

IL CENTRO NAZIONALE
DI ADROTERAPIA ONCOLOGICA:
INNOVAZIONI TECNICO-SCIENTIFICHE
E NUOVE PROSPETTIVE DELLA BNCT
PER LA LOTTA AI TUMORI

SANDRO ROSSI (*) e GIANLUCA VAGO (**)

Nota presentata dal m.e. Antonio Pedotti
(Adunanza dell'11 novembre 2021)

SUNTO. – I protoni e gli ioni carbonio (adroni) possiedono delle proprietà utili per il trattamento di pazienti affetti da patologie oncologiche. Sono più precisi dei raggi X convenzionali e possiedono caratteristiche radiobiologiche adatte a trattare tumori radioresistenti o tumori inoperabili. Questo articolo presenta una panoramica dello stato dell'adroterapia nel mondo. Si concentra in particolare sul Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica (CNAO), descrivendo il centro stesso e i progetti di espansione. Ci sono prove sempre più evidenti che attestano la sicurezza e l'efficacia dell'adroterapia per svariati casi clinici. Tuttavia, mancano ancora prove di alto livello che confrontino l'adroterapia con le moderne tecniche di radioterapia convenzionale. I risultati forniscono una panoramica degli studi di ricerca pre-clinica e clinica e dei trattamenti di 3700 pazienti effettuati al CNAO. Il successo e lo sviluppo dell'adroterapia è strettamente associato alla creazione di reti tra strutture di adroterapia, cliniche, università e istituti di ricerca.

ABSTRACT. – Protons and carbon ions (hadrons) have useful properties for the treatments of patients affected by oncological pathologies. They are more precise than conventional X-rays and possess radiobiological characteristics suited for treating radio-

(*) Fondazione CNAO, Pavia, Italy. E-mail: sandro.rossi@cnao.it

(**) Fondazione CNAO, Pavia; Dipartimento di Oncologia ed Emato-ocologia, Università degli Studi di Milano, Italy. E-mail: presidenza@cnao.it

resistant or inoperable tumors. This paper gives an overview of the status of hadron therapy around the world. It focusses on the Italian National Centre for Oncological Hadron therapy (CNAO), describing the centre and the expansion projects. There is growing evidence that supports safety and effectiveness of hadron therapy for a variety of clinical situations. However, there is still a lack of high-level evidence directly comparing hadron therapy with modern conventional radiotherapy techniques. The results give an overview of pre-clinical and clinical research studies and of the treatments of 3700 patients performed at CNAO. The success and development of hadron therapy is strongly associated with the creation of networks among hadron therapy facilities, clinics, universities and research institutions.

1. RAZIONALE E DIFFUSIONE DELLA ADROTERAPIA NEL MONDO

“Adroterapia”, termine che è entrato nel vocabolario della medicina, indica l’uso terapeutico degli adroni, particelle nucleari note nel passato soltanto nei centri di ricerca in fisica. Gli adroni usati oggi nei centri di adroterapia in tutto il mondo sono protoni, ioni carbonio e molto recentemente ioni elio [1]. I trattamenti con fasci di ioni carbonio sono spesso citati con la sigla CIRT (Carbon Ions Radiation Therapy).

I nuclei atomici carichi, quali i protoni e gli ioni carbonio, hanno una curva di deposizione dell’energia completamente diversa da quella dei raggi X e mostrano il caratteristico picco di Bragg alla fine del loro percorso nei tessuti (*Fig. 1*) [2].

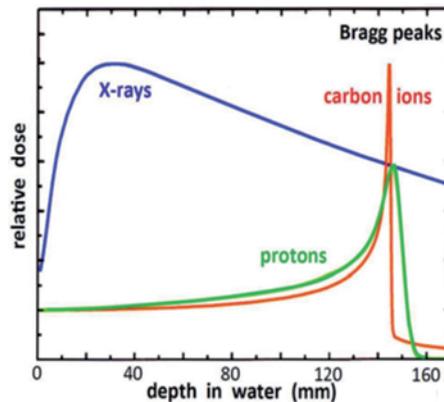


Fig. 1. La deposizione dell’energia in acqua da raggi X, protoni e ioni carbonio. L’energia iniziale dei raggi X è 21 MeV. L’energia delle due particelle è selezionata per fornire lo stesso percorso in acqua: 148 MeV/u per i protoni e 270 MeV/u per gli ioni carbonio.

L'energia depositata per grammo di materia (cioè la "dose") è bassa quando il fascio di adroni penetra nel corpo ed è principalmente concentrata alla fine del range. Il cosiddetto picco di Bragg è piuttosto stretto (pochi millimetri) e per coprire l'estensione longitudinale totale del tumore è necessaria una sovrapposizione di picchi di Bragg con differenti altezze e profondità, per creare un picco di Bragg allargato (Spread-Out Bragg Peak: SOBP). L'uso di un fascio di dimensioni trasversali millimetriche, spostato da magneti di scansione nel piano perpendicolare alla sua direzione, permette di ricoprire di dose le fette di un tumore. La combinazione dello spostamento del fascio longitudinale (tramite variazione di energia del fascio) e trasversale (tramite scansione magnetica) crea una copertura tridimensionale quasi ideale del volume del tumore e solo una dose bassa di radiazione che si deposita al di fuori di esso. Gli ioni carbonio sono più precisi dei protoni poiché, a causa della maggiore massa, hanno una variazione di percorso longitudinale (straggling) ridotta e una diffusione laterale (scattering) minore e quindi una penombra laterale meno accentuata [3].

Gli ioni carbonio, rispetto ai protoni e ai raggi X, agiscono diversamente sulle cellule degli organi che attraversano. Alla fine del loro percorso, la deposizione di energia per unità di lunghezza (il Trasferimento Lineare di energia o LET) produce un numero maggiore di rotture irreparabili del DNA della cellula tumorale, quindi una probabilità sensibilmente maggiore di uccisione della cellula stessa [4]. Questa azione è solitamente espressa in termini di efficacia biologica relativa (RBE), che è definita come rapporto tra la dose del fotone e la dose della radiazione della particella che produce lo stesso effetto biologico. La RBE degli ioni carbonio sul tumore può raggiungere un valore di 3, permettendo quindi la deposizione di una dose biologica maggiore nel bersaglio tumorale rispetto a fotoni e protoni, e in parallelo mantenendo la stessa dose biologica nei tessuti circostanti normali o, a parità di dose nel tumore, di ridurre i danni ai tessuti normali.

L'idea di usare protoni per trattare tumori risale al 1946, quando lo scienziato americano Bob Wilson [5] comprese il loro potenziale dovuto alle caratteristiche fisiche della dose depositata. È importante rilevare che, fino alla fine degli anni 80, i pazienti venivano irradiati presso acceleratori costruiti per la ricerca nucleare e sub-nucleare e adattati alla radioterapia, con tutti gli inconvenienti correlati. All'inizio degli anni 90, iniziò finalmente l'era della moderna adroterapia, con centri dedicati esclusivamente all'attività clinica.

Il primo impianto ospedaliero di protonterapia è il Loma Linda University Medical Centre, in California [6]. Tre sale sono dotate di sistemi magnetici rotanti (*gantry* isocentrici) di circa dieci metri di diametro e una massa di circa 100 tonnellate, che consentono, per la prima volta, di variare la direzione di incidenza del fascio di protoni sul paziente, come avviene di solito in radioterapia convenzionale. In Giappone, nel giugno 1994, fu trattato il primo paziente con un fascio di ioni carbonio di circa 4000 MeV allo Heavy Ion Medical Accelerator Centre di Chiba [7]. Qualche anno fa, il centro fu aggiornato con l'aggiunta di nuove sale di trattamento, una delle quali dotata di un *gantry* per ioni carbonio fatto di magneti superconduttori.

Il Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica (CNAO) opera a Pavia, in Italia. I trattamenti dei pazienti hanno avuto inizio nel 2011 e prevedono la somministrazione sia di protoni che di ioni carbonio, in tre sale di trattamento. Ciascuna sala ha un fascio orizzontale e la sala 2 ha una linea aggiuntiva verticale. Una quarta sala, con una linea di fascio orizzontale, è interamente dedicata alla ricerca. La Fig. 2 mostra l'impianto ospedaliero e il sincrotrone della Fondazione CNAO.



Fig. 2. A sinistra: in primo piano l'edificio ospedaliero del Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica (CNAO), nel retro l'impianto dell'energia e il tetto del sincrotrone. A destra: vista del sincrotrone e delle linee di trasporto del fascio.

Attualmente, la protonterapia e la CIRT si stanno espandendo in tutto il mondo con 95 centri per protoni, come riportato sul sito web del Particle Therapy Group [8]. I sincrotroni di tredici centri effettuano la CIRT con energia massima di ioni di circa 400 MeV/nucleone, corrispondente a un range di 27 cm in acqua.

I centri di protonterapia sono principalmente situati negli Stati

Uniti (41 centri), Europa (19 centri), Giappone (17 centri) e Gran Bretagna (5 centri). I centri di ioni carbonio sono situati in Giappone (7 centri), Europa (4 centri) e in Cina (2 centri). Quattro centri clinici europei (CNAO, Heidelberg Ion Therapy Centre – HIT, MedAustron e Marburger Ionenstrahl-Therapiezentrum – MIT), un centro giapponese e uno cinese producono sia ioni carbonio che protoni, e perciò sono denominati “centri multi-particelle”. Esistono attualmente 31 centri per protoni e 5 centri per ioni carbonio in costruzione. Inoltre, 29 nuovi impianti per protoni e due per ioni carbonio, incluso il primo in USA, si trovano in fase di programmazione. Il numero complessivo dei pazienti trattati con protoni è arrivato a 290,000 e aumenta di oltre 35,000 per anno. Più di 40,000 pazienti sono stati irradiati con CIRT nel mondo.

2. IL CENTRO NAZIONALE DI ADROTERAPIA ONCOLOGICA (CNAO)

Le configurazioni di tutti gli impianti in funzione per la CIRT sono simili. Tipicamente, le loro caratteristiche sono:

- una o più sorgenti di ioni;
- un iniettore linac;
- un sincrotrone a *temperatura ambiente*;
- una linea di trasporto ad alta energia, fatta di magneti che orientano e focalizzano il fascio; una o più linee di fascio orizzontali e almeno una linea di fascio verticale, dotata di strumenti che attivamente producono le distribuzioni di dose richieste dal Sistema di Pianificazione del Trattamento.
- nel caso di HIT (Heidelberg) e NIRS (Chiba) un *gantry* per ioni carbonio ruota anche il fascio attorno al lettino del paziente;
- apparecchiature robotiche per il posizionamento del paziente e sistemi di verifica della posizione con immagini radiografiche in sala.

Il CNAO è uno dei quattro centri in Europa, e dei sei nel mondo, che offrono il trattamento dei tumori con protoni e ioni carbonio. Tre sale di trattamento con quattro linee di fascio (tre orizzontali e una verticale), più una sala dedicata ad attività sperimentali sono attualmente disponibili. Il sincrotrone del CNAO fornisce energie fino a 400 MeV/u per gli ioni carbonio (corrispondenti ad un range massimo di 27 cm in acqua) e fino a 250 MeV per i protoni (corrispondenti a 38 cm in acqua). In tutte le sale, il fascio è distribuito con lo stesso sistema di

scansione attiva, con un campo di irradiazione di dimensioni 200x200 mm². Le principali specifiche del sistema acceleratore del CNAO sono riassunte nella *Tab. 1*. I parametri sono stati definiti da fisici acceleratisti, insieme a fisici medici e a clinici, con lo scopo di soddisfare al meglio i requisiti per un trattamento ottimale di adroterapia.

Tab. 1. Principali specifiche del sistema di adroterapia del CNAO.

Tipi di particelle	p, He ²⁺ , Li ³⁺ , Be ⁴⁺ , B ⁵⁺ , C ⁶⁺ , O ⁸⁺
Durata del cambio particella	≤ 10 min.
Range del fascio	1.0 g/cm ² a 27 g/cm ² in una sala di trattamento 3.1 g/cm ² a 27 g/cm ² in due sale di trattamento Fino a 20 g/cm ² per ioni O ⁸⁺
Modulazione del picco di Bragg	0.1 g/cm ²
Passo di regolazione del range	0.1 g/cm ²
Accuratezza di modulazione/regolazione	± 0.025 g/cm ²
Rateo medio di dose	2 Gy/min. (per volumi di trattamento di 1000 cm ³)
Precisione della dose somministrata	± 2.5 %
Altezza dell'asse del fascio	150 cm (linea di fascio per testa-collo) 120 cm (in altri siti)
Dimensione del fascio ¹	4 a 10 mm FWHM per ciascuna direzione indipendentemente
Variatione dimensione fascio ¹	1 mm
Accuratezza dimensione fascio ¹	± 0.25 mm
Passo di regolazione posizione fascio ¹	0.8 mm
Accuratezza posizione fascio ¹	± 0.2 mm
Dimensione campo ¹	5 mm a 34 mm (diametro per trattamenti oculari) 2x2 cm ² a 20x20 cm ² (per fasci orizz. e vert.)
Accuratezza posizione campo ¹	± 0.5 mm
Passo di regolazione dimensione campo ¹	1 mm
Accuratezza dimensione campo ¹	± 0.5 mm

¹All'isocentro.

Il disegno originale del sistema di accelerazione dei fasci proviene dal Proton Ions Medical Machine Study (PIMMS [9, 10]), studio svolto al CERN alla fine degli anni 90. Il disegno PIMMS è stato adattato dalla Fondazione TERA [11] ad una disposizione più compatta per favorire la sua installazione in ambiente ospedaliero (*Fig. 3* [12]). L'impianto di Pavia è stato costruito tra il 2005 e il 2009 con la collaborazione di molti istituti quali l'INFN, l'Università di Pavia,

l'Università di Milano, il Politecnico di Milano, il CERN, il GSI (Darmstadt, Germania), l'LPSC (Laboratorio di Fisica subatomica e Cosmologia, Grenoble) e altri.

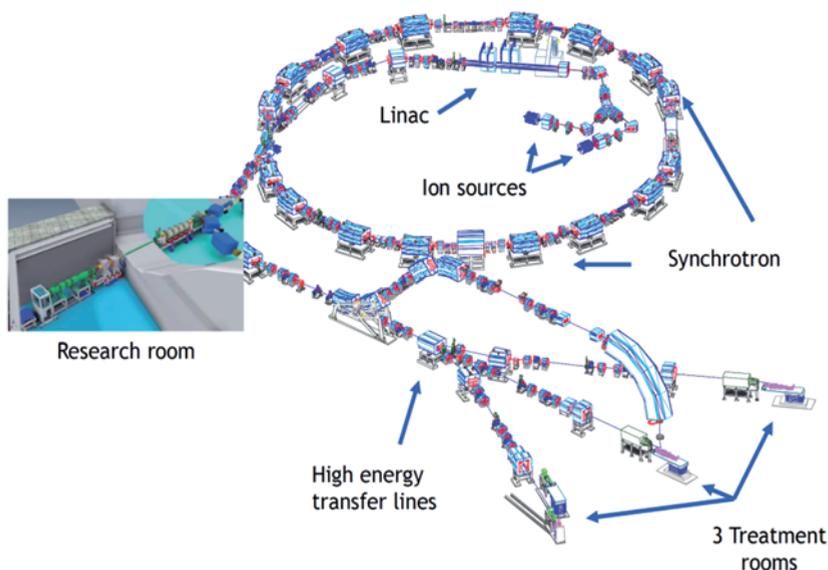


Fig. 3. Modello della disposizione compatta del sincrotrone del CNAO, la catena di iniezione si trova dentro l'anello e tre linee di fascio orizzontali sono selezionate da un singolo magnete fan-out. Inoltre, è mostrata la sala sperimentale. Il diametro del sincrotrone è di circa 25 m.

Esperimenti di ricerca vengono svolti al CNAO nella sala sperimentale costruita in collaborazione con l'INFN, dove la linea di fascio può essere sistemata in diverse configurazioni, o secondo lo spazio necessario a valle del bersaglio o in termini di dimensioni della misura del campo di irradiazione. Questa sala opera in parallelo con le sale di trattamento ed è accessibile indipendentemente, quindi la messa in opera degli esperimenti non interferisce con l'attività clinica quotidiana. Laboratori con strumenti di diverso tipo e aree di preparazione aggiuntive completano i servizi di supporto alla ricerca.

Le sale di trattamento sono dotate di apparecchiature robotiche che consentono il posizionamento del paziente in modo estremamente accurato e la verifica della corretta posizione del paziente per mezzo di un sistema di immagini radiografiche in sala (*Fig. 4*).



Fig. 4. Le apparecchiature di allineamento dentro la sala di trattamento del CNAO. In blu, il lettino robotico pantografico che ha 6 gradi di libertà di movimento. Le apparecchiature di allineamento sul soffitto: il cilindro che incorpora i due tubi ortogonali a raggi X e i pannelli radiografici contrapposti. Al di sopra del lettino sono anche visibili tre camere a raggi infrarossi, che sono usate per monitorare in tempo reale la posizione spaziale dei markers rifrangenti situati sulla maschera del paziente.

Per adeguarla alla selettività intrinseca della terapia con particelle, l'accuratezza nel posizionamento del paziente è di ± 0.3 mm in traslazione e $\pm 0.1^\circ$ in rotazione. Lo sviluppo di apparecchiature di posizionamento e di immagini su misura è stato il centro focale di una lunga collaborazione con il Politecnico di Milano. In particolare, apparecchiature robotiche industriali sono state sfruttate per sviluppare tecniche per immagini volumetriche in sala, basate su bracci rotanti a forma di C, dotati di tubi per raggi X e rivelatori digitali, in grado di effettuare ricostruzioni di immagini di Tomografia Computerizzata (CT) e registrazioni tridimensionali [13]. Strumenti speciali sono anche stati sviluppati per il monitoraggio ottico dello spostamento del bersaglio in tempo reale usando camere a infrarossi montate sopra il lettino [14]. È altresì in uso clinico un nuovo sistema di allineamento robotico per orientare la direzione dello sguardo del paziente e monitorare la posizione dell'occhio nel trattamento delle lesioni oculari [15].

2.1. Una nuova sorgente al CNAO

Il CNAO utilizza due sorgenti commerciali identiche della famiglia Supernanogan ECR (Electron Cyclotron Resonance) [16], modificate dal CNAO con i Laboratori Nazionali del Sud (INFN-LNS), delle quali una produce fasci di protoni, l'altra di ioni carbonio.

Queste sorgenti commerciali hanno intensità di corrente sufficienti per minimizzare il tempo di trattamento del paziente e sono anche caratterizzate da alta affidabilità, stabilità e riproducibilità dei fasci prodotti. Il piano di espansione, approvato recentemente dal Ministero della Salute, include l'aggiunta di una terza sorgente, in grado di produrre altre specie di ioni. Il progetto è stato finanziato dalla Regione Lombardia con fondi europei (progetto INSpIRIT – Innovative accelerator facility with Sources Ions for Research and radiation hardness studies with Industrial and clinical applications [17]). Le nuove specie di ioni includono l'elio, il litio, il boro, l'ossigeno, l'argon e anche il ferro, che è utile per la ricerca biospaziale.

La nuova sorgente, chiamata AISHa (Advanced Ion Source for Hadron therapy), è stata realizzata da INFN-LNS ed è basata sui più recenti sviluppi teorici nel campo [18]. Il progetto include innovazioni tecnologiche che, a confronto con le sorgenti disponibili attualmente, permettono di ottenere più alte performance in termini di stato di carica, intensità di corrente e versatilità delle specie di ioni, mantenendo in parallelo tutte le caratteristiche richieste per le configurazioni ospedaliere.

Nella *Tab. 2*, sono riportate in una lista le specie di ioni e le relative correnti prodotte da AISHa, comparate con le sorgenti ECR attualmente in uso.

La terza sorgente sarà installata all'interno dell'anello del sincrotrone in una configurazione che consentirà alle tre sorgenti di funzionare simultaneamente, e sarà inizialmente utilizzata nella sala sperimentale per attività di ricerca.

Ciascuna sorgente manterrà la propria funzionalità anche se non in uso per le fasi di accelerazioni successive. INSpIRIT include anche il fascio di trasporto a bassa energia (LEBT) per iniettare il fascio nel linac e nuove componenti per la commutazione rapida tra le specie di ioni nelle sale di trattamento.

Tab. 2. Lista delle specie di ioni e delle relative correnti prodotte da sorgenti ECR (Electron Cyclotron Resonance) attualmente in uso al CNAO e dalla nuova sorgente AISHa (Advanced Ion Source for Hadrontherapy).

Ione	Sorgenti ECR (eμA)	AISHa (eμA)
H ⁺	2000	4000
H ₂ ⁺	1200	2000
H ₃ ⁺	1000	1500
³ He ⁺	800	2000
¹² C ⁴⁺	250	800
⁶ Li ²⁺ , ⁷ Li ²⁺	-	800
¹⁰ B ³⁺ , ¹¹ B ³⁺	-	600
¹⁶ O ⁶⁺	400	1200
²¹ Ne ⁷⁺	120	500
⁴⁰ Ar ¹²⁺	20	140

2.2. Nuova sala per terapia con protoni

La decisione originaria del CNAO di focalizzarsi soprattutto sull'uso di ioni carbonio ha condotto all'adozione di fasci fissi, orizzontali e verticali. Infatti, gli ioni carbonio, oltre a una grande precisione, possono vantare un'efficacia radiobiologica accentuata, che permette una buona distribuzione, raggiunta con il solo uso di fasci fissi. Allo stato attuale però, la indisponibilità di un *gantry* per protoni rappresenta una limitazione. Il recente progresso tecnologico ha messo a disposizione soluzioni interessanti, compatte e abbordabili per avere a disposizione fasci rotanti di protoni. Il *gantry* consente al fascio di muoversi attorno al paziente, riducendo i tempi di posizionamento da un canto, e aumentando le soluzioni terapeutiche dall'altro.

L'installazione di un acceleratore per protoni a servizio di un *gantry* ha un duplice scopo: garantisce la produttività indipendente in termini di quantità di pazienti e rappresenta un back-up per i trattamenti di pazienti in caso di manutenzione o di tempi di arresto del sincrotrone esistente. Il 5 Dicembre 2019, la Fondazione CNAO ha firmato un contratto con Hitachi Ltd per la fornitura di un nuovo sincrotrone e di un *gantry* per protoni. La Fig. 5 presenta il modello del sistema che sarà installato in una sala dedicata e la Tab. 3 riassume le principali caratteristiche del nuovo impianto.



Fig. 5. Modello della tecnologia per terapia con protoni proposto da Hitachi (Cortesia di Hitachi).

Tab. 3. Caratteristiche principali del sistema Hitachi da installare al CNAO.

Elemento	Specifiche
Acceleratore	Sincrotrone
Specie particella	Protoni
Intervallo di energia	70–230 MeV
Range massimo	32 g/cm ²
Range minimo	4 g/cm ²
Massima dimensione del campo all'isocentro	40 cm × 30 cm
Rateo di dose	≥1.4 Gy/min.
Metodo di modulazione del range	Cambio attivo dell'energia con acceleratore oppure cambio con range shifter
Gantry	Gantry rotante di 360 gradi
Lettino robotico	6 DOF lettino robotico basculante con correzione di errore w
Immagini	Apparecchiatura per immagini ortogonali (radiografia, fluoroscopia, CBTC con capacità di rendere immagini in tempo reale)

Il campo massimo di trattamento, uguale a $30 \times 40 \text{ cm}^2$, è stato un importante parametro nella valutazione delle performance del sistema. Questo è particolarmente utile per trattare le lesioni pelviche estese e i pazienti pediatrici, ogniqualevolta siano necessarie irradiazioni cranio-spinali: un campo esteso evita il ricorso a tecniche di trattamento che impiegano isocentri multipli con conseguente giunzione di campi adiacenti, e riduce la criticità complessiva del piano di trattamento.

Si noti che il protosincrotrone di Hitachi è simile al sincrotrone esistente al CNAO, e ciò permette il coinvolgimento del personale del CNAO nella fase gestionale, risparmiando sui costi di manutenzione e accentuando la rapidità di qualsiasi intervento. Altre sinergie si verificheranno certamente nello sviluppo dell'innovazione applicabile a entrambi i sistemi.

2.3. BNCT, una speranza per la cura di tumori metastatici

La Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) è una forma sperimentale di adroterapia, basata sull'irradiazione del tumore con neutroni dopo una perfusione dei tessuti con un composto di boro in grado di concentrare atomi ^{10}B nelle cellule tumorali. La reazione di cattura neutronica su ^{10}B è altamente probabile e genera due particelle ionizzanti: una particella α e uno ione ^7Li . Queste particelle perdono tutta la loro energia su una distanza che è paragonabile al diametro della cellula e possono causare danni irreversibili al DNA della stessa. Se le cellule tumorali catturano sufficiente boro, cosicché si ottenga un'alta proporzione di concentrazione di boro tra il tumore e le cellule sane, un'irradiazione con neutroni può rilasciare una dose terapeutica al tumore, risparmiando i tessuti sani. La selettività di questa terapia è basata sulla distribuzione del boro. Questo rende la BNCT un'opzione adatta al trattamento di tumori diffusi: l'irradiazione a neutroni dell'organo intero interesserebbe tutti i noduli tumorali senza bisogno di conoscerne il numero, la distribuzione o la forma [19].

Lo sviluppo di sorgenti di neutroni provenienti da acceleratori, sostituendo i reattori nucleari, rappresenta l'innovazione recente più importante nel campo della BNCT [20]. Per questo motivo, questa tecnica e le sue applicazioni ai nuovi tumori sono ora dispiegabili in ambiente ospedaliero. La Fig. 6 mostra l'acceleratore Tandem, prodotto dalla compagnia statunitense TAE Life Sciences (TLS). Tra TLS e CNAO è stata firmata una collaborazione il 22 novembre 2020, in base alla quale

l'acceleratore, le linee di fascio, il complesso di conformazione del fascio (BSA) e il posizionamento per la BNCT saranno resi disponibili in una nuova struttura presso il CNAO. Per la prima volta in Italia, un acceleratore di particelle relativamente piccolo per la produzione di fasci di neutroni sarà installato in uno spazio dedicato, pensato per attività cliniche e di ricerca. Questa macchina sarà poi utilizzata da un consorzio, formato da CNAO con INFN, Università di Pavia, Politecnico di Milano e aperto a collaborazioni internazionali, per lanciare i test pre-clinici e clinici che intendono dimostrare la sicurezza e l'efficacia della BNCT.



Fig. 6. Acceleratore Tandem con sorgente (a sinistra) e linee di fascio. L'energia del fascio di protoni è 2.5 MeV, l'intensità è 10mA (Cortesia di TAE Life Sciences).

3. ATTIVITÀ CLINICHE: PATOLOGIE E RISULTATI

Il CNAO ha trattato oltre 3700 pazienti affetti da una vasta gamma di patologie, i cui ratei di incidenza sono indicati in *Fig. 7A*. Poco più della metà (55%) è stata trattata con ioni carbonio.

Dopo una fase iniziale di test clinici, necessaria per ottenere la certificazione CE del dispositivo medico del CNAO, il numero di pazienti trattati per anno è aumentato di anno in anno (*Fig. 7B*). Attualmente, il Centro tratta quasi 600 pazienti all'anno e la sua capacità operativa potrebbe essere ancora aumentata di circa il 20%. Il Ministero della Salute italiano ha introdotto una lista di patologie per le quali i trattamenti sono autorizzati e rimborsati dal Sistema Sanitario Nazionale, i cosiddetti Livelli Essenziali di Assistenza (LEA).

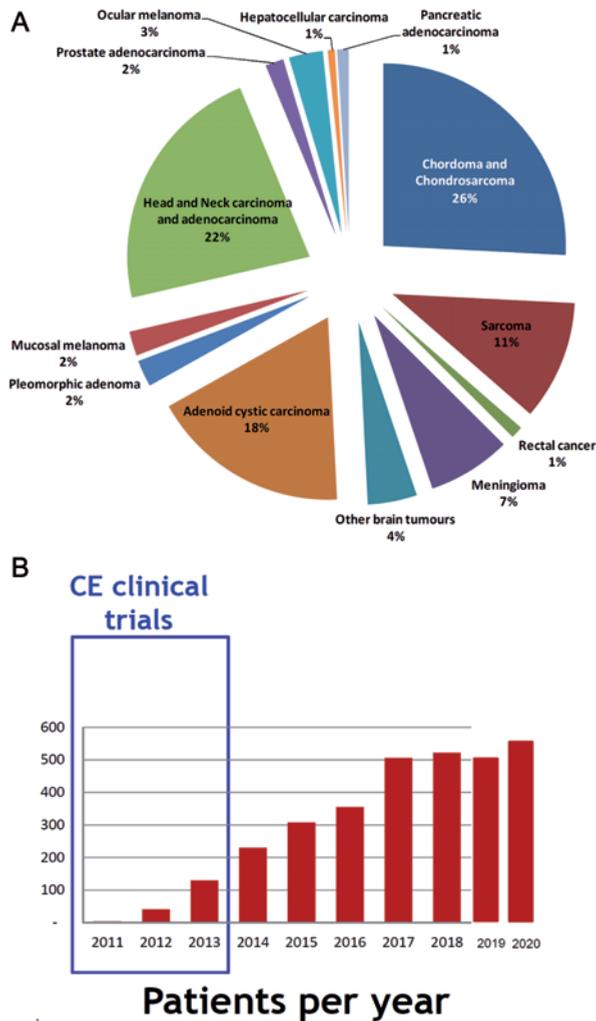


Fig. 7. A. Incidenza di patologie tumorali trattate al CNAO. B. Numero di pazienti trattati annualmente al CNAO.

Le patologie ammesse sono le dieci seguenti:

1. cordomi e condrosarcomi (della base del cranio e del midollo spinale);
2. meningiomi;
3. tumori cerebrali (tronco);

4. carcinomi adenoideo-cistici delle ghiandole salivari;
5. tumori dell'orbita oculare incluso il melanoma;
6. carcinomi sino-nasali;
7. sarcomi dei tessuti molli e delle ossa (tutti i siti);
8. tumori ricorrenti (ritrattamenti);
9. pazienti con disordini immunologici;
10. tumori pediatrici solidi.

Il Ministero della Salute sta attualmente discutendo altre categorie, considerando criteri di selezioni basati sulla valutazione dei parametri NTCP (Normal Tissue Complication Probability, probabilità di complicanze nei tessuti normali a seguito dell'irraggiamento) o TCP (Tumor Control Probability, probabilità di controllo del tumore).

La selezione dei pazienti basata sulla NTCP per neoplasie maligne ematologiche è attualmente attuata al CNAO in collaborazione con l'Istituto Curie di Parigi (Francia). Nell'ambito delle dieci categorie identificate dai LEA, si stima che ogni anno, in Italia, circa 5000 pazienti dovrebbero essere trattati con protoni e circa 1000 con ioni carbonio su una popolazione totale di 60 milioni.

Per questo motivo sembra essenziale creare una rete, in cui CNAO operi come hub, collegato ad altri centri di protonterapia nazionali. Questo modello di distribuzione è idealmente interessante, ma necessita di meccanismi solidi e definiti di selezione dei pazienti e di interazioni interdisciplinari tra CNAO e altri ospedali, per gestire la complessità a tutto tondo dei pazienti di adroterapia.

I dati dei pazienti mostrano che circa il 25-30% è stato trattato al CNAO in un contesto di re-irradiazione e il 15% dei pazienti ha grossi volumi di tumori (>500 cc); ciononostante, il controllo locale appare promettente e coerente con i dati della letteratura disponibili per simili trattamenti adroterapici.

Le tossicità loco-regionali, conteggiate di routine secondo le scale di riferimento internazionali – Common Toxicity Criteria Adverse Events (CTCAE), sono tenui e in alcuni casi anche migliori che nella letteratura, grazie anche alla performance del sistema di scansione attiva e all'attenta pianificazione dei trattamenti.

Durante gli ultimi due anni, oltre 100 contributi sono stati pubblicati su giornali scientifici da ricercatori del CNAO. Nel 2021, sono state fatte 50 pubblicazioni con Impact Factor globale di 290.5.

3.1. *Test di ricerca clinica*

Attualmente, CNAO sta anche conducendo ricerca clinica ed è in corso la selezione di pazienti per i seguenti studi.

1. PIOPPO – trattamento pre-operatorio con chemioterapia e radioterapia con ioni carbonio di adenocarcinomi pancreatici borderline operabili [21]: uno studio di fase 2, per la valutazione dell'approccio neo-adiuvante combinato con chemioterapia seguita da radioterapia con ioni carbonio per adenocarcinomi pancreatici borderline [22];
2. CYCLE – terapia con ioni carbonio nel trattamento di melanomi delle mucose nel tratto genitale femminile inferiore: uno studio di fase 2 per testare l'efficacia e la tollerabilità dei trattamenti con ioni carbonio dei melanomi ginecologici della mucosa non resecabili;
3. CYCLOPS – studio clinico sulla re-irradiazione delle recidive laterali pelviche di malignità ginecologiche: studio di fase 2, per valutare efficacia e tollerabilità della re-irradiazione con ioni carbonio per ricadute centrali di neoplasie ginecologiche al margine della precedente radioterapia con fascio di fotoni;
4. 4D-MRI – linee guida per la gestione del movimento degli organi nei trattamenti con particelle di tumori toracico-addominali: un test clinico per lo studio con 4D MRI del movimento delle neoplasie degli organi toracico-addominali;
5. INSIDE – studio osservativo sperimentale dal vivo in tempo reale del range delle particelle. Questo studio mira all'identificazione anticipata delle potenziali modifiche morfologiche del bersaglio o delle aree adiacenti, che potrebbero causare un'anomalia nella distribuzione della dose.

Il CNAO sta anche attivamente partecipando alla messa in atto di test clinici internazionali, quali:

STOPSTORM – studio di validazione in prospettiva europea per la terapia stereotattica dell'aritmia ventricolare: mira alla definizione e all'armonizzazione delle opzioni di trattamento radioterapico dell'aritmia ventricolare; da notare che, alla fine del 2019, in collaborazione con la Fondazione IRCSS Policlinico San Matteo di Pavia, per la prima volta in letteratura, un paziente affetto da aritmia ventricolare (VT) è stato trattato con successo con fasci di protoni al CNAO [23].

PROTECT – Terapia con Protoni verso Terapia con fotoni per il Tumore Esofageo, una strategia Trimodale: uno studio clinico rando-

mizzato che mira a produrre prova scientifica (in termini di efficacia e tossicità) sul trattamento con protoni pre-operatorio, combinato con la chemioterapia, per il cancro all'esofago. Questo test clinico è poi paragonato al trattamento gold standard attuale, che è una combinazione di chemioterapia e IMRT.

Inoltre, il CNAO è un partner attivo di ETOILE, uno studio internazionale randomizzato, che mira a paragonare il trattamento con ioni carbonio alle tecniche tradizionali di radioterapia a basso LET (fotoni e protoni) per istologie radio-resistenti. Di più, è coinvolto nello studio osservativo randomizzato chiamato SACRO, promosso dal Gruppo Italiano per i Sarcomi (ISG), che mira a paragonare la chirurgia alla terapia con particelle in pazienti affetti da cordoma sacrale.

Il CNAO è anche un partner, insieme alla Fondazione IRCSS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano, di uno studio prospettico promosso dall'Istituto Europeo di Oncologia (Milano) e finanziato dall'AIRC (Associazione Italiana per la ricerca sul Cancro). L'obiettivo di questo studio è la valutazione dell'efficacia e della tossicità di un trattamento di ioni carbonio, seguito da IG-IMRT cioè guidato da immagini, per tumore della prostata ad altro rischio.

Infine, il CNAO sta analizzando i risultati dei due studi clinici multicentrici di fase 2 SINTART1 e SINTART2, concepiti per valutare innanzitutto l'efficacia di un trattamento multimodale (chemioterapia, chirurgia, radioterapia con fotoni e/o ioni pesanti) di pazienti con carcinoma sino-nasale operabile (SINTART1) e inoperabile (SINTART2).

4. CONCLUSIONI

L'adroterapia sta divenendo sempre di più una prassi clinica per il trattamento efficace di un numero crescente di patologie. Centri per protoni sono sparsi ampiamente nel mondo e la soglia di 100 centri sta per essere ben presto superata. Quasi 300,000 pazienti sono stati trattati con protoni. Il numero dei centri che somministrano ioni carbonio è ancora limitato, a causa dei costi della tecnologia e delle infrastrutture, e solo una dozzina sono attualmente operativi con circa 40,000 pazienti trattati, ma il futuro appare promettente, grazie all'introduzione di nuove tecnologie che potrebbero ridurre costi e dimensioni.

La sfida dell'adroterapia è raccogliere prove cliniche. La prova della sicurezza e dell'efficacia della terapia con particelle è in crescita

per una varietà di situazioni cliniche. Tuttavia, mancano ancora prove di alto livello che paragonino direttamente la terapia con protoni con le tecniche di radioterapia convenzionale. Certi studi randomizzati che paragonano la radiazione convenzionale con la protonterapia sono in corso (per il glioma di basso grado, il cancro orofaringeo e quello esofageo). Per alcune patologie quali i cordomi, i condrosarcomi e i tumori delle ghiandole salivari, la terapia con ioni carbonio (CIRT) si è dimostrata essere altamente efficace. Per molti altri tipi di tumori quali il cancro iniziale dei polmoni, il cancro esofageo, il carcinoma epato-celulare, il cancro del pancreas, i tumori ginecologici o della prostata, il trattamento CIRT è sotto analisi, principalmente su serie di casi e alcuni studi prospettici. Il maggiore fattore che guida la messa in atto della terapia con particelle è la riduzione della dose integrale, a confronto con i piani con fotoni, ai tessuti normali. Ciò dovrebbe tradursi in riduzione di tossicità acuta e a lungo termine, e in una migliore qualità di vita post terapia. Il vero impatto della terapia con particelle sul controllo locale del tumore (LC) o sulla sopravvivenza globale (OAS) può essere determinata soltanto da studi clinici.

Le attività di ricerca sono importanti e necessarie per sfruttare appieno i fasci di adroni, sia in termini di precisione balistica degli adroni, che non è ancora al pieno del suo potenziale, sia rispetto all'efficacia radiobiologica dei fasci terapeutici, che ancora richiede esperimenti radiobiologici pre-clinici sistematici.

Il centro per Adroterapia Oncologica (CNAO) rappresenta un centro di eccellenza sostenuto dal Ministero della Salute italiano e dalla Regione Lombardia. Più di 3700 pazienti sono stati trattati con buoni risultati e molte attività di ricerca sono in corso per migliorare l'esito dei trattamenti. Nuove modalità saranno introdotte nel futuro prossimo, e precisamente una nuova sala per protonterapia con *gantry*, una terza sorgente di ioni per avere a disposizione nuove specie per la ricerca e le applicazioni cliniche, un nuovo acceleratore per produrre fasci di neutroni per attivare la Boron Neutron Capture Therapy (BNCT).

Il personale del CNAO rappresenta il valore più importante dell'organizzazione. A oggi, lo staff del CNAO conta 154 membri. La presenza in termini di genere è prossima al 50-50 [24, 25]. Le caratteristiche distintive dello staff sono l'età media relativamente bassa (40 anni), l'alto livello di istruzione (79% laureati, 39% con specializzazione e/o dottorati) e un livello notevole di specializzazione (intorno a venti diverse posizioni organizzative).

In prospettiva, la creazione di reti tra impianti di adroterapia e ospedali convenzionali, cliniche di ricerca, università e istituti di ricerca è fondamentale. Queste reti da un lato possono garantire la crescita della conoscenza culturale dell'adroterapia, e dall'altro favoriscono il reclutamento di pazienti e infine, ma non ultimo come importanza, mettono a disposizione le necessarie competenze per programmi di Ricerca e Sviluppo (R&D).

INFORMAZIONE

Le attività di ricerca presso il CNAO sono parzialmente sostenute da fondi Horizon 2020 dell'Unione Europea e dal programma di innovazione sotto l'egida dell'accordo N. 101008548 (HITRIplus).

RINGRAZIAMENTI

Gli autori desiderano ringraziare lo Staff del CNAO e gli istituti collaboranti che sono al lavoro per lo sviluppo dei progetti del CNAO.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Haberer, T. Ion Beam Therapy at HIT: Options for Multi-Ion Treatment and Research. Talk at the 3rd HITRIplus Seminar, 13 October 2021, Heidelberg University Hospital, Heidelberg, Germany. Available online: <https://indico.cern.ch/event/1081649/> (accessed on 30 November 2021).
2. Krämer, K.; Durante, M. Ion beam transport calculations and treatment plans in particle therapy. *Eur. Phys. J.* **2010**, *60*, 195–202.
3. Suit, H.; DeLaney, T.; Goldberg, S.; Paganetti, H.; Clasio, B.; Gerweck, L.; Niemierko, A.; Hall, E.; Flanz, J.; Hallman, J.; et al. Proton vs carbon ion beams in the definitive radiation treatment of cancer patients. *Radiother. Oncol.* **2010**, *95*, 3–22. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2010.01.015>.
4. Durante, M.; Loeffler, J.S. Charged particles in radiation oncology. *Pub. Med.* **2009**, *7*, 37–43. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2009.183>.
5. Wilson, R.R. Radiological use of fast protons. *Radiology* **1946**, *47*, 487–491. <https://doi.org/10.1148/47.5.487>.
6. Slater, J.M.; Archambeau, J.O.; Dicello, J. F.; Slate, J.D., Proton beam irradiation: toward routine clinical utilization. In *Hadrontherapy in Oncology: Proceedings of the First International Symposium on Hadrontherapy*, Como, Italy, 18-21 October,

- 1993; Amaldi, U., Larsson, B.; Eds.; Elsevier Science: Amsterdam, The Netherland, 1994; p. 130.
7. Kawachi, K.; Yamada, S.; Sato, K.; Ogawa, H.; Soga, F.; Kanai, T.; Endo, M.; Hirao, Y. Heavy ion medical accelerator facility in Japan. In *Hadrontherapy in Oncology: Proceedings of the First International Symposium on Hadrontherapy*, Como, Italy, 18-21 October, 1993; Amaldi, U., Larsson, B.; Eds.; Elsevier Science: Amsterdam, The Netherlands, 1994, p. 229.
 8. Available online: www.ptcog.ch dated September 2021 (accessed on 30 November 2021).
 9. Badano, L.; Benedikt, M.; Bryant, P.J.; Crescenti, M.; Holy, P.; Maier, A.T.; Pullia, M.; Rossi, S.; Knaus, P. *Proton-Ion Medical Machine Study (PIMMS). Part I*; Report CERN/PS 99-010 (DI); CERN: Geneva, Switzerland, 1999. Available online: <https://cds.cern.ch/record/385378> (accessed on 30 November 2021).
 10. Bryant, P.J.; Badano, L.; Benedikt, M.; Crescenti, M.; Holy, P.; Maier, A.T.; Pullia, M.; Reimoser, S.; Rossi, S.; Borri, G.; et al. *Proton-Ion Medical Machine Study (PIMMS). Part I; Part II*; Report CERN/PS 2000-007 (DR); CERN: Geneva, Switzerland, 2000. Available online: <https://cds.cern.ch/record/449577> (accessed on 30 November 2021).
 11. Amaldi, U.; Magrin, G. (Eds.) *The Path to the Italian National Centre for Ion Therapy*, Edizioni Mercurio: Vercelli, Italy, 2005.
 12. Rossi, S. The status of CNAO. *Eur. Phys. J. Plus* **2011**, *126*, 78.
 13. Fattori, G.; Riboldi, M.; Pella, A.; Peroni, M.; Cerveri, P.; Desplanques, M.; Fontana, G.; Tagaste, B.; Valvo, F.; Orecchia, R.; et al. Image guided particle therapy in CNAO room 2: Implementation and clinical validation. *Phys. Med.* **2015**, *31*, 9–15. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2014.10.075>.
 14. Fattori, G.; Seregini, M.; Pella, A.; Riboldi, M.; Capasso, L.; Donetti, M.; Ciocca, M.; Giordanengo, S.; Pullia, M.; Marchetto, F.; et al. Real-time optical tracking for motion compensated irradiation with scanned particle beams at CNAO. *Nucl. Instrum. Meth. Phys. Res. A: Accel. Spectrom. Detect. Assoc. Equip.* **2016**, *827*, 39–45. <https://doi.org/10.1016/j.nima.2016.04.066>.
 15. Via, R.; Fassi, A.; Fattori, G.; Fontana, G.; Pella, A.; Tagaste, B.; Riboldi, M.; Ciocca, M.; Orecchia, R.; Baroni, G. Optical eye tracking system for real-time noninvasive tumor localization in external beam radiotherapy. *Med. Phys.* **2015**, *42*, 2194–2202. <https://doi.org/10.1118/1.4915921>.
 16. Available online: <https://www.pantechtechnik.com/ecr-ion-sources/> (accessed on 30 November 2021).
 17. Hub Research and Innovation, POR FESR 2014-2020, ID 1161908. Available online: <https://home.infn.it/en/media-outreach/infn-newsletter/newsletter-interview/4680-interview-valerio-vercesi-2> (accessed on 30 November 2021).
 18. Celona, L.; Ciavola, G.; Gammino, S.; Andò, L.; Mascali, D. Design of the AISHA ion source for hadrontherapy facilities. In *Proceedings of the Proceedings of the 20th International Workshop on ECR Ion Sources, ECRIS2012*, Sydney, Australia, 25–28 September 2012; pp. 54–56. Available online: <https://accelconf.web.cern.ch/ECRIS2012/papers/tupp08.pdf> (accessed on 30 November 2021).
 19. Saverwein, W.; Wittig, A.; Moss, R.; Nakagawa, Y. *Neutron Capture Therapy*:

- Principles and Applications*; Springer-Verlag: Berlin/Heidelberg, Germany, 2012. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-31334-9>.
20. Suzuki, M. Boron Neutron Capture Therapy (BNCT): A unique role in radiotherapy with a view to entering the accelerator-based BNCT era. *Int. J. Clin. Oncol.* **2020**, *25*, 43–50. <https://doi.org/10.1007/s10147-019-01480-4>.
 21. Available online: <https://ClinicalTrials.gov> , ID: NCT03822936 (accessed on 30 November 2021).
 22. Vitolo, V.; Cobianchi, L.; Brugnattelli, S.; Barcellini, A.; Peloso, A.; Facoetti, A.; Vanoli, A.; Delfanti, S.; Preda, L.; Molinelli, S.; et al. Preoperative chemotherapy and carbon ions therapy for treatment of resectable and borderline resectable pancreatic adenocarcinoma: A prospective, phase II, multicentre, single-arm study. *BMC Cancer* **2019**, *19*, 922. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-6108-0>.
 23. Dusì, V.; Vitolo, V.; Frigerio, L.; Totaro, R.; Valentini, A.; Barcellini, A.; Mirandola, A.; Perego, G.B.; Coccia, M.; Greco, A.; et al. First-in-man case of non-invasive proton radiotherapy for the treatment of refractory ventricular tachycardia in advanced heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* **2020**, *23*, 195–196. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2056>.
 24. Orlandi, E.; Dal Mas, F.; Paoloni, P.; Band, H.; Fiore, M.R.; Vischioni, B.; Vitolo, V.; Campo, C.; Facoetti, A.; Necchi, M. et al. A short reflection on COVID-19 and gender equality in healthcare. In *Organizational Resilience and Female Entrepreneurship During Crises. Emerging Evidence and Future Agenda*; Paoloni, P., Lombardi, R., Eds.; Springer: Berlin/Heidelberg, Germany, 2022. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-89412-2>
 25. Paoloni, P.; Dal Mas, F.; Massaro, M.; Barcellini, A.; Orlandi, E. An Organizational model for female leadership in healthcare. The National Centre of Oncological Hadrontherapy (CNAO Foundation) experience during the COVID-19 pandemic. In *Proceedings of the 4th International Conference on Gender Research, ICGR 2021, Aveiro, Portugal, 21–22 June 2021*; Pereira, E.T., Costa, C., Breda, Z., Eds.; Academic Conferences and Publishing International Limited: Reading, 2021; pp. 228–237. <https://doi.org/10.34190/IGR.21.025>.

