

DOTT. MARCO LIOCE
IRCCS Istituto Tumori
"Giovanni Paolo II" – Bari



Taranto 16 dicembre
2012



AIRO



Assessorato alle
Politiche della Salute
Regione Puglia



Provincia
di Taranto



Comune
di Taranto



Ordine dei Medici
di Taranto

10 anni di Radioterapia a Taranto

Presidente: Giovanni Silvano

LA IORT

DEFINIZIONE

SI IDENTIFICA CON IL TERMINE DI RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA (IORT) L' IRRADIAZIONE EFFETTUATA DURANTE UN INTERVENTO CHIRURGICO, DOPO LA EXERESI DI UNA MASSA NEOPLASTICA, UTILIZZANDO LA BRECCIA OPERATORIA PER FAR ARRIVARE IL FASCIO DI RADIAZIONI DIRETTAMENTE SUL LETTO TUMORALE, POSSIBILE SEDE DI MALATTIA SUBCLINICA, O SEDE DI RESIDUO MACROSCOPICO NEL CASO DI RESEZIONE NON RADICALE.....

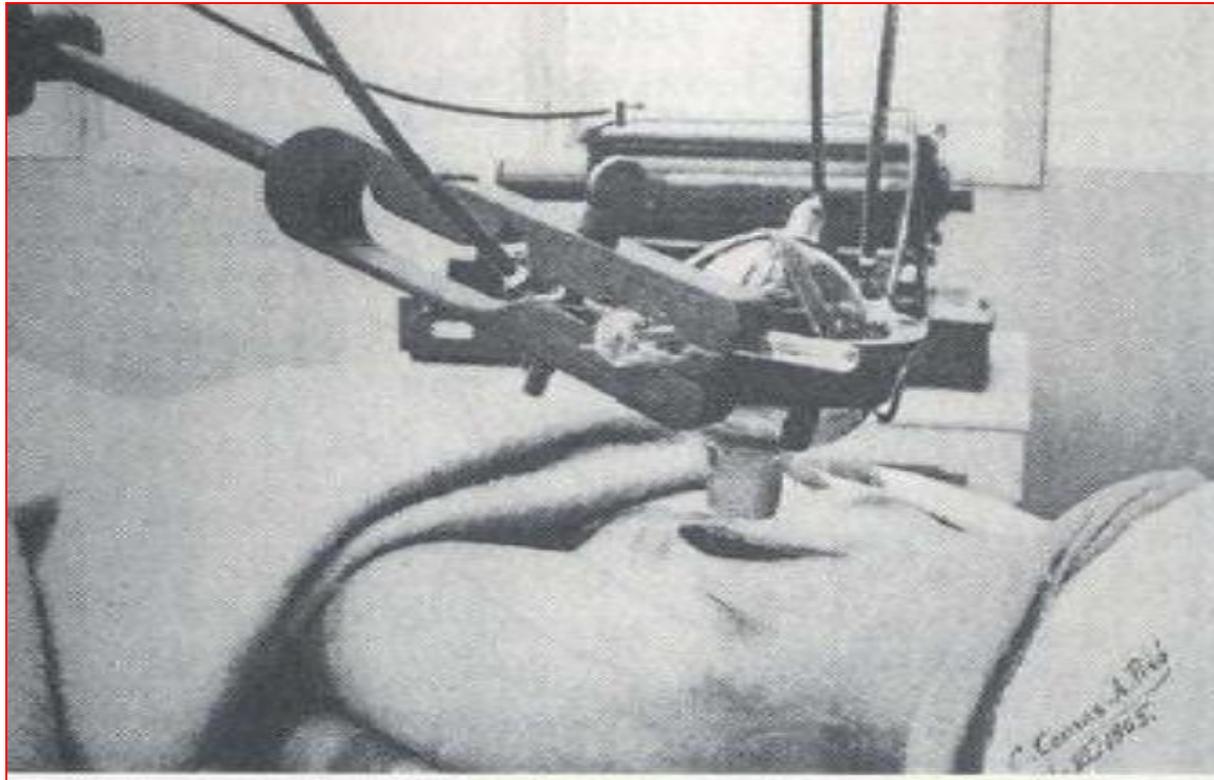
LA RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA PREVEDE UNA UNICA SEDUTA, IN GENERE PRECEDUTA O SEGUITA, DA UNA RADIOTERAPIA A FASCI ESTERNI. ESSA CONSENTE IN TAL MODO DI REALIZZARE UN BOOST SELETTIVO SUL VOLUME TUMORALE.

PUÒ ANCHE ESSERE UTILIZZATA COME UNICO TRATTAMENTO RT IN NEOPLASIE INIZIALI DI PICCOLO VOLUME, OPPURE IN NEOPLASIE NON RESECABILI A SCOPO PALLIATIVO.

IORT – Definizione

- tecnica radioterapica che consente di rilasciare una dose rilevante durante la procedura chirurgica risparmiando i tessuti sani circostanti.
- Intensificazione di dose → Miglior controllo locale
- Protezione dei tessuti sani → Meno effetti collaterali

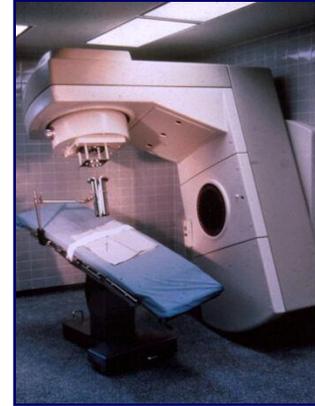
IORT – Note storiche



- 11 Marzo 1905: il primo trattamento IORT con Ortovoltaggio fu eseguito da Comas e Prio, a Barcellona, in una donna di 33 aa affetta da ca della cervice.

COME E' CAMBIATA LA IORT?

1. ACCELERATORE NON DEDICATO (BUNKER) E TRASPORTO PZ

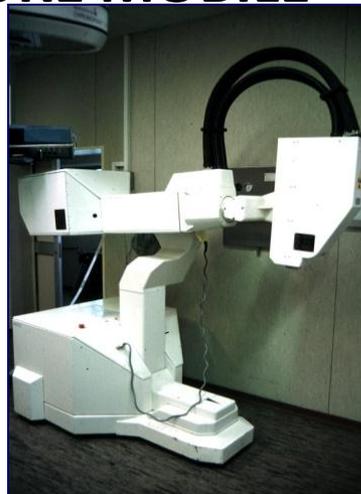
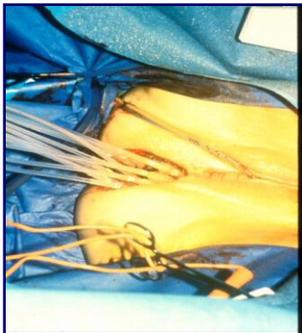


2. ACCELERATORE DEDICATO

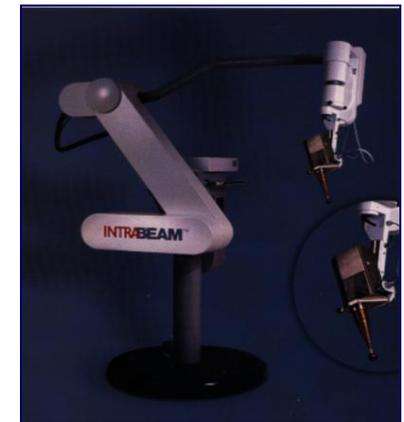
3. ACCELERATORE MOBILE



4. HDR-IORT



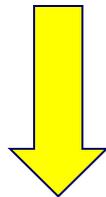
5. INTRABEAM



COME E' CAMBIATA LA IORT?

Trattamento isolato
(finalità palliativa)

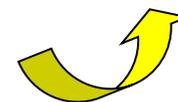
Trattamento multimodale
(finalità curativa)



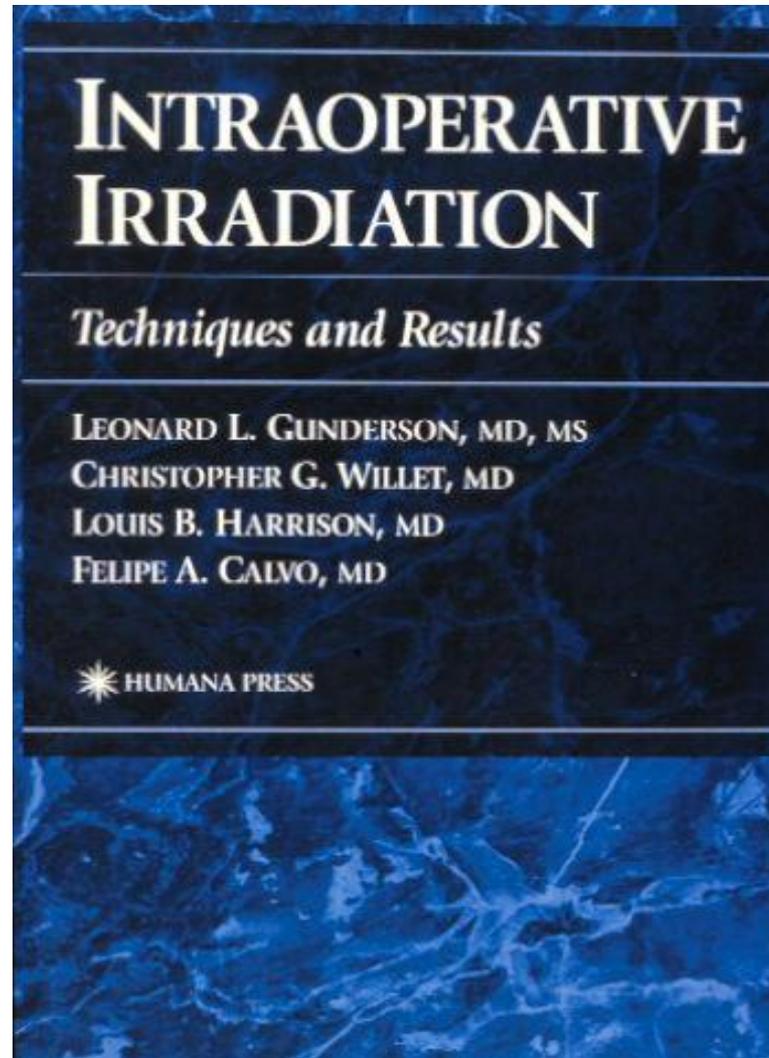
Per migliorare l'indice
terapeutico

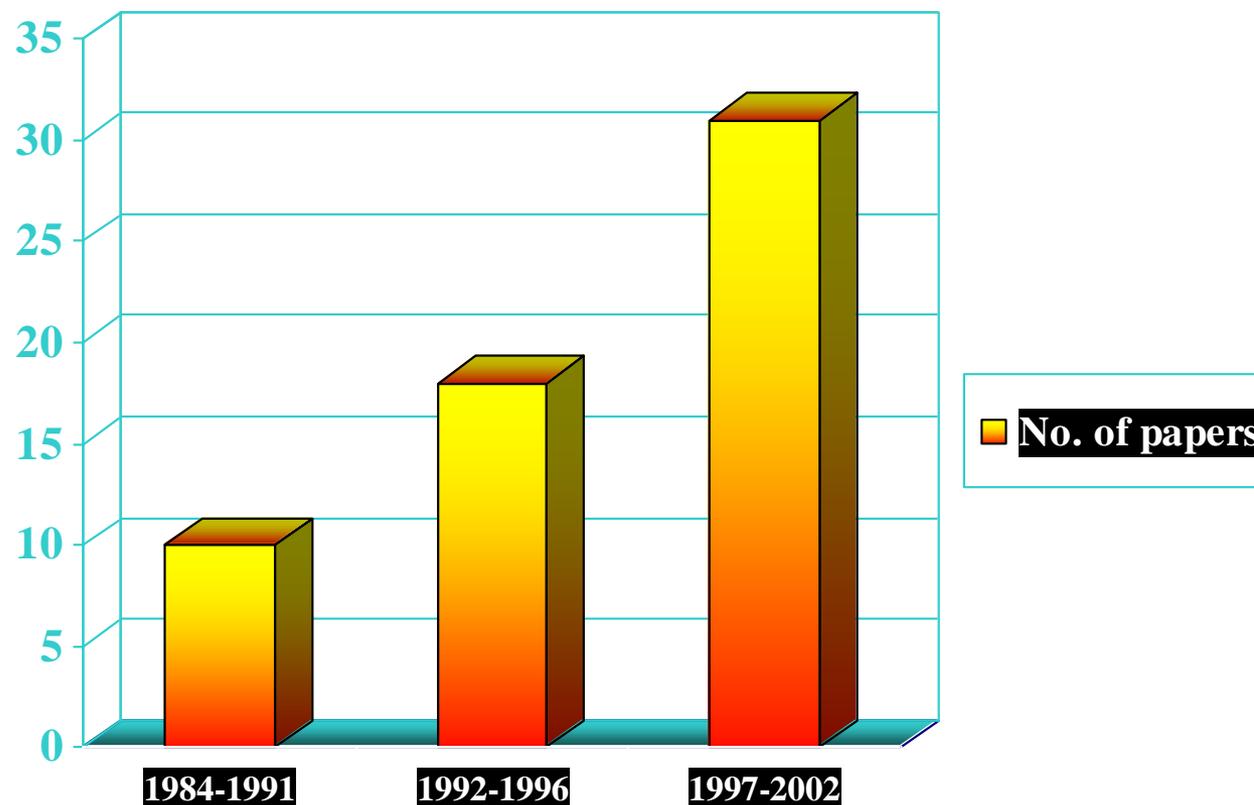


dose tolleranza tessuti sani
dose letale tumore



1999: PUBBLICAZIONE DEL PRIMO TESTO DI RIFERIMENTO





Numero di lavori con IORT in breast cancer

BASI RADIOBIOLOGICHE

RTE FRAZIONAMENTO

Selettività biologica

Effetto prevalente su cellule neoplastiche:

- Ridistribuzione nelle fasi più sensibili del ciclo
- Riossigenazione delle cellule ipossiche

Riduzione danno ai tessuti sani:

- > ripopolamento cellule normali
- > riparazione danno sub-letale

IORT

DOSE UNICA

Selettività geometrica

Effetto prevalente su cellule neoplastiche:

- Annullamento del ripopolamento cellule neoplastiche

Riduzione danno ai tessuti sani:

- Migliore definizione del bersaglio
- Migliore distribuzione di dose al tumore
- Riduzione di dose ai tessuti sani

Razionale

Trial	Recurrence rate (%)	
	RT	No RT
NSABP	3.6	24.4
Canadian	1.1	35
Scottish	5.8	24.5
Uppsala	2	18
Milan	0.3	9

1) La Radioterapia nel cancro della mammella è importante allo scopo di ridurre la percentuale di recidiva

2) Più' del 90% di recidive si osservano nella sede iniziale di malattia



IORT come trattamento radicale nell' early breast cancer

Razionale

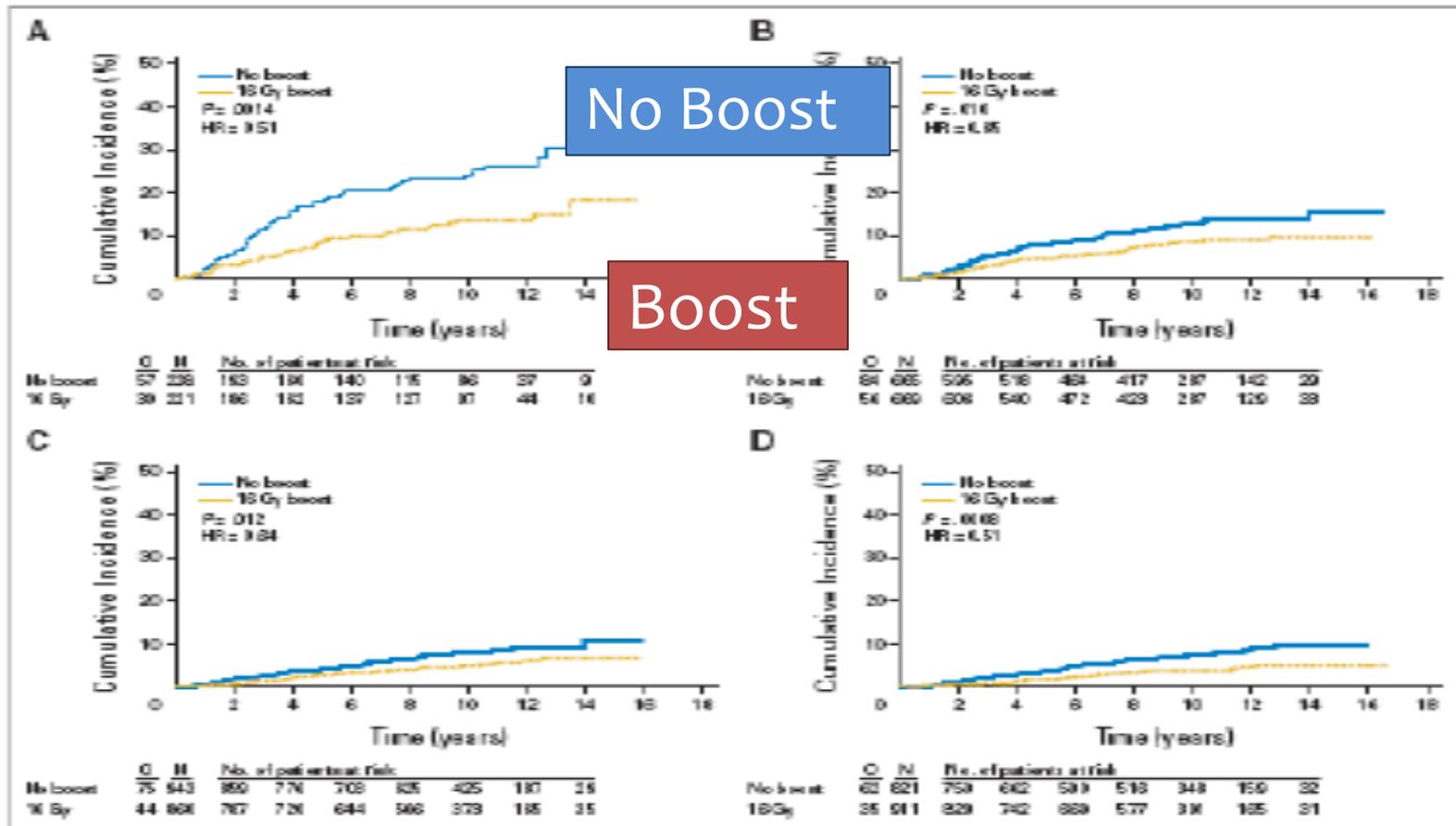


Fig 3. Cumulative incidence of ipsilateral breast tumor recurrence according to age. Age (A) ≤ 40 ; (B) 41 to 50; (C) 51 to 80; and (D) > 80 years. HR, hazard ratio; O, occurrences; N, number of patients at risk.

IORT RAZIONALE

MIGLIORARE IL CONTROLLO LOCALE CON RISPARMIO DEGLI ORGANI CONTIGUI

- 1. ESCLUSIONE DELLE STRUTTURE
DOSE-LIMITANTI MEDIANTE MOBILIZZAZIONE
CHIRURGICA**
- 2. RIDUZIONE DEL VOLUME IRRADIATO CON
VISUALIZZAZIONE DIRETTA**
- 3. AUMENTO DELLA DOSE “EFFICACE” CON
STERILIZZAZIONE MICROSCOPICA DIRETTAMENTE
SULLA SEDE**

IORT nelle neoplasie mammarie:

- Eliminazione di *geographic missing*
- Risparmio tessuti sani
- Omogeneità di dose
- Riduzione o annullamento dell'intervallo
CHIR-RT
- Non interferenza con altre terapie (CT, RTE,...)

TARGET

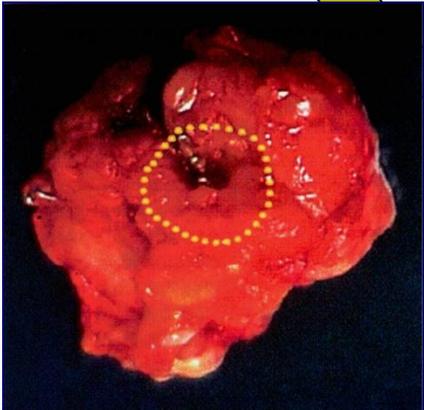
$$PTV = CTV + 10/15 \text{ mm}$$

CONVENZIONALE

$$CTV = GTV + 5/10 \text{ mm}$$

GTV

Tessuto normale irradiato

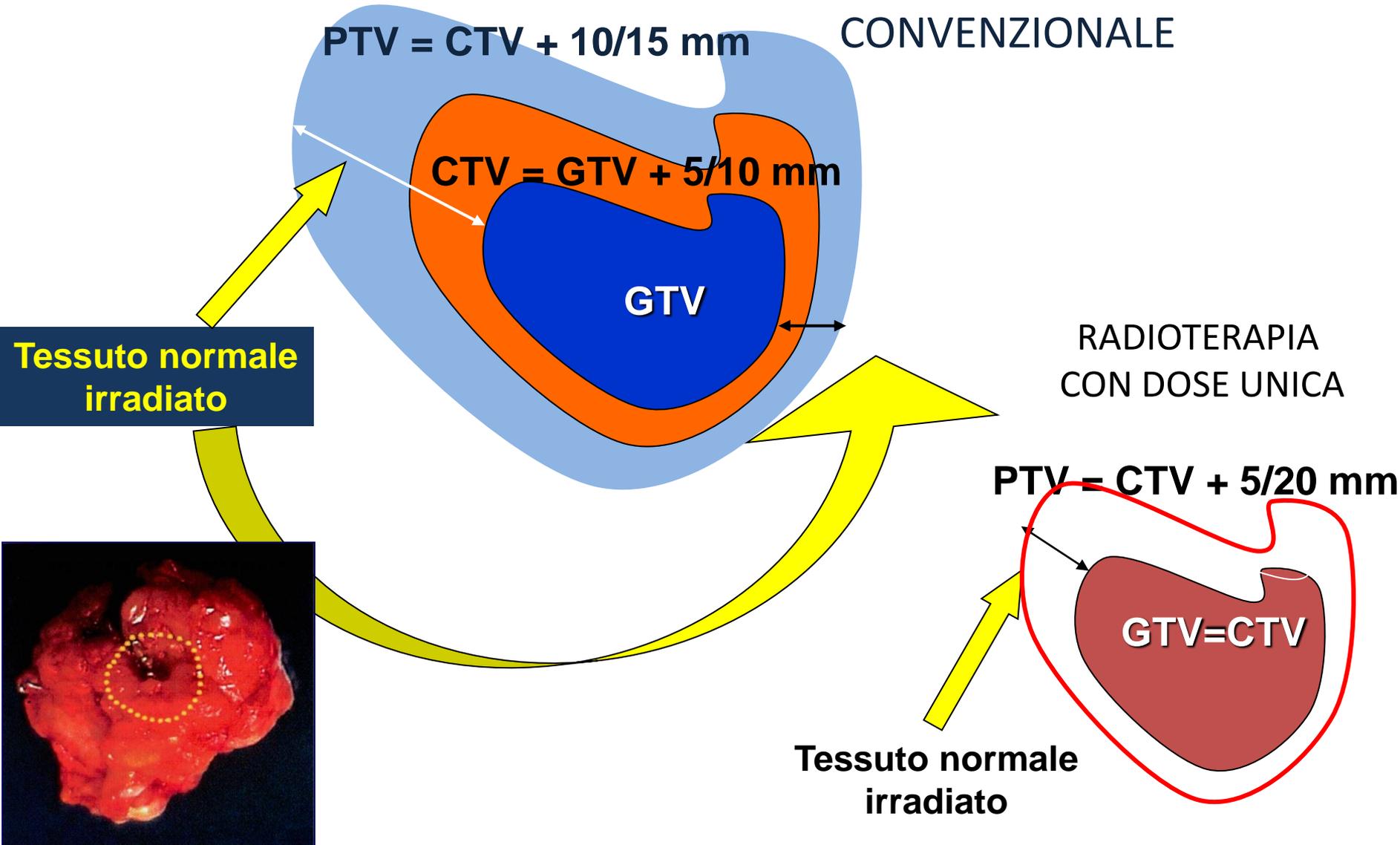


RADIOTERAPIA
CON DOSE UNICA

$$PTV = CTV + 5/20 \text{ mm}$$

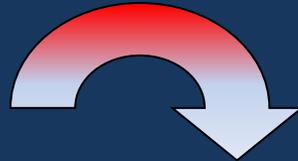
GTV=CTV

Tessuto normale irradiato



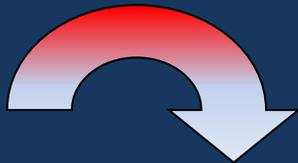
IORT – Indicazioni Cliniche

- IORT



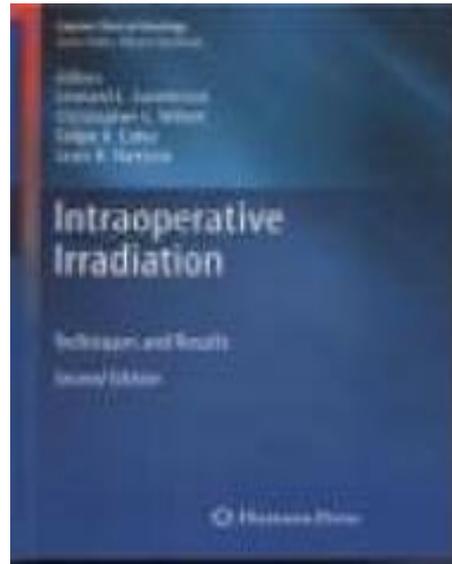
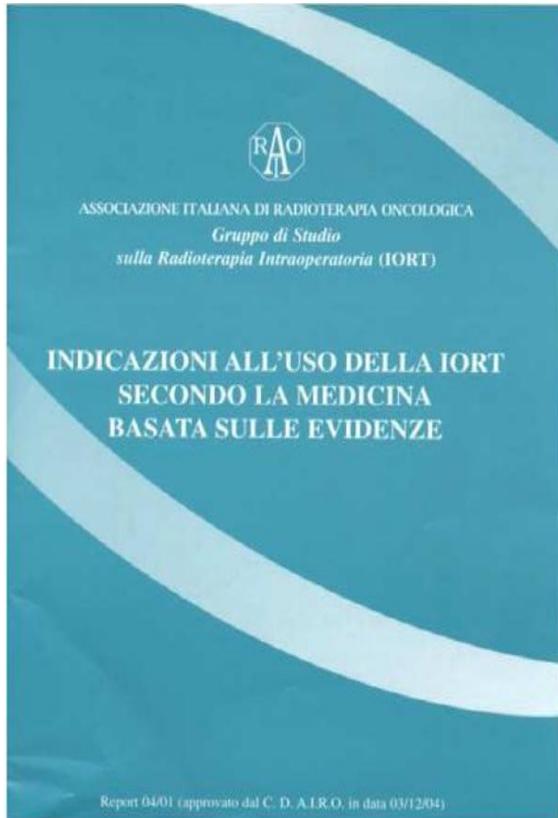
come **boost**

- IORT



come trattamento **esclusivo**

IORT – Indicazioni Cliniche



- Breast cancer
- Rectal cancer
- Gastric cancer
- Pancreatic cancer
- Biliary tract cancer
- Esophageal cancer
- Lung cancer
- Soft tissue sarcoma
- Head & Neck cancers
- Brain glioma
- Gynecological cancer
- Bladder cancer
- Renal cancer
- Prostate cancer
- Pediatric cancers

Società Internazionale di Radioterapia Intraoperatoria ISIORT (1996)



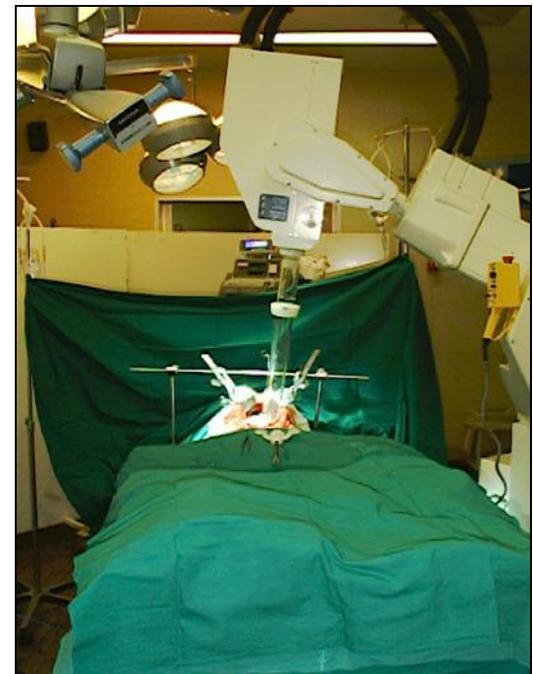
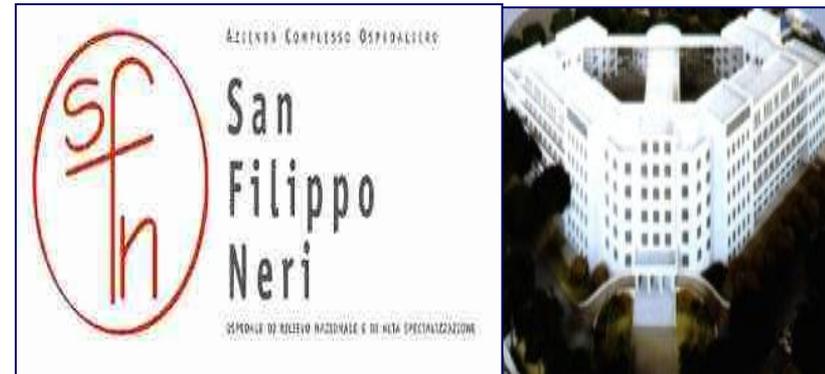
www.isiort.org

ORGANIZZAZIONE : Nostra Esperienza

FASE PRE-CLINICA

Attivazione del “Progetto IORT”:

1. Identificazione e preparazione del team
2. Organizzazione delle procedure
3. La sala operatoria
4. Commissioning
5. Dosimetria
6. Riunioni interdisciplinari
7. Verifica delle attività



Rapporto ISTISAN 03/1 per l'Assicurazione di Qualità (QA) in IORT

- Attrezzature
- Figure professionali coinvolte
- Procedure di trattamento
- Dosimetria
- Aspetti di radioprotezione
- Controlli di qualità

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

**Linee guida per la garanzia di qualità
nella radioterapia intraoperatoria**

A cura di
Antonella Rosi e Vincenza Viti
Laboratorio di Fisica

ISSN 1123-3117
Rapporti ISTISAN
03/1 IT

Il Team

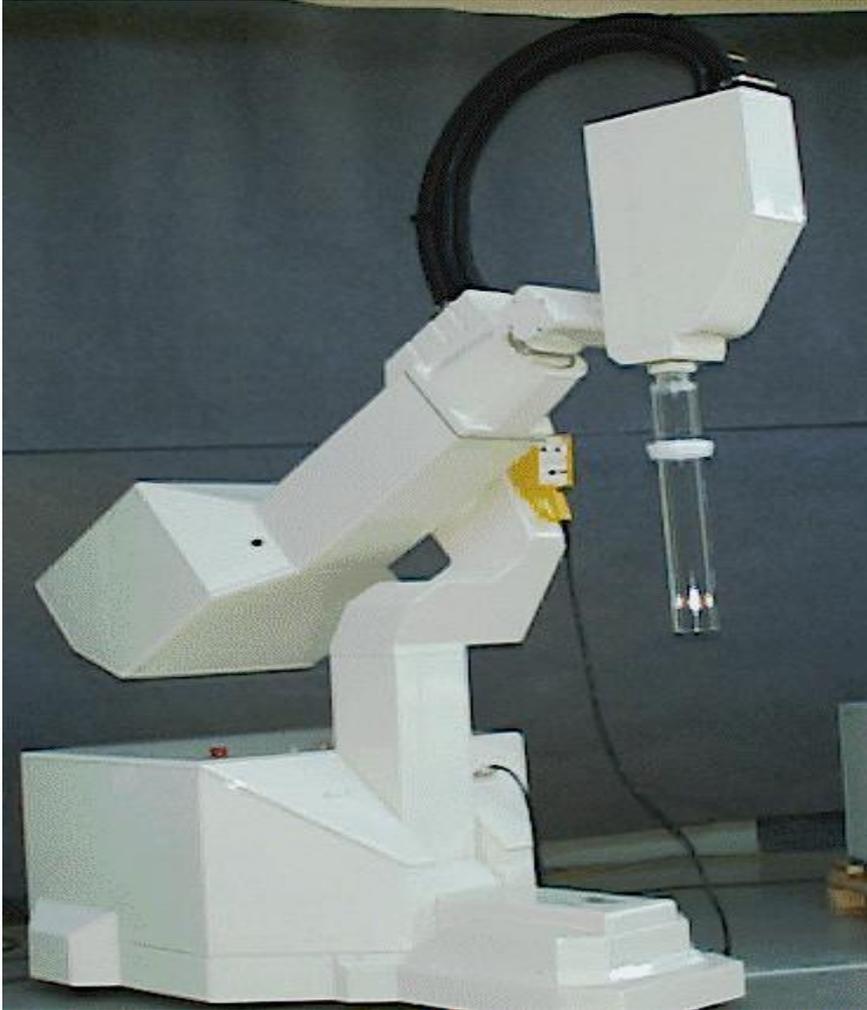
GRUPPO DI SUPPORTO PER LA QUALITA'

- Radioterapista
- Chirurgo
- Fisico medico
- Anestesista
- TSRM
- Infermiere professionale
- Resp. della direzione
- Resp. del servizio tecnico

GRUPPO OPERATIVO

- ❖ Radioterapista oncologo
- ❖ Chirurgo
- ❖ Fisico medico
- ❖ Anestesista
- ❖ TSRM
- ❖ Infermiere prof.

IORT – LINAC

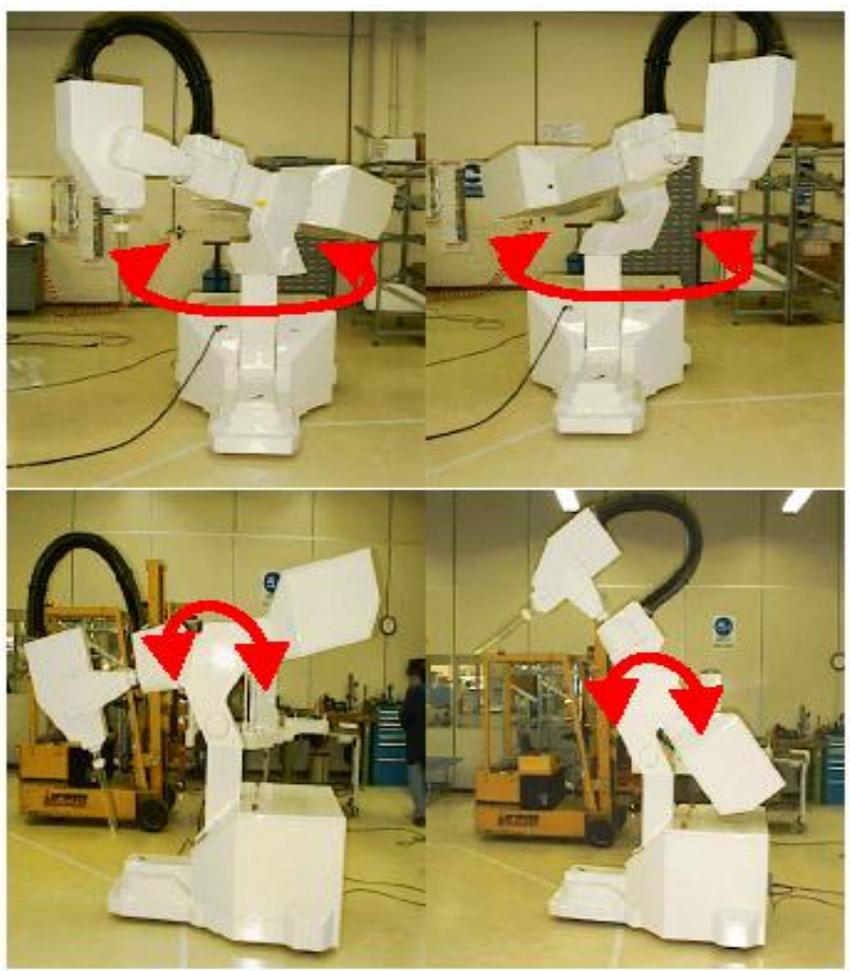


Un apparecchio per **IORT** è un acceleratore lineare che produce fasci di elettroni, composto di unità di irradiazione robotizzata, consolle di comando, applicatori.

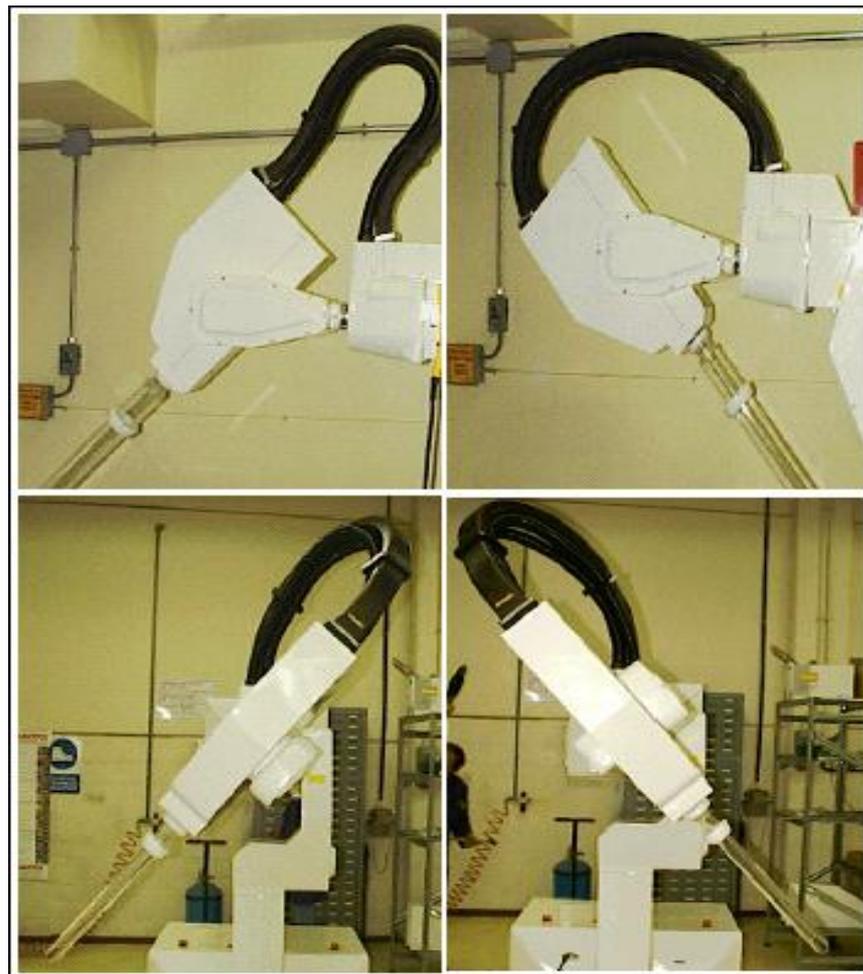
L'unità di irradiazione è mobile, inoltre la testata deve essere capace di compiere una serie di movimenti in modo da permettere l'adattamento dell'applicatore alla zona da trattare.

IORT - LINAC

Movimenti modulatore

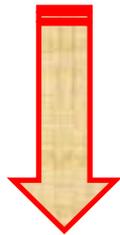


Movimenti testa



IORT - LINAC

- La possibilità di utilizzare un acceleratore lineare mobile direttamente in sala operatoria:
 - riduce le difficoltà tecniche
 - riduce il tempo aggiuntivo di anestesia
 - elimina i rischi di infezione



RENDE PIU' SEMPLICE IL TRATTAMENTO



ITALY: MOBILE LINACS

NOVAC7: 19

Torino, Milano IEO, Bergamo, Treviso, Pisa, Grosseto, Città di Castello, Roma SFN, Roma IFO, Roma S. Camillo, L'Aquila, Napoli II° Policlinico, Bari, Reggio Calabria, Taormina, Catania (REM), Cefalù, Cagliari, Lanciano

LIAC: 16

Milano IEO (2), Roma S. Andrea, Udine, Macerata, Foligno, Rionero in Vulture, Rimini, Reggio Emilia, Bologna, Ferrara, Genova IST, Catania (Garibaldi), Negrar (VR), Genova (Clinica Montallegro), Castellanza (VA)

MOBETRON: 5

Novara, Cuneo, Aviano, Verona, Trieste

ENEA: Cosenza

+ 2 PATIENT TRANSPORT

IORT – PROTOCOLLO HIOB



LANDESKRANKENHAUS SALZBURG
UNIVERSITÄTSKLINIKUM
DER PARADISELLEN MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT



Hypofractionated Whole-Breast Irradiation preceded by
Intra-Operative Radiotherapy with Electrons as anticipated Boost

HIOB

A new Option in Breast-Conserving Treatment for Operated Breast Cancer Stages I and II

Prospective one-armed multi-center-trial
ISIORT 01

Principal Investigator: Univ. Prof. Dr. E. Sedlmayer

Co-Principal Investigator: Dr. G. Fostner

Study Site Salzburg : Co-Investigators

Radio Oncology:

Dr. G. Kasperbauer

Dr. M. Kopp

Dr. A. Vatzl

Dr. E. Anzerhuber

Dr. Karin Dagn

Special Gynecology

Univ. Prof. Dr. C. Menzel

Assoc. Prof. Dr. E. Reissner

Dr. S. Gluck

Dr. C. Wilhelm

ISTITUTO TUMORI “Giovanni
Paolo II” di Bari



HIOB Trial

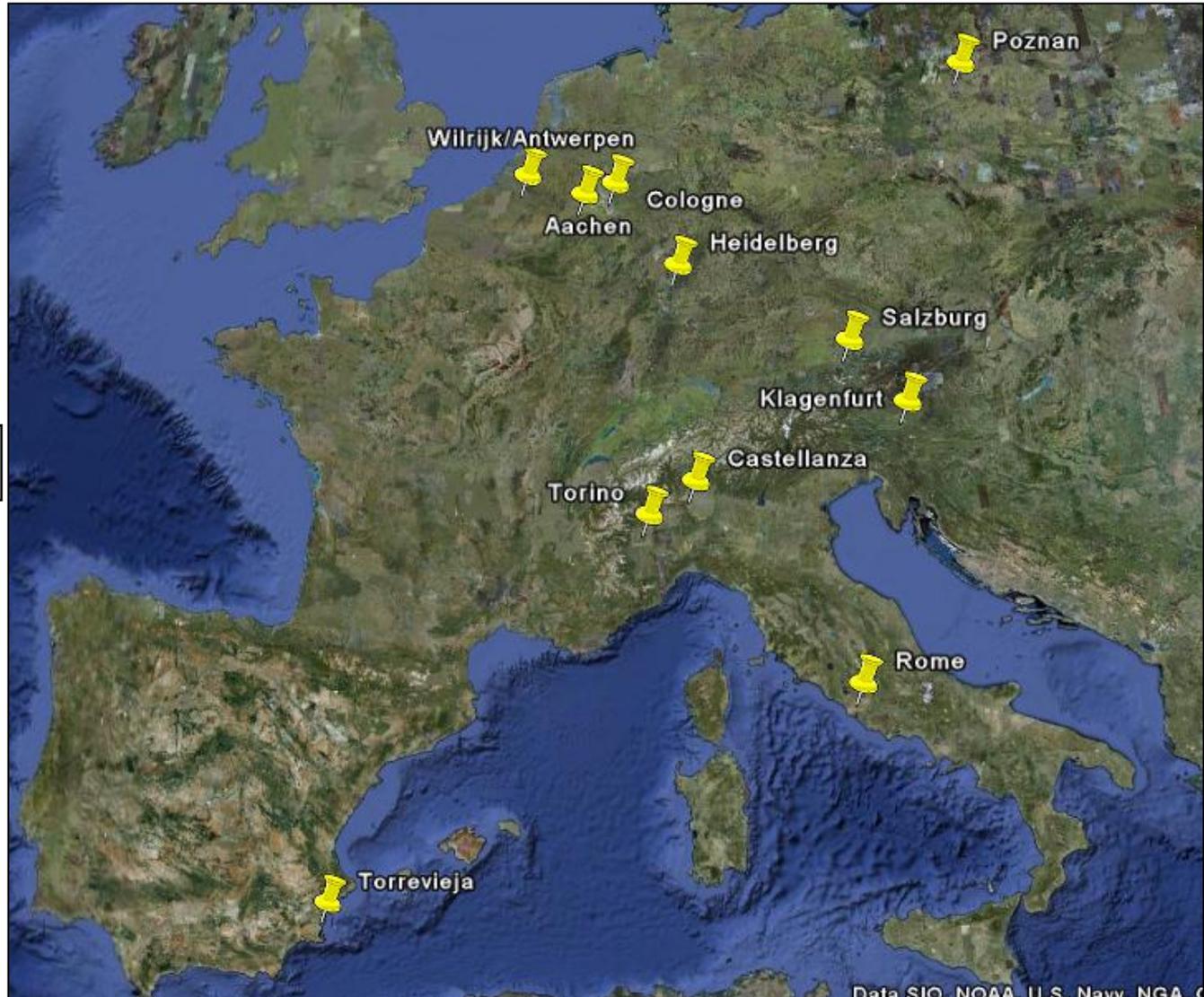
Italian Centres



36 CENTRES:
27 working
9 going to work (7 in 2011)

1° HIOB – Investigators' Meeting
Salzburg / Austria
March 19, 2010

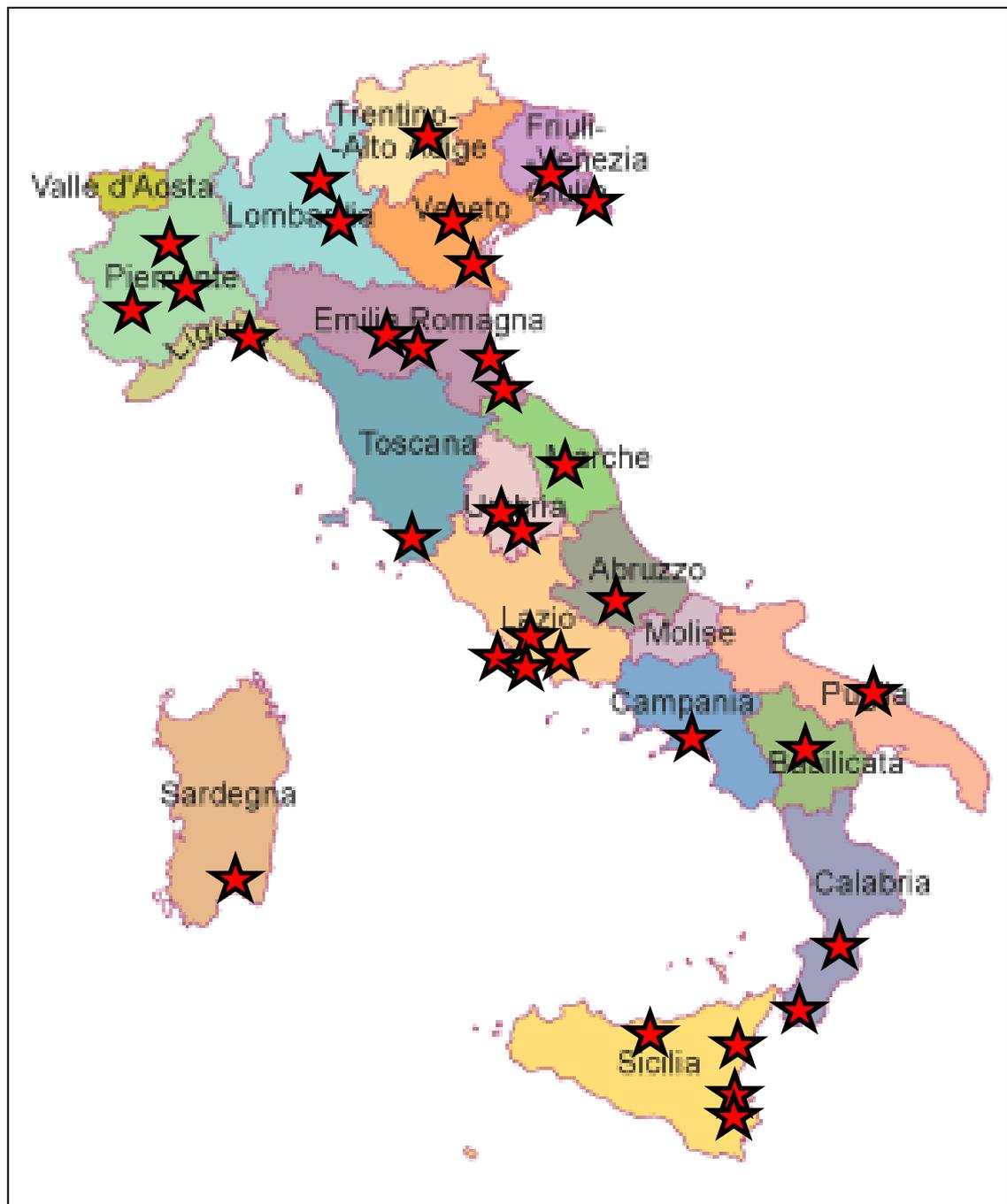
12 CENTRES



2° HIOB – Investigators' Meeting
ISIORT, Scottsdale / Arizona
October 13-16, 2010



3° HIOB
Investigators' Meeting
Rome / Italy
February 17 2011



Survey centri IORT in Italia condotta all'inizio 2012

A ciascun centro era richiesto di comunicare il numero di trattamenti effettuati e per quali patologie nel corso del 2011.

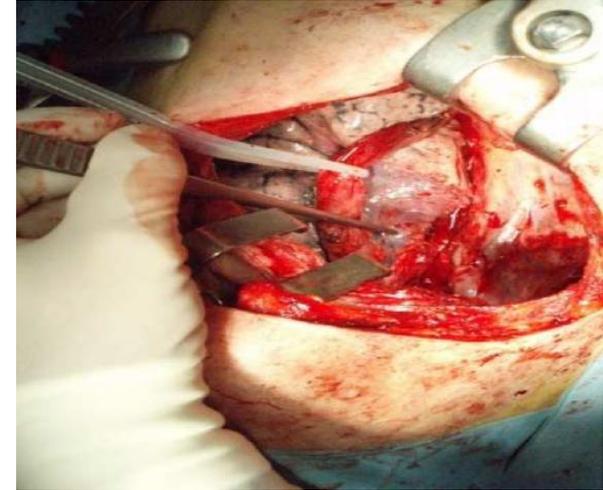
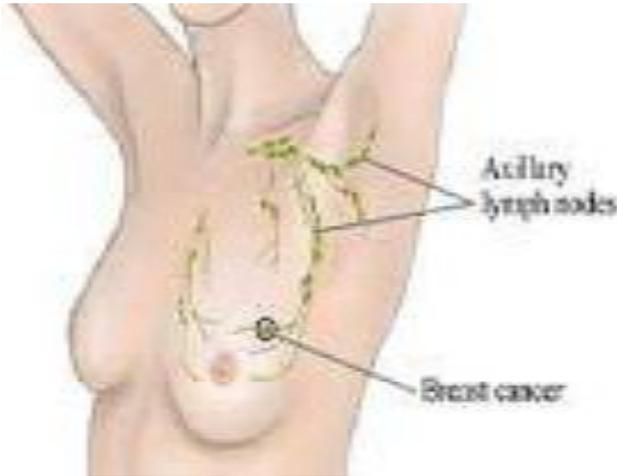
In Italia risultano presenti, per lo più attivi, ben 49 centri dotati di apparecchiature per radioterapia intraoperatoria. 27 centri hanno risposto alla richiesta di dati sull'attività svolta nel 2011.

PATOLOGIA	N.ro casi
Mammella	1469
Sarcomi, retto, prostata e ginecologiche	103
Altro	20
TOTALE	1589

Hypofractionated Whole-Breast Irradiation preceded by Intra-Operative Radiotherapy with Electrons as anticipated Boost.

HIOB

- Tumore
- T1-T2;N0-N1



... una combinazione di IOERT sul letto tumorale con 10 Gy seguito da WBRT di 15 x 2,7 (40,5 Gy) in 3 weeks

**IOERT
BOOST**



**WB-RT
Hypo-Fr**



IORT - criteri di inclusione



**H
I
O
B**

- Diagnosi istologica di carcinoma mammario invasivo
- Età > 35 anni
- Stadio del tumore: T1-2
- Stato linfonodale: N0-1
- Margini chirurgici: R0; >2mm (sia la componente invasiva che quella in situ) Eccezione: nella direzione dorsale può essere <2mm se la fascia pettorale è stata asportata; anche nella direzione ventrale può essere <2mm se la cute era parte della resezione ed un allargamento non è possibile.
- Malattia multifocale nello stesso quadrante con una distanza massima <5cm
- G1-G3
- Recettori ormonali e stato Her-2: nessuna limitazione
- Consenso informato sottoscritto

IORT - criteri di esclusione



- Carcinoma in situ senza componente invasiva
- Età < 35 anni
- Stadio del tumore: T3-4
- Stato linfonodale: >N1
- Indicazione all'irradiazione delle stazioni linfonodali
- Margini chirurgici: <2mm
- Reintervento dopo IOERT
- Multicentricità >5cm l' un l'altro
- Precedente trattamento radiante
- I. Karnofsky <70%
- Patologie connettivali comprese poliartrite reumatoide, tromboangiite obliterante
- Patologie croniche polmonari
- Co-morbidity cardiache: coronaropatie, infarto del miocardio, pacemaker e/o defibrillatore
- Chemioterapia neoadiuvante
- Metastasi
- Dimensioni della mammella(PTV) >1800ml
- Assenza di consenso informato scritto

H
I
O
B

Normativa e Documentazione

- ✓ Approvazione Comitato Etico
- ✓ Protocollo originale in lingua inglese
- ✓ Sinossi in italiano
- ✓ Scheda informativa per la paziente
- ✓ Consenso informato
- ✓ Nota informativa per il medico curante
- ✓ Scheda privacy
- ✓ Relazione quality assurance apparecchiature
- ✓ Curriculum sperimentatore
- ✓ Richiesta di partecipazione da parte del Promotore
- ✓ Elenco centri partecipanti
- ✓ ASSICURAZIONE STUDI NO PROFIT



Informativa e manifestazione del consenso personali ⁽¹⁾

(Ai sensi delle linee guida per i trattamenti di dati sperimentazioni cliniche di medicinali - 24 luglio 2008 e in conformità con il Testo unico D.L. 30 gennaio 2003, n. 30 "in materia di protezione dei dati personali")

IL GARANTE PER LA PROTEZIONE DEI DATI

Titolari del trattamento e relative finalità

Il Centro di sperimentazione (UOC di Radioterapia "Giovanni Paolo II di Bari, Italia) il centro cooperativo di Radioterapia dell'ACO S. Filippo Neri di Roma, Italia territorio nazionale e il Centro Promotore (Cattedra di Radioterapia, Salisburgo, Austria), che ha commissionato lo studio, ciascuno per gli ambiti di propria competenza e in accordo con le norme della buona pratica clinica (d.l. 231/2001), sono i titolari dei dati personali, in particolare quelli sulla salute e, solo in caso di necessità, indispensabili in relazione all'obiettivo dello studio, ai fini della ricerca, ai Suoi stili di vita, esclusivamente in funzione della necessità di farmacovigilanza. A tal fine i dati indicati sono raccolti e trasmessi al Promotore e alle persone incaricate per loro conto, tra le quali *Tevaop Medical, Kraków*

Il trattamento dei dati personali relativi a presentazioni, reclutamento, possibili effetti collaterali dello stesso e allo svolgimento dello studio: il rifiuto di conferire i dati personali

Natura dei dati

Il medico che La seguirà nello studio La identificherà e i dati personali riguardano raccolti nel corso dello studio, ad eccezione dei dati trasmessi al Promotore, registrati, elaborati e conservati. I dati personali Suoi, data di nascita, al sesso, alle caratteristiche cliniche

malattia. Soltanto il medico e i soggetti autorizzati potranno collegare questo codice al Suo nominativo.

Modalità del trattamento

I dati, trattati mediante strumenti anche elettronici, saranno diffusi solo in forma rigorosamente anonima, ad esempio attraverso pubblicazioni scientifiche, statistiche e convegni scientifici. La Sua partecipazione allo studio implica che, in conformità alla normativa sulle sperimentazioni cliniche dei medicinali, il personale del Promotore o delle società esterne che eseguono per conto della prima il monitoraggio e la verifica dello studio, il Comitato etico e le autorità sanitarie italiane e straniere potranno conoscere i dati che La riguardano, contenuti anche nella Sua documentazione clinica originale, con modalità tali da garantire la riservatezza della Sua identità.

Esercizio dei diritti

Potrà esercitare i diritti di cui all'art. 7 del Codice (es. accedere ai Suoi dati personali, integrarli, aggiornarli, rettificarli, opporsi al loro trattamento per motivi legittimi, ecc.) rivolgendosi direttamente al centro di sperimentazione (nella figura del Primario dell'UOC di Radioterapia, Dr. Marco Lioce e del Responsabile della Sperimentazione Dr. Rocco Necchia - Tel. 080 5555211). Potrà interrompere in ogni momento e senza fornire alcuna giustificazione la Sua partecipazione allo studio: in tal caso non saranno raccolti ulteriori dati che La riguardano, ferma restando l'utilizzazione di quelli eventualmente già raccolti per determinare, senza alterarli, i risultati della ricerca.

Consenso

Sottoscrivendo tale modulo acconsento al trattamento dei miei dati personali per gli scopi della ricerca nei limiti e con le modalità indicate nell'informativa fornita con il presente documento.

Nome e Cognome dell'interessato *(in stampatello)* _____

Firma dell'interessato _____

Data _____

⁽¹⁾ Da sottoporre agli interessati unitamente al modulo di consenso informato che descrive le caratteristiche scientifiche dello studio, anche mediante integrazione dello stesso.

Viale Orazio
Tel: +39 80 555

MODELLO D
(Approvato dal Comi

Sperimentazione Prot.

"Hypofractionated Whole-Breast
Radiotherapy with Electrons as an
Conserving Treatment for Operat
armed multi center trial.
ISIORT 01

"Radioterapia ipofrazionata sul
Intraoperatoria con elettroni com
nel trattamento conservativo del
con chirurgia. Studio prospettico r
ISIORT 01

Versione n°2, del 13/05/2010

Io sottoscritto/a _____

- di partecipare volontariamente allo st
- di aver compreso gli scopi d
dott.

possibili rischi o disagi prevedibili;
- di aver letto e compreso le informazi
risposte chiare ed esaurienti alle mie do
- di aver avuto la possibilità di inform
medico curante o altra persona di fiduci

- di aver ricevuto il nome e il recapito telefonico
potermi rivolgere per eventuali problemi.

DI ESSERE

- che la partecipazione allo studio è volontaria
mio interesse, il medico potrà decidere il mio e
- che il Comitato Etico dell'Azienda ha approvato
- che è mio diritto avere libero accesso alla doc
- che la mia cartella clinica potrà essere esamin
- mia identità e i miei dati saranno utilizzati nel
- del D.lgs. n. 196 del 30.06.2003;
- i dati saranno conservati e divulgati esclusiva
- i dati saranno accessibili solo al personale esp
- i dati potranno essere rettificati o cancellati a
- che sarà messa/o al corrente di qualsiasi nuov
- sicurezza della metodica dei trattamenti;
- di dover firmare due moduli identici del prese
- del medico;
- che lo studio è coperto da una polizza assicura
- alla sperimentazione, compresi quelli consegu

PERTANTO ACCONSENTO LIBERAMEN

Firma della/del paziente _____ o _____

Firma del minore _____

Sperimentazione Prot. n. _____

N. di Identificazione paziente _____

DA COMPILARE A CURA DEL MEDICO CHE HA CONDOTTO IL COLLOQUIO

Io sottoscritto confermo di aver spiegato alla/el paziente le caratteristiche del prodotto, la natura,
lo scopo e i benefici/rischi potenziali relativi allo studio e la possibilità per lo stesso di
interrompere lo studio dietro richiesta, e, in coscienza, ritengo che siano stati compresi. Confermo
che la paziente ha liberamente accettato di partecipare allo studio firmando l'apposito modulo di
consenso; che tale modulo verrà archiviato presso il nostro centro di ricerca come da normativa
vigente e dichiaro di averne consegnata copia alla paziente stessa.

Cognome e nome del medico che ha condotto il colloquio sul consenso:

(in stampatello)

Firma del medico _____ data ____/____/____



Viale Orazi

Tel: +39 80 55

SCHEDA IN

Gen.le Sig.ra

Le viene chiesto di partecipare allo stu

***Radioterapia ipofrazionata su Intraoperatoris con elettroni Co nel trattamento conservativo de con chirurgis. Studio prospettico ISORT 01**

"Hypofractionated Whole-Breast Irradiation with Anticipated Boost" - HIOB - A new Opt Stages I and II. Prospected one-armed mu ISORT 01

Tattesi di uno studio di fase II multi pilota è la Radioterapia dell'Universit l'Azienda Complesso Ospedaliero S. Fil

Lo studio in oggetto riguarda l'impieg radicante dopo chirurgia conservativa prevede una radioterapia esterna su "ipofrazionata" (ridotto numero di se Gy) preceduta da un sovradosaggio Therapy o IORT) somministrato sul lett

Nelle pazienti affette da neoplasia r prospettici e randomizzati e molte ane di sopravvivenza globale e di sopravvi conservative (chirurgia conservativa fronte di un miglior risultato come dell'ascelta seguita da radioterapia o sovradosaggio sul letto operatorio) pazienti affette da carcinoma della ma

L'incidenza di ripresa locale di metastis ris sede di possibile ricaduta locale è nell'85% d

La Radioterapia Intraoperatoris (IORT) è un singola dose di radiazioni direttamente su un'alta dose al volume bersaglio nel rispetto letteratura sull'uso della IORT nel tumore c con ottimi risultati in termini di controllo lo In letteratura esistono anche numerose esp (ipofrazionamenti) nell'ottica di ridurre la c delle pazienti. I regimi "ipofrazionati" sono delle sedute e riduzione della dose totale pe quello del trattamento convenzionale, con d ai vantaggi biologici, l'ipofrazionamento offr brevi, minor numero di trasferimenti fino al di tempo e di denaro, riduzione delle liste d'

Sulla base di tali evidenze e di precisi p (Hypofractionated Whole-Breast Irradiation Electrons as anticipated Boost) prevede l' mammaria (40,5 Gy da 2,7 Gy/frazione, addizionale (boost) sul letto tumorale intraoperatoris.

L'obiettivo dello studio HIOB è quello di tes superiore o isoefficace rispetto al trattame cosmetico.

Il confronto sarà effettuato verso i migliori come una radioterapia sterna con frazionen Gy/frazione/25 frazioni) seguite da una dos Gy da 2 Gy/frazione/5-8 frazioni).

Lo studio verrà effettuato secondo le norm conclusione degli studi clinici.

L'inclusione nello studio prevede 2 fasi: la prim chirurgia conservativa, la seconda, dopo la ch ipofrazionata come sopra descritte che sarà pos conformerò i criteri di inclusione. Le verrà comun prevede la possibilità di partecipare allo stud istopatologici. In caso contrario lei parteciperà a e la radioterapia esterna verrà seguita accon istituto.

I principali effetti collaterali che si possono all'assorbimento della dose degli organi situati i se limitati alla zona di irradiazione, possono verif Tali effetti vengono definiti ACUTI quando si compaiono a distanza di mesi o/o anni dalla fine

Effetti Acuti:

- eritema cutaneo
- discolorizzazione
- disseccazione umida e crosta

Con frequenza minore (<5%):

- disturbi respiratori (fino alla polmonite atipica) e cardiologici, in caso di inclusione di riovanti volumi di polmone e cuore all'interno del volume bersaglio

Effetti Tardivi

- fibrosi della ghiandola mammaria irradiata

Con frequenza minore (<5%):

- necrosi del tessuto adiposo della mammella
- fibrosi della zona superficiale del polmone in caso di inclusione di riovanti volumi di polmone nel volume bersaglio
- cardiopatia su base ischémica in caso di inclusione di riovanti volumi di cuore nel volume bersaglio
- seconda neoplasia a carico dei tessuti irradiati

In considerazione delle caratteristiche dello studio, il trattamento dovrebbe essere condotto a termine secondo il protocollo previsto; tuttavia, poiché l'adesione a questo programma di ricerca è completamente volontaria, ella è libera di cambiare idea e può decidere di ritirarsi dallo studio in qualunque momento. In tal caso le verrebbe somministrato il trattamento di radioterapia standard piu' appropriato. Qualora decidesse di lasciare lo studio, questo non influirà in alcun modo sull'assistenza che riceverà. Analogamente gli sperimentatori o il promotore dello studio potrebbero decidere di interrompere se questo fosse nell'interesse della paziente o qualora emergessero dati nuovi in tal senso.

Per qualsiasi evenienza lei potrà contattare i medici dell'U.O.C. di Radioterapia dell'Istituto, tenendo presente che la struttura è a sua disposizione ed è in grado di intervenire per qualsiasi effetto collaterale si manifestasse.

Tutte le informazioni relative al suo caso saranno strettamente confidenziali e coperte da segreto professionale.

L'attivazione di questo studio è stata approvata dal Comitato Etico dell'IRCCS Istituto Tumori "Giovanni Paolo II" e sarà condotta conformemente alle normative vigenti di Good Clinical Practice (Buona Pratica Clinica) per la buona conduzione degli studi clinici.

Lo studio in oggetto è coperto da una polizza assicurativa dell'Istituto per i danni condati alla sperimentazione, compresi quelli conseguenti agli effetti collaterali.

Per ulteriori quesiti o/o informazioni potrà rivolgersi in qualunque momento ai medici che la seguiranno:

dott. Marco Necchia	(responsabile della sperimentazione)	tel. 080 5555211-454
dott.ssa Annalisa Milella	(corresponsabile della sperimentazione)	tel. 080 5555211-454
dott. Marco Licca	(Direttore U.O.C. Radioterapia)	tel. 080 5555211-902

NOTA INFORMATIVA PER IL MEDICO CURANTE

Nome, Cognome e Indirizzo del medico curante _____

Egregio Dr. _____,

La sua assistita Sig.ra _____ ha

dato il suo consenso informato all'arruolamento nello studio:

"Radioterapia ipofrazionata sull'intera mammella preceduta da radioterapia intraoperatoria con elettroni come boost anticipato" – HIOB – Una nuova opzione nel trattamento conservativo del cancro della mammella negli stadi I° e II° trattato con chirurgia conservativa. Studio prospettico multi-centrico ad un solo braccio. ISIORT 01

"Hypofractionated Whole-Breast Irradiation preceded by Intra-Operative Radiotherapy with Electrons as anticipated Boost"- HIOB- A new Option in Breast-Conserving Treatment for Operated Breast Cancer Stages I and II.

Prospective one-armed multi-center-trial. ISIORT 01

Lo studio in oggetto riguarda l'impiego di Radioterapia Intraoperatoria (IORT) e Radioterapia adiuvante Ipofrazionata dopo chirurgia conservativa per carcinoma della mammella in stadio iniziale (I° e II°). Il trattamento proposto prevede una radioterapia esterna sull'intera ghiandola mammaria somministrata con "ipofrazionamento" (ridotto numero di sedute con dose per frazione superiore alla dose standard di 2 Gy) preceduta da un sovradosaggio di 10 Gy somministrato sul letto tumorale durante la procedura chirurgica. Trattasi di uno studio di fase II multicentrico ad un solo braccio di sperimentazione, il cui centro pilota è la Radioterapia dell'Università di Salisburgo. L'Azienda Ospedaliera S.Filippo Neri - Roma è il centro coordinatore dello studio in Italia. L'IRCCS Istituto Tumori "Giovanni Paolo II" di Bari è uno dei centri che partecipa allo studio sul territorio nazionale e unico attualmente in Sud Italia.

Elenco dei centri che hanno aderito al protocollo HIOB

("Hypofractionated Whole-Breast Irradiation preceded by Intra-Operative Radiotherapy with Electrons as anticipated Boost" - HIOB – A new Option in Breast Conserving Treatment for Operated Breast Cancer Stages I and II. Prospected one-armed multi center trial.

"Radioterapia ipofrazionata sull'intera mammella preceduta da Radioterapia Intraoperatoria con elettroni come boost anticipato" – HIOB – Una nuova opzione nel trattamento conservativo del cancro della mammella negli stadi I e II trattato con chirurgia. Studio prospettico multi-centrico ad un solo braccio.)

Bari – IRCCS Istituto Tumori "Giovanni Paolo II"
Bologna – Azienda S. Orsola Malpighi
Ferrara – A.O.Universitaria Arcispedale S. Anna
Reggio Emilia – A.O. Arcispedale di S.M. Nuova
Rimini – Ausl Ospedale Infermi
Roma – S. Filippo Neri
Padova – IRCCS Istituto Oncologico Veneto
Rionero in Vulture (PZ) - CROB
Treviso – Ospedale Cà Foncello

Si specifica che dei centri indicati solo il S. Filippo Neri di Roma è già attivo ed ha arruolato circa 20 pazienti. Tutti gli altri sono in predicato di iniziare l'attività non appena esaurito l'iter burocratico amministrativo.

Il Direttore U.O.C. di Radioterapia

Dott. Marco Lioce

Bari 11/05/2012

La sala operatoria

- ❖ L'acceleratore IORT deve essere collocato in una sala operatoria, all'interno del blocco operatorio del presidio ospedaliero.
- ❖ Il pavimento della sala deve avere una capacità di carico tale da sostenere il peso della macchina IORT (diverse centinaia di kg).
- ❖ La superficie della sala non dovrebbe essere inferiore a 25 - 30 m².
- ❖ La larghezza e l'altezza della porta d'ingresso alla sala devono essere sufficientemente ampie da permettere il passaggio dell'acceleratore.
- ❖ L'altezza del soffitto della sala deve essere tale da permettere una facile movimentazione della testa radiante (non meno di 3.0 – 3.2 m).
- ❖ All'ingresso della sala devono essere presenti il cartello di zona controllata ed il segnale luminoso di erogazione radiazioni.

La sala operatoria

- ❖ La sala deve essere dotata di un locale adiacente di ampiezza sufficiente ad alloggiare la consolle di comando della IORT, un armadio per contenere i collimatori sterilizzati ed altri accessori utili.
- ❖ E' necessario un passaggio per i cavi di alimentazione della macchina ed i cavi dei dosimetri tra la sala operatoria ed il locale della consolle.
- ❖ E' inoltre necessaria la presenza di una vetrata schermata tra sala e locale (o in alternativa di un sistema di telecamere) per controllare visivamente quello che avviene in sala durante il trattamento.
- ❖ Se la sala è sufficientemente ampia la IORT e le relative schermature possono stazionare nella sala stessa in condizioni di riposo, altrimenti occorre identificare un altro locale nelle vicinanze a questo scopo.

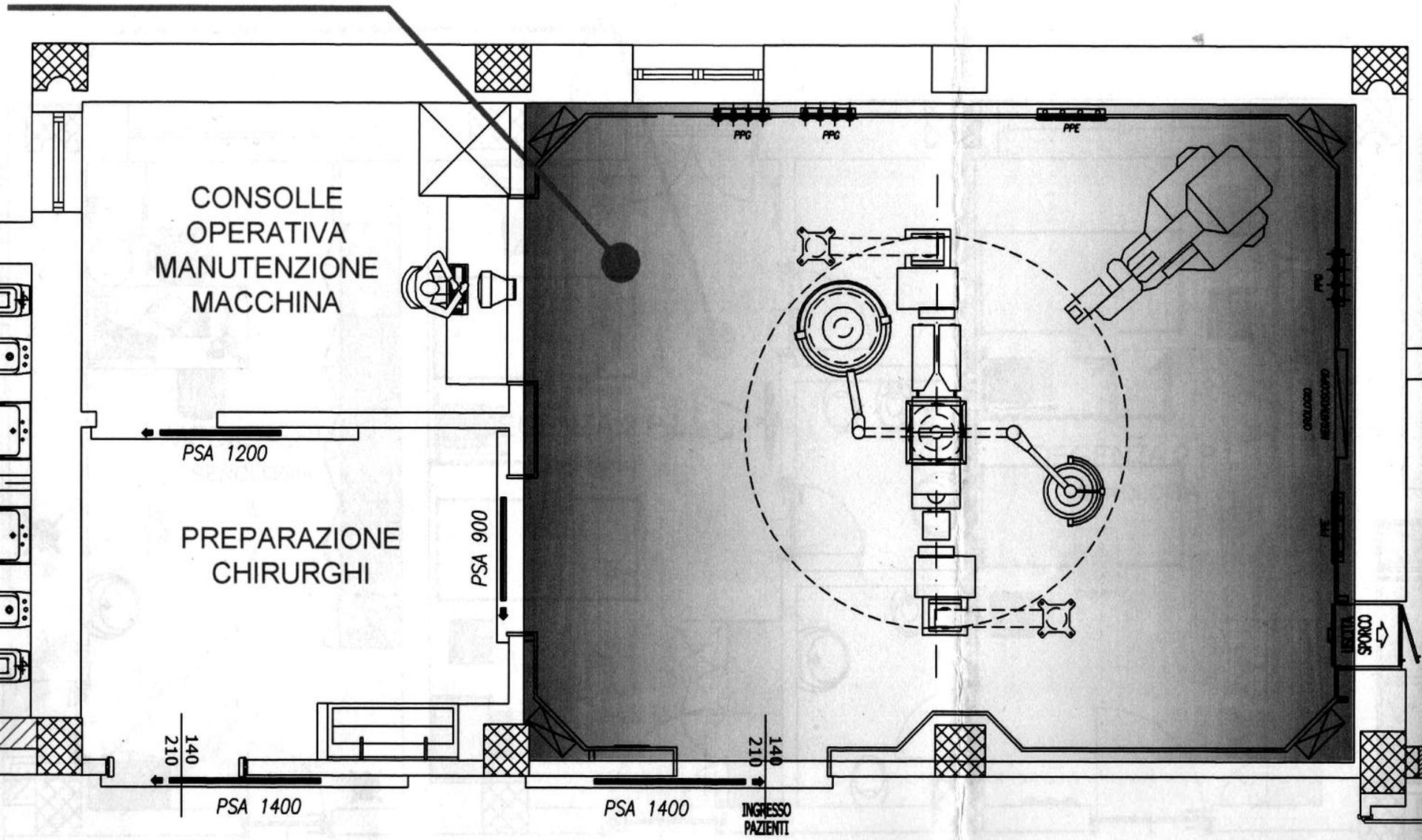
La sala operatoria

I.R.C.C.S. di Bari

- ❖ La sala è ubicata al quarto piano della struttura, all'interno del blocco operatorio. Al piano sottostante si trova un reparto di degenza, al piano sovrastante vi è il lastrico solare con gli impianti di climatizzazione.
- ❖ La superficie è superiore a 40 m² e l'altezza del soffitto è 3.5 m.
- ❖ Il pavimento, le porte, tutte le pareti della sala (sino ad un'altezza di 2.5 m dal pavimento), la finestra di controllo dalla saletta di comando IORT hanno una schermatura di piombo di spessore 3 mm.
- ❖ Il commissioning della macchina viene effettuato in un bunker realizzato per radioterapia ed attualmente non utilizzato. In tale bunker non vi sono limiti per i carichi di lavoro necessari.

SALA OPERATORIA N. 5 IORT

ESTERNO

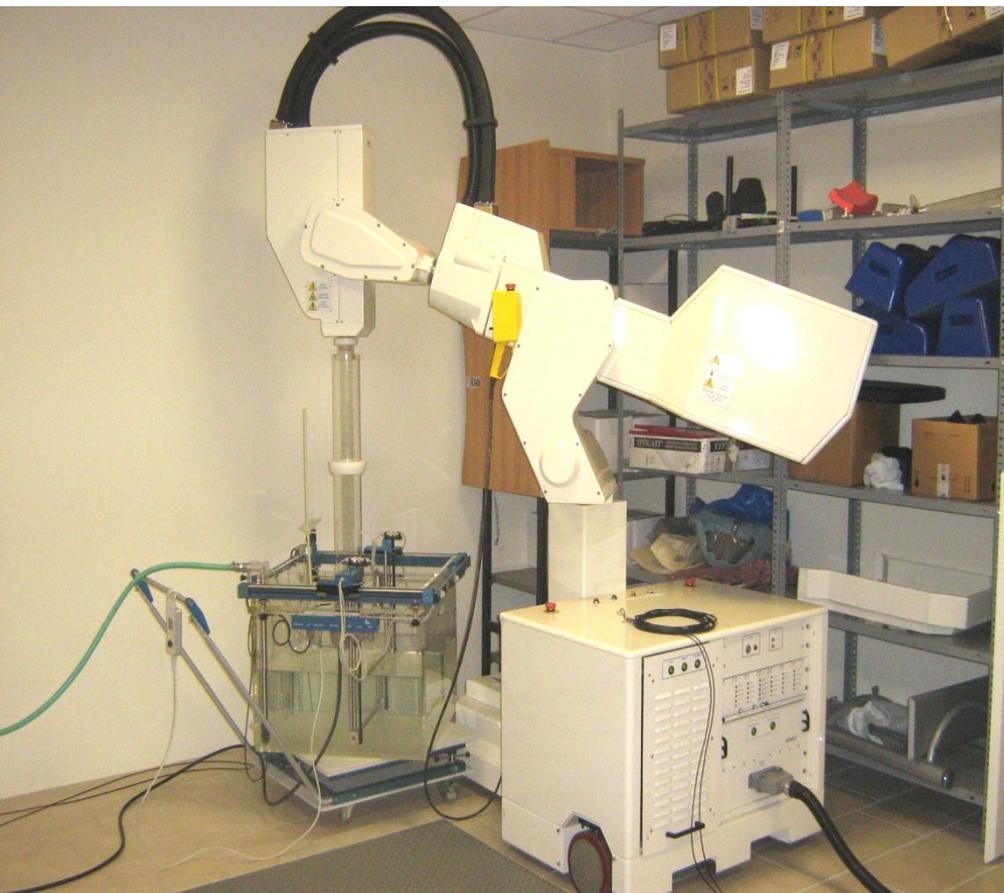


CORRIDOIO

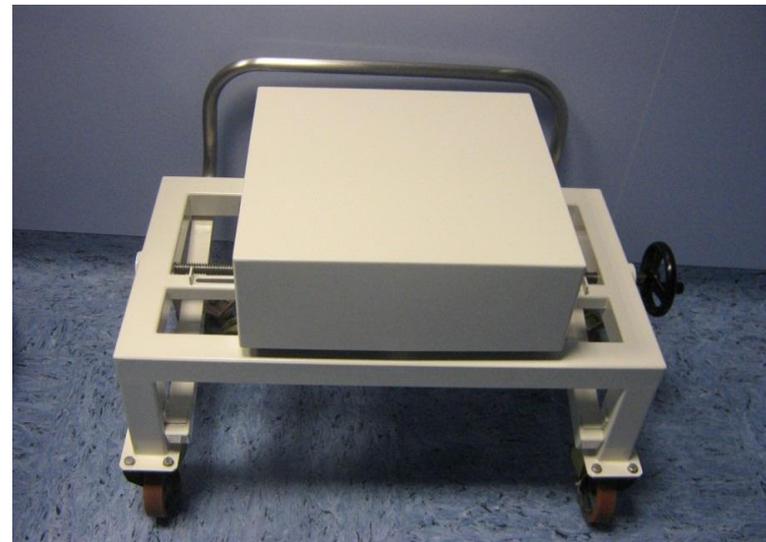
Commissioning

- Una macchina IORT è progettata per un utilizzo “non frequente” in una sala operatoria non schermata, in cui non vi è solo attività IORT.
- E' opportuno quindi scegliere, all'interno della struttura ospedaliera, un locale (separato dal blocco operatorio) che non ponga limitazioni sui carichi di lavoro per eseguire le attività di commissioning della macchina ed i controlli annuali di qualità sulla macchina stessa.
- Infatti le suddette attività necessitano di tempi elevati di erogazione, non sempre compatibili sia con l'attività di una sala operatoria sia con i limiti di esposizione per i locali circostanti la sala stessa.

Dosimetria



Paratie verticali (da 0.5 cm a 1.5 cm di piombo)

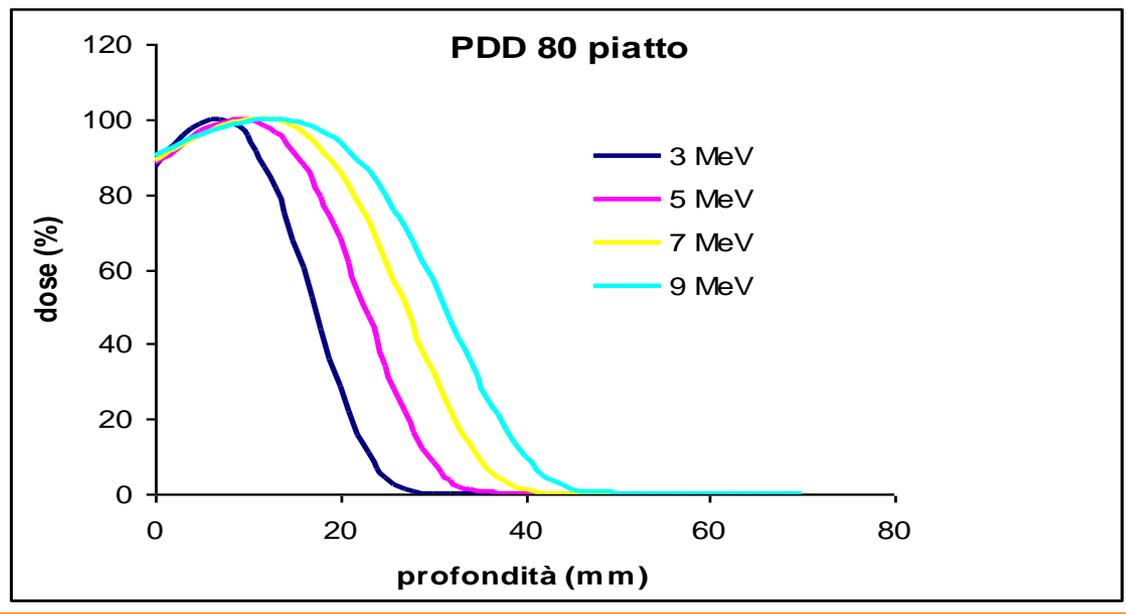


Beam stopper (15 cm di piombo)

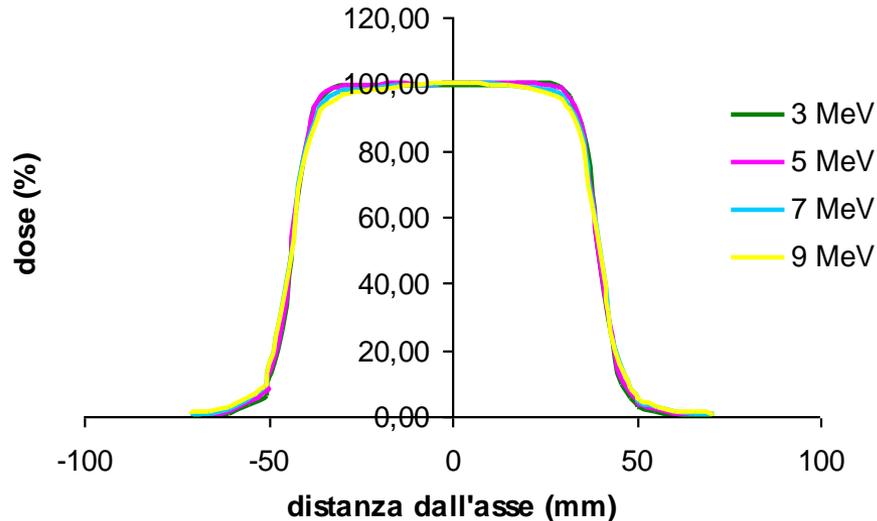


IORT - dosimetria relativa

- curve di dose in profondità (PDD)



profili trasversali 80 piatto



- profili trasversali di dose

IORT - dosimetria assoluta: i dosimetrici chimici

Italian P.S.D.L. ENEA-INMRI

Fiala di vetro sigillata
contenente una soluzione di Solfato Ferroso

La concentrazione di ioni ferrici aumenta linearmente
con la dose assorbita nel range 40– 200 Gy

Incertezza sulla dose: 1,6% (1 SD)



IORT - dosimetria assoluta: i dosimetrici chimici

- **2-3 fiale per ogni energia e campo d'interesse**
- **Evitare bolle d'aria; attendere equilibrio termico**
- **Ciascuna fiala deve ricevere almeno 45 Gy**
- **Dopo l'irraggiamento ogni fiala deve essere numerata**
- **Per ciascuna fiala comunicare: il parametro R_{50} , n° di impulsi, SSD,**

L'ENEA-INMRI trasmette, entro 20 giorni dall'invio dei dosimetri, i valori di dose assorbita in acqua

IORT - controlli di qualità

Linee guida per la garanzia di qualità nella radioterapia
intraoperatoria

ISTISAN 03/1

Intraoperative radiation therapy using mobile electron linear accelerators: **Report of AAPM** Radiation Therapy Committee Task Group No. 72

Medical Physics, Vol. 33, No. 5, May 2006

IORT - controlli di qualità

Test	Tolerance	Frequency
Mechanical test for motorized movements	yes/no	Each day of use
Alarms and interlocks functionality	yes/no	Each day of use
Dose monitoring system: long term reproducibility	$\pm 3 \%$	Each day of use
Laser	$\pm 1 \text{ mm}$	Weekly
Dose monitoring system: short term reproducibility	$\pm 1 \%$	Monthly
Dose monitoring system: linearity	$\pm 2 \%$	Monthly
Beam energy	$\pm 2 \text{ mm}$ or $\pm 4 \%$	Every six months
Output	$\pm 2 \%$	Yearly
Calibration dosimetry	$\pm 2 \%$	Every two years

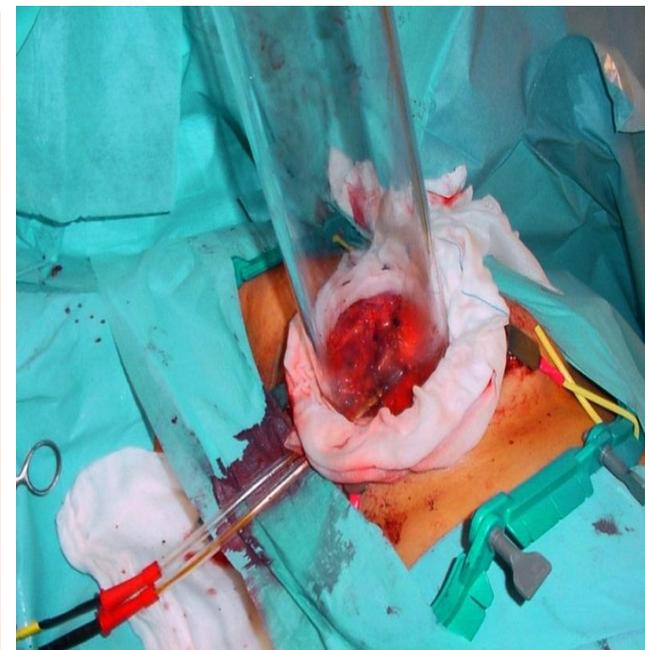
- La dosimetria in vivo con i MOSFET garantisce un buon livello di accuratezza considerando le difficoltà che si incontrano in sala operatoria.

- Il tempo necessario per il posizionamento del Mosfet e dello schermo raramente è > 10 min .

- Sistema sicuro per il paziente.

- Il sistema Mosfet è un eccellente dosimetro per misure in vivo nella IORT.

- In particolare, le piccole dimensioni e la facilità di calibrazione e di posizionamento dei rivelatori, rende possibile controllare la dose assorbita sia nel volume bersaglio che negli organi a rischio.



**Dosimetria
in vivo:
MOSFET**

R Consorti, A Petrucci, F Fortunato

U.O. Fisica Sanitaria, A.C.O. S. Filippo Neri, Roma

A Soriani, V Landoni, S Marzi, G Iaccarino, M Benassi

Laboratorio di Fisica Medica, Istituto Regina Elena, Roma

**IN VIVO DOSIMETRY WITH MOSFETS: DOSIMETRIC
CHARACTERIZATION
AND FIRST CLINICAL RESULTS IN INTRAOPERATIVE
RADIOTHERAPY**

Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., 63 n° 3 , 2005

FASE CLINICA

- 1 Valutazione eleggibilità' paziente
- 2 Firma consenso informato
- 3 Fase operativa

PROBLEMATICHE SPECIFICHE

- Metodica e indicazioni non standard
- Esperienza limitata (centri di eccellenza)
- Interazione più componenti professionali
 - suddivisione responsabilità
- Ambienti non propri del radioterapista
- **Atto unico MULTISPECIALISTICO**

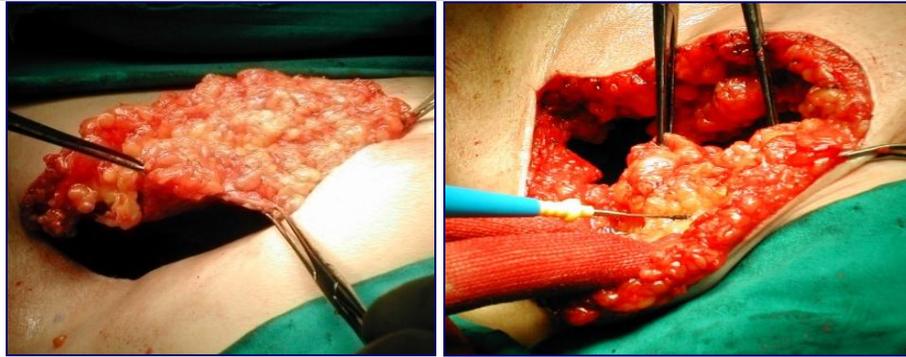
- descrizione procedura
- trattamento non standard
- vantaggi ed evidenze
- possibili effetti collaterali
- libertà di scegliere



NOTE DI TECNICA



1. Campo post-resezione



2. Scollamento cute



3. Accostamento ghiandola



5. Allontanamento cute



6. Posizionamento disco



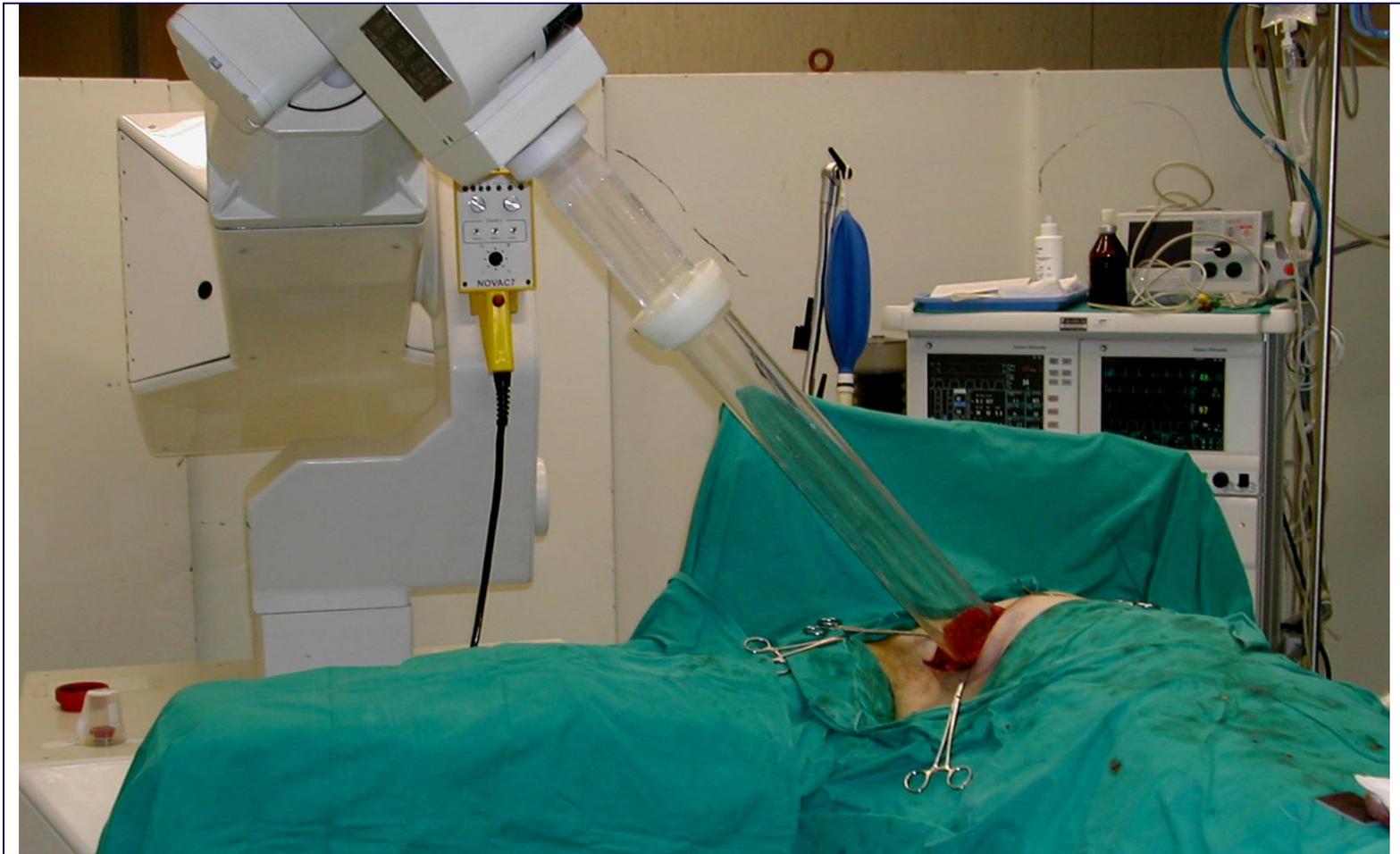
4. Misurazione spessore



7. Campo di irradiazione

NOTE DI TECNICA

IRRADIAZIONE



IORT: PROCEDURE E TEMPI

TEMPO AGGIUNTIVO DI ANESTESIA CON LINAC TRADIZIONALE (DEDICATO o TRASPORTO PZ)

- PREPARAZIONE DEL PAZIENTE (5 min)
- TRASPORTO IN SALA RT (7-15 min)
- SET-UP E DOCKING (15-30 min)
- IRRADIAZIONE (3-5 min)
- RIASSETTO DEL PAZIENTE (5 min)
- TRASPORTO IN SALA OPERATORIA (5-15 min)

TEMPO TOTALE: 30-50 MINUTI circa

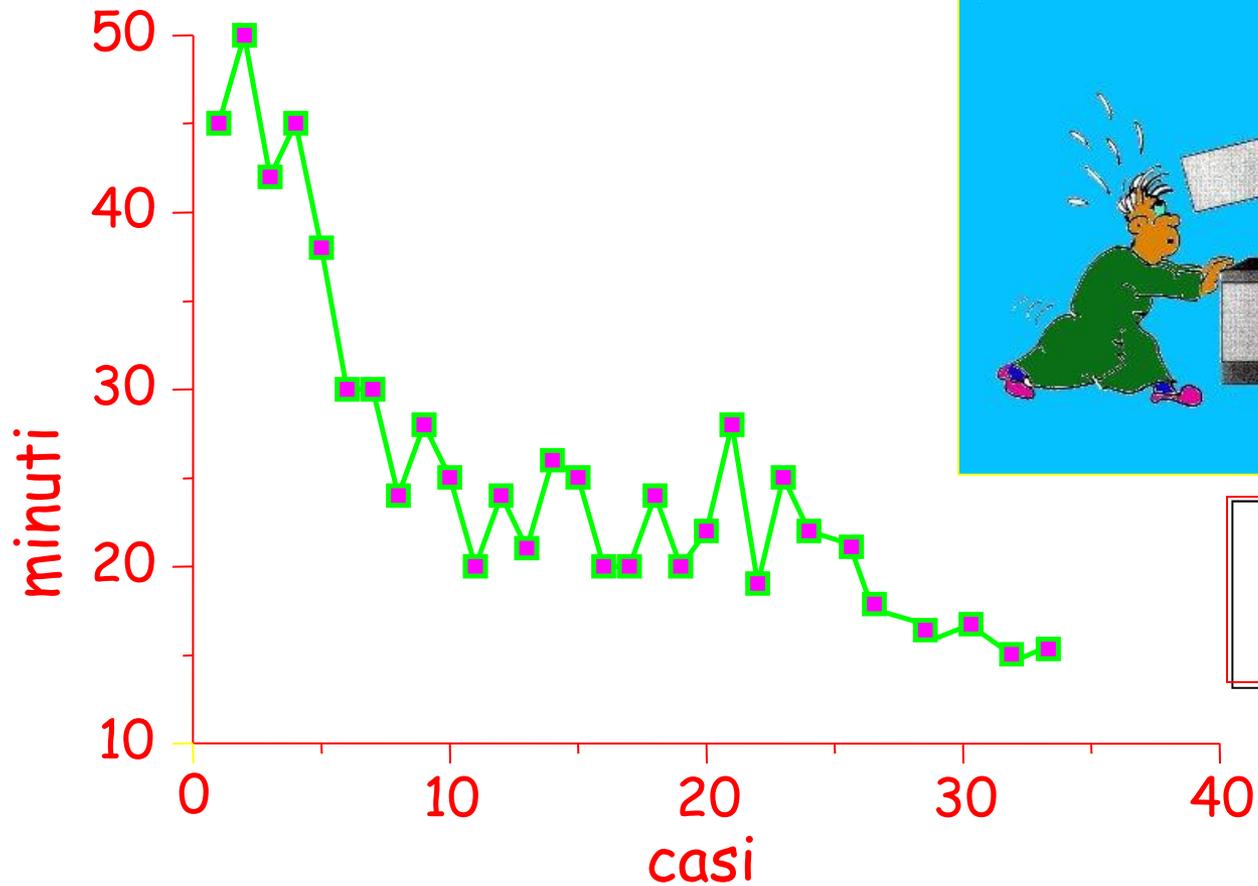
IORT: PROCEDURE E TEMPI

TEMPO AGGIUNTIVO DI ANESTESIA CON LINAC MOBILE DEDICATO

- POSIZIONAMENTO BARRIERE PROTETTIVE
- POSIZIONAMENTO APPLICATORE E HARD DOCKING (5-7 min)
- USCITA DEL PERSONALE (2 min)
- EROGAZIONE DELLA DOSE (10-30 sec)
- RIENTRO DEL PERSONALE (2 min) E RIMOZIONE BARRIERE PROTETTIVE (3 min)
- SPOSTAMENTO DELLA MACCHINA (2-3 min)

TEMPO TOTALE: 15 MINUTI circa

CURVA DI APPRENDIMENTO



**In media 15,2
minuti**

CAMPI DI RICERCA PER LA IORT

- **Esatta localizzazione del volume trattato per successiva integrazione con RTE**
- **Planning peri-operatorio (eco-guidato) con calcolo e visualizzazione delle isodosi**
- **Uso estensivo della dosimetria in vivo (specie dosi elevate)**
- **Uso di applicatori speciali per bersagli irregolari o difficilmente accessibili**
- **Radiobiologia e tolleranza dei tessuti sani**
- **Ruolo di radioprotettori e radiosensibilizzanti**

EARLY TOXICITY (0-30 gg)

Infezioni chirurgiche

LATE TOXICITY (>30 gg)

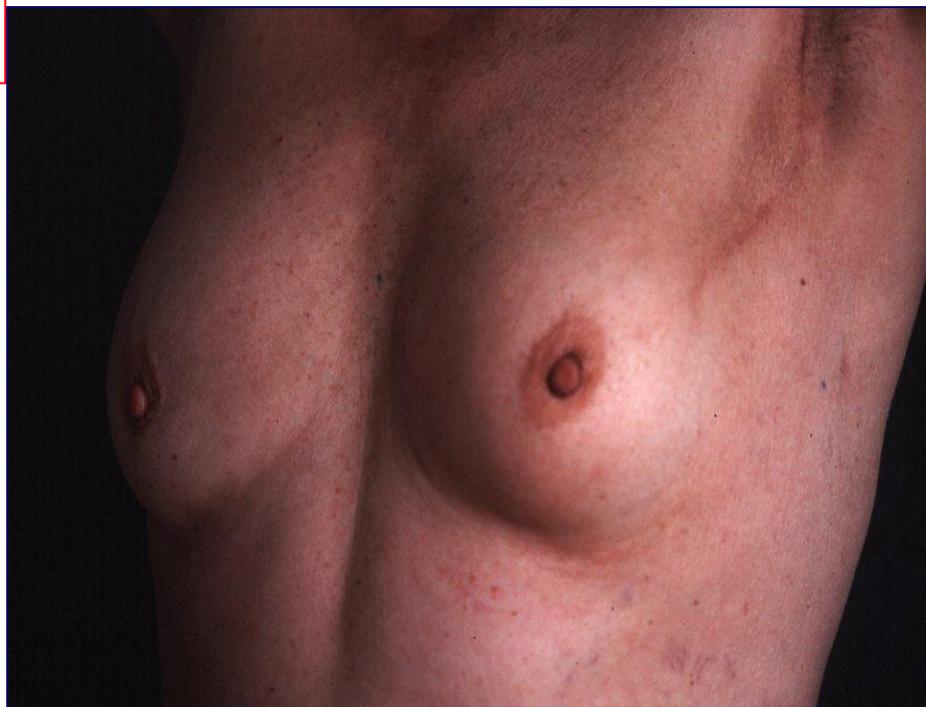
Ritardi nei tempi di chiusura della ferita

Sieromi

RISULTATI

VALUAZIONE ESTETICA

CONTROLLO LOCALE





GRAZIE!