

ADROTERAPIA NEL MONDO

di Ugo Amaldi

“Adroterapia” è il termine utilizzato per indicare la moderna tecnica di radioterapia oncologica basata sull’uso di protoni, neutroni e nuclei leggeri. Oggi gli adroni più usati sono i protoni e gli ioni di carbonio. Con queste particelle sono stati trattati nel mondo più di trentamila pazienti ottenendo buoni tassi di cura per tumori localizzati nella vicinanza di organi ‘critici’, quali il cervello e la spina dorsale, che non possono essere irradiati senza compromettere la qualità di vita del paziente. Inoltre gli ioni carbonio, che depositano in ogni cellula una quantità di energia che è più di venti volte maggiore di quella lasciata da un protone, si sono dimostrati particolarmente adatti a distruggere i tumori “radioresistenti”, cioè quei tessuti tumorali che non sono sensibili ai raggi X e ai protoni.

In questo articolo, dopo aver spiegato le ragioni fisiche e radiobiologiche che giustificano l’uso di fasci di protoni e di ioni carbonio, si discute il numero di pazienti che si avvantaggerebbero di tali terapie. Sono poi descritti i centri che dispongono di fasci di protoni e gli sviluppi più recenti nel campo della terapia con ioni carbonio. L’Europa sta facendo un grande sforzo in questa direzione; in particolare il laboratorio GSI di Darmstadt ha cominciato a costruire un centro ad Heidelberg. In Italia da più di dieci anni la Fondazione TERA, collaborando con il CERN e l’INFN, lavora al progetto di un centro ospedaliero per ioni carbonio. Nel 2001 la sua realizzazione è stata affidata alla Fondazione Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica, che lo costruirà a Pavia nelle vicinanze dell’Ospedale San Matteo. Insieme al progetto di Heidelberg e ai progetti di Wiener Neustadt, Lione e Stoccolma, TERA partecipa allo European Network for Light Ion Therapy ENLIGHT, che si propone di offrire ai cittadini europei – a partire dal 2006-200 – una rete coordinata e coerente di centri per i trattamenti con ioni carbonio.

1. RADIOTERAPIA CONVENZIONALE

Circa la metà dei 15.000 acceleratori di particelle oggi in funzione nel mondo sono usati per scopi medici. Quasi tutte queste macchine accelerano elettroni e producono fotoni con energie massime dell’ordine dei 20 MeV; le discuteremo in questo paragrafo. Soltanto una ventina di acceleratori sono usati come sorgenti di fasci di adroni; a essi sono dedicati i paragrafi 2-5.

Gli acceleratori lineari di elettroni (linac) sono gli strumenti più usati dai radioterapisti; oggi circa 7000 macchine acceleratrici di questo tipo sono funzionanti nel mondo. Secondo l’OCSE, sarebbero necessari quattro linac per milione di abitante; in un

recente studio l’AIRO (Associazione Italiana per la Radioterapia Oncologica) è giunta alla conclusione che le attrezzature italiane soddisfano questa richiesta, anche se ancora persiste uno squilibrio tra il Nord e il Sud del paese [1].

I fasci di fotoni prodotti dai linac (di solito chiamati ‘fasci di raggi-X’ dai medici) sono caratterizzati da un assorbimento esponenziale dopo un massimo che, per fasci di energia massima pari a 10 MeV, è raggiunto ad una profondità di circa 3 cm. Per irradiare selettivamente tumori profondi, i radioterapisti utilizzano fasci multipli incrociati. Queste tecniche d’irradiazione sono applicate facendo ruotare la struttura che contiene il linac attorno a un’asse orizzontale (Fig. 1).

In una tipica seduta di terapia, al tumore è data una dose di 2-2,5 Gy; contemporaneamente il piano di trattamento è tale da irradiare con meno di 1-1.5 Gy gli organi critici, cioè gli organi il cui irradiazione comprometterebbe la qualità di vita del paziente (1 gray=1 J/kg). Poiché un trattamento dura in genere 30 sedute, distribuite su un arco di sei settimane, il tumore bersaglio riceve 60-75 Gy. Va sottolineato che *anche un piccolo*

aumento della dose è clinicamente utile. Per un tipico tumore, tenuto sotto controllo con una probabilità del 50%, un aumento della dose del 10% aumenta la probabilità di controllo del 15-20%; tale probabilità può quindi passare dal 50% al 65-70%. È questo un effetto apprezzabile poiché riduce la probabilità di fallimento del trattamento, dalla percentuale iniziale del 50%, al 30-35%.

Figura 1. Un moderno acceleratore lineare da 3 GHz usato per trattamenti con raggi X ruota attorno al paziente in maniera tale da poter dirigere il fascio verso il bersaglio tumorale da ogni direzione.



La dose inevitabilmente somministrata ai tessuti sani è sempre il fattore limitante. Quindi meglio si riesce a 'conformare' la dose al bersaglio tanto più la dose al tumore può essere aumentata. La conformità della dose è quindi la principale finalità di tutti i recenti sviluppi della radioterapia del cancro. La IMRT (*Intensity Modulated Radio-Therapy*) fa uso di 6-10 fasci di raggi X incrociati; i fasci possono essere non coplanari e la loro intensità è fatta variare da punto a punto di ciascun campo di irradiazione per mezzo di collimatori variabili controllati da calcolatori ('*multileaf collimators*'). Per la pianificazione dei trattamenti sono stati sviluppati codici di calcolo molto

sofisticati ('*inverse treatment planning*'). In Italia una decina di centri utilizzano queste sofisticate tecniche di trattamento locale dei tumori solidi, che all'estero hanno portato ad aumenti delle probabilità di controllo locale.

2. DISTRIBUZIONE DELLA DOSE CON FASCI DI ADRONI CARICHI

"Adroterapia" è un termine generale che include molte tecniche di radioterapia oncologica diverse tra loro, ma tutte basate sull'uso di fasci di particelle non elementari veloci composte di *quarks*: protoni, neutroni e nuclei leggeri sono gli adroni usati per

controllare localmente alcuni tipi di tumore.

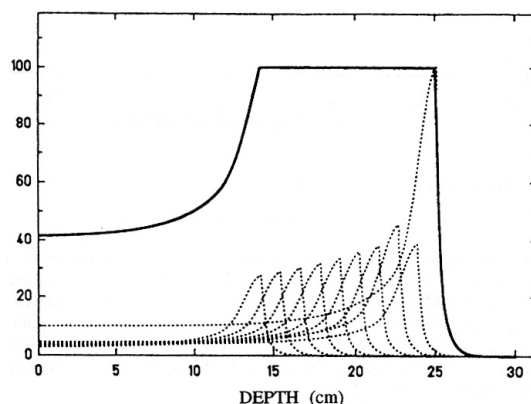
I neutroni, a causa della sfavorevole distribuzione della dose in profondità, che è molto simile a quella dei fotoni, sono considerati oggi meno interessanti, anche se circa 20.000 pazienti sono stati irradiati nel mondo ottenendo risultati positivi nei tumori delle ghiandole salivari e della parotide.

La curva della dose in profondità di protoni e ioni leggeri è completamente diversa da quella dei fotoni e dei neutroni poiché queste particelle cariche subiscono poche deflessioni quando penetrano nella materia e rilasciano il massimo della densità di dose alla fine del proprio percorso, nel cosiddetto 'picco di Bragg'. Nel 1946 Robert (Bob) Wilson, che molti anni dopo divenne il primo Direttore del Fermilab di Chicago, fece la proposta di usare fasci monoenergetici di protoni e ioni carbonio per realizzare un trattamento molto conforme, sfruttando proprio il picco di Bragg [2].

Vale la pena di sottolineare che l'esistenza di questo picco è conseguenza diretta del fatto che, al di sotto dei 250 MeV/u, la perdita di energia di tutti gli ioni leggeri in funzione dell'energia cinetica K è ben riprodotta dalla semplice relazione: $K^{0.82}$ (Le energie degli ioni si misurano in MeV per unità di massa atomica, di modo che uno ione carbonio che ha un'energia di 250 MeV/u possiede un'energia cinetica totale di $250 \times 12 = 3000$ MeV). Ne consegue che la profondità di tutti i picchi di Bragg, cioè tutte le perdite di energia espresse in funzione del percorso residuo r , sono approssimate dalla semplice formula $r^{0.45}$ ($0.45 = 0.82/1.82$). Il famoso picco di deposizione di energia indotto da ioni monoenergetici completamente ionizzati è quindi dovuto alla divergenza della funzione $r^{-0.45}$ quando r tende a zero.

Protoni e ioni leggeri, privati dei loro elettroni, sono vantaggiosi nelle terapie IMHT (*Intensity Modulated Hadron Therapy*) per tre proprietà fisiche.

Figura 2. Sovrapponendo molti picchi di Bragg dovuti a fasci di protoni (o ioni) di energia diversa si può ottenere una distribuzione di dose adatta a irradiare un tumore esteso in profondità.



Innanzitutto, come già detto, il massimo della densità di energia depositata si ha alla fine del percorso di queste particelle, nel picco di Bragg. In secondo luogo, questi adroni carichi penetrano il corpo dei pazienti praticamente senza diffusione. In terzo

luogo queste particelle, essendo cariche, possono essere canalizzate con dipoli e quadrupoli magnetici in modo da formare fasci sottili di penetrazione variabile; muovendo il fascetto nelle due direzioni trasversali mediante due magneti è possibile irradiare

qualunque parte di un bersaglio tumorale in maniera rapida ed accurata (distribuzione *attiva* della dose). Fasci di adroni consentono quindi un trattamento altamente conforme di tumori situati in profondità con precisione millimetrica e con una dose minima ai tessuti traversati e limitrofi.

La profondità del picco di Bragg dipende dall'energia iniziale degli ioni del fascio la cui disposizione, per usare al meglio la brusca caduta del picco a grandi distanze, non deve essere maggiore dello 0.2%. Variando l'energia durante l'irradiazione in maniera controllata si possono sovrapporre molti picchi di Bragg producendo (Fig. 2) un picco largo chiamato *Spread-Out Bragg Peak* (SOBP). Questo si può ottenere con due tecniche. La prima è basata sull'interposizione di un assorbitore con spessore variabile nel cammino del fascio. Nella seconda si varia l'energia con la quale gli adroni sono estratti dall'acceleratore; questa tecnica si applica ai sincrotroni e non ai ciclotroni, che producono fasci d'energia fissa.

Per raggiungere tessuti molli a profondità superiori ai 25 cm, com'è necessario per trattare *tumori profondi*, i

fasci di protoni e di ioni di carbonio devono avere un'energia iniziale di non meno di 200 MeV e 4'500 MeV rispettivamente (cioè 375 MeV/u).

I radioterapisti usano *linacs* rotanti per trattare pazienti con fasci di raggi X (Fig. 1) e vorrebbero avere la stessa possibilità usando fasci di protoni (e ioni). La rigidità magnetica di protoni da 200 MeV è però tale che il campo magnetico in grado di farlo avrebbe un raggio tipico di 4-5 m. Per questi motivi fasci di protoni fissi, soprattutto nel piano orizzontale, sono stati usati in tutto il mondo fino al 1992, quando il primo centro di trattamento adroterapico in ambiente ospedaliero divenne operativo a Los Angeles presso il Loma Linda Medical Centre (Fig. 3). Questi nuovi centri sono dotati in genere di grandi strutture meccaniche (10 metri di diametro) dette "testate rotanti" che fanno da supporto rigido ai necessari magneti di curvatura e ai quadrupoli. (Fig. 3).

Sistemi 'passivi' di distribuzione della dose sono stati usati fino al 1997 in tutti i centri. In questo approccio gli adroni carichi sono semplicemente diffusi da un assorbitore e la forma trasversale del campo di irradiazione è definita per mezzo di collimatori.

Figura 3. Il cuore del Loma Linda Medical Center è un sincrotrone di 7 m di diametro costruito a Fermilab. I protoni possono essere accelerati fino ad un'energia massima di 250 MeV. Sono usate tre sale con testate rotanti e una sala con fasci orizzontali. Sistemi passivi di distribuzione della dose sono montati su tutte le linee.



Solo nel 1997 presso il PSI (Villigen - Switzerland) divenne operativa la prima struttura ruotante con un fascio di protoni da 250 MeV (Fig. 4).

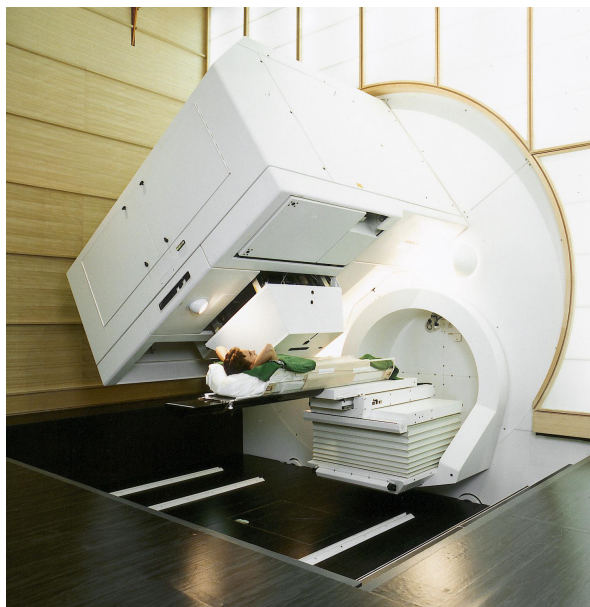
Qui è stato introdotto un nuovo sistema 'attivo' per la distribuzione della dose: il bersaglio viene suddiviso in molte migliaia di unità elementari dette *voxels* e ciascun elemento è irradiato in passi successivi da un fascio di protoni che ha una sezione di circa 5 mm e un'energia tale di raggiungere la profondità desiderata.

Alla fine del 2002 al PSI erano stati trattati con questa tecnica circa cento pazienti. Come descritto nel paragrafo 5.1, negli stessi anni un diverso sistema 'attivo' fu anche introdotto nel fascio di ioni carbonio del GSI a Darmstadt. Dopo questi sviluppi, tutti i futuri centri di adroterapia si doteranno della possibilità di trattare i pazienti con

sistemi attivi di distribuzione della dose.

Per il melanoma dell'occhio, così come per il trattamento della degenerazione maculare, sono sufficienti protoni con energie nell'intervallo 60-70 MeV e il trattamento passivo è adeguato. Gli acceleratori usati, elencati nella tabella 1, sono per lo più ciclotroni relativamente piccoli. Contrariamente alle terapie per il trattamento di tumori profondi, questo tipo di trattamento è ben sviluppato in Europa. I centri in funzione da più tempo si trovano presso il PSI, il *Centre Antoine Lacassagne* (Nizza, Francia), il *Clatterbridge Center for Oncology* (GB), il *Centre de Protonthérapie d'Orsay* (Francia) e il *Lisa Meitner Centre* a Berlino.

Figura 4. La testata rotante del PSI (Villigen, Svizzera) è il primo esempio di un nuovo sistema per distribuire la dose chiamato "*spot scanning*" [3].



Il primo centro italiano di protonterapia è stato creato dall'INFN presso i Laboratori Nazionali del Sud di Catania, ove funziona da anni un ciclotrone superconduttore dal quale è estratto, per la terapia dell'occhio, un fascio di protoni da 62 MeV. I trattamenti sono iniziati nel 2002. Alla fine del 2002 erano stati trattati 24 pazienti (Tabella 1). Nel seguito saranno discussi soltanto quei centri di trattamento dei tumori profondi che sono spesso detti 'ospedalieri' poiché usano strutture costruite *ad hoc* (e non acceleratori localizzati in centri di ricerca) e sono dotati di almeno due sale di trattamento; tipicamente in centri di questo genere si tengono tra 10.000 e 20.000 sedute di irradiazione l'anno.

3. NUMERO DI PAZIENTI

Nella Fig. 5 sono messi a confronto, con il sistema sviluppato al PSI, i piani di trattamento di trattamento di uno stesso tumore irradiato con la migliore tecnica che usa i raggi X (*Intensity Modulated Radiation Therapy*, IMRT, con nove fasci incrociati) e con un solo fascio di protoni, che risparmia gli organi critici. Nel caso di un tumore così grande con i raggi X gli organi critici (spina dorsale e reni) ricevono invece una dose pari al 60-80% della dose che viene data al tumore.

A tutto oggi circa 35.000 pazienti sono stati sottoposti a protonterapia (Tabella 1) e, per quanto riguarda i tumori profondi, ottimi risultati sono stati ottenuti nel trattamento dei tumori del capo-collo. Dati clinici sulla protonterapia, indicazioni, protocolli e risultati sono riassunti nella referenza [5] e nel più recente documento AIRO [1].

Tabella 1. Numero di pazienti trattati con protoni sino alla fine del 2002 [4].

Centro	Anni	Acc.	Fasci	Energia clinica MeV	Numero di pazienti	Totale alla data
LBL, Berkeley (USA)	1954-57	S	oriz.	70-230	30	
GWI, Uppsala (Svezia)	1957-76	C	oriz.	15-185	73	
HCL, Cambridge (USA)	1961-02	C	oriz.	≤ 160	9116	
JINR, Dubna (Russia)	1967-74	S	oriz.	70-200	84	
ITEP, Moscow (Russia)	1969-ora	S	oriz.	70-200	3539	12-02
LINPh St.Petersburgh (Russia)	1975-ora	SC	oriz.	≤ 250	1029	06-98
NIRS, Chiba (Giappone)	1979-ora	C	oriz.	70-90	145	04-02
PMRC(1), Tsukuba (Giappone)	1983-00	S	vert.	≤ 250	700	07-00
PSI, Villigen (Svizzera)	1984-ora	C	oriz.	72	3712	12-02
JINR, Dubna (Russia)	1987-ora	SC	oriz.	70-200	154	12-02
TSL, Uppsala (Svezia)	1989-ora	C	oriz.	45-200	311	01-02
Douglas U. Clatterbridge (GB)	1989-ora	C	oriz.	62	1201	12-02
LLUMC Loma Linda(USA)	1990-ora	S	$\alpha+3$ testate	70-250	7176	05-02-
UCL, Louvain (Belgio)	1991-93	C	oriz.	90	21	
CAL, Nice (Francia)	1991-ora	C	oriz.	65	1951	06-02
CPO, Orsay (Francia)	1991-ora	SC	oriz.	73-200	2157	01-02
Themba, Faure (Sud Africa)	1993-ora	C	oriz.	≤ 200	433	12-02
MPRI, Indiana (USA)	1993-99	C	oriz.	75-200	34	
UC Davis, Calif. (USA)	1994-ora	C	oriz.	≤ 200	448	07-02
TRIUMF (Canada)	1995-ora	C	oriz.	70	77	12-02
PSI, Villigen (Svizzera)	1996-ora	C	1 testata	≤ 200	99	12-01
HMI, Berlino (Germania)	1998-ora	C	oriz.	65	317	12-02
NCC, Kashiwa,(Giappone)	1998-ora	C	$\alpha+2$ testate	≤ 235	161	12-02
HIBMC, Hyogo (Giappone)	2001-ora	S	$\alpha+2$ testate	≤ 250	30	01-02
PMRC(2), Tsukuba (Giappone)	2001-ora	S	$\alpha+2$ testate	≤ 250	145	12-02
NPTC,MGH, Boston (USA)	2001-ora	C	$\alpha+2$ testate	≤ 235	229	12-02
INFN-LNS, Catania (Italia)	2002-ora	C	oriz.	62	24	12-02
Wakasa Bay, (Giappone)	2002-ora	S	$\alpha+v+$ testata	≤ 250	2	06-02
TOTALE					33398	

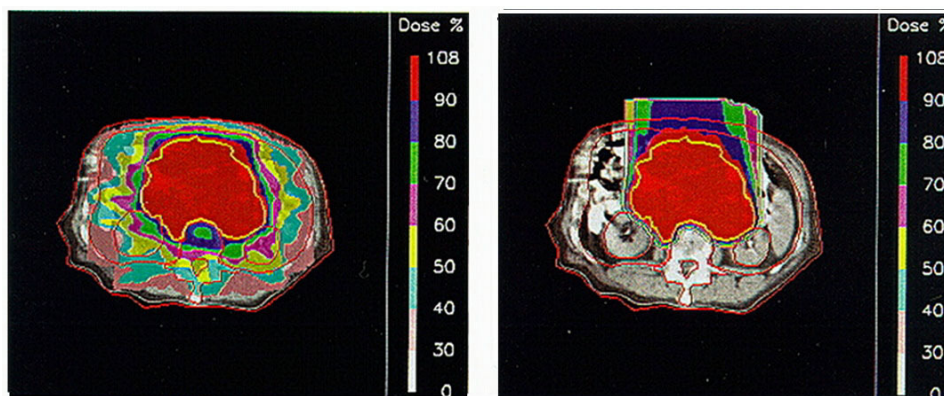
Riassumendo una lunga catena di argomenti, gli esperti italiani sono giunti alla conclusione che la protonterapia dovrebbe essere utilizzata al posto della radioterapia convenzionale per l'1% circa dei pazienti. Poiché nei paesi occidentali sono irradiati con raggi X circa 20.000 pazienti/anno ogni 10 milioni di abitanti, su questa popolazione la protonterapia dovrebbe essere utilizzata per circa 200 pazienti all'anno (e quindi circa mille in Italia). Inoltre, per circa il 10% dei trattamenti usuali, cioè per circa 2.000 pazienti l'anno su 10 milioni, la protonterapia

dovrebbe assicurare un miglior controllo del tumore. Un maggior numero di dati clinici è però necessario per quantificare con precisione i vantaggi.

Fasci di ioni carbonio di circa 400 MeV/u penetrano in tessuto biologico fino a 27 cm di profondità e sono indicati per il trattamento di quei tumori profondi che sono radioresistenti sia ai raggi X che ai protoni. Gli argomenti radiobiologici sono molti e complessi ed è necessario rimandare alla letteratura specializzata [7]; nel seguito se ne può dare soltanto un'idea.

Figura 5. Il piano di trattamento con protoni mostrato a destra è certamente migliore del piano di trattamento IMRT mostrato a sinistra, basato sull'uso di nove fasci di raggi X [6]. È stato usato il sistema attivo per la distribuzione di protoni

sviluppato presso il Paul Scherrer Institute.



Uno ione carbonio lascia in media, in ogni cellula attraversata, 23 volte più energia di un protone dello stesso percorso. Questa energia produce una 'colonna' di ionizzazioni che, in media, è 23 volte più densa e che, quando intercetta il DNA di una cellula, vi causa rotture doppie (*Double Strand Breaks*) e danni multipli (*Multiple Damaged Sites*). Per questo gli effetti sulla cellula sono *qualitativamente* diversi da quelli prodotti dalle radiazioni ionizzanti, che cedono energia in maniera più diffusa, come i raggi X e i protoni. Queste radiazioni interagiscono infatti in maniera essenzialmente 'indiretta' con il DNA, producendo radicali attivi che danno luogo a singoli e doppi *Strand Breaks* per lo più riparabili dagli usuali meccanismi cellulari. A causa della frazione molto più grande di effetti 'diretti', gli ioni leggeri hanno una efficacia radiobiologica (*Radio Biological Effectiveness*, RBE), che è fino a tre volte maggiore di quella dei raggi X e dei protoni. Gli ioni leggeri sono quindi adatti per quelle situazioni cliniche nelle quali la radioresistenza - dovuta a ipossia o ad altre ragioni - è un problema difficile da superare sia con la terapia convenzionale che con i protoni.

Un gran numero di esperimenti di radiobiologia hanno mostrato che gli effetti diretti dominano a partire da valori del LET maggiori di circa 20 keV/μm (Il LET = *Linear Energy transfer* è la perdita di energia della particella carica per unità di percorso). Questo risultato sperimentale è fisicamente giustificabile dal momento che a 20 keV/μm un adrone carico deposita *in media* una energia di 40 eV nello spessore di 2 nm di una fibra di DNA e 40 eV è giusto il valore necessario per produrre una ionizzazione.

Circa quindici anni fa radiologi e radioterapisti giunsero alla conclusione che gli ioni ottimali sono quelli che hanno numero atomico compreso nell'intervallo $Z = 3 - 6$, cioè tra il litio ed il carbonio. Questa scelta risulta dall'equilibrio tra due richieste contrastanti. Innanzitutto, a causa del picco di Bragg la soglia dei 20 KeV/μm è superata per percorsi residui in tessuto biologico pari a 47 mm nel caso del carbonio e a 5 mm nel caso del litio; poiché si vuole far buon uso - per tumori spessi qualche centimetro - dell'efficacia biologica elevata dovuta all'alto LET, il valore di Z non può essere troppo piccolo. D'altra parte, a seguito delle interazioni con i nuclei gli

ioni incidenti frammentano in altri ioni più leggeri aventi carica minore e, corrispondentemente, percorsi residui maggiori di quello della particella primaria. Questo effetto, che produce una 'coda' nella distribuzione di dose al di là della caduta del picco di Bragg e causa un irradiazione di tessuti sani, aumenta con il numero atomico e induce a scegliere un valore di Z non troppo grande.

Per quanto riguarda il numero di pazienti che devono essere trattati con ioni carbonio, va innanzitutto sottolineato che sino alla fine del 2002 erano stati trattati 1350 pazienti con ioni carbonio in tutto il mondo. In effetti la maggior parte dei dati clinici disponibili nascono dall'attività, iniziata nel 1994 in Giappone, dell'HIMAC (*Heavy Ion Medical Accelerator Centre*, Chiba) - dove circa 1200 pazienti sono stati irradiati con sistemi di distribuzione passivi [8] - e al laboratorio GSI di Darmstadt [9]. In questo laboratorio è stato portato a termine il lavoro pionieristico di simulazione di RBE di ioni e alla fine del 2002 circa 150 pazienti erano stati trattati con una tecnica di *raster scanning* descritta nella sezione 5.1.

Sono stati recentemente pubblicati dai medici di HIMAC (Giappone) lavori che riportano i risultati molto interessanti ottenuti nel controllo di tumori del capo-collo, del polmone e del fegato [8]. Gli ottimi risultati di sopravvivenza a tre anni (più del 70%) dei pazienti portatori di tumori polmonari non microcitomi hanno fatto comprendere a molti le potenzialità di questa nuova radioterapia, che porta con sé un ulteriore vantaggio. Proprio per il fatto che gli ioni carbonio hanno un'interazione con le cellule che è *qualitativamente* diversa da quella dei raggi X e dei protoni, i ricercatori di HIMAC hanno provato clinicamente

quello che la radiobiologia aveva già indicato: non è necessario suddividere la dose in 30 sedute - come per i raggi X e i protoni - e, anzi, è vantaggioso dare una dose, che globalmente è minore, su soltanto 4-9 sedute. L'accorciamento del trattamento costituisce un vantaggio psicologico e finanziario, ma la mancanza di riparazione cellulare può anche indurre recidive nei tessuti sani e richiede grande cura nel modellare l'efficacia biologica relativa di un campo di irradiazione complesso (*Relative Biological*). Problemi potenziali possono essere superati con l'uso di un fascio di ioni carbonio per un primo trattamento di 3-4 sedute della parte centrale di tumori radioresistenti, seguito da un trattamento convenzionale di 20-30 sessioni con raggi X [7]. Queste due applicazioni dell'uso terapeutico degli ioni carbonio (poche sedute oppure irradiazione breve della parte ipossica del tumore) riduce di molto i costi della terapia con ioni carbonio e permette di irradiare in una sola sala di trattamento fino a 700-1.000 pazienti all'anno.

Sulla base dei più recenti risultati ottenuti sui 1350 pazienti irradiati allo HIMAC di Chiba e al GSI, l'AIRO è giunta alla conclusione che circa il 3% dei malati trattati con raggi X si avvantaggerebbero, sia in termini di sopravvivenza che di qualità di vita, se potessero essere irradiati con fasci di ioni carbonio. Ciò corrisponde a 600 malati all'anno per 10 milioni di abitanti e, in Italia, a un totale di circa 3.500 pazienti all'anno.

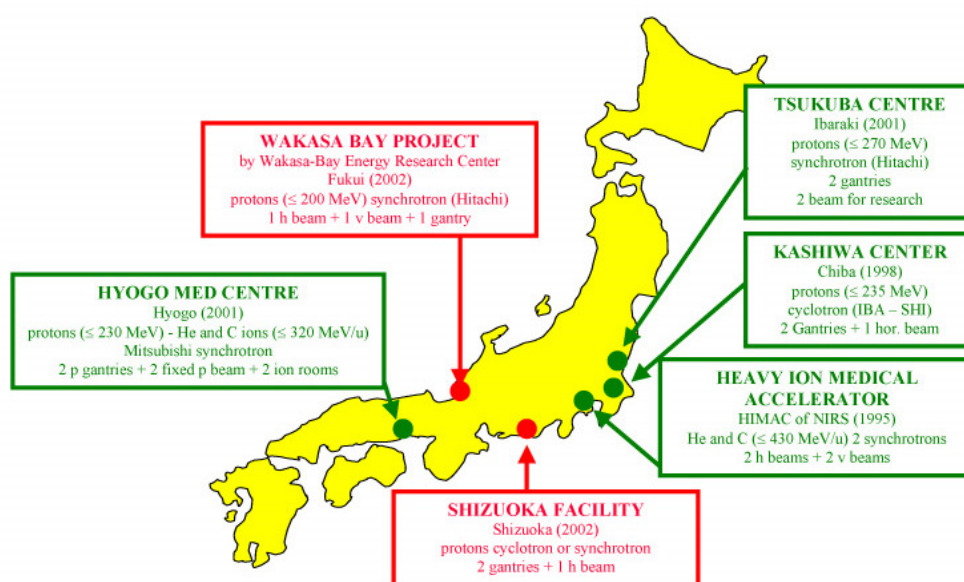
4. CENTRI PER LA PROTONTERAPIA PROFONDA

La maggior parte dei centri di protonterapia profonda, che sono elencati nella Tabella 1, fanno uso di

fasci di particelle prodotti da acceleratori di particelle usati per la ricerca di base (sia nucleare sia in particelle elementari) che sono stati successivamente adattati alla protonterapia. Questi centri sono operativi da molto tempo in Eurolandia, Giappone, Russia ed USA (Tabella 1). In Sudafrica è operativo un

centro ben equipaggiato (NAC), ove la terapia neutronica è effettuata e una nuova linea di fascio con protoni è attualmente in fase di realizzazione. I 'centri ospedalieri' in funzione si trovano in California (Loma Linda) e in Giappone: Kashiwa, Hyogo, Tsukuba e Wasaka Bay (Fig. 6).

Figura 6. Quattro centri per la protonterapia sono situati in Giappone e due centri (HIMAC a Chiba e HIBMC a Hyogo, che si chiamava prima HARIMAC) sono dotati di sincrotroni che possono accelerare sia protoni che ioni leggeri.



4.1 Centri in costruzione

La protonterapia profonda con fasci carichi viene praticata in Europa ad Orsay (CPO) e Uppsala presso due ciclotroni per fisica nucleare modificati. Il recente interesse nell'adroterapia in tutta Europa è quindi naturale dal momento che il Giappone è all'avanguardia (Fig. 5) e che, a partire dal 2003-04, cinque centri 'ospedalieri' dedicati al trattamento di tumori profondi saranno operativi negli Stati Uniti. Il *Loma Linda Center* è mostrato nella Fig. 2. Il secondo centro degli

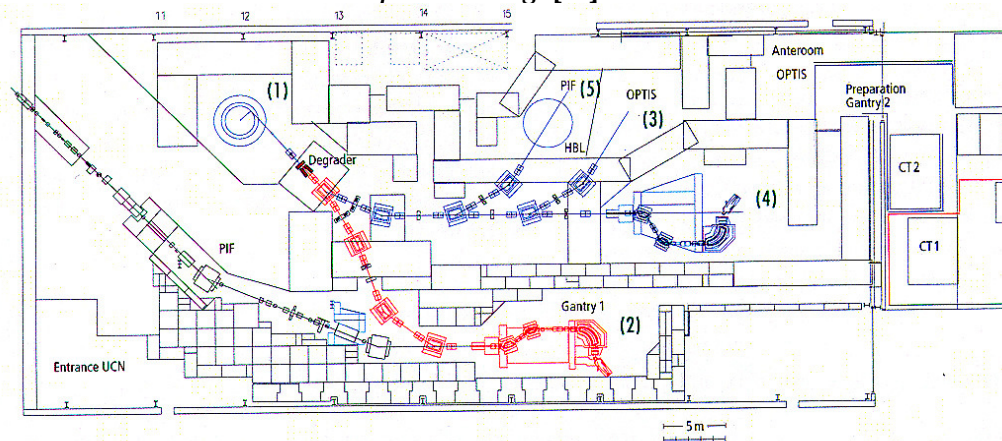
USA localizzato in un ospedale è il *Northeast Proton Therapy Center* di Boston presso il *Massachusetts General Hospital* e tratta tumori a partire dal 2001. Esso è basato su un ciclotrone da 230 MeV costruito dalla compagnia belga IBA e mira al trattamento di mille pazienti/anno presso due sale attrezzate con testate rotanti e una sala con due fasci orizzontali fissi. Un centro simile è in costruzione in Florida. Nel 1999 è stato deciso di aggiornare il ciclotrone dell'Indiana University di Bloomington, che avrà

due testate rotanti. Il quinto centro americano è in corso di costruzione da parte della Hitachi presso l'ospedale M.D. Anderson di Houston; esso è basato su un protosincrotrone uguale a quello già in funzione a Tsukuba.

Due ospedali privati cinesi hanno ordinato all'IBA, per la fine del 2002, ciclotroni e strutture rotanti. Gli ospedali sono nella città di Zibo (*Wanjie Tumor Hospital*) e di Xian (*Chang An Information Industry Group*) e i trattamenti dovrebbero iniziare nel 2003. L'IBA ha avuto recentemente un ordine per un centro in Corea.

In Europa, alla fine del 2000 è stato lanciato un nuovo progetto detto (PROSCAN) dal *Paul Scherrer Institute*. Per la realizzazione di questo centro è stato ordinato alla ditta ACCEL un protonciclotrone superconduttore (Fig. 7). Il fascio di protoni servirà tanto la testata rotante eccentrica già esistente (Fig. 4) quanto una nuova testata isocentrica e, per distribuire attivamente la dose, sarà messa in funzione una versione migliorata della tecnica di 'spot scanning'.

Figura 7. Il progetto PROSCAN, in costruzione presso il PSI di Villigen, sarà caratterizzato da un nuovo ciclotrone e da due gantries ruotanti che produrranno protoni con la tecnica detta di 'spot scanning' [10].



La ditta ACCEL ha poi venduto un secondo ciclotrone superconduttore a *Prohealth AG* vicino Monaco. Il *Rinecker Proton Therapy Centre* (RPTC) avrà una sala di trattamento multiuso e quattro testate rotanti (www.rptc.de).

4.2 Acceleratori lineari per protonterapia

In genere gli acceleratori lineari per protoni funzionano a basse frequenze, hanno diametri dell'ordine di un metro e accelerano alte correnti. Poiché le correnti necessarie per la protonterapia sono soltanto pochi nanoampere, si possono usare strutture acceleratrici ad

alta frequenza caratterizzate da piccole aperture, e quindi basse correnti, e grandi gradienti di accelerazione. L'idea, nata al CERN e in TERA, di usare strutture a 3 GHz (come nei *linac* per elettroni, Fig. 1) con un gradiente dell'ordine di 15 MeV/m è alla base degli studi iniziati nel 1993 dalla Fondazione TERA, in stretta collaborazione con l'ENEA (Frascati) e con l'Istituto Superiore di Sanità (ISS, Roma) [11]. Questa attività ha portato al progetto "TOP" dell'ISS e al progetto "LIBO".

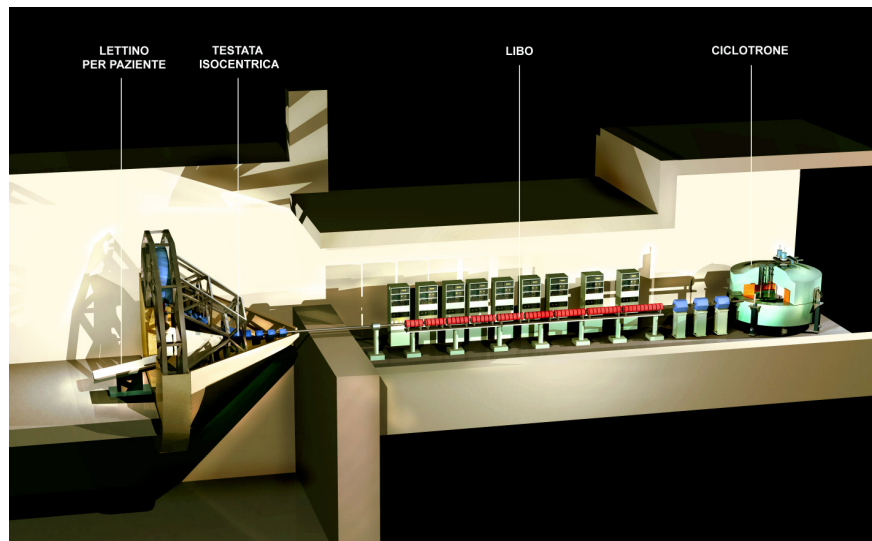
"TOP" sta per *Terapia Oncologica con Protoni*. Il progetto prevede la

costruzione in Roma, in collaborazione con l'ENEA e con l'istituto oncologico Regina Elena, di un acceleratore lineare da 3 GHz che sarà usato per la terapia dell'occhio. Il *linac*, lungo circa 10 m, è basato su una struttura di accelerazione di nuova concezione chiamata '*Side Coupled Drift Tube Linac*' [12].

LIBO sta per *Linac BOoster*. Come mostrato nella Fig. 8, è una struttura composta da moduli di rame lunga 13 m che, a valle di un piccolo ciclotrone, sarà capace di accelerare protoni, estratti da un ciclotrone da 30-60 MeV, fino ai 200 MeV, o più, necessari per la terapia dei tumori profondi. La struttura scelta (*Side Coupled Linac*), progettata a Los Alamos per funzionare a frequenze molto più basse, non è mai stata usata per accelerare protoni a frequenze così elevate.

Nel 1998 si è formata una collaborazione tra il CERN, le Università e le Sezioni INFN di Milano e Napoli e la Fondazione TERA con lo scopo di costruire un modulo di LIBO lungo 1.25 m e in grado di accelerare protoni da 62 a 74 MeV. Il modulo, testato in potenza al CERN alla fine del 2000, ha mostrato avere prestazioni migliori di quelle di progetto poiché in ciascuna delle quattro cavità il gradiente raggiunto è di 27 MeV/m invece dei 15.5 MeV/m richiesti [13]. Nell'autunno del 2001 -in collaborazione con IBA/Scanditronix che ha prestato un modulatore e il klystron di potenza- il modulo del LIBO ha accelerato protoni presso i Laboratori Nazionali del Sud dell'INFN, che sono localizzati a Catania.

Figura 8. La corrente di un ciclotrone è alta (50-100 μ A) se confrontata con quella necessaria per la protonterapia (10 nA). L'accettanza del LIBO può quindi essere al tempo stesso piccola e fornire il fascio necessario per la protonterapia profonda. La frequenza di ripetizione è di The 400 Hz, adatta ad un sistema attivo di distribuzione di tipo come presso il PSI.



5. CENTRI CON FASCI DI IONI LEGGERI

Poiché ioni di carbonio da 400 MeV/u hanno una rigidità magnetica 3

volte più grande di quella di protoni da 200 MeV, la costruzione di testate rotanti pone molte sfide tecniche. A HIMAC si è fatta la scelta di avere fasci orizzontali e verticali in un'unica sala di trattamento. Altre due sale sono

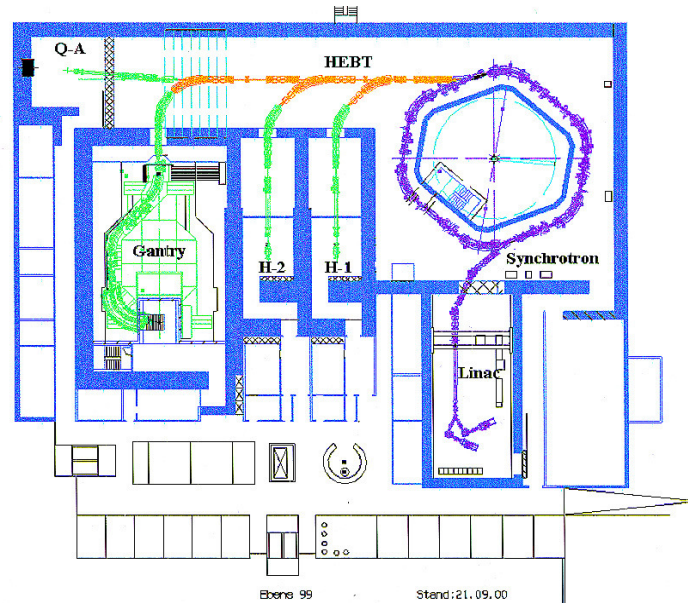
dotate di fasci orizzontali. Sistemi passivi di distribuzione della dose erano usati alla fine del 2002, ma un nuovo sistema parzialmente attivo entrerà presto in funzione.

Nel centro HIBMC di Hyogo il primo paziente è stato trattato con protoni nel maggio 2001. Questo centro ha tre sale per protoni (due di queste

con testate rotanti) e due sale per ioni dotate di fasci verticali e fasci inclinati.

In entrambi i centri giapponesi non si sono quindi costruite testate rotanti. Diversa è la scelta fatta per il nuovo centro che è in costruzione presso la Clinica Oncologica dell'Università di Heidelberg (Fig. 9).

Figura 9. Il centro per adroterapia proposto per Heidelberg è caratterizzato da tre sale di trattamento. Una di queste alloggia una testata rotante ('gantry') per ioni di carbonio. La testata pesa 650 tonnellate e, quando gli ioni hanno l'energia massima, consuma quasi 500 kW. Un singolo *linac* da 7 MeV/u inietta nel sincrotrone tanto protoni quanto ioni carbonio [13].



5.1 Il progetto pilota del GSI

Il centro di Heidelberg ha la sua origine nel 'progetto pilota' iniziato nel 1993 al laboratorio di Darmstadt da Gerhard Kraft e collaboratori. Nel dicembre del 1997 presso il GSI un paziente è stato trattato per la prima volta con un fascio di ioni di carbonio e un sistema *attivo tridimensionale* di distribuzione della dose. Vale la pena menzionare esplicitamente le tre principali caratteristiche di questa struttura pilota:

- (i) il sistema attivo di scansione detto '*raster*', nel quale un fascetti di ioni di 5 mm di sezione e di energia variabile pennella il bersaglio tumorale come gli elettroni pennellano l'anodo di un televisore;
- (ii) il controllo totalmente automatico del complesso di acceleratori del GSI, che può essere gestito da un solo operatore addestrato come operatore di

un sistema standard di trattamento con raggi X;

(iii) i due rivelatori per raggi gamma sistemati sopra e sotto il paziente per determinare con la tecnica PET (*Positron Emission Tomography*) la posizione esatta e la forma del volume irradiato; ciò è possibile in quanto gli ioni carbonio, quando penetrano nel corpo, frammentano in nuclei radioattivi β^+ , (in particolare ^{11}C), che possono essere rivelati, mentre si irradia il paziente, con una tecnica PET quasi standard.

Il progetto pilota è stato un grande successo tanto che alla fine del 2002, come si è detto, erano stati trattati circa 150 pazienti. Così il GSI, la clinica oncologica di Heidelberg e il *Deutsches Krebsforschungszentrum* (DKFZ) nel 1998 presentarono alle autorità il progetto del centro di trattamento con ioni carbonio (e protoni) della Fig. 9. La costruzione è iniziata nel 2001 e si

prevede di irradiare il primo paziente nel 2006. Il costo previsto è di 75 milioni di Euro, metà dei quali sono stati dati dal governo federale; il resto è coperto da un prestito bancario che si fonda su un rimborso, da parte delle assicurazioni e dal servizio sanitario, di circa 1000 Euro per seduta.

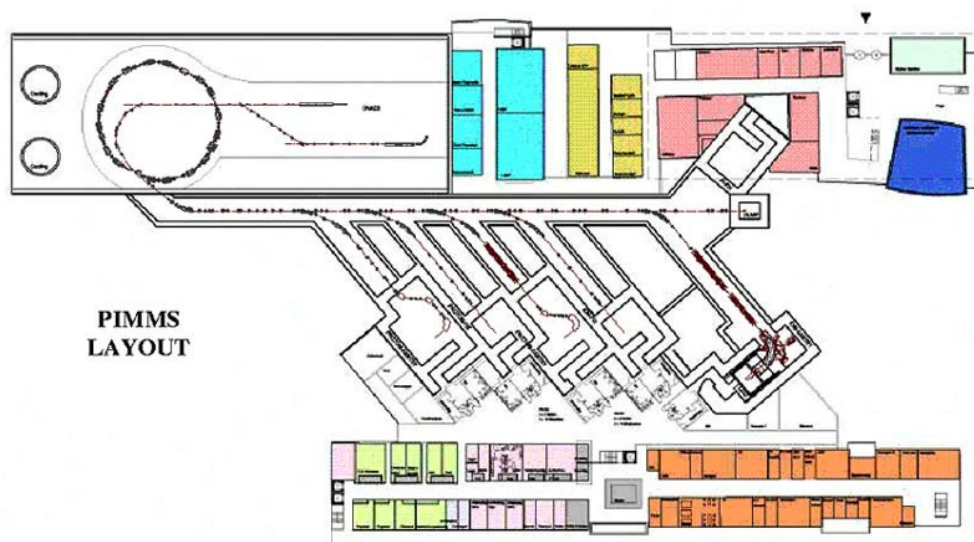
5.2 *The Proton Ion Medical Machine Study (PIMMS)*

Alla fine 1995 chi scrive -con l'appoggio dei promotori del progetto Med-AUSTRON- convinse la Direzione del CERN dell'opportunità di progettare, a livello europeo, un sincrotrone *ottimizzato* per la terapia con ioni carbonio. L'idea di base era quella non di preparare la realizzazione di un progetto europeo ma di fornire le basi tecniche utilizzabili da qualsiasi Ente che in futuro avesse deciso di investire i fondi necessari nella costruzione di un centro per ioni. All'inizio del 1996 il CERN accettò la proposta e confidò la

direzione di questo progetto a Phil Bryant.

PIMMS (PIMMS = *Proton and Ion Medical Machine Study*) è il nome della collaborazione che allora si formò tra il CERN, Med-AUSTRON (Austria), Oncology 2000 (Repubblica Ceca) e TERA (Italia). TERA, Med-AUSTRON e Oncology 2000 hanno investito 25, 10 e 3 milioni di dollari rispettivamente. Il CERN ha partecipato con molti esperti e disegnatori; alcuni esperti del GSI hanno contribuito con la loro competenza a molte delle riunioni che si sono tenute negli anni che vanno dal 1996 al 2000. Alcuni degli esperti del CERN e del GSI sono stati anche membri del *Project Advisory Committee*, costituito da TERA e presieduto da Giorgio Brianti, in passato Direttore Tecnico del CERN. Alla fine dei lavori il gruppo di studio pubblicò due volumi di carattere generale [15] e molti articoli specifici.

Figura 10. Nel PIMMS protoni e ioni sono iniettati da due *linacs* distinti. I protoni sono usati in tre sale e gli ioni di carbonio in due sale. Una di queste sale è equipaggiata con una speciale magnete a 90 gradi che ruota intorno all'asse del fascio; il fascetto di adroni è così inviato verso una cabina mobile ruotante nella quale si trova il paziente. Il centro si estende su una superficie di circa 12.000 m².



Nell'adroterapia profonda con distribuzione attiva della dose è necessario che il fascio di adroni sia uniforme nel tempo; ciò è automatico nei ciclotroni ma non nei sincrotroni, i cui fasci estratti, soprattutto per le inevitabili instabilità delle correnti dei magneti di macchina, hanno una struttura temporale caratterizzata dalla presenza di picchi di corrente irregolari su tempi inferiori al millisecondo. Questa struttura temporale rende difficile la misura accurata della dose durante la distribuzione attiva del fascio clinico. Il sincrotrone del PIMMS è stato quindi disegnato partendo dal fascio clinico e procedendo all'"indietro". In particolare, per ottenere un fascio uniforme l'estrazione è basata su un'ottica speciale e, durante l'estrazione, le correnti di tutti i magneti di macchina sono mantenute invariate; l'energia degli adroni circolanti viene poi fatta crescere con grande uniformità dal piccolo campo elettrico indotto dovuto a un magnete di betatrone la cui corrente varia molto lentamente. La struttura del centro disegnato dal PIMMS è mostrata nella fig. 10.

Va sottolineato che le grandi dimensioni e il numero di sale è conseguenza del mandato assegnato al gruppo PIMMS: progettare un centro ottimizzato. Come si è detto, l'idea di partenza era che i gruppi europei interessati alla costruzione di un proprio centro di terapia con ioni avrebbero potuto adattare le proposte del PIMMS alle loro esigenze e ai loro fondi. Per questo al gruppo di studio non furono posti limiti di costo e dimensioni.

5.3 Il Centro Nazionale di Adroterapia

Scopo principale della Fondazione TERA, creata nel 1992 e riconosciuta dal Ministero della Salute nel 1994, è la realizzazione del Centro Nazionale di Adroterapia (CNA), una struttura equipaggiata con fasci di protoni e di ioni carbonio per il trattamento medico dei tumori, in particolare dei tumori radioresistenti, e per la ricerca clinica. Una prima proposta fu presentata alle autorità italiane nel 1995 [17] e una seconda nel 1997 [18].

Negli anni 1998-2000 si è poi lavorato a un nuovo disegno basato su un sincrotrone di tipo PIMMS. Per ridurre i costi si sono conservate (nella

fase 1) solo tre sale di trattamento, uno stesso *linac* iniettore è stato utilizzato tanto per i protoni che per gli ioni, le sorgenti di ioni e l'iniettore sono stati sistemati all'interno del sincrotrone (Fig. 11), ed è stata scelta una configurazione molto compatta delle linee di fascio di modo che la superficie coperta del *bunker* sotterraneo è stata ridotta a 3.500 m². Come iniettore è stato adottato il disegno del GSI (Fig. 9); gli altri miglioramenti tecnici introdotti non sono qui discussi per brevità.

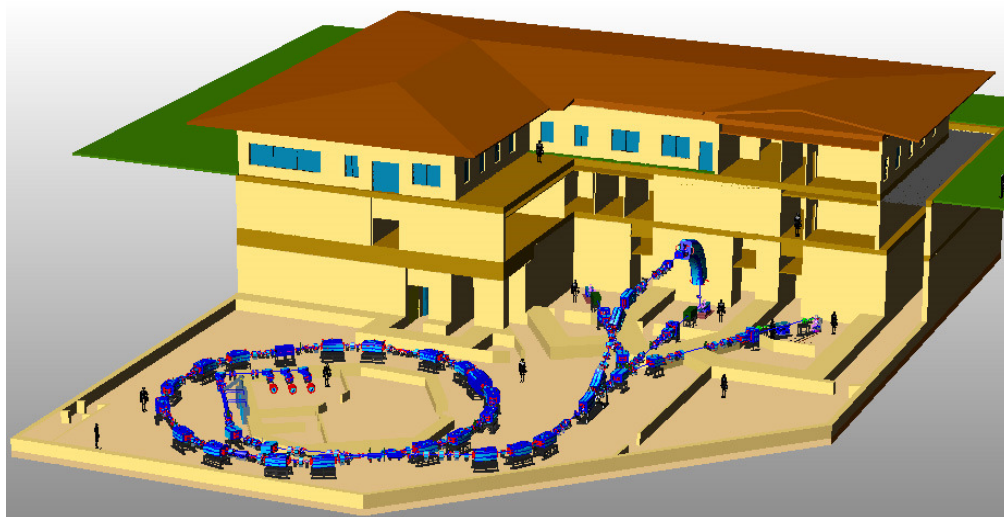
Il 20 gennaio 2003, dopo molti anni di attesa, è stato annunciato che il Centro Nazionale di Adroterapia (CNA) sarà costruito nelle vicinanze del Policlinico San Matteo su un terreno messo a disposizione dal Comune di Pavia. Responsabile della costruzione e della futura utilizzazione del Centro è la Fondazione CNAO (Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica) creata con la legge finanziaria del 2001 dall'allora Ministro Umberto Veronesi. Membri fondatori della CNAO sono l'Ospedale Maggiore di Milano, il Policlinico San Matteo, l'Istituto Neurologico Carlo Besta, l'Istituto Europeo di Oncologia, l'Istituto dei Tumori e la Fondazione TERA. L'articolo 2 dello statuto stabilisce che lo scopo di questa Fondazione è "la realizzazione del Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica progettato dalla Fondazione TERA". L'INFN ha

accettato la proposta fatta dalla CNAO di diventare Partecipante Istituzionale.

Il Ministro Girolamo Sirchia, appena nominato, costituì una Commissione per il riesame del progetto e, accogliendone il parere positivo, affidò nel novembre 2001 la presidenza della CNAO al Dott. Erminio Borloni. All'inizio del 2002 fu costituito il Comitato Tecnico Scientifico, che è composto da E. Solcia (Presidente), F. Bonino, N. Cascinelli, S. Di Donato, R. Orecchia, U. Veronesi, F. Cognetti, L. Magno e D. Schiffer.

Nel 2002 il Presidente e alcuni membri del Comitato hanno visitato, raccogliendo informazioni dirette, i centri giapponesi di Hyogo e Chiba, il centro tedesco GSI e il PSI di Villigen in Svizzera. A seguito di un esame della letteratura e delle informazioni raccolte alla fonte, nella seduta del 18 giugno 2002 il Comitato Tecnico Scientifico concluse: "Le esperienze attuali con l'uso degli ioni carbonio nel trattamento di diverse neoplasie (sarcomi ossei, tumori dei tessuti molli, adenocarcinomi e melanomi della testa del collo etc.) presso alcuni centri sono lusinghiere e significative di una efficacia terapeutica anche nel trattamento di tumori a grande diffusione e attualmente a scarsa possibilità terapeutica, come in particolare i tumori del polmone. Tali prospettive rendono la realizzazione del progetto CNAO necessaria sia sul piano della ricerca che dell'assistenza."

Figura 11. Il disegno di sincrotrone sviluppato dalla collaborazione PIMMS è stato adottato dal progetto italiano Centro Nazionale di Adroterapia (CNA). Il sincrotrone PIMMS/TERA ha un diametro di 25 metri. La fase 1 sarà caratterizzata da tre sale di trattamento per protoni e ioni di cui quella centrale dotata di due fasci, uno orizzontale e l'altro verticale. Nella fase 2 due testate rotanti saranno installate in una espansione del *bunker* sotterraneo.



Infine, nella finanziaria approvata il 23 dicembre 2002, è stato stabilito che la CNAO riceverà 5 milioni di Euro nel 2003 e 10 milioni di Euro nel 2004 e nel 2005. Questi 25 milioni si aggiungono ai 10,3 già ricevuti nel 2001, di modo che il 55% dei costi del Centro sono coperti.

In vista di questi eventi, alla fine del luglio 2002 le Fondazioni CNAO e TERA firmarono una lettera di intenti sulla base della quale TERA sta lavorando al completamento del *progetto definitivo* del Centro, cioè dei disegni tecniche e delle specifiche dei circa duecento componenti diversi del sincrotrone da 400 MeV/u, delle linee di trasporto e dei quattro sistemi di distribuzione della dose che serviranno le tre sale di trattamento che appaiono chiaramente nella Fig. 11.

Con il finanziamento CNAO la Fondazione TERA ha impiegato altro personale; all'inizio del 2003 circa ventitre persone lavorano a pieno tempo alla produzione del progetto definitivo. Inoltre, sulla base di un'accordo dell'INFN con la CNAO, i

Laboratori di Frascati e i Laboratori del Sud (realizzatori del progetto Cātana) contribuiscono con la progettazione di componenti importanti, quali i magneti e le camere da vuoto (LNF), la linea per il trattamento dell'occhio e la dosimetria dei protoni (LNS).

Il CERN e TERA avevano firmato da tempo un accordo sulla base del quale, in cambio di personale e fondi, da qualche mese esperti del Centro di Ginevra guidano la progettazione della diagnostica di macchina e dei diversi deflettori, *bumper* e *kicker* che sono necessari per l'iniezione e l'estrazione dei fasci dal sincrotrone. Per completare il quadro, le specifiche dello '*radiofrequency quadrupole*' (RFQ) e del linac interdigitale progettato dal GSI - usati anche per l'iniezione del CNA - saranno fornite a TERA e alla CNAO sulla base di una convenzione di collaborazione.

A settembre del 2003 il progetto definitivo sarà consegnato alla CNAO, che potrà così lanciare le gare d'appalto per la costruzione dei componenti di alta tecnologia del Centro.

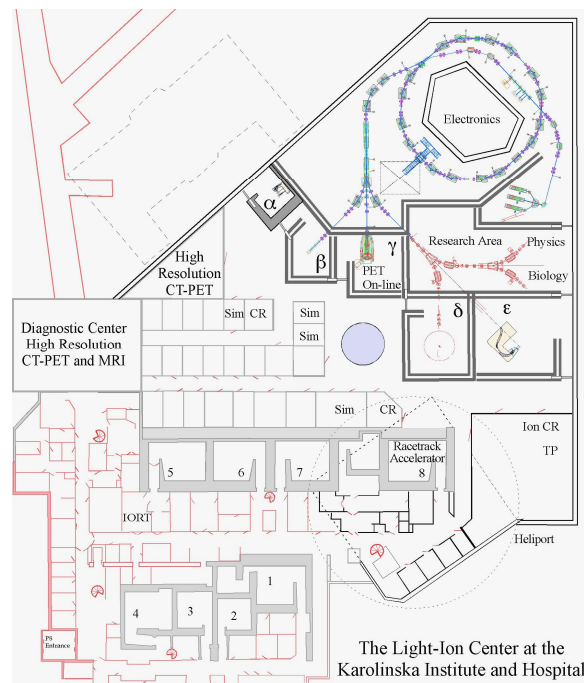
5.34 Altri progetti europei

Il disegno PIMMS è al centro di altri progetti di terapia con ioni carbonio. Nel 2003, dopo aver confrontato criticamente il sincrotrone del GSI (Fig. 9) e la versione TERA del PIMMS (Fig. 11), il comitato tecnico di Med-AUSTRON ha scelto il progetto TERA come cuore del progetto austriaco.

Nel 1998 l'Università *Claude Bernard* di Lione chiese a TERA di produrre un disegno preliminare di un centro dotato di ioni di carbonio. Nell'estate del 2000 l'Università *Claude Bernard*

firmò un contratto con IN2P3 (Orsay e Grenoble) e il laboratorio DAPNIA del CEA (Saclay, Francia) per la stesura di un progetto da presentare alle autorità locali e nazionali. Nella primavera del 2001 il gruppo incaricato del progetto decise che la proposta sarebbe stata basata sul disegno un sincrotrone PIMMS/TERA. La proposta è stata distribuita nel luglio del 2002 [19] ed è elencata tra le priorità del '*plan cancer*' lanciato nel marzo del 2003.

Figura 12. Il centro per ioni leggeri di Karolinska sarà contiguo al dipartimento di radioterapia già esistente, caratterizzato da 7 linacs per elettroni a da un microtrone da 50 MeV usato per la terapia di tumori profondi in quattro sale [Brahme et al, Ref. 7].



Nel 1999 scienziati dell'Istituto e dell'Ospedale *Karolinska* di Stoccolma e di TERA decisero di preparare insieme una proposta per un centro con ioni leggeri da costruire molto vicino al dipartimento di radioterapia dell'Ospedale *Karolinska*. Un lavoro

pubblicato su NIM nel 2002 [7] spiega le motivazioni radiobiologiche e cliniche di questo centro, che accelererà anche ioni litio, e contiene la pianta che è riprodotta nella Fig. 12.

Nel 1998 Med-AUSTRON, che ha come scopo la realizzazione di un

centro per protoni e ioni carbonio a Wiener Neustadt [16], nel sud dell'Austria, propose alle autorità austriache il finanziamento di un'attività pluriennale di progettazione.

Da metà del 2002 i cinque progetti europei (Heidelberg, Pavia, Wiener Neustadt, Lione e Stoccolma) fanno parte di un *network* europeo detto ENLIGHT (*European Network for Light Ion Therapy*) insieme all'ESTRO (la Società Europea di Radioterapia e Oncologia), all'EORTC (l'Organizzazione Europea per la Ricerca Clinica sul Cancro), il CERN e il GSI. Inoltre, insieme a molti altri istituti, ospedali e centri europei, hanno presentato nel marzo del 2003 domanda per il finanziamento di un 'Progetto Integrato' detto BioART, nel quale lo sviluppo di tecniche per la produzione di fasci di protoni e ioni è accompagnato da indagini che sono alla frontiera della più moderna tecnica di irradiazione con raggi X (IMRT), da studi della radiobiologia di tutti i tipi di radiazione e dalla definizione di nuovi protocolli clinici, anche per ioni carbonio, che siano validati a livello europeo.

6. CONCLUSIONE

Dal 1999, quando fu pubblicata un articolo di rivista simile a questo [18], molti nuovi centri di adroterapia hanno iniziato il trattamento di malati e molti altri sono stati finanziati, di modo che per il 2006-2007 saranno in funzione nel mondo una ventina di centri ospedalieri per la terapia dei tumori profondi. Tra questi almeno quattro, forse cinque, saranno in grado di trattare i tumori radioresistenti con fasci di ioni carbonio. Si può misurare il percorso fatto se si pensa che dieci anni prima, nel biennio 1995-96, erano in funzione soltanto un centro ospedaliero di protonterapia (Loma Linda in California) e un centro per ioni (HIMAC in Giappone).

L'Europa sta colmando il divario che la separa dagli Usa e dal Giappone e tutto indica che alla fine di questa decade avremo una vera rete europea coordinata e coerente per il trattamento dei tumori con fasci di ioni carbonio e di altri ioni leggeri, fasci che rappresentano un modo qualitativamente diverso di colpire i tessuti tumorali rispetto ai raggi X, e anche ai protoni.

NOTE E RIFERIMENTI

1. Per informazioni sull'AIRO e per conoscere i risultati dello studio, completato nel marzo del 2003, sulle attrezzature italiane di radioterapia e sui potenziali pazienti dell'adroterapia si può vedere il sito www.radioterapiaitalia.it.
2. R.R. Wilson, *Radiobiology*, 47 (1946) 487.
3. E. Pedroni, R. Bacher, H. Blattmann, T. Böhringer, A. Coray, A. Lomax, S. Lin, G. Munkel, S. Scheib, U. Schneider, and A. Tourosvsky., *The 200 MeV proton therapy project at the Paul Scherrer Institute: conceptual design and practical realisation*, *Med. Phys.* 22 (1) (1995).
4. J. Sisterson (ed.), *Particles*, Newsletter n.27, (January 2003).
5. R. Orecchia, A. Zurlo, A. Loasses, M. Krengli, G. Tosi, S. Turrida, P. Zucali e U. Veronesi, *Particle beam therapy (hadrontherapy): basis for interest and clinical experience*, *European Journal of Cancer* 34 (1998) 456.
6. A. Zurlo; A. Lomax, A. Hoess, T. Bortfeld, M. Russo, G. Goitein, V. Valentini, L. Marucci, R. Capparella, A. Loasses, *The role of proton therapy in the treatment of large irradiation volumes: A*

- comparative planning study of pancreatic and biliary tumours*, Int J Radiat Oncol Biol Phys 48: (2000) 77.
7. G. Kraft, *The radiobiological and physical basis for radiotherapy with protons and heavier ions*, Strahlenther. Onkol. 166 (1990) 10.
- A. Brahme, R. Lewensohn, U. Ringborg, U. Amaldi, F. Gerardi and S. Rossi, *Design of a centre for radiobiologically optimised light ion therapy in Stockholm*, Nucl. Inst. and Methods B184 (2001) 569.
8. J. Mizoe, H. Tsujii, T. Kamada et al, *Preliminary results of Carbon-ion radiotherapy for advanced head and neck cancer*, Int. Journal Rad. Onc. Bio. Phys. 46 (2000) 691.
- Tsujii H. *Current status of hadrontherapy with carbon ion beams*. Eur J Cancer 37 (suppl. 6) (2001) 251.
- Tsujii H, Morita S, Miyamoto T, Mizoe J, Kamada T, Kato H, Tsuji H, Yamada S, Yamamoto N, Murata K. *Experiences of carbon Ion Radiotherapy at NIRS*. in Radio-Oncology VII, Kogelnik HD (ed.), Monduzzi Editore, 2002.
9. T. Haberer, W. Becher, D. Scharadt, G. Kraft, *Magnetic scanning system for heavy ion therapy*, Nucl. Instr. and Meth. A330 (1993) 296.
- J. Debus, T. Haberer, D. Schulz-Ertner, O. Jäkel, F. Wenz, W. Enghardt, W. Schlegel, G. Kraft, M. Wannenmacher, *Fractionated Carbon ion irradiation of skull base tumors at GSI – First clinical results and future perspectives*, Strahlenther. Onkol. 176 (5) (2000) 211.
10. E. Pedroni, T. Böhringer, A. Coray, G. Goitein, M. Grossmann, A. Lomax, S. Lin, M. Jermann, *A novel gantry for proton therapy at the Paul Scherrer Institute*, Conf. Proceed. "Cyclotrons 2001", East Lansing MI, May 12-17, 2001, in print.
11. U. Amaldi, M. Grandolfo, and L. Picardi (eds.), *The RITA network and the design of compact proton accelerators*, INFN-Laboratori Nazionali, Frascati, 1996.
12. L. Picardi, C. Ronsivalle, A. Vignati, *Progetto del TOP linac*, ENEA, Dip. Innovazione, RT/INN/97/17, (1997).
13. B. Szelezs, U. Amaldi, P. Berra, C. Cicardi, K.R. Crandall, D. Davino, C. De Martinis, D. Giove, M.R. Masullo, E. Rosso, D. Toet, V.G. Vaccaro, M. Vretenar, M. Weiss, R. Zennaro, *Successful high power test of a proton linac booster (LIBO) prototype for hadrontherapy*, proceedings of PAC2001, Chicago, June 2001.
14. *Proposal for a dedicated ion beam facility for cancer therapy*, J. Debus, K.D. Grass and M. Pavlovic (eds.), GSI, Darmstadt, 1998.
15. L. Badano, M. Benedikt, P.J. Bryant, M. Crescenti, P. Holy, P. Knaus, A. Meier, M. Pullia and S. Rossi, *Proton-Ion Medical Machine Study (PIMMS) – Part I*, CERN/PS 99-010 DI, March 1999.
- L. Badano, M. Benedikt, P.J. Bryant, M. Crescenti, P. Holy, P. Knaus, A. Meier, M. Pullia e S. Rossi, *Proton-Ion Medical Machine Study (PIMMS) – Part II*, CERN/PS 00-007 DR, July 2000.
16. *Med-Austron – Ein Österreichisches Krebsforschungs- und Behandlungszentrum zur Hadrontherapie in Europa*, R. Pötter, T. Auberger and M. Regler (eds.), Verein AUSTRON, Wiener Neustadt, 1998.
17. *The TERA Project and the Centre for Oncological Hadrontherapy*, U. Amaldi e M. Silari (eds.), INFN-Laboratori Nazionali, Frascati, 1995.
18. *The National Centre for Oncological Hadrontherapy at Mirasole*, U. Amaldi (ed.), INFN-Laboratori Nazionali, Frascati, 1997. Il Libro Rosso.
19. *ETOILE Project-European Light Ion Oncological Treatment Centre*, Vols.1 and 2, Rapport LYCEN 2002-01, Université Claude Bernard Lyon1 – Rapport DAPNIA-02-06, DAPNIA-CEA/DSM, Gif sur Yvette, 2002.
20. U. Amaldi, *Cancer Therapy with Particle Accelerators*, Nucl. Phys. A654 (1999) 375c.

UGO AMALDI

Professore di Fisica all'Università di Milano Bicocca e Presidente della Fondazione TERA.

Contatti:

CERN

Tel. 0041-22-7677565

TERA Foundation

CH-1211 Ginevra 23

Via Puccini 11

Svizzera

E-mail ugo.amaldi@cern.ch

28100 Novara