

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

**Linee guida per la garanzia di qualità
nell'irradiazione corporea totale**

A cura di
Maria Antonella Tabocchini e Vincenza Viti

Laboratorio di Fisica

ISSN 1123-3117

Rapporti ISTISAN

02/39

Istituto Superiore di Sanità

Linee guida per la garanzia di qualità nell'irradiazione corporea totale.

A cura di Maria Antonella Tabocchini e Vincenza Viti

2002, vi, 49 p. Rapporti ISTISAN 02/39

Vengono presentate le linee guida italiane in relazione agli aspetti clinici e fisico-dosimetrici per la garanzia di qualità nell'irradiazione corporea totale (Total Body Irradiation, TBI). Il documento è stato elaborato, con il coordinamento dell'Istituto Superiore di Sanità, dai medici oncologi radioterapisti ed esperti in fisica medica italiani con la più larga esperienza in TBI nonché condiviso da parte di tutti i Centri di radioterapia e Servizi di fisica sanitaria italiani che effettuano questo tipo di trattamento. Il documento illustra la filosofia di tutti gli aspetti che caratterizzano la garanzia di qualità in TBI e rappresenta un punto di accordo tra gli operatori del settore.

Parole chiave: Garanzia di qualità, Irradiazione corporea totale

Istituto Superiore di Sanità

Guidelines on quality assurance in total body irradiation.

Edited by Maria Antonella Tabocchini and Vincenza Viti

2002, vi, 49 p. Rapporti ISTISAN 02/39 (in Italian)

The Italian guidelines on quality assurance in Total Body Irradiation (TBI) addressing both clinical and physical-dosimetric aspects are presented. The document has been developed, with the co-ordination of the Istituto Superiore di Sanità (the Italian National Institute of Health), by Italian radiation oncologists and medical physicists with the largest experience in TBI and with the consensus of the Italian radiotherapy centres and health physics services operating in this field. The document is aimed to illustrate the overall philosophy of the quality assurance in TBI and represents a reference point for operators of this sector.

Key words: Quality assurance, Total body irradiation

Si ringrazia Franca Grisanti per la collaborazione fornita nella preparazione del presente documento.

Per informazioni su questo documento scrivere a: viti@iss.it

Il rapporto è accessibile online dal sito di questo Istituto: www.iss.it/pubblicazioni.

Elaborazione organica e prima revisione del documento

per gli aspetti clinici:

- Aristei C. *(Università degli Studi, Struttura Complessa di Radioterapia Oncologica, Azienda Ospedaliera Policlinico Monteluce, Perugia)*
Corvò R. *(Divisione di Radioterapia Oncologica, Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Genova)*
Donato V. *(Cattedra di Radioterapia, Istituto di Radiologia, Università "La Sapienza", Roma)*

per gli aspetti fisici:

- Banci Buonamici F. *(Unità Operativa di Fisica Medica, Azienda Ospedaliera Careggi, Firenze)*
Ferri A. *(Servizio di Fisica Sanitaria, Ospedale S. Orsola Malpighi, Bologna)*

Revisione finale

- Barbieri E. *(Università di Bologna, Divisione di Radioterapia, Ospedale S.Orsola Malpighi, Bologna)*
Latini P. *(Università degli Studi, Struttura Complessa di Radioterapia Oncologica, Azienda Ospedaliera Policlinico Monteluce, Perugia)*

per gli aspetti dosimetrici:

- Laitano F. *(Istituto Nazionale di Metrologia delle Radiazioni Ionizzanti, ENEA-Casaccia, Roma)*

in rappresentanza del Gruppo Italiano Trapianti di Midollo Osseo (GITMO):

- Arcese W. *(Cattedra di Ematologia, Università degli Studi "La Sapienza", Roma)*

Gruppo di lavoro

- Andreucci L. *(Unità Operativa di Biofisica, Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Genova)*
Aristei C. *(Università degli Studi, Struttura Complessa di Radioterapia Oncologica, Azienda Ospedaliera Policlinico Monteluce, Perugia)*
Banci Buonamici F. *(Unità Operativa di Fisica Medica, Azienda Ospedaliera Careggi, Firenze)*
Barbieri E. *(Università di Bologna, Divisione di Radioterapia, Ospedale S. Orsola Malpighi, Bologna)*
Bertoni F. *(Istituto del Radio "O. Alberti" Università degli Studi e Spedali Civili, Brescia)*
Botturi M. *(Divisione di Radioterapia, Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano)*
Buffoli A. *(Istituto di Radioterapia Oncologica, Ospedale S. Maria della Misericordia, Udine)*
Corvò R. *(Unità Operativa di Oncologia Radioterapia, Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Genova)*
Crespi A. *(Servizio di Fisica Sanitaria, Ospedale S. Gerardo, Monza)*
Di Castro E. *(Istituto di Radiologia, Fisica Sanitaria Policlinico Umberto I, Università "La Sapienza", Roma)*
Di Felice C. *(Istituto di Radiologia, Fisica Sanitaria Policlinico Umberto I, Università "La Sapienza", Roma)*
Donato V. *(Cattedra di Radioterapia, Istituto di Radiologia, Università "La Sapienza", Roma)*
Ferri A. *(Servizio di Fisica Sanitaria, Ospedale S. Orsola Malpighi, Bologna)*
Galelli M. *(Servizio di Fisica Sanitaria, Spedali Civili, Brescia)*
Gardani G. *(Unità Operativa di Radioterapia Oncologica, Università di Milano "La Bicocca", Ospedale S. Gerardo, Monza)*
Gritti G. *(Unità Operativa di Radioterapia Oncologica, Ospedali Riuniti, Bergamo)*
Gobbi G. *(Servizio di Fisica Sanitaria, Azienda Ospedaliera Policlinico Monteluce, Perugia)*
Latini P. *(Università degli Studi, Struttura Complessa di Radioterapia Oncologica, Azienda Ospedaliera Policlinico Monteluce, Perugia)*
Malisan M.R. *(Servizio di Fisica Sanitaria, Ospedale S. Maria della Misericordia, Udine)*
Meregalli S. *(Unità Operativa di Radioterapia Oncologica, Università di Milano "La Bicocca", Ospedale S. Gerardo, Monza)*
Moretti R. *(Servizio di Fisica Sanitaria, Ospedali Riuniti, Bergamo)*
Papi M.G. *(Unità Operativa di Radioterapia Oncologica, Azienda Ospedaliera Careggi, Firenze)*
Ragona R. *(Servizio di Fisica Sanitaria, Dipartimento Disciplinare Medico Chirurgico dell'Università, Ospedale San Giovanni Battista "Le Molinette", Torino)*

- Raymondi C. *(Servizio di Fisica Sanitaria, Azienda Ospedaliera Policlinico Monteluca, Perugia)*
 Rossi G. *(Servizio di Radioterapia, Ospedale San Giovanni Battista “Le Molinette”, Torino)*
 Scalchi P. *(Unità Operativa di Fisica Sanitaria, Azienda ULSS 6, Ospedale S. Bortolo, Vicenza)*
 Scarzello G. *(Divisione di Radioterapia, Azienda Ospedaliera, Padova)*
 Scielzo G. *(Istituto per la Ricerca e Cura del Cancro Candiolo, Servizio di Fisica Sanitaria, Ospedale Mauriziano, Torino)*
- Troiano M. *(Divisione di Radioterapia Oncologica, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico Casa Sollievo della Sofferenza, S. Giovanni Rotondo, Foggia)*
- Zandonà G. *(Servizio di Fisica Sanitaria, Azienda Ospedaliera, Padova)*

Gruppo di consenso

- Ammaturo M.V. *(Unità Operativa di Radioterapia Oncologica, Ospedale S. Camillo, Roma)*
 Beorchia A. *(Struttura Complessa di Radioterapia, Azienda Ospedaliera “Ospedale Riuniti”, Trieste)*
 Bolner A. *(Unità Operativa di Radioterapia Oncologica, Ospedale S. Chiara, Trento)*
 Chiarego G. *(Servizio di Fisica Sanitaria, Azienda Ospedaliera, Verona)*
 De Sapio E. *(Fisica Sanitaria, Ospedale S. Camillo, Roma)*
 Gualdambrini F. *(Servizio di Fisica Sanitaria, Ospedale S. Spirito, Pescara)*
 Conte L. *(Servizio di Fisica Sanitaria, Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi, Varese)*
 Fiorino C. *(Servizio di Fisica Sanitaria, Ospedale S. Raffaele, Milano)*
 Madon E. *(Servizio di Fisica Sanitaria, Azienda Ospedaliera Ospedale Infantile Regina Margherita S. Anna, Torino)*
- Maluta S. *(Divisione di Radioterapia, Azienda Ospedaliera, Verona)*
 Muzzolon F. *(Struttura Complessa di Fisica Sanitaria, Azienda Ospedaliera “Ospedale Riuniti”, Trieste)*
- Pedroli G. *(Unità Operativa di Fisica Sanitaria, Ospedale Niguarda Ca’ Granda, Milano)*
 Prosperini G. *(Unità Operativa di Radioterapia, Ospedale S. Spirito, Pescara)*
 Reso M. *(Unità Operativa di Radioterapia, Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi, Varese)*
 Ricardi U. *(Università degli Studi di Torino, Ospedale San Giovanni Battista “Le Molinette”, Torino)*
 Ruggieri R. *(Servizio di Fisica Sanitaria, Azienda Ospedaliera “Bianchi Melacrino Morelli”, Reggio Calabria)*
- Russo F. *(Servizio di Fisica Sanitaria, Azienda Ospedaliera “Bianchi Melacrino Morelli”, Reggio Calabria)*
- Sainato A. *(Unità Operativa di Radioterapia, Azienda Ospedaliera Pisana, Pisa)*
 Tana L. *(Servizio di Fisica Sanitaria, Azienda Ospedaliera Pisana, Pisa)*
 Tordiglione M. *(Unità Operativa di Radioterapia, Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi, Varese)*
 Vidali C. *(Struttura Complessa di Radioterapia, Azienda Ospedaliera “Ospedale Riuniti”, Trieste)*
 Villa E. *(Servizio di Radiochemioterapia, Ospedale S. Raffaele, Milano)*
 Villa P. *(Fisica Sanitaria, Ospedale S. Camillo, Roma)*

INDICE

Prefazione	v
Introduzione all'irradiazione corporea totale	1
1. Aspetti clinici	5
1.1. Personale dedicato	6
1.1.1. Competenze e responsabilità di ogni figura professionale.....	6
1.2. Costruzione del protocollo terapeutico	7
1.2.1. TBI mieloablativa	7
1.2.1.1. Razionale e aspetti applicativi	7
1.2.1.2. Aspetti specifici in età pediatrica.....	8
1.2.1.3. Prescrizione delle dosi e del protocollo di frazionamento	9
1.2.2. TBI non mieloablativa	10
1.2.3. TBI citoablative a basso dosaggio	11
1.3. Tecniche di irradiazione.....	12
1.3.1. TBI mieloablative	12
1.3.2. TBI non mieloablative e citoablative a basso dosaggio	14
1.4. Consenso informato	14
1.4.1. TBI mieloablative	14
1.4.1.1. Aspetti specifici in età pediatrica.....	14
1.4.2. TBI non mieloablative	15
1.5. <i>Recording e reporting</i>	15
1.5.1. <i>Recording</i>	15
1.5.2. <i>Reporting</i>	16
1.6. Follow-up.....	17
1.6.1. Aspetti generali.....	17
1.6.2. La tossicità subacuta e tardiva: criteri di valutazione	18
2. Aspetti fisici	21
2.1. Apparecchiature e strumentazione	21
2.2. Dosimetria in condizioni di riferimento	23
2.3. Dosimetria in condizioni di non riferimento	24
2.3.1. Caratterizzazione del fascio in fantoccio e in condizioni TBI	24
2.3.2. Dosimetria previsionale	26
2.3.3. Dosimetria <i>in vivo</i>	27
2.3.3.1. Caratteristiche dei rivelatori.....	27
2.3.3.2. Requisiti minimi di accettabilità	28
2.3.3.3. Assicurazione di qualità.....	29
2.4. Controlli di qualità	29
3. Piano di emergenza	32
Principali raccomandazioni per la garanzia di qualità in TBI	
Schede riassuntive	33
Appendice	
Analisi dei costi	33
Bibliografia	41
Allegato	47
Elenco degli acronimi	49

PREFAZIONE

L'emanazione di nuove leggi e direttive in ambito nazionale ed europeo, in materia di protezione sanitaria delle persone contro i pericoli delle radiazioni ionizzanti connesse ad esposizioni mediche (1-3), e le esigenze derivanti dal rapido sviluppo tecnologico hanno imposto un'attenzione particolare al tema della garanzia di qualità in radioterapia. L'attuale legislazione (1) sottolinea che in tutte le articolazioni organizzativo-funzionali è favorito l'utilizzo di linee guida predisposte dalle società scientifiche o da gruppi di esperti per una buona pratica clinica nelle varie branche specialistiche.

Il Laboratorio di Fisica dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) ha avviato da diversi anni iniziative relative alla garanzia di qualità in radioterapia, organizzando corsi-dibattito ed elaborando linee guida su questo tema. Il coinvolgimento dell'ISS in questo settore è stato ribadito anche nel nuovo regolamento di organizzazione (4) dove è riportato, tra i suoi compiti istituzionali, quello di svolgere attività di consulenza per la tutela della salute pubblica in relazione alla produzione e all'impiego dell'energia usata a scopi diagnostici e terapeutici.

Nell'ambito di queste attività è stato costituito il Gruppo di studio interdisciplinare dell'ISS sulla garanzia di qualità in radioterapia che, anche sulla base delle indicazioni provenienti dai Centri italiani operanti in questo settore, ha ritenuto necessario dare l'avvio alla elaborazione di linee guida per tecniche speciali. Un primo documento è stato già prodotto sulla Brachiterapia (5). Più recentemente si è deciso di avviare un'attività di elaborazione di linee guida per la Radioterapia Intraoperatoria (IORT, dall'inglese *IntraOperative RadioTherapy*) e per l'Irradiazione Corporea Totale (TBI, dall'inglese *Total Body Irradiation*) che sono risultate tra quelle più utilizzate nei Centri italiani.

Per quanto riguarda la TBI, che forma l'oggetto della linea guida qui presentata, si è riscontrato che al momento attuale sono 25 i Centri italiani a diversa dislocazione geografica che hanno avviato programmi terapeutici che prevedono l'impiego di questa tecnica speciale (vedi Allegato).

L'esperienza in questo settore è così consolidata che ci è sembrato opportuno procedere all'elaborazione di linee guida condivise con lo scopo di servire da riferimento per i Centri che volessero avviare questo tipo di trattamento. Rispetto ai documenti esistenti, in particolare a quello elaborato da Sánchez-Doblado *et al.* (6) è stata ravvisata la necessità di produrre un documento che illustrasse la filosofia di tutti gli aspetti che caratterizzano l'assicurazione di qualità in ambito TBI.

È stato ritenuto fondamentale che la linea guida venisse elaborata in stretta collaborazione tra medici oncologi radioterapisti ed esperti in fisica medica con consolidata esperienza in questo settore. Dato l'elevato numero di Centri, sono stati costituiti un gruppo di lavoro per la stesura e un gruppo di consenso per la rilettura del documento.

Questa attività si coordina con altre già presenti ad opera di gruppi professionali specialistici, con l'intento di costituire una sinergia di lavoro che possa risultare proficua per il miglior impiego di questa metodica.

Vogliamo qui ricordare che il miglioramento continuo della qualità fa parte delle finalità operative che sempre più frequentemente vengono considerate prioritarie nelle strutture sanitarie. Tale concetto, insieme a quello di garanzia della qualità, non è garanzia dello svolgimento ottimale dell'atto sanitario ma consente alla struttura che vi aderisce di dimostrare che opera secondo regole condivise di comportamento e buona pratica, riducendo i potenziali rischi legati alla conduzione di processi clinici complessi.

Nel 1987 la Comunità Europea ha recepito una serie di normative internazionali (la seconda edizione UNI EN ISO 9000 nel 1994), a garanzia dell'utente cliente, utilizzabili anche nei servizi fra cui quello sanitario, come specificato nella norma 9004-2. Essendo la definizione della struttura e della conduzione del sistema di qualità demandato necessariamente alle singole realtà locali, nella stesura di queste linee guida si è voluto, ove possibile, tenere conto della struttura normativa ISO 9000. Anche in conformità a tali norme, desideriamo sottolineare l'importanza dell'esistenza di procedure scritte con particolare riferimento a:

- pianificazione e controllo del processo;
- sistema di monitoraggio e miglioramento del processo.

A quest'ultimo riguardo si auspica la definizione di significativi indicatori di qualità.

Desideriamo infine sottolineare alcuni punti fondamentali della filosofia con la quale le linee guida sono state elaborate.

Le linee guida vanno intese come raccomandazioni di comportamento, elaborate mediante un processo sistematico, con lo scopo di assistere gli operatori nel decidere quali siano le modalità di operazione più appropriate in specifiche situazioni cliniche.

Le linee guida vanno viste come un aiuto nelle decisioni da prendere e non come qualcosa di vincolante. La variabilità delle condizioni e delle situazioni è talmente grande e il progresso delle conoscenze è talmente rapido che può essere lecito o addirittura doveroso scostarsi da quanto suggerito. In questi casi sarebbe utile segnalare gli eventuali scostamenti e le relative motivazioni, in modo da facilitare l'aggiornamento delle linee guida.

La disponibilità di linee guida non deve frenare l'interesse a promuovere o a partecipare a ricerche che verifichino la validità di approcci alternativi a quelli suggeriti. Le linee guida, se imposte rigidamente, potrebbero rappresentare un rischio per l'innovazione e la ricerca.

Possono invece servire a promuovere la ricerca perché:

- nella loro elaborazione e discussione si possono mettere in luce aree in cui le conoscenze scientifiche sono ancora insufficienti ed è necessario effettuare ricerche;
- se vengono applicate criticamente possono portare gli operatori ad accorgersi di problemi prima non avvertiti o avvertiti in modo non chiaro.

Anche per questo, le linee guida sono state redatte con una struttura modulare in modo da poter essere in futuro facilmente riviste e aggiornate.

INTRODUZIONE

ALL'IRRADIAZIONE CORPOREA TOTALE

Per la cura delle malattie e neoplasie ematologiche, il trapianto di cellule staminali emopoietiche è divenuto un mezzo terapeutico ormai routinario ed efficace, anche se estremamente complesso nella sua esecuzione e gestione. L'obiettivo del trapianto è quello di sostituire il midollo alterato del paziente con un patrimonio di cellule staminali, che può essere ottenuto da un donatore sano (allogeneico) o dallo stesso paziente (autologo). Queste cellule dovranno essere capaci di ricostituire il sistema emopoietico e immunitario del ricevente e quindi favorire la sua guarigione.

Il protocollo pre-trapianto utilizzato dovrà mirare alla scomparsa totale del compartimento di cellule staminali emopoietiche totipotenti (fase di condizionamento). Tale scopo si ottiene mediante l'associazione di farmaci chemioterapici o impiegando regimi di associazione radiochemioterapica che prevedano l'utilizzo dell'irradiazione corporea totale o *Total Body Irradiation* (TBI) (7).

La TBI, descritta per la prima volta da Dessauer nel 1907 come "bagno di raggi X" per la cura di pazienti affetti da linfoma o da neoplasia solida disseminata, si è ampiamente evoluta nelle ultime due decadi da trattamento prettamente citolitico e palliativo a metodica radioterapica d'elezione nei programmi terapeutici avanzati delle emopatie maligne. Il crescente interesse nei riguardi della TBI nasce dalla triplice finalità del suo impiego nella clinica emato-oncologica:

- a) dosi sopraletali di radioterapia (7-15,75 Gy) sono somministrate routinariamente in molteplici istituzioni in associazione a mono o polichemioterapia sia per il condizionamento di pazienti affetti da emolinfopatie riceventi un trapianto di cellule staminali midollari o periferiche allogeneiche che per la terapia mieloablattiva dei pazienti candidati a trapianto autologo (*TBI mieloablattiva*) (8);
- b) basse dosi di TBI (≤ 2 Gy), erogate in seduta unica, sono state introdotte in clinica con finalità "parzialmente mieloablattiva" nei programmi di condizionamento di trapianti allogeneici per i pazienti di età più avanzata (>55 aa) o per i pazienti già precedentemente sottoposti a un trapianto senza radioterapia sopraletale (*TBI non mieloablattiva*) (9);
- c) basse dosi (1-1,5 Gy) di radioterapia sono somministrate con un regime frazionato (es. 10-15 cGy/die per 2-3 frazioni settimanali) per il controllo di pazienti affetti da linfoma non Hodgkin a basso grado o da leucemia linfatica cronica (*TBI citoablattiva a basso dosaggio*) (10).

In relazione al trapianto di cellule staminali emopoietiche, purtroppo il rapporto tra donatore e ricevente risulta estremamente sfavorevole e così solo circa il 25% di pazienti può trovare un donatore HLA compatibile tra i fratelli (percentuale che tende ad abbassarsi nelle popolazioni con incremento demografico negativo). Per la restante popolazione, le alternative possibili sono rappresentate da volontari non consanguinei (*Unrelated Donors*, UD) compatibili o parzialmente compatibili (*Matched Unrelated Donors*, MUD, o *Mis-Matched Unrelated Donors*, MMUD), da familiari parzialmente compatibili (aploidentici) e da cellule staminali ottenute da cordone ombelicale (7).

Per aumentare la probabilità di reperire un donatore non consanguineo sono sorti in tutto il mondo i Registri dei donatori di midollo osseo. Tali organizzazioni collaborano attivamente con interscambi scientifici e di dati riuscendo a creare un archivio dati internazionale. Le nazioni partecipanti sono 26, ciascuna con un registro nazionale. In Italia, dal 1989 è stato avviato un

programma chiamato “Donazione di midollo osseo” con lo scopo di procurare un volontario, estraneo alla famiglia, che presenti caratteri immunogenetici simili al paziente con neoplasia ematologica in attesa di trapianto, ma privo di un donatore ideale (fratello identico). Tale programma è nato per volontà della Società Italiana di Ematologia (SIE), dell’Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica (AIEOP), dell’Associazione di Immunogenetica e di Biologia dei Trapianti (AIBIT), della Società Italiana di Immunoematologia e Trasfusione del Sangue – Associazione Italiana dei Centri Trasfusionali (SIITS-AICT) e del Gruppo Italiano Trapianti di Midollo Osseo (GITMO) (11).

Il GITMO promuove la ricerca clinica, i controlli di qualità, i criteri educazionali e l’accreditamento dei Centri per il Trapianto. Sono inclusi nel GITMO sia Centri effettivi che associati (con e senza regolare attività trapiantologica) secondo quattro principali sezioni di trapianto: allogenico, autologo, pediatrico e tumori solidi. Sono stati costituiti due Registri Nazionali: il Registro Trapianto Allogenico, con sede presso il Centro Trasfusionale dell’Ospedale S. Martino di Genova, e il Registro Trapianto Autologo, con sede presso la Cattedra di Ematologia dell’Università “La Sapienza” di Roma. I Registri Nazionali scambiano i dati con i Registri AIEOP e Tumori Solidi secondo i tempi e le modalità stabilite nelle Linee guida per la registrazione dell’attività trapiantologica.

Il numero dei trapianti allogenici registrati, per i quali è stata spesso utilizzata la TBI nel regime di condizionamento, è stato in continuo aumento dal 1991 al 2000, passando da 367 casi a 544. Il numero totale dei pazienti sottoposti a questo tipo di trapianto per tipo di patologia è stato di 1875 per leucemia mieloide acuta, 1689 per leucemia linfatica acuta, 1260 per malattia autoimmune. Sono stati inoltre trattati casi di mieloma multiplo, leucemia linfatica cronica, anemia aplastica, talassemia, leucemia mieloide cronica, linfoma, mielodisplasia, immunodeficienze ed errori genetici (11).

Mentre nel 1991 la sorgente delle cellule staminali emopoietiche era esclusivamente il midollo osseo, nel triennio 1997-2000 si è notato un netto incremento da altre fonti, quali sangue venoso periferico. Il numero dei pazienti sottoposti ad autotrapianto è stato di 4377 per linfoma, di 2645 per leucemia acuta, di 1768 per mieloma, di 387 per leucemia cronica e infine di 70 per disordini genetici e sindromi mielodisplastiche.

Per i tumori solidi a prognosi sfavorevole sottoposti a trapianto di cellule staminali emopoietiche, il GITMO ha registrato, dal 1984 al 2000, 2965 pazienti, di cui alcuni sono stati sottoposti anche a TBI. La neoplasia più frequente è stata il carcinoma mammario, seguita da neuroblastoma, tumori germinali, sarcoma di Ewing, tumori del SNC (Sistema Nervoso Centrale), carcinoma ovarico, microcitoma, sarcomi dei tessuti molli, osteosarcoma, PNET (Tumore Neuro Endocrino Primitivo), tumore di Wilms e altri meno frequenti. Il trend dei pazienti trattati è stato continuamente in aumento dal 1996 al 1998 per poi mostrare una inversione di tendenza in accordo con i dati internazionali. Infine, anche i trapianti miniallogenici, per i quali la TBI non mieloablattiva può trovare ampio impiego, si stanno rapidamente diffondendo (11).

È quindi ragionevole attendersi, a breve, un aumento della richiesta di TBI nel nostro Paese rispetto agli anni passati.

L’imponenza delle dotazioni che devono essere contemporaneamente disponibili e la complessità del sistema organizzativo rendono ragione dei dati relativi al numero di TBI effettuate in Italia dal 1998 al 2001, raccolti nella tabella riportata in Allegato. Nel corso dell’anno 2001, tra le 129 Unità Operative (UO) di radioterapia individuate solo 23 (17,8%) sono state attive per un totale di 414 interventi di TBI mieloablattiva (12). In 10 presidi (7,7%) sono stati eseguiti 57 trattamenti non-mieloablattivi e in 1 Centro si sono avute 3 irradiazioni estese con basse dosi (12-14).

Il numero complessivo delle procedure per irradiazione estesa mieloablative ha mostrato una certa stabilità nel corso dell'ultimo decennio: esse sono state 390 nel 1993, 398 nel 1998, 420 nel 1999 e 443 nel 2000. Una tendenza di maggiore incremento sembra essere registrata negli ultimi anni '90 per l'irradiazione estesa non-mieloablative che trova però ancora esecuzione limitata.

Sebbene l'impiego della TBI vada acquistando sempre maggiore rilevanza in ambito oncoematologico e radioterapico, la distribuzione geografica dei presidi sanitari che eseguono irradiazione corporea mieloablative risulta caratterizzata da un alto grado di disomogeneità. Durante il 2001, nelle UO di radioterapia situate nel Nord del Paese sono stati realizzati 272 interventi (65,7% del totale), in quelle nelle regioni centrali 125 (30%) e nel Sud 17 (solamente il 4,1% del numero complessivo).

Di conseguenza, il rapporto esistente tra numero di casi trattati con TBI e persone residenti è variato ampiamente nelle diverse regioni. Il valore più favorevole di almeno un intervento per 100.000 abitanti si è rilevato in Umbria, Liguria, Friuli-Venezia Giulia e Lombardia, quello di una irradiazione estesa ogni 200.000 persone nel Veneto, Toscana, Puglia, Piemonte, Lazio ed Emilia Romagna. Il valore più sfavorevole, pari a nessun intervento, è risultato in Sardegna, Sicilia e Campania. Il valore di questo rapporto non sembra tendere ad una modificazione in tempi brevi secondo le notizie che prevedono la prossima attivazione di programmi per la TBI in tre istituzioni collocate al Nord e in una sola al Sud.

Merita comunque di essere segnalato che spesso l'attività di TBI non è limitata al proprio bacino d'utenza ma è molto più ampia. Questo dipende dalla già segnalata carenza di strutture in alcune regioni italiane, specie del Sud, dalla nota esperienza di alcune istituzioni che hanno iniziato per prime ad utilizzare la TBI nel condizionamento al trapianto di cellule staminali, e dalla particolarità della procedura trapiantologica adottata in alcuni Centri (trapianto di cellule staminali emopoietiche da cordone ombelicale, trapianto da donatore familiare aploidentico).

Anche il rapporto tra il numero delle UO che eseguono TBI nelle procedure di condizionamento pre-trapianto e il numero complessivo dei presidi di radioterapia assume un valore significativamente differente con la posizione geografica. Esso è risultato 1 nel Trentino-Alto Adige, 0,6 in Friuli-Venezia Giulia, 0,5 in Umbria, 0,3 nel Veneto, Lombardia, Toscana, Liguria e Abruzzo, 0,1 in Emilia Romagna fino al segno negativo di nessun intervento nei 3 presidi di radioterapia in Sardegna, negli 8 in Sicilia e nei 14 operanti in Campania.

Qualche interesse può essere riservato alla analisi dei dati comparati di dotazione e di attività nel decennio intercorso 1991-2001 (7, 13, 14). Le UO di radioterapia oncologica censite sono state 93 con 13 attive per irradiazione nel condizionamento per trapianto nel 1991; 97 complessive con 15 attive nel 1995 e 129 totali con 23 attive per irradiazione estesa nel 2001. Questo progressivo aumento delle strutture e della attività di radioterapia sembra essere avvenuto nel corso del tempo in misura del tutto predominante nelle regioni del Centro-Nord. Nelle regioni centro-settentrionali si è passati da 74 UO di radioterapia e tra esse 12 attive per irradiazioni estese nel 1991, a 76 con 13 attive nel 1995 e, infine, a 93 con 21 attive nel 2001. Nelle regioni del meridione ad un incremento complessivo del numero dei presidi di radioterapia, 19 nel 1991, 21 nel 1995 e 36 nel 2001, è corrisposto un modesto aumento delle strutture radioterapiche attive nel condizionamento trapiantologico, che sono state 1 nel 1991 e solo 2 nel 2001.

Si può richiamare all'attenzione la necessità che possa essere realizzato, con la guida delle istituzioni con maggiore esperienza, un registro nazionale degli interventi nel quale sia possibile operare una stratificazione dei dati a seconda dei parametri di irradiazione impiegati. E, ancora, sottolineare l'opportunità emergente di una registrazione univoca e confrontabile per chiarire la patogenesi degli effetti collaterali che tendono a rendersi evidenti a medio e lungo termine.

La TBI è legata a diverse partecipazioni specialistiche nella scelta dei parametri che la caratterizzano (energia, frazionamento, rateo di dose, dose singola, dose totale, dose al polmone, ecc.) e implica la realizzazione di una reale interdisciplinarietà con competenze ben delineate.

Il medico oncologo radioterapista è il responsabile del trattamento dal momento che le problematiche clinico-ematologiche dovranno essere conosciute perfettamente dal radioterapista e condivise con l'ematologo che si occupa di trapianto di midollo osseo. In base al tipo di trapianto allogenico, che può essere compatibile, non compatibile, convenzionale o T depleto, esistono differenti criticità relative al rigetto, alla recidiva di malattia, alla malattia del trapianto verso il ricevente (GvHD, dall'inglese *Graft vs Host Disease*) e alla azione terapeutica delle cellule del donatore verso la malattia del ricevente (GvL, dall'inglese *Graft vs Leukemia*). Questi fattori, associati alla tossicità polmonare e di altri organi, costituiscono gli elementi clinici che rendono indispensabile la stretta interdisciplinarietà con l'ematologo (7, 8).

Un impegno paritario tra ematologo e medico oncologo radioterapista basato sulle conoscenze cliniche ed ematologiche, è assolutamente necessario, come pure la collaborazione con l'esperto in fisica medica che discute e realizza l'aspetto tecnico applicativo della procedura.

Quindi i ruoli della interdisciplinarietà sono ben definiti: l'ematologo che propone il trattamento; il medico oncologo radioterapista che lo discute scegliendo e accettando la metodologia come atto terapeutico in base alle diverse situazioni cliniche, in parte sopraelencate; l'esperto in fisica medica, responsabile della dosimetria, che collabora allo studio tecnico applicativo ed è in sintonia attiva con il radioterapista che rimane il responsabile unico del procedimento terapeutico.

Le presenti linee guida possono rappresentare un riferimento per un Centro di radioterapia che voglia iniziare ad effettuare un trattamento mediante TBI. A questo proposito vogliamo sottolineare l'importanza di identificare un numero minimo di prestazioni, che non dovrebbe essere inferiore a 20 in due anni. Tale numero è stato identificato tenendo conto dell'intervallo di tempo ragionevolmente considerato minimo necessario per mantenere una confidenza con l'applicazione tecnica della prestazione stessa e del fatto che l'inclusione dei pazienti è totalmente dipendente dai protocolli elaborati dagli ematologi nonché da variabili cliniche. Nella valutazione numerica di questo numero minimo occorre però tenere in considerazione anche la collocazione geografica del Centro rispetto al bacino d'utenza.

1. ASPETTI CLINICI

La principale azione della TBI è indubbiamente l'eradicazione totale (mediante dosi sopraletali) o parziale (con dosi sub-mieloablative) dei clonogeni oncopoiетici radiosensibili. La radioterapia può essere equiparata ad un farmaco non ciclo né fase specifico che può indurre un danno letale, subletale o potenzialmente letale sulle cellule in tutte le fasi del ciclo (G1/S/G2/M) o non ciclanti (G0). L'apoptosi radioindotta è sicuramente uno dei fenomeni radiobiologici di uccisione cellulare più importanti conseguenti alla somministrazione della TBI (15).

Sebbene i farmaci antineoplastici abbiano un ruolo maggiore nel ridurre il numero di cellule leucemiche prima del trapianto di cellule staminali, la TBI svolge un importante ruolo addizionale per il maggiore potere di penetrazione tessutale, non essendo dipendente da una diffusione per via ematica né essendo legata a fenomeni di resistenza pleiotropica o crociata. Con la TBI vengono inoltre irradiati uniformemente organi "santuari" come i testicoli e il SNC, organi più difficilmente raggiungibili dalla terapia antitumorale; inoltre è possibile modulare la dose in alcuni distretti corporei, impiegando compensatori per ridurre la dose negli organi più radiosensibili o somministrare dosi aggiuntive nelle zone più resistenti (16).

La radioterapia quando associata a mono (es. ciclofosfamide) o polichemioterapia (es. Ara-C, vincristina, thiotepa, ecc.) può indurre un'azione eradicante potenziata mediante meccanismi additivi, sopradditivi o sinergici, variabili in accordo alla sequenza delle due terapie (TBI + chemioterapia vs chemioterapia + TBI). Nel condizionamento del trapianto allogenico la TBI svolge un ruolo immunosoppressivo sul ricevente necessario per ridurre o annullare il rischio di rigetto del midollo del donatore; questa azione immunosoppressiva della TBI deve essere particolarmente efficace quando viene infuso midollo T-depleto. Infine, viene ancora riconosciuto un ruolo attivo della TBI nella citolisi della normale cellularità midollare per facilitare l'impianto delle cellule emopoietiche allogeniche (azione "creante spazio" della TBI).

Le recenti innovazioni trapiantologiche sviluppatesi negli ultimi anni hanno visto il rapido evolversi dei trapianti allogenici da donatore aploidentico o UD, MUD o MMUD per i principali antigeni leucocitari di istocompatibilità (sistema HLA). In queste procedure trapiantologiche da donatore non HLA identico, il risultato finale oncologico dipende non solo dal condizionamento pre-trapianto ma anche dall'eradicazione di malattia svolta dalla *Graft vs Tumor* ossia dall'azione antitumorale o antileucemica (GvL) dei linfociti T del donatore; nello stesso tempo, la tossicità legata al trapianto può essere indotta o amplificata dalla GvHD che consiste nella reazione delle cellule immunocompetenti del donatore sui tessuti sani del ricevente. La variabilità individuale dei fenomeni immunologici citati (*Graft vs Tumor* e GvHD) ha creato e crea notevoli difficoltà nella definizione del regime ottimale di TBI che possa ottenere un elevato indice terapeutico nel paziente avviato a trapianto allogenico (16, 17).

Pur essendo, a tutt'oggi, estremamente variabile la pianificazione della TBI mieloablativa sopraletale, a seconda delle diverse istituzioni, per quanto concerne la dose totale somministrata (7-15,75 Gy), il tipo di frazionamento della dose (da 1 seduta a 14 sedute), i giorni di trattamento (da 1 a 7 giorni), il rateo di dose (da 2-3 cGy/min a 26-30 cGy/min), alcune preliminari indicazioni sono emerse dalle esperienze pubblicate (16-21):

1. uno schema frazionato o iperfrazionato mediante multiple frazioni giornaliere intervallate da un minimo di 4-6 ore che prevede una dose totale di TBI superiore a 10-12 Gy ed erogate con rateo di dose/tessuto inferiore ai 15-16 cGy/min sembra essere preferibile agli schemi di TBI somministrati in dose singola (7-10 Gy) ad intermedio o elevato rateo di dose (>15-20 cGy/min), perché meglio tollerato nella sua esecuzione e meno inducente,

nei pazienti sia in età adulta che pediatrica, una tossicità subacuta o tardiva di grado severo (16-19, 22);

2. l'originario schema di TBI singola (10 Gy) a basso rateo di dose (<5 cGy/min), introdotto negli anni 50 dal gruppo di Seattle, sembra essere attualmente meno indicato perché gravoso per il paziente e impegnativo sotto l'aspetto organizzativo (6);
3. una TBI frazionata con dosi più elevate sembra essere consigliabile nei pazienti riceventi midollo T-depleto (17, 23, 24);
4. una TBI con dose singola (7,5-8 Gy) a rateo di dose di 15-16 cGy/min sembra essere indicata nei pazienti riceventi midollo allogenico aploidentico da donatore familiare e nei pazienti avviati a programmi di trapianto di midollo autologo (25-27);
5. pur essendo necessario, nella valutazione finale dei risultati, tenere conto dell'impatto svolto sulla clinica da altri fattori trapiantologici come la Graft vs Tumor e la GvHD, la dose totale di TBI da erogare in un regime frazionato non dovrebbe essere inferiore ai 10-12 Gy, soprattutto quando vengono trattati pazienti affetti da leucemia a cattiva prognosi (es. leucemia linfatica acuta dell'adulto) e/o riceventi trapianti allogenici da donatore non correlato (28).

Il limitato numero di studi clinici controllati di fase III disponibili non ha fornito definitive indicazioni sul regime di TBI mieloablattiva che potrebbe essere definito standard: il disegno e la conduzione di nuovi trial randomizzati rimangono pertanto gli obiettivi di riferimento (29).

Sono stati invece pubblicati recentemente i risultati di studi comparativi e/o di metanalisi atti a confrontare i regimi condizionanti il trapianto includenti l'impiego di TBI rispetto a programmi esclusivamente chemioterapici (29-31). La potenziale probabilità di un migliore indice terapeutico ottenibile nei pazienti avviati a TBI più chemioterapia ha validato il ruolo attuale della radioterapia in onco-ematologia e ha creato le premesse per una routinaria e crescente richiesta di irradiazione corporea totale da parte dei centri di ematologia che hanno avviato programmi trapiantologici avanzati. L'adozione di criteri di esecuzione della TBI qualitativamente elevati e progressivamente evoluti in accordo alle realtà trapiantologiche rimane, però, un presupposto essenziale per l'attuazione e lo sviluppo della TBI a dosi sub o sopraletali.

1.1. Personale dedicato

La TBI è una tecnica speciale di radioterapia che richiede esperienza specifica, attrezzature e figure professionali dedicate e intervento multidisciplinare.

Vanno pertanto chiaramente identificate le seguenti figure professionali, ciascuna con le proprie competenze e compiti, che andranno a comporre uno "staff dedicato". L'equipe coinvolta nell'esecuzione della TBI dovrebbe comprendere almeno 2 medici oncologi radioterapisti, 2 esperti in fisica medica, 2 tecnici sanitari di radiologia medica operanti in Radioterapia, 1 tecnico sanitario di radiologia medica operante in Fisica Sanitaria e 2 infermieri professionali.

1.1.1. Competenze e responsabilità di ogni figura professionale

Il *medico oncologo radioterapista* (di seguito citato come radioterapista) valuta l'indicazione al trattamento radioterapico secondo protocolli concordati con le altre figure mediche coinvolte (ematologo, oncologo, pediatra, ecc.); illustra al paziente il programma radioterapico e gli effetti collaterali con relativa firma del consenso informato; visita il paziente e compila la cartella

clinica e la cartella di terapia stabilendo la programmazione relativa all'esecuzione del piano di trattamento (procedure di centratura, stime antropometriche per la dosimetria previsionale e inizio cura in accordo con l'esperto in fisica medica e il tecnico sanitario di radiologia medica; modalità tecnica di esecuzione; frazionamento e dose totale; piano dosimetrico di trattamento in collaborazione con il fisico sanitario; set-up; controllo clinico del paziente con la prescrizione di eventuali terapie di supporto). Assiste all'esecuzione di ogni singola seduta e alla fine compila e aggiorna la cartella clinica con la registrazione della dose erogata, di ogni effetto collaterale riscontrato, dell'eventuale terapia di supporto somministrata e ogni eventuale cambiamento effettuato rispetto al programma originario. Programma il follow-up del paziente di concerto con le altre figure mediche coinvolte (ematologo, oncologo, ecc.) ed è tenuto a certificare il trattamento radiante per la parte di propria competenza.

L'*esperto in fisica medica* è responsabile della stesura del piano dosimetrico di trattamento e della sua ottimizzazione secondo le indicazioni cliniche fornite dal radioterapista; è responsabile della verifica dosimetrica (dosimetria *in vivo*, controlli di qualità dell'Unità di radioterapia, ecc.) e collabora con il radioterapista nelle operazioni sopraelencate.

Il *tecnico sanitario di radiologia medica* (TSRM) operante nel Centro di radioterapia o nel Servizio di fisica sanitaria, oltre a collaborare con il radioterapista e l'esperto in fisica medica nelle operazioni sopraelencate, esegue e coordina tutte le operazioni relative al posizionamento del paziente e all'introduzione di dispositivi ausiliari (schermature, compensatori personalizzati, ecc.) necessari alla corretta esecuzione del trattamento; effettua il trattamento radioterapico secondo le indicazioni contenute nella cartella di trattamento e registra i dati di ogni singola frazione; è responsabile dello stato e dell'efficienza del sistema di immobilizzazione utilizzato dal Centro; è responsabile del comfort del bunker in collaborazione con l'esperto in fisica medica e il radioterapista (32).

L'*infermiere professionale* è responsabile della preparazione del bunker per minimizzare l'esposizione alle infezioni nel caso in cui è richiesto un grado di sterilizzazione elevato al momento della TBI; è responsabile della preparazione di farmaci di supporto da somministrare dietro indicazione medica in caso di manifestazioni di effetti collaterali nel bunker; è responsabile dell'allestimento di contenitori in caso di vomito (33).

È necessario che lo staff dedicato programmi incontri periodici per discutere di eventuali miglioramenti da apportare alla metodica, eventuali innovazioni da introdurre nella operatività standard, ecc.

Si devono programmare aggiornamenti relativi al proprio profilo professionale attraverso la partecipazione a corsi, congressi, convegni, ecc., o attraverso visite ai Centri di riferimento per la TBI (34).

1.2. Costruzione del protocollo terapeutico

1.2.1. TBI mieloablative

1.2.1.1. Razionale e aspetti applicativi

Il ruolo che la TBI svolge nel condizionamento del trapianto allogenico è stato già esposto nella sezione introduttiva. Attualmente la TBI viene poco impiegata come terapia ablativa precedente il trapianto autologo di cellule staminali emopoietiche: nei protocolli in cui è prevista, si cerca di sfruttare principalmente l'azione eradicante antineoplastica svolta dalle radiazioni. Per questo scopo, dato che il rischio di GvHD è assente nel paziente sottoposto a trapianto autologo di cellule staminali emopoietiche, possono anche essere somministrate dosi

singole in unica seduta con valori intermedi di rateo di dose (es. 8 Gy a 18-20 cGy/min) (27). La modalità di somministrazione della TBI mieloablativa può essere ottimizzata modulando il frazionamento, la dose singola e/o totale e il rateo di dose allo scopo di aumentare il potere immunosoppressivo e antileucemico e di ridurre la tossicità a livello dei tessuti normali. Altri parametri che possono essere modulati per migliorare la distribuzione di dose e l'accuratezza del trattamento sono l'energia del fascio e la posizione del paziente. Si raccomanda che in ogni Centro sia redatto con l'ematologo un protocollo terapeutico che tenga conto del complesso delle tossicità dei trattamenti mieloablativi al fine di non associare alla TBI terapie mediche che possano incrementare la tossicità d'organo.

La costruzione del protocollo deve tenere anche conto del tipo di trapianto (autologo o allogenico) e nel caso di trapianto allogenico del tipo di inoculo (convenzionale o T-depleto), del tipo di donatore (familiare compatibile, familiare parzialmente compatibile, non correlato) e del grado di istocompatibilità. In considerazione della complessità della metodica, si raccomanda di redigere una procedura interservizi in modo che il percorso del paziente nella preparazione e nella esecuzione della terapia e il ruolo dei diversi operatori sia noto ed esplicitato.

Il radioterapista deve visitare il paziente prima di avviare la procedura TBI e quindi valutare la fattibilità della stessa sulla base delle indicazioni cliniche e di parametri quali i trattamenti radioterapici già ricevuti, la normalità della funzionalità epatica, renale e respiratoria. Qualora il trattamento possa essere eseguito, ma in qualche modo condizionato (dose totale ridotta, allestimento di schermi aggiuntivi oltre gli schermi polmonari e/o altro), la variazione dal trattamento standard va motivata sia nella cartella ematologia che in quella radioterapica con adeguata documentazione.

In pazienti per i quali si preveda un trapianto di cellule staminali emopoietiche, eventuali trattamenti radioterapici locali che si possano rendere necessari prima del trapianto stesso dovranno essere concordati con l'ematologo ed eseguiti con dosi totali tali da non condizionare una corretta somministrazione delle dosi considerate ottimali per il loro ruolo citoriduttivo e immunosoppressivo in corso di TBI.

Il protocollo deve anche prevedere gli schemi di profilassi e trattamento dell'emesi, delle infezioni e della GvHD. Devono anche essere indicate le modalità di sorveglianza dei pazienti durante il ricovero e di registrazione della tossicità acuta.

Infine, laddove è necessario, deve essere steso un protocollo di irradiazione dei prodotti ematici per la prevenzione della GvHD.

È necessaria inoltre la disponibilità e la collocazione di attrezzature adeguate quali la camera sterile (percorsi protetti) e i laboratori di preparazione dei farmaci.

1.2.1.2. Aspetti specifici in età pediatrica

Per l'esecuzione della TBI nel condizionamento mieloablativo del paziente in età pediatrica, il protocollo terapeutico deve tenere conto della disponibilità o meno di risorse specifiche, quali:

- un'UO di Pediatria e/o di Oncologia Pediatrica;
- le competenze oncologiche cliniche (con particolare riferimento alle malattie linfoproliferative che insorgono in età pediatrica) presenti al di fuori del Centro di radioterapia, ma all'interno della struttura ospedaliera cui afferisce il Centro di radioterapia o in strutture ospedaliere convenzionate;
- la disponibilità di personale medico specialista in anestesiology dedicato per i pazienti pediatrici di età inferiore a 8 anni per i quali può essere necessaria una esecuzione del trattamento radiante in anestesia generale (7, 15, 35, 36).

Il protocollo terapeutico deve inoltre definire ruoli e responsabilità cliniche relative all'assistenza diretta durante la degenza del paziente con riferimento a:

- prescrizione del condizionamento farmacologico (pre e/o post TBI) adottato nel paziente pediatrico;
- somministrazione del condizionamento farmacologico e della terapia immuno-soppressiva;
- controllo, la profilassi e il trattamento della tossicità acuta, subacuta e tardiva correlata al condizionamento farmacologico e alla panirradiazione corporea.

Nello stabilire sia il regime di condizionamento farmacologico che il regime di frazionamento della dose è raccomandato che le scelte siano condivise dallo staff multidisciplinare presente (radioterapista, pediatra, ematologo, oncologo medico) e che siano indicate specifiche referenze estratte da linee guida nazionali e/o internazionali (7, 15).

1.2.1.3. Prescrizione delle dosi e del protocollo di frazionamento

Il volume bersaglio della TBI mieloablattiva è rappresentato dall'intero organismo, compresa la cute. Le dosi impiegate nella TBI, associata alla chemioterapia, possono a volte superare la tolleranza di organi a rischio, quali ad esempio il polmone o il cristallino. In particolare il polmone, organo critico per eccellenza, è maggiormente a rischio di tossicità; infatti la polmonite interstiziale è stata una delle principali complicanze fatali della TBI quando somministrata nei programmi di trapianto allogenico. La prescrizione della dose deve essere data all'emispessore dell'addome e del polmone con acquisizione dei dati geometrici e densitometrici della sezione centrale del fascio e di almeno tre sezioni polmonari (parenchima superiore, medio e inferiore) del singolo paziente. Si raccomanda di effettuare la valutazione mediante tomografia computerizzata (TC).

Opzionale può risultare la prescrizione della dose ad altri organi critici quali gonadi, cristallino, rene. La dose ricevuta dagli stessi deve fare parte del *reporting*, così come le disomogeneità cranio-caudali e trasversali in diversi punti di riferimento (testa, collo, mediastino, pelvi, arti inferiori).

La variazione di dose nei diversi punti di riferimento deve essere compresa tra $\pm 10\%$; nei casi in cui, per le disomogeneità di spessore del paziente non si rientra in tale range, deve essere previsto l'impiego di compensatori per le aree a minor spessore (6).

Nella prescrizione della dose deve essere compreso il frazionamento della stessa, il valore della dose singola e totale e il rateo di dose. Al fine di non avere variazioni del rateo di dose che possano essere significative in termini di tossicità, i compensatori personalizzati polmonari devono essere a trasmissione parziale e impiegati durante tutto il trattamento. Il rateo di dose riveste sicuramente minore importanza nei trattamenti frazionati rispetto ai trattamenti in dose singola, ma sulla scorta dei più recenti dati desunti dalla letteratura il rateo di dose alto (>20 cGy/min) anche in regime frazionato comporta una maggiore incidenza di tossicità, dimostrata per l'incidenza di cataratta (37, 38). Pertanto in considerazione del delicato equilibrio nell'ambito di un trattamento così complesso come il trapianto, ivi compresa la terapia di prevenzione della GvHD, variazioni dello stesso, come adozione di schermi a protezione totale polmonare inseriti solo in una parte del trattamento, dal punto di vista radiobiologico possono comportare incremento di tossicità all'organo critico principale.

Per quanto riguarda il frazionamento deve essere puntualizzato che, nonostante la grande varietà di schemi di TBI adottati negli ultimi 30 anni, non è stato identificato quale tra questi sia il migliore (21). L'iperfrazionamento della dose risulta comunque attualmente la pratica più seguita (nel 70% dei casi) e fra i tanti schemi il più frequente è quello disegnato a Seattle che prevede la somministrazione di 2 Gy x 2/die x 3 giorni (16, 17). Nei Centri nei quali l'inoculo viene depleto dei T-linfociti per ridurre l'incidenza di GvHD, al condizionamento è richiesto un effetto immuno- e mielo-soppressivo maggiore. Infatti la T-deplezione comporta una più elevata

incidenza di rigetti e recidive (23, 24). Pertanto sono stati disegnati schemi che prevedono la somministrazione di dosi totali di TBI più elevate o si è ricorsi all'impiego della TBI in frazione singola (*Single fraction Total Body Irradiation*, STBI). Alla TBI e ciclofosfamide sono stati anche associati farmaci con spiccato effetto immuno- e mielo-soppressivo. In generale la STBI risulta ancora essere eseguita nel 30% dei Centri (6, 39). Le dosi impiegate sono comprese tra 7 Gy e 10 Gy, con valori di rateo di dose compresi tra 4 e 15 cGy/min. Sia con gli schemi in dose singola che iperfrazionata la dose al polmone dovrebbe essere contenuta al 75-80% della dose totale, anche se in due grandi Centri (Seattle e Glasgow) nei quali non è seguito tale approccio non è stata descritta un'incidenza di polmonite più elevata rispetto a Centri di controllo che riducono la dose al polmone (21). Gli schermi potrebbero pertanto essere usati per dare al polmone una dose equivalente a quella somministrata al resto del corpo. Per compensare la minore dose somministrata al midollo costale sotto gli schermi in alcuni Centri le coste protette ricevono un supplemento di dose con elettroni.

È qui utile ricordare che nei pazienti maschi affetti da leucemia linfatica acuta è consigliabile eseguire, in concomitanza alla seduta TBI, un supplemento di dose (*boost*) alla regione scrotale per prevenire il rischio di ricaduta leucemica testicolare. La dose supplementare è in genere di 4 Gy in seduta singola eseguita con fascio diretto di raggi X o elettroni. La dose testicolare può essere più elevata quando il paziente leucemico ha presentato alla diagnosi malattia leucemica interessante lo scroto (16, 30).

1.2.2. TBI non mieloablativa

La TBI non mieloablativa è utilizzata nel condizionamento non mieloablativo del trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche. Si tratta di una complessa procedura che mira all'azione terapeutica della *Graft vs Tumor* evocata anche in presenza di un chimerismo emopoietico misto nel ricevente. Il chimerismo emopoietico misto rappresenta la coesistenza di due sistemi emolinfopoietici HLA-compatibili nello stesso individuo realizzatasi grazie all'equilibrio tra due reazioni immunologiche: la reazione da ospite contro trapianto, *Host vs Graft*, e la reazione da trapianto contro ospite, GvHD. Dopo l'ottenimento di un chimerismo emopoietico misto, seguente al trapianto non mieloablativo, si assiste alla progressiva sostituzione delle cellule emolinfopoietiche del ricevente con quelle del donatore realizzando un chimerismo emopoietico completo a favore delle cellule del donatore. La stessa reazione immunologica della GvHD che consente di sopprimere l'emolinfopoiesi del ricevente permette di sfruttare l'azione terapeutica della *Graft vs Tumor*.

L'iniziale esperienza di Seattle ha dimostrato che (9, 40-44):

1. il trapianto di cellule staminali emopoietiche del donatore, mobilizzate con fattori di crescita è compatibile con l'instaurarsi di un iniziale chimerismo misto che progressivamente tende al raggiungimento di chimerismo emopoietico completo a favore del donatore;
2. l'impiego di potenti immunosoppressori, come la ciclosporina, il micofenolato mofetile e il siero antilinfocitario, è necessario per evitare reazioni di rigetto e per prevenire la GvHD;
3. l'impiego della TBI è fondamentale per l'instaurarsi di un chimerismo emolinfopoietico misto. A questo proposito, al *Fred Hutchinson Cancer Research Center* di Seattle, sono stati compiuti numerosi studi preclinici su modelli canini per determinare il dosaggio ottimale della TBI applicata all'uomo. I dati preclinici e i risultati clinici di studi pilota hanno stabilito che la dose consigliata è 2 Gy, somministrata in seduta unica, con rateo di dose inferiore a 10 cGy/min. In particolare, dosi inferiori ai 2 Gy rimangono attualmente

non indicate per l'applicazione clinica in quanto non sono risultate sufficientemente immunosoppressive da permettere l'attecchimento delle cellule emopoietiche del donatore;

4. la sperimentazione preclinica su modelli canini ha inoltre evidenziato che l'infusione di linfociti del donatore è fondamentale per trasformare il chimerismo da misto a completo, mentre nell'uomo tale trasformazione avviene spontaneamente senza necessità di infusioni di cellule T. Nella pratica clinica, l'impiego di infusioni di linfociti del donatore è attualmente indicata in casi selezionati, in mancanza di risposta clinica dell'emopatia e, comunque, in assenza di GvHD.

I protocolli attualmente adottati nella pratica clinica sono basati su queste evidenze sperimentali. Pertanto, è prevista l'applicazione di TBI non mieloablattiva (2 Gy in seduta unica con rateo di dose <10 cGy/min senza schermature) associata a farmaci immunosoppressivi (fludarabina, ciclosporina, micofenolato mofetile). Complessivamente, i dati preliminari dimostrano che l'applicazione dei regimi di condizionamento non mieloablattivi ha sensibilmente ridotto la tossicità ematologica, extra ematologica e, soprattutto, la mortalità da trapianto rispetto ai programmi che prevedono regimi di condizionamento mieloablattivi, convenzionalmente ancora applicati nella pratica clinica (42).

Tutte le patologie sinora trattate con successo con terapie trapiantologiche si possono considerare potenzialmente elegibili per protocolli non mieloablattivi, soprattutto nei pazienti non trattabili, per età o patologia d'organo, con trapianti mieloablattivi per l'alto rischio di morbidità e mortalità precoci. Inoltre, le procedure trapiantologiche non mieloablattive rimangono proponibili come linea di salvataggio in pazienti recidivati già pesantemente chemio- e/o radiotrattati.

La TBI non mieloablattiva seguita da trapianto di cellule emopoietiche è stata proposta in via sperimentale anche nel trattamento di tumori solidi. La potenziale risposta all'immunoterapia (il trapianto allogenico non mieloablattivo è una immunoterapia cellulare) dei tumori renali metastatici e dei melanomi metastatici suggerisce che tali patologie possano essere responsive alla Graft vs Tumor. Sono attualmente in corso numerosi studi pilota su tumori solidi quali mammella, ovaio, rinofaringe, rhabdomyosarcomi, osteosarcomi (42).

1.2.3. TBI citoablattiva a basso dosaggio

La TBI a basso dosaggio ha dimostrato di poter svolgere un ruolo primario come primo trattamento dei linfomi non Hodgkin a basso grado di malignità e della leucemia linfatica cronica ottenendo, negli stadi avanzati, sopravvivenze a 10-15 anni del 30-40%. I risultati ottenuti in termini di risposta ematologica e di sopravvivenza globale non si sono dimostrati inferiori a quelli ottenuti dopo vari schemi polichemioterapici esclusivi (10). Studi internazionali di fase III sono attualmente in corso di esecuzione per validare o meno il potenziale ruolo svolto dalla TBI a basso dosaggio.

La costruzione di un protocollo terapeutico deve prevedere la definizione dei parametri sopra elencati nell'esecuzione della TBI mieloablattiva e non mieloablattiva. In modo specifico devono essere concordati con lo specialista ematologo:

1. lo schema di TBI a basso dosaggio da adottare per singolo paziente o in base a protocolli nazionali o internazionali, dal momento che i dati di letteratura non hanno consentito di stabilire un regime standard: le dosi somministrate nelle varie esperienze sono molto variabili e hanno previsto la somministrazione di regimi simili in termini di dose giornaliera (10-15 cGy/die) ma diversi riguardo al frazionamento (2 o 3 volte alla settimana per 5 settimane);
2. le modalità di monitoraggio clinico del paziente per attuare preventivamente o con tempestività terapie di supporto specifiche.

1.3. Tecniche di irradiazione

1.3.1. TBI mieloablattiva

Obiettivo della scelta di una specifica tecnica di trattamento è quello di garantire la migliore omogeneità possibile nella distribuzione di dose al paziente, tenendo conto dei vincoli imposti dalle necessità cliniche e dalle dotazioni strumentali. La fase relativa alla tecnica di irradiazione costituisce un momento di stretta integrazione tra il radioterapista e l'esperto in fisica medica.

Nonostante l'impiego clinico della TBI ad alte dosi dati da oltre 30 anni, non esiste tuttora una tecnica ottimale e comune a tutti i Centri. Lo scopo di ogni tecnica è quello di ottenere una uniforme distribuzione di dose nel corpo intero, con variazioni comprese tra $\pm 10\%$ rispetto alla dose data al punto di riferimento. La scelta della tecnica di irradiazione è generalmente determinata da circostanze locali, quali l'unità di terapia e le dimensioni del bunker a disposizione nei singoli Centri. Non è infatti frequente avere dotazioni di macchine e bunker appositamente scelti per i programmi di TBI. Anche il frazionamento adottato condiziona la tecnica di irradiazione.

Gli aspetti tecnici (45-48) da prendere in considerazione nella TBI mieloablattiva per il paziente adulto o in età pediatrica sono:

- *unità di terapia*: energia del fascio fotonico, rateo di dose;
- *condizioni geometriche del bunker*;
- *tipo di incidenza del fascio*: latero-laterale (L-L) o antero-posteriore (AP) e postero-anteriore (PA);
- *sistemi di contenzione del paziente* (lettino per posizione distesa, supporto per posizione eretta);
- *posizionamento di*:
 - schermi a trasmissione parziale per ridurre la dose agli organi a rischio,
 - compensatori per rendere omogenea la dose nei vari distretti corporei
 - uno spoiler per ridurre l'effetto *build-up* in superficie;
- *sistemi di verifica del posizionamento di schermi e compensatori*;
- *distribuzione dei dispositivi per la dosimetria* in vivo;
- *sistemi di verifica dosimetrica* in vivo;
- *set-up*: è raccomandato che sia il più semplice possibile, il più riproducibile e, non ultimo, il più comodo per i seguenti motivi:
 1. garantire il normale svolgimento di ogni singola frazione del trattamento senza interruzioni,
 2. ridurre i tempi di posizionamento del paziente soprattutto se la TBI si integra nella attività giornaliera di routine,
 3. standardizzare i comportamenti del personale medico, fisico, tecnico e infermieristico,
 4. contribuire a garantire l'accuratezza della distribuzione della dose prescritta.

Nella definizione della tecnica di irradiazione devono essere considerati: a) il volume bersaglio; b) gli organi a rischio; c) il punto di riferimento della dose; d) la dose prescritta al volume bersaglio e al polmone.

Nel tempo si sono sviluppate tecniche a 2 e 4 grandi campi contrapposti a grande distanza fuoco-paziente accanto a tecniche con campi multipli contigui oppure campi in movimento finalizzate ad ottenere una ottimale distribuzione della dose. Vengono impiegate sorgenti di

fotoni di alte energie. Possono essere utilizzate sorgenti multiple per la esecuzione dei campi contrapposti, ma più di frequente, utilizzando una unica sorgente si opera lo spostamento del paziente solidale con il sistema di contenzione. Attualmente risulta più diffuso l'impiego di campi antero-posteriori e postero-anteriori che permettono di trattare il paziente attraverso il minore e più uniforme spessore e di ottenere un più preciso e agevole posizionamento degli schermi polmonari. La opzione più diffusa è caratterizzata dall'utilizzo di grandi campi ottenuti mediante rotazione a 90° della testata e a 45° del collimatore (per sfruttare la diagonale del campo) con distanza fuoco-paziente da 3 a 6 metri. La posizione del paziente risulta ovviamente correlata al frazionamento, alla tecnica e al sistema di contenzione adottato.

Risulta consigliata, come sopra menzionato, la irradiazione AP-PA per ottenere una migliore omogeneità di dose e un più agevole e corretto posizionamento degli schermi. Una tecnica diversa potrà essere indicata nell'irradiazione del paziente pediatrico irradiato o meno in corso di anestesia generale.

Il set-up del trattamento deve tener conto dello spessore alla *mid-line* addominale (ombelico) per il calcolo delle Unità Monitor (UM), degli spessori nei diversi distretti corporei per la determinazione delle disomogeneità di dose e la definizione dell'impiego di compensatori, dello spessore e densità del polmone, determinati alla TC, per il calcolo dello spessore degli schermi polmonari. Deve inoltre essere valutato l'allineamento del fascio (almeno due tatuaggi alla *mid-line* del paziente acquisiti durante il test dosimetrico), il corretto posizionamento degli schermi polmonari e il corretto allineamento dei detector per la dosimetria *in vivo*.

Nella definizione del set-up è raccomandato di indicare non solo la posizione del corpo (prono, supino, sul fianco, seduto, semiseduto) ma anche eventuali dispositivi di appoggio (es. cuscini) e la posizione degli arti.

Quando la TBI è eseguita in narcosi le caratteristiche del set-up devono essere conformi alle manovre anestesilogiche e al monitoraggio a distanza e devono essere descritte. In questi casi è da valutare l'opportunità che venga documentata la procedura anestesilogica.

È raccomandato l'impiego di documentazione fotografica.

La Tabella 1 illustra sommariamente le più comuni tecniche di irraggiamento utilizzate in TBI.

Tabella 1. Tecniche di irradiazione più comuni utilizzate in TBI

Posizione del paziente	Direzione del fascio	Vantaggi e indicazioni	Svantaggi
Supina/Supina in posizione raccolta	Orizzontale	Confortevole e riproducibile. Indicata per pazienti pediatriche	Incidenza laterale e difficoltà di posizionamento di schermi e compensatori.
Supina/Prona	Verticale	Indicata per bambini di statura inferiore a 1 m circa che devono essere sedati.	È limitata dalla statura del paziente.
Eretta	Orizzontale	Incidenza anteriore e posteriore, facile posizionamento di schermi e compensatori, indicata nei trattamenti frazionati.	Non può essere mantenuta per lungo tempo.
Decubito laterale	Orizzontale	Incidenza anteriore e posteriore, possibile posizionamento di schermi e compensatori, indicata nei trattamenti a dose singola perché può essere mantenuta a lungo.	Richiede un'accurata verifica della posizione degli schermi.

1.3.2. TBI non mieloablattiva e citoablattiva a basso dosaggio

Per quanto riguarda la TBI non mieloablattiva e la TBI a basso dosaggio valgono i concetti già espressi per i trattamenti mieloablattivi, sia per quanto si riferisce ai parametri tecnici da prendere in considerazione sia per quanto riguarda il set-up e le tecniche di irradiazione (48). Tenuto conto tuttavia delle dosi totali e dei frazionamenti proposti, che non superano le dosi di tolleranza degli organi critici, l'impiego di compensazioni polmonari non è necessario e anche il controllo delle disomogeneità di dose appare di minor rilevanza. Nel caso specifico della TBI frazionata a basse dosi e limitatamente ad essa, le valutazioni dosimetriche possono limitarsi al calcolo previsionale della dose, senza ricorrere alla dosimetria *in vivo*.

1.4. Consenso informato

1.4.1. TBI mieloablattiva

Per quanto riguarda il consenso informato si possono considerare due possibilità:

1. consenso informato unico per la procedura trapiantologica completa il che implica incontro congiunto fra paziente, ematologo o oncologo medico e medico ondatologo radioterapista (non sempre realizzabile dal punto di vista logistico);
2. consenso specifico al trattamento radioterapico con menzione delle tossicità note principalmente imputabili alla radioterapia e delle tossicità d'organo generali imputabili alla metodica terapeutica nel suo complesso.

Il consenso deve essere datato e sottoscritto dal paziente e dal medico oncologo radioterapista; è raccomandata la presenza di un testimone il cui nome deve essere verbalizzato. È preferibile che il consenso firmato riporti il grado di comprensione del paziente.

L'informazione deve riguardare il beneficio atteso e la tossicità inevitabile del trattamento, nonché le possibili complicazioni tardive.

È raccomandato l'elenco dettagliato di tutti i possibili effetti collaterali con l'esplicita traduzione del loro significato clinico.

Deve essere chiaramente indicato quali effetti collaterali sono potenzialmente letali.

È da valutare l'opportunità di indicare la probabilità di accadimento dei vari effetti, preferibilmente facendo riferimento all'esperienza del singolo Centro.

1.4.1.1. Aspetti specifici in età pediatrica

Trattandosi di individui minori, è indispensabile l'acquisizione del consenso informato da parte dei genitori e/o dei legali rappresentanti. Il consenso deve essere datato e sottoscritto da almeno uno dei due genitori (o dal legale rappresentante) e dal medico oncologo radioterapista; è raccomandata la presenza di un testimone il cui nome deve essere verbalizzato.

È preferibile che il consenso firmato riporti il grado di comprensione dei genitori o del legale rappresentante.

Particolare attenzione deve riguardare la piena comprensione da parte dei genitori del rischio di manifestare, anche a distanza di molti anni dall'irradiazione, alterazioni somatiche e non somatiche gravi e potenzialmente irreversibili.

È da valutare l'opportunità di una informazione anche del bambino, purché in associazione ad adeguato supporto psicologico.

1.4.2. TBI non mieloablativa

Il consenso informato deve essere specifico a questa metodica condizionante il trapianto non mieloablativo con menzione della tossicità acuta riscontrabile dopo l'erogazione di basse dosi singole di TBI. Il paziente deve essere informato che a tutt'oggi non sono riportati in letteratura dati che segnalino eventuali effetti collaterali tardivi dopo la somministrazione di TBI a dosi non mieloablative.

1.5. Recording e reporting

1.5.1. Recording

Come per tutti i pazienti sottoposti a trattamenti radianti, anche nel caso della TBI è indispensabile una corretta registrazione degli elementi clinici che hanno portato ciascun paziente alla prescrizione di questa modalità di trattamento nonché degli eventuali effetti collaterali, sia precoci, sia tardivi; questi ultimi in particolare saranno fedelmente registrati relativamente ai trattamenti eseguiti in età pediatrica (disturbi della crescita e dell'evoluzione psico-intellettuale, secondi tumori). [Si veda al riguardo il paragrafo relativo al follow-up].

Occorre distinguere ciò che deve essere descritto nella cartella clinica da ciò che deve essere segnalato nella cartella dosimetrica.

La *cartella clinica* riporterà tutte le notizie che abitualmente costituiscono gli elementi anamnestici e obiettivi di un paziente. Essa pertanto dovrebbe essere redatta secondo quanto suggerito dal Rapporto ISTISAN 96/39 (32); in particolare è raccomandato che vengano riferiti i seguenti dati:

- *Dati anagrafici del paziente;*
- *Storia clinica, diagnosi e stato di malattia;*
- *Finalità del trattamento radiante:*
 - TBI mieloablativa
 - TBI non-mieloablativa
 - TBI citoablative a basso dosaggio (programmi non trapiantologici);
- *Tipo di trapianto programmato;*
- *Associazioni chemioterapiche;*
- *Tossicità acuta.*

In una parte dei pazienti sottoposti a TBI mieloablativa si può osservare una serie di reazioni acute radioindotte che insorgono in corso di TBI (specialmente quando somministrata con dosi singole a basso rateo di dose) e persistono per circa 3-4 giorni.

Astenia, nausea e vomito compaiono dopo la somministrazione di circa 3 Gy e possono restare intense per 24-48 ore. Valide terapia antiemetiche di nuova generazione hanno recentemente ridotto l'intensità di questi effetti acuti.

L'insorgenza di diarrea, eritema cutaneo e mucosite è variabile e dipendente anche dai condizionamenti farmacologici mentre l'alopecia è un evento quasi costante.

Una tumefazione transitoria bilaterale delle parotidi può insorgere entro 12 ore anche dopo basse dosi radiazione (e perciò anche dopo TBI non mieloablativa) e si esaurisce spontaneamente entro 48 ore. Questo effetto è associato ad un innalzamento dell'amilasi serica (7).

Per ogni effetto radioindotto acuto riscontrato dopo TBI è necessario indicare:

- natura dei sintomi;
- gravità dei sintomi;
- terapia dei sintomi.

Nella *cartella dosimetrica*, destinata a raccogliere le caratteristiche tecniche della radioterapia, è raccomandato che vengano trascritti i seguenti dati:

- *Tipo di Unità di trattamento*
 - energia del fascio
 - rateo di dose nominale
 - distanza fuoco-pelle o fuoco-asse
- *Posizione del paziente*
 - tipo di appoggio (supino, prono, seduto, semiseduto, in piedi)
 - posizione degli arti (sollevati, flessi, ecc.)
 - posizione del corpo rispetto al fascio (AP, PA, L-L)
- *Dati relativi al paziente (spessori)*
 - capo
 - collo
 - torace
 - addome
- *Dose prescritta*
 - punto di prescrizione della dose
 - dose totale
 - modalità di frazionamento
 - dose per frazione
 - rateo di dose reale in posizione TBI
 - eventuale sovradosi alle gonadi
- *Omogeneità della dose*
 - dose capo
 - dose torace
 - dose addome
 - dose arti inferiori
- *Dose erogata agli Organi a Rischio (OAR)*
 - polmone
 - tiroide (consigliata)
 - cristallino (consigliata)
 - rene (consigliata)
 - gonadi (consigliata)
 - sistemi di dosimetria *in vivo* e loro incertezza.

Devono inoltre far parte della documentazione relativa al trattamento eseguito le radiografie di verifica.

1.5.2. Reporting

Al termine del trattamento, generalmente all'atto della dimissione, si raccomanda di consegnare al paziente un documento che illustri le caratteristiche della terapia effettuata.

È opportuno che tale documento risponda a caratteristiche di facile lettura e interpretazione anche da parte di operatori di altri Centri di radioterapia.

In ogni caso è suggerito che vi siano descritti:

- *Data di esecuzione del trattamento*
- *Dose totale erogata al punto di prescrizione*
- *Indicazione del punto di prescrizione*
- *Rateo di dose reale*
- *Eventuale sovradosi alle gonadi*
- *Dosi registrate al:*
 - capo
 - collo
 - torace
 - addome.

1.6. Follow-up

1.6.1. Aspetti generali

Il termine “follow-up” indica l’insieme dei controlli periodici programmati (clinici, radiologici, di laboratorio) dopo il trattamento di una neoplasia e i tempi di esecuzione degli stessi. Gli esami e i tempi sono diversi a seconda della malattia per la quale il paziente è stato sottoposto a trapianto di cellule staminali emopoietiche e al tipo di trapianto (49-51).

Gli scopi del follow-up sono i seguenti:

1. anticipare la diagnosi dell’eventuale ripresa di malattia e di conseguenza aumentare la sopravvivenza e migliorare la qualità di vita attraverso l’applicazione precoce, in fase subclinica, di misure terapeutiche efficaci. Il presupposto è infatti che il trattamento anticipato della ripresa di malattia, in fase preclinica, sia vantaggioso in termini di sopravvivenza rispetto al trattamento effettuato in pazienti sintomatici, in una fase di malattia più avanzata;
2. evidenziare gli effetti collaterali tardivi del trattamento;
3. raccogliere dati utili sia per il controllo di qualità interno al Centro, sia per protocolli di ricerca.

Da quanto detto emerge che lo scopo del follow-up è quello di valutare sia l’efficacia che la tossicità del trattamento in esame.

Una corretta esecuzione del follow-up richiede una corretta raccolta dei dati. Le schede disegnate per la rilevazione dei dati devono essere semplici e contenere solo quelle informazioni che si ritengono utili. È consigliabile usare elaboratori dedicati e programmi di raccolta dati specificamente studiati.

Nell’ambito del follow-up di pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali emopoietiche si raccomanda che sia anche effettuata la valutazione dello stato psicologico dei pazienti e della riabilitazione fisica, sociale e psicologica (32, 49, 52).

Date le finalità del follow-up si ritiene necessario che:

- a. tutti i pazienti vengano regolarmente seguiti non solo dall’ematologo, ma anche dal radioterapista. Gli esami clinici, strumentali e di laboratorio e i tempi di esecuzione

devono essere indicati nel protocollo di follow-up. Sarebbe opportuno che gli specialisti che seguono il paziente siano sempre gli stessi. Nei casi in cui questo non sia possibile, è per lo meno necessario che i medici che attuano il follow-up conoscano a fondo sia la storia del paziente che il tipo di trapianto e il regime di condizionamento cui questi è stato sottoposto;

- b. la registrazione degli effetti collaterali e delle complicanze sia basata su un sistema di valutazione qualitativo prestabilito per i vari organi e tessuti;
- c. le informazioni vengano usate dai diversi specialisti per valutare la qualità del trattamento effettuato e per modificare, se necessario, la strategia terapeutica.

1.6.2. La tossicità subacuta e tardiva: criteri di valutazione

Il crescente numero di pazienti lungo sopravvivenuti dopo trapianto allogenico o autologo suscita l'interesse clinico sul problema delle complicanze che insorgono a medio termine (subacute) o tardive (croniche).

È indubbiamente difficile distinguere fra le diverse cause di tossicità dopo terapie multimodali e valutare l'impatto del simultaneo concorrere di più fattori potenzialmente nocivi.

I fattori implicati nell'insorgenza della tossicità subacuta e tardiva dopo trapianto di cellule staminali emopoietiche sono:

- *Fattori pre-trapianto:*
 - età del ricevente
 - malattie pregresse o concomitanti
 - radioterapia encefalica o polmonare
 - Metotrexate intratecale
- *Fattori condizionanti il trapianto:*
 - TBI
 - chemioterapia
 - numero delle cellule staminali emopoietiche infuse
- *Fattori post-trapianto:*
 - terapia immunosoppressiva
 - infezioni (citomegalovirus, aspergillosi, ecc.)
 - GvHD
 - terapia steroidea
 - terapia antibiotica.

La causa principale di morbidità dopo trapianto allogenico è costituita dalla GvHD in cui le manifestazioni cliniche cutanee, enteriche, polmonari ed epatiche, di variabile entità complicano l'analisi della tossicità imputabile alla sola radioterapia.

La Tabella 2 evidenzia i più frequenti effetti collaterali segnalati in varie casistiche di pazienti trapiantati dopo condizionamento con TBI mieloablattiva. È necessario ricordare che gli effetti collaterali sfavorevoli che compaiono dopo più di 100 giorni sono considerati espressione di tossicità tardiva. In Tabella 2 sono altresì segnalate le relative incidenze di insorgenza che variano a seconda del tipo di trapianto, dello stato di malattia e del diverso peso giocato dalle concause (22, 37, 38, 53-56).

Tabella 2. Effetti collaterali subacuti e tardivi più frequenti dopo impiego di TBI mieloablativa nel regime condizionante il trapianto: incidenza ed esami strumentali

Effetto	Incidenza	Esami strumentali
Insufficienza renale (sindrome emolitica/uremica, necrosi tubulare acuta, nefropatia acuta)	5-15%	test funzionalità renale
Polmonite interstiziale	5-15%	test diagnostica toracica
Cataratta	4-22%	esame oftalmologico
Ritardo della crescita	40-90%	ormone della crescita (GH)
Ritardo puberale	40-60%	testosterone-estradiolo
Amenorrea definitiva	90%	FSH-LH-funzionalità gonadica
Sterilità maschile	95%	testosterone/spermiogramma
Malattia veno-occlusiva epatica	<5%	Funzionalità epatica
Deficit cognitivi	<20%	test neuropsicologici
Tossicità neurologica	<5%	RM-TAC
Ipotiroidismo		
<i>compensato</i>	25-43%	TSH-T3-T4
<i>manifesto</i>	3-13%	

Le esperienze ottenute negli ultimi venti anni hanno evidenziato come la somministrazione di TBI con un regime frazionato o iperfrazionato possa indurre una minore incidenza di effetti collaterali rispetto a quella osservata dopo l'impiego di dose singole (8-10 Gy) somministrate con un elevato rateo di dose. Anche le probabilità di un elevato grado di tossicità radioindotta e di una conseguente letalità si sono dimostrate minori dopo schemi di TBI frazionata mediante una o più sedute giornaliere.

La tecnica di radioterapia adottata (impiego o meno di compensatori per il polmone, l'encefalo e i bulbi oculari) si è altresì evidenziata come un parametro capace di modulare l'insorgenza di alcuni effetti collaterali come la polmonite interstiziale, il deterioramento delle funzioni cognitive e la cataratta.

Una dose totale di TBI superiore ai 10 Gy è stata correlata con una maggiore incidenza di secondi tumori (rischio relativo di secondi tumori: 0,9 con dose <10 Gy vs 1,9 con dosi >12 Gy e 4,1 con dose >13 Gy), mentre la modalità di somministrazione della radioterapia (in seduta singola o frazionata) non ha giocato un ruolo importante. Questi dati pubblicati nel 1997 da Curtis *et al.* (57), devono essere confermati da risultati di altre casistiche e appaiono ancora non definitivi.

È infine importante ricordare che l'esecuzione di analisi statistiche multivariate (*Cox regression analysis*) è di fatto necessaria per valutare se la TBI viene realmente a giocare il ruolo della variabile indipendente influenzante l'insorgenza di una tossicità d'organo o di un deficit funzionale o di un secondo tumore.

Nell'analisi statistica, attraverso un'attiva collaborazione tra ematologo, oncologo pediatra, fisico e radioterapista, dovrebbero essere pertanto introdotti i principali parametri clinico-fisici della TBI che possono modulare le probabilità di insorgenza degli effetti collaterali tardivi che sono oggetto di studio (Tabella 3) (47).

Tabella 3. Parametri della TBI da considerare in un'analisi statistica multivariata per valutare le variabili indipendenti causanti un effetto collaterale radioindotto

Parametro	Unità di misura
Dose totale di TBI	Gy
Numero di frazioni	fr
Rateo di dose	cGy/min
Dose totale media polmonare	Gy
Intervallo medio fra le frazioni	h
Dose totale media encefalica	Gy

2. ASPETTI FISICI

Dal punto di vista fisico la TBI presenta una serie di peculiarità che la distinguono dagli altri trattamenti radioterapici e rendono necessarie metodiche di preparazione, calcolo e verifica del tutto specifiche.

Gli aspetti caratteristici più importanti sono costituiti dalla grande estensione del volume bersaglio, che generalmente comporta una distanza di trattamento notevolmente superiore a quella isocentrica e dalla presenza di organi a rischio, che possono ricevere dosi uguali e persino superiori a quella prescritta al bersaglio.

La geometria di irradiazione, in cui le condizioni di diffusione della radiazione sono significativamente diverse da quelle dei trattamenti convenzionali, determina la necessità di acquisire dati fisici di base specifici per la tecnica di irradiazione adottata, tenendo conto, tra l'altro, del fatto che solo una frazione del campo di radiazione è intercettata dal paziente.

La presenza di organi critici e la richiesta di omogeneità della dose assorbita comportano l'impiego di modificatori della dose assorbita personalizzati, quali schermi, bolus, compensatori, che devono essere progettati sulla base di un'accurata valutazione della distribuzione della dose assorbita nel paziente.

In questo ambito i sistemi di calcolo per la stesura dei piani di trattamento convenzionali risultano spesso inadeguati, motivo per cui si assiste frequentemente allo sviluppo "in proprio" di algoritmi di calcolo più o meno complessi. In ogni caso le modalità di calcolo devono essere validate sperimentalmente prima del loro impiego clinico, in condizioni le più aderenti possibili a quelle di trattamento.

Per i motivi elencati è doveroso prevedere delle metodiche di dosimetria *in vivo* che verifichino l'accuratezza delle previsioni di calcolo e la consistenza delle condizioni di irraggiamento.

2.1. Apparecchiature e strumentazione

L'attuazione della metodica della TBI presso un Centro di radioterapia richiede la dotazione di specifiche apparecchiature e attrezzature con caratteristiche non sempre richieste dalla radioterapia tradizionale (45, 58):

– *Fasci di radiazione*

L'uso di fasci di fotoni prodotti da acceleratore (4-25 MVRX) è raccomandato in quanto consente di ottenere una buona omogeneità nella distribuzione di dose assorbita per le differenti geometrie di irraggiamento delineate in queste linee guida. L'adozione di energie elevate richiede l'utilizzo di un opportuno spoiler con funzioni di superficializzatore di dose.

– *Rateo di dose assorbita*

La necessità clinica di irradiare il paziente in singole o multiple frazioni richiede di poter modificare il rateo di dose assorbita. Il rateo di dose richiesto varia da alcuni cGy/min a decine di cGy/min alla distanza di trattamento; ove richiesta, la riduzione del rateo di dose può essere ottenuta aumentando la distanza di trattamento o abbassando il rateo di dose dell'acceleratore.

- *Dimensione del campo*
Difficilmente le unità di trattamento dispongono di dimensioni di campo all'isocentro maggiori di 40 x 40 cm². La distanza di trattamento assume quindi in TBI un ruolo fondamentale poiché permette di contenere l'intero paziente nel campo di radiazione. Il paziente deve essere interamente contenuto all'interno del campo di trattamento sfruttando la massima apertura dei collimatori, la distanza e l'eventuale rotazione dei collimatori stessi di 45°.
- *Dimensioni del bunker*
Il Bunker deve possedere dimensioni adeguate, tali da ottenere un campo di radiazione di ampiezza sufficiente anche per pazienti di alta statura. Una distanza minima di 350 cm dal fuoco al punto di prescrizione nel paziente è consigliabile a tale scopo. Nella posa in opera di un nuovo acceleratore è bene prendere in considerazione una eventuale asimmetria dell'unità di trattamento rispetto al centro del bunker per ottenere una sufficiente distanza di trattamento TBI dalla parete scelta per tale scopo.
- *Dotazione della sala*
Nella sala di trattamento, oltre alla dotazione abituale, dovrebbero essere previste prese per l'ossigeno e prese di alimentazione con nodo di terra equipotenziale. Con determinati pazienti pediatrici, per i quali è necessario effettuare la TBI in anestesia generale, particolare attenzione deve essere posta nella scelta della strumentazione anestesiológica presente in sala di trattamento poiché la radiofrequenza generata per il LINAC può indurre disturbi agli strumenti di controllo del paziente.
- *Miglioramento delle condizioni ambientali*
Soprattutto per la TBI di pazienti pediatrici, dovrebbe essere presa in considerazione la possibilità di utilizzare particolari accorgimenti che possano aumentare il comfort e la conseguente collaborazione del paziente nel caso in cui questo possa essere sottoposto a terapia radiante senza ricorrere allo stato di narcosi totale. In particolare deve essere posta la massima cura nella messa a punto del sistema di appoggio; analogamente, la presenza all'interno del bunker di un sistema televisivo per la proiezione di filmati e di altro sistema di intrattenimento video o musicale può essere assai efficace per il raggiungimento di tale scopo.
- *Sterilità*
Se risulta pressoché impossibile garantire condizioni di sterilità all'interno del bunker, devono essere almeno garantite adeguate condizioni di pulizia e di disinfezione di ciò che viene direttamente a contatto con il paziente. Si raccomanda quindi che tutte le superfici del sistema di set-up siano ricoperte da materiale impermeabile o comunque siano costituite da materiale trattabile con sistemi detergenti e/o disinfettanti.
- *Sistemi per il posizionamento del paziente*
Nella scelta del posizionamento del paziente e quindi dei relativi sistemi di set-up, devono essere prese in considerazione le caratteristiche del paziente, fra cui il fatto che si tratti di un adulto o di un bambino e anche il fatto che si tratti di un paziente in buone o cattive condizioni fisiche. Per i pazienti adulti collaboranti, in grado di sostenere una posizione eretta durante il trattamento, è consigliabile l'impiego di un "box" mobile in plexiglas con componenti per l'immobilizzazione, il contenimento e la sicurezza del paziente realizzati in materiali non metallici. La mobilità del sistema, garantita da ruote, può consentire il trattamento sia in AP che in PA senza modificazione della posizione del

paziente stesso anche nel caso in cui si debba ricorrere “per motivi di emergenza” ad una unità di terapia diversa da quella comunemente impiegata. Per un adulto non in grado di sostenere la posizione eretta, è consigliabile impiegare un sistema che consenta il decubito supino o laterale. Il sistema più adatto è costituito da un letto mobile con l’eventuale aggiunta di un supporto che consenta, nel decubito supino, la non sovrapposizione delle braccia al torace quando ciò sia richiesto da considerazioni legate all’omogeneità dosimetrica. Nel caso di pazienti pediatrici è consigliato l’uso di un sistema che consenta il decubito supino in condizioni di particolare comfort. Il sistema più indicato è un letto mobile con l’aggiunta di componenti regolabili, quali lo schienale reclinabile e l’appoggio per i piedi, in grado di adattarsi alle variazioni percentualmente rilevanti riscontrabili nelle dimensioni di questi pazienti. Per tutte queste situazioni è raccomandata, come già indicato, la realizzazione, più o meno integrata nel sistema di posizionamento, di spoiler in plexiglas, per la riduzione del *build-up*, di spessore stabilito in funzione delle caratteristiche energetiche del fascio di radiazioni impiegato. Si raccomanda, inoltre, di realizzare sistemi e procedure per la centratura ottica e radiologica in grado di assicurare stabilità e ripetibilità nel posizionamento del paziente, degli schermi e dei compensatori.

– *Sistemi per la realizzazione di compensatori*

L’esecuzione della TBI necessita di sistemi di adattamento delle condizioni di irradiazione alla conformazione del paziente. Occorre quindi prevedere le necessarie attrezzature per la costruzione degli schermi e dei compensatori personalizzati relativi al tipo di trattamento che si ritiene di dover utilizzare.

– *Sistemi per la dosimetria*

Oltre alla strumentazione dosimetrica normalmente di corredo per la radioterapia con fasci esterni occorre che siano presenti sistemi per la verifica *in vivo* del trattamento eseguito. La strumentazione dosimetrica deve essere sempre tarata (con riferibilità ai campioni di misura nazionali e/o internazionali) quando essa è usata per misurare valori assoluti di dose assorbita, mentre tale taratura non è indispensabile per misure relative di variazioni di dose.

2.2. Dosimetria in condizioni di riferimento

Ogni fascio utilizzato per trattamenti TBI deve essere preliminarmente caratterizzato in condizioni di riferimento con un protocollo di dosimetria riconosciuto a livello internazionale. Al riguardo, i più recenti e aggiornati protocolli attualmente disponibili per la dosimetria di base sono quello dell’*American Association of Physicists in Medicine* (AAPM) (59) e quello dell’*International Atomic Energy Agency* (IAEA) (60) entrambi basati sulla determinazione della dose assorbita in acqua come grandezza di riferimento. Si ritiene opportuno suggerire il protocollo IAEA perché:

- più diffuso a livello internazionale;
- più semplice nella sua attuazione pratica;
- riguarda un numero più ampio di tipi di radiazione.

È comunque importante che, una volta scelto il protocollo di riferimento per la dosimetria di base, ci si attenga ad esso durante tutta l’esecuzione della procedura.

2.3. Dosimetria in condizioni di non riferimento

2.3.1. Caratterizzazione del fascio in fantoccio e in condizioni TBI

La caratterizzazione del fascio in condizione TBI è finalizzata al calcolo delle unità monitor da rilasciare nel singolo trattamento, e alla determinazione dei parametri richiesti dai sistemi di calcolo della distribuzione della dose eventualmente utilizzati (39, 61-65).

I punti da affrontare per la dosimetria in condizioni TBI sono i seguenti:

1. Taratura del fascio

La taratura del fascio deve essere effettuata in condizioni TBI con un protocollo di dosimetria riconosciuto a livello internazionale. La specificità della TBI impone tuttavia condizioni di taratura non standard; in particolare la radiazione diffusa, misurata usualmente per mezzo del *Peak-to-Scatter Factor* (PSF), in condizioni TBI è funzione della dimensione del corpo diffondente e non, come usuale, dalle dimensioni del fascio. Qualora risulti impraticabile l'impiego di fantocci per taratura di dimensioni paragonabili a quelle del paziente, si può comunque ricorrere ai dati di PSF riportati in letteratura; alcuni (45, 66) riportano set di dati riferiti a differenti condizioni sperimentali che indicano comunque, per un fascio da 6 MVRX, correzioni dell'ordine di qualche per cento a seconda della scelta del fantoccio di base e delle dimensioni del paziente.

Si raccomanda che il fantoccio di taratura sia un fantoccio ad acqua di dimensioni non inferiori a $30 \times 30 \times 30 \text{ cm}^3$. Per quanto riguarda la scelta della camera di ionizzazione, spesso una larga parte del cavo della camera è immerso nel campo di radiazione durante la misura ed è quindi raccomandato, al fine di minimizzare l'influenza del segnale proveniente dal cavo stesso, l'uso di camere di ionizzazione con volume sensibile superiore a $0,6 \text{ cm}^3$, valutando comunque l'influenza dell'irraggiamento del cavo sulla lettura dell'elettrometro.

2. Misura delle curve di trasmissione della dose in profondità

La determinazione delle curve di della trasmissione di dose in profondità deve anche essa essere effettuata in condizioni TBI. L'uso di $\text{TPR}_{20,10}$ (*Tissue-Phantom Ratio*) (60) misurati in condizioni standard è sconsigliato per la presenza di condizioni di diffusione (e retrodiffusione dalle pareti) molto diverse da quelle standard; è quindi opportuno misurare le PDD (*Percentage Depth Dose*) o i TPR in condizioni di diffusione simili a quelle effettive di trattamento.

Per quanto riguarda, invece, la determinazione dell'indice di qualità del fascio radiante, da cui dipendono i fattori correttivi da utilizzare nei protocolli dosimetrici, occorre evidenziare che ci si trova in una situazione non standard e non prevista da alcun protocollo di dosimetria, sebbene alcune indicazioni siano rintracciabili in bibliografia.

Una soluzione approssimativa per la determinazione dell'indice di qualità $\text{TPR}_{20,10}$ indicato nel protocollo di dosimetria è la seguente. Si misura il $\text{TPR}_{20,10}$ sia in condizioni di riferimento – in termini di campo e SSD (*Source-Surface Distance*) – sia in condizioni TBI – campo e SSD di trattamento – assumendo quindi la media dei valori ottenuti come il $\text{TPR}_{20,10}$ da utilizzare per l'applicazione del protocollo. Questa approssimazione è ragionevolmente accettabile grazie al fatto che alle energie tipiche dei fasci di fotoni utilizzati nelle applicazioni TBI (fasci da acceleratori) i parametri dosimetrici hanno una modesta dipendenza dall'energia del fascio di radiazione.

3. *Misura del profilo trasversale del campo di radiazione*

La valutazione del profilo di dose in condizioni TBI è necessaria per valutare la distanza tra il bordo del campo luce e una isodose significativa dal punto di vista clinico (usualmente 90% o 95%); si tenga al riguardo presente che il profilo diagonale del campo massimo può essere soggetto ad effetti di penombra più pronunciati rispetto a quelli analoghi per campi inferiori. La misura può essere effettuata con qualsiasi sistema (fantoccio ad acqua, film dosimetria, ecc.) purché adattato alla geometria di irraggiamento; ciascun centro dovrà stabilire la tecnica di misura sulla base delle proprie disponibilità strumentali.

4. *Misura della radiazione diffusa dalle pareti e dal pavimento della stanza di trattamento*

La presenza di radiazione diffusa dalle pareti e dal pavimento della sala di trattamento altera la forma delle curve di trasmissione della dose in profondità e non permette l'applicazione della legge secondo la quale l'intensità del fascio si riduce in ragione dell'inverso del quadrato della distanza (legge dell'inverso dei quadrati). È quindi raccomandata l'effettuazione di una serie di misure di kerma in aria sull'asse centrale del fascio a differenti distanze dalla sorgente di radiazione, con una camera di ionizzazione coperta da un opportuno spessore di *build-up*; lo scostamento dei risultati di queste valutazioni dalla semplice legge dell'inverso dei quadrati consente di stimare l'influenza (o la eventuale non influenza) di questo effetto. Queste misure sono ovviamente necessarie qualora si desideri "trasportare" la taratura da una distanza di trattamento all'altra sfruttando la legge dell'inverso dei quadrati.

5. *Stima dei fattori correttivi legati alla dimensione finita del paziente*

L'omogeneità della dose nella TBI è estesa anche alla cute per cui il sottodosaggio superficiale è da evitare. In ingresso viene utilizzata una apposita lastra in plexiglas (spoiler) con funzioni di superficializzatore di dose, mentre in uscita la presenza del sottodosaggio legato alla mancanza di radiazione retrodiffusa può non essere trascurabile; la percentuale di sottodosaggio da aspettarsi dipende ovviamente dalla energia del fascio e dalle dimensioni del fantoccio. Per esempio, usando un fascio da 6 MVRX, la mancanza di retrodiffusione in uscita comporta un sottodosaggio di circa il 6% rispetto alla condizione di *full backscatter*; tuttavia, qualora la tecnica di irraggiamento preveda campi contrapposti, questo effetto viene mediato sugli stessi, risultando in un sottodosaggio superficiale complessivo inferiore al 3%. La presenza di eventuale radiazione retrodiffusa dalle pareti del bunker di trattamento può inoltre contribuire a diminuire ulteriormente questo effetto. Si raccomanda che ciascun Centro valuti l'entità di questo effetto nelle proprie condizioni operative.

6. *Misura della trasmissione di eventuali schermi utilizzati*

L'uso di schermature personalizzate in piombo o lega bassofondente è indispensabile quando si vogliono risparmiare strutture a rischio come i polmoni oppure il midollo, se già trattato in precedenza alla dose di tolleranza. La valutazione della trasmissione della dose sotto le schermature deve essere effettuata in condizioni TBI; infatti possono riscontrarsi sensibili differenze tra la trasmissione in condizioni standard e quella in condizioni TBI. Una particolare cautela va posta nella taratura di eventuali rivelatori per dosimetria *in vivo* da posizionare sotto gli schermi, che possono risentire notevolmente della variazione nello spettro della radiazione incidente generata dagli schermi stessi.

2.3.2. Dosimetria previsionale

Nei trattamenti TBI esistono diversi approcci per la determinazione delle UM necessarie per garantire un preciso valore di dose assorbita nel punto di normalizzazione in paziente (solitamente a metà spessore dell'addome).

Un metodo prevede la determinazione delle UM mediante precisi modelli e algoritmi di calcolo previsionali e, successivamente, la verifica sperimentale della dose assorbita nel punto di riferimento mediante la dosimetria *in vivo*.

Un altro metodo prevede il calcolo previsionale (*stima indicativa*) delle UM e un controllo durante il trattamento della dose assorbita mediante dosimetria *in vivo* in alcuni punti del corpo del paziente fino al raggiungimento del valore della dose assorbita prescritta.

Mentre nel primo caso la misura ha essenzialmente una finalità di controllo della bontà del modello utilizzato, nel secondo la misura è essenziale in quanto la stima delle UM è indicativa, pertanto è necessario correggere online il valore delle stesse fino al raggiungimento della dose prescritta.

Esistono diversi modelli di calcolo delle UM per i trattamenti TBI, spesso sviluppati in proprio da ogni singolo Centro in base alla sua esperienza e ai dati accumulati. Lo sviluppo di questi modelli deve sottostare alle raccomandazioni riconosciute a livello internazionale (6, 67).

I modelli previsionali si basano essenzialmente sui dati anatomici del paziente e sulle caratteristiche dosimetriche delle unità radianti utilizzate.

Le procedure di acquisizione dei dati del paziente (dimensioni, anatomia, organi a rischio, ecc.) dovrebbero seguire protocolli standardizzati, al fine di evitare ogni discrezionalità. Indipendentemente dalla modalità di acquisizione delle varie informazioni anatomiche (TC, immagini radiografiche, delineatori meccanici, ecc.), è necessario che ogni informazione anatomica sia riferita al paziente in posizione conforme a quella di trattamento; sono infatti numerosi i distretti corporei che modificano la loro dislocazione a seconda della postura assunta e questo può portare a sottostimare o sovrastimare le UM calcolate, nonché ad un errato disegno di eventuali schermi o compensatori.

L'elaborazione di un modello di calcolo della dose in TBI dovrebbe essere effettuata tenendo presenti le particolari condizioni geometriche della TBI stessa e organizzando una metodologia sperimentale che permetta di effettuare misure di verifica con fantocci di differenti dimensioni nelle effettive geometrie di irraggiamento.

Il modello dovrebbe prevedere la stima dei valori di dose sia nel punto di prescrizione, che sugli organi a rischio (polmoni, reni, ecc.) e lungo l'asse perpendicolare all'asse del fascio (distretti di spessore differente quali testa, torace, addome, gambe). Dovrebbe inoltre prevedere il calcolo delle eventuali schermature e/o compensatori da utilizzarsi in caso di disomogeneità non accettabili.

Il modello dovrebbe altresì prevedere e quantificare le perturbazioni apportate alla dose erogata da ogni accessorio che venga interposto sul cammino del fascio (schermi superficializzatori, portablocchi, ecc.).

Qualora si utilizzino sistemi di pianificazione del trattamento radiante, compresi i sistemi basati su metodi Monte Carlo, occorre accertarsi dell'adeguatezza dei dati dosimetrici di input utilizzati; è inoltre necessario sottoporre il calcolo delle distribuzioni di dose per i trattamenti TBI ad un rigoroso piano di controlli di qualità, in considerazione delle particolari situazioni geometriche utilizzate (differenti SSD, campi di irradiazione molto estesi, ecc.).

2.3.3. Dosimetria *in vivo*

Al fine di garantire una accurata irradiazione del corpo intero entro la tolleranza terapeutica¹, è necessario effettuare un controllo dosimetrico direttamente sul paziente. In questo contesto, la dosimetria *in vivo* deve essere prevista non solo come una semplice procedura di verifica ma come parte integrante del trattamento stesso. Infatti, lo scopo principale della dosimetria *in vivo* in TBI è quello di:

- verificare la dose assorbita nel punto di riferimento e valutare l'omogeneità dosimetrica lungo il corpo del paziente (principalmente sulla linea mediana, con particolare attenzione agli organi critici, come il polmone, ma anche sulla cute);
- verificare e controllare dosimetricamente l'efficacia dei compensatori o degli schermi utilizzati in corrispondenza dei vari distretti corporei (capo-collo, torace, arti, ecc.).

Inoltre, quando il sistema dosimetrico utilizzato in TBI fornisce una lettura immediata del valore di dose assorbita, la dosimetria *in vivo* permette un controllo diretto del trattamento radiante dando la possibilità di modificare il numero di UM impostate al LINAC per l'irradiazione del paziente in seguito al confronto tra il valore della dose assorbita misurata e il valore della dose assorbita prescritta nel punto di riferimento.

2.3.3.1. Caratteristiche dei rivelatori

I rivelatori più diffusamente impiegati per la dosimetria *in vivo* in TBI sono i dosimetri a termoluminescenza e i rivelatori a semiconduttore (68-70), più recente è l'applicazione dei rivelatori MOSFET (*Metal-Oxide Semiconductor Field-Effect Transistor*) (71):

- *Rivelatori a semiconduttore*
Sono rivelatori che presentano una elevata sensibilità alla radiazione, piccole dimensioni e offrono la possibilità di una lettura immediata del valore della dose assorbita (72). Essendo la risposta di questi dosimetri influenzata dalla dose accumulata, dal rateo di dose, dalla temperatura e dall'angolo fascio-rivelatore, è indispensabile effettuare la taratura del semiconduttore nelle condizioni geometriche-fisiche della TBI.
- *Rivelatori a termoluminescenza*
Sono piccoli dosimetri dotati di buona sensibilità alla radiazione, scarsa dipendenza al rateo di dose e alle energie della radiazione in uso in radioterapia (72). Inoltre non hanno necessità di essere connessi ad elettrometri tramite cavi per cui possono essere facilmente applicati sulla cute del paziente. Non possono essere utilizzati qualora sia richiesta una dosimetria in tempo reale, data la complessità della procedura di lettura.
- *Rivelatori MOSFET*
Hanno dimensioni piccole, non attenuano il fascio di radiazioni, presentano una risposta indipendente dalla temperatura, poco dipendente dall'energia e dal tipo (fotoni/elettroni) delle radiazioni impiegate in radioterapia, permettono una lettura sia immediata che differita e, se non azzerati, mantengono l'informazione dosimetrica per molto tempo; anch'essi non hanno necessità di essere connessi ad elettrometri tramite cavi per cui

¹ Per "accuratezza terapeutica" si intende lo scarto tra la dose erogata e la dose prescritta; per "tolleranza terapeutica" si intende il massimo valore, ritenuto accettabile, di accuratezza terapeutica (per lo *European group for Blood and Marrow Transplantation*, EBMT (6), ad esempio, $\pm 10\%$ su tutto il corpo).

possono essere facilmente applicati sulla cute del paziente (la connessione va fatta solo al momento della lettura). Anch'essi presentano una dipendenza angolare della risposta, hanno sensibilità e riproducibilità variabili con la tensione di alimentazione e una "vita" (dose massima accumulabile) breve, relativamente agli altri tipi di dosimetri.

Dal momento che i rivelatori indicati presentano caratteristiche dosimetriche significativamente diverse tra loro, i Centri di radioterapia devono scegliere, o valutare, il proprio sistema di dosimetria *in vivo* dopo un'attenta analisi delle procedure utilizzate per l'effettuazione della TBI.

2.3.3.2. Requisiti minimi di accettabilità

I dosimetri devono essere posti sulla cute del paziente, in coppia (uno "in entrata" e l'altro "in uscita") nel punto di riferimento (addome) e nei vari distretti corporei, quali: testa, collo, mediastino, polmoni (possibilmente su ambedue i polmoni nel caso in cui non siano dosimetricamente "simmetrici", come per l'irradiazione AP-PA in decubito laterale), ombelico, ginocchio e caviglia. Successivamente, per ogni distretto, le coppie di valori misurati devono essere utilizzate per calcolare la "dose a metà spessore", con metodi analoghi a quelli reperibili in letteratura (69, 71).

Tipicamente, un algoritmo di calcolo della "dose a metà spessore" in TBI utilizza:

- le misure in entrata, corrette per la distanza dal "centro campo";
- la "profondità equivalente in acqua", determinata sulla base della sua correlazione con il rapporto dosimetrico "uscita/entrata";
- la correlazione tra la "profondità equivalente in acqua" e i dati di attenuazione (TMR o percentuali di dose).

I rivelatori devono essere previamente calibrati, in condizioni TBI, per confronto con la camera a ionizzazione. Inoltre, il sistema dosimetrico deve essere inizialmente caratterizzato, non solo verificando le correlazioni di cui sopra, ma anche analizzando le variabili già descritte nel precedente paragrafo (ad esempio, la variazione della risposta con la temperatura, con la dose accumulata o la dipendenza angolare). In tale modo, nel corso di un trattamento, le letture effettuate *in vivo* possono essere corrette mediante una serie di fattori, che tengono conto delle singole dipendenze; se, invece, tali elementi non sono noti, o se si decide di trascurarli, l'incertezza di misura aumenta tanto più quanto maggiore è l'intervallo di variabilità dei corrispondenti fattori correttivi.

Il risultato della dosimetria *in vivo*, in definitiva, è determinato mediante un algoritmo che utilizza dati sperimentali. Le incertezze in gioco, non tutte e non sempre controllabili, sono da un lato quelle sperimentali, dall'altro quelle intrinseche all'algoritmo stesso: tutte contribuiscono a determinare l'incertezza finale. Dal momento che, come si è visto, i rivelatori utilizzabili per dosimetria *in vivo* presentano caratteristiche e dipendenze diverse tra loro, così come sono diverse, da Centro a Centro, le condizioni di irradiazione, non è corretto stabilire, a priori, la frequenza delle calibrazioni, o i fattori correttivi da inserire nel calcolo della dose assorbita.

Le scelte operative effettuate da un Centro devono, invece, tenere conto del seguente requisito minimo di accettabilità del sistema di dosimetria *in vivo*: *l'incertezza totale attribuibile al risultato dosimetrico non deve risultare maggiore della tolleranza terapeutica*. Si tratta di un requisito minimo, cioè di una condizione necessaria per iniziare i trattamenti, ma che andrà successivamente rivalutata mediante l'analisi statistica dei dati dosimetrici relativi ai trattamenti effettuati, al fine di garantire il necessario grado di accuratezza dell'intera procedura radioterapica.

2.3.3.3. Assicurazione di qualità

Oltre alle misure di taratura e alle procedure di caratterizzazione dei sistemi dosimetrici, prima di iniziare l'applicazione diretta sui pazienti si raccomanda di effettuare una verifica del metodo dosimetrico mediante l'impiego di fantoccio antropomorfo e/o di opportuni fantocci disomogenei contenenti materiale tessuto polmonare-equivalente.

Per quanto riguarda i controlli e gli interventi correttivi effettuati nel corso del trattamento (frequenza delle rilevazioni dosimetriche, controllo della posizione del paziente, verifiche radiografiche delle protezioni e del posizionamento dei dosimetri) anche in questo caso le procedure possono differire tra un Centro e l'altro (es. la frequenza dei controlli dosimetrici dipende, in primo luogo, dal tipo di frazionamento scelto dal radioterapista). Si raccomanda, comunque, di effettuare e tenere aggiornata l'analisi statistica dei risultati dosimetrici, determinando la distribuzione delle accuratezze terapeutiche dei trattamenti effettuati. Questa consente di:

1. evidenziare la presenza di errori sistematici nella procedura, se gli scarti si distribuiscono attorno ad un errore medio non nullo;
2. valutare la distribuzione degli scarti e determinare la sua deviazione standard (σ);
3. determinare eventualmente una "soglia di intervento" (ad esempio pari a 2σ) da inserire in un programma di Garanzia di Qualità.

La conoscenza di una "soglia di intervento" statisticamente significativa consente a ciascun Centro di applicare una eventuale correzione alle UM del LINAC, qualora la variazione tra il valore della dose assorbita misurata mediante la dosimetria *in vivo* nel punto di normalizzazione e il valore di dose assorbita prescritta nel medesimo punto supera la "soglia di intervento". In questo caso, la variazione di UM può essere attuata nella/e seduta/e successiva/e, o meglio nell'ultima seduta di trattamento in modo da assicurare "quantitativamente" la qualità TBI.

Per garantire l'affidabilità delle rilevazioni dosimetriche, si raccomanda di effettuare i seguenti controlli delle misure *in vivo*:

- a. determinazione della corretta posizione dei rivelatori, mediante verifiche radiografiche;
- b. verifica della congruità del valore di dose assorbita misurato *in vivo* in un punto "significativo" del corpo del paziente mediante confronto con il valore di dose assorbita nel medesimo punto determinato con metodi analitici o indiretti, avvalendosi della conoscenza del valore di "trasmissione" per i diversi attenuatori, della "profondità equivalente in acqua" determinata mediante i rivelatori e della "storia" delle precedenti irradiazioni nel caso di TBI frazionata.

Anche in questo caso, il numero e la modalità di effettuazione delle suddette verifiche può variare in relazione alle condizioni di irradiazione adottate per la TBI e deve essere, comunque, rivalutato sulla base dell'analisi statistica dei dati dosimetrici.

Se si combinano i risultati della dosimetria *in vivo* effettuata in punti prestabiliti del corpo con le informazioni ottenibili dalle radiografie di verifica, è possibile determinare la distribuzione di dose assorbita su tutto il piano mediano del paziente (73, 74). È auspicabile che in futuro ogni Centro possa applicare tale metodica che costituisce un sicuro miglioramento della qualità del metodo di verifica dosimetrica.

2.4. Controlli di qualità

Ferma restando l'applicazione delle procedure di assicurazione di qualità sulle "pratiche" radioterapiche secondo quanto prescritto dalla legge (3) e dettato dalla buona tecnica (6, 75-77), la TBI richiede specifici protocolli di controlli di qualità (78-83), relativi a controlli aggiuntivi e

non previsti per trattamenti standard, che si possono raggruppare nelle due categorie di seguito riportate:

– *Controlli di base*

Relativi ai parametri dosimetrici e geometrici delle unità di trattamento specifici per la condizione TBI, alle prestazioni dei sistemi computerizzati per la stesura dei piani di trattamento (verifica degli algoritmi di calcolo per distanze superiori a quelle convenzionali e per campi molto più grandi delle dimensioni del paziente) e dei sistemi dosimetrici per la determinazione della dose assoluta e relativa.

– *Controlli pre-irradiazione*

Relativi ai sistemi dosimetrici, nonché alla verifica degli accessori (schermi assorbitori e diffusori, lettino/sedia, ecc.) per il posizionamento durante l'irradiazione, da effettuare specificatamente per il singolo paziente.

Nelle Tabelle 4 e 5 sono elencati, ad esclusivo titolo di esempio, set di controlli specifici per la TBI, supplementari a quelli prescritti per la radioterapia convenzionale. Si raccomanda che vengano indicati i livelli di intervento e le periodicità di misura previsti dai singoli centri.

Tabella 4. Controlli di base specifici per la TBI supplementari a quelli prescritti per la radioterapia convenzionale

Oggetto	Parametro da sottoporre a controllo	Modalità del controllo
Dosimetria di base	Dose in fantoccio standard alla profondità di riferimento	Audit o interconfronti esterni in condizioni TBI; calibrazioni secondo protocolli internazionali
LINAC o telecobalto	Profili OAR	Misure dosimetriche in fantoccio standard in condizioni TBI
LINAC o telecobalto	PDD o TPR	Misure dosimetriche in fantoccio standard in condizioni TBI
Sistema di pianificazione del trattamento (TPS)	Dose in fantoccio antropomorfo con disomogeneità di tipo polmonare: valori assoluti e distribuzione della dose	Misure dosimetriche in condizioni TBI
Sistema per la dosimetria <i>in vivo</i>	Dose in ingresso, in uscita e algoritmo di calcolo della dose a metà spessore	Misure dosimetriche in condizioni TBI

Per "fantoccio standard" si intende il fantoccio raccomandato nel protocollo dosimetrico di riferimento

Tabella 5. Controlli pre-irradiazione specifici per la TBI supplementari a quelli prescritti per la radioterapia convenzionale

Oggetto	Parametro da sottoporre a controllo	Modalità del controllo
LINAC o telecobalto	Dose	Controllo di costanza
Modificatori del fascio personalizzati (schermi di protezione, compensatori, bolus)	Attenuazione schermi Consistenza compensatori e bolus	Misure dosimetriche
Dispositivi di posizionamento	Parametri geometrici (distanza dalla sorgente, altezza dal pavimento ecc.)	Controllo metrico
Dosimetri <i>in vivo</i>	Sensibilità	Taratura in termini di dose assorbita o controllo relativo della risposta

Le risorse necessarie per l'implementazione del programma di controllo di qualità specifico per la TBI devono essere considerate all'interno del globale esame del rapporto costo-benefici al momento di valutare l'attivazione di questa pratica presso un Centro di radioterapia.

3. PIANO DI EMERGENZA

La complessità del trattamento TBI presuppone la definizione di precisi protocolli clinici, comprese le modalità operative e organizzative per assicurare la corretta gestione dell'intero processo radioterapico. A tal fine dovrebbe essere previsto un particolare programma di garanzia di qualità, che definisca i tempi e le modalità delle varie fasi del trattamento e sia in grado di razionalizzare il complesso iter radioterapico e di rendere organica l'interconnessione delle operazioni svolte dalle varie figure professionali. Infatti una standardizzazione delle procedure nella TBI evita il pericolo di errate interpretazioni soggettive delle singole fasi del trattamento eliminando i possibili errori procedurali.

In tale ambito si raccomanda la stesura di un documento scritto nel quale siano definiti ed elencati quegli eventi che, non essendo compresi nei protocolli organizzativi in quanto *ragionevolmente rari*, devono prevedere un "piano d'emergenza" al fine di minimizzare una possibile situazione di pericolo per il paziente.

In relazione alla metodica radioterapica prevista nella TBI, all'attrezzatura impiegata per la dosimetria *in vivo*, al tipo di accessori previsti durante il trattamento e al modello di unità radiante utilizzata per l'irradiazione del paziente, possono essere definiti alcuni eventi accidentali quali ad esempio:

- problemi tecnici tali da comportare l'interruzione del trattamento radiante; tali problemi possono riguardare sia l'apparecchiatura di trattamento (con inconvenienti che provochino l'arresto di breve o lunga durata del funzionamento) sia le condizioni ambientali "di contorno" (alimentazione elettrica e idraulica, per esempio);
- problemi tecnici nel sistema di misura della dose *in vivo*;
- problemi tecnici nella attrezzatura di anestesia (solo in pazienti pediatrici).

Per ognuna di queste possibili situazioni si raccomanda che sia definito un piano di emergenza scritto, inserito nel documento di cui sopra, in grado di risolvere rapidamente l'incidente garantendo al paziente il massimo della sicurezza e la possibilità di ultimare la terapia. In questo contesto è consigliabile disporre di una seconda unità di trattamento di opportune caratteristiche e taratura in maniera tale da poter effettuare in qualsiasi momento un trattamento TBI qualora intervenissero problemi tecnici sulla prima unità radiante.

I piani di emergenza devono essere sufficientemente descrittivi in modo tale da permettere una esauriente lettura e una facile operatività da parte dell'operatore che si appresta ad intervenire durante la situazione di emergenza; inoltre si deve prevedere una registrazione cartacea dell'evento da inserire nella cartella clinica e da conservare nel registro delle TBI al fine di documentare l'accaduto e le azioni intraprese per la sua soluzione.

PRINCIPALI RACCOMANDAZIONI PER LA GARANZIA DI QUALITÀ IN TBI

Schede riassuntive

FINALITÀ

La TBI è impiegata con finalità:

- **Mieloablattiva**
Dosi sopraletali (7-15,75 Gy) somministrate in associazione a mono o polichemioterapia per il condizionamento al trapianto di cellule staminali midollari e/o periferiche allogeniche o autologhe.
- **Non mieloablattiva**
Basse dosi di TBI (1-2 Gy) erogate in seduta unica nel condizionamento al trapianto allogenico per pazienti di età avanzata o precedentemente sottoposti a trapianto.
- **Citoablattiva a basso dosaggio**
Basse dosi (1-1,5 Gy) somministrate con regime ipofrazionato (10-15 cGy/die per 2-3 frazioni settimanali) nel trattamento di pazienti affetti da linfoma non Hodgkin a basso grado e da leucemia linfatica cronica.

ASPETTI CLINICI

Principali schemi

- Frazionamento o iperfrazionamento della dose ($\geq 10-12$ Gy) con rateo di dose $< 15-16$ cGy/min.
- Somministrazione di dose singola (10 Gy) a basso rateo di dose (< 5 cGy/min).
- TBI frazionata con dosi elevate nei programmi di T deplezione.
- TBI in dose singola (7,5-8 Gy) con rateo di dose 12-14 cGy/min nei programmi di trapianto aploidentico da donatore familiare.
- Iperfrazionamento (≥ 12 Gy) nei programmi di trapianto MUD da donatore non familiare.

Personale dedicato

- Medico oncologo radioterapista (n.=2)
- Esperto in fisica medica (n.=2)
- Tecnico sanitario di radiologia medica operante in radioterapia (n.=2)
- Tecnico sanitario di radiologia medica operante in fisica sanitaria (n.=1)
- Infermiere professionale (n.=2)

Protocollo terapeutico

- **TBI mieloablattiva**
Deve tener conto di:
 - tipo di trapianto (autologo o allogenico);
 - tipo di inoculo (non manipolato, T-depleto);
 - tipo di donatore (familiare compatibile, familiare parzialmente compatibile, non correlato);
 - grado di istocompatibilità.
- ➔ NB: Considerare aspetti specifici in età pediatrica.

Prescrizione della dose:

- deve comprendere il frazionamento della dose, il valore della dose singola e totale e il rateo di dose;
- la dose deve essere prescritta all'emis spessore dell'addome e del polmone;
- la variazione di dose nei diversi punti di riferimento deve essere entro il $\pm 10\%$.

■ **TBI non mieloablativa**

Dose consigliata: 2 Gy in seduta unica, con rateo di dose inferiore a 10 cGy/min.

Caratteristiche:

- riduzione della tossicità trapiantologica;
- tecnica semplificata;
- esplorata anche nel trattamento dei tumori solidi;
- necessaria l'associazione con potenti farmaci immunosoppressori.

■ **TBI citoablattiva a basso dosaggio**

Dose consigliata: 10-15 cGy/die, 2-3 volte alla settimana, fino a 1,5-2,0 Gy nel trattamento di:

- linfoma non Hodgkin a basso grado di malignità;
- leucemia linfatica cronica.

Sopravvivenze a 10-15 anni del 30-40%.

Tecniche di irradiazione

Aspetti tecnici da prendere in considerazione:

- Unità di radioterapia
- Condizioni geometriche del bunker
- Incidenza del fascio
- Sistema di contenzione del paziente
- Posizionamento di schermi a trasmissione parziale
- Sistema di verifica del posizionamento di schermi
- Dosimetria *in vivo*
- Verifica dosimetria *in vivo*

Nella definizione della tecnica di irradiazione bisogna considerare:

- volume bersaglio (corpo intero, compresa la cute);
- organi a rischio;
- punto di riferimento della dose;
- dose prescritta al volume bersaglio e al polmone (\pm gonadi, cristallino, rene, tiroide).

➔ NB: Consigliata l'irradiazione con incidenza del fascio AP-PA per ottenere una migliore omogeneità di dose e un più agevole e corretto posizionamento degli schermi. Considerare aspetti specifici in età pediatrica.

Set-up

Deve:

- garantire l'esecuzione del trattamento senza interruzioni e la sua integrazione nella routine giornaliera;
- standardizzare i comportamenti delle diverse figure professionali coinvolte;
- garantire l'accuratezza della distribuzione della dose prescritta;

tenendo conto di:

- spessore alla linea mediana addominale per il calcolo delle UM;
- spessore dei diversi distretti corporei per determinare la disomogeneità di dose e la definizione dell'impiego di compensatori;
- spessore e densità polmonare determinati alla TC per il calcolo dello spessore degli schermi polmonari;

valutando:

- allineamento del fascio (almeno due tatuaggi in corrispondenza della linea mediana del paziente acquisiti in fase di preparazione);
- corretto posizionamento degli schermi polmonari;
- corretto allineamento dei rivelatori per la dosimetria *in vivo*.

Consenso informato

Può essere unico per la procedura trapiantologica oppure specifico per la TBI. Nel caso di TBI in pediatria, si deve acquisire il consenso di uno dei genitori o del legale rappresentante.

Recording

■ **Cartella clinica**

Deve riportare:

- caratteristiche del paziente;
- storia clinica, diagnosi, stato di malattia;
- finalità della TBI;
- tipo di trapianto;
- associazioni chemioterapiche;
- tossicità acuta (natura – gravità – terapia).

■ **Cartella dosimetrica:**

Deve riportare:

- tipo di Unità di trattamento;
- posizione del paziente;
- dati relativi al paziente (spessori corporei);
- dose prescritta (totale/frazionamento/sovradosaggi);
- omogeneità della dose;
- sistemi dosimetrici.

Reporting

Deve riportare:

- data di esecuzione della TBI;
- dose totale erogabile al punto di prescrizione;
- indicazione del punto di prescrizione;
- rateo di dose;
- sovradosaggio in alcune sedi specifiche (*boost*);
- dose relativa a capo/collo/torace/addome.

Follow-up

È necessario per valutare il trattamento effettuato.

Prevede che:

- il paziente venga seguito collegialmente;
- la registrazione sia basata su sistema qualitativo prestabilito.

Deve considerare fattori:

- pre-trapianto;
- condizionanti il trapianto;
- post-trapianto;

implicati nell'insorgenza della tossicità subacuta e tardiva.

ASPETTI FISICI

Apparecchiature e strumentazione

Apparecchiatura consigliata: LINAC (energia 4-25 MV).

Bunker di almeno 3,5 m disponibili, con eventuale posizionamento asimmetrico del LINAC.

Sistemi di posizionamento del paziente dipendenti dalla tecnica di trattamento.

Dosimetria in condizioni di riferimento

Ogni fascio destinato all'impiego in TBI deve essere preventivamente caratterizzato in condizioni standard. La taratura deve essere effettuata seguendo un protocollo internazionale (IAEA, AAPM).

Dosimetria in condizioni di non riferimento

I punti da affrontare specificamente in condizioni TBI sono:

- taratura del fascio;
- misura delle curve di trasmissione della dose in profondità;
- misura del profilo trasversale del campo di radiazione;
- misura della radiazione diffusa dalle pareti e dal pavimento della stanza di trattamento;
- stima dei fattori correttivi legati alla dimensione finita del paziente;
- misura della trasmissione di eventuali schermi utilizzati.

■ **Dosimetria previsionale**

La prescrizione delle UM in TBI è effettuata sulla base di modelli di previsione, spesso sviluppati in proprio da ciascun centro, e successivamente verificata tramite dosimetria *in vivo*.

Lo sviluppo del modello di previsione deve sottostare alle normali raccomandazioni.

Inoltre è necessario:

- adattare il modello alle condizioni geometriche e dosimetriche della TBI;
- predisporre un sistema di controlli di qualità (tanto più complesso quanto più è evoluto il modello sviluppato).
- raccogliere i dati geometrici del paziente (nelle condizioni di trattamento), da utilizzare come input al modello previsionale adottato (la dislocazione degli organi può rendere impreciso il calcolo degli eventuali schermi e compensatori).
- poter effettuare tramite il modello, nel caso di set-up di irraggiamento fortemente disomogenei, il calcolo dello spessore dei compensatori necessari per riportare l'omogeneità di dose ai valori richiesti dal clinico.

■ **Dosimetria in vivo**

Lo scopo principale è quello di:

- verifica della dose assorbita nel punto di normalizzazione e valutazione dell'omogeneità dosimetrica lungo il corpo;
- verifica dei compensatori o schermi e controllo dosimetrico nei corrispondenti distretti anatomici schermati.

Permette un controllo diretto del trattamento radiante dando la possibilità di modificare il numero di UM in seguito al confronto tra il valore della dose assorbita misurata e il valore della dose assorbita prescritta nel punto di riferimento.

– **Rivelatori utilizzati**

I Centri devono scegliere il proprio sistema di dosimetria *in vivo* dopo un'attenta analisi delle procedure utilizzate in TBI. I rivelatori più diffusamente impiegati sono:

- rivelatori a semiconduttore;
- rivelatori a termoluminescenza;
- MOSFET.

– *Misura della dose assorbita a metà spessore del paziente*

I rivelatori vengono posti sulla cute del paziente in entrata e in uscita:

- nel punto di riferimento (addome);
- in vari distretti corporei (testa, collo, mediastino, polmoni, ginocchio, caviglia).

Tipicamente un algoritmo di calcolo della dose a metà spessore utilizza:

- misure in entrata, corrette per la distanza dal “centro campo”;
- “profondità equivalente in acqua”, determinata sulla base della sua correlazione con il rapporto dosimetrico “uscita/entrata”;
- correlazione tra “profondità equivalente in acqua” e dati di attenuazione (TMR o PDD).

– *Requisito minimo di accettabilità*

L’incertezza totale attribuibile al risultato dosimetrico non deve risultare maggiore della tolleranza terapeutica. Per:

- *accuratezza terapeutica* si intende lo scarto tra la dose erogata e la dose prescritta;
- *tolleranza terapeutica* si intende il massimo valore, ritenuto accettabile, di accuratezza terapeutica (per l’EBMT, ad esempio, $\pm 10\%$ su tutto il corpo).

– *Assicurazione di qualità*

a) Verificare preventivamente all’impiego clinico il metodo dosimetrico mediante:

- fantoccio antropomorfo;
- fantocci disomogenei (contenenti materiale tessuto polmonare equivalente).

b) Controllare per il singolo trattamento:

- determinazione della corretta posizione dei rivelatori, mediante verifiche radiografiche;
- congruità del valore di dose assorbita misurato *in vivo* in un punto significativo del corpo del paziente, mediante confronto con il valore di dose assorbita nel medesimo punto determinato con metodi analitici o indiretti.

c) Effettuare l’analisi statistica dei risultati dosimetrici, determinando la distribuzione delle accuratezze terapeutiche dei trattamenti effettuati.

Controlli di qualità

La TBI richiede specifici protocolli di controlli di qualità aggiuntivi a quelli già previsti per la radioterapia convenzionale:

- *controlli di base* (necessari per la verifica fisico-dosimetrica della metodica TBI nel suo insieme);
- *controlli pre-irradiazione* (indirizzati al singolo trattamento TBI).

PIANO DI EMERGENZA

Eventi accidentali per i quali deve essere previsto un piano di emergenza:

- problemi tecnici tali da comportare l’interruzione del trattamento radiante (tali problemi possono riguardare sia l’apparecchiatura di trattamento sia le condizioni ambientali, per esempio l’alimentazione elettrica o idraulica);
- problemi tecnici nel sistema di misura della dose *in vivo*;
- problemi tecnici nell’attrezzatura di anestesia (solo in pazienti pediatrici).

Il piano di emergenza deve essere un documento in grado di:

- illustrare come risolvere rapidamente l’incidente garantendo al paziente il massimo della sicurezza e la possibilità di ultimare la terapia.
- essere sufficientemente descrittivo in modo tale da permettere una esauriente lettura e una facile operatività da parte dell’operatore.
- prevedere una registrazione cartacea dell’evento da inserire nella cartella clinica al fine di documentare l’accaduto.

APPENDICE

Analisi dei costi

La TBI è una procedura di irradiazione sofisticata che richiede notevole impiego di tecnologie e personale ed è opportuno, data la scarsità di risorse in ambito sanitario, che i Centri che intendano erogare la prestazione conducano una attenta analisi economica a riguardo. Il concetto di costo non è limitato solo ai fenomeni che comportano una “spesa”, ma piuttosto a tutti quei fattori che determinano impiego di risorse e la valutazione non deve essere finalizzata, necessariamente, a ridurre la spesa, ma piuttosto ad utilizzare al meglio le risorse disponibili per ottenere i maggiori benefici possibili (84).

Esistono diversi tipi di analisi, in relazione ai risultati attesi: la minimizzazione dei costi, l'efficacia del trattamento, il beneficio, l'utilità della prestazione, ma la misurazione dei costi è simile per tutte le analisi economiche e dovrebbe prendere in considerazione, oltre ai costi organizzativi e operativi sostenuti dalla struttura erogatrice, eventuali costi sostenuti al di fuori del settore sanitario e i costi sostenuti dai pazienti e dalle loro famiglie.

Il metodo utilizzato per l'analisi può influenzare notevolmente il risultato; nel caso specifico della TBI anche i soli costi organizzativi e operativi sono difficili da definire: si tratta infatti di una procedura non standardizzata, che può essere offerta in contesti organizzativi e contabili diversi, caratterizzati da un diverso consumo di risorse e/o diversa modalità di aggregazione dei costi nella contabilità analitica (costi speciali e costi comuni, costi diretti e costi indiretti, costi variabili e costi fissi, costi controllabili e non controllabili, costi ipotetici e costi effettivi) (84, 85).

A scopo esemplificativo vengono di seguito riportati i dati riguardanti un documento informativo del Gruppo regionale AIRO (Associazione Italiana di Radioterapia Oncologica) Lombardia, relativo all'analisi dei pesi adimensionali delle prestazioni ambulatoriali di radioterapia, depositato presso l'Assessorato della Sanità della Lombardia in prospettiva di una revisione delle tariffe da parte della Regione. In questo documento è riportato, per la prima seduta di TBI, con dosimetria, un peso complessivo pari a 150 (50 volte superiore al peso complessivo di una seduta di telecobaltoterapia con campo fisso o due campi contrapposti): 72 per il personale, 53 per le apparecchiature e i materiali, 25 per le spese generali; per ogni seduta oltre la prima è assegnato un peso complessivo di 30: 14,5 per i pesi personale, 10,5 per le apparecchiature e materiali e 5 per le spese generali.

In termini di ore persona, secondo stime effettuate in alcuni centri di radioterapia, un trattamento completo di TBI frazionata prevede la presenza di un radioterapista per un totale di 7 ore, di due TSRM (Tecnico Sanitario di Radiologia Medica) (7+7 ore) e di un esperto in fisica medica per 2,5 ore. Per quanto riguarda il costo totale del trattamento, può essere considerata una ripartizione nelle seguenti quote: 78% costo del personale, 4% ammortamenti e manutenzione, 2% materiali vari di consumo, 16-20% costi generali e indiretti. A tali costi vanno aggiunti i quelli della degenza e tutti i costi dovuti a differenti scelte operative come l'impiego aggiuntivo di personale, di controlli dosimetrici e di procedure di garanzia di qualità. Il prezzo definitivo del trattamento dipenderà dalla percentuale di utile richiesto dalle singole aziende sanitarie per le diverse modalità di erogazione della prestazione.

BIBLIOGRAFIA

1. Italia. Decreto del presidente della repubblica 14 gennaio 1997 – Approvazione dell'atto di indirizzo e coordinamento alle regioni e alle province autonome di Trento e di Bolzano, in materia di requisiti strutturali, tecnologici ed organizzativi minimi per l'esercizio delle attività sanitarie da parte delle strutture pubbliche e private. *Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n. 42 del 20 febbraio 1997.
2. Unione Europea. Direttiva 97/43/Euratom del Consiglio 30 giugno 1997 riguardante la protezione sanitaria delle persone contro i pericoli delle radiazioni ionizzanti connesse a esposizioni mediche e che abroga la direttiva 84/466/Euratom. *Gazzetta Ufficiale delle Comunità Europee* n. L.180/2 del 9 luglio 1997.
3. Italia. Decreto Legislativo 26 maggio 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 – Serie Generale* n. 157 del 7 luglio 2000.
4. Italia. Decreto Legislativo 29 ottobre 1999, n.419. Regolamento di organizzazione dell'Istituto Superiore di Sanità, a norma dell'articolo 9. *Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n. 71 del 26 marzo 2001.
5. Gruppo di studio Istituto Superiore di Sanità “Assicurazione di qualità in radioterapia”. *Assicurazione di Qualità in brachiterapia: proposta di linee guida in relazione agli aspetti clinici, tecnologici e fisico-dosimetrici*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 1999. (Rapporti ISTISAN 99/4).
6. Sanchez-Doblado F, Quast U, Arráns R, Errazquin L, Sánchez-Nieto B, Terrón JA. *Total body irradiation prior to bone marrow transplantation*. European group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and European Commission: Optimization of Procedures for Treatment of Hematologic Malignancies by Bone Marrow Transplantation from Volunteer Donors Project; 1995. Disponibile all'indirizzo <http://www.cica.es/ebmt-tbi/>; ultima consultazione 5/2/2002.
7. Donato V (Ed.). *Atti del Seminario su esperienze italiane di irradiazione corporea totale*. Roma, 21 giugno 1996. Cagliari: Grafica S.S.E.; 1998.
8. Vitale V (Ed.). *Atti del convegno “L'Irradiazione Corporea Totale”*. Genova, 29 novembre 1980. Genova: Grafica LP; 1980.
9. Storb R, Yu C, Wagner JL, Deeg HJ, Nash RA, Kiem HP, Leisenring W, Shulman H. Stable mixed hematopoietic chimerism in DLA-identical littermate dogs given sublethal total body irradiation before and pharmacological immunosuppression after marrow transplantation. *Blood* 1997;15;89(8):3048-54.
10. Akmal Safwat. The role of low-dose total body irradiation in treatment of non-Hodgkin's lymphoma: a new look at an old method. *Radiother Oncol* 2000;56:1-8.
11. Gruppo Italiano Trapianti di Midollo Osseo (GITMO). *Atti della Riunione Nazionale – Roma 7-8 maggio 2001*.
12. AIRO (Associazione Italiana di Radioterapia Oncologica). La radioterapia oncologica in Italia (anno 1991). In: Cionini L. Fallai C (Ed.). *I quaderni del radiologo*. Genova: Editrice Omicron; 1994. n. 8.
13. AIRO (Associazione Italiana di Radioterapia Oncologica). *La radioterapia oncologica in Italia (anno 1993)*. Editrice GlaxoWellcome: 1996.
14. AIRO (Associazione Italiana di Radioterapia Oncologica). Il Censimento 1995. *Radioterapia Oncologica* 1999;4:8-10.

15. Corvò R, Scarpati D, Franzone P, Vitale V. Irradiazione corporea totale e subtotale in oncologia clinica. I Indicazioni e risultati. *Argomenti di Oncologia* 1989;10:237-59.
16. Shank B. Total body irradiation. In: Leibel S, Phillips T (Ed.). *Textbook of radiation oncology*. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1998. p. 253-75.
17. Cosset JM, Socie G, Dubray B, Girinsky T, Fourquet A, Gluckman E. Single dose versus fractionated total body irradiation before bone marrow transplantation: radiobiological and clinical considerations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30:477-92.
18. Peters LJ, Withers HR, Cundiff JH, Dicke KA. Radiobiological considerations in the use of total body irradiation for bone marrow transplantation. *Radiology* 1979;131:243-7.
19. Peters L. Discussion: the radiobiological basis of TBI. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980;6:785-97.
20. Vriesendorp HM. Prediction of effects of therapeutic total body irradiation in man. *Radiother Oncol* 1990;18 (Suppl.1):37-50.
21. Wheldon TE, Barrett A. Radiobiological modelling of the treatment of leukemia by total body irradiation. *Radiother Oncol* 2001;58:227-33.
22. Aristei C, Aversa F, Chionne F, Martelli MF, Latini P. Interstitial pneumonitis in acute leukemia patients submitted to T-depleted matched and mismatched bone marrow transplantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41:651-7.
23. Aristei C, Aversa F, Raymondi C, Marsella AR, Panizza BM, Perrucci E, Piro F, Maranzano E, Lupattelli M, Martelli MF, Latini P. Allogeneic matched T-cell-depleted bone marrow transplantation for acute leukemia patients. *Cancer J Sci Am* 1996;2:330-4.
24. Donato V, Iacari V, Zurlo A, Capua A, Tombolini V, Banelli E, Maurizi Enrico R, De Felice C, Giacco G, Iori AP, Arcese W, Biagini C. Fractionated total body irradiation in allogeneic bone marrow transplantation in leukemia patients: analysis of prognostic factors and results in 136 patients. *Radiother Oncol* 1998;48:267-76.
25. Aristei C, Latini P, Terenzi A, Felicini R, Aversa F. Total body irradiation-based regimen in the conditioning of patients submitted to haploidentical stem cell transplantation. *Radiother Oncol* 2001;58:247-9.
26. Aristei C, Latini P, Falcinelli F, Latini RA, Aversa F. The role of total body irradiation in the conditioning of patients receiving haploidentical stem cell transplantation. *Tumori* 2001;87:402-6.
27. Aristei C, Tabilio A. Total-body irradiation in the conditioning regimens for autologous stem cell transplantation in lymphoproliferative disease. *The Oncologist* 1999;4:386-97.
28. Corvò R, Lamparelli T, Bruno B, Barra S, van Lint MT, Vitale V, Bacigalupo A. Low dose of fractionated Total Body Irradiation (TBI) adversely affects prognosis of patients with leukaemia receiving an HLA-matched allogeneic Bone Marrow transplant from unrelated donor (UD-BMT). *Bone Marrow Transplantation* 2002 (in corso di stampa).
29. Hartman RA, Williams SF, Dillon JJ. Survival, disease free survival, and adverse effects of conditioning for allogeneic bone marrow transplantation with busulfan/cyclophosphamide vs total body irradiation: a meta analysis. *Bone Marrow Transplantation* 1998;22:439-43.
30. Corvò R, Paoli G, Barra S, Bacigalupo Almalina, Van Lint MT, Franzone P, Frassoni F, scarpati D, Bacigalupo Andrea, Vitale V. Total body irradiation correlates with chronic graft versus host disease and affects prognosis of patients with acute lymphoblastic leukemia receiving an HLA identical allogeneic bone marrow transplant. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43(3):497-503.
31. Clift RA, Buckner CD, Thomas ED. Marrow transplantation for chronic myeloid leukemia: a randomized study comparing cyclophosphamide and total irradiation with busulfan and cyclophosphamide. *Blood* 1994;84:2036-43.

32. Gruppo di studio Istituto Superiore di Sanità "Assicurazione di qualità in radioterapia". *Assicurazione di qualità in radioterapia. Proposta di linee guida in relazione agli aspetti clinici e tecnologici. Rapporto 1996*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 1996. (Rapporti ISTISAN 96/39).
33. Dudjak LA. Alternatives in dose fractionation and treatment volume. In: Hassey Dow K, Hilderley LJ (Ed.). *Nursing care in radiation oncology*. Philadelphia: W.B. Saunders; 1992. p. 285-94.
34. American College of Radiology. *ACR Standard for the performance of total body irradiation*. Reston, VA: American College of Radiology; 2001. Disponibile all'indirizzo: <http://www.acr.org>; ultima consultazione 5/2/2002.
35. Kim TH, Gerbi BJ, Lo JN. Total body irradiation for bone marrow transplantation. In: Levitt SH, Khan FM, RA Potish (Ed.). *Technological basis of radiation therapy*. Philadelphia, PA: Lea & Febiger Publ; 1992. p. 382-95.
36. Sunyach MP, Ciupeal C, Martel-Lafy I, Gomez F, Malet C, Carrie C. Analysis of severe acute and late toxicity following total body irradiation in 731 patients. In: *Proceedings of 42nd Annual Meeting ASTRO*. 2000, N.2201.
37. Ozsahin M, Belkacemi Y, Pene F, Dominique C, Schwartz LH, Uzal C, Lefkopoulos D, Gindrey-Cie B, Vitu-Loas L, Touboul E, Schlienger M, Laugier L. Total-body irradiation and cataract incidence: a randomized comparison of two instantaneous dose rates. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;28:343-7.
38. Belkacemi Y, Ozsahin M, Pene F, Rio B, Laporte JP, Leblond V, Touboul E, Schlienger M, Gorin NC, Laugier A.. Cataractogenesis after total body irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;35:53-60.
39. Podgorsak E.B., Podgorsak MB. Special Techniques in Radiotherapy. In: Van Dyk J (Ed.). *The modern technology of radiation oncology*. Madison, WI: Medical Physics Publishing; 1999. p. 641-62.
40. Georges GE, Storb R, Thompson JD, Yu C, Gooley T, Bruno B, Nash RA. Adoptive immunotherapy in canine mixed chimeras after nonmyeloablative hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2000;15:95(10):3262-9.
41. McSweeney PA, Storb R. Mixed chimerism: preclinical studies and clinical applications. *Biol Blood Marrow Transplant* 1999;5(4):192-203.
42. Feinstein L, Storb R. Nonmyeloablative hematopoietic cell transplantation. *Curr Opin Oncol* 2001;13(2):95-100.
43. Storb R, Sale G, Barnett T, Yu C, Zellmer E, Little MT. Transient mixed hematopoietic chimerism in dogs given thymic irradiation before and pharmacologic immunosuppression after marrow transplantation. *Blood* 2001;97(9):2915-6.
44. McSweeney PA, Niederwieser D, Shizuru JA, Sandmaier BM, Molina AJ, Maloney DG, Chauncey TR, Gooley TA, Hegenbart U, Nash RA, Radich J, Wagner JL, Minor S, Appelbaum FR, Bensinger WI, Bryant E, Flowers ME, Georges GE, Grumet FC, Kiem HP, Torok-Storb B, Yu C, Blume KG, Storb RF. Hematopoietic cell transplantation in older patients with hematologic malignancies: replacing high-dose cytotoxic therapy with graft-versus-tumor effects. *Blood* 2001;97(11):3390-400.
45. American Association of Physicists in Medicine. *The physical aspects of total and half body photon irradiation*. College Park, MD: AAPM; 1986. (Report No 17, Task Group 29).
46. Quast U. Physical treatment planning of total body irradiation: patient translation and beam-zone method. *Med Phys* 1985;12(5):567-74.
47. Quast U. Dosimetry of total body irradiation – a review. In: IAEA. *Dosimetry in radiotherapy. Proceedings of an International Symposium*. Vienna 31 August - 4 September 1987. vol. 2. Vienna: IAEA; 1988. p. 187-210.

48. Yahalom J. Technique considerations in delivering total body irradiation. In: Gunderson LL, Tepper JE (Ed.). *Clinical radiation oncology*. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. p. 1206-7.
49. Mandelli F. Follow-up nel paziente leucemico. *Forum* 1996;6.4:(Suppl. 4):70-6.
50. Rosso R, Numico G. Il follow-up in oncologia: attualità e prospettive. *Forum* 1996;6.4:(Suppl. 4):8-13.
51. Thwaites D, Scalliet P, Leer JW, Overgaard J, Bernier J, Garavaglia G. Quality assurance in radiotherapy. European Society for Therapeutic Radiology and Oncology Advisory Report to the Commission of the European Union for the 'Europe Against Cancer Programme'. *Radiother Oncol* 1995;35:61-73.
52. Cionini L. Il follow-up finalizzato al controllo di qualità.. *Rays* 1996;21:586-9.
53. Cohen E.P.: Renal failure after bone marrow transplantation. *The Lancet* 2001;357:6-7.
54. Latini P, Aristei C, Aversa F, Checcaglini F, Maranzano E, Panizza BM, Perrucci E, Carotti A, Martelli MF. Interstitial pneumonitis after hyperfractionated total body irradiation in HLA matched T-depleted bone marrow transplantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23:401-5.
55. Zierhut D, Lohr F, Schraube P, Huber P, Wenz F, Haas R, Fehrentz D, Flentje M, Hunstein W, Wannemacher M. Cataract incidence after total body irradiation.. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46(1):131-5.
56. Franzone P, Van Lint M.T, Chiodi S, Spinelli S, Cohen A, Lamparelli T, Gualandi F, Scarpati D. Tossicità tardiva da TBI. In Vitale V (Ed.). *Irradiazione corporea totale e subtotale. Scuola Superiore di Oncologia e Scienze Biomediche*. Genova: Arti Grafiche Angassine; 1990. p. 173-82.
57. Curtis R, Rowlings P, Deeq HJ, Shriner DA, Socie G, Travis LB, Horowitz MM, Witherspoon RP, Hoover RN, Sobocinski KA, Fraumeni JF Jr, Boice JD Jr. Solid tumors after bone marrow transplantation. *New Engl J Med* 1997;336(13):897-904.
58. Shank B, O'Reilly RJ, Cunningham I, Kernan N, Yaholom J, Brochstein J, Castro-Malaspina H, Kutcher GJ, Mohan R, Bonfiglio P. Total Body Irradiation for bone marrow transplantation: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Radioter Oncol* 1990;18:Suppl.1:68-81.
59. AAPM (American Association of Physicists in Medicine). AAPM's TG-51 protocol for clinical reference dosimetry of high energy photon and electron beams. *Med Phys* 1999;26(9):1847-70.
60. IAEA (International Atomic Energy Agency). *Absorbed dose determination in external beam radiotherapy: an international code of practice for dosimetry based on standards of absorbed dose to water*. Vienna: IAEA; 2000 (IAEA Technical Report Series n.398).
61. Briot E, Dutreix A, Bridier A. Dosimetry for total body irradiation. In: Gobbi G, Latini P. (Ed.). *Atti del Convegno internazionale "Fisica e Radioterapia"*. Perugia 20-21 aprile 1989.
62. Van Dyk J. Dosimetry for total body irradiation. *Radiother Oncol* 1987;9:107-18.
63. Quast U. Dosimetry of total body irradiation – a review. In: IAEA. *Dosimetry in radiotherapy. Proceedings of an International Symposium*. Vienna 31 August - 4 September 1987. vol. 2. Vienna: IAEA; 1988. p. 187-210.
64. Planskoy B, Bedford AM, Davis FM, Tapper PD, Loverick LT. Physical aspects of total body irradiation at the Middlesex Hospital (UCL group of hospitals) London 1988-1993: I Phantom measurements and planning methods". *Phys Med Biol* 1996;41:2307-26.
65. Andreo P, Brahme A. Stopping power data for high-energy photon beams. *Phys Med Bio* 1986; 31(8):1189-99.
66. Podgorsak EB, Pla C, Evans MD, Pla M. The influence of phantom size on output, peak scatter factor, and percentage depth dose in large-field photon irradiation. *Medical Physics* 1985;12(5):639-45.

67. Gibbons JP (Ed.). *Monitor unit calculations for external photon & electron beams*. Madison, WI: Advanced Medical Publishing; 2000.
68. Ragona R. Dosimetria in-vivo per l'irradiazione totale con fotoni (TBI) ed elettroni (TSEI). In: Scuola Superiore di Fisica in Medicina "P. Caldirola". Atti del Corso: Dosimetria in-vivo in radioterapia. Como: 2001.
69. Ferri A, Cattaneo M, Ciocca M, Raffaele L, Rizzotti A, Signorotto P. Dosimetria con i rivelatori a semiconduttore. *Associazione Italiana di Fisica Biomedica*; 1996-1997;3(12)(1):41-8.
70. Planskoy B, Tapper PD, Bedford AM, Davis FM. Physical aspects of total body irradiation at the Middlesex Hospital (UCL group of hospitals) London 1988-1993: II *In vivo* planning and dosimetry. *Phys Med Biol* 1996;41:2327-43.
71. Scalchi P., Francescon P. Calibration of a MOSFET detection system for 6-MV in-vivo dosimetry. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40(4):987-993.
72. Van Dam J, Marinello G. *Methods for in vivo dosimetry in external radiotherapy*. Brussels: European Society for Therapeutic Radiology and Oncology; 1994. (ESTRO 1994 booklet n°1).
73. Fiorino C, Uleri C, Cattaneo G.M, Longobardi B, Signorotto P, Calandrino R. Patient dose estimation in TBI using portal film transit dosimetry in combination with semiconductor detectors. *Physica Medica* 1996;12:41-8.
74. Mangili P, Fiorino C, Rosso A, Mauro Cattaneo G, Parisi R, Villa E, Calandrino R. In-vivo dosimetry by diodes semiconductors in combination with portal films during TBI: reporting a 5-years experience. *Radioth Oncol* 1999;52:269-76.
75. Van Dyk J, *et al.* The physical aspects of total and half body photon irradiation. In: *AAPM Report n. 17*. Madison, WI: Medical Physics Publishing; 1987.
76. Van Dam J, Marinello G. *Methods for in vivo dosimetry in external radiotherapy*. Brussels: European Society for Therapeutic Radiology and Oncology; 1994. (ESTRO 1994 booklet n°1).
77. Planskoy B, Tapper PD, Bedford AM, Davis FM. Physical aspects of total-body irradiation at the Middlesex Hospital (UCL group of hospitals), London 1988-1993: II. *In vivo* planning and dosimetry. *Phys Med Biol* 1996;41:2327-43.
78. Kutcher GJ, *et al.*, AAPM Comprehensive QA for Radiation Oncology. Report of AAPM Radiation Therapy Committee TG 40. *Med Phys* 1994;21:561-618.
79. Société Française des Physiciens d'Hôpital. *Contrôle de qualité des accélérateurs d'électrons a usage médical*. Grenoble: SFPM; 1986. (Cahier n. 29).
80. Istituto Superiore di Sanità. *Controlli di qualità essenziali in radioterapia con fasci esterni*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 1999. (Rapporti ISTISAN 99/6).
81. Thwaites D, Scalliet P, Leer JW, Overgaard J. Quality assurance in radiotherapy. *Radiother Oncol* 1995;35(1):61-73.
82. Almond PR, Biggs PJ, Coursey BM, Hanson WF, Hug MS, Nath R, Rogers DW. AAPM's TG 51 protocol for clinical reference dosimetry of high-energy photon and electron beams. *Med Phys* 1999;26(9):1847-70.
83. Fraass B, Doppke K, Hunt M, Kutcher G, Starkschall G, Stern R, Van Dyke J. American Association of Physicists in Medicine Radiation Therapy Committee Task Group 53: Quality assurance for clinical radiotherapy treatment planning.. *Med Phys* 1998;25(10):1773-829.
84. Zanetti M, Montaguti U, Ricciarelli G. Strumenti di valutazione economica applicati ai servizi sanitari. In: Zanetti M, Montaguti U, Ricciarelli G (Ed.). *Il medico e il management*. Genova: Forum Service Editore; 1996. p. 259-284.
85. Zanetti M, Montaguti U, Ricciarelli G. Il controllo di gestione. In : Zanetti M, Montaguti U, Ricciarelli G (Ed.). *Il medico e il management*. Genova: Forum Service Editore; 1996. p. 285-334.

Allegato

Elenco dei Centri italiani che effettuano TBI
e numero di trattamenti effettuati nel periodo 1998-2001, suddivisi per tipologia

	Mieloablativa				Non-mieloablativa				Basse dosi			
	98	99	00	01	98	99	00	01	98	99	00	01
ABRUZZO												
Ospedale S.Spirito – Pescara	9	16	17	11								
CALABRIA												
Azienda Ospedaliera “Bianchi Melacrino Morelli” – Reggio Calabria		2	10	7			3	2				
EMILIA ROMAGNA												
Ospedale S. Orsola Malpighi – Bologna	24	23	22	24								
FRIULI-VENEZIA GIULIA												
Azienda Ospedaliera “Ospedale Riuniti” – Trieste	2	3	6	14								
Ospedale S.Maria della Misericordia – Udine	13	14	16	13								
LAZIO												
Ospedale S. Camillo – Roma	12	18	13	8								
Policlinico Umberto I – Roma		17	22	23								
LIGURIA												
Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro – Genova	64	54	61	61		13	11	3				
LOMBARDIA												
Ospedali Riuniti – Bergamo	35	26	30	21			2	5				
Spedali Civili – Brescia	28	20	15	6				2	2			
Ospedale S. Raffaele – Milano	52	35	43	25		1	4	5				
Ospedale Niguarda Cà Granda – Milano	5	18	14	25								
Ospedale S. Gerardo – Monza	12	15	10	13								
Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi – Varese	7	12	11	14								
PIEMONTE												
Ospedale S.Giovanni Battista “Le Molinette” – Torino	34	32	31	36		1	14	21				
Azienda Ospedaliera OIRM S. Anna – Torino												
Ospedale Mauriziano – Torino												
PUGLIA												
Casa Sollievo della Sofferenza – S. Giovanni Rotondo	6	11	10	10					5			
TOSCANA												
Ospedale Careggi – Firenze	12	16	22	16	1		7	6				
Azienda Ospedaliera Pisana – Pisa (inizio attività 12.1999)	1	7	7			2	6					
TRENTINO-ALTO ADIGE												
Ospedale S. Chiara – Trento	1	5	5	2		1	2	1				
UMBRIA												
Azienda Ospedaliera Policlinico Monteluce – Perugia	60	53	42	36								
VENETO												
Azienda Ospedaliera – Padova	15	17	16	21								
Azienda Ospedaliera – Verona (inizio attività 29.6.2000)			7	10								
Ospedale S. Bortolo – Vicenza	7	12	13	11				1				3
Totale	398	420	443	414	1	16	45	57	2	0	0	3

ELENCO DEGLI ACRONIMI

AAPM	American Association of Physicists in Medicine
AIBIT	Associazione Immunogenetica e di Biologia dei Trapianti
AIEOP	Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica
AIRO	Associazione Italiana di Radioterapia Oncologica
AP	Antero-Posteriore
BMT	Bone Marrow Transplantation
EBMT	European group for Blood and Marrow Transplantation
GITMO	Gruppo Italiano Trapianti di Midollo Osseo
GvHD	Graft vs Host
GvL	Graft vs Leukemia
IAEA	International Atomic Energy Agency
IORT	IntraOperative RadioTherapy
ISO	International Organization for Standardization
L-L	Latero-Laterale
MOSFET	Metal-Oxide Semiconductor Field-Effect Transistor
MUD	Matched Unrelated Donors
MMUD	Mis-Matched Unrelated Donors
OAR	Organi a Rischio
PA	Postero-Anteriore
PNET	Tumore Neuro Endocrino Primitivo
PSF	Peak-to-Scatter Factor
PDD	Percentage Depth Dose
SIE	Società Italiana di Ematologia
SIITS-AICT	Società Italiana di Immunoematologia e della Trasfusione del Sangue – Associazione Italiana dei Centri Trasfusionali
SNC	sistema nervoso centrale
SSD	Source-Surface Distance
STBI	Single fraction Total Body Irradiation
TBI	Total Body Irradiation
TC	Tomografia Computerizzata
TMR	Tissue Maximum Ratio
TPR	Tissue Phantom Ratio
TSRM	Tecnico Sanitario di Radiologia Medica
UD	Unrelated Donors
UM	Unità Monitor
UNI	Ente Nazionale Italiano di Unificazione
UO	Unità Operativa

*Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità
e Direttore responsabile: Enrico Garaci*

*Coordinamento redazionale:
Paola De Castro e Sandra Salinetti*

*Stampato dal Servizio per le Attività Editoriali
dell'Istituto Superiore di Sanità, Viale Regina Elena, 299 - 00161 ROMA*

*La riproduzione parziale o totale dei Rapporti e Congressi ISTISAN
deve essere preventivamente autorizzata.*

Reg. Stampa - Tribunale di Roma n. 131/88 del 1° marzo 1988

Roma, dicembre 2002 (n. 4) 14° Suppl.

*La responsabilità dei dati scientifici e tecnici
pubblicati nei Rapporti e Congressi ISTISAN è dei singoli autori*