

Prospettive ed applicazioni delle nuove tecniche di localizzazione per biopsia e chirurgia radioguidata

S. Stella^{1,2}

con la collaborazione di A. Soluri¹, C. Campisi¹, A. Bruzzese², A. D'Aulerio², R. Scaf ³

La chirurgia si sta avvalendo in maniera sempre pi  consistente di nuove tecnologie che si basano sulla diagnostica per immagini, puntando a procedure assai meno invasive e molto pi  mirate. Tali tecniche si stanno sempre di pi  dimostrando essenziali in molteplici campi, contribuendo alla diffusione di nuovi metodi che consistono nella integrazione di informazioni, al fine di fornire dettagli diagnostici sempre pi  precisi. La portabilit  di nuovi dispositivi avanzati si sta rivelando un elemento essenziale, che permette il loro impiego in sala operatoria e consente di avere metodi di localizzazione *on line* molto efficaci.

Uno dei dispositivi che risponde a tali caratteristiche   appunto una piccola gamma-camera portatile (Imaging Probe), ad alta risoluzione spaziale, che   stata gi  sperimentata con successo in molte applicazioni(1-3), ottenendo risultati incoraggianti e fornendo buone prospettive di utilizzo in tecniche chirurgiche specifiche (4,5). L'impiego combinato delle tecniche scintigrafiche con quelle ecografiche o radiografiche (6,7) permette di valutare con buona precisione il campo operatorio, restringendo al massimo le zone su cui intervenire chirurgicamente. Chiaramente la validit  del metodo   anche legata all'utilizzo di nuovi radiofarmaci, specifici per particolari patologie tumorali, che rispondono all'esigenza di introdurre nuove metodiche in grado di proseguire la fase della sperimentazione clinica finora condotta per poter essere diffuse successivamente con successo.

L'evoluzione che tali dispositivi hanno avuto negli ultimi anni consente di prevedere un rapido utilizzo di sistemi meccanici di precisione per la localizzazione ottica delle lesioni da asportare, in modo da consentire al chirurgo di localizzare, tramite segnale ottico puntato sulla zona individuata, la posizione della massa da asportare e subito dopo effettuare una valutazione sulla presenza di eventuali zone residue.

Le nuove gamma-camere di piccolo campo, ad alta risoluzione spaziale (dell'ordine di 2-3 mm), sono capaci di localizzare tumori di piccole dimensioni, difficilmente palpabili anche in sede intraoperatoria. Queste attrezzature, brevettate dal Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR), sono state in parte gi  utilizzate con sistemi mecatronici di precisione e quindi appare auspicabile in futuro una applicazione maggiormente dedicata agli interventi in chirurgia radioguidata.

Di recente, al fine di permettere lo sviluppo di tali dispositivi,   stato finanziato un Progetto per il trasferimento industriale (*spin-off*) con la nascita di una nuova Piccola Media Impresa (PMI), di cui fa parte anche il CNR. Compito di tale Societ  (Li-tech srl) sar  quello di sperimentare e mettere a punto tali dispositivi scintigrafici in modo che possano essere introdotti sul mercato, per avviarne la fase di diffusione clinica su vasta scala.

¹ Istituto di Ingegneria Biomedica (ISIB)-CNR
Sezione di Tecnologie Biomediche - Roma
Universit  degli Studi "G.D'Annunzio" Chieti

² Dipartimento di Scienze Chirurgiche Sperimentali e Cliniche

³ ENEA-Centro Ricerche Casaccia - Roma

  Copyright 2003, CIC Edizioni Internazionali, Roma

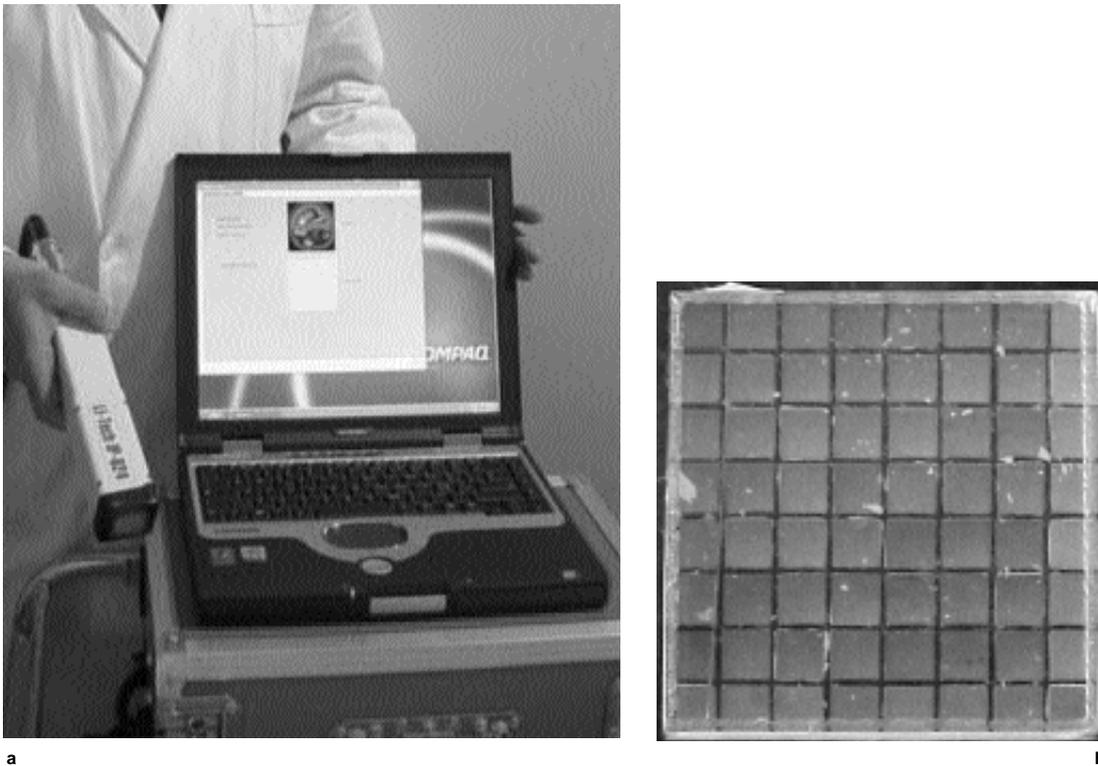


Fig. 1 - a) Nuovo dispositivo scintigrafico di piccolo campo (Imaging Probe). b) Particolare dei cristalli di scintillazione interni al collimatore quadrato.

Il dispositivo miniaturizzato (Imaging Probe) viene descritto come una piccola gamma-camera di ridotte dimensioni ($26.2 \times 26.2 \text{ mm}^2$ di area attiva), di lunghezza di circa 12 cm e peso ridotto (inferiore ad 1 kg). Il dispositivo si presta per la realizzazione di rilevatori di aree più estese, perchè può essere assemblato in maniera modulare, seguendo la configurazione di varie forme e geometrie, con il fine di realizzare apparecchiature da dedicare a specifiche applicazioni (mammella, cuore, prostata, ecc.).

Ogni elemento del cristallo di CsI(Tl) è stato posizionato all'interno del singolo elemento quadrato di collimazione, realizzando una matrice di 8×8 elementi. Tale tecnica, abbinata ad un fototubo PSPMT (*Position Sensitive Photo Multiplier Tube*) permette di ottenere alta efficienza di rivelazione ed alta risoluzione spaziale (circa 2 mm), utilizzabile per la integrazione di immagini morfo-funzionali. Il prototipo realizzato consente di avere prestazioni migliori rispetto a quelle fornite da un precedente dispositivo sperimentale, introducendo una serie di innovazioni che consentono di raddoppiare l'efficienza di rivelazione e la precisione delle localizzazioni neoplastiche. Gli aggiornamenti prodotti si basano su brevetti CNR che hanno già ricevuto la loro approvazione in Europa e Stati Uniti (8, 9).

Per l'elaborazione di dati provenienti dal sistema scintigrafico si fa uso di un *notebook* (Pentium IV a 2.0 GHz), collegato ad un box contenente l'intera elettronica di funzionamento. Un software dedicato permette di visualizzare le immagini scintigrafiche in modalità *on line* (Fig.1)

La disponibilità di attrezzature così sofisticate ha reso necessario il contemporaneo sviluppo e la successiva sperimentazione di nuovi radiofarmaci, ancora più specifici. Di recente sono stati sperimentati una serie di nuovi anticorpi o peptidi per la localizzazione del tumore della mammella e della prostata. In particolare, viene considerata come particolarmente promettente la possibilità di utilizzare come nuovi radiofarmaci la bombesina (10), il glucarato e l'annessina VI; e l'impiego combinato delle nuove attrezzature e dei nuovi radiofarmaci risulterà particolarmente utile per la ricerca di nuove metodiche per la localizzazione del linfonodo sentinella (11-14).

Un caso di interessante impiego riguarda la chirurgia ortopedica, in particolare la ricerca intraoperatoria di un osteoma osteoide (15): è possibile visualizzare la zona dell'infiammazione con guida scintigrafica e controllare il risultato dell'asportazione dopo l'intervento (Fig.2). Il



Fig. 2 - Rimozione di osteoma osteoide: Imaging Probe prima (a) e dopo l'intervento (b).

dispositivo permette di acquisire immagini scintigrafiche con estrema rapidità proprio per la sua particolare efficienza di rivelazione e consente quindi di esplorare rapidamente vaste zone d'indagine, fornendo un'immagine diagnostica in pochi secondi.

Altra interessante applicazione è costituita dalla possibilità di produrre una serie di immagini integrate provenienti da un sistema scintigrafico e da uno ecografico. La diagnostica delle tireopatie nodulari poggia su alcuni cardini di provato significato clinico per la caratterizzazione morfologica, funzionale e di natura del nodulo. Tali presidi, rispettivamente rappresentati dallo studio ultrasonografico e flussimetrico, dalla valutazione funzionale scintigrafica e dall'esame citologico tramite aspirazione eco-assistita, consentono di porre una diagnosi nella quasi totalità dei noduli. Tuttavia, nonostante queste metodiche, la caratterizzazione diagnostico-funzionale delle lesioni subcentimetriche è sovente indeterminabile per il basso potere di risoluzione della scintigrafia classica.

La possibilità di sovrapposizione delle immagini ecografiche e scintigrafiche acquisite permette di applicare in molti casi tale tecnica per la diagnosi. In particolare, si possono montare sulle due sonde, ecografica e scintigrafica, una serie di sensori per il calcolo della posizione relativa. L'acquisizione ecografica permette di definire il dettaglio anatomico mentre quella scintigrafica permette di definire il dettaglio funzionale. In caso di noduli della tiroide la cui natura non è facilmente identificabile, la tradizionale camera di Anger non permette di caratterizzare dettagli inferiori al centimetro. Mediante la sonda scintigrafica (Imaging Probe) è possibile al contrario visualizzare dettagli dell'ordine di 2-3 mm e definire se il nodulo si presenta "caldo" o "freddo" alla somministrazione del tracciante. La integrazione e la sovrapposizione delle due immagini possono permettere di localizzare la zona dei noduli e caratterizzarne la natura, colloidale o di tessuto tiroideo, per la successiva fase di prelievo mediante agoaspirato (Fig. 3).



Fig.3 - a) Indagine dei noduli della tiroide mediante Imaging Probe. b) Scintigrafia tiroidea con Imaging Probe su nodulo freddo ipocaptante (circa 5 mm).



Fig. 4 - Robot a 5 gradi di libertà utilizzato per movimentare l'Imaging Probe in acquisizioni tomografiche e scansioni lineari.

Una delle particolarità emerse durante la sperimentazione è legata alla sensibilità della sonda scintigrafica, che richiede di essere sostenuta durante la misura in quanto, altrimenti, piccoli movimenti della mano possono incidere sensibilmente sulla statistica di conteggio. A tale proposito risulta di particolare interesse utilizzare il Probe con un braccio meccanico (Fig. 4), per facilitarne l'acquisizione e la precisione. Infatti sorreggere il Probe con la sola mano fa commettere errori grossolani, che possono far cambiare la statistica ed il numero di fotoni che ogni singolo cristallo di scintillazione registra in aree di pochi millimetri.

Il sistema robotizzato permette di compiere una serie di scansioni e di calcolare il punto "caldo" di massima captazione, identificabile mediante una sorgente luminosa, in modo da guidare l'operatore nella fase di biopsia o di intervento chirurgico. Tale possibilità viene sfruttata anche per realizzare tomografie o acquisizioni da vari angoli di piccoli organi (tiroide). L'uso del braccio robotizzato si presta a molteplici applicazioni e può essere utilizzato per montare diversi Imaging Probe, per acquisizioni multiple, in tomografia.

Le applicazioni descritte rappresentano solo una serie delle ricerche condotte dal nostro gruppo in ambito clinico. I risultati ottenuti consentono di valutare in modo positivo l'utilizzo delle gamma-camere di piccolo campo, essendo trasportabili in ambienti come la sala operatoria. Dall'esperienza maturata l'uso di uno strumento versatile, ma di piccolo campo di analisi, a volte richiederebbe una integrazione con un dispositivo avente una maggiore area di visualizzazione. In particolari situazioni, la visualizzazione di un campo d'indagine più grande risulta quindi necessaria, per cui è già allo studio un primo prototipo che si basa su un'area di 5x5 cm, ferme restando le caratteristiche di trasportabilità e basso peso. Anche in questo caso sarebbe facilitata l'estensione delle applicazioni in chirurgia radioguidata in sala operatoria e le scansioni di alcuni organi risulterebbero più rapide.

L'uso di dispositivi maneggevoli e precisi come quelli descritti apre sicuramente le strade ad applicazioni interessanti in campo chirurgico. La sperimentazione parallela di nuovi radiofarmaci specifici per particolari patologie risulta fondamentale per la caratterizzazione di nuove tecniche di localizzazione e questo consente di studiare nuovi protocolli, non previsti in sala operatoria. Gli studi preliminari finora realizzati indicano che nel prossimo futuro l'uso combinato di traccianti e dispositivi portatili permetterà di localizzare con estrema precisione le patologie, con il mantenimento delle coordinate spaziali delle lesioni, per intervenire in maniera più semplice dove necessario e con l'aiuto di guide luminose che indicano al chirurgo la zona esatta d'intervento. La strumentazione sarà poco ingombrante e questo ne consentirà quindi un uso ottimizzato, rivolto a mantenere quella ricchezza di informazioni che attualmente si ha solo in fase pre-operatoria e con sistemi diagnostici non utilizzabili in sala operatoria per il loro notevole ingombro. Le prospettive future della moderna chirurgia sembrano rivolte all'introduzione di tecnologie sempre più sofi-

sticate dal punto di vista diagnostico e sempre più miniaturizzate, integrando l'utilizzo di soluzioni meccaniche di precisione che possono servire da guida durante l'intervento chirurgico vero e proprio. Questo contributo tecnologico fino a pochi anni fa veniva offerto da sistemi meno complessi, ad esempio i probe monocanale, i quali hanno portato contributi importanti nella chirurgia radioguidata e nella tecnica di localizzazione del linfonodo sentinella. Il passo successivo riguarda invece veri e propri sistemi di *imaging* integrabili con le normali tecniche ecografiche o radiografiche utilizzate durante gli interventi operatori.

L'interesse sempre crescente di tecniche di localizzazione, che comprendono sistemi meccanici e robot preposti a tale compito, apre un campo nuovo nelle applicazioni in ambito medico e sicuramente la chirurgia rappresenta, da tale punto di vista, una destinazione naturale che permetterà alle moderne tecnologie un impiego molto diffuso.

Ringraziamenti

Si ringrazia la Società Li-tech srl di Lauzacco-Pavia di Udine (UD) per l'apporto prestato e la disponibilità offerta nel corso della ricerca finora svolta.

Parte dell'attività di ricerca è stata svolta grazie al finanziamento del Progetto Strategico "Oncologia" del MIUR-CNR.

Bibliografia

1. Pani R, Soluri A, Scafè R, Pellegrini R, Tati A, Scopinaro F, De Vincentis G, Gigliotti T, Festinesi A, Garibaldi F, Del Guerra A: A compact gamma ray imager for oncology. *Nucl Instr Met Phys Res, A* 2002; 477: 509-513.
2. Soluri A, Campisi C, Stella S, Scopinaro F: Intraoperative radioisotope detection review for new surgery methods: experience and perspective *Tumori*, 2002; 88: 57-59.
3. Stella S, Soluri A, Campisi C, Valenti G: Nuove tecnologie di imaging in fase intraoperatoria. *G Chir* 2001 2001; 369-372.
4. Scopinaro F., Pani R, Soluri A, Pellegrini R, Scafè R, De Vincentis G, Capocetti F, David V, Chiarini S, Stella S, Detection of Sentinel node in breast cancer: pilot study with the imaging probe *Tumori* 2000; 86: 329-331.
5. Scafè R, Soluri A, Amanti A, Burgio N, Capocetti F, David V, Stella S, Scopinaro F: Clinical use of Imaging Probe for Breast cancer Surgery. *Tumori* 2002 ; 88, 36-38.
6. Soluri A, Scafè R, Falcini F, Sala R, Burgio N, Stella S, David V, Scopinaro F: New localisation technique for breast cancer biopsy: mammotome guide with Imaging Probe. *Tumori* 2002; 88, 38-40.
7. Soluri A, Scafè R, Falcini F, Sala R, Burgio N, Fiorentini G, Giorgetti G, Stella S, Chiariniand F, Scopinaro S: Mammothome breast cancer biopsy: combined guided with X-ray stereotaxis and imaging probe. *Nucl Inst Metin Phys Res, A* 497/1 2003; 122-128.
8. Patent Number US 6,242,744 B1 del 05/06/2001 and Patent Number: US 6,232,605 B1 del 15/05/2001) ed in Europa (European Patent application N. 98919465.9 del 19.12.2002, date of filing 22.04.1998 ed European patent application N. 98919464.2 del 19.12.2002, date of filing 22.04.1998).
9. Europa(brevetto approvato EP 1262796 2202/49 del 4/12/2002 ed EP 1265079 2002/50 dell'11/12/2002) ed USA(Application Number 09/927,347 filing date 13/08/2001 e Application Number 09/924,096 filing date 08/08/2001).
10. Soluri A, Scafè R, De Vincentis G, Varvarigou AD, Falcini F, Sala R, Schiaratura A, Piano, A, Spanu M, Graziano P, Scopinaro F: 99mTc [13LEU] Bombesin, and a new gamma camera, the imaging probe, are able to guide mammothome breast biopsy. *Anticancer Research* 2003. In print.
11. Stella S, Soluri A, Campisi C, Scopinaro F: Il linfonodo sentinella: nuove tecnologie di localizzazione. *G Chir* 2002; 6/7: 233-236.
12. D'Errico G, Scafè R, Soluri A, Schiaratura A, Mangano A M, David V, Scopinaro F: One Inch Field of view imaging probe for breast cancer sentinel node location. *Nucl Inst and Met in Phy Res* 2003;105-109.
13. Soluri A, Scafè R, Capocetti F, Burgio N, Schiaratura A, Pani R, Pellegrini R, Cinti MN, Mechella M, Amanti, A, David V, Scopinaro F: Imaging probe for breast cancer localization. *Nucl Inst. Meth in Phy Res, A* 2003;114-121.
14. Schillaci O, D'Errico G, Scafè R, Soluri A, Burgio N, Santagata A, Spanu A, Mangano AM, David V, Schiaratura A, Scopinaro F: Sentinel node detection with Imaging Probe. *Tumori*, 2002; 88, 33-36.
15. D'Errico G, Soluri A, Scafè R, Chiarini S, Burgio N, Schiatura A, Massa R, Scopinaro F: Radioguided Biopsy of Osteoid Osteoma: usefulness of Imaging Probe. *Tumori* 2002; 88: 31-33.