

CLAUDIO VALDAGNI

RADIATION ONCOLOGY

«Considerazioni sullo stato attuale e sulle possibilità future della radioterapia oncologica»

Questo mio intervento ⁽¹⁾ si propone di illustrare le attuali possibilità ed i limiti della Radio Terapia (R. T.) nella cura del cancro, raggiunti attraverso il perfezionamento delle conoscenze biologiche ed il progresso dei mezzi strumentali.

Ho scelto come titolo per questo tema, «Radiation Oncology» in quanto ormai la vecchia R.T. è diventata clinica e si è integrata nella complessa problematica dell'oncologia.

Il cancro oggi è una malattia, come sappiamo, che richiede un intervento interdisciplinare, coordinato e collegato con molte branche mediche. L'evoluzione dei centri di radioterapia lo stanno appunto a dimostrare. Per molti anni la chirurgia e l'impiego delle radiazioni ionizzanti hanno costituito i soli metodi disponibili per il trattamento dei tumori maligni. L'uso di apparecchi di R.T. sempre più complicati e molto costosi, le difficoltà tecniche, le complesse elaborazioni dei dati, le delicate valutazioni dosimetriche, hanno costretto le divisioni di radioterapia a svilupparsi in particolari speciali Unità nelle quali la multiforme attività viene svolta a stretto contatto ed in collaborazione tra medici, biologi e fisici.

Queste Unità hanno potuto raccogliere e concentrare grandi numeri di malati di cancro, maturando così esperienze e conoscenze sulla malattia, sul suo trattamento, sulla valutazione dei risultati. Negli ultimi anni altri metodi di trattamento dei tumori quali la chemioterapia, l'ormonoterapia e l'immunoterapia sono venuti sviluppandosi e stanno giocando un ruolo importante sia in associazione ai metodi precedenti, sia talvolta come solo presidio terapeutico. In tal modo gran parte delle vecchie

⁽¹⁾ Relazione tenuta il 2 marzo 1979 alla Società Medico chirurgica di Bolzano nell'Aula dell'Ospedale civile.

Unità di R.T. sono state trasformate in Centri Oncologici, nei quali collaborano differenti specialità e diverse discipline, intese consensualmente ad un allargamento delle conoscenze sui tumori maligni ed a migliorare gli effetti dei trattamenti.

Di ciò, a mio avviso, deve essere dato atto e riconoscenza ai vecchi centri di R.T. quali il Christie Hospital di Manchester, il Churchill Hospital di Oxford, il Royal Marsden Hospital di Londra, il Goustav Roussy di Parigi, il Radiumhemmet di Stoccolma e non ultimo certamente il Centro Oncologico di Borgo Valsugana, che hanno saputo porre valide basi per il controllo, la ricerca e lo studio dei tumori, coagulando attorno a loro gran parte dell'attività oncologica.

Il ruolo della R.T. nella cura del cancro, in effetti, è venuto ad assumere uno spazio sempre maggiore ed una posizione sempre più precisa. Dal lontano 1895, quando Roentgen fece la famosa casuale scoperta degli allora misteriosi raggi capaci di impressionare emulsioni fotografiche e di evidenziare le variazioni di densità nell'interno dei corpi, questi misteriosi raggi hanno chiarito e spiegato molti dei loro enigmi. A noi qui interessa solo, sfiorando ovviamente il problema per mancanza di tempo, considerare i rapporti tra raggi X e la materia vivente ed in particolare la loro azione selettiva sulle cellule neoplastiche.

Anche questa loro efficacia biologica rimane misteriosa per qualche anno ed inspiegabile, soprattutto se si pensa che i fenomeni ad essa legati si manifestano sempre dopo un *periodo di latenza*. È noto come una delle prime osservazioni sull'effetto biologico dei raggi X sia stata fatta da un medico tedesco che ricercava in regime di scopia un piccolo corpo estraneo nel cuoio capelluto di un collega, il quale constatò la perdita completa dei capelli circa 20 giorni dopo l'intervento: l'effetto depilatorio. Mentre tra le prime notizie che riguardano i risultati nella cura dei tumori troviamo un caso di epiteloma del naso irradiato in America nel 1899 ed ancora vivo e senza segni di recidiva circa 20 anni dopo. In effetti i primi 25 anni della radiologia e quindi della R.T. hanno comportato solamente osservazioni qualitative sull'azione biologica delle radiazioni ionizzanti. Oggi la radiobiologia è diventata una scienza precisa ed in grado di spiegarci pressoché completamente i fenomeni suscitati dall'irradiazione della materia vivente. Come ho già detto dobbiamo qui sorvolare totalmente l'affascinante mondo della radiobiologia.

Con il passare degli anni anche i mezzi radianti sono andati progressivamente evolvendo: dai primi tubi a raggi X usati sia per diagnostica che per terapia si passò al tubo esclusivo per terapia nel 1923. Il primo tubo da 1000 kV fu costruito nel 1936 a Londra. L'era delle alte energie

comincia nel 1951 con la prima bomba al cobalto in Canada, mentre nel 1953 arriva la prima in Europa, a Borgo Valsugana. L'evoluzione ed il progressivo miglioramento dei mezzi radianti ha esteso le indicazioni della R.T., diminuendo le reazioni ed i danni, ed ha portato ad un aumento evidente delle percentuali di sopravvivenza.

I miglioramenti, come quasi sempre in medicina, sono stati lenti e raggiunti passo dopo passo; tuttavia abbastanza netti se osserviamo le statistiche di grandi numeri. Oggi la R.T. è diventata un'arma raffinata che richiede mezzi sempre più complicati e costosi assieme a tecniche precise, elaborate e sofisticate. La preparazione del paziente deve essere accurata per individuare e localizzare esattamente le masse neoplastiche. È solo attraverso una precisa localizzazione e centratura del tumore che si può arrivare ad una omogenea e completa distruzione delle cellule neoplastiche che lo compongono, lasciando nello stesso tempo i tessuti circostanti il più possibile indenni e comunque in grado di sviluppare quelle reazioni di difesa e di riparazione, indispensabili per la riuscita del trattamento.

La R.T. infatti non è una particolare forma di cauterizzazione, ma un mezzo selettivo di distruzione cellulare. Il suo obiettivo è quello di portare sul focolaio neoplastico una determinata quantità di radiazioni ionizzanti, la cosiddetta «Dose Letale Tumore» (DLT), in grado, almeno teoricamente, di distruggere il focolaio neoplastico stesso con il minimo danno dei tessuti sani. Non posso soffermarmi sul complesso argomento riguardante le tecniche di impiego della R.T. basate su rigorose ricerche di dosimetria delle radiazioni ionizzanti, della loro distribuzione nella materia vivente, del loro assorbimento, della loro filtrazione per adeguarle a particolari strutture anatomiche e patologiche. Ricordo solo che l'uso di tecniche precise e delicate è sostenuto dal fatto che il loro impiego consente di recuperare una notevole percentuale di casi che altrimenti andrebbero persi.

Volendo schematizzare le indicazioni attuali della R.T., possiamo dividere, un po' arbitrariamente, le neoplasie in tre grandi classi in rapporto alla loro sensibilità alle radiazioni ionizzanti:

a) *Sensibili*: linfomi, seminomi, tumori ovarici, tumori di Ewing, medulloblastomi. La R.T. di questi tumori prevede l'impiego dei cosiddetti campi personalizzati.

b) *Moderatamente sensibili*: epitelomi, carcinomi, adenocarcinomi, basaliomi. La R.T. di questi tumori richiede campi mirati, piccoli.

c) *Resistenti*: osteosarcomi, fibrosarcomi, melanomi. La R.T. non è praticabile se non mediante tecniche particolari.

Ho cercato di illustrare schematicamente in una panoramica anche se ovviamente carente e sommaria, il ruolo che attualmente gioca la R.T. nella battaglia contro il cancro. È una posizione divenuta sempre più chiara, che poggia su basi biologiche sicure e ormai ben precise, ma è anche una posizione in continua evoluzione e pronta ad inserirsi su nuove frontiere. Noi le identifichiamo, queste frontiere, nei perfezionamenti della tecnologia intrinseci e propri delle radiazioni ionizzanti e delle loro modalità di applicazione, ma soprattutto nelle nuove e promettenti combinazioni di diversi mezzi, chimici, fisici e biologici atti a combattere il cancro. In questa mia sintetica esposizione posso solo accennare brevemente ai campi di ricerca più attuali che riguardano questo argomento.

A) *Uso di sensibilizzanti*: sono sostanze chimiche che, come dice la parola, rendono più sensibili le cellule neoplastiche alle radiazioni ionizzanti. Possono essere di due tipi: sensibilizzanti veri e propri ed agenti chemioterapici che, oltre all'azione citotossica contro il cancro, hanno anche un'azione sensibilizzante, come l'actinomicina D. Il loro meccanismo di azione si svolge con diverse modalità:

1) *Azione ossigenomimetica* quale quella del Metronidazolo ed il Ro/7/0582. L'impiego di queste sostanze mira ad ossigenare quella parte ipoossica od anossica presente in molti tumori. I tessuti (e i tumori) ipoossigenati o addirittura anossici sono proporzionalmente più resistenti alle radiazioni ionizzanti. Molti altri accorgimenti sono stati escogitati per superare questo ostacolo: terapia iperbarica - tourniquet ipoossico - neutroni veloci.

2) *Azione degli analoghi alogenati delle pirimidine*, sostanze che derivano dallo Uracile, mediante la sostituzione dell'H in posizione 5 C con un alogeno. Il 5 fluoruracile è un chemioterapico che blocca la sintesi della timina e quindi previene la sintesi del DNA. Al posto del Fl si possono inserire atomi più pesanti come Br o I, formando così composti che non hanno effetti citotossici, ma che possono essere incorporati nel DNA al posto della timina, rendendo in tal modo le cellule circa tre volte più sensibili alle radiazioni. Queste sostanze sembrano particolarmente efficaci in tumori con cellule a ciclo mitotico più breve di quello dei tessuti sani, quali i *gliomi*, gli *osteosarcomi* e i *sarcomi dei tessuti molli*.

3) *Azione degli inibitori della riparazione provocata dal danno da raggi*. Sono sostanze quali la proflavina ed il lucathone. (Com'è noto la più semplice modalità per tentare di inibire la riparazione del danno provocato dall'applicazione delle radiazioni ionizzanti è rappresentata dal *frazionamento* delle dosi di irradiazione).

4) *Radioprotettori chimici differenziali*: sono sostanze quali il WR 2721, che agiscono a protezione dei tessuti sani che sono compresi nei campi di irradiazione (ricordo che il cosiddetto tourniquet ipoossico meccanico, escogitato pure per proteggere i tessuti sani, agisce solo sulle estremità).

B) *Associazione fra chemioterapia e terapia radiante*. Questo campo della terapia oncologica è molto vasto ed in continuo studio e sviluppo. Qui è possibile solo elencare alcune interazioni che si verificano nell'impiego combinato dei due mezzi terapeutici: 1) azione additiva alla R.T., quale quella delle mostarde azotate; 2) azione potenziata o sinergica quale quella dell'Actinomicina D e della Vincristina; 3) la cosiddetta azione di «shrink-cage-tumor», diretta a ridurre il volume della massa neoplastica; 4) l'azione di «spatial cooperation», identificabile nei trattamenti integrati quali quello dei linfomi e del cancro della mammella.

C) *Associazioni radiochirurgiche*. Rappresentano le combinazioni tradizionali dei due mezzi terapeutici e possono essere così sintetizzate: 1) R.T. preoperatoria, indicata particolarmente nei tumori del cavo orale e del retto; 2) R.T. postoperatoria, usata soprattutto nei cancri dell'ovaio, capo e collo, mammella; 3) R.T. e chirurgia, impiegata a sandwich (R.T. - intervento chirurgico - R.T) come ad esempio nei seminomi e nei cancri del testicolo, nelle metastasi lomboaortiche da cancro dell'utero, della prostata, della vescica.

D) *R.T. ed ipertemia*: l'effetto dell'ipertemia sulle cellule neoplastiche è attualmente ancora in corso di studio. Questa strategia mira ad elevare la temperatura in determinati distretti corporei senza coinvolgere organi e tessuti non interessati, servendosi di tecniche che possono essere banali, ad esempio per gli arti, ma che devono essere precise e sofisticate (ultrasuoni, microonde) per le lesioni profonde. I fenomeni più importanti rilevati a carico delle cellule neoplastiche sottoposte all'azione del calore, consistono:

a) nell'inibizione della riparazione del danno da raggi (il maggior effetto si otterrebbe con il seguente schema: ipertermia per $15/m^2$ - trattamento radiante - ipertermia per $45-60/m^2$);

b) nell'interferenza sulla mitosi; l'ipertermia, verrebbe a bloccare il ciclo cellulare in fase S e G₂;

c) nella maggior sensibilità delle cellule in ipossia, quando, dopo esser state sottoposte ad ipertermia, vengono irradiate.

A parte l'impiego combinato con le radiazioni ionizzanti, l'ipertermia impiegata da sola, ad un determinato livello, cioè al di sopra dei 41 °C, provoca un effetto citotossico sulle cellule neoplastiche, differenziato rispetto ai tessuti sani, effetto che è in funzione della temperatura e della durata dell'applicazione calorica.

L'azione dell'ipertermia viene attualmente studiata anche in associazione a farmaci antiblastici quali, ad esempio l'Adriamicina e la Bleomicina.

E) *Immunoterapia e R.T.*: il ruolo dell'attività immunitaria nel cancro, come è noto, non è ancora ben chiarito, ma è sicuramente importante. Molta strada dovrà ancora essere percorsa, tuttavia appare probabile un suo prossimo importante inserimento nel gioco della terapia contro il cancro. Attualmente, in alcune forme tumorali, viene usato da solo o in associazione alla R.T., il B.C.G., il C.B. Parvum ed altri mezzi tendenti a suscitare le reazioni immunitarie depresse o sopresse dell'organismo.

L'esposizione di questi affascinanti e difficili campi di ricerca è stata necessariamente sintetica e sommaria, tuttavia mi sembra che questo fervore di interessi e di iniziative, tendenti a coinvolgere diverse branche della biologia, della fisica e della medicina, abbiano tutte le premesse per essere feconde e possano portare ad un impiego sempre più mirato e preciso della R.T.

I vantaggi ed i benefici per i pazienti ed il miglioramento progressivo dei risultati ne saranno l'auspicata conseguenza.

BIBLIOGRAFIA

- ADAMS G. E., *Hypoxic Cell Sensitizers for Radiotherapy*, Intern. J. of Rad. Onc., Vol. 4, n. 12, Jan.-Feb. 1978, pp. 135.
- BATES T., *A Clinical Evaluation of ICRF 159 as a Radiosensitizing Agent*, Intern. J. of Rad. Onc., Vol. 4, n. 1-2, pp. 127, Jan.-Feb. 1978.
- BERRY R. J., *Survival of Cell Reproductive Capacity After Drugs and Radiation*, Intern. J. of Rad. Onc., Vol. 4, n. 1-2, pp. 43, Jan.-Feb. 1978.
- CHAPMANN I. V. and ALALAWI F. A., *Studies of Transport and Distribution of Bleomycin in E.A.T. Cells Using ⁵⁷Co Bleomycin in Relation to Synergism of Bleomycin and X-rays-I*, Intern. J. of Rad. Onc., Vol. 4, n. 1-2, pp. 75, Jan.-Feb. 1978.
- DENEKAMP and FOWLER J. F., *Radiosensitization of Solid Tumors by Nitroimidazoles*, Intern. J. of Rad. Onc., Vol. 4, n. 1-2, pp. 143, Jan.-Feb. 1978.
- DISCHE S., *Hypoxic Cell Sensitizers in Radiotherapy*, Inter. Journal of Rad. Oncol., Vol. 4, n. 1-2, pp. 157, Jan.-Feb. 1978.

- FOX B. W., *DNA Repair After Drugs and Radiation*, Inter. Journal of Rad. Oncol., Vol. 4, n. 1-2, pp. 65, Jan.-Feb. 1978.
- FOSTER J. L., *Differential Cytotoxic Effects of Metronidazole and other Nitroheterocyclic Drugs Against Hypoxic Tumour Cells.*, Inter. Journal of Rad. Oncol., Vol. 4, n. 1-2, pp. 153, Jan.-Feb. 1978.
- GOLDIN A. e COLL., *Search for New Radiation Potentiators*, Inter. Journal of Rad. Oncol., Vol. 4, n. 1-2, pp. 25, Jan.-Feb. 1978.
- HELLMANN K. e COLL., *Combination of Radiation and Razoxane (ICRF-159) in vivo*, Inter. Journal of Rad. Oncol., Vol. 4, n. 1-2, pp. 109, Jan.-Feb. 1978.
- LIEVELD P. e COLL., *Experimental Studies on the Combination of Radiation and Chemotherapy*, Inter. Journal of Rad. Oncol., Vol. 4, n. 1-2, pp. 37, Jan.-Feb. 1978.
- MERINO O. R. e COLL., *Effect of Hyperthermia on the Radiation Response of the Mouse Jejunum*, Inter. Journal of Rad. Oncol., Vol. 4, n. 5-6, pp. 407, May-June 1978.
- MUGGIA F. M. e COLL., *Radiotherapy and Chemotherapy in Combined Clinical Trials: Problems and Promise*, Inter. Journal of Rad. Oncol., Vol. 4, n. 1-2, pp. 161, Jan.-Feb. 1978.
- PEARSON D. e COLL., *The Interaction of Actinomycin D and Radiation*, Inter. Journal of Rad. Oncol., Vol. 4, n. 1-2, pp. 71, Jan.-Feb. 1978.
- PHILLIPS T. L. e COLL., *The Interaction of Drugs and Radiation Effects on Normal Tissue*, Inter. Journal of Rad. Oncol., Vol. 4, n. 1-2, pp. 59, Jan.-Feb. 1978.
- RHOMBERG W. U., *Radiotherapy Combined with ICRF 159 (NSC 129943)*, Inter. Journal of Rad. Oncol., Vol. 4, n. 1-2, pp. 121, Jan.-Feb. 1978.

RIASSUNTO - «Considerazioni sullo stato attuale e sulle possibilità future della radioterapia oncologica». L'Autore, dopo una scorsa all'evoluzione storica della Radioterapia, attraverso poco meno di un secolo, sottolinea quello che egli ritiene debba essere oggi il ruolo della Radioterapia nella politica terapeutica dei tumori maligni. Tale politica poggia su interventi polidisciplinari, tra i quali si inserisce il gioco spesso fondamentale di un'applicazione delle radiazioni ionizzanti (Radioterapia) sempre più focalizzata e precisa. Discute infine sulle possibilità future della radioterapia, impiegata da sola o in associazione a tradizionali metodiche e ad altre più sofisticate ed in corso di studio.

SUMMARY - The Author, after agglance through the historical evolution of Radiotherapy during a little less than a century, underlines what he thinks is today's role of Radiotherapy in the therapeutic policy of malign tumors. Such policy is based on polydisciplined interventions, among them the fundamental one of a always more focused and precise application of Ionizing Radiations (Radiotherapy). At the end he carries on a discussion on future possibilities of Radiotherapy, used alone or in association with traditional methods; and he talks also of the other one possibility which is more sophisticated and still in the course of studyng.

