clin Oncol* 2009;27:31-37.
31. Stojadinovic A, Leung DH, Hoos A, Jacques DP, Lewis JJ, Brennan MF. Analysis of the prognostic significance of microscopic margins in 2,084 localized primary adult soft tissue sarcomas. *Ann Surg* 2002;235:424-34.
32. Pisters PW. Resection of some - but not all -clinically uninvolved adjacent viscera as part of surgery for retroperitoneal soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 2009;27(1):6-8.
33. Miller RC, Haddock MG, Petersen IA, Gunderson LL, Furth AF. Intraoperative electron-beam radiotherapy and ureteral obstruction. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:792-8.
34. Tepper JE, Suit HD, Wood WC, Proppe KH, Harmon D, McNulty P *et al.* Radiation therapy for retroperitoneal soft tissue sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984;10(6):825-30.
35. Fein DA, Corn BW, Lanciano RM, Herbert SH, Hoffman JP, Coia LR *et al.* Management of retroperitoneal soft tissue sarcomas: does dose escalation impact on locoregional control? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31(1):129-34.
36. Zlotecki RA, Katz TS, Morris CG, Lind DS, Hochwald SN. Adjuvant radiation therapy for resectable retroperitoneal soft tissue sarcoma: The University of Florida experience. *Am J Clin Oncol* 2005;28:310-16.
37. Pezner RD, Liu A, Chen YJ, Smith DD, Paz IB. Full-dose adjuvant postoperative radiation therapy for retroperitoneal sarcomas. *Am J Clin Oncol* 2011;34:511-16.
38. Le Péchoux C, Musat E, Baey C, Mokhles HA, Terrier P, Domont J, Le Cesne A, Laplanche A, Bonvalot S. Should adjuvant radiotherapy be administered in addition to front-line aggressive surgery (FAS) in patients with primary retroperitoneal sarcoma? *Ann Oncol* 2013;24:832-7.

39. Gieschen HL, Spiro IJ, Suit HD, Ott MJ, Rattner DW, Ancukiewicz M, Willett CG. Long-term results of intraoperative electron beam radiotherapy for primary and recurrent retroperitoneal soft tissue sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:127-31.
40. Krempien R, Roeder F, Oertel S, Weitz J, Hensley FW, Timke C, Funk A, Lindel K, Harms W, Buchler MW, Debus J, Treiber M. Intraoperative electron-beam therapy for primary and recurrent retroperitoneal soft-tissue sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:773-9.
41. Pierie JP, Betensky RA, Choudry U, Willett CG, Souba WW, Ott MJ. Outcomes in a series of 103 retroperitoneal sarcomas. *EJSO* 2006;32:1235-41.
42. Pawlik TM, Pisters PW, Mikula L, Feig BW, Hunt KK, Cormier JN *et al.* Long-term results of two prospective trials of preoperative external beam radiotherapy for localized intermediate- or high-grade retroperitoneal soft tissue sarcoma. *Ann Surg Oncol* 2006;13(4):508-17.
43. Ballo MT, Zagars GK, Pollock RE, Benjamin RS, Feig BY, Cormier JN, Hunt KK, Patel SR, Trent JC, Beddar S, Pisters PW. Retroperitoneal soft tissue sarcoma: an analysis of radiation and surgical treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:158-63.
44. Sweeting RS, Deal AM, Llaguna OH, Bednarski BK, Meyers MO, Yeh JJ, Calvo BF, Tepper JE, Kim HJ. Intraoperative electron radiation therapy as an important treatment modality in retroperitoneal sarcoma. *J Surg Res* 2013;185:245-9.
45. Gronchi A, De Paoli A, Dani C, Merlo DF, Quagliuolo V, Grignani G, Bertola G, Navarra P, Sangalli C, Buonadonna A, De Sanctis R, Sanfilippo R, Dei Tos AP, Stacchiotti S, Giorello L, Fiore M, Bruzzi P, Casali PG. Preoperative chemo-radiation therapy for localised retroperitoneal sarcoma: a phase I-II study from the Italian Sarcoma Group. *Eur J Cancer* 2014;50:784-92.
46. Pilar A, Gupta M, Ghosh Laskar S, Laskar S. Intraoperative radiotherapy: review of techniques and results. *Ecancermedalscience* 2017;11:750.
47. Calvo FA. Intraoperative irradiation: precision medicine for quality cancer control promotion. *Radiat Oncol* 2017;12:36.
48. Sindelar WF, Kinsella TJ, Chen PW, *et al.* Intraoperative radiotherapy in retroperitoneal sarcomas. Final results of a prospective, randomized, clinical trial. *Arch Surg* 1993;128: 402-10.
49. Roeder F, Schulz-Ertner D, Nikoghosyan AV, Huber PE, Edler L, Habl G, Krempien R, Oertel S, Saleh-Ebrahimi L, Hensley FW, Buechler MW, Debus J, Koch M, Weitz J, Bischof M. A clinical phase I/II trial to investigate preoperative dose-escalated intensity-modulated radiation therapy (IMRT) and intraoperative radiation therapy (IORT) in patients with retroperitoneal soft tissue sarcoma. *BMC Cancer* 2012;12:287.
50. Tseng WH, Martinez SR, Do L, Tamurian RM, Borys D, Canter RJ. Lack of survival benefit following adjuvant radiation in patients with retroperitoneal sarcoma: A SEER analysis. *J Surg Res* 2011;168:173-80.
51. Bates JE, Dhakal S, Mazloom A, Constine LS. The Benefit of Adjuvant Radiotherapy in High-grade Nonmetastatic Retroperitoneal Soft Tissue Sarcoma: A SEER Analysis. *Am J Clin Oncol* 2018;41(3):274-9.
52. Nussbaum DP, Rushing CN, Lane WO, Cardona DM, Kirsch DG, Peterson BL, Blazer DG. Preoperative or postoperative radiotherapy *vs.* surgery alone for retroperitoneal sarcoma: a case-control, propensity score-matched analysis of a nationwide clinical oncology database. *Lancet Oncol* 2016;17:966-75.
53. Olimpiadi Y, Song S, Hu JS, Matcuk GR, Chopra S, Eisenberg BL, Sener SF, Tseng WW. Contemporary Management of Retroperitoneal Soft Tissue Sarcomas. *Curr Oncol Rep* 2015;17(8):39.
54. van Houdt WJ, Raut CP, Bonvalot S, Swallow CJ, Haas R, Gronchi A. New research strategies in retroperitoneal sarcoma. The case of TARPSWG, STRASS and RESAR: making progress through collaboration. *Curr Opin Oncol* 2019;31(4):310-6.

55. Bonvalot S, Gronchi A, Le Péchoux C, Swallow CJ, Strauss D, Meeus P, van Coevorden F, Stoldt S, Stoeckle E, Rutkowski P, Rastrelli M, Raut CP, Hompes D, De Paoli A, Sangalli C, Honoré C *et al.* Preoperative radiotherapy plus surgery vs. surgery alone for patients with primary retroperitoneal sarcoma (EORTC-62092: STRASS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020;21:1366-77.
56. Petersen IA, Haddock MG, Donohue JH, Nago DM, Sargent DJ, Gunderson LL Use of Intraoperative electron beamradiotherapy in the management of retroperitoneal soft tissue sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:469-75.

## 2.7. Tumori ginecologici

### 2.7.1. Introduzione e cenni storici

Benché i primi accenni alla IORT nella patologia ginecologica risalissero all'inizio del 1900, le pubblicazioni divennero più numerose tra gli anni '60 e '80, grazie a ricercatori americani e giapponesi. Tuttavia, è a partire dagli anni '90 che la IORT ha avuto lo sviluppo maggiore, grazie soprattutto al diffondersi di acceleratori dedicati, installati direttamente in sala operatoria (1).

La IORT può trovare applicazione in tutte le patologie ginecologiche (cervice, endometrio, ovaio), prevalentemente nell'ambito delle recidive (2), ma anche in un contesto curativo (3, 4).

Tuttavia, mentre nel trattamento delle recidive i risultati sono incoraggianti (5), nel setting curativo non sembrano dimostrare un miglioramento rispetto al percorso di cura tradizionale, almeno per quanto concerne il tumore della cervice uterina. A partire dal 2011 alcuni hanno esplorato il ruolo della reirradiazione con fasci esterni *tumour directed* prima di chirurgia e IORT, in un'ottica integrata multidisciplinare che ambisce a condurre la paziente al massimo controllo locale di malattia (4, 6).

### 2.7.2. Indicazioni e selezione delle pazienti

Nei paragrafi che seguono sono riportate le indicazioni per il trattamento IOERT, suddivise per distretto.

#### 2.7.2.1. Cervice uterina

Le esperienze che hanno considerato la IORT in un'ottica curativa esclusiva nelle recidive sono pochissime e deludenti (7). Tuttavia, in casi selezionati (pazienti molto anziane, patologie concomitanti) nei quali un trattamento radiante EBRT dopo il trattamento chirurgico della recidiva non è fattibile, è possibile valutare un trattamento personalizzato sulle sedi a maggiore rischio di ulteriore recidiva (ad esempio: parete pelvica, regione inguinale) (8).

Nella malattia localmente avanzata, il trattamento standard attuale è la chemio-radioterapia concomitante (9), ma sono in corso studi randomizzati che prevedono l'aggiunta della chemioterapia neoadiuvante. In casi molto selezionati, poco rispondenti alla chemioradioterapia, e quando il sovradosaggio con brachiterapia è sconsigliato o non fattibile, può essere ragionevole considerare l'opzione chirurgica e proporre la IORT a consolidamento della stessa (10).

Molto più ampia è l'esperienza di trattamento IORT nella ricaduta loco-regionale di malattia candidata a chirurgia di salvataggio.

In alcuni studi, nella recidiva di malattia in pelvi, in particolare quando la lesione raggiunge la parete pelvica laterale, l'aggiunta della IORT alla chirurgia sembra avere un impatto favorevole

sul controllo locale di malattia (5, 11, 12). Benché i dati di letteratura siano scarsi, risultati ancora più favorevoli sembrano essere ottenuti se la chirurgia e IORT sono precedute, nelle pazienti non precedentemente irradiate, da EBRT (13).

Un'attenta valutazione interdisciplinare della documentazione radiologica, delle potenzialità e dei limiti di EBRT neoadiuvante e una valutazione clinica congiunta tra il radioterapista oncologo e il chirurgo sono mandatorie in fase di discussione del programma terapeutico.

### **2.7.2.2. Endometrio**

Diversamente dalla malattia recidivata della cervice uterina, nella malattia endometriale la radioterapia ha raramente un ruolo curativo esclusivo.

Nelle recidive centro-pelviche di malattia, la terapia di salvataggio è la brachiterapia (con o senza EBRT) o, in alternativa, la chirurgia (9), quest'ultima con risultati meno soddisfacenti. In casi molto selezionati, è possibile valutare l'indicazione a chirurgia di *debulking* a cui associare IORT, quando si prevedano o vi siano margini *close* o francamente positivi (5, 14, 15).

L'esperienza nei sarcomi uterini è molto scarsa e ha dato risultati modesti, correlati alla cattiva prognosi della malattia, in termini di sopravvivenza e controllo locale. Casi particolari e ben selezionati possono essere comunque considerati per IORT (9) (livello di evidenza 3).

### **2.7.2.3. Ovaio**

Vi sono sporadiche esperienze di IORT nella recidiva di malattia ovarica.

In pazienti adeguatamente selezionate, un approccio combinato di chirurgia citoreducente e IORT ha una tossicità accettabile e può contribuire, nell'ambito di una strategia terapeutica più ampia, a migliorare il controllo locale e la palliazione di malattia (16).

### **2.7.2.4. Vulva – vagina**

Sebbene le due patologie siano diverse in termini di prognosi e terapia, la recidiva di malattia le rende assimilabili per sede.

In questi casi, la IORT può essere considerata quando la malattia raggiunge la regione della sinfisi pubica, che rappresenta un ostacolo alla radicalità chirurgica. Tuttavia, tale sede costituisce anche un limite per la fattibilità tecnica della IORT stessa (1).

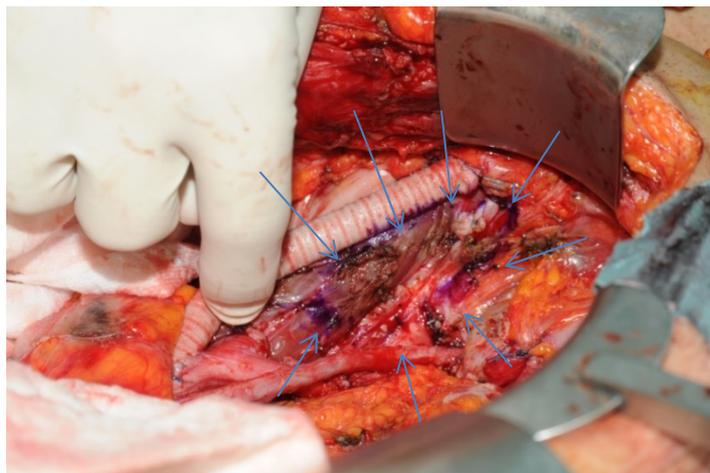
### **2.7.2.5. Irradiazione linfonodale**

È possibile considerare la IORT, eventualmente associata a EBRT pre- o post-intervento chirurgico, su sedi linfonodali per le quali la chirurgia non possa considerarsi radicale (17).

## **2.7.3. Tecnica di trattamento**

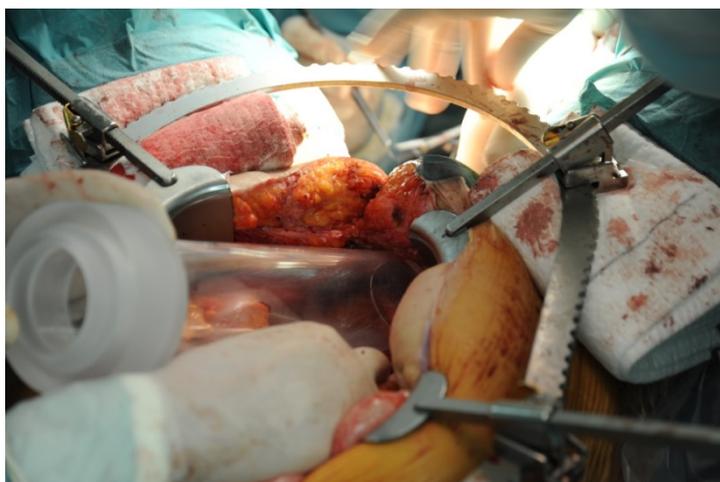
È necessario disporre, nella fase preoperatoria, di tutte le immagini radiologiche di stadiazione, per prevedere la sede possibile di trattamento e valutarne in anticipo i rapporti con le strutture vicine. Allo stesso modo, è necessario disporre della documentazione iconografica dei pregressi trattamenti radioterapici eventualmente eseguiti o, quantomeno, essere a conoscenza di dosi erogate e tecnica utilizzata.

In sede di intervento, il chirurgo espone l'area suscettibile di trattamento e la definisce se possibile con matita dermografica (Figura 21), poiché questo consente di verificare che l'applicatore, aderendo all'area disegnata, raggiunga correttamente la sede desiderata.



**Figura 21. Preparazione in sede di intervento chirurgico del letto tumorale, marcato con matita dermografica (in violaceo) nel rispetto dei tessuti circostanti, con particolare attenzione alle strutture nervose e vascolari (si nota nella figura la presenza di protesi vascolare), prima di procedere con il posizionamento dell'applicatore per l'irradiazione (foto di R. Lazzari)**

Per le lesioni macro o microscopiche della parete pelvica, si utilizzano applicatori inclinati, in genere fino a 30°, solitamente del diametro da 4 a 7 cm. Nel sospetto di margini di resezione microscopicamente infiltrati, l'utilizzo di una garza bagnata come *bolus*, per aumentare la dose in superficie, è consigliabile. Poiché la garza oscura parzialmente la verifica del corretto posizionamento dell'applicatore rispetto all'area desiderata, è consigliabile verificare prima senza *bolus* la collimazione e l'adesione dell'applicatore alla superficie (Figura 22) e poi ripetere la procedura con *bolus*. Sovente, il maggiore limite tecnico all'esecuzione del trattamento è rappresentato dalla dimensione della breccia chirurgica addominale e dalla conformazione anatomica della paziente, che non consentono una angolazione sufficiente per l'aggancio tra la parte di applicatore allacciata alla testata dell'acceleratore e quella dell'applicatore posizionato in cavità addominale.



**Figura 22. Verifica pre-trattamento del posizionamento dell'applicatore nello scavo pelvico in relazione all'ampiezza della breccia chirurgica addominale e della conformazione anatomica della paziente, prima del corretto aggancio con la parte di applicatore allacciata alla testata dell'acceleratore (foto di R. Lazzari)**

Talvolta, per lesioni molto basse o retropubiche, è possibile considerare un approccio trasperineale, se tecnicamente eseguibile. Terminata la procedura è consigliabile marcare l'area trattata con *clip* chirurgiche.

La scelta della dose e dell'energia da utilizzare dipendono in parte dalla valutazione degli eventuali pregressi trattamenti eseguiti e in parte dalla sede che deve essere irradiata. Fattori limitanti per la dose sono rappresentati dalla vicinanza di vasi e nervi (*vedi* Figura 21).

I vasi sono considerati resistenti alle alte dosi e, grazie alla loro facile visualizzazione possono essere in genere allontanati dal campo di irradiazione (Figura 23). I nervi sono solitamente più sensibili alle alte dosi per frazione e sono situati a maggiore profondità rispetto al piano di irradiazione e di conseguenza richiedono una particolare attenzione al punto di prescrizione, per ridurre al minimo il rischio di danno neurologico (dose massima raccomandata di 12 Gy).



Figura 23. Esempio di posizionamento dell'applicatore nello scavo pelvico, allestito per l'irradiazione di un tumore ginecologico. Visibili i vasi allontanati dal campo di irradiazione e sostituiti da protesi vascolare (foto di R. Lazzari)

#### 2.7.4. Risultati clinici

Gli studi pubblicati sono per la maggior parte di natura retrospettiva, includono casistiche non numerose e sono condotti in singole istituzioni.

Benché i risultati siano interessanti, questi limiti metodologici impediscono di identificare un ruolo chiaro della IORT nella strategia terapeutica e sottolineano la necessità di studi collaborativi prospettici. Nella Tabella 15 si riportano le principali casistiche pubblicate da una recente rassegna della letteratura (18).

Tabella 15. Principali parametri nel trattamento dei tumori ginecologici con tecnica IOERT da casistiche riportate nella review di Krengli *et al.* 2017

1° autore, anno (rif.)	Pazienti e sede (n.)	prim/rec (%)	Dose (Gy)		FU (mesi)	LC (%)	OS (%)	Tossicità acuta e/o tardiva
			EBRT	IOERT				
Sole, 2014 (17)	18 utero 32 cervice 11 altro	57 rec pelvica, 43 rec paraortica	media 31 (29-45)	R0:10-12,5 R1:15	42 (2-169)*	65 a 5 aa	42 a 5 aa	RTOG acuta ≥ G3: 23pz RTOG tardiva ≥ G3: GI 8pz, GU 3pz, 1pz neuropatia

1° autore, anno (rif.)	Pazienti e sede (n.)	prim/rec (%)	Dose (Gy)		FU (mesi)	LC (%)	OS (%)	Tossicità acuta e/o tardiva
			EBRT	IOERT				
Foley, 2016 (4)	21 cervice 6 utero 5 altro	81 rec pelvica, 19 prim	NA	media 13,5 (10-22,5)	26 (3-196)*	R1: 73 a 5 aa; R2: 71 a 5 aa	70 a 5 aa, R1: 77 a 5 aa, R2: 55 a 5 aa	RTOG≥G3 47%, 5pz dipendente da IOERT, 2pz GU, 1pz osteonecrosi, 2pz limfedema
Backes, § 2015 (1)	21 cervice 11 altro	100 rec	6 pz: media 26 (10-40)	mediana 17,5 (10-20)	NA	mediana PE+IORT 10 ms; LEER+IORT 9 ms; PE 33 ms	mediana PE+IORT 10 ms LEER+IORT 17 ms PE 41 ms	NA
Barney, 2013 (11)	86 cervice	85 rec pelvica, 15 prim	61 pz: no preRT: mediana 45, preRT: mediana 39,6	mediana 15 (6-25)	32 (1-306)*	62 a 3 aa: 70% prim 61% rec	25 a 3 aa	RTOG≥G3: 4pz 1 pz GI, GU, 1pz neuropatia, 4pz Altro
Calvo, 2013 (19)	7 utero 20 cervice 8 altro	100 rec pelvica	16 pz: 45 no preRT, 30,6 preRT	R0: 10-12,5 R1: 15	46 (3-169)*	58 a 5 aa	42 a 5 aa	RTOG acuta ≥G3: 14 pz RTOG tardiva ≥G3: 5 pz GI, 2 pz GU 1pz neuropatia peri/post-Ch 10pz GU
Giorda, 2011 (10)	35 cervice	100 prim	neoad 50,4	10-15	NR	89 a 2 aa	49 a 5 aa	
Tran, # 2007 (5)	17 cervice 11 utero 8 altro	88 rec	18 pz media 44	mediana 11,5 (6-17,5)	50** (2-198)*	44 a 5 aa: 45% Cervice 58% Utero	42 a 5 aa	RTOG ≥G3: 10 pz
Dowdy, 2006 (15)	25 utero	100 rec	21 pz: 45	mediana 15 (10-25 Gy)	34	84	R0: 71 a 5 aa, R1: 47 a 5 aa, R2: 0 a 5 aa	8pz neuropatia, 5pz GU, 5pz fistola, 2pz frattura ossea
Awtrey, 2006 (20)	27 utero	100 rec pelvica	12 pz: dose NR	NR	24 (5-84)*	NR	78 a 2 aa	NR
Martinez-Monge, 2001 (13)	67 cervice	54 rec pelvica, 46 prim	36 pz: 45	prim: mediana 12 (10-25), rec: 15 (10-20)	prim 58 (8-144)* rec 19 (1-138)*	69 a 10aa: 93% prim 47% rec	35 a 10 aa; prim 58 rec 14	10 pz dipendente da IOERT
Gemignani#, 2001 (21)	9 cervice, 7 utero, 1 altro	rec 100	2 pz: dose NR	media 14 (12-15Gy)	20 (3-65)*	67	54	NA
DelCarmen, 2000 (22)	5 cervice 3 utero 7 altro	93 rec pelvica, 7 prim	NR	10-22,5	(3-36)*	54	74	4pz neuropatia, 3pz GU, limfedema 2pz
Garton, 1997 (23)	22 cervice, 10 utero 7 altro	92 rec pelvica, 8 prim	28 pz mediana 45 (1-67)	mediana 17,3 (10-25)	25 (6-125)*	5a 67	32 a 5aa	RTOG ≥G3 14pz, 6pz dipendente da IOERT
Mahè, 1996 (12)	70 cervice	100 rec pelvica	30 pz (20-45)	R0 media 18 (10-25); R1-biopsia media 19 (10-30)	15** (2-69)*	21: 27% R0 11% R1-2	8 a 3aa	10pz dipendente da IOERT , 1pz GI, 4pz GU, 5pz neuropatia
Stelzer, 1995 (24)	22 cervice	100 rec pelvica	6 pz (26-50); 7 pz (45-62,4)	mediana 22 (14-27,8)	minimo 15 mesi	48 a 5aa	43 a 5aa	7pz neuropatia

anno: anno di pubblicazione; prim/rec: tumore primario o recidiva; FU: follow-up mediano in mesi;\*: range; \*\*: media; tipo: tipo di tumore; preRT: previous radiotherapy; EBRT radioterapia a fasci esterni dose in Gy riportata per n. pz; IOERT dose: dose in Gy radioterapia intraoperatoria; LC: controllo locale in %; OS: tasso di sopravvivenza globale (in %); NR: non riportato. Quando non specificato la tecnica è la IOERT; §: HDR-IORT; #: Orthovoltage-IORT; LEER: laterally extended endopelvic resection; PE Pelvic exenteration; RTOG: scala per tossicità acuta e tardiva; neoad: neoadiuvante; ms: mesi; GI: Tossicità Gastro-intestinale; GU: Tossicità Genito-urinaria.

## 2.7.5. Conclusioni

In generale la IORT trova indicazione prevalentemente nelle malattie ginecologiche recidivate, già irradiate, con intento adiuvante postoperatorio o esclusivo/radicale. Il tempo intercorso dalla radioterapia, la risposta alla stessa e le dosi erogate sono fattori cruciali per la fattibilità dei ritrattamenti. Il trattamento integrato di EBRT preoperatoria seguita da *boost* IORT trova applicazione nelle recidive pelviche da sarcoma uterino, indicazione riconosciuta anche dalle linee guida NCCN con livello di evidenza 3 (9) in caso di malattia isolata, e nelle recidive da carcinoma endometriale e cervicale. Anche nelle neoplasie ginecologiche localmente avanzate, la combinazione di EBRT (con o senza chemioterapia) preoperatoria con il *boost* IORT ha dato ottimi risultati in termini di controllo locale (13).

## Bibliografia del paragrafo 2.7

1. Backes FJ, Martin DD. Intraoperative radiation therapy (IORT) for gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol* 2015;138(2):449-56.
2. Del Carmen MG, McIntyre JF, Goodman A. The Role of Intraoperative Radiation Therapy (IORT) in the treatment of locally advanced gynecologic malignancies. *The Oncologist* 2000;5:18-25.
3. Del Carmen MG, Eisner B, Willet CG, Fuller AF. Intraoperative radiation therapy in the management of gynecologic and genitourinary malignancies. *Surg Oncol Clin N Am* 2003;12(4):1031-42.
4. Foley OW, Rauh-Hain JA, Clark RM, Goodman A, Growdon WB, Boruta DM, Schorge JO, Del Carmen MG. Intraoperative Radiation Therapy in the Management of Gynecologic Malignancies. *Am J Clin Oncol* 2016;39(4):329-34.
5. Tran PT, Su Z, Hara W, Husain A, Teng N, Kapp DS *et al.* Long-term survivors using intraoperative radiotherapy for recurrent gynecologic malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69(2):504-11.
6. Liu Z, Gao Y, Soong YL, Chen X, Gao F, Luo W, Sheng W, Ren J, Zhang L, Wang J. Intraoperative electron beam radiotherapy for primary treatment of stage IIB cervical cancer: a retrospective study. *J Int Med Res.* 2012;40(6):2346-54.
7. Gao Y, Liu Z, Gao F, Chen X. Intraoperative radiotherapy in stage IIB adenocarcinoma of the uterine cervix: a retrospective study. *Oncotarg Ther* 2013;6:1695-700.
8. Biete A, Oses G. Intraoperative radiation therapy in uterine cervical cancer: A review. *Rep Pract Oncol Radiother* 2018;23(6):589-594.
9. NCCN. National Comprehensive Cancer Network. Abu-Rustum NR, Yashar CM, Bean S, Bradley K, Campos SM, Fisher CM, *et al.* NCCN Guidelines Insights: Cervical Cancer, Version 1.2020. *J Natl Compr Canc Netw* 2020;18(6):660-6.
10. Giorda G, Boz G, Gadducci A, Lucia E, De Piero G, De Paoli A, *et al.* Multimodality approach in extra cervical locally advanced cervical cancer: chemoradiation, surgery and intra-operative radiation therapy. A phase II trial. *Eur J Surg Oncol* 2011;37:442-7.
11. Barney BM, Petersen IA, Dowdy SC, Bakkum-Gamez JN, Klein KA, Haddock MG. Intraoperative electron beam radiotherapy (IOERT) in the management of locally advanced or recurrent cervical cancer. *Radiat Oncol* 2013;8:80.
12. Mahe MA, Gerard JP, Dubois JB, Roussel A, Bussieres E, Delannes M, *et al.* Intraoperative radiation therapy in recurrent carcinoma of the uterine cervix: report of the French intraoperative group on 70 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;34:21-6.
13. Martinez-Monge R, Jurado M, Aristu JJ, Moreno M, Cambeiro M, Perez-Ochoa A, *et al.* Intraoperative electron beam radiotherapy during radical surgery for locally advanced and recurrent cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2001;82:538-43.

14. Sole CV, Calvo FA, Lizarraga S, Gonzalez-Bayon L, García-Sabrido JL. Intraoperative electron-beam radiation therapy with or without external-beam radiotherapy in the management of paraaortic lymph-node oligometastases from gynecological malignancies. *Clin Transl Oncol* 2015;17(11):910-6.
15. Dowdy SC, Mariani A, Cliby WA, Haddock MG, Petersen IA, Sim FH, *et al.* Radical pelvic resection and intraoperative radiation therapy for recurrent endometrial cancer: technique and analysis of outcomes. *Gynecol Oncol* 2006;101:280-6.
16. Yap OW, Kapp DS, Teng NN, Husain A. Intraoperative radiation therapy in recurrent ovarian cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63(4):1114-21.
17. Sole CV, Calvo FA, Lozano MA, Gonzalez-Bayon L, Gonzalez-Sansegundo C, Alvarez A, *et al.* External-beam radiation therapy after surgical resection and intraoperative electron-beam radiation therapy for oligorecurrent gynecological cancer. Long-term outcome. *Strahlenther Onkol* 2014;190:171-80.
18. Krenqli M, Pisani C, Deantonio L, Surico D, Volpe A, Surico N, Terrone C. Intraoperative radiotherapy in gynaecological and genito-urinary malignancies: focus on endometrial, cervical, renal, bladder and prostate cancers. *Radiat Oncol* 2017;12(1):18.
19. Calvo FA, Sole CV, Lozano MA, Gonzalez-Bayon L, Gonzalez-Sansegundo C, Alvarez A, *et al.* Intraoperative electron beam radiotherapy and extended surgical resection for gynecological pelvic recurrent malignancies with and without external beam radiation therapy: long-term outcomes. *Gynecol Oncol* 2013;130:537-44.
20. Awtrey CS, Cadungog MG, Leitao MM, Alektiar KM, Aghajanian C, Hummer AJ, *et al.* Surgical resection of recurrent endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2006;102:480-88.
21. Gemignani ML, Alektiar KM, Leitao M, Mychalczak B, Chi D, Venkatraman E, *et al.* Radical surgical resection and high-dose intraoperative radiation therapy (HDR-IORT) in patients with recurrent gynecologic cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:687-94.
22. del Carmen MG, McIntyre JF, Fuller AF, Nikrui N, Goodman A. Intraoperative Radiation Therapy in the Treatment of Pelvic Gynecologic Malignancies: A Review of Fifteen Cases. *Gynecol Oncol* 2000;79:457-62.
23. Garton GR, Gunderson LL, Webb MJ, Wilson TO, Martenson JA, Cha SS, *et al.* Intraoperative radiation therapy in gynecologic cancer: update of the experience at a single institution. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:839-43.
24. Stelzer KJ, Koh WJ, Greer BE, Cain JM, Tamimi HK, Figge DC, *et al.* The use of intraoperative radiation therapy in radical salvage for recurrent cervical cancer: outcome and toxicity. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:1881-6.

## 2.8. Metastasi vertebrali

### 2.8.1. Introduzione e cenni storici

Nel trattamento delle metastasi vertebrali viene utilizzata prevalentemente la metodica Kypho-IORT. Il ruolo della radioterapia nelle metastasi ossee è consolidato in particolare nelle lesioni a carattere litico: oltre ad una azione antalgica, la radioterapia esita anche in ricalcificazione ossea, anche se entrambi gli effetti non sono immediati. Per lesioni per le quali il rischio di frattura o collasso vertebrale è elevato, è indicata una procedura di ripristino della morfologia del corpo vertebrale (vertebroplastica) seguito da EBRT (1, 2). La procedura di Kypho-IORT consiste nell'irradiazione seguita dalla vertebroplastica che viene attuata con palloncino (Kyphoplastica) o con diretta iniezione di cemento intravertebrale (vertebroplastica) (3, 4). L'utilizzo di un'apparecchiatura kV-IORT consente di unire le due procedure in una sola seduta di trattamento, risolvendo la sintomatologia dolorosa in un tempo decisamente inferiore rispetto a quanto accade

con la sola radioterapia convenzionale e stabilizzando immediatamente la vertebra. Spesso la risoluzione del dolore avviene immediatamente dopo l'esecuzione della procedura, anche se, come esito delle manovre intravertebrali, è possibile che siano necessari alcuni giorni.

Le apparecchiature kV-IORT sono dotate di applicatore dedicato per le procedure intravertebrali. L'irradiazione è estremamente selettiva e produce una caduta di dose elevata nell'arco di pochi millimetri (5).

### 2.8.2. Indicazioni e selezione dei pazienti

L'indicazione terapeutica, sulla base dell'esperienza tedesca, è riservata a lesioni del tratto di colonna vertebrale da T4 a L3 (6). L'esclusione degli altri tratti vertebrali è legata alla scarsa raggiungibilità tecnica da parte dell'applicatore, che ha una unica lunghezza predefinita. Controindicate per la procedura sono le lesioni che coinvolgono i peduncoli vertebrali e quelle che determinano interruzione del muro posteriore della vertebra, per entrambe le quali sussiste un rischio di danno midollare legato alla distribuzione della dose da parte dell'applicatore lineare.

### 2.8.3. Tecnica di trattamento

La procedura viene eseguita in blanda sedazione o in sedazione profonda, con paziente in posizione prona, in anestesia cutanea locale. Prevede un primo approccio intravertebrale, da parte dello specialista ortopedico-radiologo-radiologo interventista, attraverso il o i peduncoli laterali per creare nell'osso la strada attraverso la quale procedere all'inserimento dell'applicatore dedicato e successivamente, ad irradiazione terminata, per consentire l'iniezione di cemento.

Mentre la fase di irradiazione avviene solitamente attraverso un unico approccio transpeduncolare, per la vertebroplastica è spesso utile inserire il cemento anche attraverso il peduncolo controlaterale. Il kit monouso fornito dalla casa madre comprende, oltre all'applicatore metallico che accoglierà la sorgente radiante e che rimarrà fisso durante tutta la procedura, altri vettori metallici che vengono montati in successione e secondo sequenza preordinata e poi rimossi. La strumentazione per la creazione del tramite intraosseo è dispensata alla struttura ospedaliera di appartenenza o fornito dall'operatore non radioterapista. È possibile eseguire prelievo biotipico pre-trattamento a conferma della natura neoplastica della lesione (Figura 24). Le manovre sono eseguite sotto controllo fluoroscopico.

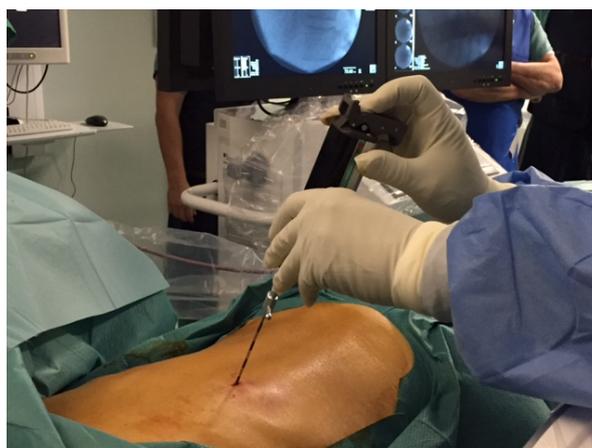
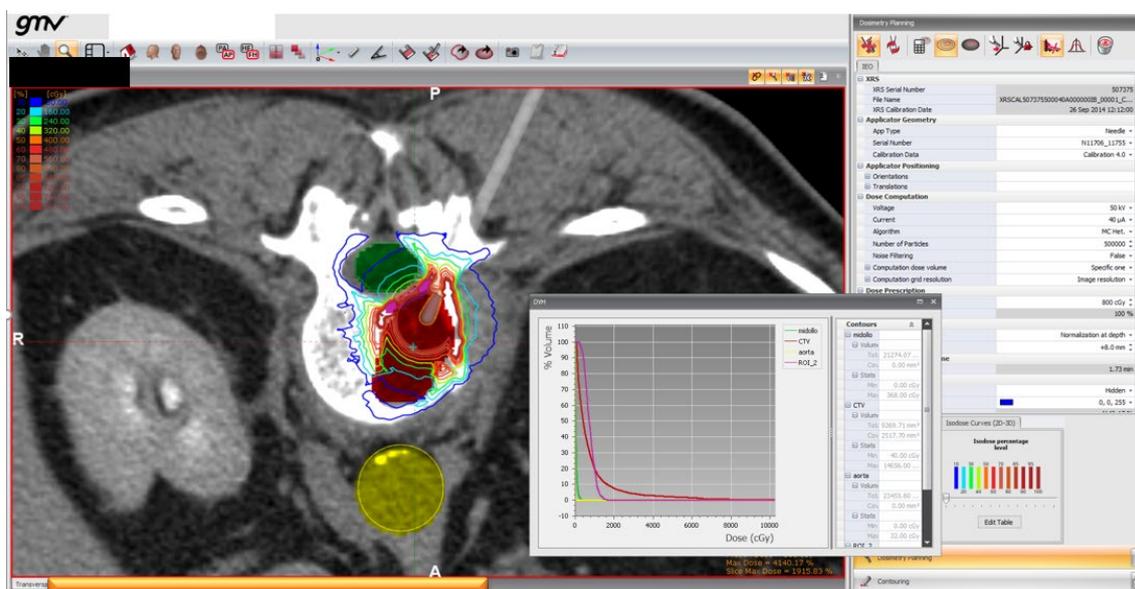


Figura 24. Esecuzione di biopsia ossea pre-trattamento Khypo-IORT, per conferma della natura neoplastica della lesione vertebrale (foto di R. Lazzari)

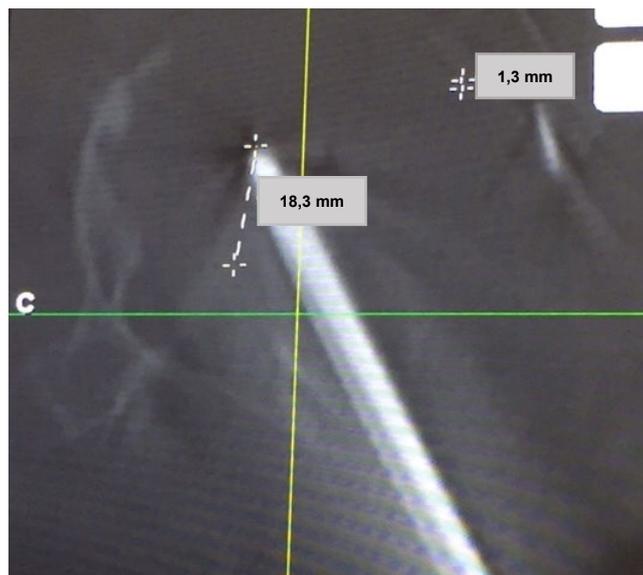
Operativamente, il vettore metallico che accoglierà successivamente la sorgente radiante e che, come detto, rimarrà fisso durante l'irradiazione, può essere inserito convenzionalmente a livello della congiunzione fra peduncolo laterale e corpo vertebrale, in modo da mantenere costante la distanza tra apice della sorgente radiante e muro posteriore della vertebra (considerando il rapporto fra distanza dell'apice del tramite metallico intraosseo e sorgente radiante; a punto di prescrizione invariato la dose al midollo/cauda è zero). Diversamente, in un'ottica più personalizzata che tenga conto di dimensione e sede della lesione nonché di eventuali pregressi trattamenti radianti, è possibile definire preoperatoriamente la sede di posizionamento della sorgente erogatrice più idonea alla copertura del bersaglio, preventivando il punto di prescrizione e la dose. Uno studio TC preoperatorio a paziente prono, eseguito con acquisizioni a strato sottile della vertebra, e l'utilizzo di software di simulazione dedicato consente infatti di ottenere un previsionale della distribuzione di dose ricalcolabile in pochi minuti modificando i parametri tecnici (dose totale, punto di prescrizione, punto di accesso e angolo di inserzione dell'applicatore) (Figura 25).



**Figura 25. Distribuzione delle isodosi su immagini TC acquisite in posizione prona nel calcolo previsionale in relazione alla ipotetica posizione della sorgente, utilizzando software dedicato, nello studio preoperatorio relativo al trattamento di tumori vertebrali con tecnica KV-IORT (foto di R.Lazzari)**

Alcuni fluoroscopi consentono, a sorgente posizionata e prima dell'erogazione della terapia, l'acquisizione e visione di immagini nelle 3 proiezioni e la ricostruzione tridimensionale delle vertebre: questo può essere di aiuto nel confermare l'adeguatezza del posizionamento rispetto al previsto e di verificare la distanza sorgente-muro posteriore o sorgente-profilo vertebrale anteriore lungo tutto l'asse della vertebra (Figura 26).

Se i sistemi di acquisizione delle immagini sono veicolabili sul software dedicato, è possibile eseguire un piano di cura istantaneo. Ad applicatore posizionato, si esegue la verifica dell'erogabilità del trattamento e si procede all'irradiazione. Il tempo di trattamento nella fase di erogazione della dose è di 30-40 secondi circa, mentre la procedura pre-erogazione è operatore dipendente, strettamente legata alla sede di malattia e alla robustezza del corpo vertebrale e quindi alla necessità di più approcci transpeduncolari. Vi sono iniziali esperienze di irradiazione multipla attraverso più vettori o in sequenza attraverso il progressivo spostamento lungo l'asse longitudinale della medesima via di accesso.



**Figura 26.** Misurazione della distanza tra la sorgente e il muro posteriore vertebrale sotto guida fluoroscopica, prima dell'esecuzione della terapia, per la verifica del posizionamento della sorgente rispetto alla previsione nel caso di trattamenti dei tumori vertebrali con tecnica kV-IORT (foto di R.Lazzari)

La dose suggerita è 8-10 Gy; il punto di prescrizione dipenderà dal posizionamento del vettore metallico, e quindi dalla posizione che acquisirà la sorgente radiante, valutati considerando la dimensione e la sede della lesione rispetto al corpo vertebrale *in toto* (per lesioni molto anteriori considerare le strutture vascolari adiacenti) e al muro posteriore (per lesioni posteriori considerare midollo/cauda). A procedura radiante terminata si procede alla vertebroplastica o Kyphoplastica per i dettagli della quale si rimanda agli specialisti di riferimento.

#### 2.8.4. Risultati clinici

Pochi sono i lavori pubblicati in quanto la procedura è considerata di nicchia. Gli studi principali sono riportati in Tabella 16 (6-8).

**Tabella 16.** Principali parametri nel trattamento dei tumori vertebrali con tecnica kypho-IORT da casistiche riportate nella review Krenegli *et al.* 2017

1° autore, anno (rif.)	Pazienti (n.)	FU (ms)	Kypho-IORT Dose in Gy	LC (%)	Sollievo del dolore	OS (%)	PFS (%)	Selezione dei pazienti
Bludau, 2018 (6)	9 fase I; 52 fase II	6,7	fase I: 8 (a 8, 11 e 13 mm); fase II: 8 (a 13 mm)	NR	punteggio mediano del dolore sceso da 5 a 2 dopo procedura; 69,8% riduzione $\geq 3$ punti	76,9 (a 3 ms); 64,0 (ms); 48,4 (a 12 ms)	97,5 (a 3 ms); 93,8 (a 6 ms); 93,8 (a 12 ms)	$\geq 50$ aa, oligometastatici, lesioni da D3 a L5, confinate al corpo vertebrale ( $\emptyset$ massimo 2 cm) PS secondo Karnoski $\geq 60$
Chen, 2017 (7)	40	12,5	9,2 $\pm$ 3,6 (a 10,2 $\pm$ 2,1 mm)	92,3	89,7%	NR	NR	NR
Reis, 2012 (8)	18	4,5	8 (a 5 mm)	93	100% a 6 settimane	NR	NR	NR

**anno:** anno di pubblicazione; **FU:** follow-up mediano in mesi; **LC:** controllo locale della malattia in %; **OS:** tasso di sopravvivenza globale in % valutata al numero di mesi riportato; **PFS:** Progression free Survival; **PS:** Performance Status; **NR:** non riportato;  $\emptyset$ : diametro; **ms:** mesi; **scala dolore:** da 1 a 10.

## 2.8.5. Conclusioni

La Kypho-IORT rappresenta un trattamento alternativo per il trattamento delle metastasi ossee, che si dimostra particolarmente utile nel caso di lesioni vertebrali con rischio non trascurabile di cedimento strutturale, in quanto in una unica procedura unisce la stabilizzazione e il trattamento oncologico.

Tuttavia, è una metodica complessa che richiede una particolare expertise e organizzazione. È infatti fondamentale una accurata valutazione interdisciplinare, da parte dello specialista radioterapista oncologo, radiologo e/o ortopedico e/o radiologo interventista, della sede e delle caratteristiche della lesione per l'identificazione della fattibilità tecnica della procedura. Infatti, deve essere accertata l'accessibilità dei vettori per vertebroplastica e radioterapia, e devono essere valutati i potenziali limiti legati alle componenti addensanti o miste della lesione, che possono, in alcuni casi, rendere disagevoli o impossibili le manovre intravertebrali.

Per stabilire il ruolo della Kypho-IORT, è stato disegnato uno studio di fase III (registrato con ClinicalTrials.gov, numero: NCT02773966) che randomizzerà pazienti nel braccio sperimentale di Kypho-IORT (8 Gy prescritti a 13 mm) e nel braccio di controllo con EBRT (30 Gy in 10 frazioni o 8 Gy in dose singola). L'obiettivo primario è la riduzione del dolore di almeno 3 punti sulla scala numerica/analoga/visuale (VAS) rispetto alla linea di base. Lo studio arruolerà 54 pazienti di età superiore o uguale a 50 anni fino a 4 metastasi vertebrali e con un punteggio del dolore di almeno 3 su 10 nella scala VAS (9).

## Bibliografia del paragrafo 2.8

1. Janjan N, Lutz ST, Bedwinek JM, Hartsell WF, Ng A, Pieters RS Jr, Ratanatharathorn V, Silberstein EB, Taub RJ, Yasko AW, Rettenmaier A; American College of Radiology Therapeutic guidelines for the treatment of bone metastasis: a report from the American College of Radiology Appropriateness Criteria Expert Panel on Radiation Oncology. *J Palliat Med* 2009;12(5):417-26.
2. Lutz S, Berk L, Chang E, Chow E, Hahn C, Hoskin P *et al.* Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence-based guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79(4):965-76.
3. Wenz F, Schneider F, Neumaier C, Kraus-Tiefenbacher U, Reis T, Schmidt R, Obertacke U. Kypho-IORT - a novel approach of intraoperative radiotherapy during kyphoplasty for vertebral metastases. *Radiation Oncology* 2010;5:11.
4. Schneider F, Greineck F, Clausen S, Mai S, Obertacke U, Reis T, Wenz F. Development of a novel method for intraoperative radiotherapy during kyphoplasty for spinal metastases (Kypho-IORT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81(4):1114-9.
5. Bludau F, Reis T, Schneider F, Clausen S, Wenz F, Obertacke U. Kyphoplasty combined with intraoperative radiotherapy (Kypho-IORT). Alternative therapy for patients with oligometastatic spinal metastases. *Der Radiologe* 2015;55(10):859-867
6. Bludau F, Welzel G, Reis T, Schneider F, Sperk E, Neumaier C, Ehmann M, Clausen S, Obertacke U, Wenz F, Giordano FA. Phase I/II trial of combined kyphoplasty and intraoperative radiotherapy in spinal metastases. *Spine J* 2018;18(5):776-81.
7. Chen K, Huang L, Cai Z, Shi J, You K, Shen H. Micro-invasive surgery combined with intraoperative radiotherapy for the treatment of spinal metastasis. *Eur Spine J* 2017;26(7):1893-1901
8. Reis T, Schneider F, Welzel G, Schmidt R, Bludau F, Obertacke U, Wenz F intraoperative radiotherapy during kyphoplasty for vertebral metastases (Kypho-IORT: first clinical results. *Tumori* 2012;98(4):434-40.
9. Bludau F, Welzel G, Reis T, Abo-Madyan Y, Sperk E, Schneider F, Clausen S, Ruder AM, Obertacke U, Ghaly MM, Wenz F, Giordano FA. Combined kyphoplasty and intraoperative radiotherapy (Kypho-

IORT) vs. external beam radiotherapy (EBRT) for painful vertebral metastases - a randomized phase III study. *BMC Cancer* 2019;19(1):430.

## 2.9. Situazioni particolari

Situazioni particolari possono essere rappresentate, ad esempio, dall'uso della IORT per donne in gravidanza o in presenza di dispositivi cardiaci elettronici impiantabili (*Cardiac Implantable Electronic Devices*, CIED). In questi casi devono essere eseguite adeguate procedure dedicate.

### 2.9.1. IORT e gravidanza

Ancora oggi esistono pochi riferimenti in letteratura ai problemi legati alla radioterapia in gravidanza. Dosi inferiori ai 100 mGy non sembrano comportare un aumento significativo del rischio di effetti deterministici (morte prenatale, malformazione, ritardo di crescita o ritardo mentale) rispetto all'incidenza di base di questi fenomeni, ma rendono possibili gli effetti stocastici (sviluppo di tumori infantili e mutazioni germinali negli ovociti) (1-3). Poiché nei trattamenti radianti si può facilmente superare la soglia dei 100 mGy (4,5), la valutazione della dose al feto è fondamentale per stimare rischi e benefici per la madre e il nascituro.

Per le caratteristiche tecnico-dosimetriche della IORT che portano ad una riduzione della dose agli organi e tessuti circostanti la sede di irradiazione, la sua fattibilità come trattamento adiuvante nelle pazienti in stato di gravidanza sottoposte a quadrantectomia per tumore mammario è stata presa in considerazione (6 Galimberti 2009, 7 Leonardi 2017). Misure dosimetriche *in vivo* sono state effettuate nelle pazienti non gravide mediante dosimetri termoluminescenti (*ThermoLuminescent Dosimeter*, TLD) del tipo *microrods* (TLD 100) inseriti in cateteri sterili a punta chiusa per stimare la dose potenziale al feto. L'energia degli elettroni utilizzati variava tra 5 MeV e 10 MeV e diametro degli applicatori era compreso tra 4 cm e 6 cm.

In un primo lavoro (6) sono state misurate le dosi sia a livello cutaneo sottodiaframmatico che in utero in 15 pazienti, mentre successivamente (7) sono state analizzate le dosi anche in corrispondenza delle ovaie in ulteriori 5 pazienti. Sull'addome delle pazienti è stato posizionato un camice schermante (2 mm di piombo equivalente) al fine di bloccare la maggior parte degli elettroni diffusi dalla macchina.

I risultati del primo lavoro (6) sono stati i seguenti: la dose media in cute in posizione sottodiaframmatica è risultata di  $3,7 \pm 2,4$  mGy; la dose media in cute in posizione sovrapubica è risultata pari a  $0,9 \pm 0,5$  mGy; la dose media intrauterina invece è risultata  $1,7 \pm 0,8$  mGy. Da questi dati si può dedurre che la dose intrauterina è circa la metà di quella in cute in posizione più craniale (più vicina al campo di radiazione) e circa il doppio della dose in cute in posizione più caudale. Questi risultati suggeriscono che si possa considerare la dose in cute misurata in posizione sottodiaframmatica come limite superiore della dose assorbita dal feto. Dal secondo lavoro (7) è stato ottenuto che la dose media in cute in corrispondenza delle ovaie destra e sinistra è inferiore a 1 mGy.

Complessivamente le dosi misurate sembrano indipendenti dalla dimensione dell'applicatore, dall'energia del fascio e dal quadrante della mammella irradiato (6).

Sulla base dello studio dosimetrico si può avanzare l'ipotesi che in pazienti accuratamente selezionate, la IOERT può essere considerata una parte dell'approccio conservativo della mammella durante il primo trimestre avanzato di gravidanza così come tutto il secondo trimestre.

Nel caso in cui, nonostante il superamento di 1 mSv per la dose all'utero stimata dallo specialista in fisica medica, si debba procedere su indicazione del medico specialista

all'esposizione di una paziente la cui gravidanza non possa essere esclusa o sia accertata, si deve porre particolare attenzione al processo di ottimizzazione riguardante sia la madre che il nascituro (DL.vo 101/2020, art.166 comma 2).

## 2.9.2. IORT e dispositivi cardiaci elettronici impiantabili

Il trattamento radioterapico di pazienti portatori di dispositivi cardiologici impiantabili (*Cardiac Implanted Electronic Device*, CIED) richiede un approccio multidisciplinare (cardiologo, radioterapista oncologo, specialista in fisica medica, infermiere, anestesista-rianimatore per la gestione intraprocedurale delle complicanze in caso di disattivazione temporanea del dispositivo, ecc.) per una gestione in sicurezza dei pazienti. La radioterapia può infatti indurre malfunzionamenti nei dispositivi che costituiscono un rischio per il paziente (8-13). Recentemente sono state pubblicate numerose linee guida internazionali riguardanti la gestione dei pazienti con *pacemaker* (PM) e defibrillatori cardiaci (*Implantable Cardioverter Defibrillator*, ICD) sottoposti a radioterapia (14).

Tali linee guida (14-16) e il recente documento di consenso intersocietario italiano (17), stabiliscono dei criteri per la stratificazione del rischio di tali pazienti e sono una guida per una loro corretta gestione. I parametri da considerare sono molteplici e complessi e riguardano il tipo di radiazione, l'energia utilizzata, il tipo di dispositivo, la PM-dipendenza del paziente, ecc.

I documenti esistenti concordano nello stabilire che, dal punto di vista dosimetrico, cautelativamente sia raccomandabile non superare una dose al CIED di 2 Gy.

Una accurata valutazione dosimetrica non può prescindere da una valutazione globale del rischio prevista dalle linee guida. L'irradiazione parziale della mammella per le sue caratteristiche tecnico-dosimetriche potrebbe essere una opzione in pazienti selezionate per rispettare i vincoli di dose al CIED (18).

La IORT a differenza di altre tecniche non si basa solitamente su una pianificazione del trattamento attraverso TPS. Pertanto, per questo tipo di procedura non si hanno dati riguardanti la dose *a-priori* ai CIED.

È stato pubblicato un *case report* riguardo all'esecuzione di kV-IORT in paziente portatore di PM. La dose misurata al PM erogando la dose di 20 Gy alla superficie dell'applicatore con dosimetri termoluminescenti (TLD) posizionati in vicinanza alla sorgente di raggi X è stata in media di 0,08 Gy (19). Nel lavoro di Luraschi *et al.* (20) sono stati usati rivelatori termoluminescenti (TLD) posizionati nei tessuti sottocutanei di 24 pazienti senza cardiopatia a livello infraclavicolare in una area dove ipoteticamente sarebbe stato alloggiato il CIED, per misurare direttamente la dose erogata durante una procedura di IOERT. I TLD, alternati con spaziatori, sono stati inseriti in due cateteri sterili, uno posizionato nella tasca creata dal chirurgo nella regione infraclavicolare, potenziale sede del CIED, solidale con il disco di protezione (catetere interno), l'altro posizionato sulla cute della paziente in prossimità dell'applicatore (catetere esterno) e parallelo al catetere interno. L'incertezza totale delle misure è stata stimata essere circa il  $\pm 15\%$ .\*

Dal lavoro è risultato che la dose misurata nel catetere interno diminuisce molto rapidamente in funzione della distanza dall'applicatore e che a 2,5 cm dal bordo dell'applicatore le misure effettuate riportano valori minori di 1,5 Gy, mentre nel catetere esterno i valori erano sempre inferiori a 0,8 Gy. Per quanto riguarda il catetere interno, non si sono osservate correlazioni statisticamente significative né con l'energia del fascio, né con il quadrante coinvolto né con il diametro dell'applicatore, nel catetere esterno una piccola differenza statistica è stata riscontrata in funzione dell'energia del fascio utilizzata. Infatti, usando fasci da 6 MeV la dose media

---

\* Le incertezze riportate nel testo hanno fattore di copertura  $k=1$ , se non diversamente specificato.

misurata è risultata essere 0,27 Gy (0,14-0,54 Gy), usando gli 8 MeV la dose è stata 0,32 Gy (0,16-0,66 Gy) e infine con i 10 MeV, la dose è stata di 0,36 Gy (0,20-0,80 Gy). Nonostante lo studio dosimetrico abbia il limite di aver misurato la dose nella regione di un virtuale CIED, i dati ottenuti supportano l'uso clinico della IORT nelle pazienti portatrici di CIED, avendo cura di mantenere la distanza minima di sicurezza di 2,5 cm tra il bordo dell'applicatore e il dispositivo cardiaco stesso. È raccomandato che ogni Centro attivi adeguate procedure di *Quality Assurance* specifiche per questo tipo di pazienti.

## Bibliografia del paragrafo 2.9

1. Mazonakis M, Varveris H, Damilakis J, Theoharopoulos N, Gourtsoyiannis N. Radiation dose to conceptus resulting from tangential breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:386-91.
2. Streffer C, Shore R, Konermann G, Meadows A, Uma Devi P, Preston Withers J, Holm LE, Stather J, Mabuchi K, H R. Biological effects after prenatal irradiation (embryo and fetus). A report of the International Commission on Radiological Protection. *Ann ICRP* 2003;33(1-2):5-206.
3. Ngu SL, Duval P, Collins C. Foetal radiation dose in radiotherapy for breast cancer. *Australas Radiol* 1992;36:321-2.
4. Diallo I, Lamon A, Shamsaldin A, Grimaud E, de Vathaire F, Chavaudra J. Estimation of the radiation dose delivered to any point outside the bersaglio volume per patient treated with external beam radiotherapy. *Radiother Oncol* 1996;38:269-71.
5. Van der Giessen PH. Measurement of the peripheral dose for the tangential breast treatment technique with Co-60 gamma radiation and high energy X-rays. *Radiother Oncol* 1997;42:257-64.
6. Galimberti V, Ciocca M, Leonardi MC, Zanagnolo V, Paola B, Manuela S, Sahium RC, Lazzari R, Gentilini O, Peccatori F, Veronesi U, Orecchia R. Is electron beam intraoperative radiotherapy (ELIOT) safe in pregnant women with early breast cancer? *In vivo* dosimetry to assess fetal dose. *Ann Surg Oncol* 2009;16(1):100-5.
7. Leonardi M, Cecconi A, Luraschi R, Rondi E, Cattani F, Lazzari R, Morra A, Soto S, Zanagnolo V, Galimberti V, Gentilini O, Peccatori F, Jereczek-Fossa B, Orecchia R. Electron Beam Intraoperative Radiotherapy (ELIOT) in Pregnant Women with Breast Cancer: From *in vivo* Dosimetry to Clinical Practice. *Breast Care* 2017;12(6):396-400.
8. Zaremba T, Jakobsen AR, Sogaard M, *et al.* Risk of device malfunction in cancer patients with implantable cardiac device undergoing radiotherapy: a population-based cohort study. *Pacing Clin Electrophysiol* 2015;38:343-56.
9. Grant JD, Jensen GL, Tang C, Pollard JM, Kry SF, Krishnan S, Dougherty AH, Gomez DR, Rozner MA. Radiotherapy-induced malfunction in contemporary cardiovascular implantable electronic devices: clinical incidence and predictors. *JAMA Oncol* 2015;1(5):624-32.
10. Zecchin M, Morea G, Severgnini M, Sergi E, Baratto Roldan A, Bianco E, Magnani S, De Luca A, Zorzini Fantasia A, Salvatore L, Milan V, Giannini G, Sinagra G. Malfunction of cardiac devices after radiotherapy without direct exposure to ionizing radiation: mechanisms and experimental data. *Europace* 2016;18(2):288-93.
11. Bagur R, Chamula M, Brouillard É, Lavoie C, Nombela-Franco L, Julien AS, Archambault L, Varfalvy N, Gaudreault V, Joncas CH, Israeli Z, Parviz Y, Mamas MA, Lavi S. Radiotherapy-induced cardiac implantable electronic device dysfunction in patients with cancer. *Am J Cardiol* 2017;119(2):284-89.
12. Bravo-Jaimes K, Samala V, Fernandez G, Moravan MJ, Dhakal S, Shah AH, Messing S, Singh K, Aktas MK. CIED malfunction in patients receiving radiation is a rare event that could be detected by remote monitoring. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2018;29(9):1268-75.

13. Falco MD, Genovesi D, Caravatta L, Di Carlo C, Bliakharskaia E, Appignani M, Faustino M, Furia N, Di Girolamo E. A randomized *in vitro* evaluation of transient and permanent cardiac implantable electronic device malfunctions following direct exposure up to 10 Gy. *Strahlenther Onkol* 2020;197:198-208.
14. Miften M, Mihailidis D, Kry SF, Reft C, Esquivel C, Farr J, Followill D, Hurkmans C, Liu A, Gayou O, Gossman M, Mahesh M, Popple R, Prisciandaro J, Wilkinson J. Management of radiotherapy patients with implanted cardiac pacemakers and defibrillators: A Report of the AAPM TG-203. *Med Phys* 2019;46(12):757-88.
15. Hurkmans CW, Knegjens JL, Oei BS, Maas AJ, Uiterwaal GJ, van der Borden AJ, Ploegmakers MM, van Erven L. Dutch Society of Radiotherapy and Oncology (NvRO). Management of radiation oncology patients with a pacemaker or ICD: a new comprehensive practical guideline in The Netherlands. Dutch Society of Radiotherapy and Oncology (NvRO). *Radiat Oncol* 2012;7:198.
16. Gauter-Fleckenstein B, Israel CW, Dorenkamp M, Dunst J, Roser M, Schimpf R *et al.* DEGRO/DGK guideline for radiotherapy in patients with cardiac implantable electronic devices. *Strahlenther Onkol* 2015;191(5):393-404.
17. Zecchin M, Severgnini M, Fiorentino A, Malavasi VL, Menegotti L, Alongi F, Catanzariti D, Jereczek-Fossa BA, Stasi M, Russi E, Boriani G. Management of patients with cardiac implantable electronic devices (CIED) undergoing radiotherapy: A consensus document from Associazione Italiana Aritmologia e Cardioritmo (AIAC), Associazione Italiana Radioterapia Oncologica (AIRO), Associazione Italiana Fisica Medica (AIFM). *International Journal of Cardiology* 2018;255:175-83.
18. Riley B, Garcia J, Gurrero T. The utilization of a 3-Dimensional non coplanar treatment plan to avoid pacemaker complications. *Medical Dosim* 2004;29 (2):9-96.
19. Keshtgar MR, Eaton DJ, Reynolds C, Pigott K, Davidson T, Gauter-Fleckenstein B, Wenz F. Pacemaker and radiotherapy in breast cancer: Is targeted intraoperative radiotherapy the answer in this setting? *Radiat Oncol* 2012;7:128.
20. Luraschi R, Lazzari R, Galimberti V, Rondi E, Bazani A, Corso G, Colombo N, Ricotti R, Fodor C, Winnicki M, Leonardi MC, Jereczek-Fossa BA, Cattani F. Dosimetric study to assess the feasibility of intraoperative radiotherapy with electrons (ELIOT) as partial breast irradiation for patients with cardiac implantable electronic device (CIED). *Breast Cancer Res Treat* 2018;171(3):693-99.

## Capitolo 3

# FOLLOW-UP

I progressi terapeutici grazie alla diagnosi precoce e a terapie innovative e personalizzate hanno portato ad un graduale aumento della sopravvivenza per i malati di tumore. D'altro canto, vi è un costante aumento del numero di nuovi casi per anno: in Italia, il numero di pazienti con malattia oncologica è passato dai 2 milioni e 244 mila nel 2006, sino a oltre 3 milioni nel 2016, e si stima che nel 2020 saranno 4 milioni e mezzo (1).

La sopravvivenza cancro-specifica in Italia è in linea con quella Europea e questo evidenzia la buona qualità del sistema assistenziale italiano. Le possibilità sempre maggiori di guarire o comunque di controllare a lungo la malattia, allungando la sopravvivenza, rendono sempre più importante una adeguata programmazione del follow-up dei pazienti.

Come specificato in un recente documento italiano di consenso delle maggiori società scientifiche in campo oncologico, la sorveglianza clinica dei pazienti con una precedente diagnosi di tumore non è supportata da conoscenze adeguate e da evidenze di efficacia, se non in rari casi. È pertanto necessario un adeguamento culturale che è ben sintetizzato nel documento sopra menzionato: dalla pratica del follow-up alla cultura di *survivorship care* (2). La malattia neoplastica genera un bisogno di cura inteso come diagnosi/terapia/sorveglianza che persiste nel tempo anche a causa della cronicizzazione della malattia stessa.

Il paziente neoplastico, rispetto alla popolazione generale:

- rimane a maggior rischio di recidiva per molti anni dopo la terapia;
- ha spesso una qualità di vita peggiore poiché i trattamenti ricevuti possono comportare tossicità per lunghi periodi;
- ha un rischio aumentato di seconde neoplasie;
- ha una maggiore fragilità psico-fisica legata all'età, comorbidità, ecc.

Pertanto risulta importante identificare un percorso di follow-up oncologico multidisciplinare che coniughi l'esigenza di migliorare la qualità di vita identificando e curando precocemente eventuali effetti collaterali o recidive, con la necessità di contenimento dei costi (riduzione degli esami superflui) (3).

Tuttavia, essendo la IORT integrata nell'intervento chirurgico, spesso è difficile identificare gli eventi avversi conseguenti al trattamento radiante e distinguerli da quelli indotti dalla procedura chirurgica, stabilendone quindi l'incidenza.

La letteratura sembra comunque concordare sul fatto che quando alla chirurgia si associa la IORT vi è un aumento degli effetti collaterali, soprattutto acuti nella sede dell'intervento (4).

È quindi opportuno adottare follow-up integrati in modo da verificare e circostanziare, secondo criteri di *score* validati, la comparsa di effetti collaterali e distinguerli da eventuali recidive di malattia.

Generalmente, per la verifica degli effetti collaterali acuti, il primo controllo clinico/strumentale viene effettuato a distanza di 6-8 settimane dal trattamento, modulando la cadenza dei successivi in base a variabili cliniche e organizzative quali:

- sede trattata;
- entità delle sequele osservate al primo follow-up;
- peculiarità del singolo Centro come percorsi multidisciplinari, ecc.

I sistemi di *score* più comunemente impiegati sino ad oggi, quali la scala RTOG/EORTC (*European Organization for Research and Treatment of Cancer*) (5) e il SOMA-LENT (6), tendono oggi ad essere sostituiti dal sistema di *score* CTCAE vers. 4 2009 (*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 (7).

Nel follow-up del carcinoma mammario in cui la radioterapia intraoperatoria è largamente utilizzata riveste un importante ruolo il controllo radiologico in cui le alterazioni strutturali del quadrante interessato corrispondono a distorsioni parenchimali che vanno correttamente interpretate insieme al radiologo senologo (8).

### Bibliografia del capitolo 3

1. AIRTUM/Passi I Numeri del Cancro in Italia 2019, Brescia, AIOM, Eds Intermedia. Disponibile all'indirizzo: [https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2019/09/2019\\_Numeri\\_Cancro-operatori-web.pdf](https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2019/09/2019_Numeri_Cancro-operatori-web.pdf); ultima consultazione 24/05/21.
2. AIOM. Associazione Italiana Oncologia Medica. Consensus Conference: Dalla pratica del “follow-up” alla cultura di “survivorship care”. Milano. Ed AIOM 2015. Disponibile all'indirizzo: <https://www.aiom.it/dalla-pratica-del-follow-up-alla-cultura-di-survivorship-care-2/>; ultima consultazione 24/05/21.
3. Thwaites D, Scalliet P, Leer JW, Overgaard J. Quality assurance in radiotherapy. *Radiother Oncol* 1995;35:61-73.
4. Mirnezami R, Chang GJ, Das P, Chandrakumaran K, Tekkis P, Darzi A, Mirnezami AH. Intraoperative radiotherapy in colorectal cancer: Systematic review and meta-analysis of techniques, long-term outcomes, and complications *Surg Oncol* 2013;22(1): 22-35.
5. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:1341-6.
6. LENT SOMA tables. *Radiother Oncol* 1995;35:17-60.
7. NIH. National Institutes of Health, National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Rokville Pike, Bethesda Maryland. Version 4.0:2009. Disponibile all'indirizzo: [https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE\\_4.03/Archive/CTCAE\\_4.0\\_2009-05-29\\_QuickReference\\_8.5x11.pdf](https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/Archive/CTCAE_4.0_2009-05-29_QuickReference_8.5x11.pdf); ultima consultazione 24/05/21.
8. Ruch M1, Brade J, Schoeber C, Kraus-Tiefenbacher U, Schnitzer A, Engel D, Wenz F, Sütterlin M, Schoenberg SO, Wasser K. Long-term follow-up-findings in mammography and ultrasound after intraoperative radiotherapy (IORT) for breast cancer. *The Breast* 2009;18:327-334.

## Capitolo 4

# CONSENSO INFORMATO

Il consenso informato costituisce un momento imprescindibile dell'attività medica: è infatti l'accettazione che il paziente esprime a un determinato trattamento sanitario, in maniera libera e senza mediazione, dopo essere stato informato sulle modalità di esecuzione, sui benefici, sugli effetti collaterali, sui rischi ragionevolmente prevedibili e sull'esistenza di eventuali alternative terapeutiche.

Il consenso informato è uno strumento etico-giuridico che permette al sanitario di condividere la responsabilità della scelta diagnostico-terapeutica con il proprio paziente reso cosciente del proprio stato di salute.

L'art. 32 della Costituzione stabilisce che nessuno può essere sottoposto a un trattamento sanitario contro la sua volontà, mentre l'art. 13 afferma l'inviolabilità della libertà personale; il medico, quindi, non è legittimato ad agire se non in presenza di una esplicita o implicita (nei casi di routine, anche se il presunto può non essere implicito) manifestazione di volontà del paziente che si affida alla sua opera professionale.

Il consenso del paziente è dunque indispensabile, specifico, personale e non delegabile.

L'informazione, che prescinde dalla finalità di ottenere il consenso, costituisce una parte essenziale del progetto terapeutico e deve essere veritiera, completa e comprensibile.

Il consenso informato deve prevedere:

- una descrizione chiara della metodica, che ponga il paziente nella condizione di comprendere la situazione che si trova ad affrontare;
- le alternative terapeutiche, in modo che possa effettivamente scegliere;
- le possibilità di successo;
- i rischi (compresi i rischi legati all'eventuale trasferimento del paziente dalla sala operatoria al bunker per il trattamento, l'aumentato rischio di infezioni, l'allungamento inevitabile dei tempi chirurgici e anestesiológicos);
- gli effetti collaterali.

L'obbligo di una informazione completa e adeguata non può essere assolto consegnando semplicemente un opuscolo sulla procedura proposta. Le informazioni debbono essere fornite nell'ambito di una discussione con il paziente, dove questi abbia avuto l'opportunità di chiedere chiarimenti o ulteriori approfondimenti. L'informazione scritta è integrativa e mai sostitutiva del colloquio medico-paziente.

La IORT è una procedura che coinvolge più specialisti afferenti a diverse Unità Operative che intervengono in differenti fasi con specifici rischi, pertanto è opportuno che, per una valutazione complessiva, l'informativa sia specifica per ognuna delle singole fasi considerate, compresa quella anestesiológica e non solo per anestesia generale, ma anche altre tecniche anestesiológicas combinate (protocolli predefiniti e condivisi con i chirurghi).

È buona prassi che l'acquisizione del consenso venga assunta da chi effettua la prestazione. Nelle prestazioni rese da una équipe di un'Unità Operativa, il consenso dato ad un medico dell'équipe vale anche nei riguardi degli altri componenti.

Sono criteri essenziali per documentare correttamente sia l'informazione fornita dal medico che la dichiarazione di consenso espressa dal paziente:

- indicare i dati anagrafici e le generalità del paziente;
- dare atto che il paziente sia capace o meno di comprendere la lingua italiana e sia in grado o meno di leggere il modulo;

- verificare se il paziente sia soggetto maggiorenne e capace, sia minorenne, interdetto ovvero incapace di autodeterminarsi, o sottoposto ad amministrazione di sostegno;
- specificare la diagnosi di ingresso e quelle successivamente (in ipotesi) accertate;
- dare atto se il paziente abbia già ricevuto o meno altre informazioni all'interno della struttura e/o precedentemente: verificare e dare atto, in definitiva, del livello delle conoscenze già acquisite dal paziente sino al quel momento, ma sempre con riferimento al suo stato di salute;
- dare oralmente (ed eventualmente avvalendosi anche di supporti audio-visivi) tutte le informazioni al paziente in relazione alla specifica patologia e alle ben individuate modalità di intervento. È opportuno che tutte le informazioni rese siano riprodotte nel modulo che abbia ad oggetto la specifica patologia del paziente e indichi, fra l'altro, le alternative terapeutiche e le possibili complicanze ecc. Bisogna inoltre documentare tutte le ulteriori informazioni fornite e il consenso o il dissenso manifestato circa le prestazioni sanitarie proposte;
- dare atto delle eventuali patologie che con più probabilità possano essere scoperte durante l'esecuzione dell'intervento;
- dare atto che il paziente abbia espressamente rifiutato in tutto o in parte (specificando quale) di ricevere le informazioni. Anche in questo caso è necessario il consenso alla prestazione sanitaria;
- dare atto dell'eventuale rifiuto di cure specificando se tale rifiuto segua o meno alle informazioni già ricevute salve le problematiche relative al pericolo di vita;
- dare atto che il paziente abbia manifestato la volontà che tutte le informazioni siano rese ad un terzo delegato; in tal caso far specificare se il consenso alla prestazione debba essere manifestato dal terzo o dal paziente medesimo;
- far specificare al paziente se desideri o meno che il suo stato di salute sia portato a conoscenza di eventuali terzi, in tal caso specificandone i nominativi;
- informare il paziente che può in qualsiasi momento revocare il proprio consenso alla prestazione sanitaria salvo che l'atto non sia più arrestabile ovvero in caso di pericolo di vita;
- indicare ora e data di consegna del modulo (la data non può precedere immediatamente l'intervento e deve comunque consentire al paziente di riflettere sulle informazioni ricevute e sul consenso);
- indicare il nominativo di eventuali testimoni: personale infermieristico e prossimi congiunti del paziente;
- allegare il modello di consenso informato alla Cartella Clinica.

## Capitolo 5

# ASPETTI FISICI DELLA IORT

### 5.1. Aspetti fisici della IORT con fasci di elettroni

Gli aspetti fisico-dosimetrici che saranno affrontati in questa sezione sono relativi alla radioterapia intraoperatoria (IORT) eseguita con fasci di elettroni prodotti da acceleratori lineari, convenzionali e non, con valori di energia nominale compresi tra 3 MeV e 12 MeV. Saranno approfondite: le criticità di questa tecnica di trattamento relative alla caratterizzazione dei fasci in condizioni sia di riferimento che di non riferimento, i controlli di qualità periodici sull'impianto e sui relativi accessori, sulla strumentazione di misura, sull'assetto di trattamento e sulle modalità di verifica del trattamento mediante dosimetria *in vivo*.

La IORT, in quanto tecnica speciale, richiede determinazioni dosimetriche specifiche e talvolta differenti rispetto a quelle necessarie per l'esecuzione dei trattamenti frazionati con fasci esterni (1-4). Il motivo principale risiede nel fatto che una singola dose elevata viene somministrata ad un volume bersaglio la cui estensione e profondità sono determinati definitivamente in sala operatoria, spesso in presenza di schermature interne posizionate a protezione delle strutture a valle del bersaglio.

Nonostante vengano utilizzati sistemi di pianificazione del trattamento (TPS) commerciali specifici e siano allo studio o in uso altre soluzioni *home-made* (5-11) solitamente il calcolo delle UM da erogare viene effettuato in termini di dose al punto e la scelta delle dimensioni del campo, dell'energia e dell'isodose di riferimento viene fatta in base a criteri geometrici di estensione del bersaglio. Questo implica che tutti i dati fisici e geometrici, per ogni tipo di applicatore ed energia in uso, siano disponibili in un formato di rapida consultazione e facile utilizzo. In particolare, i dati dosimetrici devono permettere il calcolo delle UM necessarie per somministrare la dose prescritta al volume bersaglio.

Un ulteriore motivo che differenzia la IORT rispetto alla radioterapia transcutanea è relativo all'uso di applicatori specifici che contribuiscono a determinare le caratteristiche fisico-dosimetriche del fascio di elettroni (qualità, *output*, omogeneità e simmetria, ecc.). Tali applicatori sono generalmente realizzati in materiale plastico e possono essere di sezione circolare (con diametri tipicamente compresi tra 3 cm e 10 cm). Per applicazioni specifiche sono stati anche realizzati applicatori a sezione quadrata o rettangolare, con dimensioni fino a 20 cm (12-16). Gli applicatori a sezione circolare possono avere la parte terminale obliqua, cioè inclinata rispetto all'asse geometrico del fascio, con angoli compresi tra 15° e 45° (applicatori angolati), che consentono di avere dimensioni maggiori del campo di radiazione ma comportano una asimmetria nella distribuzione di dose che si estende oltre il margine dell'applicatore e un fascio meno penetrante rispetto a quello ottenuto con un applicatore a terminazione piana. La lunghezza dell'applicatore, che può dipendere dalla sua dimensione, determina in alcuni casi la distanza fuoco-pelle (*Source-Skin Distance, SSD*). La SSD è generalmente compresa tra 50 cm e 120 cm.

Alcuni lavori (2,17-23) hanno evidenziato che la presenza dell'applicatore nei trattamenti IORT determina un aumento della componente diffusa di elettroni nel campo di radiazione, rispetto ad un fascio collimato in modalità standard, con un conseguente allargamento sia dello spettro energetico che della distribuzione angolare. Il contributo alla dose dovuto alla componente diffusa nella configurazione IORT dipende dall'energia e dal sistema di collimazione e può arrivare a superare il 40% della dose totale alla profondità del massimo di dose ( $Z_{max}$ ) per le energie più basse e per i campi più piccoli. Da notare che tale contributo è circa il 10% nel caso di fasci di elettroni convenzionali.

Per un acceleratore non dedicato, nelle Figure 27 e 28 viene mostrato il confronto in termini di distribuzione in energia e angolo tra il fascio collimato in modalità standard e in presenza di applicatore IORT (18).

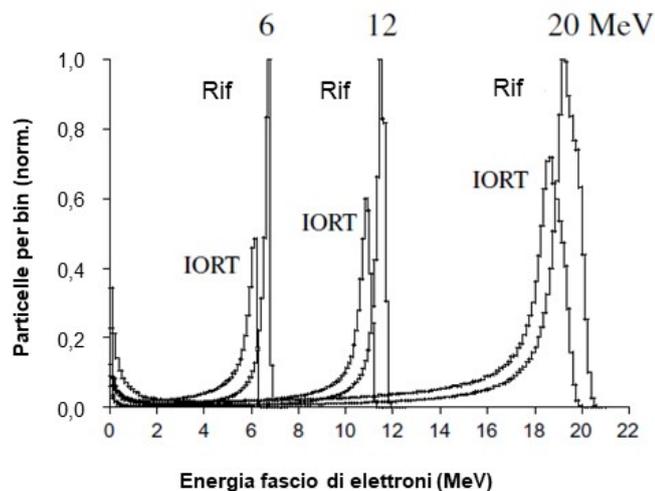


Figura 27. Confronto tra le distribuzioni in energia degli elettroni alla superficie del fantoccio per il campo di radiazione di riferimento (Rif.) 10x10 cm<sup>2</sup> e il campo di radiazione IORT con diametro 9 cm per fasci di elettroni con energia nominale 6, 12 e 20 MeV. Gli intervalli di campionamento sono 0,100 MeV (per 6 e 12 MeV) e 0,125 MeV (per 20 MeV)

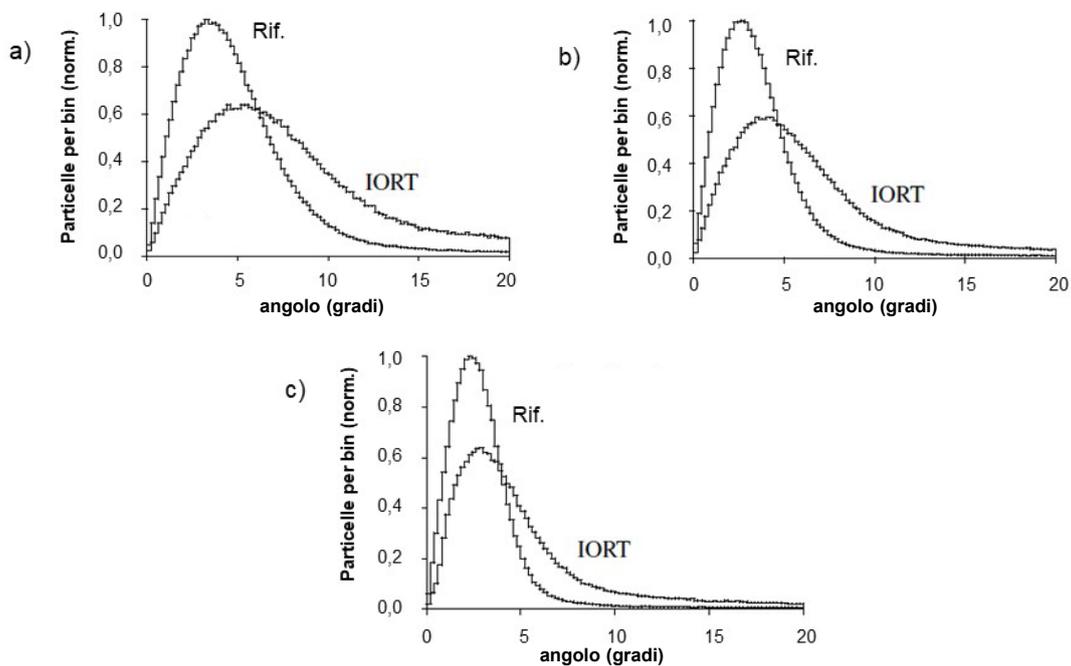


Figura 28. Confronto delle distribuzioni angolari degli elettroni alla superficie del fantoccio per il campo di radiazione di riferimento (Rif.) 10x10 cm<sup>2</sup> e il campo di radiazione IORT con diametro 9 cm per a) 6 MeV, b) 12 MeV, e c) 20 MeV. L'intervallo di campionamento è 0,2°

L'allargamento delle distribuzioni dovuto all'applicatore IORT comporta una modifica della curva di dose in profondità lungo l'asse del fascio rispetto a quella prodotta dalla collimazione standard, con un significativo incremento della dose nella regione superficiale e una diminuzione della profondità a cui la dose assorbita raggiunge il suo valore massimo (Figura 29) (17).

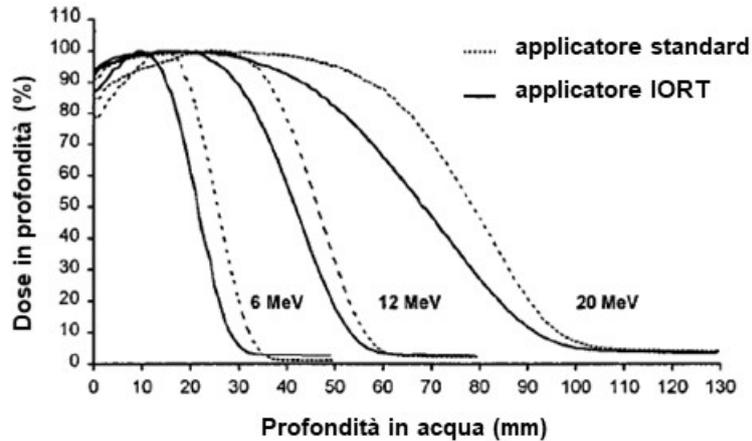


Figura 29. Confronto delle curve di dose in profondità sull'asse del fascio relative ad applicatori IORT con la curva ottenuta per il fascio convenzionale (applicatore standard 10x10 cm<sup>2</sup>). Le energie nominali dei fasci di elettroni sono 6, 12, e 20 MeV

Tuttavia, questo effetto è specifico di sistemi IORT che, come nel caso descritto da (24, 25), utilizzano un foglio diffusore addizionale a monte dell'applicatore IORT per aumentare la dose in superficie. Più in generale, il confronto, a parità del valore del parametro  $R_{50}$ , tra curve di dose in profondità per un acceleratore convenzionale e un acceleratore dedicato IORT è mostrato in Figura 30 (17).

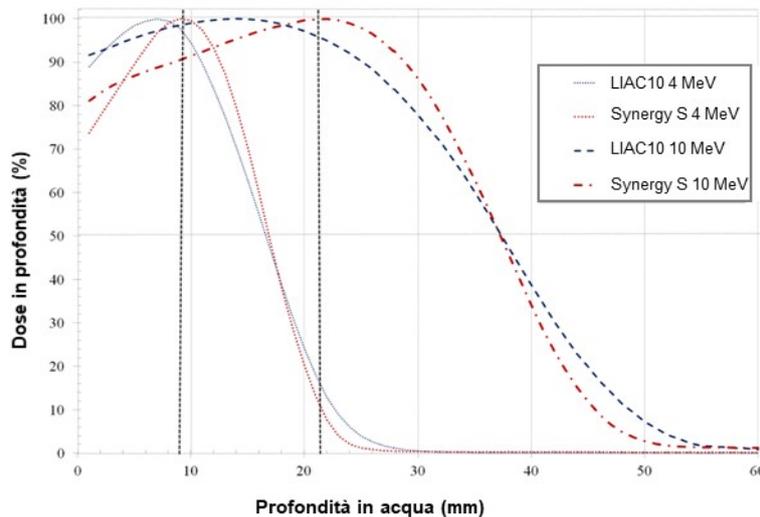


Figura 30. Confronto di PDD relative ad un LIAC10 ( $\Phi=10$  cm, SSD=71.3 cm) e ad un Linac convenzionale (Elekta Synergy S, 6x10 cm<sup>2</sup> a SSD=100 cm, che rappresenta il massimo campo per le energie considerate), per fasci di elettroni con lo stesso valore del parametro  $R_{50}$ . Le linee verticali tratteggiate indicano le profondità  $z_{ref}$  (TRS IAEA 398) corrispondenti al minimo e massimo valore di  $R_{50}$

In questo caso l'incremento della dose superficiale e la diminuzione della profondità del massimo di dose ( $z_{max}$ ), già descritti in (17), sono associati ad un lieve incremento della dose a profondità maggiori di  $R_{50}$ . Le differenti caratteristiche in termini di distribuzione in energia e angolo dei fasci IORT rispetto ai fasci convenzionali hanno un impatto sui valori dei parametri dosimetrici che non è valutabile in modo semplice. Questo ha limitato, in passato, la scelta dei rivelatori per le misure dosimetriche a rivelatori con minima dipendenza della risposta dall'energia e dall'angolo. La conoscenza dettagliata dell'architettura degli acceleratori e la disponibilità di efficienti sistemi di calcolo hanno più recentemente consentito di simulare con metodi Monte Carlo le caratteristiche dei fasci di elettroni prodotti nelle diverse configurazioni IORT in termini di distribuzione spaziale, energetica e angolare, di calcolare i corrispondenti parametri fisici e i fattori correttivi richiesti per le misure e le valutazioni dosimetriche (8, 19, 20, 21, 26). Questo può rendere oggi meno restrittive le raccomandazioni sulle proprietà dei rivelatori per dosimetria in IORT.

Infine, un ulteriore motivo di differenza rispetto alla radioterapia transcutanea deriva dalla alta dose per impulso erogata da alcune tipologie di acceleratori dedicati. Tali acceleratori infatti producono fasci di elettroni caratterizzati da valori della dose per singolo impulso maggiori di 10 mGy. Ciò pone problemi nell'uso delle camere a ionizzazione per la dosimetria di questi fasci, legati agli effetti della ricombinazione ionica nella cavità della camera a ionizzazione che, se non opportunamente considerati, possono comportare errori nella determinazione della dose assorbita anche superiori al 40% (27). Nelle ultime due decadi, diversi lavori presenti in letteratura hanno affrontato questa problematica, suggerendo differenti soluzioni (27-36). In generale i lavori citati utilizzano relazioni funzionali semi-empiriche per esprimere il fattore correttivo per ricombinazione ionica,  $k_s$ , in funzione della dose per impulso, i cui parametri funzionali devono essere determinati specificamente per la camera a ionizzazione che si intende utilizzare. A tale scopo è necessario disporre, per la camera a ionizzazione selezionata, di un primo set di valori di  $k_s$  in funzione della dose per impulso ottenuti sperimentalmente mediante confronto delle misure di dose ionometriche, non corrette per gli effetti dovuti alla ricombinazione ionica, con misure di dose effettuate con un metodo dosimetrico la cui risposta è indipendente dalla dose per impulso (essenzialmente dosimetri di Fricke, alanina e pellicole radiocromiche).

Dal set iniziale di valori di  $k_s$  si determinano, mediante *fit*, i parametri che definiscono la relazione funzionale da utilizzare successivamente per valutare il fattore correttivo  $k_s$  nella pratica dosimetrica. I diversi lavori appena citati differiscono l'uno dall'altro principalmente per il tipo di relazione funzionale proposta, ad eccezione del lavoro (27) che propone un metodo di determinazione di  $k_s$  che non richiede misure con rivelatori indipendenti dalla dose per impulso. Il metodo consiste in un adattamento del tradizionale metodo delle due tensioni alla teoria generalizzata di Boag (37). La teoria generalizzata di Boag indica che all'aumentare della dose per impulso il contributo alla raccolta di carica, dovuto agli elettroni liberi, diventa sempre più importante e non è più trascurabile a valori di dose per impulso di decine di mGy. A partire da tre diversi modelli di distribuzione della carica nella camera a ionizzazione, vengono formulate tre diverse espressioni dell'efficienza di raccolta a cui, corrispondono tre varianti del metodo delle due tensioni (27). Sulla base del confronto tra la dose assorbita misurata con camere a ionizzazione di diverso tipo, applicando le tre diverse varianti del metodo delle due tensioni, e la dose misurata con un sistema indipendente (Fricke), il terzo modello di Boag è quello in grado di fornire valori di  $k_s$  sufficientemente accurati (2%, 1SD) per tutti i tipi di camere a ionizzazione considerati (27).

Le problematiche citate saranno ampiamente trattate nei paragrafi successivi indicando le possibili soluzioni (vedi anche Appendici A3 e A4).

### 5.1.1. Dosimetria in condizioni di riferimento

La dosimetria in condizioni di riferimento deve essere effettuata per tutte le energie effettivamente utilizzate nei trattamenti IORT.

In linea generale, i protocolli dosimetrici internazionali possono essere utilizzati, con alcune precauzioni, per la dosimetria degli acceleratori dedicati e degli acceleratori non dedicati (anche quando questi operino con applicatori specifici della modalità IORT) (2). In particolare, almeno due protocolli, quello dell'*American Association of Medical Physicists* (AAPM) (38) e quello dell'*International Atomic Energy Agency* (IAEA) (39), consentono la determinazione della dose assorbita in acqua con accuratezza confrontabile. Si ritiene opportuno raccomandare il protocollo IAEA perché, oltre a riguardare un numero più ampio di tipi di radiazione e ad avere una maggiore diffusione a livello internazionale, risulta più semplice nella sua attuazione pratica. Tuttavia, nell'utilizzare i protocolli dosimetrici nella modalità IORT, la dosimetria in condizioni di riferimento non può essere effettuata con la stessa accuratezza tipica delle modalità convenzionali non-IORT (4). Infatti, la presenza di applicatori specifici della modalità IORT non consente di essere totalmente conformi alle condizioni di riferimento specificate nei protocolli dosimetrici, sia per la dimensione del campo e la distanza dalla sorgente che per le caratteristiche in termini di energia del fascio di radiazione. Inoltre, nel caso degli acceleratori dedicati con fasci ad alta dose per impulso, per la valutazione della dose assorbita con camera a ionizzazione è necessario utilizzare metodi alternativi a quelli raccomandati nei protocolli dosimetrici per la determinazione di  $k_s$ . Nello specifico,  $k_s$  deve essere determinato in accordo con i modelli proposti da Laitano *et al.* (27) che includono il contributo degli elettroni liberi alla raccolta di carica o, in alternativa, utilizzando metodi semi-empirici basati sull'utilizzo di sistemi di misura indipendenti dalla dose per impulso (28, 29, 33, 35, 36). Tutto ciò si traduce in un aumento dell'incertezza nella determinazione della dose assorbita in acqua, rispetto all'incertezza tipica della dosimetria effettuata con applicatori convenzionali e in conformità alle condizioni di riferimento del protocollo.

Per quanto concerne la scelta dell'applicatore IORT da utilizzare nelle misure effettuate in condizioni di riferimento, si raccomanda, per ogni energia, un applicatore con sezione quadrata 10 x 10 cm o circolare di diametro 10 cm con la parte terminale piana. Qualora non fosse possibile ottenere con l'applicatore di riferimento la SSD indicata nel protocollo dosimetrico (100 cm), si raccomanda di utilizzare la SSD nominale dell'applicatore di riferimento.

#### 5.1.1.1. Acceleratori non dedicati

Diversi lavori (17-19,24) indicano che i campi di elettroni collimati mediante gli applicatori IORT, a causa della grande quantità di elettroni diffusi dal sistema di collimazione aggiuntivo, presentano uno spettro energetico più degradato verso le basse energie e una distribuzione angolare più ampia rispetto ai fasci di elettroni collimati con i sistemi convenzionali.

Il rapporto dei poteri frenanti acqua-aria alle diverse energie è calcolato, nei protocolli dosimetrici, per fasci collimati con i sistemi convenzionali. Poiché nella modalità IORT non è possibile realizzare le medesime condizioni di riferimento richieste, in generale, dai protocolli per le modalità non-IORT, è necessario accettare un incremento dell'incertezza sulla dose quando, nella sua determinazione mediante camera a ionizzazione in condizioni IORT, si utilizzano i valori dei rapporti dei poteri frenanti e delle grandezze correlate (es. i fattori  $k_Q$ ) riportati, ad esempio, nel protocollo IAEA TRS 398 (39). Infatti, gli spettri di energia e i valori di  $R_{50}$  sono fra loro correlati in modo diverso a seconda che si operi con applicatore convenzionale o con applicatore IORT e i valori riportati nel protocollo si riferiscono a fasci collimati con gli applicatori convenzionali. In (18), tale incertezza aggiuntiva è stata stimata essere compresa tra l'1% e il 2%. Queste stime rappresentano un limite massimo per l'incertezza aggiuntiva poiché

riguardano un particolare sistema IORT che utilizza un foglio diffusore terziario in PMMA a monte dell'applicatore IORT. In generale, in mancanza di dati specifici per il proprio sistema di collimazione, si ritiene che l'1% (1 SD) rappresenti una stima conservativa dell'incertezza aggiuntiva.

In un acceleratore non dedicato, l'apertura degli applicatori secondari influenza la dose per UM del fascio di elettroni (come pure le distribuzioni di dose, vedi paragrafo 5.1.2.1) (40-43). Si raccomanda quindi di verificare che, quando viene inserito il sistema di aggancio degli applicatori IORT, l'apertura di tali applicatori sia quella stabilita preventivamente dalla casa costruttrice. Nel caso non si avesse alcuna indicazione da parte della casa costruttrice, si raccomanda di stabilire nella fase di *commissioning* dell'acceleratore l'apertura degli applicatori secondari in funzione dell'energia del fascio e delle dimensioni dell'applicatore IORT scelto come riferimento. Il tipo di camera a ionizzazione va individuato, in accordo con le indicazioni del protocollo dosimetrico, tra quelle che presentano la minore dipendenza angolare, poiché, come già detto in precedenza, la distribuzione angolare dei fasci prodotti con gli applicatori IORT, specie alle energie più basse, risulta essere sensibilmente più allargata di quella generata dagli applicatori convenzionali per elettroni (18).

È infine opportuno sottolineare come sia ugualmente possibile effettuare la dosimetria in condizioni di riferimento utilizzando gli applicatori convenzionali. Adottando questa soluzione, tutte le determinazioni dosimetriche effettuate con gli applicatori IORT ricadono nella dosimetria in condizioni di non riferimento.

#### 5.1.1.2. Acceleratori dedicati

Come per gli acceleratori non dedicati, il sistema di collimazione utilizzato negli acceleratori dedicati introduce nel campo di radiazione una rilevante componente di radiazione diffusa che degrada la distribuzione in energia degli elettroni rispetto a fasci convenzionali con stesso valore di  $R_{50}$ . Pertanto, relativamente all'utilizzo dei poteri frenanti acqua-aria dei protocolli dosimetrici, valgono per gli acceleratori dedicati le stesse indicazioni riportate nel paragrafo 5.1.1.1.

I ratei di dose prodotti da alcuni acceleratori dedicati sono molto più elevati rispetto a quelli degli acceleratori convenzionali e richiedono specifiche procedure dosimetriche. In particolare, a causa dell'elevata densità di carica prodotta nel volume di una camera a ionizzazione per ogni impulso di radiazione,  $k_s$  può essere largamente sovrastimato quando si applicano i metodi di correzione raccomandati nei protocolli internazionali. Pertanto, nel caso degli acceleratori dedicati con fasci ad alta dose per impulso (cioè  $> 10$  mGy per impulso), per la valutazione della dose assorbita con camera a ionizzazione, è necessario utilizzare i modelli proposti in (27) che includono il contributo degli elettroni liberi alla raccolta di carica o, in alternativa, metodi semi-empirici basati sull'utilizzo di sistemi di misura indipendenti dalla dose per impulso (28, 29, 33, 35, 36). Da notare che per i valori della dose per impulso tipici dei fasci IORT possono essere necessarie correzioni di decine di percento, soprattutto nel caso di camere a ionizzazione con distanza tra gli elettrodi  $\geq 2$  mm ovvero di utilizzo di bassi valori di tensione per la polarizzazione.

Pertanto, per la misura della dose assorbita in acqua in condizioni di riferimento possono essere utilizzate camere a ionizzazione ad elettrodi piani paralleli con adozione di specifiche procedure di seguito precisate. L'utilizzo di un sistema dosimetrico con risposta indipendente dalla dose per impulso come i dosimetri di Fricke rappresenta, comunque, una scelta ottimale (44, 45).

Per quanto riguarda il sistema dosimetrico di Fricke si raccomanda che venga gestito da un Istituto Metrologico Primario o da un Centro di taratura accreditato nel settore delle radiazioni ionizzanti. Infatti, l'uso di un tale sistema in condizioni non metrologiche può, per la elevata criticità tipica della dosimetria chimica, non garantire la necessaria accuratezza nella misura di dose. Tra i sistemi dosimetrici con sensibilità indipendente dal rateo di dose, dalla energia del

fascio e dall'angolo di incidenza degli elettroni, una valida soluzione per le misure di riferimento è costituita dalla dosimetria ad alanina (45-47).

Le misure di dose ottenute utilizzando i dosimetri di Fricke e i dosimetri ad alanina hanno mostrato per applicatori piani un accordo entro le rispettive incertezze (45,48). Si ribadisce che per tutti i sistemi dosimetrici, incluso quello di Fricke, deve essere sempre garantita la riferibilità delle misure ai campioni primari di dose assorbita.

Nel caso di utilizzo di camere a ionizzazione, tra i metodi proposti in letteratura per la determinazione di  $k_s$ , si ritiene che la tecnica delle due tensioni, modificata come proposto in (27), sia la tecnica più idonea. Il fattore  $k_s$  è calcolato con metodo numerico a partire dai valori dei segnali di ionizzazione ottenuti con due differenti tensioni di polarizzazione, normalizzati al numero di UM e corretti per gli effetti di polarità. Nello specifico la correzione per ricombinazione è espressa come:

$$k_s = \frac{1}{\lambda + \frac{1}{u} \ln \left[ 1 + \frac{e^{\lambda(1-\lambda)u} - 1}{\lambda} \right]} \quad (5.1)$$

con  $\lambda = 1 - \sqrt{1 - p}$

Il parametro  $p$ , che rappresenta la frazione di elettroni liberi, è dato dalla seguente espressione:

$$p = \frac{w\tau}{d} (1 - e^{-\frac{d}{w\tau}}) \quad (5.2)$$

dove  $d$  è la distanza nominale tra gli elettrodi della camera a ionizzazione, e  $w$  e  $\tau$  sono parametri che dipendono dalla tensione di polarizzazione della camera, i cui valori si ottengono dal *fit* di dati di letteratura (vedi espressioni riportate in (27)).

Il parametro  $u$  viene ottenuto come soluzione numerica dell'equazione:

$$\frac{Q_1}{Q_2} = \frac{\lambda_1 u_1 + \ln \left[ 1 + \frac{1}{\lambda_1} (e^{\lambda_1(1-\lambda_1)u_1} - 1) \right]}{\lambda_2 u_1 + \frac{V_2}{V_1} \ln \left[ 1 + \frac{1}{\lambda_2} (e^{\lambda_2(1-\lambda_2)\left(\frac{V_1}{V_2}\right)u_1} - 1) \right]} \quad (5.3)$$

dove  $Q_1$  e  $Q_2$  rappresentano il valore della carica raccolta con tensione di polarizzazione  $V_1$  e  $V_2$ , normalizzata al numero di UM e corretta per gli effetti di polarità.

L'incertezza sul fattore  $k_s$  determinato in questo modo è stimata essere del 2% nell'articolo di Laitano (27), come valore utilizzabile per tutti i tipi di camere e valori di dose per impulso tipici della IORT. Il metodo è stato verificato nel corso degli anni in numerosi Centri di radioterapia per i modelli di camera a ionizzazione a elettrodi piani paralleli di più largo utilizzo. In (23) viene presentata un'analisi retrospettiva dei risultati ottenuti che dimostra la capacità del metodo di fornire valori corretti di  $k_s$  per tutti i tipi di camere considerati con una accuratezza del 2% (1SD). Altri lavori hanno riportato una tendenza del terzo modello di Boag a sottostimare la correzione per ricombinazione per due tipi di camere a ionizzazione con distanza tra gli elettrodi di 1 mm e indicato il primo modello come quello più adeguato a questi tipi di camere (32,34). Tenuto presente che in questi lavori i risultati ottenuti con il terzo modello di Boag sono comunque consistenti, entro i limiti delle incertezze, con quelli ottenuti con metodi indipendenti, non si ritiene utile, sulla base dei dati disponibili, raccomandare differenti modelli di Boag per differenti tipi di camere a ionizzazione. Per quanto riguarda l'incertezza di  $k_s$ , uno studio recente (49) mostra

che il valore del 2% citato sopra rappresenta una sovrastima nel caso di camere con distanza tra gli elettrodi  $\leq 1$ mm. Per questo tipo di camere l'1% rappresenta, in generale, una stima più appropriata. Da notare che il metodo di calcolo dell'incertezza descritto in (49) permette di ottenere una stima dell'incertezza specifica per tipo di camera e dose per impulso.

Metodi alternativi basati sull'utilizzo di un metodo dosimetrico indipendente dalla dose per impulso possono essere utilizzati purché le misure di dose effettuate con il metodo indipendente siano riferibili ad un campione primario di dose in acqua. In questo caso, l'incertezza sui valori di  $k_s$  è dell'ordine del 2% o maggiore in relazione al metodo dosimetrico utilizzato come riferimento.

I valori delle correzioni per ricombinazione ionica nei fasci ad alta dose per impulso superano spesso il limite del 5% raccomandato nei protocolli AAPM TG51 (38) e IAEA TRS 398 (39) e in alcuni casi possono raggiungere valori anche superiori al 20%. Per camere con distanza tra gli elettrodi di 1 mm o meno e elettrodo di guardia sufficientemente esteso, correzioni sotto il limite del 5% sono ottenibili scegliendo opportunamente la tensione di polarizzazione (50). In generale, si raccomanda l'utilizzo di una camera a ionizzazione e una tensione di lavoro che permettano di non superare il suddetto limite del 5% nei fasci IORT di interesse. Allo scopo la tensione di polarizzazione può assumere il valore massimo consentito dal produttore, avendo verificato che tale valore sia nell'intervallo di linearità di  $1/Q$  vs.  $1/V$ . In caso negativo, si raccomanda di utilizzare il massimo valore di tensione nell'intervallo di linearità.

Nelle misure mediante dosimetria di Fricke, o in generale mediante dosimetri diversi dalle camere a ionizzazione, si raccomanda, come profondità di riferimento,  $z_{max}$ . L'uso della profondità di riferimento raccomandata ad esempio nel protocollo IAEA TRS 398 (39) (diversa da  $z_{max}$ ) non è in questo caso necessario poiché il dosimetro impiegato non richiede l'utilizzo di parametri e/o fattori correttivi riportati nei protocolli dosimetrici. D'altra parte, quando si utilizzi la dosimetria di Fricke, a causa delle dimensioni non ottimali dei dosimetri e dell'effetto di perturbazione delle pareti del dosimetro, è preferibile scegliere un punto di misura in una zona di basso gradiente di dose per ridurre l'entità delle correzioni da applicare. Per tutti i tipi di rivelatori, la scelta di  $z_{max}$  permette di ridurre la componente di incertezza dovuta al loro posizionamento.

Nelle misure con camera a ionizzazione la profondità di riferimento è quella raccomandata nel protocollo IAEA TRS 398 (39). In questo caso i calcoli Monte Carlo hanno mostrato che l'utilizzo dei fattori  $k_Q$  riportati nel protocollo per i fasci convenzionali comporta una incertezza aggiuntiva minore dello 0,5% (1SD) (20,21).

### 5.1.2. Dosimetria in condizioni di non-riferimento

La dosimetria in condizioni di non-riferimento, a volte indicata con il termine di dosimetria clinica o dosimetria in condizioni d'uso, ha come finalità la caratterizzazione dosimetrica sperimentale dei fasci di elettroni (eventualmente supportata da sistemi di calcolo Monte Carlo) (si veda ad esempio: 15, 16, 40, 43, 51-53). Tale caratterizzazione deve essere eseguita per ogni applicatore, energia e SSD di uso clinico e si raccomanda che comprenda:

- le PDD misurate in acqua lungo l'asse clinico del fascio (diverso dall'asse geometrico, nel caso di applicatori angolati), con l'indicazione dei principali parametri che le caratterizzano: profondità del massimo di dose ( $z_{max}$ ) e profondità a cui questa si riduce al 90%, al 50% e al 30% ( $R_{90}$ ,  $R_{50}$  e  $R_{30}$ ), dose superficiale e percentuale di dose dovuta alla contaminazione fotonica del fascio (coda di *bremsstrahlung*) (1);
- i profili trasversali di dose in acqua, misurati lungo due direzioni tra loro ortogonali almeno alle profondità  $z_{max}$ ,  $R_{90}$ ,  $R_{80}$ ,  $R_{50}$  ed  $R_{30}$ ;

- le curve di isodose in acqua sui due piani ortogonali principali (*cross-plane* e *in-plane*) contenenti l'asse clinico del fascio, ricostruite a partire dalle PDD e dai profili trasversali di dose misurati;
- i valori degli OF (per gli applicatori di uso clinico), misurati in acqua a  $Z_{max}$ , sull'asse clinico del fascio;
- i fattori correttivi individuati dal protocollo di calcolo delle UM adottato dal Centro.

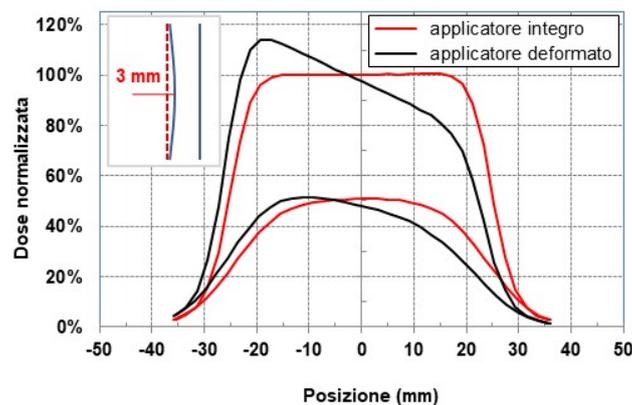
La specificità dei fasci IORT implica una dose superficiale maggiore (specialmente alle energie nominali più basse) e gradienti di dose inferiori (più significativi alle energie nominali maggiori). Inoltre, l'utilizzo dei valori del potere frenante e del fattore di perturbazione della fluena elettronica riportati nel protocollo IAEA TRS 398 (39) potrebbe introdurre un'incertezza aggiuntiva alla determinazione della dose in condizioni di non riferimento, ottenuta da misure con camera a ionizzazione. Simulazioni Monte Carlo hanno mostrato che tale incertezza aggiuntiva dipende dalla profondità, con valori trascurabili nell'intorno della profondità di riferimento e del massimo di dose, ma superiori al 2% a profondità maggiori di  $R_{50}$  (18,20,21).

Gli applicatori IORT costituiscono un elemento di criticità; se, dopo la fase di *commissioning*, non sono opportunamente gestiti (nella pratica clinica e nella fase di lavaggio e sterilizzazione), anche una piccola modifica delle loro caratteristiche fisiche (incrinature, distorsioni) potrebbe compromettere le specifiche del campo di trattamento (dimensione trasversale, omogeneità e simmetria, OF). Fondamentale la verifica sistematica, da parte della Centrale di Sterilizzazione, dell'integrità complessiva degli applicatori al termine della fase di sterilizzazione e la segnalazione di eventuali anomalie.

Si raccomanda quindi di fare un'accurata ispezione visiva e una verifica delle caratteristiche geometriche degli applicatori prima di procedere con le valutazioni dosimetriche di *commissioning*, con il loro utilizzo nella pratica clinica e con le valutazioni periodiche di controllo di qualità.

In ogni caso, è necessario riferirsi alla scheda tecnica degli applicatori, che indica le modalità di lavaggio e sterilizzazione e il numero massimo di sterilizzazioni a cui possono essere sottoposti gli applicatori senza che ne vengano alterate le caratteristiche nominali.

A titolo di esempio, si mostra (Figura 31) come anche solo una piccola deformazione dell'asse principale dell'applicatore piano possa modificarne significativamente i profili trasversali di dose. Conseguentemente, è anche presunibile una variazione dell'OF effettivo del fascio rispetto al valore tabulato ottenuto per lo stesso applicatore integro (nel caso specifico, la deformazione di 3 mm dell'asse lungo la direzione longitudinale dell'applicatore ha partato ad un aumento dell'OF del 4%) (54).



**Figura 31. Confronto tra i profili trasversali di dose alla profondità  $z_{max}$  e  $R_{50}$  di un applicatore piano integro e di un applicatore piano deformato (profili valutati per un applicatore di diametro 5 cm per l'energia più elevata di un acceleratore NOVAC7)**

Le problematiche poste dalla dosimetria in condizioni di non riferimento sono nel seguito discusse raggruppandole in tre filoni principali: 1) determinazione delle distribuzioni di dose, 2) determinazione degli OF e 3) determinazione dei fattori correttivi.

#### **5.1.2.1. Determinazione delle distribuzioni di dose**

Si raccomanda che la misura delle PDD, dei profili trasversali di dose e delle curve di isodose venga effettuata in acqua per ogni applicatore, energia e SSD di uso clinico, ad un rateo di dose uguale o il più possibilmente simile a quello utilizzato per i trattamenti.

Per la valutazione delle PDD, il punto di riferimento del rivelatore deve essere posizionato sull'asse clinico del fascio,

La specificità dei fasci IORT pone un vincolo al sistema dosimetrico utilizzato per la determinazione delle distribuzioni di dose che deve essere scelto fra quelli che presentano la minor dipendenza energetica e angolare. Inoltre, per le misure nei campi di più piccola dimensione e per la determinazione dei profili trasversali si raccomanda l'utilizzo di rivelatori con alta risoluzione spaziale come i rivelatori a stato solido, quali diodi per elettroni e microdiamante, o le pellicole radiocromiche.

Nel caso di utilizzo di rivelatori a stato solido è necessario che sia garantita l'indipendenza della risposta del rivelatore dall'energia e dal rateo di dose. Una verifica preliminare dell'adeguatezza del rivelatore può essere effettuata mediante confronto con camere a ionizzazione in fasci di elettroni di tipo convenzionale, nell'intervallo di energie di interesse per la IORT. Per misure di distribuzione di dose si raccomanda l'utilizzo di un sistema automatico che garantisca un'accuratezza e una riproducibilità di posizionamento del rivelatore di 0,1 mm; particolare attenzione deve essere posta al metodo di sincronizzazione della lettura del rivelatore rispetto al fascio pulsato (soprattutto se ad alta dose per impulso) e al tipo e/o configurazione dell'elettronica utilizzata. Normalmente i software dedicati che gestiscono questi sistemi dosimetrici elaborano i dati misurati convertendoli in valori di dose relativa.

Nel caso di utilizzo delle camere a ionizzazione la curva di ionizzazione in profondità deve essere convertita in curva di dose in profondità e questo pone il problema della selezione dei rapporti dei poteri frenanti acqua/aria appropriati per i fasci IORT. Si ricorda inoltre che, come nel caso dei fasci di tipo convenzionale, il segnale di ionizzazione deve essere corretto per gli effetti di polarità e ricombinazione alle diverse profondità di misura. Si precisa che nel caso degli acceleratori dedicati ad alta dose per impulso le correzioni per ricombinazione ionica devono essere determinate come descritto nel paragrafo 5.1.1.2.

Nel caso di utilizzo delle pellicole radiocromiche è necessaria una taratura del sistema di lettura in termini di dose assorbita in acqua. Le pellicole radiocromiche trovano una specifica applicazione prevalentemente nei controlli periodici per i quali, in considerazione delle possibili difficoltà di porre le pellicole in acqua, è consentito, secondo quanto indicato nei protocolli dosimetrici, l'uso di fantocci plastici.

Si raccomanda, inoltre, per l'applicatore di riferimento o per uno degli applicatori più frequentemente utilizzati nella pratica clinica e per tutte le energie utilizzate, che sia adeguatamente analizzata e tenuta in conto nell'ottimizzazione del trattamento, la componente di radiazione retrodiffusa nel bersaglio (almeno sull'asse del fascio) se utilizzati schermi interni ad alto numero atomico. Un significativo contributo alla sua valutazione può essere dato dall'utilizzo di codici Monte Carlo, che vanno però preventivamente validati sperimentalmente (21, 55-62).

##### **5.1.2.1.1. Acceleratori non dedicati**

Si raccomanda di effettuare la determinazione delle distribuzioni di dose in un fantoccio ad acqua, utilizzando un sistema automatico che garantisca un'accuratezza e una riproducibilità di

posizionamento del rivelatore di 0,1 mm. Possono essere utilizzati rivelatori a stato solido, quali il microdiamante o i diodi al silicio per elettroni. Per l'utilizzo delle camere a ionizzazione si adottano le stesse raccomandazioni dei protocolli dosimetrici standard come il IAEA TRS 398 (39). Normalmente i software dedicati che gestiscono questi sistemi dosimetrici elaborano i dati misurati convertendoli in valori di dose relativa.

Le pellicole radiocromiche trovano una specifica applicazione prevalentemente nei controlli periodici per i quali è consentito l'uso di fantocci plastici.

Per la determinazione delle distribuzioni di dose è necessario utilizzare la stessa apertura degli applicatori secondari impiegata nella determinazione dell'OF. Infatti, come già riportato, l'apertura degli applicatori secondari influenza non solo la dose per UM ma anche la PDD, i profili trasversali di dose, la dose superficiale e la componente di *bremssstrahlung* (40-42). In particolare, negli acceleratori convenzionali, i profili trasversali di dose sono fortemente dipendenti dalle dimensioni del campo definito dagli applicatori secondari e, all'aumentare delle dimensioni del campo, corrisponde generalmente un aumento della disomogeneità ai bordi del campo. A parità di collimazione secondaria, le disomogeneità del campo aumentano all'aumentare dell'energia. Inoltre, all'aumentare dell'apertura degli applicatori secondari si ottiene un aumento della dose per UM, una riduzione della componente di *bremssstrahlung* e un aumento della dose superficiale. Per ridurre le disomogeneità di campo, alcuni modelli di applicatori IORT presentano una collimazione aggiuntiva costituita, ad esempio, da opportuni anelli di materiale ad alto peso atomico posizionati lungo il sistema di collimazione.

#### 5.1.2.1.2. Acceleratori dedicati

Si raccomanda di effettuare la determinazione delle distribuzioni di dose, utilizzando un sistema automatico che garantisca un'accuratezza e una riproducibilità di posizionamento del rivelatore di 0,1 mm e con rivelatori a stato solido, quali il microdiamante o i diodi al silicio per elettroni. Per l'utilizzo delle camere a ionizzazione si adottano le stesse raccomandazioni dei protocolli dosimetrici standard come il IAEA TRS 398 (39). Normalmente i software dedicati che gestiscono questi sistemi dosimetrici elaborano i dati misurati convertendoli in valori di dose relativa.

L'utilizzo di camere a ionizzazione per la determinazione delle PDD per fasci ad alta dose per impulso (maggiore di 10 mGy per impulso) è possibile, ma richiede un'attenta valutazione delle correzioni per ricombinazione ionica al variare della profondità. A tal riguardo, per migliorare l'accuratezza di misura, si raccomanda di utilizzare camere a ionizzazione che richiedono correzioni per ricombinazione ionica debolmente dipendenti dalla profondità di misura. Da un confronto effettuato su acceleratori NOVAC11 e LIAC12 risultano differenze contenute entro 1 mm tra gli indicatori  $R_{90}$ ,  $R_{50}$  e  $R_{30}$  ottenuti con rivelatori a stato solido, camera a ionizzazione e pellicole radiocromiche (63, 64).

I rivelatori di tipo attivo, quali i diodi al silicio e il microdiamante, hanno la caratteristica di essere facilmente utilizzabili in fantoccio ad acqua motorizzato. L'utilizzo di sistemi dosimetrici passivi, quali pellicole radiocromiche, in acqua è più complicato e trovano una specifica applicazione prevalentemente nei controlli periodici per i quali è possibile utilizzare anche fantocci plastici.

#### 5.1.2.2. Determinazione degli *Output Factor*

Per OF di un applicatore "x" si intende il rapporto tra la dose in acqua misurata a  $Z_{max}$  con l'applicatore "x" e la dose in acqua misurata a  $Z_{max}$  con l'applicatore di riferimento.

Si raccomanda che la valutazione degli OF venga effettuata per ogni applicatore, energia e SSD di uso clinico, ad un rateo di dose uguale o il più possibilmente simile a quello utilizzato per

i trattamenti. Il punto di riferimento del rivelatore deve essere posizionato sull'asse clinico del fascio.

Per la valutazione degli OF possono essere utilizzati diversi tipi di rivelatori: dosimetri di Fricke e ad alanina, pellicole radiocromiche, a stato solido, camere a ionizzazione. Negli ultimi anni, sono stati numerosi i lavori pubblicati sull'argomento, essenzialmente per i fasci generati da acceleratori dedicati. Una rassegna dettagliata dei principali lavori viene indicata in Tabella 17.

**Tabella 17. Rassegna dettagliata dei principali lavori per la determinazione degli OF per fasci erogati da acceleratori mobili dedicati**

1° autore anno (rif.)	Acceleratore	Energie nominali (MeV)	MC	Rivelatori	Note
Mills 2001 (65)	Mobetron	4, 6, 9, 12		IBA: Diodo EFD-3G	applicatori circolari piani e inclinati
De Angelis, 2006 (45)	NOVAC7	9		Alanina; Fricke	applicatori circolari piani e inclinati
Pimpinella, 2007 (20)	NOVAC 7	C, D	X	C.I. PTW: Markus	applicatori circolari piani
Janssen, 2008 (13)	Mobetron	4, 6, 9, 12	X	C.I. PTW: Markus	applicatori rettangolare
Fiandra, 2008 (31)	NOVAC 7	A, B, C, D		Fricke; Ashland: Radiocromiche EBT	applicatori circolari piani e inclinati
Iaccarino, 2011 (26)	LIAC12	6, 8, 10, 12	X	C.I. PTW: Advanced Markus, Markus; C.I. IBA: PPC05	applicatori circolari piani e inclinati
Soriani, 2012 (14)	LIAC 12	6, 8, 10, 12	X	C.I. PTW: PinPoint	collimazione rettangolare (in aggancio all'applicatore)
Baghani, 2015 (22)	LIAC 12	6, 8, 10, 12		C.I. PTW: Advanced Markus, Pin Point	applicatori circolari piani e inclinati
Di Venanzio, 2015 (63)	NOVAC 11	6, 8, 9		PTW: C.I. Advanced Markus, Diodo 60017, microDiamante 60019	applicatori circolari piani
Marrale, 2015 (66)	NOVAC 7	10	X	Alanina; C.I. PTW: Markus	applicatori circolari piani e inclinati
Hidarloo, 2017 (15)	LIAC12	6, 8, 10, 12	X	Ashland: Radiocromiche EBT2; C.I. PTW: Advanced Markus	collimazione rettangolare (in aggancio all'applicatore)
Wootton, 2017 (51)	Mobetron	6, 9, 12		IBA: Diodo EFD-3G	applicatori circolari piani e inclinati
Baghani, 2019 (16)	LIAC 12	6, 8, 10, 12	X	C.I. PTW: Advanced Markus	collimazione rettangolare (in aggancio all'applicatore)
Gungor, 2019 (67)	LIAC 12	6, 8, 10, 12	X	C.I. PTW: Advanced Markus, Markus, Roos, PinPoint, Semiflex e Semiflex 3D; PTW: Diodo 60017, Diodo 60018, microDiamante 60019; C.I. IBA: PPC40, PPC05, NACP02; SNC: Diodo EDGE	applicatori circolari piani
Pimpinella, 2019 (50)	NOVAC 7	C, D		Alanina; C.I. PTW: Advanced Markus, Markus, Roos, PTW: Diodo 60017, microDiamante 60019; C.I. IBA: PPC40, PPC05; IBA: Diodo EFD-3G	applicatori circolari piani
Winkler, 2020 (52)	LIAC-HWL SIT	6, 8, 10, 12	X	PTW: Diodo 60017	applicatori circolari piani e inclinati

C.I.: camera a ionizzazione; MC: Simulazioni MonteCarlo.

La scelta del sistema dosimetrico da utilizzare dipende dal tipo di acceleratore (a bassa o alta dose per impulso) e dal tipo di applicatori (dimensioni, angolazione terminale). A tal riguardo va ricordato che gli applicatori IORT contribuiscono con la radiazione diffusa direttamente alla formazione del fascio di radiazione clinico. La quantità di radiazione diffusa nel fascio varia con le dimensioni (sezione e lunghezza) dell'applicatore e influenza significativamente sia la distribuzione in energia che l'*output* dell'acceleratore. In generale l'*output* aumenta al diminuire della sezione dell'applicatore IORT e in alcuni acceleratori l'incremento è rafforzato da una riduzione della lunghezza degli applicatori clinici rispetto alla lunghezza dell'applicatore di riferimento. Come risultato finale i valori di OF per i fasci IORT sono generalmente maggiori dell'unità e aumentano al diminuire della sezione dell'applicatore. Nel caso degli acceleratori dedicati ad alta dose per impulso l'*output* può aumentare anche più di un fattore 2 tra l'applicatore di riferimento e l'applicatore clinico, pertanto la conoscenza della risposta del rivelatore in funzione della dose per impulso è requisito essenziale per l'accuratezza delle misure di OF.

I dosimetri di Fricke assicurano indipendenza dall'energia e dalla dose per impulso, sono particolarmente appropriati per gli acceleratori dedicati ad alta dose per impulso. Tuttavia, date le loro dimensioni ( $>1 \text{ cm}^3$ ), in situazioni particolari (es. per fasci di elettroni di bassa energia o per applicatori angolati o piani di diametro inferiore a 5 cm) può essere necessario applicare una correzione che tenga conto della non uniformità della distribuzione di dose nei dosimetri stessi (68). Per le misure di OF, è possibile utilizzare dosimetri di Fricke prodotti dallo stesso Centro utilizzatore o altri rivelatori in fase di studio (es. gel di Fricke) per i quali il Centro ne garantisca la riproducibilità e l'accuratezza (69).

I dosimetri ad alanina e le pellicole radiocromiche, oltre ad avere una risposta indipendente dall'energia e dalla dose per impulso, possono avere spessori e dimensioni ridotte e presentano il vantaggio di poter essere irraggiati a valori di dose più vicini a quelli usati nella clinica anche se la gestione delle pellicole radiocromiche in acqua potrebbe risultare problematica.

Anche i rivelatori a stato solido, quali diodi al silicio o rivelatori a diamante, dimostrano una bassa dipendenza energetica e angolare, tuttavia la risposta di questo tipo di rivelatori può dipendere dal rateo di dose. Si raccomanda quindi di utilizzare questo tipo di rivelatori solo dopo aver dimostrato l'indipendenza della risposta dal rateo di dose nell'intervallo di interesse per la IORT.

Nel caso di impiego di camere a ionizzazione si raccomanda di determinare le correzioni per polarità e ricombinazione per tutti gli applicatori per i quali valutare gli OF. Nel caso dei fasci ad alta dose per impulso la correzione per ricombinazione ionica deve essere determinata come specificato nel paragrafo 5.1.1.2. Si ricorda infine che se la profondità  $z_{\text{max}}$  varia con la dimensione dell'applicatore la variazione del rapporto dei poteri frenanti acqua-aria con la profondità va tenuta in conto nella valutazione degli OF, analogamente a quanto raccomandato per i fasci di elettroni convenzionali. L'utilizzo a questo scopo dei valori di  $s_{w,\text{air}}$  del protocollo IAEA TRS 398 comporta una incertezza aggiuntiva dello 0.5% (1SD).

Come già riportato nel paragrafo precedente, occorre notare che un sistema adeguato alla caratterizzazione dosimetrica dei fasci con applicatori non angolati può non esserlo altrettanto per gli applicatori angolati.

In particolare, quando si usano applicatori angolati, le dimensioni ridotte del dosimetro sono una caratteristica importante da tenere in considerazione nella scelta del rivelatore.

In particolari condizioni e con l'adozione di opportuni fattori correttivi (vedi ad esempio il protocollo IAEA TRS 398 (39) possono essere utilizzati anche i fantocci plastici acqua-equivalente (essenzialmente con pellicole radiocromiche).

Nel caso di acceleratori non dedicati, per ciascun applicatore è necessario utilizzare l'apertura ottimale degli applicatori secondari, secondo quanto descritto nel paragrafo 5.1.1.1.

### 5.1.2.3. Fattori correttivi per il calcolo della dose

Ai fini del calcolo delle Unità Monitor da erogare è anche necessario valutare effetti dovuti alla non-corrispondenza tra la geometria di caratterizzazione del fascio e la geometria di trattamento. In particolare, bisogna riferirsi a:

- irregolarità della superficie del bersaglio che, nel caso di applicatori a contatto possono portare a *gap* d'aria con la base dell'applicatore e all'erniazione del tessuto all'interno dell'applicatore e nel caso di applicatori non a contatto rendono difficoltosa la valutazione della distanza di trattamento e del relativo fattore correttivo;
- schermi interni (soprattutto se ad alto numero atomico).

Determinare i fattori correttivi per il primo effetto risulta complesso nel caso di applicatori a contatto. In questo caso è quindi preferibile fornire indicazioni operative affinché l'effetto venga minimizzato.

Operativamente, per ridurre *gap* d'aria ed erniazione del tessuto all'interno dell'applicatore e uniformare il volume bersaglio e la propria superficie, può essere utilizzata una pellicola sterile da posizionare alla base dell'applicatore, o un dischetto in materiale plastico (di diametro superiore all'applicatore al quale si accoppia) da porre tra la base dell'applicatore e la superficie del bersaglio (70-73). In assenza di omogeneizzazione della superficie del volume bersaglio le disomogeneità nella distribuzione della dose possono diventare rilevanti. Alcune di queste situazioni sono state studiate, valutando la morfologia della superficie con sistemi di scansione e calcolando la distribuzione della dose con TPS (74).

Per la presenza degli eventuali schermi interni, soprattutto se ad alto numero atomico, si raccomanda di valutare, per tutte le energie in uso e per l'applicatore di riferimento o per uno degli applicatori più frequentemente utilizzati nella pratica clinica quantomeno la componente di radiazione retrodiffusa nel bersaglio, sull'asse del fascio. Questo contributo è funzione del numero atomico dello schermo, dello spessore di bersaglio e dell'energia del fascio; dovrebbe essere tenuto in considerazione per la valutazione dello spessore massimo che può essere opportunamente trattato e, in generale, per l'ottimizzazione del trattamento (si veda, ad esempio: (55-57,60,62).

### 5.1.3. Commissioning

Terminata la fase di accettazione dell'impianto e dei relativi accessori secondo i protocolli definiti dal costruttore, è necessario procedere alla fase di *commissioning*.

Questa deve riguardare:

- caratterizzazione dosimetrica dell'acceleratore (dosimetria in condizioni di riferimento e di non-riferimento), eventualmente supportata da sistemi di calcolo Monte Carlo per la valutazione di PDD, profili e curve di isodose, di OF;
- verifica della riproducibilità dell'*output* secondo la tipica tempistica di una giornata di trattamento);
- caratterizzazione della strumentazione di misura;
- eventuale implementazione del TPS;
- implementazione della modalità clinica di trattamento sulla consolle di comando dell'acceleratore;
- verifica del calcolo delle UM fornito dal sistema, attraverso una modalità indipendente (es., foglio di calcolo, tabelle);
- definizione della tecnica di trattamento e la relativa caratterizzazione dosimetrica (definizione del set-up di trattamento per il quale vengono mutuate le valutazioni dosimetriche di caratterizzazione; valutazione della componente retrodiffusa dagli eventuali schermi interni, soprattutto se ad alto numero atomico);

- scelta del sistema di misura più opportuno per la valutazione dello spessore del bersaglio (ago, sonda ecografica, *imaging RX*);
- definizione delle modalità di verifica del set-up di trattamento (visiva-tattile, ecografica, radiologica, ecc.);
- definizione delle eventuali verifiche *in vivo* (dosimetriche/geometriche) durante il trattamento.

#### 5.1.4. Controlli di qualità

In ottemperanza al DL.vo 101/2020 (art.163) (75) e tenuto conto della specificità della IORT (trattamento singolo a dose elevata), occorre definire un programma severo di controlli di qualità, sia su base programmata per l'acceleratore e i relativi accessori e per la strumentazione di misura, sia dopo ogni intervento rilevante di manutenzione sull'acceleratore e di eventuale sostituzione o riparazione dei relativi accessori. I risultati dei controlli dovranno essere confrontati con le valutazioni e verifiche effettuate nella fase di *commissioning* o nell'ultima prova di stato.

È opportuno che i controlli di qualità periodici siano eseguiti con procedure rapide, in grado di fornire opportuni indicatori. Per le verifiche di *output* possono essere utilizzate camere a ionizzazione in fantoccio solido, purché se ne valutino l'equivalenza all'acqua e gli opportuni fattori correttivi (76-78), mentre per le verifiche relative possono essere utilizzate pellicole radiocromiche in fantoccio solido (21, 31, 59, 79).

Un utile riferimento di letteratura per la definizione del protocollo per i controlli di qualità periodici sono i documenti pubblicati dal TG72 AAPM, specifico per gli acceleratori utilizzati in IORT (2) e dal TG142 AAPM (80). Controlli e frequenze, oltre a eventuali integrazioni, vanno valutati sulle effettive modalità di impiego degli acceleratori e dei relativi accessori. Per ogni controllo è necessario che ogni Centro definisca anche le azioni correttive da adottare ogniqualvolta risulti dai controlli di qualità un superamento della corrispondente tolleranza prestabilita.

Nella definizione del protocollo per i controlli di qualità periodici va tenuto conto anche dei criteri minimi di accettabilità in termini di prestazione degli impianti radiologici, come definiti dal documento RP-162 (81).

Si distinguono controlli di sicurezza, meccanici, dosimetrici e di verifica dell'integrità degli accessori (applicatori ed eventuali schermi interni, dischetti plastici).

Particolare attenzione deve essere posta all'ispezione visiva degli accessori plastici che vanno a contatto con il paziente e il cui utilizzo, se non opportunamente gestito nella fase di lavaggio e sterilizzazione secondo le specifiche indicazioni del costruttore (eventualmente integrate da richieste degli utilizzatori), potrebbe compromettere la collimazione, l'omogeneità e la simmetria del fascio di trattamento.

I controlli dosimetrici vanno effettuati ad un rateo di dose e alla dose per impulso uguali o il più possibilmente simili a quelli utilizzati per i trattamenti.

Nei successivi paragrafi vengono descritti i principali aspetti riguardanti i controlli periodici da effettuare.

##### 5.1.4.1. Sistemi dosimetrici per i controlli di qualità periodici

I sistemi dosimetrici utilizzati per verificare la stabilità delle caratteristiche dosimetriche dei fasci radioterapici, generalmente indicati come "dosimetri di uso corrente", devono offrire alta riproducibilità di risposta oltre che praticità di impiego. Tali proprietà concorrono all'attendibilità del risultato dei controlli e alla riduzione dei tempi di esecuzione.

I dosimetri di uso corrente possono essere sia attivi (camere a ionizzazione, rivelatori a stato solido, rivelatori mosfet/micromosfet) che passivi (pellicole radiocromiche, TLD). Alcuni di questi sono più indicati (se non esclusivi) per la misura di certi parametri, altri possono rappresentare delle valide alternative.

Si raccomanda che i dosimetri utilizzati per la misura della dose assorbita in acqua siano tarati rispetto al sistema dosimetrico di riferimento locale il cui coefficiente di taratura sia riferibile a uno standard primario o secondario. Le procedure di taratura hanno lo scopo di correlare la risposta del dosimetro di uso corrente con il corrispondente valore di dose ottenuto nella fase di caratterizzazione dosimetrica dei fasci.

Particolare attenzione deve essere posta nella misura della dose assorbita in acqua con camere a ionizzazione impiegate per i controlli di qualità sui fasci degli acceleratori dedicati caratterizzati da alta dose per impulso. In tal caso, è infatti necessario determinare  $k_s$  in accordo con i modelli proposti da (27), o con altri metodi alternativi proposti in letteratura (29, 31, 33, 35, 79).

Si raccomanda di verificare (secondo la periodicità pianificata, o qualora lo si ritenga necessario) sia la taratura e il buon funzionamento dei dosimetri utilizzati per le misure dosimetriche di riferimento e di non riferimento, che le tecniche e le modalità di valutazione della dose.

Nel caso di utilizzo di pellicole radiocromiche, si raccomanda di effettuare queste verifiche per ogni lotto di dosimetri.

#### **5.1.4.2. Acceleratori non dedicati con relativi accessori**

In aggiunta ai controlli di qualità effettuati di routine per l'impiego clinico dell'apparecchiatura in radioterapia transcutanea, per un acceleratore lineare utilizzato anche per la IORT devono essere previste specifiche prove periodiche per verificare tutti i parametri di sicurezza, meccanici e dosimetrici che possono risultare critici in ambito intraoperatorio e l'integrità degli accessori utilizzati. Per i controlli supplementari da implementare si può fare riferimento alla Tabella 18, specifica per gli acceleratori dedicati.

#### **5.1.4.3. Acceleratori dedicati con relativi accessori**

Il programma dei controlli di qualità per apparecchiature dedicate, pur non differenziandosi sostanzialmente da quello degli acceleratori convenzionali, deve tenere conto delle specificità sia dell'apparecchiatura stessa, sia dell'ambiente in cui essa opera. In particolare, occorre avere presente le limitazioni di tempo e, soprattutto, di carattere radioprotezionistico imposte dal fatto di lavorare all'interno del blocco operatorio, in un'area generalmente non schermata, intorno alla quale possono essere presenti pazienti e operatori. È pertanto opportuno che i controlli di qualità periodici siano eseguiti con procedure rapide e comportanti bassi livelli di esposizione.

Non disponendo di un locale adeguatamente schermato nel blocco operatorio, occorre anche valutare la possibilità che i controlli richiedenti tempi di irradiazione lunghi siano effettuati al di fuori del normale orario di lavoro, accertandosi che non stazioni nessuno nelle aree adiacenti, sovrastanti e sottostanti la sala operatoria.

Come già ribadito, la sistematica ispezione visiva degli applicatori (e in generale di tutti gli accessori plastici) è fondamentale.

Il programma e la frequenza dei controlli di qualità da eseguire sulle apparecchiature dedicate sono riportati nella Tabella 18.

Nel caso di utilizzo di TPS dedicati per lo studio della distribuzione di dose e del calcolo delle UM, il programma di controllo periodico deve essere strutturato sulla base delle indicazioni fornite nella documentazione a corredo.

**Tabella 18. Programma e frequenze dei controlli e delle verifiche da effettuare sui LINAC dedicati e sui relativi accessori**

Controllo/Verifica	Valutazioni		Energie		Energie e applicatori (in uso*)
	preventive	preliminari	in uso*	disponibili <sup>§</sup>	
Ispezione visiva dell'acceleratore, nel suo complesso	X	X			
Ispezione visiva del sistema di aggancio degli applicatori alla testata dell'acceleratore	X	X			
Ispezione visiva del sistema di monitoraggio dosimetrico (camere-monitor), se possibile	X	X			
Verifica delle condizioni ambientali della sala operatoria, per le quali è potenzialmente garantito il funzionamento dell'acceleratore (temperatura, gradienti di temperatura), secondo le indicazioni del costruttore	X	X			
Verifica delle procedure di accensione, <i>warm-up</i> e spegnimento dell'acceleratore	X	X			
Verifica del sistema di allineamento per gli acceleratori con <i>soft-docking</i>	X	X			
Verifica dei dispositivi di avvertimento acustici, dei sistemi di sicurezza e di emergenza, dei sistemi di radioprotezione prescritti	X	X			
Verifica dei movimenti dell'unità mobile	X	X			
Verifica della disponibilità e ispezione visiva (integrità e sterilità) degli applicatori e degli accessori necessari alla gestione del trattamento	X <sup>&amp;</sup>	X			
Riproducibilità dell' <i>output</i> del fascio (valutazione dell' <i>output</i> e sua riproducibilità a breve e a lungo termine, in termini di dose per UM e di dose per impulso)			G		
Indice di linearità del sistema di monitoraggio dosimetrico del fascio (camere-monitor)			G		
Riproducibilità dell' <i>output</i> del fascio (in termini di dose per UM e di dose per impulso), con la gestione dell'acceleratore (accensione, <i>warm-up</i> e irraggiamento) secondo una tipica giornata di trattamento			S		
Linearità del sistema di monitoraggio dosimetrico del fascio (camere-monitor)			S		
Riproducibilità Indici di Qualità, di Omogeneità e Simmetria del fascio			S		
Riproducibilità dell' <i>output</i> del fascio (in termini di dose per UM e di dose per impulso), con la gestione dell'acceleratore (accensione, <i>warm-up</i> e irraggiamento) secondo una tipica giornata di trattamento				A	
Linearità del sistema di monitoraggio dosimetrico del fascio (camere-monitor)				A	
Valutazione delle curve PDD e dei profili di dose (valutati ad almeno $Z_{max}$ , $R_{90}$ e $R_{50}$ )				A	A
Riproducibilità indice della Qualità del fascio ( $R_{50}$ )				A	A
Omogeneità e Simmetria del fascio				A	A
Verifica degli <i>Output Factor</i> , a $Z_{max}$					A

**Preventive:** valutazioni che precedono il giorno di trattamento, intendendo quei controlli (o quelle verifiche) effettuati antecedentemente alla giornata di trattamento (es. all'inizio della settimana, per risolvere in tempo utile le eventuali problematiche); **preliminari:** il giorno del trattamento; **in uso\*:** per le energie normalmente utilizzate, controlli/verifiche da eseguire con l'applicatore di riferimento; **disponibili<sup>§</sup>:** per le energie disponibili ma non in uso, controlli/verifiche da eseguire con l'applicatore di riferimento; **in uso<sup>#</sup>:** controlli/verifiche da eseguire con applicatori e energie normalmente utilizzate, incluso l'applicatore di riferimento; **G:** nella giornata di trattamento; **S:** a frequenza semestrale; **A:** a frequenza annuale; **&:** l'ispezione visiva dello stato degli applicatori e degli accessori (e del relativo imbustamento) va effettuata sistematicamente alla riconsegna da parte della Centrale di Sterilizzazione.

Nel caso di utilizzo di dosimetri di Fricke o di dosimetri ad alanina per la misura della dose in condizioni di riferimento, si raccomanda la verifica della taratura del fascio con frequenza triennale. Inoltre, si raccomanda di mantenere aggiornato un libro-macchina sul quale registrare anomalie, eventi avversi, programma delle manutenzioni.

### 5.1.5. Dosimetria *in vivo*

In radioterapia, la dosimetria *in vivo* rappresenta un utile strumento nell'ambito di un programma globale di garanzia di qualità (3, 82).

Nel caso della IORT esistono motivazioni specifiche per le quali è raccomandata questa verifica ed è auspicabile che localmente vengano destinate risorse per implementare tecniche dosimetriche attendibili e praticabili.

Infatti, nonostante vengano definite delle strategie per migliorare la geometria di trattamento e renderla simile a quella con cui sono stati caratterizzati i fasci, si potrebbero presentare delle condizioni di irraggiamento anomale (per la difficoltà nella predisposizione e per il mantenimento del set-up di trattamento) che potrebbero comportare dosi assorbite significativamente differenti rispetto alla prescrizione.

È essenziale definire preventivamente gli scopi che si intendono perseguire introducendo questa tecnica di verifica dosimetrica; ogni Centro che decida di rendere operativo un programma di dosimetria *in vivo* dovrebbe preliminarmente analizzare, per un numero di pazienti adeguato e per ogni patologia trattata, le variazioni riscontrate tra la dose aspettata e quella misurata, per ottimizzare le metodiche di misura ed eventualmente, in fase successiva, definire procedure di intervento appropriate.

Elementi di criticità della tecnica di trattamento per i quali sarebbe utile attivare un programma di verifica *in vivo* della dose erogata sono essenzialmente (3,54):

- erogazione di una elevata dose di trattamento in unica seduta;
- morfologia del volume bersaglio (irregolarità della superficie e conseguente erniazione nell'applicatore, o difficoltà nella valutazione della distanza di trattamento, *gap* d'aria, eventuale accumulo di fluidi biologici);
- eventuale utilizzo di schermi interni, soprattutto se ad alto numero atomico, che potrebbero implicare una significativa componente retrodiffusa della dose all'interfaccia con il bersaglio;
- eventuale presenza di strutture e organi a rischio o di dispositivi elettronici impiantati;
- modalità di utilizzo e di gestione dell'acceleratore nella tipica giornata di trattamento.

In letteratura sono riportate numerose esperienze sull'utilizzo di sistemi attivi (essenzialmente mosfet e micromosfet) (70, 72, 83-88) e di sistemi passivi (pellicole radiocromiche, TLD e alanina) (72, 87, 89-97) per verifiche e valutazioni dosimetriche/geometriche "in-campo" e "fuori-campo" di trattamento.

L'utilizzo di dosimetri attivi permette la verifica on-line della dose effettivamente erogata, con la possibilità di definire livelli di attenzione e intervento; l'utilizzo di rivelatori estesi può fornire, oltre a valutazioni dosimetriche assolute/relative, anche utili indicazioni riguardo l'allineamento tra applicatore, bersaglio e schermi interni.

Per la misura della dose erogata (misure "in-campo") il rivelatore può essere posizionato in ingresso o in uscita al volume bersaglio, mentre per la stima della dose a un organo/tessuto a rischio, al feto o ad un eventuale dispositivo elettronico impiantato (misure "fuori-campo"), il rivelatore può essere posizionato alla cute o in cavità ad essi adiacenti.

È necessario che la manipolazione dei dosimetri all'atto del posizionamento per la misura *in vivo* venga effettuata in condizioni di sterilità e siano previste idonee procedure di sicurezza per

la loro manipolazione dopo l'irradiazione, allo scopo di ridurre un eventuale rischio biologico a danno degli operatori (98).

Oltre all'utilizzo ormai consolidato dei rivelatori micromosfet, delle pellicole radiocromiche, dei TLD e dell'alanina, in letteratura vengono riportate esperienze di dosimetria *in vivo* con rivelatori attivi a fibra ottica (99) e di ricerca e sviluppo di sistemi attivi con scintillatori plastici (100, 101).

#### 5.1.5.1. Metodiche

L'accurata caratterizzazione del rivelatore e della tecnica di misura della dose *in vivo* e la definizione di un opportuno set-up geometrico di trattamento che possa garantire anche il corretto posizionamento del rivelatore sono condizioni necessarie e imprescindibili affinché il risultato dosimetrico si possa ritenere attendibile. Nel caso di utilizzo di dosimetri attivi potrebbe anche essere definito un livello di intervento per modificare il numero delle UM da erogare. Nella fase di implementazione della metodica devono quindi essere effettuate specifiche valutazioni dosimetriche e applicate delle strategie che possano garantire queste condizioni.

Nelle misure di dose in ingresso viene essenzialmente utilizzato un rivelatore puntiforme, posizionato al centro del campo di trattamento, sulla superficie del bersaglio. La caratterizzazione dosimetrica della tecnica di misura (taratura del rivelatore e determinazione dei fattori correttivi) viene effettuata per fornire la dose a  $Z_{max}$ . Il confronto è tra la dose misurata e la dose prescritta.

In alternativa, le misure in uscita prevedono il posizionamento del rivelatore (puntiforme o esteso, a seconda degli scopi) al centro del campo di trattamento, all'uscita del bersaglio. Solitamente viene mutuata la caratterizzazione dosimetrica effettuata per le misure di dose in ingresso; in questo caso lo scopo è di valutare la dose in uscita al centro del campo e/o la distribuzione planare della dose nel punto o nel piano più distale del bersaglio.

L'utilizzo di un rivelatore esteso permette anche una verifica geometrica di allineamento tra applicatore, bersaglio e schermo interno.

Il corretto posizionamento del rivelatore è sicuramente facilitato in presenza di un supporto rigido. Per le misure in ingresso, il rivelatore può essere utilmente vincolato al dischetto plastico il cui uso, suggerito per omogeneizzare la superficie del bersaglio (evitando *gap* d'aria e l'erniazione all'interno dell'applicatore), garantisce anche un utile accrescimento della dose alla superficie. Il rivelatore risulta così posto a sandwich tra il dischetto e la superficie del bersaglio (70-72).

Per le misure in uscita il rivelatore può essere vincolato allo schermo interno; in questo caso, si raccomanda di evitare il diretto contatto tra il rivelatore e lo schermo ad alto numero atomico, poiché ci potrebbe essere una dipendenza della sensibilità del rivelatore ai contributi di bassa energia che si originano dalla componente retrodiffusa. La soluzione potrebbe essere quella di interporre tra lo schermo ad alto numero atomico e il rivelatore un dischetto plastico.

Per la stima della dose in punti fuori-campo o a organi/tessuti a rischio fuori-campo il rivelatore, solitamente puntiforme, viene posizionato alla cute del paziente oppure in cavità. Poiché viene mutuata la taratura effettuata per le misure di dose in ingresso e si tratta di misure fuori campo, è fondamentale valutare attentamente le incertezze del risultato dosimetrico.

#### 5.1.5.2 Sistemi dosimetrici

Le principali proprietà che dovrebbe avere il rivelatore ideale di un sistema dosimetrico per la dosimetria *in vivo* nella IORT sono:

- dimensioni ridotte con perturbazione del fascio trascurabile (soprattutto se utilizzato in ingresso al bersaglio);
- risposta (possibilmente lineare) nell'intervallo 5-25 Gy;

- assenza di dipendenza della risposta dalla direzione di incidenza del fascio, dalla temperatura, dalla dose per impulso e dalla dose per unità di tempo;
- elevata riproducibilità della risposta;
- possibilità di sterilizzazione o, preferibilmente, di inserimento in un involucro sterile sigillato;
- facilità di gestione e immediatezza di lettura;

In particolare, l'esigenza di perturbare trascurabilmente il campo è dettata dal fatto che la somministrazione della dose avviene in una singola sessione e non risulta praticabile togliere il rivelatore dal campo stesso dopo una prima parte di trattamento.

L'attendibilità del risultato dosimetrico (stima della dose assorbita e valutazione della relativa incertezza) dipende essenzialmente da:

- adeguata taratura del rivelatore all'energia in uso, alla tipica dose per impulso e dose per unità di tempo;
- caratterizzazione dosimetrica intrinseca del rivelatore, in termini di:
  - linearità e riproducibilità della risposta;
  - dipendenza della risposta dalla dose per impulso e dalla dose per unità di tempo;
  - dipendenza angolare della risposta (fattore-angolazione);
  - dipendenza della risposta in funzione della dimensione del campo (fattore-campo);
  - dipendenza della risposta in funzione della dose già accumulata dal rivelatore (fattore-sensibilità) (esclusivamente per micromosfet/mosfet);
  - dipendenza della sensibilità del rivelatore ai contributi di bassa energia che si potrebbero originare per la presenza di schermi interni ad alto numero atomico (dipendenza che potrebbe essere significativa nel caso in cui il rivelatore fosse posizionato a contatto con lo schermo);
- algoritmo utilizzato per il calcolo della dose, a partire dalla misura *in vivo* (dettaglio nella definizione dei fattori correttivi o nella valutazione della incertezza di misura);
- posizionamento del rivelatore per la misura *in vivo* (punto di misura prescelto, facilità con la quale il rivelatore può essere posizionato, capacità di mantenere, durante la misura la posizione pianificata).

L'incertezza complessiva nella misura della dose erogata sull'asse del fascio con i sistemi sopra citati può essere stimata tra il 3% e il 5% per le dosi di interesse. I livelli di attenzione e di intervento vanno stabiliti coerentemente con l'incertezza stimata con i propri sistemi e le proprie tecniche di misura.

## 5.2. Aspetti fisici della IORT con fasci di fotoni di bassa energia

Nella presente sezione verranno trattati gli aspetti dosimetrici relativi alla IORT con fotoni di bassa energia eseguita con Intrabeam Zeiss, l'unico attualmente diffuso in Italia tra i sistemi kV-IORT.

### 5.2.1. Dosimetria in condizioni di riferimento: considerazioni generali

La sorgente Intrabeam produce fasci X di caratteristiche inusuali se confrontate con i fasci prodotti dalle convenzionali apparecchiature che generano fotoni alle medesime energie. La sorgente è progettata per essere inserita all'interno del mezzo che dovrà essere irradiato; questa specificità fa sì che gli strumenti normalmente presenti in una struttura di Fisica Sanitaria, ivi

inclusi i fantocci ad acqua per dosimetria, non siano adatti per le prove di accettazione, di stato e di costanza e per le misure di *commissioning* che normalmente si eseguono su LINAC o su apparecchiature che producono raggi X a bassa energia.

La sorgente fornisce un fascio a geometria quasi sferica alle distanze di 0÷2 cm dal centro effettivo della sorgente (Figura 1, paragrafo 1.2.2.1) che non permette misure in condizioni di “buona geometria”, cioè fascio collimato e “quasi parallelo” e, ancora, è progettata per essere inserita all’interno del mezzo che dovrà essere irradiato; per queste ragioni i protocolli di dosimetria tradizionali non sono di facile e immediata applicazione, in quanto essi richiedono condizioni di buona geometria. Da un punto di vista dosimetrico, la IORT con fotoni viene trattata in modo simile ad una sorgente di brachiterapia di cui è noto il rateo di dose a diverse distanze di interesse in acqua. Utilizzando questo dato, prima del trattamento viene calcolato il tempo di erogazione necessario per ottenere la dose voluta alla distanza di interesse. Il sistema è fornito tarato dalla casa madre e con le curve di rateo di dose-distanza già memorizzate per tutti gli applicatori in dotazione.

Come per qualsiasi tecnica di radioterapia, è raccomandata la misura indipendente della dose erogata presso il Centro di utilizzo; tuttavia l’Intrabeam presenta alcune difficoltà nella misura della dose assorbita, tra cui l’alto gradiente di dose (circa 10% di dose per mm a 1 cm dalla sorgente) che rende la misura molto sensibile alla posizione del rivelatore, e il rateo di dose più basso rispetto ad una sorgente a raggi X convenzionale per radioterapia superficiale. Recentemente sono state descritte alcune metodiche per la misura della dose assorbita (102) mediante camera a ionizzazione per fasci di fotoni *soft* (tipo 23342-1739; PTW, Freiburg, Germany) tarata in termini di kerma in aria. La camera, che ha il punto di misura sul lato interno della finestra di ingresso, spesso 0,03 mm, ha una risposta in energia piatta per le energie di interesse. Questa camera è stata sostituita di recente dalla più piccola PTW. Per la conversione della lettura in dose può essere usato il metodo dell’IPEMB (103) per sorgenti di energia bassa (HVL 1-8 mm Al) o molto bassa (<1 mm HVL). L’HVL della sorgente Intrabeam (0,85-1,30 mm Al) si trova a cavallo dei due formalismi (104).

Nel primo caso la dose è misurata in aria, utilizzando il coefficiente di *backscatter*  $B_w$ , che è dipendente dal campo di irradiazione e non è direttamente applicabile ad una sorgente puntiforme quale l’Intrabeam (102).

Nel secondo caso la misura è effettuata alla superficie di un fantoccio, ed è necessario conoscere il fattore correttivo  $k_{ch}$  che tiene conto della variazione di risposta della camera tra le condizioni di taratura in aria e di misura in fantoccio di acqua o di materiale plastico. Eaton e Duck (102) hanno confrontato la risposta delle camere a ionizzazione PTW 23342 all’Intrabeam con applicatori di diametro 1,5 e 5,0 cm (HVL 1,1 mm Al) e ad una unità per la radioterapia superficiale, il Therapak, trovandole equivalenti. È quindi possibile tarare un rivelatore per l’Intrabeam utilizzando sorgenti di raggi X simili, con il vantaggio di disporre di un rateo di dose più alto e di minore dipendenza dal posizionamento dei rivelatori.

È stato svolto un interconfronto dosimetrico (105) utilizzando film gafchromici XR (International Specialty Products) in un supporto a geometria fissa in PMMA in quattro unità Intrabeam, con il risultato di differenze di  $\pm 3,9\%$  tra le quattro sorgenti con un’incertezza stimata di 4,7%.

Un secondo *audit* è stato svolto tra alcuni ospedali del Regno Unito utilizzando la camera PTW 23342 inserita in un fantoccio in PMMA. Un applicatore sferico tra quelli con diametro più grande, di 4,5 o 5,0 cm, è stato preferito per ridurre la dipendenza dal posizionamento. Il metodo dell’IPEMB per energia molto bassa è stato utilizzato, assumendo un valore di  $k_{ch}$  pari ad uno (106). La camera a ionizzazione è stata posta alla profondità di un centimetro in un fantoccio di acqua solida e l’applicatore è stato immerso all’interno di materiale morbido acqua-equivalente

per raggiungere la condizione di *full-scatter*. In tale configurazione la differenza media tra la dose calcolata e misurata nei Centri coinvolti è stata di  $-3,2\% \pm 2,7\%$ .

Relativamente agli applicatori piatti e superficiali l'HVL è stato misurato in acqua per diversi applicatori, utilizzando l'apposito fantoccio fornito dalla Zeiss e una camera a ionizzazione PTW Roos 34001 (volume sensibile:  $0,35 \text{ cm}^3$ ) (107). Per gli applicatori superficiali l'HVL varia tra 0,34 e 0,43 mm di alluminio a seconda del diametro. Per gli applicatori piatti l'HVL è compreso tra 0,46 e 1,13 mm di alluminio. Come raccomandato dal protocollo IAEA TRS-398 (39) sono stati quindi calcolati i rispettivi valori di fattori di qualità del fascio, per interpolazione dei valori dati nel certificato di taratura della camera, trovando che, indipendentemente dal tipo di applicatore e dalla sua dimensione, i valori  $k_Q$  risultano sempre compresi tra 0,996 e 1,008 e che in prima approssimazione possono essere posti uguale a 1 nell'espressione del calcolo della dose assorbita in acqua (vedi equazione 5.4, paragrafo 5.2.3.6.).

#### **5.2.1.1. Commissioning**

La sorgente Intrabeam è fornita dalla ditta produttrice già caratterizzata, con un *set* di dati dosimetrici parte dei quali coincidono con quelli testati durante i controlli di qualità, più alcuni controlli aggiuntivi di seguito descritti.

Ogni sorgente e ogni *set* di applicatori vengono comunque forniti con il *set* completo di dati dosimetrici necessari per il calcolo del tempo di trattamento, misurato dal fornitore, che viene aggiornato ad ogni manutenzione ordinaria e straordinaria.

Con il fantoccio ad acqua fornito a completamento sono eseguibili alcuni controlli di minima che possono costituire una soluzione al problema della garanzia di accuratezza necessaria per il *commissioning*.

#### **5.2.2. Dosimetria relativa**

Per calcolare il tempo di trattamento della IORT con Intrabeam e stimare la dose erogata alle diverse profondità è necessario conoscere la distribuzione di dose tridimensionale. La dosimetria relativa dell'Intrabeam è resa più difficile, oltre che dall'alto gradiente di dose, dalla variazione della qualità del fascio con la distanza dovuta all'indurimento dello spettro, che può influenzare la risposta dei rivelatori. È quindi consigliabile che il rivelatore impiegato abbia una risposta energetica costante alle energie considerate.

I film radiocromici, avendo una buona risposta energetica e un'alta risoluzione spaziale, sono stati utilizzati per misurare la distribuzione di dose relativa fin dall'introduzione di questa tecnica (108). Film radiocromici MD-55 tarati mediante una sorgente per radioterapia superficiale sono stati impiegati per caratterizzare la distribuzione di dose prodotta dalla sorgente senza applicatore, sia sul piano della sonda che su quello ad essa ortogonale (109).

Per la taratura dei film radiocromici, è stato utilizzato un metodo di irraggiamento in aria, in cui il film è posto sopra ad una camera PTW 23342. La dose al film è ricavata dalla lettura della camera a ionizzazione seguendo il metodo dell'IPEMB per energia molto bassa (110). In alternativa possono essere tarati utilizzando un'apparecchiatura per radioterapia superficiale e un fantoccio composto di strati di acqua solida (102).

##### **5.2.2.1. Applicatori sferici**

I film radiocromici possono essere immersi in acqua: le PDD dell'Intrabeam con applicatore sferico sono state acquisite in acqua con film radiocromici EBT, ritagliando la forma dell'applicatore dal film, in modo da poter far combaciare perfettamente il film all'applicatore sferico.

In un *audit* nazionale effettuato nel Regno Unito le PDD misurate in diversi Centri sono state confrontate con la PDD di taratura utilizzando l'indice gamma con un livello di tolleranza del 7% di dose e 0,5 mm. La percentuale di punti entro la tolleranza era in media del 97%, e la differenza media era del  $4,9\% \pm 1,9\%$  (106).

Anche i dosimetri a termoluminescenza (TLD) sono stati utilizzati come mezzo per la misura della distribuzione di dose. I TLD presentano comunque sopra-linearità e dipendenza energetica per la radiazione emessa dall'Intrabeam. L'isotropia è stata misurata mediante pacchetti di 3-4 dosimetri a termoluminescenza (TLD-100 rods, LiF:Mg,Ti) posizionati ortogonalmente alla superficie di un applicatore sferico di diametro grande. I TLD sono stati selezionati in maniera casuale da un unico lotto, con variazione di sensibilità entro il 65% (102).

## 5.2.2.2. Applicatori piatti e superficiali

### 5.2.2.2.1. Distribuzione della dose e uniformità

Alcuni studi (107, 111) condotti con pellicole radiocromiche posizionate a differenti profondità in alcune lastre di acqua solida, hanno mostrato che la distribuzione di dose per gli applicatori superficiali è più uniforme a profondità prossime alla superficie e che la disomogeneità aumenta a profondità crescenti.

Vicino alla superficie dell'acqua, nei primi millimetri, gli applicatori piatti sono caratterizzati da un profilo simmetrico ma disomogeneo, essendo la dose fuori asse nettamente maggiore rispetto alla dose sull'asse del fascio; per profondità maggiori l'effetto si riduce e il profilo assume la tipica forma secondo la quale la dose periferica si riduce rispetto alla dose sull'asse del fascio. Vi è quindi una profondità alla quale l'omogeneità del profilo è massima.

Per entrambi i tipi di applicatori (superficiali e piatti) il fascio diverge con un angolo che aumenta con la profondità (112).

### 5.2.2.3. Rateo di dose e PDD

Tutti gli studi (107,111), effettuati con misure con camera a ionizzazione in fantoccio d'acqua, mostrano che il rateo di dose e la dose per impulso lungo l'asse del fascio, per entrambi i tipi di applicatori, è maggiore per i diametri più piccoli; a parità di diametro, gli applicatori superficiali mostrano un rateo di dose più alto di quello degli applicatori piatti.

### 5.2.2.4. Controlli di Qualità

I controlli periodici previsti per l'Intrabeam sono:

- integrità degli applicatori;
- deflessione meccanica della sonda;
- allineamento del fascio di elettroni all'interno della sonda (*Dynamic offset*);
- isotropia di emissione;
- rateo di dose.

Tra questi, in particolare, i controlli dell'isotropia di emissione e il rateo di dose sono obbligatori prima di ogni sessione di trattamento su ogni sorgente che si intende utilizzare.

Tali controlli sono effettuati mediante un set di strumenti fornito assieme all'apparecchiatura. L'Intrabeam comprende due accessori a forma di tubo nel quale la sorgente è inserita durante il controllo. Uno, denominato PDA (*Photo-Diode Array*), contiene 5 diodi in posizioni ortogonali, quattro ai lati e uno di fronte alla sorgente ed è utilizzato per verificare la simmetria sferica dell'emissione. Eventualmente può essere regolata la geometria di emissione del fascio.

Il secondo accessorio è denominato PAICH (*Probe Adjuster Ion Chamber Holder*) e contiene una sorgente luminosa per verificare che la sonda della sorgente, a forma di ago, non sia piegata.

All'interno di questo accessorio oltre alla sorgente può essere alloggiata una camera a ionizzazione a elettrodi piani e paralleli specifica per fotoni di bassa energia, la PTW 23342, con la sua finestra di misurazione di fronte alla sorgente. La camera a ionizzazione è tarata in termini di kerma in aria per confronto con uno standard secondario ogni due anni. Durante il controllo del rateo di dose è calibrato un monitor di radiazione interno alla sorgente, che così sarà utilizzato durante il trattamento per controllare l'emissione.

I risultati dei controlli sono registrati nel software dell'Intrabeam, installato nella consolle computerizzata dell'apparecchiatura e hanno una validità di 36 ore. Le sorgenti sono inviate alla casa madre ogni due anni per una verifica completa, oppure in caso di eventi straordinari.

#### 5.2.2.5. Prescrizione della dose

La scelta del punto di prescrizione della dose può significativamente influenzare la dose erogata nel trattamento della IORT con fotoni a causa del ripido gradiente di dose. La prescrizione alla superficie dell'applicatore ha il vantaggio di riferirsi alla dose massima, tuttavia comporta un'alta variabilità nella dose minima al tessuto bersaglio (113). Va considerato inoltre che la dose alla superficie dell'applicatore non è misurata ma è estrapolata tramite una funzione.

Una prescrizione a 10 o 20 mm dalla superficie dell'applicatore garantisce maggiore controllo sulla dose minima al prezzo di una maggiore variabilità della dose massima al variare dell'applicatore.

#### 5.2.2.6. Valutazione della dose

La curva del rateo di dose in funzione della distanza dalla sorgente dell'Intrabeam è misurata, per ogni applicatore in uso, in un fantoccio ad acqua specificamente progettato, in cui una camera a ionizzazione PTW 23342 è inserita in un supporto fisso, mentre la sorgente può essere montata e posizionata con elevata accuratezza a distanze variabili in acqua dalla camera a ionizzazione. Recentemente la camera è stata sostituita dalla PTW 34013, più piccola, con un volume attivo di 0,0053 cm<sup>3</sup>, e una dipendenza energetica entro il 2% nelle energie vicine a 50 kVp. La curva di rateo di dose (Gy/min) è calcolata secondo la seguente equazione:

$$D_w(z) = M \times N_K \times k_Q \times k_{Kair-Dw} \quad (5.4)$$

dove  $z$  è la distanza in acqua in mm,  $D_w(z)$  = rateo di dose assorbita in acqua alla distanza  $z$  tra la sorgente e la camera (Gy/min);  $M$  = corrente letta dalla camera a ionizzazione nel fantoccio alla distanza  $z$ , corretta per temperatura e pressione (C/min),  $N_K$  = coefficiente di taratura della camera in termini di kerma in aria (Gy/C) (reference quality TW30),  $k_Q$  è il fattore correttivo che converte il coefficiente di taratura dalla camera a ionizzazione dalla qualità di riferimento (TW30) alla qualità del fascio dell'Intrabeam e  $k_{Kair-Dw}$  è il fattore di conversione da kerma in aria a dose in acqua della camera a ionizzazione, entrambi i fattori sono forniti, insieme al certificato di taratura, dalla casa produttrice della camera a ionizzazione (114).

Poiché con camera a ionizzazione non è possibile misurare la PDD entro 1 mm dalla superficie dell'applicatore, i dati sono interpolati con una funzione matematica che è usata per stimare la dose fino alla superficie dell'applicatore. La dose in profondità, corretta per l'*output* della macchina misurato durante il controllo di qualità eseguito prima del trattamento, è utilizzata per calcolare il tempo di trattamento.

#### 5.2.2.7. Fattori che influenzano la distribuzione della dose nell'uso clinico degli applicatori

L'impiego clinico degli applicatori può portare a delle variazioni nella distribuzione di dose o nel calcolo della dose stessa rispetto a quanto può essere determinato nel caso ideale o a quanto

può essere misurato attraverso misure in fantocci omogenei. Infatti, nella pratica clinica può esserci un *gap* di aria tra la superficie del bersaglio e l'applicatore, possono presentarsi disomogeneità tissutali e infine, relativamente agli applicatori piatti e superficiali, l'applicatore può essere posizionato non perfettamente ortogonale alla superficie di trattamento.

Gli applicatori piatti e superficiali sono stati ampiamente caratterizzati per il loro uso in condizioni non standard.

#### **5.2.2.7.1. Presenza di *gap* d'aria**

Quando l'applicatore non aderisce perfettamente alla pelle, l'andamento delle PDD in aria non segue la legge dell'inverso del quadrato della distanza ma decresce più lentamente a causa della radiazione diffusa dovuta alla presenza dell'applicatore. Tale andamento è praticamente indipendente dal tipo di applicatore (superficiale piuttosto che piatto) e dipende quasi esclusivamente dalla sua dimensione (107).

Gli autori sottolineano che dalle misure effettuate si evince che anche soli 2 mm di aria riducono la dose di più del 25% nel caso di applicatori da 1 cm e di circa il 15% per applicatori di 4 cm di diametro. È necessario quindi cercare di garantire il più stretto contatto ottenibile tra pelle e applicatore al fine di non perdere in accuratezza nell'erogazione della dose.

Da misure effettuate in fantoccio con pellicole radiocromiche si osserva, che alla profondità di prescrizione si ha, rispetto alla condizione ideale, un rateo di dose inferiore a causa del *gap* di aria. In particolare, a titolo di esempio, un *gap* di aria di 2 mm tra la superficie del fantoccio e un applicatore piatto da 4 cm di diametro comporta uno *shift* di circa 1 mm delle isodosi verso la superficie del fantoccio (115).

Questa osservazione sembra essere il risultato della legge dell'inverso del quadrato e di effetti di interfaccia tessuto/aria. I risultati delle misure con applicatore angolato indicano inoltre che deve essere usata cura nell'allineamento tra l'applicatore e la superficie da trattare. La presenza di un'intercapedine d'aria ha portato ad un aumento della dose misurata al di là della disomogeneità. Un *gap* d'aria di 4 mm può causare fino al 35% di aumento dose ad una profondità di prescrizione di 5 mm. Viceversa, uno spessore osseo-corticale di 2 mm provoca un'elevata (60%) diminuzione della dose oltre l'osso. C'è un corrispondente aumento della dose alle ossa che non è stato indagato in questo studio. Questi risultati sono stati convalidati con tecniche Monte Carlo di calcolo della dose. Si prevede che in futuro questi risultati saranno inseriti in un TPS basato su immagini (4).

#### **5.2.2.7.2. Obliquità**

Il posizionamento dell'applicatore in maniera non ortogonale alla superficie da trattare si ripercuote in una riduzione di accuratezza nell'erogazione della dose. È stato determinato che utilizzare un applicatore piatto dal diametro di 3 mm con un'inclinazione 10° rispetto alla verticale comporta, alla profondità di 2 mm, una riduzione della dose sull'asse centrale del fascio maggiore del 20% rispetto al suo utilizzo nelle condizioni ideali; per un applicatore superficiale delle stesse dimensioni, utilizzato in condizioni simili (angolo di inclinazione di 14°) la riduzione della dose è quasi del 30% (115).

#### **5.2.2.7.3. Disomogeneità**

La dose nella terapia IORT con fotoni di bassa energia è fortemente influenzata dalla presenza di disomogeneità.

Per simulare la presenza di disomogeneità nei trattamenti clinici (quale può essere la presenza di aria o di osso nel campo di trattamento) e la loro influenza sulla distribuzione della dose rispetto

alla situazione ideale in cui il calcolo della dose è effettuato in acqua, sono state effettuate misure con gafcromici in fantoccio di PMMA in acqua con e senza un inserto di materiale osso equivalente.

È risultato che, nel caso in cui la disomogeneità è ipodensa rispetto al materiale circostante, la distribuzione di dose è perturbata in maniera più evidente rispetto al caso in cui la disomogeneità sia iperdensa. Quindi da tale studio risultano più critici ai fini della determinazione della dose, quei trattamenti in cui la radiazione attraversa delle zone di aria (107).

Ciò va tenuto in considerazione nel caso di trattamenti in cui c'è presenza di aria nel campo di radiazione, quale può ad esempio essere il trattamento della cute in prossimità della narice, al di sotto del tessuto, come ad esempio quando si vuol trattare l'ala del naso (115).

È stato calcolato tramite simulazione con metodo Monte Carlo che si verifica un sostanziale incremento della dose assorbita a parità di fluensa di fotoni nel materiale osseo. È stato concluso che la frattura ossea non ha un rischio significativo nella IORT con fotoni (113), tuttavia per la corretta prescrizione della dose e per il calcolo della dose al tessuto bersaglio, ad esempio per trattamenti delle metastasi ossee, va tenuto conto della disomogeneità del tessuto.

Per il trattamento intraoperatorio della mammella, con applicatori sferici, è stato calcolato che, ad un centimetro di profondità, la dose nel tessuto mammario è equivalente a quella in acqua ad una profondità di 1,05 cm (113).

Nel 2007 è stato sviluppato un sistema per pianificazione del trattamento specifico per la IORT con fotoni (TPS Radiance) che utilizza un algoritmo Monte Carlo ibrido per il calcolo della distribuzione della dose su TC tenendo conto della presenza di disomogeneità (111).

## **5.3. Simulazioni Monte Carlo dei sistemi di accelerazione per trattamenti IORT**

### **5.3.1. Metodo Monte Carlo**

Le simulazioni Monte Carlo vengono considerate oggi il più accurato e dettagliato metodo di calcolo in diversi campi della fisica medica, come in radioterapia per il calcolo delle distribuzioni di dose e per la validazione del sistema di pianificazione di trattamento (TPS).

Gli applicativi Monte Carlo permettono di simulare le geometrie di modelli complessi e un'ampia varietà di processi fisici su un intervallo esteso di energie e di tracciare il percorso di ogni particella all'interno di diversi volumi. Inoltre, è possibile visualizzare il set-up sperimentale tramite un'interfaccia grafica che può essere gestita dall'utente.

I codici che vengono utilizzati maggiormente per studi dosimetrici sono principalmente GEANT4, EGS e FLUKA, i quali permettono di simulare l'interazione radiazione-materia.

EGS è un pacchetto che viene utilizzato per la simulazione di elettroni e fotoni, mentre GEANT4 e FLUKA permettono di simulare anche adroni.

A seconda dell'energia delle particelle e della sezione d'urto, vengono simulati i seguenti processi fisici: produzione di coppie elettrone/positrone, *scattering* Compton e Rayleigh, effetto fotoelettrico, perdite di energia dovuti alla ionizzazione della materia, alla produzione di coppie e alla radiazione *bremstrahlung*, *scattering* multiplo, *scattering* nucleare e processo di fissione.

Il numero di particelle che vengono generate in accordo alla distribuzione energetica che descrive la sorgente, viaggiano per determinate distanze seguendo una distribuzione di probabilità che dipende dalla sezione d'urto, a seconda del tipo processo che interviene. Durante il cammino vengono prodotte particelle secondarie, che a loro volta verranno anch'esse tracciate. Il processo verrà simulato fino a che le particelle si troveranno all'interno della geometria definita e finché

non perdono la loro energia, questo equivale a considerare un passo minimo di soglia al di sotto della quale la particella si fermerà e non verrà quindi più tracciata.

La generazione di particelle secondarie implica centinaia di migliaia di interazioni con la materia circostante. A causa di questo grande numero di interazioni, ogni singolo evento della particella spesso non si può simulare a causa delle limitazioni di potenza di calcolo. A tal proposito, Berger (116) sviluppò la cosiddetta tecnica *Condensed History* (CH) per la simulazione del trasporto di particelle cariche. In questo metodo, un grande numero di trasporti e processi di collisione successivi sono “condensati” ad un singolo *step*. L’effetto cumulativo delle singole interazioni è tenuto in conto campionando la variazione di energia della particella, la direzione del moto e la posizione alla fine dello *step* stesso.

Per un numero finito  $N$  di storie indipendenti, la stima delle quantità di interesse è soggetta ad una incertezza statistica, che decresce come  $N^{-1/2}$ . A tal proposito, una limitazione che si può incontrare nell’impiego del metodo Monte Carlo è legata alla necessità di simulare un grande numero di storie che generalmente comporta lunghi tempi di calcolo. Le tracce delle particelle vengono elaborate in sequenza, pertanto i tempi di simulazione possono variare da poche ore ad alcune settimane fino a parecchi mesi su un singolo CPU standard dedicato.

Per superare questo problema, si possono impiegare sistemi di calcolo distribuito o studiare la possibilità di utilizzare le unità di elaborazione grafica (*Graphics Processing Unit*, GPU) (117).

### 5.3.1.1. Codici Monte Carlo: GEANT4, EGS e FLUKA

#### 5.3.1.1.1. GEANT4

GEANT4 (*GEometry ANd Tracking 4*) (118, 119) è un *toolkit* Monte Carlo per la simulazione del passaggio di particelle attraverso la materia, il quale viene impiegato in vari ambiti della fisica delle alte energie, come fisica delle particelle, fisica nucleare, astrofisica, ingegneria spaziale e, per medio-basse energie anche nel campo della fisica medica. Offre all’utente la possibilità di creare un modello geometrico con un grande numero di componenti di differenti dimensioni e materiali, e di definire gli elementi sensibili che registrano le informazioni necessarie per simulare le risposte del rivelatore (120).

GEANT4 consente di generare particelle primarie di diverso tipo ed energia, simulando un *set* di *default* di processi fisici attraverso le classi corrispondenti. L’utente può scegliere differenti modi per sviluppare la propria applicazione, modificando o aggiungendo ulteriori processi; grazie alla sua versatilità, infatti gli utenti possono caricare, utilizzare e modificare solo i componenti di cui hanno bisogno in base alle proprie esigenze di calcolo (118).

Gli studi di validazione svolti dalla comunità di GEANT4 hanno portato al confronto di un gran numero di osservabili fisiche tra i dati di riferimento e i corrispondenti dati simulati. Tutti i modelli elettromagnetici per elettroni, fotoni, protoni e particelle  $\alpha$  sono stati messi a confronto con la banca dati fornita dal *National Institute of Standards and Technology* (NIST). È stato confermato un buon accordo tra tutti i modelli elettromagnetici simulati in GEANT4 con quelli di riferimento NIST (121).

Nell’ambito della fisica medica GEANT4 si mostra come un potente strumento di simulazione per diverse applicazioni; il *toolkit* infatti permette di simulare modelli di geometrie complesse quali acceleratori di particelle, sorgenti radioattive, nonché l’anatomia dei pazienti, inoltre è possibile implementare le immagini DICOM (122-125).

L’applicazione *iort\_therapy* è stata sviluppata per rispondere alle necessità dosimetriche dei trattamenti IORT con acceleratore dedicato NOVAC7 (57).

### 5.3.1.1.2. EGS

Il sistema EGS (*Electron – Gamma – Shower*) è un pacchetto di uso generale per la simulazione Monte Carlo del trasporto di elettroni e fotoni all'interno di una geometria arbitraria, sviluppato negli anni '80 presso lo *Stanford Linear Accelerator Center* (126). Nel corso degli anni il codice è stato continuamente aggiornato e la versione attuale prende il nome di EGSnrc (<http://nrc-cnrc.github.io/EGSnrc/>). Il codice è scritto in linguaggio di programmazione Fortran (Mortran, un linguaggio fortran esteso) e nella versione attuale include un pacchetto in C++ per applicativi di dosimetria che richiedono la simulazione di geometrie complesse.

Il sistema EGSnrc simula i processi fisici che riguardano le possibili interazioni di fotoni ed elettroni in vari elementi, composti e materiali; il range di energie di particelle cariche (elettroni e positroni) va da 1 keV fino ad alcune centinaia di GeV, mentre le energie dei fotoni possono variare da 1 keV fino a diverse centinaia di GeV (126). L'ultima versione del codice include anche il trasporto della radiazione in presenza di campo elettrico e magnetico. EGSnrc è attualmente il codice Monte Carlo maggiormente utilizzato a livello internazionale per simulazioni di fasci di elettroni e fotoni prodotti da acceleratori clinici e della risposta dei rivelatori utilizzati per la dosimetria in radioterapia. In particolare è stato dimostrato che il codice è in grado di riprodurre la risposta delle camere a ionizzazione con una accuratezza dello 0,1% rispetto ai dati di base utilizzati per la simulazione del trasporto delle particelle (127).

A partire dal sistema di simulazione EGSnrc è stato costruito un applicativo chiamato BEAMnrc. Quest'ultimo è una versione migliorata del pacchetto BEAM basato originariamente sul codice EGS4 (128). BEAMnrc può soddisfare le esigenze specifiche relative alla modellizzazione di fasci di elettroni e fotoni che viaggiano attraverso componenti consecutivi, che possono variare dalle semplici lastre agli applicatori complessi; inoltre gode di una ricca interfaccia grafica, utile per impostare i parametri di simulazione per il fascio.

Il sistema EGSnrc include anche alcuni codici applicativi tra i quali si segnalano DOCHYZnrc e DOSRZnrc, i quali permettono di stimare la dose di radiazione all'interno di un volume rispettivamente in coordinate cartesiane e cilindriche, ricavando così la deposizione di energia in ogni *voxel*. Questi applicativi comprendono inoltre strumenti di elaborazione dati per analizzare le caratteristiche del fascio di particelle, distribuzioni e profili trasversali di dose (129). Si segnala inoltre l'applicativo *egs\_chamber* che permette di modellizzare in dettaglio i diversi tipi di rivelatori e simulare la loro risposta nei fasci clinici di fotoni ed elettroni (130).

### 5.3.1.1.3. FLUKA

FLUKA (*FLUktuierende Kaskade*) è un pacchetto di simulazione Monte Carlo per l'interazione e il trasporto di particelle e nuclei nella materia. Ha molte applicazioni nel campo della fisica delle particelle, fisica sperimentale delle alte energie, in ingegneria, radioprotezione, studi di raggi cosmici, dosimetria, fisica medica e radiobiologia. Questo pacchetto è stato sviluppato utilizzando il linguaggio *Fortran*, mentre l'interfaccia utente grafica, chiamata *Flair*, è stata sviluppata utilizzando il linguaggio *Python*.

FLUKA può simulare con elevata precisione l'interazione e la propagazione di circa 60 diverse particelle: fotoni ed elettroni da 1 keV a migliaia di TeV, neutrini, muoni di ogni energia, adroni di energie fino a 20 TeV e tutte le antiparticelle corrispondenti, neutroni e ioni pesanti. Il programma può anche trasportare fotoni polarizzati (ad esempio, la radiazione di sincrotrone) e fotoni ottici.

Come gli altri sistemi descritti precedentemente, anche FLUKA può gestire geometrie molto complesse; in questo caso si fa uso di una versione migliorata del codice, chiamata *FLUKA Combinatorial Geometry* (CG). Inoltre, questo pacchetto è stato progettato per monitorare correttamente le particelle cariche anche in presenza di campi magnetici o elettrici (131, 132).

### 5.3.2. Caratterizzazione dosimetrica

L'utilizzo del metodo Monte Carlo tramite la simulazione della testa dell'acceleratore e il sistema di collimazione può essere di notevole aiuto per conoscere quantità di interesse dosimetrico (133).

È possibile infatti calcolare i poteri frenanti e migliorare la precisione della dosimetria di riferimento, calcolare la contaminazione da fotoni nel fascio e valutare la radiazione dispersa ai fini radioprotezionistici, fare le valutazioni dosimetriche in condizioni di irraggiamento non standard come ad esempio in tessuti non omogenei (55, 134).

Diverse applicazioni Monte Carlo sono state sviluppate utilizzando i *toolkit* descritti precedentemente, al fine di simulare il sistema di accelerazione per trattamenti IORT. Gli esempi sviluppati sono stati validati confrontando PDD e profili trasversali di dose sperimentali e simulati (13, 18, 20, 21, 25, 26, 55, 57, 66), questo confronto permette di constatare l'affidabilità delle simulazioni Monte Carlo.

Con le stesse sono stati svolti studi riguardanti lo spettro energetico degli elettroni e della componente fotonica, le distribuzioni angolari alla superficie del fantoccio e confronti tra PDD misurate e calcolate al variare dell'applicatore utilizzato.

### 5.3.3. Calcolo degli *Output Factor*

Il fascio generato da un LINAC dedicato ai trattamenti IORT viene collimato utilizzando applicatori che vengono fissati alla testa dell'acceleratore. Gli applicatori possono essere di diverse dimensioni e possono essere sia piatti sia smussati a diversi angoli. La necessità di utilizzare differenti tipi di applicatori porta a correggere la misura sperimentale in condizioni di riferimento con i fattori di correzione OF (*Output Factor*). Le simulazioni Monte Carlo hanno dimostrato di essere un valido aiuto per la determinazione di questi fattori di correzione.

In letteratura sono stati pubblicati alcuni risultati al riguardo; in particolare utilizzando i codici applicativi BEAMnrc e DOSRZnrc di EGSnrc è stato verificato che le differenze tra gli OF per applicatori piatti, calcolati tramite le simulazioni e quelli sperimentali, risultano intorno al (2-4) %. I risultati sono confrontabili anche con l'utilizzo di applicatori smussati a diversi angoli, la massima deviazione (3,8%) si ha con l'applicatore più piccolo, di diametro 30 mm (26).

Va sottolineato che l'affidabilità dei risultati Monte Carlo è determinata dall'accuratezza delle simulazioni Monte Carlo che devono essere validate mediante confronto con dati sperimentali per il singolo acceleratore. Anche se il calcolo Monte Carlo può essere un valido aiuto nei casi in cui la misura sperimentale presenta difficoltà difficilmente superabili, si raccomanda sempre la determinazione sperimentale degli OF per gli applicatori utilizzati. D'altra parte, i fattori OF calcolati con Monte Carlo per tipologia di acceleratore possono rappresentare un *database* di riferimento nella fase di *commissioning* di un nuovo impianto.

## Bibliografia del capitolo 5

1. ICRU. International Commission on Radiation Units and Measurements. Radiation dosimetry: Electron beams with energy between 1 and 50 MeV. Report 35. Bethesda, Maryland 1984.
2. Beddar AS, Biggs PJ, Chang S, Ezzel GA, Faddegon BA, Hensley FW, Mills MD. Intraoperative radiation therapy using mobile electron linear accelerators: Report of AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 72. *Med Phys* 2006;33:1476-89.
3. Gunderson LL, Willett CG, Calvo FA, Harrison LB. (Ed.) *Intraoperative Irradiation. Current Clinical Oncology. Techniques and Results*. New York, Humana Press, 2011.

4. Hensley FW. Present state and issues in IORT Physics. *Radiat Oncol* 2017;12(37):1-30.
5. Pascau J, Santos Miranda JA, Calvo FA, Bouche´ A, Morillo V, Gonzales-San Segundo C, *et al.* An innovative tool for intraoperative electron beam radiotherapy simulation and planning: description and initial evaluation by radiation oncologists. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:287-95.
6. Valdivieso-Casique MF, Rodríguez R, Rodríguez-Bescós S, Lardies D, Guerra P, Ledesma MJ, Santos A, Ibáñez P, Vidal M, Udías JM, Otaduy MA, Calama JA, López-Tarjuelo J, Santos-Miranda JA, Desco M, García-Vázquez V, Marinetto E, Pascau J, Calvo F, Illana C. RADIANCE-A planning software for intra-operative radiation therapy. *Transl Cancer Res* 2015;4(2):196-209.
7. Ciccotelli A, Carpino S, D'Andrea M, Iaccarino G, Soriani A, Felici G, Benassi M, Strigari L. Validation of a dedicated Intra-operative radiotherapy TPS: an innovative tool for image-guided IORT. *Radioth Oncol* 2016;119:S729-S730.
8. Alhamada H, Simon S, Philippson C, Vandekerhove C, Jourani Y, Pauly N, VanGestel D, Reynaert N. 3D Monte Carlo dosimetry of intraoperative electron radiation therapy (IOERT). *Physica Medica* 2019;57:207-14.
9. Mansouriang G, Robotjazi M, Baghani HR, Neshastehriz A, Mahdavi SR, Koosha F. Organ at risk dose calculation for left sided breast cancer treatments using intraoperative electron radiotherapy: A Monte Carlo-based feasibility study. *Applied Radiation and Isotopes* 2020;156:108977.
10. Garcia-Vazquez V, Calvo FA, Ledesma-Carbayo MJ, Sole CV, Calvo-Haro J, Desco M, Pascau J. Intraoperative computed tomography imaging for dose calculation in intraoperative electron radiation therapy: Initial clinical observations. *PLoS ONE* 2020;15(1): e0227155.
11. Ma P, Li M, Chen X, Tian Y, Niu C, Feng Q, Dai J. Ultrasound-guided intraoperative electron beam radiation therapy: A phantom study. *Physica Medica* 2020;78:1-7.
12. Fraass BA, Miller RW, Kinsella TJ, Sindelar WF, Harrington FS, Yeakel K, van de Geijn J, Glatstein E. Intraoperative Radiation Therapy at the National Cancer Institute: technical innovations and dosimetry. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985;11:1299-311.
13. Janssen RWJ, Faddegon BA, Dries WJ. Prototyping a large field size IORT applicator for a mobile linear accelerator. *Phys Med Biol* 2008;53:2089-102.
14. Soriani A, Iaccarino G, Felici G, Ciccotelli A, Pinnarò P, Giordano C, Benassi M, D'Andrea M, Bellesi L, Strigari L. Development and optimization of a beam shaper device for a mobile dedicated IOERT accelerator. *Med Phys* 2012;39(10):6080-89.
15. Heidarloo N, Reza Baghani HR, Reza Aghamiri SM, Mahdavi SR, Akbari ME. Commissioning of beam shaper applicator for conformal intraoperative electron radiotherapy. *Applied Radiation and Isotopes* 2017;123:69-81.
16. Baghani HR, Heidarloo N, Reza Aghamiri SM, Madhavi SR. Comparing the physical and dosimetric characteristics of cylindrical and beam shaper intraoperative radiotherapy applicators. *Radiat Phys and Chem* 2019;158:22-36.
17. Bjork P, Knoos T, Nilsson P. Comparative dosimetry of diode and diamond detectors in electron beams for intraoperative radiation therapy. *Med Phys* 2000;27:2580-88.
18. Bjork P, Nilsson P, Knoos T. Dosimetry characteristics of degraded electron beams investigated by Monte Carlo calculations in a set-up for intraoperative radiation therapy. *Phys Med Biol* 2002;47:239-256.
19. Price RA, Ayyangar KM. IORT apparatus design improvement through the evaluation of electron spectral distributions using Monte Carlo methods. *Med Phys* 2000;27:215-20.
20. Pimpinella M, Mihailescu D, Guerra AS, Laitano RF. Dosimetric characteristics of electron beams produced by a mobile accelerator for IORT. *Phys. Med. Biol* 2007;52:6197-6214.

21. Righi S, Karaj E, Felici G, Di Martino F. Dosimetric characteristics of electron beams produced by two mobile accelerators, NOVAC7 and LIAC, for intraoperative radiation therapy through Monte Carlo simulation. *J of ACMP* 2013;14(1):6-18.
22. Baghani HR, Aghamiri SMR, Mahadavi SR, Akbari ME, Mirzaei HR. Comparing the dosimetric characteristics of the electron beam from dedicated intraoperative and conventional radiotherapy accelerators. *Journal of ACMP* 2015;16:62-72.
23. Scalchi P, Ciccotelli A, Felici G, Massafra R, Piazzini V, D'Avenia P, Cavagnetto F, Cattani F, Romagnoli R, Soriani A. Use of parallel-plate ionization chambers in reference dosimetry of NOVAC and LIAC mobile electron linear accelerators for intraoperative radiotherapy: a multi-center survey. *Med Phys* 2017;44(1):321-32.
24. Bjork P, Knoos T, Nilsson P, Larsson K. Design and dosimetry characteristics of a soft-docking system for intraoperative radiation therapy. *Int. J. Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:527-33.
25. Bjork P, Knoos T, Nilsson P. Measurements of output factors with different detector types and Monte Carlo calculations of stopping-power ratios for degraded electron beams. *Phys Med Biol* 2004;49:4493-4506.
26. Iaccarino G, Strigari L, D'Andrea M, Bellesi L, Felici G, Ciccotelli A, Benassi M, Soriani A. Monte Carlo simulation of electron beams generated by a 12 MeV dedicated mobile IORT accelerator. *Phys. Med. Biol* 2011;564:579-96.
27. Laitano RF, Guerra AS, Pimpinella M, Caporali C, Petrucci A. Charge collection efficiency in ionization chambers exposed to electron beams with high dose per pulse. *Phys Med Biol* 2006;51:6419-36.
28. Piermattei A, delle Canne S, Azario L, Russo A, Fidanzio A, Miceli R, Soriani A, Orvieto A, Fantini M. The saturation loss for plane parallel ionization chambers at high dose per pulse values. *Phys Med Biol* 2000;45:1869-83.
29. Di Martino F, Giannelli M, Traino AC, Lazzeri M. Ion recombination correction for very high dose-per-pulse high-energy electron beams. *Med Phys* 2005;32:2204-10.
30. Karaj E, Righi S, Di Martino F. Absolute dose measurements by means of a small cylindrical ionization chamber for very high dose per pulse high energy electron beams. *Med Phys* 2007;34:952-8.
31. Fiandra C, Ragona R, Ricardi U, Anglesio S, Giglioli FR. Absolute and relative dose measurements with Gafchromic™ EBT film for high energy electron beams with different doses per pulse. *Med Phys* 2008;35:5463-70.
32. Cella L, Liuzzi R, Salvatore M. The Italian affair: The employment of parallel-plate ionization chambers for dose measurements in high dose-per-pulse IORT electron beams. *Med Phys* 2010;37:2918-24.
33. Bruggmoser G, Saum R, Schmachtenberg A, Schmid F, Schule E. Determination of the recombination correction factor k<sub>S</sub> for some specific plane-parallel and cylindrical ionization chambers in pulsed photon and electron beams. *Phys Med Biol* 2007;52:N35-N50.
34. Besheli MG, Simiantonakis I, Zink K, Budach W. Determination of the ion recombination correction factor for intraoperative electron beams. *Z Med Phys* 2016;26:35-44.
35. Gotz M, Karsch L, Pawelke J. A new model for volume recombination in plane-parallel chambers in pulsed fields of high dose-per-pulse. *Phys Med Biol* 2017;62:8634-54.
36. Petersson K, Jaccard M, Germond JF, Buchillier T, Bochud F, Bourhis J, Vozenin MC, Bailat C. High dose-per-pulse electron beam dosimetry - A model to correct for the ion recombination in the Advanced Markus ionization chamber. *Med Phys* 2017;44(3):1157-67.
37. Boag JW, Hochhäuser E and Balkz OA. The effect of free-electron collection on the recombination correction to ionization measurements of pulsed radiation. *Phys Med Biol* 1996;41:885-97.

38. Almond PR, Biggs PJ, Coursey BM, Hanson WF, Saiful Huq M, Ravinder Nath, Rogers DWO. AAPM's TG-51 protocol for clinical reference dosimetry of high-energy photon and electron beams. *Med Phys* 1999;26:1847-70.
39. IAEA (International Atomic Energy Agency). Andreo A, Burns DT, Hohlfeld K, 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. *Technical Reports Series n 398*, IAEA, Vienna, 2000.
40. Palta JR, Biggs PJ, Hazle JD, Huq MS, Dahl RA, Ochran TG, Soen J, Dobelbower RR Jr, McCulloch EC. Intraoperative electron beam radiation therapy: technique, dosimetry and dose specification report of task force 48 of the radiation therapy committee, American Association of Physicists in Medicine. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;33(3):725-46.
41. Biggs P, Epp ER, Ling CC, Novak DH and Michaels HB. Dosimetry, field shaping and other considerations for intra-operative electron therapy. *Int J. Radiat Oncol Biol Phys* 1981;7(7):875- 84.
42. Bagne FR, Samsami N, Dobelbower Jr RR. Radiation contamination and leakage assessment of intraoperative electron applicators. *Med Phys* 1988;15(4):530-37.
43. Nevelsky A, Bernstein Z, Bar-Deroma R, Kuten A, Orion I. Design and dosimetry characteristics of a commercial applicator system for intra-operative electron beam therapy utilizing ELEKTA Precise accelerator. *J of Applied Clinical Medical Physics* 2010;11(4):57-69.
44. Pimpinella M, Guerra AS, La Civita S and Laitano RF. Procedures for absorbed dose to water determination in high energy photon and electron beams by ferrous sulphate dosimeter at INMRI-ENEA, Workshop on Absorbed Dose and Air Kerma Primary Standards Paris, 9-11 May, 2007. Disponibile all'indirizzo: [http://www.nucleide.org/ADAKPS\\_WS/Session%20I%20-%20IC%20Linacs/I4\\_Or-Pimpinella.pdf](http://www.nucleide.org/ADAKPS_WS/Session%20I%20-%20IC%20Linacs/I4_Or-Pimpinella.pdf); ultima consultazione 24/05/21.
45. De Angelis C, Soriani A, Benassi M, Onori S. On measuring the output of an IORT mobile dedicated accelerator. *Radiation Protection Dosimetry* 2006;120(1-4):221-5.
46. Onori S, De Angelis C e Fattibene P. Interconfronti dosimetrici per fasci esterni di fotoni di alta energia. Roma: Istituto Superiore di Sanità. *Rapporti ISTISAN* 02/15. 2002.
47. Practice for use of the alanine-EPR dosimetry system. *ISO/ASTM 51607* 2013.
48. Andreoli S, Pimpinella M, De Angelis C, Menegotti L, Silvi L, Della Monaca S. Detectors comparison for absorbed dose and output factors determination in high dose per pulse electron beams produced by a mobile linac for Intra Operative Radiation Therapy (IORT). *Physica Medica* 2018;56:102.
49. D'Arienzo M, Andreoli S, Pimpinella M. Evaluation of the uncertainty associated with the ion recombination correction in high dose-per-pulse electron beam dosimetry: A Monte Carlo approach. *Phys Med Biol* 2020;65(9):09NT01.
50. Pimpinella M, Andreoli S, De Angelis C, Della Monaca S, D'Arienzo M, Menegotti L. Output factor measurement in high dose-per-pulse IORT electron beams. *Physica Medica* 2019;61:94-102.
51. Wootton LS, Meyer J, Kin E, Phillips M. *Commissioning*, clinical implementation, and performance of the Mobetron 1000 for intraoperative radiation therapy. *J Appl Clin Med Phys* 2017;18:230-242.
52. Winkler P, Odreitz-Stark S, Haas E, Thalhammer M, Partl R. *Commissioning*, dosimetric characterization and machine performance assessment of the LIAC HWL mobile accelerator for Intraoperative Radiotherapy. *Z Med Phys* 2020;30:279-88.
53. Lashkari S., Baghani HR., Tavakoli MB., Mahdavi SR. An inter-comparison between accuracy of EGSnrc and MCNPX Monte Carlo codes in dosimetric characterization of intraoperative electron beam. *Computers in Biology and Medicine* 2020,128:104113.
54. Andreoli S, Pimpinella M, De Angelis C, Menegotti L. Geometric and dosimetric critical issues in IORT by mobile linacs. *Radioth and Oncology* 2020;152(suppl.1)PO-1349: S714-S715. Disponibile all'indirizzo: <https://user-swndwmf.cld.bz/8huStZo/12/>; ultima consultazione 24 maggio 2021.

55. Martignano A, Menegotti L, Valentini A. Monte Carlo investigation of breast intraoperative radiation therapy with metal attenuator plates. *Med Phys* 2007;34:4578-84.
56. Catalano M, Agosteo S, Moretti R, Andreoli S. Montecarlo simulation code in optimisation of the IntraOperative Radiation Therapy treatment with mobile dedicated accelerator. *Journal of Physics: Conference Series* 2007;74:1-11.
57. Russo G, Casarino C, Arnetta G, Candiano G, Stefano A, Alongi F, Borasi G, Messa C, Gilardi MC. Dose distribution changes with shielding disc misalignments and wrong orientations in breast IOERT: A Monte Carlo – GEANT4 and experimental study. *Journal of ACMP* 2012;13:74-92.
58. Esposito A, Sakellaris T, atrícia Limede P, Costa F, Cunha LT, Gregório Dias A, Lencart J, Sarmento S, Carmelo Rosa C. Effects of shielding on pelvic and abdominal IORT dose distributions. *Physica Medica* 2016;32(11):1397-04.
59. Robatjazi M, Baghani HR, Rabi Mahdavic S, Felici G Evaluation of dosimetric properties of shielding disk used in intraoperative electron radiotherapy: A Monte Carlo study. *Appl Radiat and Isotop* 2018;139:107-13.
60. Alhamada H, Simon S, Philippson C, Vandekerkhove C, Jourani Y, Pauly N, Dubus A, Reynaert N. Shielding disk position in intra-operative electron radiotherapy (IOERT): A Monte Carlo study *Physica Medica* 2018;51:1-6.
61. Toscano L, Severgnini M, Longo F, Mario DD, Beorchia A. IORT: Monte Carlo simulation of Mobetron accelerator and experimental comparison of shielding disk ESTRO37 20-24 April 2018 Barcelona, Spain. *Radioth and Oncol* 2018;127:S987-S88.
62. Baghani HR, Robatjazi M. Mahdavi SR. Comparing the performance of some dedicated radioprotection disks in breast intraoperative electron radiotherapy: A Monte Carlo study. *Radiation and Environmental Biophysics* 2020;59:265-81.
63. Di Venanzio C, Marinelli M, Tonnetti A, Verona-Rinati G, Falco MD, Pimpinella M, Ciccotelli A, De Stefano AS, Felici G, Marangoni F. Characterization of a microDiamond detector in high-dose-per-pulse electron beams for intra operative radiation therapy. *Physica Medica* 2015;31:897-02.
64. Baghani HR, Robatjazi M, Rabi Mahdavi S, Aghdam RH. Evaluating the performance characteristics of some ion chamber dosimeters in high dose per pulse intraoperative electron beam radiation therapy. *Physica Medica* 2019;58:81-9.
65. Mills MD, Fajardo LC, Wilson DL, Daves JL, Spanos WJ. *Commissioning* of a mobile electron accelerator for intraoperative radiotherapy. *Journal of Applied Clinical Medical Physics* 2001;2:121-30.
66. Marrale M, Longo A, Russo G, Casarino C, Candiano G, Gallo S, Carlino A, Brai M. Dosimetry for electron Intra-Operative RadioTherapy: Comparison of output factors obtained through alanine/EPR pellets, ionization chamber and Monte Carlo-GEANT4 simulations for IORT mobile dedicate accelerator. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research B* 2015;358:52-8.
67. Gungor G, Aydin G, Mustafayev TZ, Ozyar E. Output factors of ionization chambers and solid state detectors for mobile intraoperative radiotherapy (IORT) accelerator electron beams. *J Appl Clin Med Phys* 2019;20:13-23.
68. Palmans H, Andreo P, Saiful Huq M, Seuntjens J. Dosimetry of Small Static Fields Used in External Beam Radiotherapy. Vienna. *IAEA Technical Report* 2017;483.
69. Magugliani G, Liosi GM, Andreoli S, De Crescenzo S, Mossini E, Macerata E, Mariani M. Characterization of Fricke-gelatin dosimeters for intraoperative Radiation Therapy dosimetry. *Radiation Physics and Chemistry* 2020;168:108629.
70. Andreoli S, Fortunato M, Moretti R, Personeni A, Gritti G, Källi M. Micromosfet *in vivo* dosimetry in early-breast cancer IORT: report on three years of practice. *Radioth and Oncol* 2009; 92(suppl.1):S231.

71. Takanen S, Gambirasio A, Gritti G, Kalli M, Andreoli S, Fortunato M, Feltre L, Filippone FR, Iannacone E, Maffioletti L, Muni R, Piccoli F, Mauri EMP, Paludetti A, Giovanelli M, Burgoa L, Valerii C, Palamara F, Ferro M, Fenaroli P, Tondini CA, Cazzaniga LF. Breast cancer electron intraoperative radiotherapy: assessment of preoperative selection factors from a retrospective analysis of 758 patients and review of literature. *Breast Cancer Res Treat* 2017;165:261-71.
72. Petoukhova A, Rüssel I, Nijst-Brouwers J, van Wingerden K, van Egmond J, Jacobs D, Marinelli A, van der Sijp J, Koper P, Struikmans H. *In vivo* dosimetry with MOSFETs and GAFCHROMIC films during electron IORT for Accelerated Partial Breast Irradiation. *Physica Medica* 2017;44:26-33.
73. Zoljalali Moghaddam SH, Baghani HR, Mahdavi SR. Construction and performance evaluation of a buildup bolus for breast intraoperative electron radiotherapy. *Radiation Physics and Chemistry* 2020;174:108952.
74. García-Vázquez V, Sesé-Lucio B, Calvo FA, Vaquero JJ, Desco M, Pascau J. Surface scanning for 3D dose calculation in intraoperative electron radiation therapy. *Radiat Oncol* 2018;13:243-54.
75. Italia. Decreto Legislativo 31 luglio 2020, n. 101. Attuazione della direttiva 2013/59/Euratom, che stabilisce norme fondamentali di sicurezza relative alla protezione contro i pericoli derivanti dall'esposizione alle radiazioni ionizzanti, e che abroga le direttive 89/618/Euratom, 90/641/Euratom, 96/29/Euratom, 97/43/Euratom e 2003/122/Euratom e riordino della normativa di settore in attuazione dell'articolo 20, comma 1, lettera a), della legge 4 ottobre 2019, n. 117. Gazzetta Ufficiale n. 201 - Supplemento Ordinario n. 29/L, 12 agosto 2020.
76. Oprea M, Mihailescu D, Borcia C. Monte Carlo evaluation of water equivalency of some plastic materials for realistic electron IORT beams. *Journal of Physics Conference Series* 2012;398:012040.
77. Baghani HR, Robotjazi M. Scaling factors measurement for intraoperative electron beam calibration inside PMMA plastic phantom. *Measurement* 2020;165.
78. Pérez-Calatayud J, Sanchis-Sánchez E, Collado J, González V, Pérez-Calatayud I, Pérez-Calatayud MJ, Chimeno J, Carmona V, Bonet-Sancho JL, García-Sánchez AJ, Sanchis E Phantom development for daily checks in electron intraoperative radiotherapy with a mobile linac. *Physica Medica* 2020;76:109-16.
79. Jaccard M, Petersson K, Buchillier T, Germond JF, Duran MT, Vozenin MC, Bourhis J, Bochud FO, Bailat C. High dose-per-pulse electron beam dosimetry: Usability and dose-rate independence of EBT3 Gafchromic films. *Med Phys* 2017;44 (2):725-35.
80. Klein EE, Hanley J, Bayouth J, Fang-Fang Y, Simon W, Dresser S, Serago C, Aguirre F, Ma L, Arjomandi B, Liu C. Task Group 142 Report: Quality assurance of medical accelerators. *Med Phys* 2009;36:4197-212.
81. Europa. Criteria for Acceptability of Medical Radiological Equipment used in Diagnostic Radiology, Nuclear Medicine and Radiotherapy. *Radiation Protection No 162*. European Commission radiation Protection series publications. Luxembourg 2012.
82. Associazione Italiana di radioterapia Oncologica. *Linee Guida AIRO sulla Garanzia di qualità in Radioterapia versione 0.107.2015*: Milano: AIRO; 2015. Disponibile all'indirizzo: <https://www.radioterapiaitalia.it/wp-content/uploads/2017/02/linee-guida-airo-garanzia-qualita%CC%80-17-1-2015-5.pdf>; ultima consultazione 24 maggio 2021.
83. Consorti R, Petrucci A, Fortunato F, Soriani A, Marzi S, Iaccarino G, Landoni V and Benassi M. *In vivo* dosimetry with MOSFETS: dosimetric characterization and first clinical results in ntraoperative radiotherapy. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2005;63(3):952-60.
84. Ciocca M, Piazzzi V, Lazzari R, Rondi E, Vavassori A, Luini A, Veronesi P, Galimberti V, Intra M, Guido A, Tosi G, Veronesi U, Orecchia R. Real-time *in vivo* dosimetry using micro-MOSFET detectors during intraoperative electron beam radiation therapy in early-stage breast cancer. *Radiation Oncology* 2006;78:213-6.

85. Soriani A, Landoni V, Marzi S, Iaccarino G, Saracino B, Arcangeli G, Benassi M. Set-up verification and *in vivo* dosimetry during intraoperative radiation therapy (IORT) for prostate cancer. *Med Phys* 2007;34(8):3205-10.
86. Agostinelli S, Gusinu M, Cavagnetto F, Garelli S, Zeverino M, Guenzi M, Corvò R, Taccini G. On-line optimization of intraoperative electron beam radiotherapy of the breast. *Radiotherapy and Oncology* 2012;103:188-92.
87. López-Tarjuelo J, Morillo-Macías V, Bouché-Babiloni A, Boldó-Roda E, Lozoya-Albacar R and Ferrer-Albiach C. Implementation of an intraoperative electron radiotherapy *in vivo* dosimetry program. *Radiat Oncol* 2016;11:41.
88. Avanzo M, Dassie A, Chandra Achary P, Chiovati P, Pirrone G, Avigo C, Barresi L, Dang Quo S, Fiagbedzi E, Navarri F, Palazzari E, Bertola G, De Paoli A, Stancanello J, Sartor G. Electron radiotherapy (IOERT) for applications outside of the breast: Dosimetry and influence of tissue inhomogeneities. *Physica Medica* 2020;69:82-9.
89. Calamia E, Lucio F, Boriano A, Fillini C, Gerbino A, Dutto A, Chauvie S. *In vivo* dosimetry on 428 patients with breast cancer treated with intraoperative radiation therapy in presence of different internal shielding in materials. *Physica Medica* 2016;32(suppl):36-7.
90. Ciocca M, Orecchia R, Garibaldi C, Rondi E, Luini A, Gatti G, Intra M, Veronesi P, Lazzari R, Tosi G, Veronesi U. *In vivo* dosimetry using radiochromic films during intraoperative electron beam radiation therapy in early-stage breast cancer. *Radiat Oncol* 2003;69:285-9.
91. Galimberti V, Ciocca M, Leonardi M C, Zanagnolo V, Baratella P, Sargenti M, Cecilio Sahiuml R, Lazzari R, Gentilini O, Peccatori F, Veronesi U and Orecchia R. Is Electron Beam Intraoperative Radiotherapy (ELIOT) Safe in Pregnant Women with Early Breast Cancer? *In vivo* Dosimetry to Assess Fetal Dose. *Ann Surg Oncol* 2009;16:100-5.
92. Krengli M, Terrone C, Ballare` A, Loi G, Tarabuzzi R, Marchioro G, Beldi` D, Mones E, Bolchini C, Volpe A and Frea B. Intraoperative radiotherapy during radical prostatectomy for locally advanced prostate cancer: technical and dosimetric aspects. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2010;76(4):1073-77.
93. Severgnini M, de Denaro M, Bortul M, Vidali C, Beorchia A. *In vivo* dosimetry and shielding disk alignment verification by EBT3 GAFCHROMIC film in breast IOERT treatment. *Journal of Applied Clin Med Phys* 2015;16:112-20.
94. Costa F, Sarmento S, Gomes D, Magalhães H, Arrais R, Moreira G, Cruz MF, Silva JP, Santos L, Sousa O. *In vivo* dosimetry using Gafchromic films during pelvic intraoperative electron radiation therapy (IOERT). *Br J Radiol* 2016;89:20160193.
95. Luraschi R, Lazzari R, Galimberti V, Rondi E, Bazani A, Corso G, Colombo N, Ricotti R, Fodor C, Winnicki M, Leonardi M C, Jereczek-Fossa B A, Cattani F. Dosimetric study to assess the feasibility of intraoperative radiotherapy with electrons (ELIOT) as partial breast irradiation for patients with cardiac implantable electronic device (CIED). *Breast Cancer Res and Treat* 2018;171:693-9.
96. Baghani HR, Robotjazi M, Rabi Mahdavi S, Nafissi Esmail N, Akbari M. Breast intraoperative electron radiotherapy: Image-based set-up verification and in-vivo dosimetry. *Physica Medica* 2019;60:37-43.
97. Santos J, Siva S, Sarmento S. Optimized method for *in vivo* dosimetry with small films in pelvic IOERT for rectal cancer. *Physica Medica* 2021;81:20-30.
98. Italia. Decreto Legislativo 9 aprile 2008, n. 81 Attuazione dell'articolo 1 della legge 3 agosto 2007, n. 123, in materia di tutela della salute e della sicurezza nei luoghi di lavoro. *Gazzetta Ufficiale Serie Generale* n.101 del 30-04-2008 - *Suppl. Ordinario* n. 108.
99. Stevens P, Verbraecken L, Plesu A, D'Agostino E, Verellen D, Weytjens R EP-1784 Real-time dosimetry for IORT procedures. ESTRO37 20-24 April 2018 Barcelona, Spain. *Radiation Oncology* 2018;12 S957.

100. Montanari A, Iori M, Tosi N, Cagni E, Botti A, Ciccotelli A, Felici G. Innovative solution for breast treatment: an on-line *in vivo* dosimeter integrated in the radiation protection disc. *Physica Medica* 2016;32:45
101. Iori M, Montanari A, Tosi N, Cagni E, Botti A, Ciccotelli A, Felici G. A real time *in vivo* dosimeter integrated in the radiation protection disc for IORT breast treatment. ESTRO 35, 29 April - 3 May 2016, Turin, Italy. *Radiotherapy and Oncology* 2016;119(Suppl):S074.
102. Eaton DJ, Duck S. Dosimetry measurements with an intra-operative x-ray device. *Phys Med Biol* 2010;55:N359-69.
103. The IPEMB code of practice for the determination of absorbed dose for x-rays below 300 kV generating potential (0.035 mm Al-4 mm Cu HVL; 10-300 kV generating potential). Institution of Physics and Engineering in Medicine and Biology. *Phys Med Biol* 1996;41:2605-25.
104. Culberson WS, Davis SD, Gwe-Ya KG, Lowenstein JR, Ouhib Z, Popovic M, Waldron TJ, Safigholi H, Simiele SJ, Rivard MJ. Dose-rate considerations for the INTRABEAM electronic brachytherapy system: Report from the American association of physicists in medicine Task Group no. 292. *Med Phys* 2020;47(8):913-919.
105. Armoogum KS, Parry JM, Souliman SK, Sutton DG, Mackay CD. Functional intercomparison of intraoperative radiotherapy equipment - Photon Radiosurgery System. *Radiat Oncol* 2007;2:11.
106. Eaton DJ, Earner B, Faulkner P, Dancer N. A national dosimetry audit of intraoperative radiotherapy. *Br J Radiol* 2013;86.
107. Goubert M, Parent L. Dosimetric characterization of INTRABEAM® miniature accelerator flat and surface applicators for dermatologic applications. *Physica Medica* 2015;31:224-32.
108. Dinsmore M, Harte KJ, Sliski AP, Smith DO, Nomikos PM, Dalterio MJ, *et al.* A new miniature x-ray source for interstitial radiosurgery: device description. *Med Phys* 1996;23:45-52.
109. Beatty J, Biggs PJ, Gall K, Okunieff P, Pardo FS, Harte KJ, *et al.* A new miniature x-ray device for interstitial radiosurgery: dosimetry. *Med Phys* 1996;23:53-62.
110. Avanzo M, Rink A, Dassie A, Massarut S, Roncadin M, Borsatti E, *et al.* *In vivo* dosimetry with radiochromic films in low-voltage intraoperative radiotherapy of the breast. *Med Phys* 2012;39:2359-68.
111. Frank S, Sven C, Thölking Johannes, Frederik W, Abo-Madyan Yasser. A novel approach for superficial intraoperative radiotherapy (IORT) using a 50 kV X-ray source: a technical and case report. *Journal of Applied Clinical Medical Physics* 2014;15:167-76.
112. Lam SCP, Xu Y, Ingram G, Chong L. Dosimetric characteristics of INTRABEAM Â® flat and surface applicators. *Translational Cancer Research* 2014;3:106-11.
113. Ebert MA, Carruthers B. Dosimetric characteristics of a low-kV intra-operative x-ray source: implications for use in a clinical trial for treatment of low-risk breast cancer. *Med Phys* 2003;30:2424-31.
114. Watson PGF, Bekerat H, Papaconstadopoulos P, Davis S, Seuntjens J. An investigation into the INTRABEAM miniature x-ray source dosimetry using ionization chamber and radiochromic film measurements. *Med Phys* 2018;45(9):4274-86.
115. Sethi A, Chinsky B, Gros S, Diak A, Emami B, Small Jr W. Tissue inhomogeneity corrections in low-kV intra-operative radiotherapy (IORT). *Translational Cancer Research* 2015;4:182-8.
116. Berger MJ. Monte Carlo Calculation of the penetration and diffusion of fast charged particles. In: Alder B, Fernbach S, Rotenberg M (Ed.). *Methods in Computational Physics*. New York: Academic Press;1963; p.135-215.
117. Luo ZF, Qiu R, Li M, Whu Z, Zeng Z, Li JL *et al.* Study of a GPU-based parallel computing method for the Monte Carlo program. *Nuclear Science and Technique* 014; 25(S1):S010501.

118. Agostinelli S, Allison J, Amako K, Apostolakis J, Araujo H, Arce P *et al.* GEANT4 - A Simulation Toolkit. *Nucl Instrum Methods Phys Res* 2003;506:250-303.
119. Allison J, Amako K, Apostolakis J, Araujo H, Arce Dubois P; Asai M. Geant4 Developments and Applications. *IEEE Transactions on Nuclear Science* 2006;53(1):270-8.
120. Archambault L. Overview of Geant4 Applications in Medical Physics. *Nuclear Science Symposium Conference Record, IEEE* 2003;3:1743-45.
121. Amako K, Guatelli S, Ivanchenko VN, Maire M, Mascialino B, Murakami K *et al.* Comparison of Geant4 electromagnetic physics models against the NIST reference data. *Nuclear Science, IEEE Transaction* 2005;52(4),910-8.
122. Cirrone GAP, Cuttone G, Guatelli S, Lo Nigro S, B Mascialino B, Pia MG *et al.* Implementation of a New Monte Carlo Simulation Tool for the Development of a Proton Therapy Beam Line and Verification of the Related Dose Distributions. *Nuclear Science Symposium Conference Record, IEEE* 2003;3:1756-58.
123. Guatelli S, Mascialino B, Pia MG, Pokorski W. Geant4 Anthropomorphic Phantoms. *Nuclear Science Symposium Conference Record, IEEE* 2006;3:1359-62
124. Foppiano F, Guatelli S, Moscicki M, Pia MG, From DICOM to GRID: a dosimetric system for brachytherapy born from HEP. *Nuclear Science Symposium Conference Record, IEEE* 2003;3:1746-50.
125. Foppiano F, Mascialino B, Pia MG, Piergentili A. Geant4-based simulation of an accelerator's head used for intensity modulated radiation therapy. The Monte Carlo Method: Versatility Unbounded in a Dynamic Computing World. *Nuclear Science Symposium Conference Record, IEEE* 2004;4:2128-32.
126. Nelson WR, Hirayama H and Rogers DWO. The EGS4 Code System, *Report SLAC-265*, Stanford Linear Accelerator Center, Stanford, California, 1985.
127. Kawrakow I. Accurate condensed history Monte Carlo simulation of electron transport. II. Application to ion chamber response simulations. *Med Phys* 2000;27:499-13.
128. Rogers DW, Faddegon BA, Ding GX, Ma CM, We J, Mackie TR. *BEAM: A Monte Carlo code to simulate radiotherapy treatment units. Med Phys* 1995;22(5):503-24.
129. Geng C, Tang X, Chen F, Liu Y, Xie Q, Ding D, Chen D. The Use of DOCHYZnrc to Simulate a Voxel Phantom in Radiation Protection, Communications in Computer and Information. *Science* 2011;201:548-54.
130. Wulff J, Zink K, Kawrakow I. Efficiency improvements for ion chamber calculations in high energy photon beams. *Med Phys* 2008;35:1328-36.
131. Böhlen TT F, Cerutti F, China MPV, Fassò A, Ferrari Aa, Ortega PG, Mairanic A, Salad R, Smirnova G, Vlachoudisa V. The FLUKA Code: Developments and Challenges for High Energy and Medical Applications. *Nuclear Data Sheets* 2014;120:211-4. Disponibile all'indirizzo: <https://www.slac.stanford.edu/pubs/slacreports/reports16/slac-r-773.pdf>; ultima consultazione 24 maggio 2021.
132. Ferrari A, Sala PR, A. Fasso A, Ranft J. *FLUKA: A multi-particle transport code*. CERN-2005-10 (2005), INFN/TC\_05/11, SLAC-R-773.
133. Andreo P. Monte Carlo simulations in radiotherapy dosimetry. *Radiation Oncology* 2018;13:121.
134. Mihailescu D, Borcia C. Monte Carlo simulation of the electron beams produced by a linear accelerator for intraoperative radiation therapy. *Romanian Reports in Physics* 2014;66,(1):61-74.

## Capitolo 6

# ASPETTI RADIOPROTEZIONISTICI

Lo scopo di questo capitolo è quello di indicare i principali strumenti per la sorveglianza fisica della radioprotezione in ottemperanza alle leggi sulla protezione dei lavoratori e della popolazione dalle radiazioni ionizzanti nel caso di utilizzo di una qualsiasi attrezzatura per la radioterapia intraoperatoria.

Va precisato che, eccetto il caso in cui si adoperi un LINAC tradizionale, l'attività di radioterapia intraoperatoria è spesso svolta in una sala operatoria convenzionale, quindi priva di schermature fisse per le radiazioni ionizzanti e frequentata, così come i locali ad essa circostanti, oltre che da personale professionalmente esposto (radioterapisti, fisici medici, TSRM) anche da personale non esposto a radiazioni ionizzanti (infermieri, chirurghi, anestesisti-rianimatori, personale di sala, ecc.). Inoltre poiché le problematiche legate alle apparecchiature mobili che utilizzano elettroni o fotoni di bassa energia sono differenti, si discuteranno separatamente gli aspetti radioprotezionistici legati alle tre tipologie di apparecchiature che è possibile utilizzare per eseguire trattamenti IORT:

- LINAC convenzionale;
- LINAC dedicato con elettroni;
- sistemi kV-IORT con raggi X di bassa energia.

## 6.1. Trattamento con acceleratore lineare convenzionale

Nel caso di trattamenti IORT eseguiti con acceleratori convenzionali in bunker schermati, non sono necessarie azioni radioprotezionistiche specifiche aggiuntive. Se si intende adottare la modalità IORT in tempi successivi alla progettazione e realizzazione del bunker di radioterapia, può risultare utile una preventiva valutazione finalizzata alla verifica della permanenza delle condizioni di sicurezza nei locali adiacenti alla sala di terapia; in particolare i nuovi valori dosimetrici ambientali e personali, dovuti ad un verosimile incremento del carico di lavoro, devono rimanere entro i limiti regolatori.

## 6.2. Trattamento con acceleratore dedicato di elettroni

### 6.2.1. Valutazioni preliminari

La realizzazione di un progetto finalizzato all'erogazione di trattamenti IORT richiede attente valutazioni preliminari relative a: scelta della tipologia di apparecchiatura e della/e sala/e di trattamento, valutazione del carico di lavoro e sue limitazioni, stima delle protezioni strutturali e/o mobili con valutazione delle capacità portanti di un solaio.

La scelta della tipologia di apparecchiatura per IORT può essere fatta tramite metodologie di *Health Technology Assessment* (HTA); come conseguenza, le considerazioni radioprotezionistiche potranno risultare diverse dipendentemente dalle opzioni che si vogliono acquistare.

Anche la scelta della sala di trattamento deve essere dettata da considerazioni radioprotezionistiche specialmente per gli acceleratori di elettroni mobili chiamati ad operare in ambienti costruiti senza specifiche barriere strutturali. In assenza di altre motivazioni, che solo localmente possono essere valutate, sono da preferire sale operatorie di ampie dimensioni, adiacenti a locali con basso fattore di occupazione, collocate in zone periferiche dell'edificio ovvero in zone in cui una o più pareti della sala di trattamento sono confinanti con aria libera non accessibile alle persone. La scelta della sala di trattamento deve essere fatta da personale che vive giornalmente l'organizzazione sanitaria e che la conosce a fondo in termini strutturali, organizzativi, di dotazione di dispositivi di protezione, ecc.

La valutazione preventiva del carico di lavoro deve prevedere tutte le componenti; a titolo indicativo e non esaustivo dovrà includere, se del caso, le erogazioni riguardanti il *warm-up* dell'apparecchiatura, il controllo di qualità, i trattamenti IORT da effettuare, le *survey* di radioprotezione, la manutenzione preventiva e correttiva, ecc. Al fine del rispetto dei vincoli dosimetrici regolatori per gli ambienti e le persone, si può ricorrere a limitazioni del carico di lavoro (1) (settimanale e annuo) o anche, quando possibile, all'utilizzo di più sale operatorie. Il carico di lavoro relativo all'accettazione dell'apparecchiatura, al *commissioning* e al controllo di qualità periodico può essere considerato separatamente solo se la struttura sanitaria sia in grado di mettere a disposizione un diverso sito (es. un bunker di radioterapia con acceleratore convenzionale, ecc.) idoneo per svolgere le citate attività. Nell'impossibilità di delocalizzare tali operazioni in zone isolate è raccomandata la limitazione dell'accesso di personale e popolazione alle sale confinanti dato l'elevato numero di erogazioni necessarie. Le valutazioni di radioprotezione devono essere effettuate in tutti gli ambienti in cui le apparecchiature possono essere utilizzate nonché in quelli limitrofi e devono prendere in considerazione le condizioni di irraggiamento più sfavorevoli dal punto di vista della radioprotezione (es. se applicabili, scelta dell'energia più elevata degli elettroni, scelta dell'applicatore di dimensioni maggiori, scelta meno vantaggiosa della direzione di irraggiamento). La determinazione del massimo carico di lavoro è effettuata successivamente sulla scorta di dati provenienti da misure dirette. Se applicabile e in via occasionale, le eventuali ulteriori incompatibilità fra attività da svolgere e massimo carico di lavoro possono essere ridimensionate con lo svolgimento di una parte dei lavori in orari e giorni che normalmente sono non lavorativi attuando un controllo temporaneo delle zone adiacenti al locale di irraggiamento.

I dispositivi (strutturali o mobili) di protezione dalle radiazioni possono comprendere: scudi per intercettare il prolungamento del fascio di elettroni, schermature per pareti, solai, porte e paratie mobili. A causa del peso di un acceleratore mobile di elettroni e delle schermature da utilizzare, la capacità di carico del solaio dovrebbe essere valutata (da un tecnico abilitato) in tutte le sale operatorie e in tutti gli ambienti in cui i dispositivi transitano e sostano.

### 6.2.2. Elementi per la sorveglianza fisica

Il trattamento IORT con acceleratore dedicato può essere effettuato in una sala operatoria eventualmente schermata appositamente costruita; in questo caso le schermature strutturali (pavimento, soffitto, pareti, porte) scaturiscono da un progetto preventivo di radioprotezione e non sono necessarie azioni radioprotezionistiche specifiche aggiuntive.

Il trattamento IORT con acceleratore dedicato può anche essere effettuato in una sala operatoria non schermata permanentemente (2); in questo caso si rendono necessari alcuni interventi radioprotezionistici per la presenza di un campo di radiazione costituito principalmente da quattro componenti:

- radiazione X di fuga dalla testata;
- elettroni di fuga dalle pareti degli applicatori;

- radiazione X prodotta nel paziente per frenamento del fascio di elettroni;
- radiazione neutronica se si utilizzano fasci di elettroni di energia superiore a 10 MeV.

La radiazione X di fuga dalla testata è estremamente contenuta negli acceleratori mobili dedicati grazie alla schermatura presente nella testata e/o a particolari accorgimenti costruttivi, quali l'assenza di filtri diffusori.

Una frazione di elettroni può attraversare le pareti dell'applicatore, specialmente se questo è realizzato in materiale plastico disperdendosi nell'ambiente. Tale frazione aumenta all'aumentare dell'energia del fascio, delle dimensioni e della lunghezza dell'applicatore (3).

La radiazione X di *bremsstrahlung* prodotta dal frenamento degli elettroni nel paziente è ineliminabile e, a causa della sua energia, rappresenta la componente più importante in termini radioprotezionistici. Infatti, il rateo di produzione di radiazione X nella direzione del fascio di elettroni (direzione 0°) è pari a circa 0,2-0,3% del rateo di dose a  $Z_{\max}$ , mentre l'energia dei raggi X prodotti è equivalente a quella di un fascio fotonico monocromatico di energia pari a  $E_0/7$ , dove  $E_0$  è l'energia media del fascio di elettroni alla superficie del fantoccio (4). L'energia e il rateo di dose della radiazione X diminuiscono all'aumentare dell'angolo rispetto alla direzione del fascio.

Ogni Centro dovrà valutare la necessità di schermi, fissi o mobili, la loro composizione, spessore e dimensioni sulla base dei fattori che di norma sono impiegati nel calcolo delle barriere protettive (carico di lavoro, destinazione d'uso e fattore di occupazione dei locali adiacenti, ecc.). Se l'acceleratore non è dotato di controscudo (o *Beam Stopper*), sotto il tavolo operatorio si può posizionare uno scudo protettivo mobile in piombo di dimensioni tali da intercettare il prolungamento del fascio elettronico, mentre la radiazione diffusa lateralmente può essere assorbita da schermature mobili aventi uno spessore di piombo adeguato e costruite in modo da essere facilmente riposte occupando il minimo volume. Puramente a titolo di esempio, barriere mobili aventi un'altezza di 150 cm, una larghezza di 100 cm e uno spessore di Pb differenziato (1,5 cm dal pavimento sino all'altezza di 50 cm, 1 cm da 50 a 100 cm, 0,5 cm da 100 a 150 cm) e uno scudo di 15 cm di piombo sono adeguati a ottenere meno di 0,02 mSv/settimana (1 mSv/anno) a 3 m quando si svolga un carico di lavoro elevato (15 trattamenti/settimana, 20 Gy/trattamento).

Allo scopo di attenuare la componente elettronica è utile aggiungere uno strato di materiale plastico leggero (es. PMMA o PVC) sul lato della barriera rivolto verso il paziente. Con un fascio di elettroni di energia nominale pari a 9 MeV, 0,5 cm e 1,5 cm di PMMA assorbono rispettivamente circa il 50% e il 99% di tale componente.

Fasci di elettroni e fotoni di energia superiore alla soglia tipica per reazioni nucleari di foto disintegrazione ( $\gamma$ , n) o di elettrodisintegrazione (e,e'n) provocano, oltre all'attivazione dei materiali interessati, anche la formazione di un campo neutronico. Fatta eccezione per nuclei molto leggeri, quali litio e berillio, le energie di soglia per le suddette reazioni sono uguali o superiori a 10 MeV. In particolare, sono dell'ordine di 15÷30 MeV per reazioni in alcuni nuclei largamente presenti nel corpo umano ( $^{12}\text{C}$  e  $^{16}\text{O}$ ) e di circa 11 MeV nel rame presente nella testata degli acceleratori. La stessa radiazione fotonica generata dal frenamento dei fasci di elettroni nei tessuti corporei irradiati o in qualsiasi altro materiale che si trovi nel fascio, è in grado di produrre, a sua volta, reazioni nucleari di tipo ( $\gamma$ , n). L'intensità del campo di radiazione neutronica aumenta in modo approssimativamente lineare con l'energia: per energie degli elettroni dell'ordine di 15÷20 MeV la componente neutronica a 1 m dal sito di produzione comporta un rateo di dose equivalente di pari a circa lo 0,002% del rateo di dose del fascio primario (5, 6).

Ipotizzando un carico di lavoro di 200 Gy di elettroni/settimana e un livello di dose equivalente di 0,12 mSv/settimana (6,24 mSv/anno) per una occupazione piena a 3 m, le pareti, ed eventualmente i soffitti, debbono essere schermati con 20÷30 cm di calcestruzzo, sufficienti anche per la radiazione fotonica. Le porte di accesso alla sala operatoria debbono essere schermate con qualche centimetro di Pb (circa 5÷6) più qualche centimetro (4÷8) di materiale fortemente

idrogenato, quale per esempio il polietilene, da preferire alla paraffina che ha bassa temperatura di fusione e relativamente elevato rischio di incendio.

La presenza di una componente neutronica può limitare, nel caso di elevati carichi di lavoro, l'impiego di fasci di elettroni di energia superiore a 10 MeV in camere operatorie non specificamente progettate per lo svolgimento della IORT. Una possibile metodologia per ridurre lo spessore delle barriere è quella di ripartire il carico di lavoro tra le varie energie disponibili, limitando e definendo preventivamente i trattamenti con fasci di energia maggiore di 10 MeV. Per carichi di lavoro inferiori, dell'ordine dei 30 Gy per settimana (circa 2-3 IORT settimanali) è possibile che l'attività sia svolta in una sala convenzionale senza barriere aggiuntive, purché sia fissato un limite massimo del carico di lavoro (dose alla settimana), tenuto conto anche delle dosimetrie e controlli di qualità, tale da permettere il rispetto dei limiti di dose nei locali circostanti.

In conclusione, il contributo neutronico per acceleratori dedicati che operano in sala operatoria convenzionale è modesto. Per Mobetron 2000 (IntraOp) è stato misurato che, considerando un carico di lavoro di 250 Gy a settimana a 12 MeV la dose da neutroni è 14,3 microSv/settimana e 1,7 microSv/settimana al piano sottostante e nei locali circostanti. Inoltre, la dose da neutroni misurata vicino alla testata è risultata inferiore di un ordine di grandezza rispetto a quello di LINAC convenzionali (7, 8).

Nella valutazione preliminare della dose va prestata particolare attenzione anche ai locali sottostanti (9) perché possono avere un alto fattore di occupazione (degenze, studi medici).

Nel caso dell'utilizzo di una sala operatoria convenzionale per la IORT è fondamentale il ruolo delle norme di radioprotezione che regolano l'accesso del personale alla sala di trattamento e alle sale adiacenti. Durante la IORT è consigliabile bloccare tutte le porte di ingresso alla sala IORT, e utilizzare, se disponibile, un *interlock* di interdizione del fascio radiante con porta aperta. Inoltre, è consigliabile far uscire dall'antisala tutto il personale non strettamente necessario al suo svolgimento. Va prestata particolare attenzione alla presenza di finestre nella sala operatoria per il passaggio di strumenti, in tal caso è da valutare il divieto per il personale di avvicinarsi alle finestre durante l'erogazione della IORT. Va tenuta sotto controllo la dose al personale e alla popolazione tramite l'applicazione di dosimetri ambientali nei locali circostanti alla sala, in particolare in corrispondenza di porte e finestre della sala e sul soffitto del piano sottostante in corrispondenza del LINAC. In tutti i punti di misurazione vanno adoperati dosimetri ambientali sensibili ad elettroni/fotoni, mentre nei punti in cui è prevista la dose più alta (porte e finestre e sul soffitto del piano sottostante) vanno applicati anche dosimetri ambientali sensibili a neutroni.

In questo ambito simulazioni con codice Monte Carlo possono fornire interessanti informazioni di difficile valutazione sperimentale (10, 11).

### **6.3. Trattamento con sorgenti dedicate di raggi X di bassa energia**

La IORT con fotoni di bassa energia differisce dalle altre tecniche di radioterapia intraoperatoria per la geometria di irradiazione e per la qualità del fascio utilizzato, sollevando dal punto di vista radioprotezionistico problematiche di minor entità.

Le apparecchiature attualmente disponibili sul mercato fanno uso di applicatori di varia forma e dimensioni e di sorgenti miniaturizzate di raggi X con energia massima di 50 keV, un'energia estremamente più bassa rispetto alle altre sorgenti di radioterapia.

Il caso più critico per gli scopi radioprotezionistici è l'uso degli applicatori *needle* o sferici a causa dell'emissione della radiazione in modo pressoché isotropo, quindi con intensità di

radiazione uniforme sull'angolo solido, in modo simile ad una sorgente puntiforme. Questa caratteristica fa sì che tutto l'ambiente possa essere investito dalla radiazione primaria, che quindi è la componente prevalente dal punto di vista radioprotezionistico. Per quanto riguarda l'uso degli applicatori superficiali o piatti, la distribuzione di dose è piatta, omogenea rispettivamente sotto la superficie dell'applicatore o a 5 mm di profondità in acqua (12). In questo caso quindi la radiazione primaria è ancora la componente prevalente dal punto di vista radioprotezionistico, ma investe una sola parete.

Va comunque considerato che trattandosi di trattamenti IORT, la radiazione viene in parte assorbita dal paziente, e che l'attenuazione segue l'inverso del cubo della distanza (13).

Il rateo di dose emesso ad 1 cm dall'applicatore in acqua, varia da qualche decimo di Gy/minuto a pochi Gy/min, a seconda del tipo e della dimensione dell'applicatore utilizzato (12). In ogni caso è molto più alto di quello di un'apparecchiatura radiologica. Va preso inoltre in considerazione il fatto che i tempi di erogazione di un singolo trattamento possono essere anche dell'ordine di alcune decine di minuti.

Lo spessore emivalente del fascio varia (circa 0,1-3,8 mm Al), a causa dell'indurimento spettrale tipico dello spettro continuo a bassa energia, a seconda del diametro degli applicatori, della profondità in acqua e dello spessore di altri materiali attenuanti (14).

Per schermare la radiazione, considerata la bassa energia dei fotoni emessa dalle apparecchiature, è possibile utilizzare barriere mobili standard per attività di radiologia, generalmente provviste di finestra in vetro piombifero, così da evitare il costo di interventi strutturali sulle pareti della sala operatoria. La schermatura delle barriere mobili è equivalente ad almeno 0,5 mm di piombo. Le barriere sono più efficaci se situate il più vicino possibile alla paziente, in modo da schermare un'area più ampia possibile.

Un secondo sistema di schermatura mobile può consistere di teli di gomma impregnata di tungsteno. I teli possono essere posizionati intorno al punto di applicazione della sorgente, in modo da avvolgere la zona trattata, schermando così la radiazione emessa dal suo interno. Queste schermature, nel caso di trattamenti della mammella, riducono la dose ad 1 m dal punto di irradiazione del 95% (15).

Nel lavoro di Eaton *et al.* (15) sono riportati i valori di rateo di dose ambientale per un trattamento IORT in una sala convenzionale con teli impregnati di tungsteno e barriere mobili. La dose ambientale nei locali adiacenti, inclusa la porta a vetri della sala operatoria è dell'ordine di alcuni  $\mu\text{Sv}$  per ora. Infine, la IORT può essere svolta in una sala operatoria con pareti schermate e dotate di apertura con vetro piombato per permettere il monitoraggio dei parametri vitali del paziente.

### 6.3.1. Dispositivi di sicurezza

I sistemi disponibili sul mercato hanno la possibilità di predisporre un *interlock* per impedire l'irradiazione quando la porta è aperta. In alternativa le porte della sala operatoria possono essere chiuse a chiave segnalando l'uso di radiazioni ionizzanti in modo da impedirne l'ingresso accidentale.

### 6.3.2. Sorveglianza ambientale

Per la sorveglianza dell'ambiente è consigliabile misurare periodicamente la radiazione al di fuori della sala nei locali adiacenti, tramite dosimetri ambientali a termoluminescenza da porre nei luoghi più frequentati dal personale durante l'irradiazione quali, a titolo d'esempio, il lato esterno della porta della sala operatoria, o dove staziona l'operatore che monitora i parametri vitali

del paziente. Nel caso si utilizzino barriere mobili in sala, andrebbe verificato, con la dosimetria ambientale, l'adeguatezza di tali schermature a proteggere gli operatori che restano in sala. Va prestata particolare attenzione alle aperture della sala operatoria quali finestre per il passaggio degli strumenti di sala. Devono essere inoltre predisposte e affisse norme di radioprotezione al fine di regolare l'accesso all'antisala durante la IORT.

## 6.4. Osservazioni conclusive

Per quanto sopra riportato, risulta evidente che la radioprotezione in ambito IORT comprende complesse attività da svolgere sia preventivamente all'installazione dell'attrezzatura sia in fase di esercizio: non può scaturire da improvvisazione e necessita di una approfondita conoscenza delle sorgenti e della struttura sanitaria in termini strutturali, organizzativi e di dotazione di dispositivi.

In sintesi, per i trattamenti IORT con acceleratori convenzionali:

- in bunker schermati, non sono necessarie azioni radioprotezionistiche specifiche aggiuntive;
- in sale operatorie non schermate,
  - si rendono necessari alcuni interventi radioprotezionistici per la presenza di un campo di radiazione;
  - possono intervenire limitazioni del carico di lavoro.

Ogni Centro dovrà valutare la necessità di schermi, fissi o mobili, la loro composizione, lo spessore e le dimensioni sulla base dei fattori che sono di norma impiegati nel calcolo delle barriere protettive (carico di lavoro, destinazione d'uso e fattore di occupazione dei locali adiacenti, ecc.).

La presenza di una componente neutronica generata da fasci di elettroni di energia superiore a 10 MeV suggerisce, in caso di elevati carichi di lavoro, l'uso di camere operatorie specificamente progettate per lo svolgimento della IORT.

## Bibliografia del capitolo 6

1. Krechetov AS, Goer D, Dikeman K, Daves J, Mills MD. Shielding assessment of a mobile electron accelerator for intra-operative radiotherapy. *J of Appl Clin Med Phys* 2010;11(4):263-73.
2. Soriani A, Felici G, ario Fantini M, Paolucci M, Borla O, Evangelisti G, Benassi M, Strigari L. Radiation protection measurements around a 12 MeV mobile dedicated IORT accelerator. *Med Phys* 2010;37(3):995-1003.
3. Petrucci A *et al.* Radiation field around NOVAC 7 Linac. Atti del Congresso Patraso Settembre 1999. *Physica Medica* 1999;15(3):198.
4. Sorcini BB, Hydynmaa S, Brahme A. Quantification of mean energy and photon contamination for accurate dosimetry of high energy electron beams. *Phys Med Biol* 1997;45(10):1849.
5. Palta JR, Biggs PJ, Hazle JD, Huq MS, Dahl RA, Ochran TG, Soen J, Dobeibower RR Jr, McCullough EC. Intraoperative electron beam radiation therapy: technique, dosimetry and dose specification: report of task force 48 of the radiation therapy committee, American Association of Physicists in Medicine. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;33:725-46.
6. Mills MD, Almond PR, Boyer AL, Ochran TG, Madigan WP, Rich TA, Dally EB. Shielding considerations for an operating room based intraoperative electron radiotherapy unit. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;18:1215-21.

7. Jaradat AK, Biggs PJ. Measurement of the neutron leakage from a dedicated intraoperative radiation therapy electron linear accelerator and a conventional linear for 9, 12, 15(16), and 18(20) MeV electron energies. *Med Phys* 2008;35(5):1711-17.
8. Loi G, Dominiotto M, Cannillo B, Ciocca M, Krengli M, Mones E, Negri E, Brambilla M. Neutron production from a mobile linear accelerator operating in electron mode for intraoperative radiation therapy. *Phys Med Biol* 2006;51(3):695-702.
9. Jodi L. Daves and Michael D. Mills. Shielding assessment of a mobile electron accelerator for intraoperative radiotherapy. *Journal of Applied Clinical Medical Physics* 2001;2(3):165-73.
10. Wysocka-Rabin A., Adrich P. and Wasilewski A. Radiation protection studies for a new mobile electron accelerator for intra operative radiation therapy (IORT). *Progress in Nuclear Science and Technology* 2014;4:298-302.
11. Baghani HR, Hosseini Aghdam SR, Robotjazi M, Seyed Rabi Mahdavi SR. *Radiat Environ Biophys* 2019;58(2):263-76.
12. Goubert M, Parent L. Dosimetric characterization of INTRABEAM miniature accelerator flat and surface applicators for dermatologic applications. *Physica Medica* 2015;31:224-32.
13. ASTRO: American Society for radiation Oncology. Park CC, Bevan A, Podgorsak MB, Pouliot J, Yom SS, Harris E, Price RA. Electronic Brachytherapy Working Group. Evaluation Subcommittee of ASTRO's Emerging Technology Committee. Arlington VA, 2008. Disponibile all'indirizzo: [https://www.astro.org/uploadedFiles/Main\\_Site/Clinical\\_Practice/Best\\_Practices/ETCEBT.pdf](https://www.astro.org/uploadedFiles/Main_Site/Clinical_Practice/Best_Practices/ETCEBT.pdf); ultima consultazione 24 maggio 2021.
14. Avanzo M, Rink A, Dassie A, Massarut S, Roncadin M, Borsatti E, Capra E. *In vivo* dosimetry with radiochromic films in low-voltage intraoperative radiotherapy of the breast. *Med Phys* 2012;39(5):2359-68.
15. Eaton DJ, Gonzalez R, Duck S, Keshtgar M. Radiation protection for an intra-operative X-ray device. *Br J Radiol* 2011;84(1007):1034-9.

## Capitolo 7

# APPLICAZIONE DELLA FMEA ALLA IORT COME SISTEMA DI QUALITÀ AL FINE DI PREVENIRE E RIDURRE IL RISCHIO NEI PAZIENTI

In ogni organizzazione, pubblica o privata, è indispensabile ricercare strumenti di gestione che consentano di contrastare, in modo efficace, il verificarsi di eventi avversi presenti all'interno delle attività dell'azienda stessa.

In ambito sanitario, l'obiettivo principale è quello di fornire prestazioni efficaci e sicure e, per raggiungerlo, è necessaria l'implementazione del metodo di *Risk Management*. L'attività di gestione del rischio indica tutte quelle azioni, tra loro coordinate, necessarie per garantire all'organizzazione in questione il suo corretto funzionamento (1).

Poiché non è possibile eliminare completamente l'errore umano, è necessario garantire un'organizzazione del lavoro che renda difficile per l'operatore sbagliare (azioni preventive) e, in secondo luogo, attuare azioni correttive in grado di limitare le conseguenze del danno una volta che questo si è verificato. Solitamente quando avviene un evento avverso, questo è dovuto ad una concatenazione di attività non controllate e il mezzo più utile di prevenzione sembra essere quello di progettare *step-by-step* tutti i processi di un'organizzazione individuandone i possibili rischi e definendo i sistemi di controllo per ogni attività (1).

Le tecniche utilizzate per l'analisi dei rischi possono essere di tipo retrospettivo oppure prospettico.

La FMEA (*Failure Mode and Effects Analysis*: analisi delle modalità di errore e dei loro effetti) è uno strumento proattivo del *risk management*; comporta infatti l'analisi di un processo predefinito e l'individuazione, da parte di un team multidisciplinare, dei possibili difetti o errori prevenibili, al fine di implementare azioni atte a ridurre il rischio che tali errori si realizzino e per garantire una maggiore sicurezza delle cure (2,3).

L'approccio proattivo è considerato particolarmente utile perché permette di individuare le situazioni potenzialmente pericolose e, quindi, di intercettare gli errori prima del loro accadimento (4); consente inoltre di studiare l'intero processo (o una o più tappe dello stesso), di implementare le azioni correttive e di valutarne i vantaggi che ne derivano per il paziente e per gli operatori (5).

La FMEA è stata sviluppata negli USA. Il primo documento che ne parla è una *military procedure* (la Mil-P-1629 del 1949) nata in campo aeronautico (1). Successivamente, negli anni sessanta, è stata applicata alle missioni spaziali Apollo e a partire dagli anni ottanta è stata utilizzata nell'industria automobilistica. I risultati ottenuti in questi settori hanno ampiamente validato l'attendibilità di questi metodi autorizzandone l'implementazione in settori diversi tra cui quello medico.

Da circa un decennio è applicata in contesti sanitari, al fine di individuare e trattare i potenziali rischi presenti nei processi clinico-assistenziali, con l'obiettivo di prevenire gli errori e gli incidenti prima del loro accadimento (6).

L'applicazione di questo metodo alla radioterapia è stata adottata dal TG-100 AAPM per il miglioramento della qualità nella radioterapia ad intensità modulata (7).

Rispetto alla FMEA (che è un'analisi di tipo qualitativo), la FMECA (*Failure Mode and Effect and Criticalities Analysis*: analisi delle modalità di errore, dei loro effetti e delle loro criticità) aggiunge un percorso di tipo semi-quantitativo per stimare il livello di criticità degli inconvenienti individuati mediante l'attribuzione di un indice di priorità di rischio (indice IPR) (Tabella 19) (2).

**Tabella 19. Scala numerica per l'assegnazione della gravità, probabilità e rilevabilità durante l'analisi FMECA per la valutazione dell'IPR nella scala da 1 a 10, fra parentesi i valori nella scala da 1 a 5**

Gravità IPR	Probabilità	Rilevabilità
Nessun danno 1-2 (1)	Estremamente improbabile 1-2 (1)	Quasi certamente individuato 1-2 (1)
Minimi danni 3-4 (2)	Bassa probabilità 3-4 (2)	Alta possibilità di essere individuato 3-4 (2)
Moderati danni a breve termine 5-6 (3)	Moderata probabilità, accade occasionalmente 5-6 (3)	Moderata possibilità di essere individuato 5-6 (3)
Significativi danni con lunghi termini 7-8 (4)	Alta probabilità, accade ripetutamente 7-8 (4)	Bassa probabilità di essere individuato 7-8 (4)
Danni permanenti 9-10 (5)	Altissima probabilità quasi inevitabile 9-10 (5)	Remota possibilità di essere individuato 9-10 (5)

IPR: Indice di Priorità di Rischio

La IORT è un processo molto complesso, in quanto implica contemporaneamente i rischi di una procedura chirurgica e quelli della radioterapia (1,8). Per tale motivo l'analisi FMECA può rappresentare un metodo sistematico valido per la ricerca di elementi di vulnerabilità e prevenire il realizzarsi di errori. Seguendo la FMECA, il processo di identificazione e di analisi di rischio della IORT, può essere suddiviso nelle seguenti fasi:

- costituzione del gruppo di lavoro composto da tutte le figure professionali coinvolte nel processo: esperto del risk management (con compiti di coordinamento), radioterapista oncologo, chirurgo, specialista in fisica medica, staff infermieristico, TSRM della Radioterapia, anestesista-rianimatore, ingegnere clinico e medico di Direzione Sanitaria (9);
- analisi dettagliata del processo IORT, e sua suddivisione nelle diverse fasi (*flow chart* - diagramma di flusso);
- identificazione delle potenziali modalità di danno in ciascuna fase (*failure mode*);
- determinazione delle possibili cause e conseguenze;
- assegnazione a ciascuna fase del processo IORT di uno *score* (*Risk Priority Number*, RPN - Indice di Priorità di Rischio, IPR) che tenga conto di 3 parametri: la gravità, la probabilità e la rilevabilità del potenziale evento avverso;
- definizione e realizzazione delle azioni di miglioramento;
- valutazione dell'efficacia degli interventi nel tempo, mediante calcolo periodico dell'IPR (1);

L'IPR che viene assegnato a ciascuna fase, è così definito:

$$IPR = Gravità \times Probabilità \text{ di avvenimento} \times Rilevabilità = G \times P \times R$$

dove:

G = GRAVITÀ: entità del danno che il paziente può subire in conseguenza del reale accadimento di un potenziale evento avverso;

P = PROBABILITÀ: possibilità o frequenza con la quale l'inconveniente accade realmente;

R = RILEVABILITÀ: possibilità di accorgersi del verificarsi di un evento avverso.

Utilizzando una scala da 1 a 10, l'IPR è compreso tra 1 e 1000; se invece si usa una scala da 1 a 5, l'IPR è compreso tra 1 e 125 (*vedi* Tabella 19).

In base agli IPR calcolati, vengono identificate 4 diverse classi di rischio:

- gravità bassa (IPR  $\leq 30$  scala da 1 a 5, IPR  $\leq 50$  scala da 1 a 10);
- gravità moderata (IPR 31-40, IPR 51-70 scala da 1 a 10);
- gravità intermedia (IPR 41-50, IPR 71-100 scala da 1 a 10);
- gravità elevata (IPR  $\geq 51$ , IPR  $\geq 101$  scala da 1 a 10).

L'elaborazione dell'IPR è funzionale alle decisioni da intraprendere rispetto ai miglioramenti necessari. Infatti gli eventi avversi che vengono individuati non sono tutti ugualmente prioritari, per cui quelli caratterizzati da un valore di IPR elevato sono quelli a più alta priorità di intervento (poiché provocherebbero gravi conseguenze e/o hanno un'elevata probabilità di accadimento e/o hanno scarse possibilità di essere scoperti prima di raggiungere il paziente/operatore). In base alle priorità definite e alle cause individuate, si decidono e si avviano le azioni da intraprendere per eliminare/ridurre le probabilità che i potenziali inconvenienti accadano (misure di prevenzione) e/o per ridurre la gravità delle conseguenze nel caso si verificassero (misure di protezione). Per valutare l'efficacia degli interventi avviati, il piano delle azioni deve prevedere accurati indicatori per il monitoraggio dei risultati e chiarezza nell'attribuzione delle responsabilità (1).

Fino ad oggi sono stati condotti pochi studi sull'applicazione della FMEA/FMECA nella radioterapia intraoperatoria, limitati esclusivamente ai trattamenti con Elettroni (IOERT) con LINAC dedicato (10,11) o con LINAC convenzionale (12).

Il gruppo dello IEO di Milano (10) è stato il primo ad applicare questa metodologia alla radioterapia intraoperatoria con LINAC dedicato nel trattamento dei tumori della mammella in stadio iniziale, mostrando come la FMEA si sia rivelato un utile e semplice strumento per una valutazione multidisciplinare e prospettica della sicurezza del paziente. Sono stati identificati 24 sotto processi ed evidenziati gli eventi (*failure mode*) più rischiosi, come il disallineamento tra l'applicatore e il disco protettivo, un'errata valutazione dell'estensione del CTV, errori nella comunicazione tra operatori e malfunzionamenti dell'apparecchiatura. Sono state introdotte misure aggiuntive di sicurezza e controllo, come l'istituzione di uno staff IORT-dedicato, l'esecuzione del doppio controllo delle UM e della fase di introduzione del dato e l'implementazione della dosimetria *in vivo*.

Il gruppo spagnolo (12) ha applicato la FMEA alla radioterapia intraoperatoria con LINAC convenzionale, includendo nell'analisi le fasi di simulazione con TC e di *pre-planning* utilizzando il sistema Radiance specifico per la IORT con fotoni (13). Sono state evidenziate 57 criticità i cui effetti sono stati graduati da inconveniente o trattamento sub-ottimale a cancellazione totale e trattamento con una dose sbagliata. Dopo l'analisi sono stati introdotti il doppio controllo delle UM, alcuni *interlock*, l'automazione di alcuni processi e cambiamenti strutturali che hanno ridotto notevolmente il *ranking* di rischio iniziale.

Il gruppo di Trieste (11) ha pubblicato i risultati dell'analisi FMECA su LINAC dedicato nel trattamento del tumore della mammella allo stadio iniziale. Sono stati identificati 51 eventi (*failure mode*), di cui 11 sono stati assegnati alla classe di rischio alto (IPR  $\geq 51$ ). Gli *step* con criticità più elevata riguardavano la non corretta definizione del letto tumorale da irradiare e del suo spessore e l'erroneo allineamento del disco protettivo della parete toracica rispetto all'applicatore (14). L'introduzione delle misure correttive ha ridotto in modo significativo l'IPR, che è stato ricalcolato rispettivamente 2 e 4 anni dopo l'avvio della procedura IORT.

L'applicazione della FMEA/FMECA porta a molteplici interventi di miglioramento quali attività formative (*audit*, corsi di formazione, ecc.), modifiche organizzative (introduzione di doppi controlli e/o *checklist*), redazione/revisione di procedure/protocolli, acquisizione/manutenzione di attrezzature e tecnologie e adeguamenti strutturali con conseguenti miglioramenti della qualità della cura (15).

Si ritiene, pertanto, molto importante introdurre un sistema di qualità di tipo proattivo, come la FMEA/FMECA, al fine di prevenire e ridurre il rischio per i pazienti e per gli operatori nei Centri che decidono di intraprendere la IORT.

## Bibliografia del capitolo 7

1. Hu-Chen Liu, Li-Jun Zhang, Ye-Jia Ping, Liang Wang. Failure mode and effects analysis for proactive healthcare risk evaluation: A systematic literature review. *J Eval Clin Pract* 2020 Aug;26(4):1320-1337.
2. Scorsetti M, Signori C, Lattuada P, Urso G, Bignardi M, Navarra P, Castiglioni S, Mancosu P, Trucco P. Applying failure mode effects and criticality analysis in radiotherapy: lessons learned and perspectives of enhancement. *Radiother Oncol* 2010;94:367-74.
3. Varkey P, Kollengode A. Methodologies for quality improvement. In: Pawlicki T, Dunscombe P, Mundt A, Scalliet P (Ed.). *Quality and Safety in Radiotherapy*. Boca Raton: CRC Press; 2011. p. 23-28.
4. Chiozza ML, Ponzetti C. FMEA: A model for reducing medical errors. *Clin Chim Acta* 2009; 404:75-8.
5. Ford EC, Gaudette R, Myers L, Vanderver B, Lilly Engineer L, Richard Zellars R, et al. Evaluation of safety in a radiation oncology setting using failure mode and effects analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74 (3):852-858.
6. McDermott RE, Mikulak RJ, Beauregard MR. *The basic of FMEA*, 2nd ed. New York: Productivity Press, Taylor and Francis Group; 2009.
7. Huq MS, Fraass BA, Dunscombe PB, Gibbons JP Jr, Ibbott GS, Mundt AJ, Mutic S, Palta JR, Rath F, Thomadsen BR, Williamson JF, Yorke ED. Report of Task Group n.100 dell'AAPM: Application of risk analysis methods to radiation therapy quality management. *Med Phys* 2016;43(7):4209.
8. *Best Clinical Practice nella radioterapia dei tumori della mammella* 2019 Gruppo di Studio AIRO MAMMELLA. Disponibile all'indirizzo: <https://www.radioterapiaitalia.it/wp-content/uploads/2019/09/Best-Clinical-Practice-nella-radioterapia-dei-tumori-della-mammella-2019.pdf>; ultima consultazione 24/05/21.
9. Rosi A, Viti V (Ed.). *Linee guida per la garanzia di qualità nella radioterapia intraoperatoria*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2003. (Rapporti ISTISAN 03/1).
10. Ciocca M, Cantone MC, Veronese I, Cattani F, Pedroli G, Molinelli S, Vitolo V, Orecchia R. Application of failure mode and effects analysis to intraoperative radiation therapy using mobile electron linear accelerators. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:305-11.
11. Vidali C, Severgnini M, Urbani M, Urbani M, Toscano L, Alfredo Perulli A, Bortul M. FMECA Application to intraoperative electron beam radiotherapy procedure as a quality method to prevent and reduce patient's risk in conservative surgery for breast cancer. *Front Med (Lausanne)*2017;4. Disponibile all'indirizzo: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2017.00138/full>; ultima consultazione 24/05/21.
12. López-Tarjuelo J, Bouché-Babiloni A, Santos-Serra A, Morillo-Macías V, Calvo FA, Kubyshev Y, Albiach CF. Failure mode and effect analysis oriented to risk-reduction interventions in intraoperative electron radiation therapy: the specific impact of patient transportation, automation, and treatment planning availability. *Radiother Oncol* 2014; 113:283-9.
13. Valdivieso-Casique MF, Rodríguez R, Rodríguez-Bescós S, Lardies D, Guerra P, Ledesma MJ, Santos A, Ibáñez P, Vidal M, Udías JM, Otaduy MA, Calama JA, López-Tarjuelo J, Santos-Miranda JA, Desco M, García-Vázquez V, Marinetto E, Pascau J, Calvo F, Illana C. RADIANCE-A planning software for intra-operative radiation therapy. *Transl Cancer Res* 2015;4(2):196-209.

14. Severgnini M, de Denaro M, Bortul M, Vidali C, Beorchia A. *In vivo* dosimetry and shielding disk alignment verification by EBT3 GAFCHROMIC film in breast IOERT treatment. *J Appl Clin Med Phys* 2015.
15. Hensley FW. Present state and issues in IORT Physics. *Radiat Oncol* 2017;12:37.

## Capitolo 8

# HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT

L'introduzione in un sistema sanitario di una tecnologia diagnostica o terapeutica, soprattutto se complessa e ad alto costo come un'apparecchiatura per IORT, dovrebbe essere preceduta e validata da un processo di analisi che ne valuti, in forma sintetica, le caratteristiche tecniche e le possibili applicazioni cliniche, in un'ottica di integrazione col contesto sanitario (clinico e organizzativo) e sociale in cui si va a inserire.

Ciò è giustificato da motivazioni non solo di ordine clinico ed economico, ma anche assistenziale, organizzativo ed etico, nonché dalla necessità di basare le scelte operate su criteri scientifici oggettivi, dimostrati e condivisi.

Una risposta a tale esigenza viene dall'applicazione dei principi dell'HTA che, infatti, ha lo scopo di guidare il processo decisionale in ambito sanitario, attraverso un'analisi finalizzata alla valutazione di una tecnologia sanitaria o a un confronto ragionato tra due o più tecnologie, ove per tecnologia sanitaria si intende una qualsiasi applicazione del sapere scientifico alla pratica clinica o alla prevenzione.

Il termine *Health Technology* (Tecnologia Sanitaria) individua l'insieme di mezzi tecnici e procedurali messi a disposizione dalla scienza e dalla ricerca per gli operatori sanitari, per le loro attività di prevenzione, diagnosi, cura e riabilitazione. Il termine *Assessment* (Valutazione) nel campo delle tecnologie mediche definisce un processo di analisi multidisciplinare che deve comprendere:

- *performance*;
- sicurezza clinica;
- efficacia;
- economicità;
- impatto sociale, legale, etico, politico.

Un'analisi di HTA è quindi un processo che, attraverso passaggi ben definiti, valuta i benefici, i rischi e i costi associati a percorsi alternativi derivanti dall'impiego di diverse tecnologie, organizzazioni, ecc.

La valutazione o confronto deve considerare non solo l'efficacia clinica delle tecnologie sanitarie, sia teorica (*efficacy*) sia pratica (*effectiveness*), ma anche le eventuali implicazioni economiche, giuridiche, etiche e sociali connesse, siano esse dirette o indirette. Il processo deve armonizzarsi con il contesto sociale, ambientale e politico in cui si sta operando e tiene quindi conto dell'impatto complessivo delle tecnologie sanitarie.

Il fine ultimo dell'HTA è quello di ottimizzare la spesa sanitaria, utilizzando le risorse economiche disponibili in maniera tale da massimizzare lo stato di salute di una popolazione.

L'HTA rappresenta un metodo per valutare le prestazioni sanitarie erogate o comunque disponibili per pianificare e gestire in modo più funzionale l'assistenza al cittadino, risultando quindi uno strumento essenziale della *Clinical Governance*, capace di supportare scientificamente i vari livelli decisionali del Servizio Sanitario. Le basi decisionali possono variare da semplici considerazioni qualitative fino ad una dettagliata e profonda valutazione di tecnologie che contempli un'analisi dei rischi clinici, economici o di sicurezza connessi. La discriminante sul tipo di approccio da seguire potrebbe essere, in prima istanza, semplicemente il costo della tecnologia in valutazione.

## 8.1. Metodo di analisi e report di HTA

### 8.1.1. Metodo di analisi

Il report di HTA è la risposta ad un quesito posto dal *management* aziendale o dalla componente tecnica dei professionisti sanitari (medici, farmacisti, biologi, fisici, TSRM infermieri). Tale quesito identifica una domanda, la *Policy question*, che, solitamente, riguarda l'opportunità dell'utilizzo di una tecnologia sanitaria piuttosto che di un'altra e che guida l'intero lavoro.

A questa fase segue un'analisi dettagliata in cui vengono chiariti la tecnologia da valutare, la popolazione sulla quale andrà ad agire, le dimensioni considerate (sicurezza, efficacia, aspetti organizzativi, ecc), le tecnologie alternative e i parametri (*outcomes*) sui quali basare il confronto: tale analisi è riassunta in inglese con la parola PICO, acronimo di *Population, Intervention* (la tecnologia), *Comparator(s) e Outcomes*, i quattro elementi che appunto sono definiti nel report.

Gli *outcome*, sulla base dei quali il paragone tra le diverse tecnologie verrà effettuato, devono essere sufficienti e sufficientemente diversificati.

I parametri, che dovranno rappresentare variabili e grandezze appartenenti a tutti i settori coinvolti nell'utilizzo delle tecnologie in esame, quali sicurezza, efficacia, costi, assetti organizzativi, aspetti etico-sociali, una volta identificati saranno la base sulla quale costruire un modello del quesito e del suo contesto, allo scopo di elaborarne una rappresentazione semplificata, in cui vengano considerate e pesate, secondo la loro effettiva importanza e influenza, le conseguenze dell'utilizzo delle tecnologie in esame. Non sempre la modellizzazione è possibile: alcune situazioni cliniche possono infatti essere estremamente complesse (numero di variabili del problema troppo elevato, presenza di fattori e parametri di difficile quantificazione, ecc.).

Dopo aver sviluppato il modello predittivo, è necessario individuare le eventuali prove (*evidence*) dalle quali estrarre i valori dei parametri da inserire nel modello.

Questa ricerca avviene preferibilmente attraverso una revisione sistematica di tutte le prove rintracciabili in letteratura, processo che attribuisce ai parametri un valore quanto più possibile universale e libero da *bias* ambientali.

Successivamente, le prove sono riunite, processate e sintetizzate in un solo dato finale, che rappresenta il valore del parametro da inserire nel modello. Solo quando sono disponibili tutti i valori delle variabili in gioco, è possibile ottenere una risposta alla *Policy question*.

Oltre a questa fase di modellizzazione, ricerca e calcolo, qualora il consiglio suggerito sia accettato e messo in atto dai *decision maker* un buon report di HTA richiede un continuo monitoraggio degli effetti da esso stesso comportati.

Il contenuto dei rapporti di HTA non è standardizzato, anche se l'associazione che riunisce la maggior parte delle agenzie nazionali e regionali di HTA (INAHTA) riporta sul suo sito un contenuto di minima. Una valutazione di una tecnologia dovrebbe quindi includere le seguenti componenti:

- identificazione delle prove (o segnalazione dell'assenza), dei benefici e dei costi di un intervento;
- sintesi delle prove provenienti dalla ricerca sull'efficacia dei differenti interventi sanitari;
- valutazione dell'impatto economico e un'analisi di costo-efficacia;
- valutazione delle conseguenze sociali ed etiche della diffusione e uso delle tecnologie insieme all'impatto organizzativo della loro diffusione;
- spunti intesi alla identificazione della miglior pratica in sanità, migliorando così la qualità e contenendo i costi.

## 8.1.2. Struttura del report

### 8.1.2.1. Identificazione del quesito (*policy question*)

Il quesito da analizzare viene posto dai *decision maker* a seguito dell'identificazione di un problema rilevante. I tecnici incaricati della valutazione devono avere ben presente lo scopo della valutazione e chi sarà il fruitore dei risultati dell'analisi. L'HTA infatti può trovare applicazione a diversi livelli del sistema sanitario: macro, con scelte tipicamente programmatiche, epidemiologiche, macroeconomiche; meso, che riguarda tipicamente la gestione delle aziende sanitarie; micro, con riferimento alla conduzione clinica e organizzativa di Dipartimenti e unità Operative.

Il diverso punto di vista dell'utilizzatore condizionerà tanto i risultati quanto i contenuti del report, poiché le politiche sanitarie (livello macro), la gestione istituzionale (livello meso) e le linee guida (livello micro) rispondono a logiche diverse.

### 8.1.2.2. Dimensioni di analisi (*research questions*)

La tecnologia in esame deve essere analizzata in alcuni o in tutti i suoi aspetti, in termini di bisogno, efficacia, appropriatezza, aspetti etici, di soddisfazione del paziente, di equità, di costi e di sicurezza, a seconda del tipo di analisi che si intende condurre.

#### 8.1.2.2.1. PICO (*Population, Intervention, Comparator and Outcomes*)

Devono essere specificati la popolazione (pazienti) sulla quale la tecnologia andrà ad agire, la tecnologia stessa, le alternative (controlli) e i parametri sui quali basare il confronto. Dai PICO derivano utili indicazioni sui criteri di inclusione delle prove provenienti dalla letteratura.

Tra le dimensioni (*outcome*) sulle quali basare l'analisi, sono di fondamentale importanza i temi che riguardano:

- *efficacia*, un indice di validità di una procedura o di una prestazione, espressa in termini di guadagno di salute di una popolazione, di un sottogruppo, di un individuo. In generale, misura la corrispondenza tra i risultati ottenuti e gli obiettivi prefissati e quantifica la capacità di un'azione o di un programma ad assolvere gli scopi. Si può parlare di efficacia teorica, cioè misurata in contesti sperimentali, selezionati (*efficacy*), oppure di efficacia pratica ricavata in contesti reali, operativi (*effectiveness*);
- *efficienza*, rappresentata dalla misura del rapporto tra prodotti ottenuti e risorse impegnate. L'efficienza può essere allocativa, cioè la miglior distribuzione delle risorse tra impieghi alternativi, oppure tecnica o operativa: intesa come la miglior combinazione dei fattori produttivi a livello operativo;
- *appropriatezza*, che riguarda l'uso di una prestazione sanitaria e ne misura quanto essa è inerente alla sua richiesta o prescrizione, a fronte di uno specifico bisogno/domanda. Il criterio di appropriatezza è soddisfatto quando la sua prescrizione/utilizzo è in grado di garantire, con ragionevole probabilità, più beneficio che danno al paziente, con un margine abbastanza ampio, senza essere influenzato da considerazioni di carattere economico. Esprime il grado in cui la conoscenza e le tecniche disponibili sono usate bene o male nel trattamento delle malattie e nel raggiungimento della salute. È utile distinguere tra appropriatezza clinica e organizzativa. Con appropriatezza clinica intendiamo l'utilizzo di una prestazione efficace e indicata per il bisogno: essa fa riferimento principalmente al momento decisionale dell'atto medico. Una prestazione è appropriata se è di efficacia provata, viene prescritta per le indicazioni cliniche riconosciute e ha effetti sfavorevoli

accettabili rispetto ai benefici. L'appropriatezza organizzativa riguarda invece la ricerca e l'utilizzo del miglior contesto per erogare la prestazione più efficace, più sicura, più gradita, meno costosa, nel giusto tempo e se l'intervento viene erogato in condizioni tali (*setting* assistenziali) da impiegare una quantità di risorse appropriata.

Altra dimensione di analisi riguarda i costi. Questa dimensione di analisi è fondamentale nel report finale di valutazione, infatti il fine ultimo dell'HTA è quello di ottimizzare la spesa sanitaria, utilizzando le risorse economiche disponibili, in maniera tale da massimizzare lo stato di salute di una popolazione.

L'HTA rappresenta un metodo per valutare le prestazioni sanitarie erogate o comunque disponibili per pianificare e gestire in modo più funzionale l'assistenza al cittadino, risultando quindi uno strumento essenziale della *Clinical Governance*, capace di supportare scientificamente i vari livelli decisionali del SSR.

### **8.1.2.3. Analisi del contesto**

È un passaggio cruciale nel processo di HTA: la valutazione della tecnologia deve coniugare l'evidenza scientifica con i contesti sociali e sanitari locali.

### **8.1.2.4. Raccolta delle prove**

La raccolta di prove scientifiche relative ad una particolare *research question*, va sintetizzata in modo qualitativo o quantitativo. Fonti utili di dati e prove possono essere:

- database in letteratura;
- database di dati clinici e amministrativi;
- report e monografie di natura istituzionale e non;
- inventari speciali;
- riviste specializzate.

Può essere indicato generare delle prove per un processo di valutazione tramite la raccolta di nuovi dati. Ciò è possibile, ad esempio, tramite l'analisi di studi epidemiologici (sperimentazioni cliniche controllate e randomizzate, sperimentazioni cliniche controllate non randomizzate con controlli contemporanei, sperimentazioni cliniche controllate non randomizzate con controlli storici, studi di coorte, studi caso controllo).

### **8.1.2.5. Sintesi e interpretazione delle prove e dei dati**

L'interpretazione delle prove consiste nel classificare gli studi raccolti, al fine di essere inclusi o meno nella sintesi e di conferire a ciascuno di essi un peso. In HTA, un risultato definitivo che indichi che una tecnologia è migliore di un'altra non esiste, spesso è necessario combinare i risultati di svariati studi e considerare più ampi contesti sociali ed economici.

### **8.1.2.6. Risultati e raccomandazioni**

Le conclusioni sintetizzate al termine dell'analisi, è bene siano accompagnate da raccomandazioni indirizzate al decisore che avrà il compito, a seconda del punto di osservazione – macro, meso e micro – di tradurli rispettivamente in strategie di sanità pubblica, linee guida clinico-organizzative o direttive pratiche.

#### 8.1.2.6.1. Diffusione dei risultati ottenuti

È importante la diffusione a tutti gli stakeholder del caso dei risultati e delle raccomandazioni elaborati dal report di HTA, tramite pubblicazione in riviste di interesse internazionale, conferenze, corsi specifici o altro.

#### 8.1.2.6.2. Implementazione dei risultati nella pratica

Quando la raccomandazione emergente dal report è accettata dal *decision maker* e la sua implementazione comporta dei cambiamenti nella pratica a tutti i livelli istituzionali è necessario adottare strategie di implementazione che portino con successo alla modifica di fattori di contesto clinici, organizzativi, amministrativi e anche culturali.

Con il monitoraggio dell'impatto ottenuto dalla valutazione e aggiornamento del report, si verifica se ciò che è stato implementato risponde conformemente alle aspettative create in fase di *reporting*. Tipici effetti che un report di *technology assessment* può indurre sono:

- acquisizione di una nuova tecnologia;
- cambiamento della frequenza d'uso (in termini di riduzione o di incremento) di una tecnologia;
- nuova allocazione di risorse nell'ambito sanitario regionale o nazionale;
- modifica della pianificazione di marketing di una determinata tecnologia.

Questi effetti vanno quantificati e va verificata la loro rispondenza a quanto previsto dal report di HTA, in modo tale che le raccomandazioni possano eventualmente essere ricalibrate o addirittura mutate. Anche dopo questa fase di aggiornamento del report è richiesto un lavoro di diffusione ai *decision maker*.

#### 8.1.3. Alcune considerazioni HTA per l'introduzione di un'apparecchiatura per IORT

L'introduzione di una simile tecnologia in una realtà sanitaria comporta un investimento economico e organizzativo importante. Un report HTA ben strutturato e calato nella specifica realtà sanitaria in cui la tecnologia andrà ad agire può quindi essere uno strumento utile ed efficace.

L'introduzione di un'apparecchiatura IORT dedicata in sala operatoria comporta inoltre un'elevata maturità ed esperienza tecnico-professionale dell'équipe di sala che lo andrà ad utilizzare e necessita di una formazione di linee-guida, procedure e protocolli da adottare, per garantire un elevato livello di qualità durante la terapia.

Relativamente all'analisi PICO degli aspetti economici, ogni considerazione deve essere fatta tenendo conto che in sanità esistono tre attori:

- il beneficiario, cioè l'utente;
- l'erogatore, cioè la struttura sanitaria;
- il pagante, che può essere lo stesso paziente o un terzo pagante che in Italia è il Sistema Sanitario Regionale/Provinciale o più raramente un ente assicurativo.

Dal punto di vista dell'utente, fatti salvi i criteri di appropriatezza sopra esposti e assunta per equivalente la IORT rispetto alla radioterapia transcutanea, il vantaggio si esprime in termini di minori accessi ambulatoriali, in chilometri risparmiati, minori assenze dal lavoro, minor consumo di carburante, per sé e per eventuali accompagnatori.

Il costo biologico è zero solo in quei casi in cui sia dimostrata almeno l'equivalenza tra IORT e EBRT.

Dal punto di vista dell'erogatore, nei costi devono essere computati:

- il finanziamento per l'acquisto dell'apparecchiatura;

- l'ammortamento dell'apparecchiatura negli anni;
- i costi annuali dell'assistenza;
- i costi del materiale di consumo aggiuntivo rispetto al solo intervento chirurgico;
- il costo orario degli operatori coinvolti in aggiunta a quelli del normale intervento chirurgico;
- il mancato rimborso del trattamento ambulatoriale;
- il costo degli operatori coinvolti nell'eventuale follow-up straordinario;
- il costo orario aggiuntivo della sala operatoria;

Nei ricavi devono essere computati:

- l'eventuale rimborso da parte del terzo pagante. Al momento in cui si scrive questo documento non esiste uno specifico DRG che riconosca la procedura intraoperatoria;
- la liberazione di slot sulle apparecchiature di radioterapia a fasci esterni, che si traduce in un rimborso per trattamenti ambulatoriali per altre presentazioni e che va a compensare il mancato rimborso di cui al capitolo precedente. In termini più pratici, riduzione dei tempi di attesa per altri cicli di radioterapia transcutanea;
- dal punto di vista del terzo pagante, la visione è ribaltata rispetto all'erogatore.

Nei costi deve essere computato:

l'eventuale rimborso che potrebbe essere contrattato con l'erogatore;

- il costo di un altro ciclo di radioterapia a fasci esterni che l'erogatore si mette in grado di eseguire grazie alla riduzione dei tempi di attesa sulle unità transcutanee nei ricavi;
- la differenza del costo tra un trattamento a fasci esterni e un trattamento IORT.

## Bibliografia generale del capitolo 8

- Favaretti C. *La valutazione della tecnologia sanitaria: strumento di navigazione in ambiente turbolento. Clinical Governance: Clinical Governance: dalla gestione del rischio al miglioramento continuo della qualità.* Torino: 2007. Disponibile all'indirizzo: [http://www.carlofavaretti.it/pdf/art\\_clinicalgov\\_2007\\_3.pdf](http://www.carlofavaretti.it/pdf/art_clinicalgov_2007_3.pdf); ultima consultazione 24/05/21.
- Francesconi A. *Innovazione organizzativa e tecnologica in sanità. Il ruolo dell'Health technology assessment.* Milano: Franco Angeli; 2007.
- Ricciardi W, Agostinelli A, La Toree G, Cicchetti A, Derrico P, Patarnello F, ViHTA Project Team. *Primo Libro Bianco sull'Health Technology Assessment in Italia. Progetto ViHTA. Valore in Health Technology Assessment.* Università Cattolica Roma, 2010. Disponibile all'indirizzo: [https://bal.lazio.it/wp-content/uploads/2014/05/Libro\\_Bianco\\_HTA.pdf](https://bal.lazio.it/wp-content/uploads/2014/05/Libro_Bianco_HTA.pdf); ultima consultazione 24/05/21.

## Link utili

- AGENAS Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali [http://www.agenas.it/health\\_TA.html](http://www.agenas.it/health_TA.html)  
(CCOHTA Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment). (2001). Guidelines for Authors of CCOHTA Health Technology Assessment Report <http://www.ccohta.ca>
- EUNETHTA. European Network for Health Technology Assessment <http://www.eunethta.net>
- INAHTA International Network of Agencies for Health Technology Assessment <http://www.inahta.net>  
Italian Journal of Public Health World Quaderni: <http://www.ijph.it>
- LEDHA. Lega per i diritti delle persone con disabilità APS <http://www.ledha.it>
- SITHA. Società Italiana di Health Technology Assessment <http://www.sihta.it>



**APPENDICE A**  
**Aspetti pratici e tecnico-organizzativi**  
**nell'uso della IORT**



## A1. Report del trattamento

---

L'esecuzione di un trattamento radioterapico prevede in fase iniziale la prescrizione di dose al volume bersaglio e la definizione dei limiti di dose ad eventuali organi a rischio, che generalmente si riportano nella cartella clinica del paziente assieme ad altre informazioni che vanno dall'anagrafica del paziente, alla descrizione della malattia e del trattamento.

La prescrizione (*prescribing*) è responsabilità del medico radioterapista; la compilazione e la registrazione della documentazione clinica nei suoi diversi formati (*recording*) e della stesura del report riassuntivo del trattamento (*reporting*) è responsabilità del radioterapista oncologo e dello specialista in fisica medica, nell'ambito delle rispettive competenze.

L'ICRU, nelle pubblicazioni 50, 62 e 71 (1-3) per le attività di *prescribing*, *recording* e *reporting*, fornisce delle raccomandazioni per specificare dosi e volumi coinvolti in un trattamento radiante con l'intento di agevolare l'utilizzo di un linguaggio comune che permetta e semplifichi la comunicazione anche tra Centri diversi. Nello specifico, il *Report 71* (3) dedica un capitolo alla radioterapia intraoperatoria.

Le attività di *prescribing*, *recording* e *reporting* se svolte in maniera adeguata permettono la completa tracciabilità dei trattamenti effettuati, secondo principi univoci e condivisi nella comunità scientifica e il confronto degli *outcome* di trattamento tra centri diversi.

È necessario quindi che siano descritti la malattia del paziente, le dosi e i volumi irradiati, i parametri fisici e tecnici di trattamento, lo schema di frazionamento e tutte quelle informazioni aggiuntive che possono avere implicazioni cliniche.

L'ICRU 50 (1) individua 3 livelli di *reporting*:

- livello 1 (tecniche di base): la dose al punto ICRU, la stima di dose massima e minima al PTV determinate dalle tabelle di PDD e dalle carte di isodose;
- livello 2: la distribuzione di dose valutata su *imaging* bidimensionale del distretto di trattamento (modalità 2D);
- livello 3: la distribuzione di dose valutata su *imaging* volumetrico del distretto di trattamento (modalità 3D).

Per quanto riguarda la IORT è prevalente, allo stato attuale, un *reporting* di livello 1, anche se il mercato sta offrendo negli ultimi anni dei sistemi specifici di pianificazione del trattamento (TPS).

### A1.1. Reporting nella pratica clinica

La IORT è una procedura radioterapica che coinvolge diverse figure professionali, ciascuna con il proprio ruolo. La predisposizione di un report complessivo del trattamento può dunque essere l'occasione per definire con chiarezza compiti e responsabilità.

Il report può essere strutturato da ciascun Centro secondo le proprie esigenze e la propria organizzazione; coinvolge quindi lo specialista chirurgo, il radioterapista oncologo, lo specialista in fisica medica, il TSRM.

Generalmente, i Centri registrano sul proprio report:

1. l'anagrafica del paziente;
2. la sede del trattamento;
3. il diametro e lo spessore del PTV;
4. le specifiche del protocollo di trattamento adottato: la dose prescritta all'isodose di riferimento, l'utilizzo di eventuali sistemi per l'omogeneizzazione del bersaglio e per l'accrescimento della dose alla sua superficie, l'utilizzo di eventuali sistemi utilizzati per la protezione degli organi a rischio;
5. l'energia nominale del fascio e le specifiche nominali dell'applicatore utilizzato per il trattamento;
6. le specifiche degli eventuali bolus/sistemi utilizzati per l'omogeneizzazione della superficie del volume bersaglio;
7. le specifiche degli eventuali sistemi utilizzati per la protezione degli organi a rischio;
8. la dose massima e la dose minima valutate nel PTV;
9. le UM da erogare (caso della IOERT) o il tempo di erogazione del fascio (caso della kV-IORT);

10. i dati-macchina significativi del trattamento effettuato e i risultati della eventuale dosimetria *in vivo*;
11. il riferimento all'esito positivo dei risultati dei controlli di qualità quotidiani effettuati sull'apparecchiatura.

Le informazioni di cui ai punti 1 e 2 sono già noti prima della procedura e vengono forniti dal radioterapista oncologo.

Le specifiche geometriche del PTV, la dose prescritta all'isodose di riferimento, le dimensioni dell'applicatore, la scelta di utilizzare o meno *bolus*, sistemi di omogeneizzazione della superficie del bersaglio e sistemi per la protezione degli organi a rischio vengono definite dal radioterapista oncologo durante le fasi di predisposizione del set-up di trattamento.

Sulla base di queste indicazioni, lo specialista in fisica medica identifica l'energia di trattamento più appropriata, stima la dose minima e la dose massima al PTV e calcola le UM da erogare (caso della IORT) o il tempo di erogazione del fascio (caso della kV-IORT). Se del caso, lo specialista in fisica medica – con l'assistenza del TSRM – predispone la strumentazione di misura per la dosimetria *in vivo* su paziente e consegna il rivelatore al radioterapista oncologo, che procede al suo posizionamento secondo le indicazioni fornite.

Il TSRM è responsabile della procedura operativa di gestione della *console* di comando dell'impianto radiologico e di esecuzione del trattamento.

A trattamento concluso, dopo un ultimo confronto tra il radioterapista oncologo, lo specialista in fisica medica e il TSRM, si può procedere con la rimozione dell'applicatore e proseguire con la conclusione della fase chirurgica.

La compilazione del *report* del trattamento è a cura del radioterapista oncologo, dello specialista in fisica medica e del TSRM, ciascuno responsabile per le proprie attribuzioni.

Secondo il DL.vo 101/2020 (art.163, comma 14) (4) gli acceleratori di particelle con energia nominale superiore a 1 MeV (il caso della IOERT) e acquisiti dopo la data di entrata in vigore del decreto devono essere dotati di sistemi di registrazione e verifica dei parametri di trattamento, mentre le apparecchiature già in esercizio devono essere dotate di questi sistemi entro due anni dall'entrata in vigore del decreto.

## Bibliografia

1. ICRU. Landberg T, Chavaudra J, Dobbs J, Hanks G, Johansson KA, T. Möller T. Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy. International Commission on Radiation Units and Measurements. Purdy Report 50 *Journal of the International Commission on Radiation Units and Measurements* 1993;6(1)
2. ICRU. Landberg T, Chavaudra J, Dobbs J, Gerard JP, Hanks G, Horiot JC, Johansson KA, Möller T, Purdy J, Suntharalingam N, Svensson H. Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy. Report 62 (Supplement to ICRU Report 50). *Journal of the International Commission on Radiation Units and Measurements* 1999.
3. ICRU. Gahbauer R, Landberg T, Chavaudra J, Dobbs J, Gupta N, Hanks G, Horiot JC, Johansson KA, Möller T, Naudy S, Purdy J, Santenac I, Suntharalingam N, H. Svensson H. Prescribing, Recording, and Reporting Electron Beam Therapy. Report 71. *Journal of the International Commission on Radiation Units and Measurements* 2004;4(1).
4. Italia. Decreto Legislativo 31 luglio 2020, n. 101. Attuazione della direttiva 2013/59/Euratom, che stabilisce norme fondamentali di sicurezza relative alla protezione contro i pericoli derivanti dall'esposizione alle radiazioni ionizzanti, e che abroga le direttive 89/618/Euratom, 90/641/Euratom, 96/29/Euratom, 97/43/Euratom e 2003/122/Euratom e riordino della normativa di settore in attuazione dell'articolo 20, comma 1, lettera a), della legge 4 ottobre 2019, n. 117. *Gazzetta Ufficiale* n. 201 - Supplemento Ordinario n. 29/L, 12 agosto 2020.

## A2. Consenso informato

---

Nel seguito si propone l'esempio di un possibile modello di consenso informato.

<p>Io sottoscritto _____ acconsento a sottopormi a RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA (IORT), la natura e gli scopi della quale mi sono stati spiegati dal dr. _____, con riferimento alle mie condizioni cliniche.</p> <p>Acconsento inoltre a sottopormi ad eventuali misure diagnostiche e/ terapeutiche che si rendessero opportune o necessarie nel corso del trattamento o in seguito allo stesso. Sono stato informato in modo comprensibile sul tipo di strumenti, sul metodo operativo e sui materiali che verranno impiegati, sui rischi della procedura, sui vantaggi conseguibili e sugli svantaggi che potrebbero derivare dalla mancata esecuzione.</p> <p>Alle domande da me poste, il Medico ha fornito risposte comprensibili.</p> <p>Eventuali osservazioni:</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>data: _____</p> <table border="0" style="width: 100%;"><tr><td style="width: 50%; text-align: center;">Nome e cognome del paziente *</td><td style="width: 50%; text-align: center;">Nome e cognome del Medico</td></tr><tr><td style="text-align: center;">firma del paziente</td><td style="text-align: center;">firma del Medico</td></tr></table>		Nome e cognome del paziente *	Nome e cognome del Medico	firma del paziente	firma del Medico
Nome e cognome del paziente *	Nome e cognome del Medico				
firma del paziente	firma del Medico				

\* a) Nel caso di paziente di età minore la firma deve essere apposta da uno dei genitori (a meno di esplicito dissenso da parte dell'altro genitore, nel qual caso dovrà essere coinvolto il Giudice Tutelare); b) Nel caso di paziente non in grado per le sue condizioni psico-fisiche di sottoscrivere quanto richiesto nel modulo la firma deve essere apposta da chi esercita legalmente la potestà.

## A3. Criticità e considerazioni operative in IORT con fasci di elettroni

---

L'ottimizzazione di un piano di trattamento IOERT, che si concretizza con la personalizzazione dello studio, comporta la gestione di problematiche geometrico-dosimetriche e cliniche (definizione e preparazione del volume bersaglio) e gestionali, tra loro strettamente correlate. Trattandosi di irraggiamenti del letto tumorale, risultano fondamentali le fasi di predisposizione del set-up e la gestione operativa del trattamento.

Si distinguono criticità geometriche, dosimetriche, cliniche e gestionali, (le quali sono tra loro strettamente correlate), che possono presentarsi sia nella fase iniziale che nella fase operatoria durante i trattamenti.

Di seguito vengono dettagliate le principali criticità geometriche e dosimetriche che si possono presentare nell'implementazione e nella gestione di un trattamento IORT con fasci di elettroni.

### A3.1. Criticità geometriche

La non-corrispondenza tra set-up geometrico di trattamento e set-up di caratterizzazione dosimetrica (dei fasci, della tecnica di trattamento e della tecnica di misura *in vivo* della dose) è dovuta alle irregolarità della superficie del bersaglio e alla presenza di *gap* d'aria, al disallineamento tra applicatore-bersaglio e schermi interni, alla errata valutazione dello spessore del bersaglio.

#### A3.1.1. Posizionamento dell'applicatore

*Criticità:*

- irregolarità della superficie del bersaglio;
- *gap* d'aria in superficie e/o all'interfaccia con gli eventuali schermi interni;
- eventuale accumulo di fluidi biologici alla superficie.

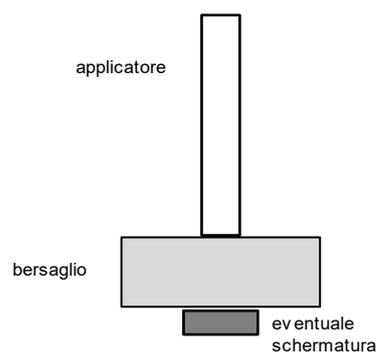
*Soluzione:*

Il bersaglio è identificato come l'area a maggior rischio di diffusione o ripresa locale della malattia. Generalmente il volume da irradiare si presenta non omogeneo e irregolare alla superficie; la sua morfologia e il modo in cui viene preparato può condizionare l'accuratezza del trattamento, con incertezze dosimetriche significative in termini di assorbimento della dose prescritta e di distribuzione relativa della dose.

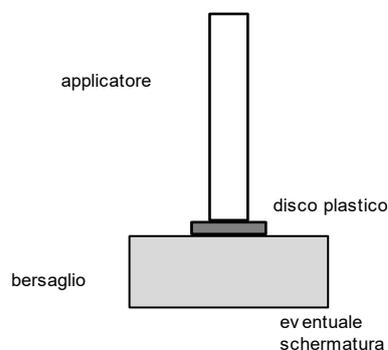
Per mutare i dati dosimetrici del fascio ottenuti nella fase di *commissioning* è fondamentale che la geometria di trattamento corrisponda alla geometria di caratterizzazione del fascio. È quindi necessario cercare di omogeneizzare il volume bersaglio e la propria superficie, evitando erniazioni e *gap* d'aria. Operativamente, nel caso di trattamento con applicatori a contatto, questo è possibile applicando una pellicola sterile alla base dell'applicatore (Figura A3.1) o, preferibilmente, impiegando un disco in materiale plastico (di spessore opportuno e di diametro superiore – corona di 1 cm – rispetto all'applicatore al quale si accoppia) da posizionare tra la base dell'applicatore e la superficie del bersaglio (Figura A3.2). L'utilizzo del disco garantisce anche una buona base d'appoggio per l'applicatore (che, in posizione, imprime una leggera pressione sul bersaglio, compattandolo) e un utile supporto al quale fissare eventualmente il dosimetro per la verifica *in vivo* della dose (il rivelatore risulterebbe posizionato a *sandwich* tra il disco e la superficie del bersaglio).

Anche nel caso di trattamento con applicatori non a contatto è indicato l'uso della pellicola o del disco. Per le tipiche energie in uso, dischi plastici di spessore 2 mm e 5 mm rappresentano un buon compromesso, tenendo conto che il punto più distale del bersaglio non può risultare sotto-dosato.

Dal punto di vista dosimetrico, l'utilizzo del dischetto comporta inoltre un utile accrescimento della dose alla superficie del bersaglio (effetto *build-up*).



**Figura A3.1. Posizionamento di una pellicola sterile alla base dell'applicatore per evitare, durante il trattamento, l'erniazione del bersaglio nell'applicatore (indicato anche il corrispondente set-up di trattamento (trattamento con applicatore a contatto) (foto di S.Andreoli)**



**Figura A3.2 Tipico set-up di trattamento per l'irraggiamento della mammella, utilizzando il disco tra la base dell'applicatore e la superficie del bersaglio (trattamento con applicatore a contatto) (foto di S.Andreoli)**

L'utilizzo del dischetto permette un accoppiamento ideale tra applicatore e superficie del bersaglio. Per garantire la stabilità del set-up geometrico di trattamento e la corretta centratura applicatore-bersaglio-schermi interni è suggerito, nel limite delle possibilità legate alla posizione del bersaglio, l'utilizzo di applicatori piani – o aventi piccoli angoli di taglio – orientati in direzione pressoché verticale e, possibilmente, la stabilizzazione degli schermi interni (ad esempio, attraverso punti di sutura temporanei). Lettini di sala operatoria a numerosi gradi di libertà rappresentano un ulteriore ausilio per questo scopo.

### **A3.1.2. Posizionamento degli schermi interni e valutazione dello spessore del volume bersaglio**

#### *Criticità:*

- adeguato e stabile posizionamento degli schermi interni (se previsti);
- valutazione dello spessore del bersaglio (punto più distale del bersaglio rispetto alla sua superficie e al quale, di solito, si prescrive la dose).

#### *Soluzione:*

Il corretto posizionamento degli schermi interni e la relativa stabilizzazione nella predisposizione del set-up di trattamento è uno dei requisiti essenziali per garantire l'ottimizzazione del trattamento.

È suggerito, nel limite delle possibilità legate alla posizione del bersaglio, l'utilizzo di applicatori piani – o aventi piccoli angoli di taglio – orientati in direzione pressoché verticale e, possibilmente, la stabilizzazione degli schermi interni (ad esempio, attraverso punti di sutura temporanei).

Nei trattamenti con elettroni (essenzialmente effettuati con un unico campo – campo diretto) la conoscenza dello spessore del bersaglio (da valutarsi, trasversalmente all'asse del fascio, in alcuni punti significativi) determina la scelta dell'energia di trattamento.

Solitamente non viene elaborato un piano di trattamento personalizzato con la valutazione della distribuzione della dose al bersaglio; il calcolo delle UM da erogare viene calcolato a partire dall'*output* valutato in acqua, sull'asse del fascio al punto di prescrizione della dose.

Poiché nel caso della IORT si ha un irraggiamento in sala operatoria su un tessuto appena operato, la valutazione di questa profondità deve essere necessariamente fatta durante la predisposizione del set-up di trattamento, tenendo conto della strategia adottata per l'omogeneizzazione della superficie del bersaglio. Essenzialmente, sono tre le modalità per la misura di questo parametro: l'utilizzo di un ago, di una sonda ecografica o attraverso un *imaging* RX.

La tecnica più frequentemente usata per la misura dello spessore di trattamento prevede l'utilizzo di un semplice ago che, inserito perpendicolarmente alla superficie del bersaglio, intercetti lo schermo interno (se previsto) o un accessorio temporaneamente posizionato a valle del bersaglio e rimosso prima del trattamento.

A titolo di esempio, viene mostrata la sequenza di un tipico set-up di trattamento della mammella che prevede l'utilizzo del disco interno di protezione (Figura A3.3-A3.6). Per la misura dello spessore con un ago, l'operatore può appoggiare un disco forato (tipicamente, 5 fori: al centro del campo e ai punti cardinali) sulla superficie del bersaglio imprimendo una leggera pressione, a simulare quella che, durante il trattamento, eserciterebbe il complesso applicatore-disco.



**Figura A3.3. Posizionamento e stabilizzazione degli schermi interni, se previsti (per un trattamento della mammella) (foto di S.Andreoli)**



**Figura A3.4. Inserimento temporaneo di un accessorio "a paletta" per la sola procedura di misura dello spessore del bersaglio attraverso un ago, nel caso in cui non fosse previsto l'utilizzo degli schermi interni (essenzialmente quando la parete toracica è parte del bersaglio) (per un trattamento della mammella) (foto di S.Andreoli)**



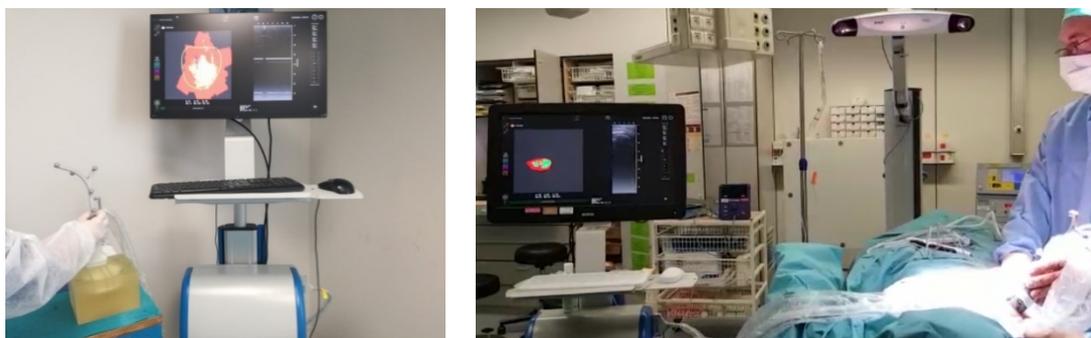
**Figura A3.5.** Posizionamento, alla superficie del bersaglio, di un disco forato (es. al centro e ai punti cardinali) per la misura dello spessore di trattamento attraverso un ago (per un trattamento della mammella) (foto di S.Andreoli)



**Figura A3.6.** Inserimento di un ago per la misura dello spessore di trattamento nel caso di un trattamento della mammella attraverso un ago (da inserirsi nei fori del disco fino ad intercettare gli schermi interni o l'accessorio a "paletta") (per un trattamento della mammella) (foto di S.Andreoli)

Valide metodiche alternative, meno utilizzate, consistono nella misurazione dello spessore del bersaglio con una sonda ecografica (Figura A3.7) o con *imaging* RX.

A volte può capitare che lo spessore non sia facilmente verificabile; in tal caso si sceglie un'energia di trattamento che garantisca la copertura dosimetrica di uno spessore stimato *a priori*.



**Figura A3.7.** Simulazione di utilizzo di una sonda ecografica per la misura dello spessore di trattamento (a sinistra) e utilizzo della sonda durante la predisposizione del set-up di trattamento (a destra) (foto autorizzate da SIT)

## A3.2. Criticità dosimetriche

### A3.2.1. Erogazione di un'elevata dose in seduta unica

*Criticità:*

- calcolo delle UM effettuato necessariamente poco prima del trattamento, sulla base dell'estensione e dello spessore del bersaglio.

*Soluzione:*

Nonostante si trovino attualmente in commercio TPS e siano allo studio o in uso altre soluzioni fatte a mano non commercializzate, solitamente la scelta delle dimensioni del campo viene effettuata in base a criteri geometrici di estensione trasversale del bersaglio e il calcolo delle UM in termini di dose al punto di riferimento. Questo implica che tutti i dati fisici e geometrici, per le combinazioni energia-applicatore, siano disponibili in un formato di rapida consultazione e facile utilizzo. In particolare, i dati dosimetrici devono permettere il calcolo delle UM necessarie per erogare la dose prescritta al bersaglio.

### A3.2.2. Elevata dose per impulso, generata da alcune tipologie di acceleratori dedicati

*Criticità:*

- problematiche nell'utilizzo di camere a ionizzazione per la dosimetria dei fasci in condizioni di riferimento (*output*) e di non-riferimento (*output factor* degli applicatori clinici), legate agli effetti della ricombinazione ionica nella cavità della camera per fasci caratterizzati da dosi per impulso maggiori di 10 mGy e che, se non opportunamente considerati, possono comportare errori significativi nella determinazione della dose assorbita.

*Soluzione:*

Adeguate caratterizzazione dosimetrica delle camere a ionizzazione in uso, in particolare nella valutazione del coefficiente di ricombinazione ionica,  $k_s$ , che può essere determinato in accordo con modelli o metodi semi-empirici riportati in letteratura.

Tra le camere, sono privilegiate quelle con distanza tra gli elettroni inferiore a 2 mm. In ogni caso, è preferibile utilizzare elevate tensioni di polarizzazione, nel limite della regione di linearità della risposta carica-tensione.

### A3.2.3. Scelta dell'energia del fascio di trattamento

*Criticità:*

- copertura dosimetrica del volume bersaglio.

*Soluzione:*

Con l'utilizzo del disco tra la base dell'applicatore e la superficie del bersaglio, dal punto di vista geometrico è possibile uniformare il volume del bersaglio e valutarne accuratamente lo spessore, mentre dal punto di vista dosimetrico si ottiene un utile accrescimento della dose alla superficie (effetto *build-up*). Solitamente, nella radioterapia con fasci di elettroni, la copertura dosimetrica del bersaglio si ottiene scegliendo l'energia di trattamento la cui PPD in acqua presenta, alla profondità di prescrizione identificata, almeno l'isodose di riferimento (tipicamente, l'isodose 90%).

Nello specifico della IOERT, per migliorare la copertura dosimetrica del bersaglio, soprattutto nella parte più prossimale all'applicatore, l'utilizzo del disco plastico tra l'applicatore e la superficie del bersaglio potrebbe consentire di selezionare una tra le energie di trattamento più elevate, modulando lo spessore del disco in modo che la somma tra il suo spessore e la profondità di prescrizione identificata non superi la profondità dell'isodose di riferimento.

Come è possibile notare dalla figura, adottando una strategia di questo tipo la combinazione tra un fascio di energia nominale da 10 MeV ( $R_{50} = 36.2$  mm) di un acceleratore NOVAC11 e dischetti di spessore 2 mm e 5 mm rappresenta una buona soluzione per coprire fino a 23 mm di bersaglio, senza considerare

gli eventuali contributi di dose derivanti dalla retrodiffusione dagli schermi interni (Figura A3.8). Questo tipo di approccio non incide sulla copertura laterale dei profili di dose.

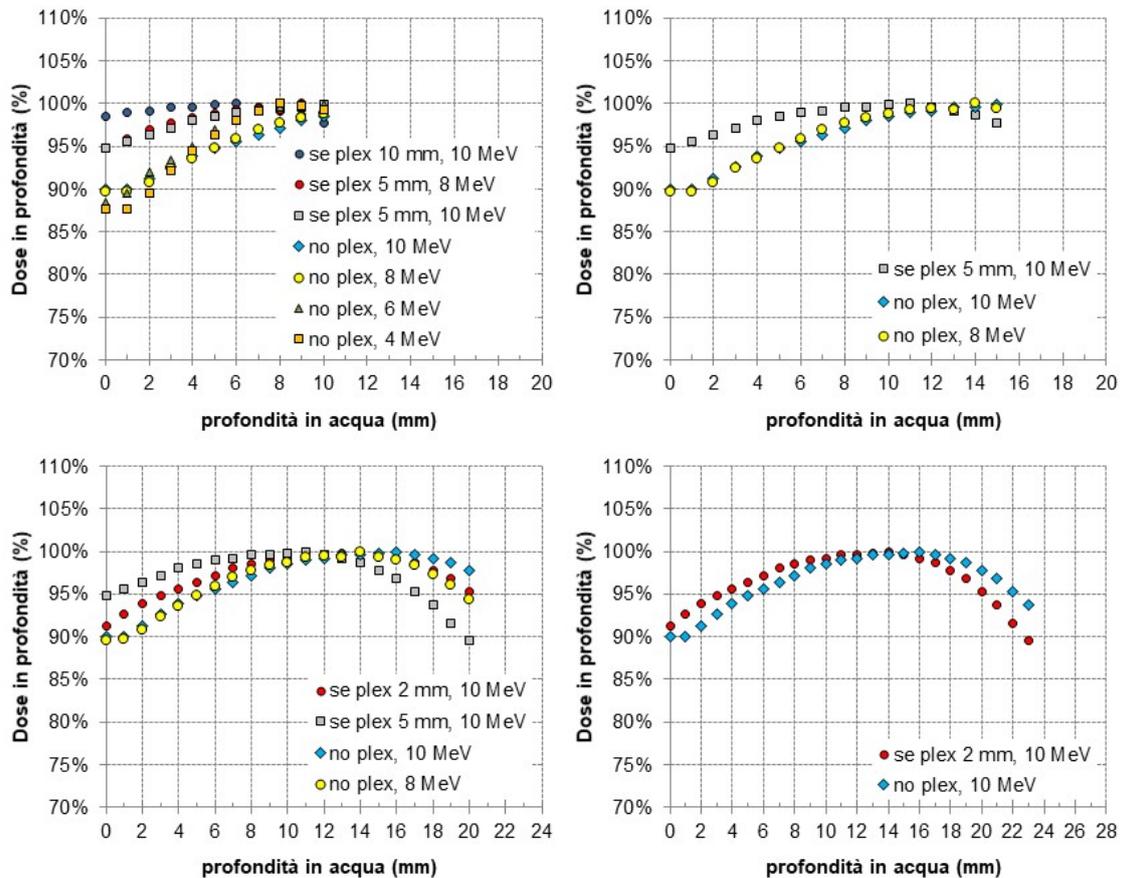


Figura A3.8. Per l'applicatore di riferimento, andamento della PDD in acqua per alcuni spessori del bersaglio, combinando energia e spessore del dischetto, impiegato tra la base dell'applicatore e la superficie del bersaglio. Da notare come la presenza del dischetto garantisca una migliore copertura dosimetrica del bersaglio rispetto alla geometria senza dischetto

#### A3.2.4. Utilizzo di applicatori, che devono mantenere nel tempo le medesime caratteristiche fisiche (dimensione/forma), per garantire le specifiche dosimetriche

*Criticità:*

- gestione non opportuna degli applicatori nella routine;
- non ottimale applicazione della procedura di lavaggio e sterilizzazione.

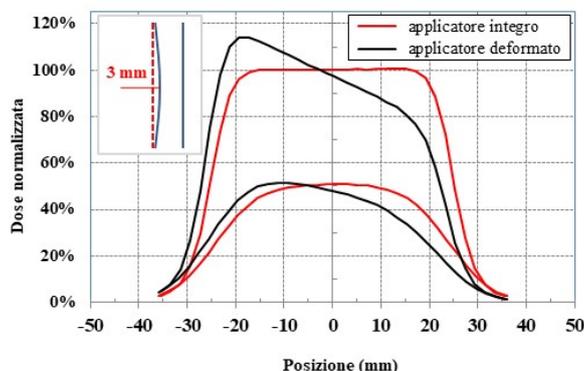
*Soluzione:*

Gli applicatori plastici utilizzati per determinare le caratteristiche fisico-dosimetriche del fascio sono molto delicati.

Per garantirne nel tempo le specifiche dosimetriche valutate nella fase di *commissioning*, è necessaria una gestione accorta, evitando sollecitazioni termiche o meccaniche, prevedendo specifici armadi di alloggiamento direttamente nel blocco operatorio e applicando rigorosamente le indicazioni fornite nella scheda tecnica per il lavaggio e la sterilizzazione e il numero massimo di sterilizzazioni a cui possono essere sottoposti gli applicatori senza che ne vengano alterate le caratteristiche nominali.

Al momento della consegna per la sterilizzazione e al ritiro del materiale appena sterilizzato è utile una verifica di integrità (essenzialmente, incrinature e deformazioni).

A titolo di esempio (Figura A3.9), si mostra come anche una piccola deformazione dell'asse principale dell'applicatore piano possa modificare significativamente i profili trasversali di dose. Conseguentemente è anche presumibile una variazione dell'OF effettivo del fascio rispetto al valore tabulato ottenuto per lo stesso applicatore integro (nel caso specifico, la deformazione di 3 mm dell'asse lungo la direzione longitudinale dell'applicatore ha portato a un aumento dell'OF del 4%).



**Figura A3.9. Confronto tra i profili di dose alle profondità  $z_{max}$  e  $R_{50}$  di un applicatore piano integro e di un applicatore piano deformato (profili valutati per un applicatore di diametro 5 cm per l'energia più elevata di un acceleratore NOVAC7)**

### A3.2.5. Utilizzo di schermi interni ad alto numero atomico.

*Criticità:*

- utilizzo di schermi interni con materiali ad alto numero atomico;
- ipotetico disallineamento tra gli schermi e l'accoppiata applicatore-bersaglio.

*Soluzione:*

Per ottimizzare il trattamento è fondamentale conoscere l'ordine di grandezza del contributo da radiazione retrodiffusa e la sua estensione nel bersaglio, almeno sull'asse del fascio, attraverso la valutazione del fattore di retrodiffusione. Tale contributo, soprattutto nel caso di materiali ad alto numero atomico, può comportare all'interfaccia bersaglio-schermo un significativo contributo aggiuntivo di dose al bersaglio. Tale fattore è funzione dell'energia del fascio, dello spessore del bersaglio e del numero atomico del materiale dello schermo che si trova a diretto contatto con il bersaglio. La conoscenza di questo contributo potrebbe, in linea di principio, essere sfruttato per la copertura di spessori di trattamento maggiori.

Il disallineamento tra gli schermi e l'accoppiata applicatore-bersaglio potrebbe comportare all'interfaccia bersaglio-schermo un contributo di dose da retrodiffusa disomogeneo e difficilmente valutabile (essenzialmente nel caso di schermi con materiale ad alto numero atomico). Per minimizzare gli spostamenti involontari (scivolamenti) degli schermi interni rispetto all'accoppiata applicatore-bersaglio è suggerito, nel limite delle possibilità legate alla posizione del bersaglio, l'utilizzo di applicatori piani – o aventi piccoli angoli di taglio – orientati in direzione pressoché verticale e, possibilmente, la stabilizzazione degli schermi interni (ad esempio, attraverso punti di sutura temporanei).

### A3.2.6. Riproducibilità dell'output nella giornata di trattamento.

*Criticità:*

- non usuali tempistiche e modalità di gestione (accensione e warm-up, verifica dell'output, spegnimento) di un acceleratore mobile installato nella sala operatoria in cui vengono effettuati i

trattamenti, che potrebbero inficiare la riproducibilità dell'*output* nella giornata di trattamento, rispetto all'iniziale valutazione giornaliera.

*Soluzione:*

È fondamentale verificare la riproducibilità dell'*output* nell'arco della giornata, gestendo l'acceleratore secondo la tipica giornata di trattamento (in termini di accensione e *warm-up* iniziali, spegnimento, simulazione di almeno un trattamento).

### A3.2.7. Verifica dosimetrica *in vivo*

*Criticità:*

- possibili condizioni di irraggiamento anomale in termini di set-up di trattamento, per le quali la dose assorbita dal bersaglio potrebbe essere significativamente diversa dalla dose prescritta;
- elevata dose erogata in unica frazione.

*Soluzione:*

Nella IORT si effettua l'irradiazione in sala operatoria su un tessuto appena operato; nonostante vengano applicate delle strategie per rendere il set-up di trattamento simile al set-up con il quale sono stati caratterizzati i fasci e la tecnica di trattamento, si possono presentare delle condizioni di irraggiamento anomale (per difficoltà nella predisposizione o nel mantenimento del set-up di trattamento). Come conseguenza, la dose assorbita dal bersaglio potrebbe essere significativamente differente da quella prescritta. In ogni caso, affinché le valutazioni si possano ritenere attendibili, oltre ad una accurata caratterizzazione dosimetrica del sistema, è fondamentale che il set-up con il quale è stata studiata la tecnica di misura *in vivo* si possa replicare durante il trattamento.

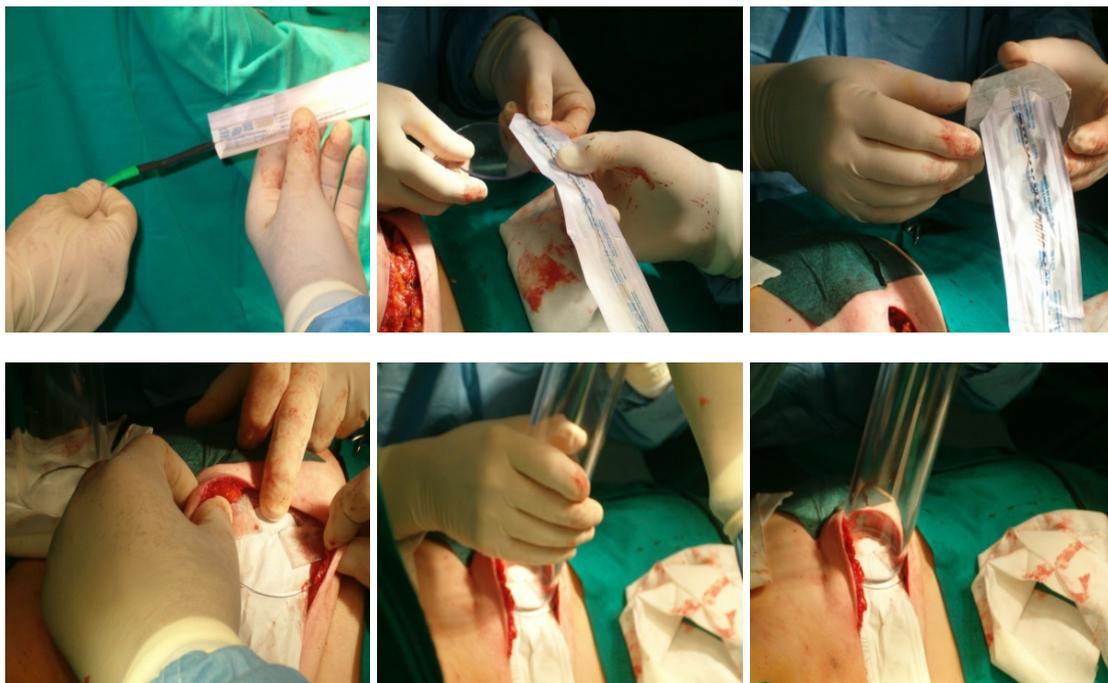
Per accertarsi della dose effettivamente assorbita dal bersaglio, è auspicabile eseguire una verifica *in vivo* attraverso un sistema di misura indipendente. Allo scopo, possono essere utilizzati dosimetri puntiformi o estesi, in ingresso o in uscita dal bersaglio, che forniscono o meno una valutazione dosimetrica in tempo reale.

Un sistema di dosimetria *in vivo on line* è comunque preferibile, per l'immediatezza della valutazione di dose e per la possibilità di definire, eventualmente, un livello di intervento. L'utilizzo di un rivelatore esteso, sebbene *off line*, permetterebbe anche una verifica geometrica di allineamento tra applicatore, bersaglio e schermo interno.

È essenziale definire preventivamente gli scopi che si intendono perseguire introducendo questa tecnica di verifica, le modalità di posizionamento del rivelatore e di calcolo della dose. Ogni Centro che decida di rendere operativo un programma di dosimetria *in vivo* dovrebbe preliminarmente analizzare, anche solo per un numero di pazienti adeguato e per ogni patologia trattata, le variazioni riscontrate tra la dose attesa e quella misurata al fine di ottimizzare le metodiche di misura ed eventualmente, in fase successiva, definire procedure di intervento appropriate.

Il corretto posizionamento del rivelatore è sicuramente facilitato in presenza di un supporto rigido. Per le misure in ingresso, partendo dal presupposto che venga utilizzato un dischetto tra l'applicatore e la superficie del bersaglio, il rivelatore può essere posizionato, sull'asse del fascio, a *sandwich* tra il dischetto stesso e la superficie del bersaglio. Per le misure in uscita, il rivelatore può invece essere fissato allo schermo interno o a un dischetto plastico appoggiato sopra di esso, per evitare che la componente di radiazione retrodiffusa possa influenzarne la sensibilità e portare a valutazioni dosimetriche poco attendibili.

In figura A3.10 viene mostrata la procedura con la quale si predispose il set-up di trattamento con un dischetto sulla superficie del bersaglio e si posiziona un rivelatore micromosfet tra il dischetto e la superficie del bersaglio, mentre in figura A3.11 viene mostrato il dettaglio del posizionamento di una pellicola radiocromica sullo schermo interno, per verificare la dose in uscita al bersaglio e la centratura del complesso applicatore-schermo interno.



**Figura A3.10. Procedura di predisposizione del set-up di trattamento e di posizionamento di un rivelatore micromosfet per la misura della dose in ingresso nel caso di un trattamento della mammella (da notare la presenza del dischetto tra l'applicatore e la superficie del bersaglio e il posizionamento del micromosfet tra il dischetto e la superficie del bersaglio) (foto di S.Andreoli)**



**Figura A3.11. Posizionamento di una pellicola radiocromica per la misura della dose in uscita e per la verifica della centratura applicatore-bersaglio-dischi di protezione nel caso di un trattamento della mammella (foto di M. Severgnini)**

## A4. Ottimizzazione fisico-dosimetrica del trattamento in IORT con fasci di elettroni

---

### A4.1. Aspetti tecnici

Preventivamente, in fase di definizione dell'ordine:

- istituzione del Gruppo per la Qualità e del Gruppo Operativo;
- richiesta, ai produttori/rivenditori degli impianti disponibili sul mercato, delle specifiche tecniche nominali delle attrezzature da loro proposte, delle schede tecniche di applicatori e schermi interni, barriere protettive e altri accessori previsti (incluso l'eventuale TPS), del protocollo di accettazione e del programma di manutenzione periodica proposto.

Successivamente all'identificazione dei protocolli di trattamento e alla stima dei carichi di lavoro, definizione del set-up di trattamento attraverso:

- analisi della necessità di dotarsi di applicatori inclinati, letti porta-paziente con appropriati gradi di libertà, schermi interni da utilizzarsi durante la pratica clinica per la protezione di OAR;
- analisi dell'opportunità di dotarsi di TPS;
- analisi delle modalità per omogeneizzare la superficie del bersaglio (attraverso, ad esempio, dischetti in materiale plastico ai quali appoggiare la parte terminale dell'applicatore o pellicole avvolgenti la parte terminale dell'applicatore);
- analisi dell'opportunità di acquisire specifica strumentazione di misura/accessori necessari alla procedura di *commissioning* e di controllo di qualità periodico;
- pianificazione del protocollo di *commissioning*;
- identificazione della modalità operativa (o delle modalità operative) per la valutazione dello spessore del bersaglio;
- analisi dell'opportunità di utilizzare/realizzare specifici fantocci per il controllo di qualità quotidiano (anche solidali all'applicatore di riferimento);
- analisi dell'opportunità di effettuare misure di dose *in vivo* (con dosimetri attivi/passivi) e/o di verifica dell'allineamento applicatore-bersaglio-schermi interni.

Per la fase di *commissioning*:

- caratterizzazione e verifica preventiva della strumentazione di misura;
- caratterizzazione tipica dei fasci di trattamento;
- caratterizzazione specifica della tecnica di trattamento, definito il set-up (es: studio componente retrodiffusa dagli schermi interni, studio dei *bolus*, verifica della riproducibilità dell'*output* nella tipica giornata di trattamento, ecc.);
- implementazione dei fasci di trattamento su TPS, se disponibile;
- implementazione della tecnica (metodo) per la valutazione dello spessore di trattamento [ago che intercetta gli schermi interni o un supporto temporaneamente posizionato per lo scopo e poi immediatamente rimosso prima dell'irraggiamento, sonda ecografica, *imaging* RX, ecc.];
- definizione delle modalità di verifica del set-up di trattamento (visiva-tattile, ecografica, radiologica, ecc.);
- implementazione della tecnica di verifica dosimetrica del trattamento (dosimetria *in vivo*) con sistema attivo (puntiforme) o passivo (puntiforme/esteso) (sistema passivo anche per eventuale verifica di centratura applicatore-bersaglio-schermi interni);
- definizione delle modalità per la valutazione dell'*outsourcing*;
- definizione del protocollo per i controlli di qualità periodici.

### A4.2. Aspetti organizzativi e gestionali

Preventivamente:

- definizione e condivisione dei tempi necessari per i controlli pre-trattamento, per i controlli di qualità periodici e per i controlli di manutenzione;

- stima dei carichi di lavoro, per la valutazione del set di applicatori, degli schermi interni e, in generale, degli accessori vari necessari a garantire l'attività clinica;
- condivisione delle modalità di lavaggio e sterilizzazione di applicatori, schermi interni e accessori vari (come indicato nelle schede tecniche dei prodotti) con la Centrale di Sterilizzazione;
- verifica della disponibilità di armadiature, nei pressi della sala operatoria, per il deposito della dotazione necessaria per la pratica clinica (applicatori, schermi interni, accessori vari, strumentazione varia per i controlli di qualità, ecc.);

In caso di IORT esterna al Blocco Operatorio:

- definizione della procedura di trasporto intraospedaliero del paziente anestetizzato,
- strumentazione anestesiologicala per la gestione delle vie aeree,
- respiratore automatico e monitor multiparametrico con canali per la rilevazione delle pressioni invasive e di tutti i parametri necessari a garantire la sicurezza clinica,
- carrello per le emergenze, con defibrillatore e farmaci predisposti secondo schema da Sala Operatoria;
- algoritmi per la gestione degli eventi critici (IMA intraoperatorio, arresto cardiaco, anafilassi, ecc.)
- definizione delle modalità di approvvigionamento della dotazione (applicatori e accessori vari) e dei materiali di consumo.

Durante la pratica clinica:

- controllo di qualità periodico sulla strumentazione, sull'acceleratore e sui relativi accessori;
- verifica periodica delle procedure implementate;
- analisi critica degli eventi anomali e dei malfunzionamenti che si sono presentati (o che si potrebbero presentare);
- valutazione dell'*outsourcing*.

**APPENDICE B**  
**Schede riassuntive sulle principali indicazioni**  
**per la garanzia di qualità nella IORT con elettroni e fotoni**



## Principali indicazioni per la garanzia di qualità nella IORT con elettroni e fotoni

### B1. ASPETTI CLINICI

#### MODALITÀ ORGANIZZATIVE

##### ◆ Fase iniziale

- I Centri, attraverso il Gruppo per la Qualità, definiscono:
  - le indicazioni al trattamento:
    - secondo quanto riportato nel testo per i diversi distretti;
  - le modalità di richiesta del trattamento.
- Il Gruppo Operativo:
  - valuta l'adeguatezza dell'intero programma terapeutico;
  - comunica al Gruppo per la Qualità i programmi terapeutici approvati dai vari organismi competenti secondo le norme della buona pratica clinica;
  - compila la modulistica utilizzata per la richiesta di trattamento definita dal Gruppo per la qualità;
  - tiene il registro dei trattamenti eseguiti.
- Il Centro deve documentare:
  - le fasi del trattamento e gli operatori coinvolti;
  - la modalità di informazione ai vari operatori per la programmazione della IORT (FLOW CHART)
- Il radioterapista oncologo prescrive la dose, tenendo conto di:
  - significato della dose singola in funzione dei modelli radiobiologici più accreditati;
  - radicalità dell'intervento chirurgico e dell'eventuale entità del residuo neoplastico;
  - eventuali trattamenti radioterapici pre- o postoperatori intensificati o meno da chemioterapia;
  - collocazione, accessibilità ed estensione del bersaglio;
  - presenza o meno di organi critici nel campo di irradiazione e della loro estensione e possibilità di protezione;
  - sistemi di codifica della prescrizione della dose nei trattamenti con elettroni proposti a livello internazionale (ICRU).

##### ◆ Preparazione degli ambienti e predisposizione della dotazione necessaria al trattamento

- Vanno implementate delle procedure riguardanti diversi aspetti operativi, tra i quali:
  - la predisposizione del bunker di radioterapia o della sala operatoria e l'esecuzione del trattamento;
  - nel caso di trattamento presso il bunker di radioterapia, di trasferimento del paziente dalla sala operatoria al reparto di Radioterapia;
  - la modalità di consegna, lavaggio e sterilizzazione e di riconsegna di applicatori e degli accessori in genere alla Centrale di Sterilizzazione.

Tutte le fasi vanno attentamente valutate, tracciate e gestite eventualmente attraverso opportune check-list; per ciascuna fase vanno attribuite specifiche responsabilità.

## **PIANIFICAZIONE DEL TRATTAMENTO**

---

Per il Report del trattamento con IORT si rimanda al paragrafo specifico (Appendice A).

## **PROCEDURA DI TRATTAMENTO RADIOTERAPICO**

---

- Le diverse fasi di preparazione del set-up geometrico di trattamento devono essere condotte con l'intento di replicarne l'assetto ideale. Possono essere così mutuate le valutazioni dosimetriche effettuate nella fase di *commissioning*.  
In particolare, queste fasi riguardano:
  - il posizionamento e la stabilizzazione degli eventuali schermi interni;
  - la preparazione del bersaglio, l'omogeneizzazione della sua superficie e la valutazione dello spessore di trattamento;
  - la scelta dell'applicatore (in termini di dimensione e angolo di taglio) e il relativo posizionamento.
- L'utilizzo di un disco in materiale (di diametro superiore rispetto all'applicatore al quale si accoppia), posizionato tra la parte terminale dell'applicatore e la superficie del bersaglio, garantisce una buona corrispondenza tra il set-up geometrico di trattamento e il set-up di caratterizzazione dosimetrica della tecnica;
- L'utilizzo di applicatori piani – o aventi piccoli angoli di taglio – orientati in direzione pressoché verticale può garantire, nel limite delle possibilità legate alla posizione del bersaglio, la stabilità del set-up geometrico di trattamento e la corretta centratura applicatore-bersaglio-schermi interni. Un lettino porta-paziente a numerosi gradi di libertà rappresenta un ulteriore ausilio per questo scopo;
- Al momento dell'utilizzo di materiale sterile (in particolare, di applicatori e schermi interni) va verificata l'integrità delle buste e, in ultima analisi, va effettuata un'accurata ispezione visiva.
- Nel caso in cui il calcolo delle UM da erogare venga effettuato in termini di dose al punto, tutti i dati fisici e geometrici, per ogni tipo di applicatore ed energia in uso, dovrebbero essere disponibili in un formato di rapida consultazione e facile utilizzo, per le diverse dosi di prescrizione definite nei protocolli di trattamento (es. attraverso fogli di calcolo, tabelle);
- In caso di dosimetria *in vivo*, il posizionamento del rivelatore deve essere agevole e la sua presenza non deve inficiare la qualità del trattamento.

Inoltre, si raccomanda:

- di visualizzare continuamente, durante il trattamento, il paziente e i suoi parametri vitali;
- di rendere possibile la temporanea interruzione del trattamento e l'accesso immediato alla sala qualora sia ritenuto necessario;
- di documentare:
  - regione irradiata,
  - estensione della regione irradiata,
  - procedura di posizionamento dell'applicatore (possibilmente con posizione e angolo relativi al paziente/lettino operatorio)
  - eventuali procedure adottate per la protezione degli organi a rischio,
  - modalità di erogazione della dose e UM di trattamento
- di verificare la corretta sequenza delle operatività concordate (es. attraverso *check-list*);
- di redigere il report del trattamento da allegare nella documentazione clinica.

## **PROCEDURA ANESTESIOLOGICA**

---

- Occorre che:
  - le condizioni cardiovascolari, respiratorie e metaboliche siano stabili per procedere alla variazione del decubito e per il trasferimento del paziente;
  - sia garantita un’analgesia adeguata e sia possibile un monitoraggio un monitoraggio multiparametrico opportuno durante l’intera procedura e durante il trasporto;
  - il paziente sia curarizzato e quindi ventilato automaticamente al fine di evitare qualsiasi movimento che possa alterare la corretta irradiazione del tumore/letto operatorio; siano garantiti il monitoraggio della normotermia e il riscaldamento del paziente, durante e al termine della procedura;
  - l’anestesista-rianimatore sia nelle condizioni di poter raggiungere il paziente in pochi secondi per intervenire in caso di necessità, previa immediata sospensione della procedura radioterapica.
- Il Responsabile di struttura anestesiologicala o un suo delegato:
  - partecipa alla definizione iniziale della programmazione della IORT;
  - concorda le procedure e le risorse che devono essere disponibili durante l’esecuzione della IORT per il trasporto eventuale del paziente e per la gestione delle emergenze;;
  - indica la persona che parteciperà ai lavori del Gruppo per la qualità.
- L’anestesista-rianimatore
  - definisce in preospedalizzazione il percorso assistenziale del paziente sulla base delle informazioni ricevute in precedenza dal team chirurgico, ed espone al paziente i rischi relativi alla procedura stessa e periprocedurali, secondo la propria valutazione;
  - segnala le procedure anestesiologicalhe adottate nella diaria clinica secondo le modalità usuali adottate presso il Centro;
  - partecipa alla compilazione di eventuali schede o *check-list*, come concordato nella programmazione della IORT.

## **PROCEDURA CHIRURGICA**

---

- Il Chirurgo:
  - può procedere a modificare l’incisione chirurgica per agevolare una buona visione, esposizione e centratura del bersaglio;
  - provvede ad una accurata emostasi, sia per consentire un’adeguata visione degli organi a rischio (OAR) e del bersaglio sia per evitare la formazione di raccolte sierosematiche;
  - segnala le procedure chirurgiche adottate;
  - partecipa alla compilazione di eventuali schede o check-list.
- Il Chirurgo e il radioterapista oncologo:
  - possono effettuare un accurato bilancio intraoperatorio dell’estensione di malattia in relazione alla fattibilità e opportunità della IORT;
  - collaborano nel definire il bersaglio (tumore o letto tumorale) e le eventuali strutture interessate o adiacenti che risulteranno comprese nel campo di trattamento.
- I Responsabili di struttura complessa delle chirurgie coinvolte nel programma IORT o un loro delegato:
  - partecipano alla definizione iniziale della programmazione della IORT;
  - concordano le procedure e le risorse che devono essere disponibili durante l’esecuzione della IORT;
  - indicano i partecipanti ai lavori del Gruppo per la qualità.

## **GESTIONE DELLE EMERGENZE**

---

- I singoli Centri definiranno per iscritto:
  - elenco delle principali emergenze possibili chirurgiche e anestesiolgiche legate al trasporto del paziente e procedure da adottare nel caso che una di esse si verifichi;
  - procedure di verifica della disponibilità delle persone e risorse ritenute necessarie per la prevenzione e primo intervento in caso di emergenza (una o più check-list);
  - programma periodico per aggiornamento del personale e verifica di affidabilità delle risorse.

## **FOLLOW-UP: RACCOLTA E CLASSIFICAZIONE DEGLI EFFETTI COLLATERALI**

---

- Si raccomanda di:
  - eseguire follow-up integrati, per distinguere eventuali tossicità da riprese di malattia.

## **CONSENSO INFORMATO**

---

- È buona prassi che l'acquisizione del consenso venga fatta da chi effettua la prestazione.
- Per il Consenso Informato con IORT si rimanda al paragrafo specifico.

## **INDICAZIONI AL TRATTAMENTO CON ELETTRONI E FOTONI**

---

### ◆ **Criteri clinici, istologici, biomolecolari e radiologici per le principali patologie**

#### **MAMMELLA**

- dose unica. Fare riferimento alle linee guida nazionali e internazionali (AIRO, ASTRO, ESTRO);
- *boost* ha indicazioni più ampie in quanto si integra con la RT a fasci esterni.

#### **PROSTATA**

- trattamento esclusivo senza prostatectomia o combinato con linfadenectomia pelvica e/o RT pelvica con fasci esterni;
- trattamento adiuvante "esclusivo" dopo prostatectomia radicale con linfadenectomia pelvica;
- trattamento delle recidive con o senza RT pelvica a fasci esterni.

#### **PANCREAS**

- *boost* anticipato nel carcinoma resecabile con RT a fasci esterni con o senza Chemioterapia;
- *boost* addizionale dopo radio-chemioterapia preoperatoria nel carcinoma borderline;
- dose unica con finalità sintomatica-palliativa nel carcinoma non resecabile.

#### **RETTO**

- *boost* addizionale nel carcinoma avanzato/recidive dopo radio-chemioterapia preoperatoria;
- *boost* addizionale nel carcinoma avanzato in caso di R1-R2;
- ri-trattamento dopo pregressa RT con fasci esterni in programmi di ri-trattamento multimodale con o senza chemioterapia.

#### **SARCOMI dei TESSUTI MOLLI**

- Sovradosaggio
  - *boost* addizionale nell'ambito di programmi con RT pre- o postoperatoria con o senza chemioterapia, sia per gli arti che per il retroperitoneo.

### **STOMACO**

- Sovradosaggio
  - *boost* addizionale nell'ambito di programmi con RT pre- (meno comune) o postoperatoria con o senza chemioterapia.

### **GINECOLOGIA**

- *boost* addizionale nel carcinoma della cervice localmente avanzato/recidivato dopo radio-chemioterapia preoperatoria;
- ri-trattamento (adiuvante o esclusivo) dopo pregressa RT con fasci esterni in programmi di ri-trattamento multimodale con o senza chemioterapia.

### **METASTASI OSSEE**

- KYPHO IORT (solo fotoni).

### **SITUAZIONI PARTICOLARI**

- *IORT in gravidanza (nel caso di trattamento con elettroni)*
  - Fattibile in casi selezionati nel secondo trimestre di gravidanza stimando preventivamente la dose al feto e procedendo ad una valutazione *in vivo* della dose.
- *IORT in presenza di CIED*
  - Fattibile in casi selezionati stimando preventivamente la dose al dispositivo, pianificando un set-up di trattamento in modo da mantenere la distanza minima di sicurezza tra il bordo campo e il dispositivo, ed eventualmente procedendo ad una valutazione *in vivo* della dose.

## **B2. ASPETTI FISICO-DOSIMETRICI NELLA IORT CON ELETTRONI**

### **COMMISSIONING FISICO-DOSIMETRICO**

Il *commissioning* fisico-dosimetrico deve riguardare:

- **La caratterizzazione dei fasci dell'acceleratore e della strumentazione di misura che include:**
  - la dosimetria in condizioni di riferimento;
  - la dosimetria in condizioni di non-riferimento, eventualmente supportata da sistemi di calcolo Monte Carlo per la valutazione di PDD, profili e curve di isodose, di OF;
  - la verifica della riproducibilità dell'*output* del fascio utilizzato (o dei fasci utilizzabili) nella giornata di trattamento, secondo la tipica tempistica delle fasi di accensione, irraggiamento e spegnimento dell'acceleratore.
- **La definizione della tecnica di trattamento che richiede:**
  - la definizione della geometria di trattamento, per la quale vengono mutate le valutazioni dosimetriche di caratterizzazione;
  - la caratterizzazione dosimetrica (o la stima, anche sulla base di riferimenti di letteratura) della componente di radiazione retrodiffusa dagli eventuali schermi interni, soprattutto se ad alto numero atomico.
- **La definizione della modalità di verifica del set-up di trattamento (visiva-tattile, ecografica, radiologica, ecc.);**
- **La definizione della tecnica di valutazione degli spessori del bersaglio che implica:**
  - l'individuazione del sistema di misura più opportuno e la definizione delle modalità operative (ago, sonda ecografica, imaging RX);
- **L'implementazione della modalità clinica di trattamento sulla consolle di comando dell'acceleratore;**
- **La modalità di calcolo delle UM, nel caso in cui avvenga in termini di dose al punto, necessaria per verificare in modo indipendente il numero delle UM fornite dal sistema;**
- **L'eventuale implementazione del TPS;**
- **L'implementazione delle verifiche *in vivo* (di tipo dosimetrico/geometrico) durante il trattamento che richiede:**
  - la definizione dell'intento della valutazione *in vivo*;
  - la definizione del sistema e del modo di posizionamento del dosimetro, sulla base del set-up di trattamento identificato;
  - la caratterizzazione del dosimetro e la relativa taratura in dose assorbita;
  - la modalità di calcolo della dose e, nel caso di utilizzo di dosimetri attivi, la definizione degli eventuali livelli di attenzione/intervento.

### **DOSIMETRIA IN CONDIZIONI DI RIFERIMENTO**

- Va effettuata per tutte le energie utilizzate per i trattamenti, utilizzando un applicatore di riferimento con sezione quadrata 10 cm x 10 cm o circolare di diametro 10 cm, con parte terminale piana e con una SSD di 100 cm (se non disponibile, quella nominale).
- Deve essere sempre garantita la riferibilità delle misure di dose ai campioni primari di dose assorbita in acqua utilizzando sistemi dosimetrici tarati presso un Istituto Metrologico Primario o presso un Centro di taratura accreditato nel settore delle radiazioni ionizzanti.
- Per gli acceleratori con fasci a bassa dose per impulso (cioè minore di 10 mGy):
  - si raccomanda l'applicazione del protocollo IAEA TRS-398 per la scelta del tipo di camera a ionizzazione da utilizzare, la definizione della profondità di misura di riferimento e la determinazione dei fattori correttivi;

- Per gli acceleratori con fasci ad alta dose per impulso (cioè maggiore di 10 mGy):
  - si possono utilizzare camere a ionizzazione ad elettrodi piani e paralleli, purché siano adeguatamente valutati gli effetti della ricombinazione ionica. Per la profondità di misura di riferimento e i fattori correttivi diversi dal fattore correttivo per ricombinazione ionica si raccomanda l'applicazione del protocollo IAEA-TRS 398;
  - l'utilizzo di un sistema dosimetrico con risposta indipendente dalla dose per impulso come dosimetria Fricke o alanina è una scelta ottimale purché sia stabilita la riferibilità a un campione primario di dose assorbita in acqua. Come profondità di riferimento si raccomanda l'utilizzo della profondità del massimo di dose.

#### **DOSIMETRIA IN CONDIZIONI DI NON-RIFERIMENTO**

---

- Deve essere eseguita per ogni applicatore, energia e SSD in uso clinico e si raccomanda che comprenda curve PDD, profili di dose a profondità fissata, OF e vari fattori correttivi individuati dal protocollo di calcolo delle UM adottato dal Centro, rateo di dose uguale o il più possibilmente simile a quello utilizzato per i trattamenti.
- Per la valutazione delle PDD e degli OF, il punto di riferimento del rivelatore deve essere posizionato sull'asse clinico del fascio.
- Le camere a ionizzazione possono essere utilizzate per la valutazione delle PDD e degli OF seguendo le raccomandazioni del protocollo IAEA TRS-398.
- I rivelatori a stato solido (diodi al silicio e microdiamante) e le pellicole radiocromiche possono essere utilizzati per la valutazione delle PDD, dei profili e degli OF.
- I dosimetri di Fricke e i dosimetri ad alanina possono essere utilizzati per la valutazione degli OF;
- Per la selezione del sistema dosimetrico considerare che:
  - nel caso delle camere a ionizzazione, la curva di ionizzazione in profondità deve essere convertita in curva di dose in profondità;
  - nel caso degli acceleratori con fasci ad alta dose per impulso, per migliorare l'accuratezza di misura, si raccomanda di utilizzare camere a ionizzazione che richiedono correzioni per ricombinazione ionica debolmente dipendenti dalla profondità di misura;
  - nel caso di rivelatori a stato solido (diodi e microdiamante) è necessario accertarsi della bassa dipendenza energetica e angolare della risposta del rivelatore e valutarne la dipendenza dal rateo di dose e dalla dose impulso;
  - le pellicole radiocromiche trovano una specifica applicazione prevalentemente nei controlli periodici per i quali, in considerazione delle possibili difficoltà di porre le pellicole in acqua, è consentito, secondo quanto indicato nei protocolli dosimetrici, l'uso di fantocci plastici;
  - i dosimetri di Fricke e ad alanina assicurano indipendenza dall'energia e dalla dose per impulso e sono particolarmente appropriati per i fasci ad alta dose per impulso. Tuttavia, per i dosimetri Fricke, date le loro dimensioni, in situazioni particolari (es. per fasci di elettroni di bassa energia o per applicatori inclinati o piani di diametro inferiore a 5 cm) può essere necessario applicare una correzione che tenga conto della non uniformità della distribuzione di dose nel volume sensibile dei dosimetri.

## **DOSIMETRIA IN-VIVO**

---

- È raccomandata l'implementazione di tecniche dosimetriche di verifica in-vivo, possibili attraverso dosimetri in ingresso o in uscita al volume di trattamento;
- Il prerequisito è la risoluzione delle criticità geometriche (identificando un assetto di trattamento adeguato e stabile) e la garanzia che il rivelatore abbia e possa mantenere la corretta posizione durante la misura;
- In queste condizioni, confidando nella riproducibilità dell'output nella tipica giornata di trattamento, l'introduzione della dosimetria in-vivo in-campo nella pratica clinica va intesa come sistema indipendente per la verifica "confermativa" della dose erogata, ovvero per intercettare quelle condizioni anomale di irraggiamento che potrebbero comportare dosi assorbite significativamente differenti rispetto alla prescrizione;
- L'utilizzo di dosimetri attivi permette la verifica on-line della dose erogata, con la possibilità di definire, per le misure in-campo, opportuni livelli di attenzione e di intervento per eventuali modifiche delle UM da erogare;
- L'utilizzo di dosimetri passivi estesi permette, oltre alla valutazione dosimetrica, la verifica dell'allineamento applicatore-bersaglio-schermi;
- L'utilizzo di dosimetri a contatto degli schermi interni, soprattutto se ad alto numero atomico, va considerato attentamente, vista la possibile variazione della sensibilità del dosimetro con lo spettro energetico della radiazione retrodiffusa;
- Operativamente, definita la posizione del dosimetro per la misura in-vivo, si raccomanda, per ogni energia in uso:
  - la caratterizzazione del sistema dosimetrico;
  - la definizione e la verifica dell'algoritmo per il calcolo della dose assorbita, con la valutazione dei diversi coefficienti e dei fattori correttivi;
  - la definizione degli eventuali livelli di attenzione/intervento (se in uso dosimetri attivi).

## **CONTROLLI DI QUALITÀ**

---

- La definizione di un programma severo di controlli di qualità sull'acceleratore e sui relativi accessori, sulla strumentazione di misura, e sull'eventuale TPS impiegato concorre a mantenere lo standard qualitativo delle prestazioni;
- i controlli di qualità vanno pianificati su base programmata (periodica), dopo ogni intervento rilevante di manutenzione e, comunque, tutte le volte che ci siano delle avvisaglie di funzionamento non adeguato da parte dell'acceleratore e/o dei suoi relativi accessori, della strumentazione di misura;
- il protocollo per i controlli di qualità va strutturato sulle specificità dell'acceleratore e dei relativi accessori, anche confrontandosi con il costruttore, che ne conosce nel dettaglio le caratteristiche fisico-dosimetriche;
- tra i controlli di qualità sugli accessori, particolare attenzione deve essere posta all'ispezione visiva degli applicatori che, se non opportunamente gestiti nella fase di lavaggio e sterilizzazione, potrebbero compromettere la collimazione, l'omogeneità e la simmetria del fascio di trattamento;
- per ogni controllo, è necessario che ogni Centro definisca anche le azioni correttive da adottare a seguito di un superamento delle tolleranze stabilite nel protocollo per i controlli di qualità;
- controlli e frequenze, oltre a eventuali integrazioni, vanno valutati sulle effettive modalità di impiego degli acceleratori e dei relativi accessori.
- Operativamente, si raccomanda:
  - di effettuare le misure ad un rateo di dose uguale o il più possibilmente simile a quello utilizzato per i trattamenti;
  - di valutare l'opportunità di effettuare misure in fantoccio solido acqua-equivalente, determinando preventivamente i necessari fattori correttivi.

**B3. ASPETTI FISICO-DOSIMETRICI NELLA IORT CON RX (INTRABEAM, Zeiss)****ASPETTI FISICI**

- Nella IORT con fotoni di bassa energia la sorgente è inserita all'interno del letto chirurgico e irradia il volume bersaglio dall'interno.
- La sorgente produce fasci x da 40-70 kvp con geometria quasi sferica.
- La sorgente è fissata ad un braccio flessibile e preciso, che consente di fissare agevolmente l'applicatore in qualsiasi posizione ed è facilmente trasportabile.
- L'apparecchiatura è facilmente trasportabile e adatta all'uso, in qualsiasi sala operatoria. È dotata di un lungo braccio mobile, estremamente flessibile e preciso, che consente di fissare agevolmente l'applicatore in qualsiasi posizione.
- Sono disponibili applicatori per la kv-IORT sterilizzabili e riutilizzabili, sferici, piatti, e a geometria di emissione piana per terapia superficiale.
- La prescrizione alla superficie dell'applicatore comporta un'alta variabilità nella dose minima al tessuto bersaglio ed è estrapolata. È consigliata la prescrizione di dose ad una distanza (es. 1 cm) dalla superficie dell'applicatore.
- La dose in profondità, corretta per l'output della macchina misurato durante il controllo di qualità eseguito prima del trattamento, è utilizzata per calcolare il tempo di trattamento.
- Teli di gomma impregnata di tungsteno possono essere posizionati intorno al punto di applicazione della sorgente, in modo da avvolgere la zona trattata, schermando così la radiazione emessa dal suo interno.
- Il tempo aggiuntivo di anestesia in corso di iort varia dai 20 ai 50 minuti, e dipende principalmente dal diametro dell'applicatore utilizzato.

**COMMISSIONING**

- Anche se alcuni sistemi sono forniti con taratura dosimetrica effettuata dalla casa madre, è raccomandata la misura indipendente della dose erogata presso il centro di utilizzo.
- La sorgente non permette misure in condizioni di "buona geometria", per queste ragioni i protocolli di dosimetria tradizionali non sono di facile e immediata applicazione.
- La dosimetria può essere svolta mediante camera a ionizzazione per raggi X di bassa energia (camera ad elettrodi piani paralleli con finestra di ingresso sottile ( $<4 \text{ mg/cm}^2$ ) tarata in termini di kerma in aria, convertendo la lettura in dose con il metodo dell'IPEMB per sorgenti di energia bassa (HVL 1-8 mm Al) o molto bassa ( $< 1 \text{ mm HVL}$ ). L'HVL della sorgente Intrabeam (0,85-1,30 mm Al) si trova a cavallo dei due formalismi.
- ◆ **Misurazioni dosimetriche in punti diversi da quello scelto come riferimento**
  - Impiego di una camera a ionizzazione a elettrodi piani e paralleli per fasci X di bassa energia in un fantoccio d'acqua oppure pellicole radiocromiche.
- ◆ **Determinazioni per ogni applicatore**
  - di curve di rateo di dose in funzione della distanza dalla sorgente per ogni combinazione di tensione-corrente disponibile;
  - di distribuzione di dose a distanza costante  $d$  dall'applicatore sferico (es. per  $d = 5 \text{ mm}$  e  $d = 20 \text{ mm}$ ).
- ◆ **Uso di pellicole radiocromiche**  
Nelle posizioni in cui l'ingombro della camera (direzioni "all'indietro") impedisce la misurazione.
- ◆ **Misurazioni di temperatura**  
A contatto con la superficie dell'applicatore.

### **CONTROLLI DI QUALITÀ**

---

- Si effettuano i seguenti controlli su ogni sorgente prima del trattamento:
  - integrità degli applicatori;
  - deflessione meccanica del *probe*;
  - allineamento del fascio di elettroni all'interno del *probe* (Dynamic offset);
  - isotropia di emissione; rateo di dose.
- I controlli dell'isotropia di emissione e il rateo di dose sono obbligatori prima di ogni sessione di trattamento su ogni sorgente che si intende utilizzare.

### **DOSIMETRIA *IN VIVO***

---

- La dosimetria *in vivo* costituisce una verifica indipendente della dose al paziente in assenza di pianificazione del trattamento personalizzata;
- si raccomanda l'impiego di dosimetri ad alta risoluzione spaziale e buona risposta energetica come MOSFET, TLD o pellicole radiocromiche, posizionati in cute.
- I dosimetri possono essere calibrati utilizzando la sorgente stessa oppure una sorgente simile (es. per radioterapia superficiale) in tensione di picco e HVL.

## GLOSSARIO

**Acceleratore dedicato.** Acceleratore appositamente progettato per effettuare IEORT in comuni sale operatorie. Gli acceleratori dedicati sono mobili e caratterizzati, rispetto agli acceleratori convenzionali, da un maggior numero di gradi di libertà di movimenti della testata e dello stativo (per facilitare la predisposizione del set-up di trattamento).

**Acceleratore non dedicato.** Acceleratore convenzionale per radioterapia transcutanea con fasci di fotoni ed elettroni, situato in e modificato bunker con un sistema terziario nel quale alloggiare i collimatori del fascio di elettroni per IOERT.

**Alanina.** Amminoacido con composizione chimica, densità elettronica, numero atomico effettivo e densità fisica molto simili a quelli dei tessuti biologici e dell'acqua. Utilizzabile come dosimetro di riferimento, di trasferimento e per dosimetria *in vivo*.

**Applicatore per IEORT.** Tubo di materiale plastico, solitamente di sezione circolare e rettangolare. Agganciato alla testa dell'acceleratore, confina il fascio di elettroni e definisce la dimensione del campo di trattamento. Di norma bi-sezionato, può avere parte terminale piana o angolata. Può essere del tipo "a contatto" o "non a contatto" della superficie del volume irraggiato.

**Applicatore per kV-IOERT.** Di vari materiali, solitamente di forme differenti (sferici, cilindrici, ad ago, piani, ellissoidali). Agganciati alla sorgente di raggi X, definiscono la distanza di trattamento del bersaglio.

**Asse clinico.** Asse perpendicolare alla superficie del fantoccio (o del volume irraggiato) e che interseca l'asse geometrico del fascio alla superficie del fantoccio (o del volume irraggiato). Per gli applicatori piani l'asse clinico coincide con l'asse geometrico del fascio.

**Centro (o Laboratorio) accreditato di taratura.** Laboratorio di idonea valenza tecnica e organizzativa che permette di determinare l'*output* dell'acceleratore con la migliore accuratezza.

**Check-list.** Strumento per facilitare la corretta e completa sequenza delle varie attività che compongono una procedura. Gli operatori sono invitati a vistare i vari passi riportati dalla *check-list* documentando così la loro esecuzione. L'uso di una *check-list* presuppone la definizione delle varie fasi di una procedura e delle responsabilità nell'esecuzione delle stesse da parte di tutti gli operatori coinvolti.

**Collimatori secondari (*photon jaws*).** Se presenti nella testata dell'acceleratore, i diaframmi che delimitano il campo di irradiazione. L'apertura dei diaframmi potrebbe essere stabilita dal costruttore.

**Collimatori secondari (*photon jaws*).** Se presenti nella testata dell'acceleratore, i diaframmi che delimitano il campo di irradiazione. L'apertura dei diaframmi potrebbe essere stabilita dal costruttore.

**Complicanze perioperatorie.** Si verificano nell'immediato postoperatorio e possono essere correlate alle procedure anestesologiche o chirurgiche e, in modo più specifico, alle manovre necessarie all'esecuzione del trattamento IORT; esempi sono rappresentati dalle complicanze infettive, dalla deiscenza di suture, da sanguinamenti, e/o ritardi nella guarigione chirurgica.

**Condizioni di non riferimento.** Per la IOERT, il set-up diverso da quello di riferimento.

**Condizioni di riferimento.** Per la IOERT, il set-up stabilito dal protocollo dosimetrico di riferimento.

**Consenso informato.** Strumento di informazione chiara e completa al paziente riguardo alle prestazioni sanitarie che vengono operate sulla sua persona. Si tratta di condizione essenziale per l'inizio e lo svolgimento di ogni procedura medico-chirurgica; infatti l'articolo 32 della Costituzione Italiana, al

2° capoverso afferma che “nessuno può essere obbligato ad un determinato trattamento sanitario se non per disposizioni di legge” e che “la legge non può in nessun caso violare i limiti imposti dal rispetto della persona umana”. Il consenso del paziente è dunque indispensabile, specifico, personale e non delegabile. Secondo le norme di Good Clinical Practice le condizioni che qualificano la bontà del consenso sono almeno 3: la qualità dell’informazione e della comunicazione, la comprensibilità della stessa e la capacità e libertà decisionale del paziente. Ovviamente il consenso informato sulla radioterapia intraoperatoria, come tutti gli interventi medici sulla persona, deve comprendere ogni elemento chiarificante la metodica, comprese una descrizione chiara della metodica, le alternative terapeutiche, le note tecniche, l’eventuale inserimento in protocolli di studio, i possibili benefici ed effetti collaterali, il personale referente, il trattamento dei dati ricavati e le norme sulla privacy. È buona prassi che l’acquisizione del consenso venga assunta da chi effettua la prestazione. È necessario allegare il modello di consenso informato alla Cartella Clinica.

**CTV (*Clinical Tumor Volume*).** Regione anatomica probabile o certa (se documentato con esame istologico estemporaneo) sede di residuo tumorale microscopico; in caso di chirurgia radicale è in genere rappresentato dal letto tumorale, dai linfonodi regionali o da zone contigue alla lesione tumorale macroscopica.

**Documentazione.** Descrizione analitica delle aree anatomiche, delle dosi al volume irradiato e agli organi a rischio, secondo i punti di riferimento. Deve comprendere la descrizione del reperto operatorio, della procedura chirurgica (chirurgia radicale, *debulking*, esposizione, ecc.), delle modalità tecniche e dosimetriche della IORT.

**Dose dovuta alla contaminazione fotonica del fascio (coda di *bremsstrahlung*) (confermato).** Nei fasci di elettroni è sempre presente un campo di fotoni dovuto a processi di frenamento (*bremsstrahlung*) degli elettroni stessi e costituito di due componenti: una, la principale, viene generata dagli elettroni lungo il percorso nella testata dell’acceleratore, l’altra è dovuta all’assorbimento degli elettroni nel paziente. La dose dovuta alla contaminazione fotonica viene determinata dalle curve di dose in profondità estendendo le misure oltre il range pratico degli elettroni (coda di *bremsstrahlung*).

**Dose in ingresso.** Dose assorbita dal tessuto alla profondità di dose massima. Può essere definita a partire da una misura con un dosimetro, opportunamente tarato, posizionato alla superficie del tessuto.

**Dose in superficie.** Dose assorbita dal tessuto, alla superficie. Può essere misurata con un dosimetro, di adeguate caratteristiche e opportunamente tarato, posizionato alla superficie del tessuto.

**Dose prescritta.** Dose ritenuta necessaria dal radioterapista oncologo per ottenere la finalità del trattamento con IORT (eradicazione o palliazione), compatibilmente con complicanze prevedibili e accettabili.

**Dosimetria in condizioni di non riferimento.** Caratterizzazione dosimetrica dei fasci di radiazione (curva di dose in profondità, profili di dose, *Output Factor*).

**Dosimetria in condizioni di riferimento.** Determinazione della dose assorbita in acqua nelle condizioni di riferimento definite dal protocollo di dosimetria adottato.

**Dosimetro di Fricke.** Dosimetro chimico a soluzione di solfato ferroso, contenuta in ampolla sigillata di vetro, per la misura della dose assorbita in acqua in condizioni di riferimento.

**Effetti collaterali acuti.** Si verificano nei tessuti sani in tempi relativamente brevi dopo la IORT o il trattamento combinato, generalmente in un intervallo di tempo fino a 90 giorni successivi; sono in prevalenza edema, essudazione, eritema.

**Effetti collaterali tardivi.** Si verificano nei tessuti sani a distanza di tempo dalla IORT, generalmente oltre 90 giorni successivi; i più tipici sono fibrosi, neuropatia, vasculopatia, perdita di funzioni sensitivo-motorie.

**Emergenza.** Ogni evento di natura medica, fisica o dosimetrica, non previsto o prevedibile, che si verifichi durante la procedura di radioterapia intraoperatoria e ne implichi l'interruzione immediata.

**GTV (*Gross Tumor Volume*).** Lesione tumorale macroscopica; è rappresentata dal tumore in toto in caso di inoperabilità e sola esposizione, o dall'eventuale residuo macroscopico in caso di chirurgia non radicale (debulking). Non è presente in caso di chirurgia microscopicamente radicale.

**Hard-docking.** Per la IOERT con applicatore a contatto, procedura di aggancio tra la parte superiore dell'applicatore (già posizionata sulla testata dell'acceleratore) e la parte inferiore dell'applicatore (già posizionata sulla superficie dell'area anatomica da irradiare dell'acceleratore).

**Letto tumorale o operatorio.** Tessuto limitrofo alla malattia tumorale macroscopica asportata (GTV) in cui è più alta la probabilità di reperire cellule neoplastiche e che è quindi a maggior rischio di recidiva locale.

**Organi a rischio (OAR).** Tessuto od organo, che per radiosensibilità e contiguità/coincidenza col campo di trattamento potrebbe essere sede di complicanza acuta o tardiva; quindi, tale da influenzare la prescrizione di dose e/o le modalità di trattamento o la sua stessa esecuzione.

**Output.** Valutato al punto di dose massima, è la Dose erogata per Unità Monitor (per la IOERT) o per unità di tempo (per la kV-IORT). È funzione dell'energia del fascio e delle dimensioni dell'applicatore.

**PTV (*Planning Target Volume*).** È un concetto geometrico più che anatomico ed è rappresentato dal volume sul quale è pianificato il trattamento; deve tener conto delle possibili fonti di incertezza legate sia all'individuazione del CTV che a cause geometriche.

**Report.** Strumento per descrivere con chiarezza e secondo le raccomandazioni dei documenti di riferimento le procedure svolte. Tale documento deve essere firmato dal responsabile della procedura come concordato nella programmazione del trattamento IORT.

**Riproducibilità dell'output del fascio (a breve termine).** Stabilità del rendimento del fascio, determinata come coefficiente di variazione di una serie consecutiva di misure

**Riproducibilità dell'output del fascio (a lungo termine).** Stabilità del rendimento del fascio. La verifica di costanza viene eseguita prima di ogni trattamento e con cadenza programmata nell'ambito del programma periodico dei controlli di qualità.

**Scheda/modulo.** Strumento per identificare le informazioni necessarie per l'esecuzione di una determinata operatività e costituire un supporto per l'archiviazione delle stesse. La firma del documento, o di una sua parte specifica, consente di identificare il responsabile della compilazione.

**Sistemi dosimetrici di tipo attivo.** Dosimetri la cui risposta consente la determinazione immediata della dose.

**Sistemi dosimetrici di tipo passivo.** Dosimetri la cui risposta viene analizzata in tempi successivi all'irraggiamento.

**Soft-docking.** Per la IOERT con applicatore non a contatto, procedura di allineamento tra la l'applicatore (già posizionato sulla testata dell'acceleratore) e l'area anatomica da irradiare.

**Volume bersaglio.** Volume di tessuto che deve ricevere la dose pianificata dal radioterapista oncologo secondo la finalità del trattamento con IORT (eradicazione o palliazione), con i limiti di complicanze accettabili.



*Serie Rapporti ISTISAN  
numero di giugno 2021*

*Stampato in proprio  
Servizio Comunicazione Scientifica – Istituto Superiore di Sanità*

*Roma, giugno 2021*