

LA TERAPIA PER CATTURA NEUTRONICA (BNCT) DEI TUMORI EPATICI DIFFUSI: PRIMA APPLICAZIONE CLINICA

A. Zonta, T. Pinelli*, U. Prati, L. Roveda, F. Fossati*,
S. Altieri*, R. Nano***, S. Barni***, C. Ferrari, F. Caramella,
A. Sgarella, M. Alessiani, P. Chiari***, G. Grugnetti,
T.S. Ngntingeu, J. Bakeine, S. Zonta, P. Valsecchi,
A. DeRoberto, P. Marotta, C. Rossella, R. Grignani, F. Trotta,
G. Bernardi, P. Bruschi*, C. Zonta, A. Clerici, A. Boninella, S. Rota**

*DIPARTIMENTO DI CHIRURGIA, ISTITUTO DI CHIRURGIA EPATO-PANCREATICA,
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI E IRCCS POLICLINICO S. MATTEO;*

** DIPARTIMENTO DI FISICA NUCLEARE, UNIVERSITÀ DI PAVIA*

*** CHIRURGIA SPERIMENTALE, IRCCS POLICLINICO S. MATTEO, PAVIA*

**** ISTITUTO DI ANATOMIA COMPARATA,
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PAVIA*

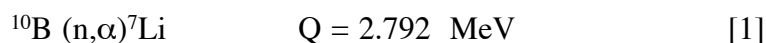
La forma anatomico-clinica di interessamento neoplastico del fegato di più frequente riscontro nella nostra area geografica è rappresentata da una neoplasia del grosso intestino con metastasi epatiche diffuse. La terapia chirurgica, e cioè la resezione regolata o atipica delle localizzazioni neoplastiche epatiche, garantisce la massima efficacia terapeutica ed è quindi senza dubbio preferibile alle tre altre opzioni proponibili, cioè la chemioterapia sistemica – la chemioterapia distrettuale arteriosa – il trattamento locale necrotizzante. La terapia chirurgica è però realizzabile solo in circa il 30% dei casi o perché le localizzazioni tumorali sono diffuse e bilobarie o per presenza di controindicazioni epatiche (ittero – insufficienza di organo) oppure generali. La chemioterapia sistemica non dà risultati confortanti: risposte obiettive e miglioramento dei sintomi si osservano solo nel 15-20% dei casi. La chemioterapia distrettuale arteriosa sembra al momento offrire, rispetto alla chemioterapia sistemica, un miglioramento della qualità della vita senza però un allungamento significativo della sopravvivenza. Si constata inoltre una discreta variabilità individuale della risposta. Il trattamento locale necrotizzante consiste nell'ablazione con mezzi chimici (etanolo – formolo) o fisici (radiofrequenze – perfrigerazione – laser) dei noduli neoplastici epatici; questo metodo presenta i vantaggi della minor invasività, ma i limiti di una ridotta

efficacia nelle lesioni di diametro superiore a 3 cm ed in quelle annidate in zone di difficile accesso. La tradizionale radioterapia fotonica non è attuabile sul tessuto epatico poiché, non potendo essere applicata in modo selettivo, potrebbe indurre un'epatite attinica, che può a sua volta evolvere verso la fibrosi epatica e l'ipertensione portale. Infine l'omotrapianto epatico non può quasi mai essere realizzato in questi malati sia perché la loro speranza di vita è molto breve e la disponibilità di organi donati è assai scarsa; sia anche perché il trattamento anti-rigetto praticato in un paziente neoplastico avanzato stimola la comparsa di recidive o di altri tumori, sicché la procedura risulta terribilmente onerosa ed inefficace. Da questo sintetico esame delle varie alternative terapeutiche, si conclude che quando l'opzione chirurgica tradizionale non sia percorribile, vale a dire nel 70% dei casi, l'oncologo si trova nell'impossibilità di affrontare con qualche efficacia la cura della forma tumorale epatica. La necessità di trovare nuove procedure terapeutiche in questo ambito è impellente.

Nel 1987 è iniziata nei nostri Laboratori una serie di ricerche sperimentali per accertare la possibilità di applicare la BNCT nella cura delle neoplasie epatiche multifocali inoperabili.

CARATTERISTICHE ESSENZIALI DELLA BNCT

L'azione terapeutica della BNCT è dovuta al passaggio di particelle ad alto LET prodotte nella reazione nucleare



indotta dai neutroni termici. Ognuna delle due particelle prodotte (α e nucleo di Li) rilascia interamente la propria energia cinetica nella singola cellula attraversata (raggio d'azione $< 8 \mu\text{m}$), generando una scia di notevole densità di ionizzazione. In questo modo all'interno o nelle immediate vicinanze del nucleo cellulare si crea un forte campo elettrico in grado di segmentare le due eliche del DNA alla stessa quota e quindi di inattivare la cellula con una alta probabilità (circa il 100%), di gran lunga superiore a quella relativa alle radiazioni a basso LET.

Al contrario dei precedenti impieghi clinici della BNCT (tumori dell'encefalo, soprattutto glioblastoma multiforme, e melanomi cutanei), il trattamento del tumore epatico diffuso con BNCT secondo la procedura innovativa da noi proposta ⁽¹⁾ e che si basa sull'irraggiamento extracorporeo del fegato estratto dall'organismo e poi riconnesso (autotrapianto epatico), consente di lavorare sull'organo isolato e completamente immerso in un campo neutronico omogeneo con i seguenti vantaggi:

- non è indispensabile conoscere l'esatta sede dei vari noduli neoplastici presenti nel viscere perché la dose di radiazioni assorbita dal tessuto tumorale dipende unicamente, a parità di fluensa neutronica, dalla concentrazione di ^{10}B raggiunta nella cellula tumorale. Esiste cioè una differenza fondamentale fra l'uso di fasci neutronici collimati e indirizzati verso il "target", come finora praticato, e l'impiego di campi neutronici isotropi. Con questa seconda metodica la possibilità di recidive locali del tumore, che sono la causa del parziale successo della BNCT applicata ai tumori gliali, è sostanzialmente ridotta.
- al momento del prelievo del fegato isolato, e quindi prima all'irraggiamento neutronico, il viscere è perfuso con soluzione elettrolitica bilanciata a 4° C a scopo di conservazione. Con ciò esso è privato completamente del suo contenuto di sangue, e quindi del ^{10}B veicolato nella corrente ematica. Ne deriva un abbattimento dell'assorbimento radioattivo di fondo aspecifico e si evita qualunque danno alle cellule dell'endotelio vascolare.
- l'irraggiamento limitato al solo organo trattato evita la cessione di dosi radioattive ad altri organi o tessuti molto radiosensibili (midollo osseo, tessuti neuronali, cellule ematiche, ed altri).

A fronte di questi importanti vantaggi, questa nuova terapia presenta il problema cruciale della salvaguardia del parenchima epatico sano. La soluzione di questo problema è fondamentale giacché l'organo, dopo il reimpianto, deve riprendere in modo efficace tutte le sue funzioni.

Sono emerse quattro condizioni necessarie per la fattibilità della terapia:

- 1) La dose fisica totale (Gy) ceduta ai tessuti tumorali del fegato deve essere maggiore di quella ceduta al tessuto sano almeno di un fattore due. In tal caso, considerando i valori delle efficienze biologiche relative delle particelle generate nella reazione [1] che sono maggiori per le cellule neoplastiche che per gli epatociti, le dosi biologiche (Gy-eq) nel tumore vengono ad essere largamente maggiori delle dosi assorbite nel tessuto epatico sano.
- 2) La dose massima assorbita dal tessuto sano nell'organo deve essere inferiore al livello di tolleranza (17-20 Gy-eq per i tessuti cerebrali; assumiamo 15 Gy-eq per il tessuto epatico).
- 3) La dose minima assorbita dal tessuto tumorale deve essere non inferiore a 25-30 Gy-eq.
- 4) La durata dell'irraggiamento neutronico deve essere molto più breve del tempo di sopravvivenza del paziente in condizione anepatica, durante la procedura di autotrapianto.

Le misure e i calcoli preliminari hanno messo in evidenza che tali quat-

tro condizioni sono soddisfatte allorché vengano osservate le seguenti prescrizioni:

- A) la distribuzione del flusso neutronico nell'organo, durante il trattamento, deve essere sostanzialmente uniforme ed assumere valori non inferiori a $10^9 \text{ cm}^{-2}\text{sec}^{-1}$. La radiazione gamma prodotta nel core del reattore e trasmessa nel canale di irraggiamento deve essere ridotta al minimo possibile. È necessario infatti considerare che l'organo trattato riceve dosi prodotte dal fondo gamma in pari misura nei tessuti sani e nel tumore.
- B) All'inizio dell'irraggiamento, indicando con C_T, C_H le concentrazioni di ^{10}B nel tessuto tumorale e sano rispettivamente, è necessario che il loro rapporto T assuma valori > 2 , o meglio

$$T = \frac{C_T}{C_H} \geq 4$$

- C) Un intervallo di tempo fra 10 e 30 minuti può essere considerato come una durata ottimale dell'irraggiamento dell'organo. Conseguente che, durante il trattamento, il tessuto neoplastico debba contenere ^{10}B in concentrazione adeguata perché, nel tempo menzionato, vi venga ceduta una dose terapeutica non inferiore a 30 Gy-Eq.

VERIFICA DI FATTIBILITÀ

Una serie cospicua di ricerche preliminari all'applicazione sperimentale della metodica proposta, svolte in stretta collaborazione fra il Dipartimento di Fisica Nucleare ed il Dipartimento di Chirurgia, oltre ad altre collaborazioni fra cui il Dipartimento di Biologia Animale dell'Università di Pavia ha consentito di ottimizzare e verificare le prescrizioni sopra esposte. Sinteticamente si sono ottenuti, relativamente a ciascuna prescrizione, i seguenti risultati:

- A) una modificazione di struttura dell'intera colonna termica del reattore Triga Mark II del LENA (Università di Pavia) consente ora un flusso neutronico che è caratterizzato da una distribuzione sostanzialmente uniforme e raggiunge valori medi dell'ordine di $6 \times 10^9 \text{ cm}^{-2}\text{sec}^{-1}$, sicché il tempo di trattamento dell'organo, considerando ottimale una fluenza neutronica di $5 \times 10^{12} \text{ cm}^{-2}$, si pone intorno a 10-15 minuti. L'intensità della dose gamma di fondo, misurata con collaudati dosimetri e comparata ai risultati delle simulazioni numeriche, è risultata drasticamente ridotta rispetto alla configurazione originaria della colonna termica: nel tempo previsto per il trattamento neutronico, la dose ceduta all'organo dalla radiazione gamma di fondo, per

un trattamento dell'ordine di 12 min, è passata dal valore di 98 Gy al valore di 1.6 Gy. Tale valore è piccolo rispetto alle dosi aventi origine diversa, in particolare alla dose terapeutica fornita dalle particelle prodotte nella reazione [1].

B) le concentrazioni di B nel tessuto epatico normale C_H e nel tessuto tumorale C_T sono state determinate utilizzando come veicolo del B diverse sostanze (BSH, BPA, Boroporfirina, liposomi carichi di composti boronati) e realizzando un modello *in vivo* di metastasi epatiche indotte nel ratto BDIX mediante inoculazione intrasplenica di cellule di una linea stabilizzata sin-genica di adenocarcinoma colico. Questa parte del progetto sperimentale ha richiesto la messa a punto ed applicazione di:

- un metodo nucleare originale per la misura della concentrazione di ^{10}B nei tessuti con la sensibilità di 0.5 ppm;
- l'analisi neutronigrafica per la localizzazione in fettine di tessuto degli accumuli di ^{10}B e verifica della loro corrispondenza coi noduli metastatici;
- un sistema di imaging per l'analisi dei campioni, già studiati istologicamente, onde poter valutare la frazione volumetrica di tumore in ogni singolo campione oggetto delle misure.

I risultati ottenuti, impiegando come veicolo del B una soluzione del complesso ^{10}B -p.DL-boronofenilalanina-fruttosio iniettata endovena nel ratto alla dose di 300 mg/kg di peso corporeo, mostrano che:

- le concentrazioni di ^{10}B nel tessuto epatico sano C_H e nelle metastasi C_T dipendono ovviamente dall'intervallo di tempo t trascorso dall'inizio della iniezione del composto boronato al momento del prelievo del campione tessutale;
- la C_H massima, nell'intervallo di tempo t da 1 a 12 ore, è di 5.8 ppm;
- il massimo valore di $T = C_T / C_H$ si ha nell'intervallo t compreso fra 2 e 4 ore, quando la probabilità che esso sia superiore a 4 è maggiore dell'80%. In tali condizioni C_T è compresa fra 17.4 e 34.8 ppm.

C) il calcolo delle dosi di radioattività assorbita dai tessuti epatici normali D_H e dalle metastasi D_T è stato fatto stabilendo, come prima detto, una fluenza neutronica di $5 \cdot 10^{12} \text{ cm}^{-2}$ ed usando le seguenti equazioni:

$$\begin{aligned} D_H &= 7.3 + 0.59 C_H & [2] \\ D_T &= 7.3 + 1.71 C_H T \end{aligned}$$

ove la dose di 7.3 Gy-Eq è quella ceduta sia ai tessuti sani che tumorali ad opera del fondo delle reazioni diverse dalla [1]; 0.59 Gy-Eq/ppm è la dose ceduta ai tessuti sani contenenti una concentrazione di ^{10}B pari a 1 ppm; 1.71

Gy-Eq/ppm è la dose specifica relativa al tessuto tumorale.

Introducendo nella prima delle equazioni [2] $C_H = 5.8$ ppm, si ottiene una dose radioattiva massima nel tessuto sano pari a 10.7 Gy-Eq. Nel tumore la dose dipende dal rapporto fra le concentrazioni del Boro nel tessuto tumorale e sano (T).

La seconda equazione in [2] permette di dedurre che per valori di T fra 3 e 6 avviene che:

- il rapporto fra le dosi assorbite nel tessuto tumorale e sano varia da 3.5 e 6.2;
- le dosi assorbite dal tessuto tumorale variano da 37.0 a 66.7 Gy-Eq.

Le dosi biologiche in Gy-Eq sono state ottenute moltiplicando le dosi fisiche in Gy per i vari valori dell'efficienza biologica e per un fattore caratteristico della molecola utilizzata come veicolo del B.

Nelle condizioni sopradescritte la durata dell'irraggiamento neutronico è compresa fra 10 e 15 minuti, largamente compatibile con la sopravvivenza di un organismo in condizioni anepatiche (almeno 8 ore), anche tenendo conto dei tempi chirurgici necessari al reimpianto del fegato ⁽¹⁾.

APPLICAZIONI SPERIMENTALI DELLA BNCT

Appurata la fattibilità della procedura innovativa proposta, sono stati analizzati gli effetti dell'irraggiamento neutronico, in condizioni strettamente aderenti alle prescrizioni sopra indicate, in una serie di test di efficacia.

L'analisi *in vitro* è stata eseguita utilizzando la linea cellulare di carcinoma del colon inoculata nell'animale sperimentale nello studio sull'assorbimento del Boro. Un totale di 10^7 cellule sono state preventivamente trattate con BPA, raggiungendo una concentrazione endocellulare di ^{10}B pari a 60 ppm e quindi irraggiate nel campo neutronico della colonna termica del reattore. L'analisi di vitalità ha dimostrato chiaramente che il trattamento radiante induce danni non reversibili, o almeno non facilmente riparabili, con fenomeni di necrosi ed apoptosi cellulare ed alterazioni del patrimonio nucleico, a differenza di quanto accade nelle cellule del campione di controllo, che risultano non danneggiate ⁽²⁾.

L'esperimento *in vivo* è stato dedicato all'applicazione completa della BNCT nell'animale da esperimento ed alla valutazione dei relativi effetti. Come modello sperimentale è stato utilizzato il ratto BD-IX. Nella milza dell'animale sperimentale sono state inoculate 2×10^7 cellule di carcinoma del colon della linea stabilizzata DHDK, previo clampaggio del ramo sinistro della vena porta. Dopo 10 giorni di incubazione, è stata iniettata per via venosa una soluzione di ^{10}BPA -fruttosio per un tempo di 5 minuti e per un to-

tale di 300 mg/Kg. Il lobo destro del fegato risultava sede di metastasi diffuse e multifocali mentre quello sinistro, essendo stato preventivamente clampato durante la inoculazione, appariva sano all'esame macro e microscopico. Dopo 2 ore dall'infusione della soluzione veicolante il B, l'animale è stato sacrificato. Il fegato, estratto e perfuso con una soluzione elettrolitica bilanciata, è stato subito dopo irraggiato nella colonna termica del reattore sino a pervenire ad una fluenza neutronica di $7-10^{12}$ cm⁻². La dose radioattiva somministrata ai tessuti epatici tumorali e sani è stata calcolata col metodo sopra esposto essere di 82.5 Gy-Eq e di 15.0 Gy-Eq rispettivamente.

Dopo l'irraggiamento, il fegato trattato è stato trapiantato in un animale, diverso dal donatore, cui preventivamente era stata praticata la epatectomia. Il trapianto è stato eseguito con tecnica microchirurgica secondo Kamada modificata. I ratti donatori, tutti BD IX, sono stati suddivisi in due gruppi, l'uno (a) costituito da 12 animali sani mentre l'altro (b) da 27 animali con metastasi epatiche. Gli animali riceventi erano talvolta singenici e talvolta allogenici (Lewis e Wistar – Furth). Entro 6 giorni a partire dalla fine dell'irraggiamento i ratti sono stati sacrificati in modo da evitare le conseguenze di eventuali processi di rigetto ed i campioni di fegato sano e neoplastico sono stati sottoposti ad osservazioni morfologiche sia mediante microscopia ottica tradizionale che elettromicroscopia. Per ciascun fegato le osservazioni sono state eseguite su un rilevante numero di campioni. Sia la microscopia ottica che soprattutto la microscopia elettronica evidenziano con frequenza significativa notevoli danni sia nelle cellule neoplastiche disperse nei sinusoidi che nei noduli metastatici. Le cellule parenchimali (epatociti sani), invece, solo occasionalmente vengono viste in stato di lieve sofferenza. Infatti nel parenchima sano, a differenza del tumore, non sono state osservate cellule in apoptosi o in necrosi, nonostante l'ampiezza delle analisi applicate. Un risultato di grande interesse è l'intensa attivazione del sistema fagocitario nelle immediate adiacenze ed all'interno dei noduli metastatici (3).

CASO CLINICO

Paziente (T.P.), maschio, di anni 48.

Anamnesi patologica prossima

Il 10/05/01 viene sottoposto ad intervento chirurgico di resezione anteriore del sigma per adenocarcinoma (Stadio C2 sec. Astler e Coller per il tumore primitivo) G2, pT3 N1 M1 perchè ampiamente metastatizzato al fegato.

Sulla base della TAC total body il fegato risulta essere l'unica sede di metastasi (sei noduli dimostrati a carico di entrambi i lobi). Il paziente vie-

ne sottoposto a 10 cicli di chemioterapia con risposta insufficiente e anzi peggioramento del quadro metastatico. La cinetica compartimentale del galattosio (28/11/01) è pari al 63% (v.n. > 70).

Il soggetto soddisfa tutti i criteri di inclusione (pregresso intervento apparentemente radicale sul grosso intestino, coinvolgimento metastatico del fegato diffuso, non trattabile con metodi resettivi né con chemioterapia, assenza di localizzazioni metastatiche extraepatiche, buone condizioni generali) e non ricade in alcuno dei criteri di esclusione (insufficienza epatica in atto, in particolare ittero ed ascite, compromissione funzionale di un organo o sistema vitale, pregressa radioterapia, fenilchetonuria), che erano stati definiti nel protocollo di avvio della sperimentazione preliminare. D'altronde non sono ipotizzabili per il paziente medesimo alternative terapeutiche con una pur minima prospettiva di successo. Il Comitato di Bioetica dell'I.R.C.C.S. Policlinico San Matteo (Presidente Prof. A. Mapelli) ed il Ministero della Salute autorizzano l'applicazione della procedura.

Intervento chirurgico di autotrapianto epatico con BNCT extracorporea (19/12/01)

– Laparotomia sottocostale bilaterale allargata cranialmente sulla linea mediana. Esplorazione del cavo peritoneale per escludere ripresa di malattia in sede extra-epatica. Mobilizzazione del fegato con sezione dei legamenti triangolari e coronario, isolamento di v. cava sovra e sotto-epatica, v. mesenterica inf., a. epatica e coledoco.

– Ecografia con *contrasto microgassoso (Sonovue)* per ottenere una “mappa” il più possibile completa delle metastasi. Si ha con ciò dimostrazione della presenza di 14 metastasi. Una di queste viene sottoposta a termoablazione con radiofrequenze (previa colecistectomia per motivi di vicinanza), per aver un controllo interno con una metodica di provata efficacia locale.

– Somministrazione e.v. di soluzione di BPA (300 mg/Kg in 750 ml di fruttosio 0.14M). La somministrazione viene effettuata attraverso la v. colica media ad una velocità di 375 ml/h.

– Ad un'ora dall'inizio dell'infusione di BPA si esegue una biopsia su tessuto sano ed una su tumore; esse sono inviate al Reattore Nucleare per valutare il loro grado di acquisizione di BPA. Da questa indagine preliminare si ottengono indicazioni favorevoli e si procede all'isolamento di v. femorale sin e v. ascellare sin. per prepararsi ad una circolazione extracorporea veno-venosa dal distretto alla v. cava inferiore e v. porta al distretto della v. cava superiore. Le biopsie vengono ripetute a distanza di 1 ora dalle prime ed il risultato conferma le predette indicazioni.

– Poiché le condizioni di fattibilità sono soddisfatte (la concentrazione del ^{10}B nel tessuto tumorale e sano risulta rispettivamente di 47 ± 2 e di 8 ± 1 ppm; la concentrazione nel sangue sistemico e portale risulta rispettivamente di 7.1 ± 0.1 e 10.3 ± 1 ppm), si provvede ad incannulare i vasi già preparati (v. femorale sin., v. mesenterica inf. e v. ascellare sin.) e si attiva il bypass. La v. porta, la v. cava inferiore sottoepatica e la v. cava inferiore sovraepatica sono clampate e, dopo inserimento di una cannula si procede al lavaggio portale con sol. di Beltzer a 4°C . Quindi si pratica l'epatectomia sezionando i vasi ed il coledoco. Si completa il lavaggio del fegato espantato su banco. Sempre in ipotermia si preparano i peduncoli vascolari epatici per le anastomosi. Infine il fegato viene alloggiato in 2 sacchetti di Teflon (uno dentro l'altro) con soluzione di Beltzer refrigerata (4°C) e posizionato all'interno di un apposito contenitore cilindrico in Teflon precedentemente refrigerato. È previsto un sistema di mantenimento della temperatura (4°C) all'interno del contenitore durante tutte le fasi della BNCT, mediante blocchetti di ghiaccio secco.

– Invio del fegato al reattore nucleare lungo un percorso preferenziale che prevede la percorrenza di poche centinaia di metri su strade cittadine tra il Policlinico San Matteo ed il reattore nucleare Triga Mark II.

– Attuazione della BNCT all'interno della colonna termica del reattore nucleare (durata = 11 min.; le dosi assorbite dal tumore e dal tessuto sano risultano pari rispettivamente a 66 ± 2 e 9 ± 1 Gy-Eq) e ritorno del fegato in sala operatoria mediante vettore autorizzato.

– La riconnessione del fegato prevede nell'ordine: anastomosi T-T della v. cava inf. sovraepatica e della v. cava inf. sotto-epatica (a causa della brevità dei monconi la realizzazione di quest'ultima anastomosi richiede l'interposizione di un segmento di protesi in Dacron) e lavaggio del fegato con Ringer lattato; anastomosi T-T della v. porta e riperfusione del fegato mediante declampaggio nell'ordine di: v. porta, v. cava inf. sovraepatica e v. cava inf. sotto-epatica e successiva interruzione del bypass (durata totale della CEC = 5 ore e 30 min). Segue l'anastomosi T-T dell'a.epatica con tecnica microchirurgica e anastomosi coledoco-coledocica T-T con sistemazione di drenaggio di Kehr. Viene quindi eseguito un ulteriore controllo ecografico per valutare la pervietà delle anastomosi. Controllo dell'emostasi, apposizione dei drenaggi endoperitoneali e chiusura della parete.

– L'intervento chirurgico è durato in totale 21 ore.

Decorso post-operatorio

Dopo l'intervento sono state registrate le seguenti complicanze: trom-

bosi della vena femorale sin nella sede del posizionamento della cannula per CEC che si è gradualmente risolta senza esiti; insufficienza renale che si è risolta nell'arco di 10 gg; insufficienza epatica con deficit di coagulazione nei primi 7 gg. Si è verificato un importante emoperitoneo che ha richiesto una toilette chirurgica in ottava giornata post-operatoria. Si è anche constatata una iperbilirubinemia prevalentemente diretta con valori massimi pari a 20mg% in decima giornata post-operatoria e ritorno a valori nella norma in quarantesima giornata. Nell'immediato periodo post-operatorio numerosi altri parametri ematochimici sono risultati alterati ma sono rientrati nei limiti della norma nell'arco di alcune settimane. Si è poi verificato un deficit in dorsiflessione del piede sin probabilmente dovuto a compressione del nervo peroneo comune da decubito prolungato nel letto.

Attualmente, a 9 mesi dall'intervento, il paziente è in buone condizioni generali, i dati bioumorali sono tutti nella norma ad eccezione della fosfatasi alcalina e Gamma-GT che permangono lievemente elevate. I marcatori tumorali sono nella norma e la cinetica compartimentale del galattosio è salita al 73%. La TAC spirale e la PET hanno dimostrato che le metastasi epatiche sono completamente scomparse e non sono state evidenziate altre secondarietà.

CONCLUSIONI

Alla luce dei risultati ottenuti in questo paziente la BNCT nelle nostre condizioni di impiego può essere considerata uno strumento terapeutico dotato di grande efficacia e selettività oltre che eccezionalmente innovativo e per certi versi "rivoluzionario". Tuttavia per poterne giudicare il valore anche a lungo termine è necessario disporre di un periodo di controllo sequenziale post-operatorio di maggior durata.

BIBLIOGRAFIA

1. Pinelli T., Altieri S., Fossati F., Zonta A. et al. Development of a method to use Boron Neutron Capture Therapy for diffused tumors of liver (Taormina Project). Proceedings of the Sixth International Symposium on Neutron Capture Therapy for Cancer, Kobe (Japan), Oct. 31st – Nov. 4th 1994, Mishima Ed. Plenum Press, New York, 783-794, 1994.
2. Ferrari C., Clerici A., Fossati F., Bruschi P. et al. Effetti citocinetici indotti alla linea cellulare di coloncarcinoma DHDK12TRB dal trattamento con

BNCT. Atti del XX Convegno Clinico-Scientifico del Dipartimento di Chirurgia, 3-4 Maggio 2002.

3. Pinelli T., Altieri S., Fossati F., Zonta A. et al. Operative modalities and effects of BNCT on liver metastases of colon adenocarcinoma. A microscopical and ultrastructural study in the rat. *Frontiers in Neutron Capture Therapy*. M.F. Hawthorn, K. Shelly, R.J. Wiersema Ed., Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York, 2001.