

## GLI ACCELERATORI NELLA TERAPIA DEI TUMORI

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 i protoni, al 2008, sono stati trattati nel mondo più di 55.000 pazienti ottenendo buoni tassi di cura per tumori localizzati nella vicinanza di organi ‘critici’, quali il cervello, il fondo dell’occhio, la spina dorsale, che non possono essere irradiati altrimenti senza compromettere la qualità di vita del paziente. Inoltre gli ioni carbonio, che depositano in ogni cellula una quantità di energia che è venti volte maggiore di quella lasciata da un protone, si sono dimostrati – su quasi cinquemila pazienti – particolarmente adatti a distruggere i tumori “radio resistenti”, cioè quei tessuti tumorali che non sono sensibili a 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 ioni carbonio, vengono presentati i centri che dispongono di fasci di protoni e ioni di carbonio, circa venti previsti in tutto il mondo per il 2009. Dei due centri previsti in Europa, il Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica, progettato dalla Fondazione TERA, è in fase di completamento a Pavia per opera della Fondazione CNAO e la collaborazione dell’INFN, in particolare dei Laboratori di Frascati, e del CERN. Un grandissimo progresso rispetto alla situazione del 1999 quando due soli centri erano operativi nel mondo: uno in California, per protoni e uno in Giappone, per ioni carbonio.*

### 1. Le ragioni dell’adroterapia

Oggi la terapia dei tumori detta “convenzionale” utilizza per lo più fotoni (detti “raggi X” dai radiooncologi) prodotti da acceleratori lineari (detti “linac”) che accelerano elettroni a una decina di MeV. Vi sono negli ospedali del mondo più di 10 000 linac su un totale di circa 20000 acceleratori che accelerano particelle di tutti i tipi a energie maggiori di 1 MeV.

In Italia ogni anno circa 120.000 persone sono irradiate con radioterapia convenzionale dai circa 250 linac per elettroni installati nei nostri ospedali e nelle nostre università, purtroppo più densamente al Nord che al Sud.

L’adroterapia è meno invasiva della radioterapia convenzionale e risulta indicata per un una frazione che è dell’ordine del 15% dei tumori oggi trattati con i raggi X di tumori nonostante il fatto che i trattamenti siano più costosi in quanto gli adroni carichi sono particelle subatomiche difficili da accelerare perché migliaia di volte più pesanti degli elettroni. Gli adroni carichi usati in terapia sono atomi a cui sono strappati gli elettroni, uno solo nel caso di un protone e sei nel caso di uno ione carbonio.

Per l’utilizzazione degli adroni carichi, nelle applicazioni più recenti si formano sottili fasci costituiti da decine di miliardi di particelle al secondo. Con opportuni campi magnetici, pro-

dotti da magneti deflettori e focalizzanti montati su una “testa rotante” di molti metri di diametro, questi fasci possono essere focalizzati, deflessi e diretti verso il paziente disteso sul lettino lungo la direzione scelta dal radioterapista nella fase di pianificazione del trattamento.

Quali sono i vantaggi dell’uso di fasci di adroni carichi? Un nanoampere di protoni, accelerati a 200 MeV, e un decimo di nanoampere di ioni carbonio, accelerati a 4.800 MeV, permettono di irradiare in circa un minuto i tumori profondi (cioè quelli che si trovano anche a 25 cm sotto la pelle) seguendone il contorno con precisione millimetrica. Essendo i protoni e gli ioni particelle pesanti, a differenza dai raggi X penetrano nei tessuti senza deviare molto dalla direzione iniziale e con la loro carica elettrica strappano elettroni alle molecole dei tessuti depositando la gran parte della loro energia negli ultimi centimetri di percorso in quello che si chiama “picco di Bragg”. Questo consente di preservare al meglio i tessuti sani attraversati e anche quelli che sono al di là del tumore in quanto – spesa tutta la propria energia – gli adroni carichi si fermano. Invece l’energia depositata per unità di massa da un fascio di raggi X, la “dose”, diminuisce all’incirca esponenzialmente con la profondità tanto che un terzo circa dell’energia del fascio esce da corpo del paziente dalla parte opposta al punto di ingresso.

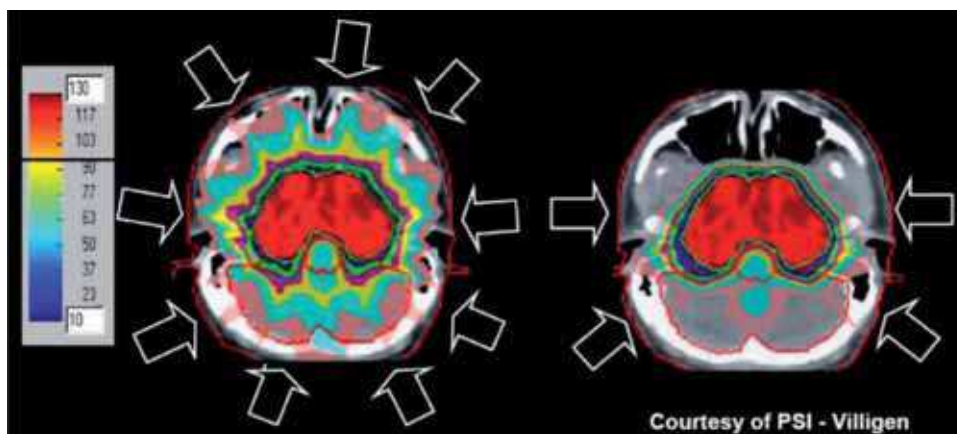


Figura 1

Confronto tra le distribuzioni di dose ottenute con 9 fasci di IMRT (a sinistra) e quattro fasci di protoni (a destra) distribuiti con la tecnica dello "spot scanning" sviluppata dal laboratorio svizzero PSI.

Poiché nella radioterapia convenzionale i raggi X rilasciano soltanto parte dell'energia nel bersaglio tumorale e coinvolgono anche i tessuti sani, nella IMRT si usano molti fasci di raggi X incrociati. Sulle cellule i protoni hanno lo stesso effetto dei raggi X ma, avendone una distribuzione spaziale più favorevole, impartiscono in tutte le circostanze ai tessuti sani una quantità di energia minore di quella della radioterapia convenzionale. La Fig. 1 è più convincente di molte parole: i protoni risparmiano sempre meglio i tessuti sani delle più sofisticate tecniche di raggi X e quindi andrebbero sempre preferiti, se i trattamenti non fossero oggi 2-3 volte più costosi (circa 20.000 Euro invece dei 6.000-7.000 Euro della IMRT più sofisticata).

Dal punto di vista radiobiologico gli ioni si comportano diversamente dai protoni. Infatti in ogni cellula attraversata uno ione carbonio rilascia un'energia ventiquattro volte maggiore di quella rilasciata da un protone di uguale percorso, in quanto le distribuzioni energetiche lungo i percorsi sono simili e le energie iniziali stanno nel rapporto 4800/200.

Questa differenza è la causa di processi biologici e cellulari diversi. Le ionizzazioni delle molecole della cellula prodotte da protoni e raggi X sono lontane le une dalle altre e causano per lo più rotture singole della doppia elica del DNA, rotture che sono nella maggior parte dei casi immediatamente riparate dai meccanismi cellulari preposti alla sopravvivenza delle cellule sempre sotto attacco da parte di agenti chimici e fisici. Invece, negli ultimi centimetri di percorso, cioè vicino al picco di Bragg, gli ioni car-

bonio producono più di una ionizzazione nello spessore della molecola di DNA - che è di qualche nanometro - producendovi rotture multiple e vicine di entrambe le eliche, rotture che non sono quasi mai riparate. Per questo gli ioni carbonio hanno, specialmente a fine percorso ove si trova il bersaglio tumorale, una maggiore efficacia e sono in grado di uccidere anche le cellule di quei tumori che, per mancanza di ossigenazione o altro, sono "radioresistenti" sia ai protoni sia ai raggi X.

Un trattamento radioterapico con ioni carbonio è quindi qualitativamente diverso da un trattamento convenzionale. Gli ioni presentano un altro vantaggio che riguarda la durata del trattamento. Un paziente trattato con protonterapia, così come avviene per i raggi X, si deve sottoporre a 20 a 30 sedute, per un totale di 4-6 settimane di cura. Data la ridotta capacità riparatrice delle cellule, con gli ioni carbonio il trattamento può essere concentrato in 8-10 sedute con un notevole risparmio di stress per il paziente e di costi.

## 2. Per quali tumori è indicata l'adroterapia?

La concentrazione della dose è particolarmente importante nei casi in cui il tumore è localizzato presso organi vitali che non devono essere irradiati. Fino a una ventina di anni fa l'adroterapia era indicata essenzialmente per i tumori localizzati nella base cranica, sul fondo dell'occhio e lungo la colonna vertebrale. Successivamente sono stati trattati con successo i tumori

pediatrici, i tumori del sistema nervoso centrale, della prostata, del fegato, dell'apparato gastroenterico, del polmone e in generale di tutti quei tumori localizzati in prossimità di organi critici.

La terapia con gli ioni carbonio è vantaggiosa anche per i carcinomi delle ghiandole salivari e dei seni paranasali, sarcomi ossei e dei tessuti molli, carcinomi delle vie biliari, tumori dei polmoni e del fegato. Nel caso di buona parte dei tumori del distretto cervicocefalico, del torace, dell'addome o dello scavo pelvico l'adroterapia può essere utilizzata anche per somministrare, al termine di un trattamento convenzionale, un sovra-dosaggio.

Nel mondo sino all'inizio del 2008 erano stati trattati con protoni 55.000 pazienti e con ioni carbonio circa 4.500 pazienti, di cui circa 4000 al centro giapponese HIMAC (Chiba) [1] e 400 al GSI di Darmstadt [2]. Molto importanti sono i risultati clinici di HIMAC, che hanno dimostrato un'efficacia terapeutica degli ioni anche nel trattamento di tumori a grande diffusione e attualmente a scarsa possibilità terapeutica, come i tumori al polmone, che possono essere controllati anche in sole 4 sessioni di trattamento.

Il rapporto, distribuito nel 2004 dall'Associazione Italiana di Radioterapia Oncologica AIRO [3], ha quantificato il numero di pazienti italiani che dovrebbero poter accedere a questa terapia. Le conclusioni sono che, sui circa 120.000 pazienti trattati in Italia con raggi X di alta energia ogni anno, circa 1000 (1%) dovrebbero essere trattati senza dubbio con protoni (pazienti detti appartenenti alla categoria A), 13.000 (11%) trarrebbero profitto dalla terapia con protoni (categoria B) mentre circa 3600 (3%) – per lo più portatori di tumori radioresistenti – avrebbero tassi di cura maggiori accedendo alla terapia con ioni carbonio.

Questi risultati sono conformati da studi analoghi condotti in Austria, Francia e Germania [4], che globalmente possono essere riassunti dicendo che, dei 20.000 pazienti trattati con raggi X ogni 10 milioni di abitanti, tra una decina d'anni il 12% (2400 pz) dovrebbe essere irradiato con protoni e il 3% (600) con ioni carbonio.

Per gli ioni carbonio, che producono effetti biologici qualitativamente diversi dai protoni, occorre ancora molta ricerca clinica che confermi gli ottimi risultati ottenuti a HIMAC e al GSI.

### 3. Stato e sviluppi della protonterapia

La protonterapia, proposta nel 1956 da Bob Wilson [5] – futuro fondatore e direttore di Fermilab – si è sviluppata lentamente per molti decenni poiché veniva utilizzata, per lo più in modo parassitario, acceleratori costruiti per la ricerca nucleare. Dalle esperienze iniziali è nato un robusto filone di terapia con protoni dei melanomi oculari, tumori poco profondi e piccoli che richiedono protoni di 65 MeV. Più di circa 15.000 pazienti sono stati trattati nel mondo con ottimi risultati. In Italia nei Laboratori Nazionali del Sud è stato creato, usando il ciclotrone superconduttore dedicato alla fisica nucleare, il centro di protonterapia Càtana presso il quale sono stati trattati più di 100 pazienti [6]. Altri centri europei per melanomi oculari si trovano in Svizzera, Francia, Gran Bretagna e Germania.

Molto più lento è stato lo sviluppo clinico della terapia dei tumori profondi [6], che richiedono protoni di almeno 200 MeV. Soltanto alla fine degli anni 80 a Fermilab fu costruito un sincrotrone di sette metri di diametro da installare come cuore del primo centro ospedaliero presso lo Loma Linda University Medical Centre (California). Il primo paziente fu trattato nel 1992 e oggi nelle tre sale dotate di testate rotanti di 10 metri di diametro sono tenute più di ventimila sessioni di irradiazione all'anno di modo che vengono trattati ogni anno più di 1200 pazienti. Il centro è economicamente in attivo. Negli Stati Uniti nel 2001 è entrato in funzione il Northeast Proton Therapy Centre (Boston) dove è stato installato un ciclotrone da 230 MeV della ditta belga IBA, attualmente leader del mercato (Fig. 2).

Va sottolineato che nel 2008 l'Agenzia ATREP della Provincia di Trento ha ordinato alla IBA un centro di protonterapia dotato inizialmente di due testate rotanti. Sarà questo il primo centro ospedaliero commerciale di protonterapia profonda costruito in Italia.

Anche altre quattro ditte offrono centri di protonterapia chiavi in mano e ogni anno un paio ne entrano in funzione. Attualmente nel modo funzionano o sono in costruzione circa 30 centri ospedalieri di protonterapia.

Gli acceleratori utilizzati per produrre i fasci collimati di protoni sono ciclotroni (o a temperatura ambiente, come quello della Fig. 2, oppure superconduttori) e sincrotroni. I fasci prodotti da queste macchine hanno proprietà diverse.

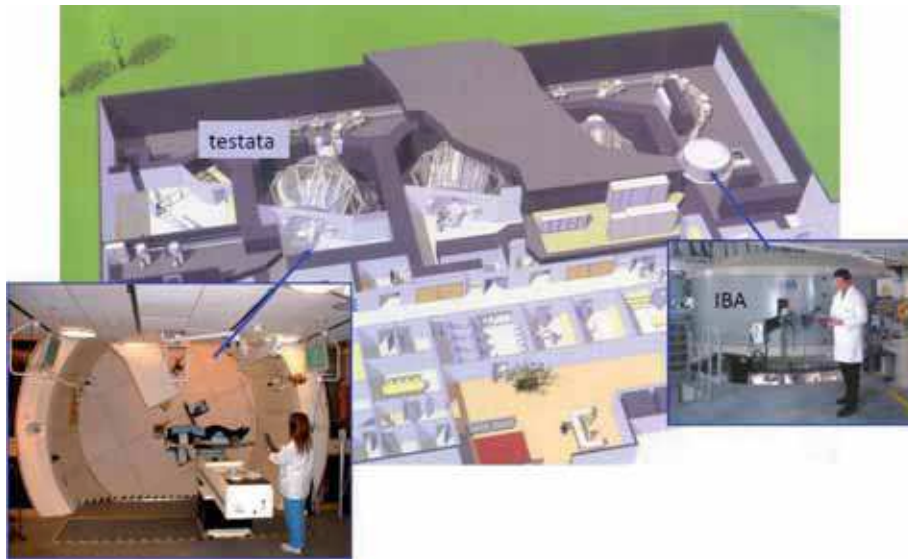


Figura 2

Schema generale di un centro della IBA (Belgio) con tre testate rotanti e un fascio fisso. Un tale centro richiede un investimento di circa 100 milioni di Euro.

Il fascio di un ciclotrone, pulsato a circa 50 MHz, è sempre presente durante l'irraggiamento ma la sua energia è fissa e quindi è necessario muovere meccanicamente degli assorbitori per ridurre la energia e trattare strati più superficiali del tumore. Il fascio di un sincrotrone è ciclico: dopo una fase di accelerazione esso è utilizzabile per qualche secondo durante l'estrazione "lenta" e l'energia della prossima estrazione può essere scelta a piacere. Ma tra due fasi di accelerazione consecutive non si ha fascio per almeno un secondo. Questo è un inconveniente perché, per trattare con maggiore precisione gli organi che si muovono, il fascio viene di solito sincronizzato con la fase di espirazione del paziente, che non è correlata con il ciclo del sincrotrone. D'altra parte gli assorbitori e i filtri magnetici necessari a ridurre l'energia del fascio di un ciclotrone producono inevitabilmente radioattività indotta che va controllata e smaltita.

La Fondazione TERA dal 1993 si è impegnata a disegnare e prototipare un nuovo tipo di acceleratore che produce un fascio pulsato ma sempre presente (come in un ciclotrone) e variabile di energia in un solo millisecondo (meglio di quello che può fare un sincrotrone). A questo acceleratore è stato dato il nome di "cyclinac" in quanto si tratta della combinazione di un ciclotrone e di un linac per adroni.

Il progetto più avanzato concerne il cyclinac per protoni ed è rappresentato nella Fig.3.

Il ciclotrone è commerciale e produce 500 microampere di protoni da 30 MeV per una potenza massima di fascio di 15 kW. Il linac è del tipo LIBO (Linac Booster) proposto da TERA nel 1993. Il linac per protoni è lungo 18 metri ed è fatto di 10 Unità ciascuna delle quali è alimentata da un klystron di 7 MW di picco che funziona a 3 GHz (la stessa frequenza utilizzata nei linac per terapia convenzionale). Il linac accelera i protoni fino a un massimo di 230 MeV.

Il ciclotrone è molto più potente di quelli installati negli ospedali e due dei suoi fasci servono per la produzione di usuali e nuovi radioisotopi da usare, combinati in opportuni radiofarmaci, sia in diagnostica dei tumori che in terapia delle metastasi. Uno dei fasci, opportunamente tagliato a un tasso di ripetizione di 200 Hz, uguale al tasso di ripetizione del linac, alimenta tre testate isocentriche che permettono la tecnica di distribuzione "attiva" della dose. Questa tecnica è molto più sofisticata delle usuali tecniche "passive" nelle quali gli adroni sono semplicemente diffusi da un assorbitore e la forma trasversale del campo di irradiazione è definita per mezzo di collimatori così come si fa con i raggi X.

Nella distribuzione attiva detta dal PSI "spot scanning" il bersaglio viene suddiviso in molte migliaia di volumetti ciascuno dei quali è irradiato in passi successivi di qualche millisecondo da un fascio di protoni con sezione di circa 8 mm ed energia tale di raggiungere la pro-



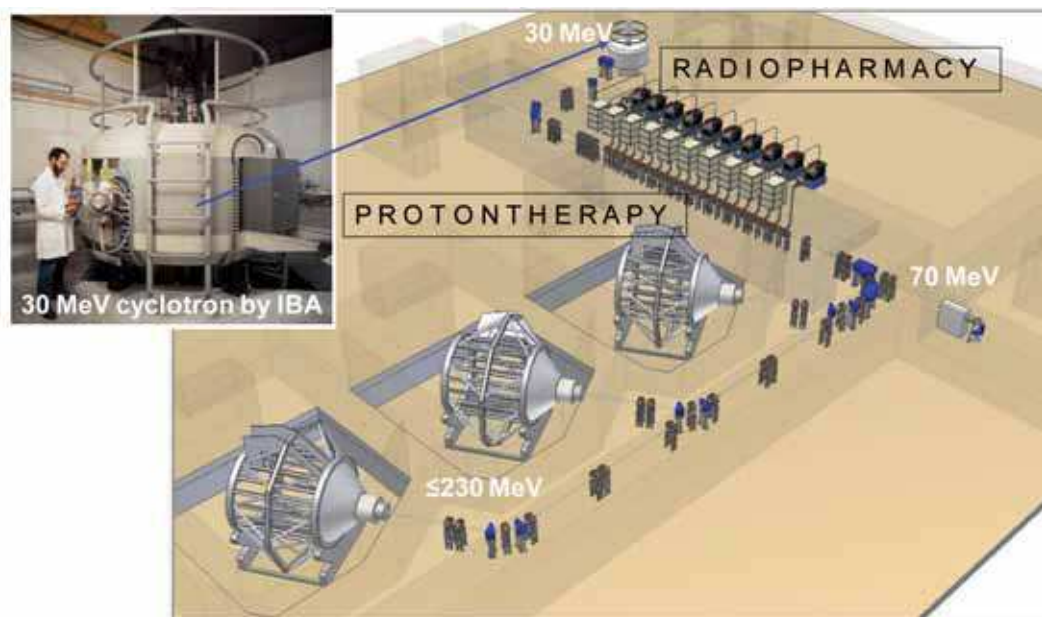


Figura 3

Visione d'insieme del cyclinac per protoni dell'Istituto per la Diagnostica e Radioterapia Avanzate IDRA.

fondità desiderata. Con le tecniche attive di distribuzione della dose si fa un uso ottimale delle proprietà delle particelle cariche spostando il punto ove la dose è depositata trasversalmente con opportuni campi magnetici in modo da "dipingere" il bersaglio tumorale.

Il vantaggio del cyclinac rispetto al ciclotrone è che gli impulsi di protoni si susseguono a 5 millisecondi di distanza e che in questo tempo l'energia dei protoni dello spot successivo e il loro numero possono essere scelti elettronicamente agendo sui klystron che danno la potenza ai moduli acceleranti e sulla corrente iniettata nel ciclotrone. Il movimento meccanico degli assorbitori usati per cambiare energia di un ciclotrone è quindi sostituito da un sistema di controllo elettronico. Questa flessibilità, e il fatto che l'energia del pacchetto di particelle può essere variata a piacere in un paio di millisecondi, e cioè da spot a spot, fanno sì che un cyclinac produca un fascio più adatto alla terapia dei fasci prodotti da ciclotroni e sincrotroni.

Due dei 20 moduli del linac tipo LIBO sono stati costruiti - in collaborazione con il CERN (E. Rosso et al) e le Sezioni INFN di Milano (C. De Martinis et al) e di Napoli (V. Vaccaro et al) e presso i Laboratori del Sud dell'INFN (Fig. 9) è stato dimostrato che accelerano i protoni secondo le specifiche. Inoltre sono stati ottenuti gradienti di 25 MV/m, molto maggiori del gradiente di progetto (16 MV/m).[7].

Alla fine del 2008 è stata creata a Ginevra la società spin - off del CERN A.D.A.M. (Applications of Detectors and Accelerators to Medicine) a cui TERA ha passato il proprio know-how in fatto di cyclinac e parte del personale. In collaborazione con la IBA, A.D.A.M. ha iniziato la costruzione della prima delle dieci Unità di IDRA, che tra due anni sarà provata al CERN per poi essere installata presso un centro ospedaliero.

#### 4. Terapia con ioni carbonio: lo studio PIMMS e il CNAO

Per i protoni si possono usare sia ciclotroni di 4-5 metri di diametro (Fig. 2) sia sincrotroni di 7-8 metri di diametro. Ma, come si è detto, l'energia degli ioni carbonio che arrivano ad più 25 centimetri di profondità è circa ventiquattro volte maggiore di quella dei protoni; per curarli sono necessari campi magnetici tre volte più intensi. Aumentare il diametro dei ciclotroni oltre i 5 metri è difficile e la soluzione preferita sinora, ma complessa, è quella di usare per gli ioni carbonio sincrotroni con diametri di 20-25 metri. Poiché un sincrotrone che accelera ioni può anche accelerare protoni si parla di acceleratori "duali". Recentemente la ditta IBA ha messo in cantiere un ciclotrone superconduttore per ioni carbonio che peserà 600 tonnellate.

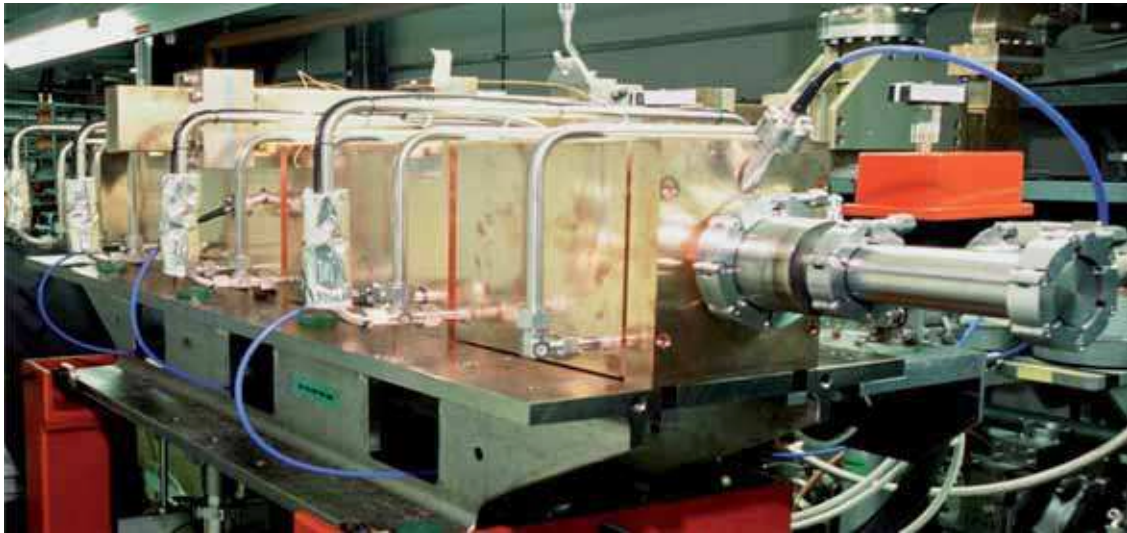


Figura 4.

Prototipo del quarto modulo di IDRA (lungo 120 cm) che è stato costruito e provato dalla collaborazione CERN-INFN, Milano - INFN, Napoli - TERA sotto la direzione di Mario Weiss.

Per il progetto “Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica” CNAO TERA fin dalla sua creazione ha scelto di progettare un sincrotrone. Dal 1992 al 2002 sono stati portati a termine tre disegni diversi centrati su sincrotroni di caratteristiche diverse [6] e si è operato per realizzare il CNAO prima a Novara (negli anni 1993 - 1995) e poi a Milano (Opera) appena fuori l’Abbazia di Mirasole (1996-1999).

In parallelo, per far avanzare l’adroterapia in Europa, nel 1995 - con la collaborazione dei promotori del progetto Med-Austron e l’appoggio di Luciano Maiani, allora Presidente dell’INFN, si riuscì a convincere la Direzione del CERN dell’opportunità di progettare, a livello europeo, un sincrotrone per ioni carbonio e protoni ottimizzato per la terapia con distribuzione attiva della dose. 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 duale per ioni e protoni. All’inizio del 1996 il CERN accettò la proposta; la direzione di questo progetto fu affidata a Phil Bryant. PIMMS (PIMMS = Proton and Ion Medical Machine Study) è il nome della collaborazione formata insieme al CERN da TERA, Med-Austro (Austria) e Oncologa 2000 (Repubblica Ceca) che hanno investito nel progetto 25, 10 e 3 uomo □ anno rispettivamente. Il CERN partecipò con molti esperti. Il “Project Advisory Committee”, costituito da TERA, era presieduto da Giorgio

Brianti.

Il fascio estratto “lentamente” da un sincrotrone è formato da una successione di impulsi irregolari che durano frazioni di millisecondo e rendono difficile il controllo della dose depositata in ciascuno spot. Scopo principale del PIMMS è stato proprio quello di progettare un sincrotrone che non presentasse questo inconveniente. Il risultato fu raggiunto sviluppando prima una teoria completa dell’estrazione da sincrotrone e adottando poi soluzioni innovative nel disegno del sistema di estrazione. Alla fine dei lavori il gruppo di studio pubblicò due volumi [8].

Negli anni 1998-2000 TERA lavorò al suo terzo progetto di centro “duale” basato su un sincrotrone di tipo PIMMS. Per ridurre i costi fu proposto di realizzare in una fase iniziale solo tre sale di trattamento, due con fasci orizzontali e uno con fascio sia orizzontale che verticale. In questo nuovo progetto uno stesso linac iniettore, collocato all’interno del sincrotrone, è utilizzato tanto per i protoni che per gli ioni e la configurazione delle linee di fascio è molto compatta (Fig. 5).

Nel 2000, con la nomina di Umberto Veronesi a Ministro della salute, il progetto CNAO passò dalla fase di progettazione alla realizzazione. Infatti nel maggio 2001 fu creata, e finanziata con 20 milioni di Euro, la Fondazione CNAO (Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica). Membri fondatori sono l’Ospedale Maggiore di Milano, il Policlinico San Matteo, l’Istituto Neurologico Carlo Besta, l’Istituto Europeo di Oncologia, l’I-

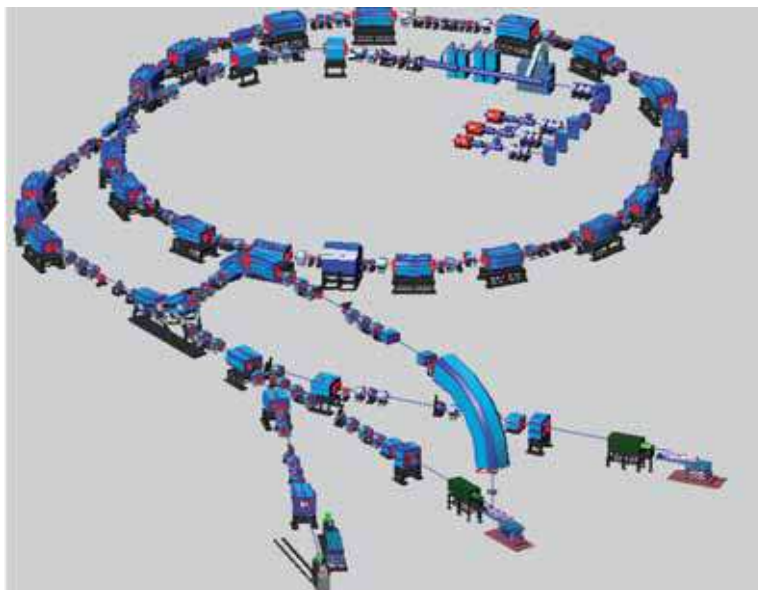


Figura 5.

Sincrotrone e linee di fascio del Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica.

stituto dei Tumori e la Fondazione TERA. Nel settembre del 2001 il Ministro Girolamo Sirchia, appena nominato, costituì una Commissione per il riesame del progetto e, accogliendone il parere positivo, in novembre affidò la presidenza della CNAO a Erminio Borloni, manager di società multinazionali.

Le fondazioni CNAO e TERA firmarono un accordo sulla base del quale alla fine del 2003 fu passato alla CNAO il progetto definitivo del centro (circa 3000 pagine di documenti tecnici e disegni) e quasi tutto il personale che per anni aveva lavorato alla progettazione (16 dipendenti e 9 consulenti).

Nel 2004 l'Istituto Nazionale di Fisica Nucleare, che all'inizio degli anni 90 aveva partecipato alla prima progettazione del CNAO nel quadro della collaborazione ATER, divenne Partecipante istituzionale della Fondazione CNAO e assunse importanti responsabilità di costruzione e di coordinazione, in particolare con i Laboratori nazionali di Frascati. Prima Graziano Fortuna e poi Laudi Sanelli hanno assunto la funzione di co - direttore tecnico.

Il Centro Nazionale di Adroterapia, costruito nelle vicinanze del San Matteo a Pavia con un investimento di 100 milioni di Euro - provenienti per lo più dal Ministero della salute - è una struttura dedicata alla ricerca clinica e radiobiologica e all'assistenza medica nel campo dell'adroterapia, che sarà fornita in convenzione con il Servizio sanitario nazionale. Sandro Rossi ne è il

Direttore tecnico e Roberto Orecchia, vicepresidente di TERA, il Direttore clinico. Alla sua realizzazione partecipano, oltre all'INFN di cui si è già detto, molte università e istituti e italiani e stranieri, quali il CERN, il GSI, le Università di Milano e di Pavia e il Politecnico di Milano.

Nella Fig. 6 sono riprodotte foto dell'edificio e della sala del sincrotrone prese nella primavera del 2008.

Alla fine del 2008 saranno estratti i primi fasci dal sincrotrone. Si prevede di iniziare i trattamenti nel 2009.

Il CNAO, secondo centro del genere in Europa dopo quello tedesco in costruzione ad Heidelberg e discusso nel prossimo paragrafo, e quarto al mondo, quando sarà a regime arriverà a trattare fino a 3.000 pazienti l'anno. Vi lavoreranno una dozzina di radioterapisti e il personale supererà le cento unità.

## 5. HIT a Heidelberg e altri centri duali europei

Oltre al già citato centro HIMAC, in Giappone dal 2001 è entrato in funzione nei pressi di Hyogo un secondo centro duale dotate di due gantri per potoni e due sale per ioni carbonio. La parte di alta tecnologia è stata realizzata dalla Mitsubishi Electric, che ora offre sul mercato un centro duale simile. Recentemente è iniziata la costruzione di un terzo centro duale.

In Germania il "progetto pilota" del GSI è





Figura 6.

Foto dell'edificio del CNAO di Pavia e della sala nella quale si sta montando il sincrotrone (per gentile concessione della Fondazione CNAO).

stato un grande successo tanto che a metà del 2008, come si è detto, sono stati trattati circa 400 pazienti con la tecnica attiva detta "raster scanning". In parallelo il GSI, la clinica oncologica universitaria di Heidelberg e il Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ) nel 1998 presentarono

alle autorità il progetto del centro di trattamento con ioni carbonio (e protoni). Esso prevede tre sale di trattamento, la prima delle quali dotata di una testata isocentrica per ioni che è lunga 25 metri, pesa 600 tonnellate e consuma 400 kW (Fig. 7).

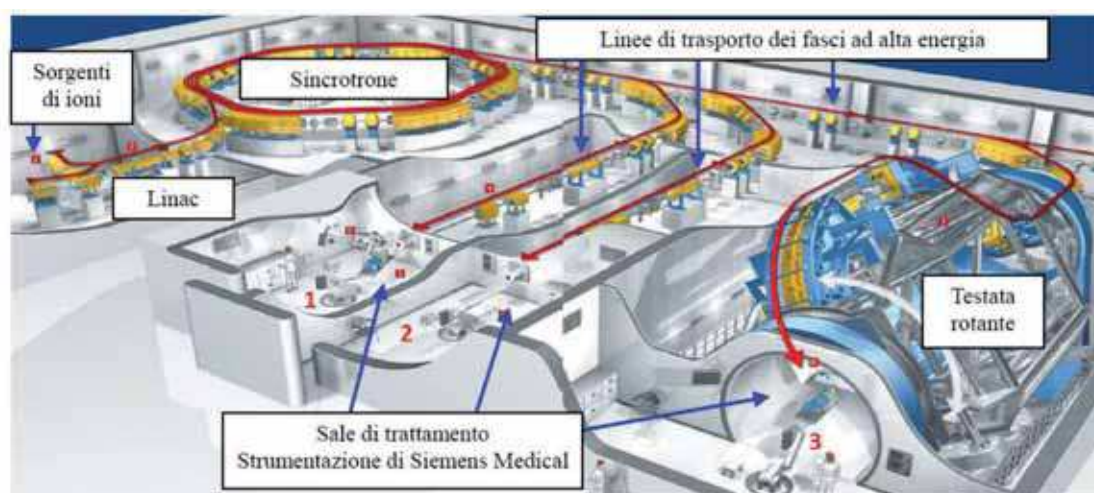


Figure 7

Una delle tre sale di HIT contiene un'enorme testata rotante per ioni carbonio, l'unica esistente al mondo.



La costruzione del centro HIT (Heidelberg Ion Therapy) è iniziata nel 2001 ed è stata portata avanti dal GSI, che ha collaborato con Siemens medical per le sale di trattamento. I fasci sono arrivati nelle sale di trattamento all'inizio del 2008 e si prevede che il primo paziente sia irradiato alla fine del 2008. L'investimento globale è stato di circa 100 milioni di Euro, metà dei quali sono stati attribuiti 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. Questa è circa la somma richiesta, in media, dalla fondazione CNAO le 12 sedute costerebbe al Servizio sanitario circa 15.000 Euro, una somma che è vicina al rimborso medio di una operazione chirurgica.

Nel 2003 il GSI ha passato le proprie conoscenze e i brevetti relativi alla ditta Siemens Medical che successivamente ha sviluppato, in collaborazione con la Danske Physik, un suo progetto di centro duale che è dal 2006 sul mercato. I primo centro sarà pronto a Margburg nel 2011. Nel 2007 un secondo centro è stato ordinato per Kiel.

Nel 2007 Med-Austron, che ha come scopo la realizzazione di un centro duale a Wiener Neustadt nel sud dell'Austria, ha ottenuto dalle autorità austriache la garanzia per i fondi che saranno messi a disposizione da una banca. Sulla base di un accordo firmato tra la CNAO, il CERN e l'INFN il centro sarà realizzato utilizzando i disegni costruttivi della Fondazione CNAO.

Nel 1998 l'Università Claude Bernard di Lione chiese a TERA di produrre un disegno preliminare di un centro dotato di fasci di carbonio. La stesura di un progetto è stata fatta dal CEA e da IN2P3. La realizzazione del centro ETOILE di Lione è stata elencata tra le priorità del "plan cancer" del 2003. L'approvazione del Ministero francese della salute è arrivata nel 2007 e la chiusura della gara di appalto competitivo è prevista per al fine del 2008.

Il Karolinska Institute ha presentato domanda per la realizzazione di un centro duale basato sul progetto TERA [9]. Nel 2008 il progetto non è stato ancora finanziato.

Negli anni 2002-05 i cinque progetti europei (Heidelberg, Pavia, Wiener Neustadt, Lione e Stoccolma) hanno costituito un network europeo detto ENLIGHT (European Network for Light Ion Therapy) insieme all'ESTRO (la Società europea di radioterapia e oncologia), il CERN e il GSI. Il lavoro è terminato nell'autun-

no del 2005. Gli argomenti trattati riguardano l'epidemiologia e la clinica, la radiobiologia, l'economia dell'adroterapia e le diverse tecniche necessarie a metterle in pratica, dagli acceleratori alle testate rotanti alla "PET sul fascio" con la quale si può determinare con precisione millimetrica il punto del corpo del paziente ove gli ioni carbonio hanno depositato la dose.

La proposta ULICE (Union of Light Ion Centres in Europe) - che permetterà l'accesso a medici e pazienti di tutta Europa ai centri di Heidelberg e Pavia - è stata presentata nel quadro della piattaforma ENLIGHT++ coordinata da Manjit Dosanjh del CERN - è stata approvata dalla Commissione nel maggio del 2008, così come è stato approvato il Marie Curie Training Network chiamato PARTNER.

## 6. CABOTO, il cyclinac per ioni carbonio

Il futuro della terapia con ioni carbonio richiede lo sviluppo di piani di trattamento che tengono meglio in conto le proprietà radiobiologiche dei tessuti (e questo è un progetto a cui l'INFN ha deciso nel 2007 di dedicare un apposito gruppo di lavoro). La realizzazione di testate rotanti per ioni e l'introduzione di acceleratori diversi dai sincrotroni.

Come si è detto, da una parte la IBA sta realizzando, in collaborazione con il laboratorio francese GANIL, un centro duale basato su un ciclotrone superconduttore da 400 MeV/u. D'altra parte i ricercatori dei Laboratori Nazionali del Sud (L. Calabretta et al.) hanno progettato un ciclotrone superconduttore di 5 metri di diametro e 300 tonnellate di massa che è in grado di accelerare a 300 MeV/u particelle che hanno un rapporto massa su carica uguale a 2 [10]. In pratica si tratta di molecole di idrogeno private di un elettrone ( $H_2^+$ ) oppure ioni carbonio ( $^{12}C^{+6}$ ). I protoni si separano, quando le molecole di idrogeno attraversano un sottilissimo foglio posto nella camera a vuoto alla periferia del ciclotrone, ed escono con una energia cinetica di 250 MeV. Gli ioni carbonio sono estratti invece con un deflettore a 300 MeV/u, possono penetrare per 17 centimetri nel corpo del paziente per irradiare i tumori non troppo profondi.

TERA ha disegnato un acceleratore lineare del tipo LIBO che è in grado di portare gli ioni carbonio dai 3600 MeV ai 5160 MeV (430 MeV/u)

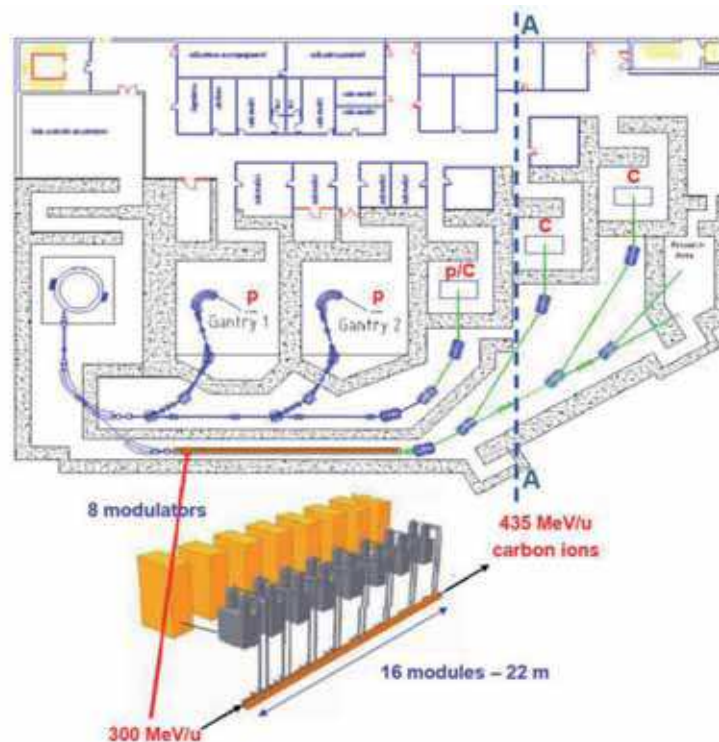


Figura 8

A sinistra della linea AA è rappresentato il progetto dei Laboratori Nazionali del Sud dell'INFN per il centro di adroterapia con fasci da 300 MeV/u. Questo centro è dotato di due testate rotanti per protoni e di un'area per ioni carbonio dove si possono trattare tumori fino a 7 cm di profondità in acqua. Il fascio di ioni carbonio può essere portato ai 435 MeV/ con il linac CABOTO, installato nel corridoio parallelo alla lunga linea di fascio.

che sono necessari per trattare i tumori profondi fino a 32 cm di acqua. Il progetto del centro di protonterapia, dotato di un fascio orizzontale di carbonio da 3600 MeV, è rappresentato nella parte sinistra di Fig. 8. Il linac detto CABOTO (Carbon Booster for Therapy in Oncology) può essere collocato in un corridoio parallelo a quello previsto per trasportare i fasci di particelle alle sale di trattamento.

L'INFN e IBA hanno firmato un accordo sulla base del quale l'IBA offre sul mercato il ciclotrone progettato ai LNS. Sarà quindi possibile a un ospedale ordinare un centro chiavi in mano in grado di trattare pazienti con fasci di protoni e testate isocentriche opportune e, in parallelo, con fasci di ioni carbonio tumori non molto profondi. Ma lo stesso utente saprà che, in un secondo tempo, il centro si potrà trasformare in un centro duale in grado di fornire fasci con le stesse energie del CNAO.

Dal punto di vista dei trattamenti i fasci di ioni del cyclinac saranno migliori di quelli di HIT e del CNAO perché la struttura in intensità e tempo è quella tipica dei cyclinac, illustrata per

IDRA ed è la più adatta all'irradiamento con la tecnica attiva di "spot scanning".

## 7. Veduta d'insieme

Nel 2009 saranno in funzione nel mondo una ventina di centri ospedalieri per l'adroterapia dei tumori profondi. Tra questi, quattro (di cui due in Europa) saranno anche in grado di trattare con fasci di ioni carbonio i tumori radioresistenti. Si può misurare il percorso fatto se si pensa che nel 1999 erano in funzione soltanto un centro ospedaliero di protonterapia (Loma Linda in California) e un centro per ioni carbonio (HIMAC in Giappone).

Inoltre, in tre o quattro anni i centri HIT di Heidelberg e CNAO di Pavia saranno affiancati da due o tre altri centri duali e tutto indica che tra 5-6 anni 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.

**UGO AMALDI**

Laureatosi in Fisica nel 1957 all'Università di Roma Ugo Amaldi ha lavorato per quindici anni presso il Laboratorio di Fisica dello Istituto Superiore di Sanità (ISS) di Roma occupandosi sia di ricerca fondamentale che di radioprotezione. Chiamato al CERN nel 1973 Amaldi ha lavorato per vent'anni esclusivamente nel campo delle particelle subatomiche, delle forze fondamentali e, in particolare, del problema della loro unificazione. Dal 1980 al 1993 ha fondato e diretto la Collaborazione DELPHI costituita da circa cinquecento fisici provenienti da quaranta laboratori di venti paesi diversi e che attraverso il 'rivelatore', detto appunto DELPHI, ha raccolto dati presso il colossale LEP del CERN dal 1989 al 2000. Nel 1991, con Giampiero Tosi dell'Istituto Europeo di Oncologia di Milano, Amaldi lanciò il "Progetto Adroterapia", per sviluppare la moderna tecnica di radioterapia. Nel 1992 fu creata la Fondazione TERA - di cui è tuttora Presidente - per diffondere in Italia e all'estero le tecniche di adroterapia. Uno dei suoi risultati più importanti è stato, dal 2002, la costruzione da parte della Fondazione CNAO, creata dal Ministero della Salute come principale finanziatore del progetto, del Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica, dotato di fasci di ioni carbonio e di protoni. Ugo Amaldi è Doctor honoris causa delle Università di Lione, di Helsinki, di Valencia e di Uppsala, premio "Bruno Pontecorvo" 1995 per i lavori sulle interazioni deboli e l'unificazione delle forze, membro onorario della Associazione Italiana di Fisica Medica (AIFM) per l'attività nel campo dell'adroterapia. Nel 2007 è stato nominato Socio Benemerito della Società Italiana di Fisica (SIF) e gli è stata conferita dal Presidente della Repubblica la medaglia d'oro come Benemerito della Scienza, della Cultura e dell'Arte.

**Contatti:**

Tel. 0041-22-7677565 - Fax 0041-22-7823084

CERN CH-1211 Geneva 23 TERA Foundation

E-mail ugo.amaldi@cern.ch

Via Puccini, 11

28100 Novara

**REFERIMENTI BIBLIOGRAFICI E NOTE**

- [1] H. Tsujii et al, Clinical results of carbon ion radiotherapy at NIRS, in "Current status of carbon ion radiotherapy", J. Radiat. Rs., 48, Suppl. (2007) A1-A102.
- [2] D. Schulz - Ertner, C.P. Karger, A. Feuerhake, A. Nikoghosyan, S.E. Combs, O. Jakel, L. Edler, M. Scholz, J. Debus, Effectiveness of carbon ion radiotherapy in the treatment of skull - base chordomas, Int J Radiat Oncol Biol Phys. 68 (2007) 449-57.
- [3] R. Orecchia, M. Krengli, M. Amichetti, M. Benassi, G. Biti, C. Magnani, S. Magrini, R. Rossi, R. Santoni, Gruppo di Studio sulla radioterapia con adroni: implementazione di una rete di centri clinici sul territorio nazionale italiano. Associazione Italiana di Radioterapia Oncologica - AIRO, Rapporto 2004.
- [4] Per i dati sul numero di potenziali pazienti elaborati da gruppi di radioterapisti in Austria, Francia, Germania e Italia si vedano i lavori pubblicati in: "Carbon - ion therapy , Proceedings of the HPCBM and ENLIGHT meetings held in Baden (Sept. 2002) and in Lyon (Oct. 2003)", Rad. and Oncol. 73, Suppl.2 (2004) 1-217.
- [5] R.R. Wilson, Radiological use of fast protons, Radiobiology, 47 (1946) 487.
- [6] U. Amaldi, History of hadrontherapy in the world and Italian developments, Riv. Medica 14 (2007) 8-22.
- [7] U. Amaldi, P. Berra, K Crandall, D. Toet, M. Weiss, R. Zennaro, E. Rosso, B. Szeless, M. Vretenar, C. Cicardi, C. de Martinis, D. Giove, D. Davino, M. R. Masullo e V. Vaccaro, LIBO - a linac - booster for protontherapy: construction and test of a prototype, Nucl. Instr. Methods A 521(2004) 512.
- [8] 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 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.
- [9] A. Brahme, R. Lewensohn, U. Ringborg, U. Amaldi, F. Gerardi e S. Rossi, Design of a centre for radiobiologically optimised light ion therapy in Stockholm, Nucl. Instr. Methods B184 (2001) 569.
- [10] L. Calabretta, G. Cuttone, M. Maggiore, M. Re e D. Rifuggiato, A novel superconducting cyclotron for therapy and radioisotope production, Nucl. Instr. Methods A 562 (2006) 1009.