UGO AMALDI (*)

Dalla ricerca fondamentale alle applicazioni mediche: gli acceleratori di adroni nella terapia dei tumori (**)

1. Introduzione

Tra un anno verrà celebrata la scoperta dei raggi X, un evento di enorme rilievo scientifico che in pochi mesi rivoluzionò la diagnostica medica. Il tema scelto per questa prolusione è sostanzialmente lo stesso, tenuto conto del centenario trascorso e degli sviluppi intervenuti sia nelle conoscenze di fisica di base che nei grandi strumenti che la rendono possibile: l'applicazione alla medicina di tecnologie sviluppate per la ricerca fondamentale.

Infatti negli ultimi cinquant'anni nel mondo e in Italia lo sviluppo della tecnica di accelerazione delle particelle di tecnologia sviluppate nella ricerca con fasci di energie sempre più elevate ha aperto la strada a spettacolari progressi nella comprensione della materia e delle forze che agiscono tra le particelle che la compongono. I Laboratori di Frascati dell'INFN e il CERN di Ginevra sono stati tutti questi anni all'avanguardia in questo campo. Ma non va dimenticato che gli acceleratori sono, in parallelo, anche entrati negli ospedali e nell'industria al servizio diretto dell'uomo. In questi anni si sono sviluppate nuove applicazioni nel campo della terapia del cancro, dopo l'introduzione degli apparati a raggi X, avutasi all'inizio del secolo, e quella degli acceleratori di elettroni, avvenuta dopo l'ultima guerra. In questa presentazione mi riprometto di descrivere il lavoro fatto in questi ultimi tre anni dalla *Collaborazione TERA* nel campo della terapia con nuovi tipi di acceleratori di particelle.

La *Collaborazione TERA* è oggi formata da più di centocinquanta medici, fisici, ingegneri e informatici che — provenendo da una quarantina di università, ospedali, centri oncologici e laboratori di ricerca italiani — vogliono portare per l'anno 2000 l'Italia all'avanguardia nel campo della terapia dei tumori

(*) Socio dell'Accademia. - CERN, Ginevra, e Università di Milano.

(**) Prolusione per l'inaugurazione del 212° Anno Accademico, tenuta il 19 Marzo 1994.

con le radiazioni. A tale scopo nel maggio 1991 fu lanciato il *Progetto Adroterapia*, subito finanziato dall'Istituto Nazionale di Fisica Nucleare (INFN) allora presieduto dal Prof. Nicola Cabibbo.

Come punto di partenza ricordiamo che oggi, purtroppo, circa un quarto dei cittadini europei è soggetto a un episodio di cancro nel corso della propria vita; ciò accadrà a circa *un terzo* dei cittadini europei che vivranno nell'anno 2010. Secondo un recente documento dello *Europe Against Cancer Programme*, il cui comitato di esperti è attualmente diretto dal Prof. Umberto Veronesi, soltanto il 45% di tutti i malati vengono «guariti», cioè hanno un periodo di sopravvivenza senza sintomi *di più di* cinque anni. Il 90% dei guariti lo è grazie al *controllo locale* del tumore primario; a questo 90% contribuiscono la chirurgia (50%), la radioterapia (25%) e combinazioni diverse delle due terapie (15%), di modo che la radioterapia interviene nel 40% di tutte le guarigioni. Questi argomenti sono discussi in dettaglio nei prossimi due paragrafi.

Nella moderna *radioterapia*, presentata nei paragrafi 4 e 5, si dirigono verso il corpo del paziente fasci di radiazione prodotti da una sorgente esterna in modo da depositare una grande quantità di energia (una grande «dose») nel volume tumorale uccidendone le cellule maligne. Per risparmiare i tessuti sani, che sono attraversati dal fascio oppure circondano il tumore, il paziente è irradiato da direzioni diverse facendo uso delle «testate rotanti» di cui sono dotati i recenti apparati di teleterapia, che usano come fasci di radiazione *fotoni* (raggi-X e raggi-γ) oppure *elettroni*. Oggi le massime energie dei fotoni e degli elettroni utilizzati in terapia sono 20-25 MeV, dove MeV è il simbolo di *un milione di elettronvolt*.

Il *Progetto Adroterapia* (detto anche «Progetto TERA», dove TERA sta per **TER**apia **A**dronica) si propone di portare in Italia le più moderne tecniche di radioterapia che utilizzano fasci di *protoni*, *neutroni* e *ioni ossigeno*, facendo così un altro passo lungo la strada che ha permesso nel corso di questo secolo di migliorare il controllo locale dei tumori usando tecniche fisiche sempre più sofisticate, e cioè *sostituendo* gli apparati a raggi-X per radioterapia con le «bombe» al cobalto e i betatroni con gli acceleratori lineari di elettroni. La parola composta «*adroterapia*» (*hadrontherapy* in inglese) è stata da noi introdotta proprio per indicare collettivamente le nuove tecniche terapeutiche, dato che protoni neutroni e ioni sono «adroni» e cioè particelle subatomiche fatte di quark. Circa 15,000 pazienti sono stati trattati sinora con protoni negli Stati Uniti, in Russia, in Svizzera, in Francia, in Gran Bretagna e in Giappone ed è giunto il momento di introdurre la «*protonterapia*» negli ospedali d'Italia, un paese che ha da tempo tutte le competenze scientifiche e tecnologiche necessarie per costruire e gestire i moderni acceleratori di particelle e i necessari strumenti per l'irradiazione. I fondamenti dell'adroterapia sono presentati nel paragrafo 6.

È stato calcolato che ogni anno a circa *4500 italiani* sono diagnosticati tumori o lesioni che trarrebbero vantaggio da un trattamento con fasci di protoni aventi

un'energia massima di 200-250 MeV. Protoni di queste energie sono molto più difficili da produrre degli elettroni da 25 MeV usati nella terapia convenzionale e gli acceleratori sono quindi più grandi e costosi. Soltanto così però i protoni riescono a penetrare per 25-35 centimetri nel corpo del paziente e a raggiungere i tumori profondi. Il vantaggio degli adroni rispetto alle radiazioni convenzionali (elettroni e fotoni) è conseguenza del fatto che fasci ben collimati di protoni (e ioni) permettono un trattamento di tumori e malformazioni che è «conforme» al bersaglio che si vuole distruggere, che cioè ne segue con precisione millimetrica i contorni risparmiando i tessuti sani circostanti meglio di quanto non si faccia già con le radiazioni convenzionali. Questa «*protonterapia conformazionale*» di precisione è particolarmente importante nell'irradiazione di tessuti malati che sono vicini a organi critici che non devono assolutamente essere irradiati, come l'occhio, il cervello, la spina dorsale, le gonadi e così via. Gli ioni ossigeno permettono la terapia conformazionale e sembrano inoltre particolarmente indicati per trattare quei circa 6000 pazienti all'anno che hanno *tumori radioresistenti*, che non sono sensibili né alle radiazioni convenzionali né ai protoni.

Il lavoro, che è presentato nei paragrafi 7-12, è opera di tutta la *Collaborazione TERA*. In particolare voglio qui sottolineare sia il contributo essenziale *dell'Associazione Italiana Radioterapia Oncologica* (AIRO, Presidente Prof. L. Cionini) e dei molti medici radioterapisti che partecipano al Progetto, che i contributi finanziari dell'Istituto Nazionale di Fisica Nucleare (INFN), della Fondazione TERA e dei suoi Sponsor (tra i quali i più importanti sono la *Fondazione Italiana per la Ricerca sul Cancro*, la *Banca Popolare di Novara* e la *Price Foundation*).

2. Strategie europee per fronteggiare la situazione del cancro a fine secolo

La parola «*cancro*» indica tumori diversi che insorgono in tessuti differenti, diagnosticati a vari stadi di sviluppo. Le cellule tumorali sono solitamente biologicamente simili alle cellule normali e gli approcci terapeutici sono limitati da questa mancanza di specificità. È speranza diffusa che a lungo termine significativi progressi nella cura del cancro verranno dalla immunoterapia e dalla farmacologia mirata; la ricerca diretta a tali trattamenti ad azione sistemica è quindi di estrema importanza. Tuttavia il progresso è lento e per i prossimi decenni non si può contare su grandi rivoluzioni, ma piuttosto su miglioramenti costanti nello screening, nella diagnostica e nei trattamenti che fanno uso di tecniche attualmente già note.

Queste conclusioni appaiono chiaramente in una pubblicazione molto recente del *Cancer Research Working Party* fondato nel 1987 dalla Commissione Europea [1] come parte del «*Programma Europa Contro il Cancro*». Gli scopi del Programma sono descritti nel rapporto dal titolo «*Verso la coordinazione della ricerca sul cancro in Europa*». Questo rapporto utilizza come punto di par-

tenza lo stato globale del problema cancro in Europa, giustifica le strategie prescelte per la ricerca sul cancro e infine fornisce, per ciascuna di esse, i dettagli necessari. Il Presidente ed i membri italiani del Working Party sono il Professor M. Papamichail, il Professor U. Veronesi ed il Professor G. Della Porta. Il rapporto è stato coordinato dal Dr. A.J.M. Vermorken ed è un documento utile e completo, da cui noi trarremo ampie citazioni.

Iniziamo facendo riferimento alla Fig. 1, che riproduce la tabella «*Europa Contro il Cancro*» Allegato A della Ref. [1].

L'EUROPA CONTRO IL CANCRO — ***ALLEGATO A***

OBIETTIVO: Ridurre il numero di decessi (corretto per l'età) di un 15% per l'anno 2000 (confrontato alla tendenza) e di un 25% per l'anno 2010.

PROBLEMA: La tendenza suggerirebbe altrimenti un incremento da 750.000 decessi all'anno nel 1985 a 1.000.000 decessi all'anno nel 2000.

APPROCCIO PER DIMINUIRE IL NUMERO DI DECESSI

A/ PREVENZIONE: Codice Europeo Contro il Cancro
B/TRATTAMENTO: Situazione attuale:

	Al momento della diagnosi: Tumore Primario	Tumore Metastatizzato	
Trattamenti utilizzati:			
- solo chirurgia	22%		
- solo radioterapia	12%		
- entrambe abbinate	6%		
- tutti gli altri trattamenti e combinazioni inclusa la chemioterapia		5%	
Pazienti guaribili oggi	40%	5%	45%
Tre approcci strategici (Vedere anche la tabella sottostante)	⇧ II	⇘ I	⇧ III
Nessuna cura possibile	18%	37%	55%

STRATEGIA:

	PROBLEMA	RIMEDIO
I	Diagnosi tardive	Screening
II	a/ Trattamenti inadeguati	Controllo di qualità
	b/ Tumori di difficile localizzazione	- radioterapia conforme → Miglioramento del - protoni → trattamento - ioni leggeri → locale - BNCT
	c/ Tumori attualmente radio-resistenti	Ioni leggeri e BNCT
III	Trattamenti convenzionali non efficaci	Miglioramento dei trattamenti locali combinato al miglioramento dei trattamenti sistemici

Fig. 1 - Questa tabella è ripresa dall'Allegato A del rapporto «*Verso una coordinazione della ricerca sul cancro in Europa*» [1].

La tabella riassume gli obiettivi del Programma, l'incidenza attuale del cancro in Europa e le strategie scelte [2]. Si può vedere che al momento in Europa il 45% di *tutti* i pazienti vengono «guariti»: come abbiamo detto, con questo aggettivo si intende usualmente che questi pazienti hanno un periodo di sopravvivenza asintomatico superiore ai cinque anni. Si può anche notare che il 90% dei pazienti guariti (cioè il 40% del totale) sono guariti grazie ad un *controllo loco-regionale* del tumore primario. Perciò tra i vari approcci al trattamento del cancro

— rimozione chirurgica del tessuto tumorale;
— radioterapia;
— chemioterapia;
— immunoterapia;

i primi due sono ancora oggi di cruciale importanza. La chirurgia e la radioterapia da sole hanno successo rispettivamente nel 22% e nel 12% dei casi. Aggiungendo i trattamenti combinati queste percentuali aumentano di un ulteriore 6%, cosicché la radioterapia viene impiegata quasi nella metà dei trattamenti curativi di tipo loco-regionale. La Fig. 1 mostra che, contrariamente ad una diffusa credenza, tutti gli altri trattamenti possono contare solo un 5% di pazienti guariti. In questi campi vi è ampio spazio per miglioramenti, poiché il 37% dei tumori sono metastasizzati al momento della diagnosi e non possono essere curati con i soli trattamenti loco-regionali.

È un dovere migliorare anche i trattamenti loco-regionali per almeno due motivi. Innanzitutto, il 18% di tutti i pazienti ha, al momento della diagnosi, un tumore primario che non può essere o non è localmente controllabile. Questo implica che la percentuale dei pazienti curati potrebbe passare dal 45% a circa il 60% se *tutti* i tumori primari potessero essere localmente controllati. Inoltre, come indicato nella Ref. [1], a lungo termine «*l'immunochemioterapia potrebbe essere estremamente utile nel trattamento dei tumori, tuttavia essa sarà efficace soltanto contro un numero di cellule relativamente basso e quindi sarà necessario utilizzare questo trattamento unitamente ad altre terapie anti-cancro come la chirurgia, la radioterapia e la chemioterapia*» [3].

Le frecce della Fig. 1 mostrano le tre Strategie d'Attacco indicate dal *Cancer Research Working Party*. La parte inferiore della figura le illustra in modo più dettagliato:

I. *Rivelazione precoce e diagnosi approfondita*, basata su uno screening ad ampio spettro con lo scopo di ridurre il numero di diagnosi tardive;
II. *Miglioramento dei trattamenti locali*, per evitare trattamenti poco efficaci di tumori di difficile localizzazione che sono radioresistenti alla radioterapia convenzionale.
III. *Miglioramento dei trattamenti sistemici* che abbinati ai trattamenti locali sono in grado di ridurre significativamente la massa tumorale.

Qui di seguito ci concentriamo sulla radioterapia e perciò sul II Approccio che presenta due aspetti egualmente importanti [4]:

A. *Miglioramento nei risultati degli esistenti trattamenti locali.* Le risorse umane e le attrezzature per la radioterapia convenzionale non sono uniformemente distribuite in Italia (come del resto anche in Europa [4]). È evidente che lo sviluppo degli impianti convenzionali nelle regioni non ben servite è *necessario* per ridurre la quota di insuccessi nel controllo locale dei tumori primari.

B. *Sviluppo di nuovi trattamenti locali.* Dal momento che questo è l'obiettivo del Progetto TERA, inizieremo nel prossimo Paragrafo riportando il punto di vista del *Cancer Research Working Party.*

3. Le scelte europee per lo sviluppo di nuovi trattamenti locali

Nel documento *dell'European Working Party*, circa gli sviluppi di nuovi trattamenti locali si trova scritto [4]:

«Sebbene in radioterapia generalmente si tenda a minimizzare l'effetto della dose assorbita dai tessuti normali, tale effetto è tuttora un fattore che limita la dose totale che può essere assorbita dal tumore.

In radioterapia la situazione ideale è quella di depositare una grande quantità di energia nel volume tumorale e non nei tessuti sani circostanti. Ciò significa che, in linea di principio, si deve sia evitare qualsiasi diffusione laterale del fascio che ottenere una ben definita distribuzione dell'energia in profondità. Un altro fattore cruciale è che circa il 20% dei tumori sono radio-resistenti, cioè non rispondono al trattamento con fotoni o elettroni; essi sono, tuttavia, sensibili a fasci che depositano la loro energia in pacchetti microscopicamente localizzati (deposito di alta densità di energia), un processo che aumenta la probabilità di fornire una dose letale a ogni cellula (es. con fascio di ioni leggeri). Questa linea di sviluppo è parte dell'Approccio Strategico II descritto nell'Allegato A [riprodotto nella Fig. 1].

I trattamenti già esistenti con fotoni, elettroni, neutroni e protoni presentano tutti dei limiti:

— I fotoni, anche a energie dell'ordine di molti megavolt, presentano una importante diffusione laterale e la distribuzione della dose in profondità non è selettiva a causa dell'assorbimento di tipo esponenziale nella materia;

— Gli elettroni sono più selettivi in profondità ma presentano una considerevole diffusione laterale e, di conseguenza, non sono adatti per tumori localizzati in profondità;

— I neutroni sono più efficaci per il trattamento di tumori radio-resistenti, a causa della grande densità di energia che depositano, ma anche essi come i fotoni presentano un assorbimento in profondità di tipo esponenziale;

— I protoni hanno una buona accuratezza balistica ma non sono più efficaci dei fotoni o degli elettroni nella cura di tumori radio-resistenti.

Uno schema dei progressi della radioterapia è presentato nell'Allegato C [riprodotto nella Fig. 2]. *I diversi trattamenti sopra indicati continueranno a ricoprire un loro ruolo nella futura radioterapia. Per i protoni, in particolare, sono necessari più centri poiché questo trattamento è potenzialmente molto efficace.*

Due nuove tecniche appaiono molto promettenti per una maggiore selettività della radioterapia.

1. Radioterapia con ioni di atomi leggeri (ioni leggeri)

Fasci di ioni leggeri, come quelli di carbonio, ossigeno e neon, viaggiano praticamente in linea retta con diffusione laterale trascurabile e depositano una gran parte della loro energia alla fine del loro percorso. Questo permette una ben definita distribuzione della dose in profondità, migliore persino di quella dei protoni. Inoltre, a causa della intensa ionizzazione locale, gli ioni leggeri potrebbero essere efficaci contro i tumori radio-resistenti.

Alcuni tipi di tumori sono stati trattati con ioni a Berkeley, California, anche in pazienti europei affetti dal cancro. In Giappone si sta costruendo (1993) un impianto dedicato a tempo pieno ad uso medico.

2. Boron Neutron Capture Therapy (BNCT)

Per vari motivi, alcuni composti del boro possono essere accumulati in certi tumori, in particolar modo in tumori del cervello nei quali una riduzione della barriera sanguigna cerebrale del tumore aumenta la loro selettività. In seguito all'irradiazione con neutroni, gli atomi di boro catturano i neutroni e danno luogo a un litio e a una particella alfa. Queste particelle sono di alta energia e la lunghezza di traccia nel tessuto è inferiore al millimetro, in modo che esse rilasciano tutta la loro energia nel tumore. Si stima che in questo modo, a parità di dose nei tessuti circostanti normali, la dose assorbita dal tumore stesso possa essere aumentata di un terzo.

I primi tentativi clinici in Giappone indicano che questa terapia potrebbe essere benefica per il trattamento di alcuni tumori al cervello come il glioma, e si stanno iniziando prove cliniche anche per altri tipi di tumori».

Il Progetto TERA si propone, di introdurre per l'anno 2000 in Italia queste nuove terapie. Particolare enfasi è data al *trattamento con i protoni*, in accordo con le raccomandazioni contenute nella Ref. [1]:

«Per assicurare un continuo sviluppo della radioterapia e per permettere all'industria europea di mantenere la sua posizione competitiva nei nuovi sviluppi di questi trattamenti, si devono incoraggiare alcuni progetti ad alta tecnologia che produrrebbero ricadute positive su tutta la radioterapia e la diagnostica per immagini.

È opinione degli esperti che, in vista del principio di sussidiarietà, special-

DATA	TERAPIA	ENERGIA in MeV	COMMENTO
	TERAPIA CON RAGGI-X		
1905	Tubo a raggi-X	0.05-0.2	Superata
1947	Van der Graaf	3	=
1948	Betatrone	20	=
1963	Linac	6-30	Più efficace per tumori profondi
	TERAPIA CON RAGGI-GAMMA		
1910	Radio	1-3	Superata
1951	"Bomba" al Cobalto	2	Ancora usata
	TERAPIA CON ELETTRONI		
1947	Van der Graaf	3	
1948	Betatrone	20	
1963	Linac	6-30	Ancora usata
	TERAPIA CON NEUTRONI		
1969	Ciclotrone	30	Trattamento di tumori insensibili a terapia con fotoni grazie a un miglior effetto biologico (per es. tumori della prostata, della testa del collo).
1975	Acceleratore di Deuterio e Trizio	14	
1968	Californio-252		
	TERAPIA CON PROTONI		
1955	Ciclotrone [e sincrotrone]	60-250	Trattamento di tumori con alta precisione, richiesto quando il tumore è vicino a una struttura critica (spina dorsale, cervello, ...) 11 macchine funzionanti nel 1989 (1 nella CEE) 9 in costruzione (3 nella CEE).
	NUOVE TERAPIE IN FASE DI SVILUPPO		
	BORON NEUTRON CAPTURE THERAPY		Trattamento di alta precisione di tumori che assorbono il boro, per es. il glioma. Studi pilota in Giappone; impianto in costruzione a Petten (NL).
	TERAPIA CON IONI LEGGERI	5000 a 10000	Combina i vantaggi delle terapie con neutroni e protoni, è cioè trattamento di tumori insensibili alla terapia gamma, grazie al maggior effetto biologico, ed è inoltre di alta precisione per salvaguardare i tessuti critici. Studi pilota in USA e impianto medico in costruzione in Giappone.

Fig. 2 - L'Allegato C del rapporto «*Towards Co-ordination of Cancer Research in Europe*» descrive lo sviluppo della radioterapia avvenuto in 100 anni e i suoi prossimi traguardi.

mente la ricerca sui Trattamenti con Ioni Leggeri e la Boron Neutron Capture Therapy abbiano bisogno di un intervento diretto da parte della Commissione, mentre per la Terapia con Protoni i progressi medici e tecnologici sono stati tali che la realizzazione degli impianti dovrebbe essere compito degli Stati Membri. Tuttavia, il coordinamento e la spinta alla stessa realizzazione dovrebbe essere portati avanti dalla Commissione il più presto possibile».

Il Progetto TERA ha scelto i trattamenti con ioni leggeri e la BNCT come opzioni per futuri sviluppi del *Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica* (CNAO). Per finanziare questi programmi *intendiamo cercare una collaborazione europea* non appena la costruzione del Centro di Adroterapia sarà approvata dalle autorità italiane.

Prima di discutere il Progetto Adroterapia, i prossimi paragrafi sono dedicati a un riassunto dei principi della radioterapia convenzionale e dell'adroterapia. Più dettagli possono essere trovati nel volume *«Il Progetto TERA e il Centro di Adroterapia Oncologica»* che, pubblicato nel luglio 1994, descrive il risultato di tre anni di lavoro [5].

4. Le basi della radioterapia

Il principale obiettivo della radioterapia è il controllo locale del tumore e, in alcune situazioni, dei possibili cammini di diffusione delle cellule tumorali *(radioterapia loco-regionale)*. Per raggiungere questo obiettivo, si deve far assorbire al focolaio tumorale — che può essere considerato in termini fisici come il «bersaglio» — una *dose*[1] abbastanza alta da distruggerlo, mantenendo allo stesso tempo la dose nei tessuti sani circostanti, inevitabilmente irradiati, entro limiti tali da non comportare complicazioni e danni gravi, o addirittura irreversibili.

La spesa e lo sforzo tecnologico, necessario per costruire un acceleratore di protoni a uso medico in grado di estendere i benefici della precisione della terapia con protoni a tutti i siti anatomici, non erano giustificati sino a poco tempo fa, a causa della mancanza di strumenti per localizzare i tumori in tali siti con una precisione pari a quella possibile durante l'irradiazione. Infatti il potenziale vantaggio offerto dalla *selettività fisica* intrinseca superiore di un fascio di particelle cariche pesanti può essere trasformato in un miglioramento reale dei risul-

[1] Per definizione la *dose assorbita* (simbolo D), talvolta chiamata *dose*, è il rapporto tra l'energia assorbita E_D dovuta alla radiazione ad un piccolo volume di materiale (tessuto) e la massa m di questo volume di materiale. Il rapporto $D = E_D/m$ è misurato in gray (Gy). 1 Gy è uguale ad 1 J al kg. Nella radioterapia convenzionale dosi dell'ordine di 60-70 Gy sono depositate nei tessuti tumorali in frazioni di 2 Gy per sessione su una trentina di giorni.

tati clinici solo se combinato con una adatta selettività fisica estrinseca, raggiungibile mediante una tecnica precisa di definizione del tumore e attraverso modalità d'irradiazione di alto livello. I miglioramenti straordinari, nell'ultimo decennio, delle modalità convenzionali di diagnostica (in particolare, la Tomografia Computerizzata, CT, Tomografia a Risonanza Magnetica, RM, Tomografia a Emissione di Positroni, PET) e di tutti gli strumenti mirati a un irradiazione conforme giustificano la possibilità di aumentare e rinnovare gli attuali acceleratori e centri di radioterapia con protoni e ioni leggeri e hanno dato un aiuto sostanziale alla diffusione dell'adroterapia. Questo ha portato alla recente nascita di nuovi progetti e impianti alcuni dei quali ospedalieri.

Nell'ipotesi di una identificazione del bersaglio sufficientemente accurata, è possibile valutare la probabilità di ottenere un controllo locale del tumore attraverso l'analisi delle cosiddette *«curve dose-effetto»*. Queste rappresentano

(i) per i tessuti tumorali, la possibilità di ottenere l'effetto desiderato in funzione della dose assorbita,
(ii) per i tessuti sani, la probabilità di provocare danni seri o irreversibili, sempre in funzione della dose assorbita dai tessuti stessi.

Nella Fig. 3 la linea spessa rappresenta, in funzione della *dose assorbita dal tumore*, una ipotetica curva dose-effetto per un generico tessuto tumorale e la linea tratteggiata una curva dose-danni per un tessuto sano. Come si può vedere, per una dose assorbita corrispondente a una probabilità vicina al 100% di ottenere il controllo locale del tumore, vi è anche una probabilità molto alta, spesso

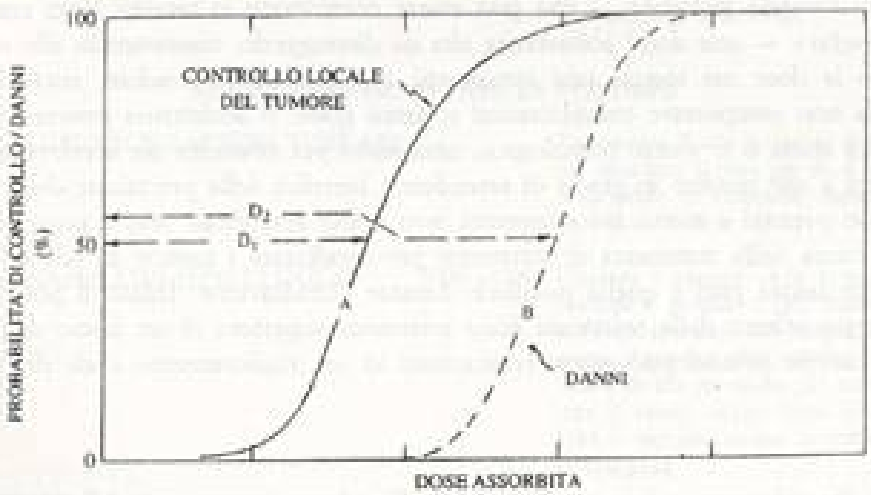

Fig. 3 - Curve dose-effetto per tessuti neoplastici (A) e normali (B). Il rapporto terapeutico è definito come il rapporto D_2/D_1 tra la dose D_2 che ha una probabilità del 50% di provocare complicazioni serie a tessuti sani e la dose D_1 che ha la stessa probabilità di produrre il controllo locale del tumore.

troppo alta per essere accettabile, di produrre danni ai tessuti sani che ricevano la stessa dose.

Sulla base di queste considerazioni, è evidente che la probabilità di curare il tumore senza indurre effetti collaterali indesiderati aumenta con la «*selettività balistica*» o «*conformità*» dell'irradiazione, cioè con la differenza tra la dose al bersaglio e la dose ai tessuti sani coinvolti nell'irradiazione stessa.

Con un fascio di adroni carichi si può aumentare la probabilità di curare il tumore poiché la dose assorbita è più concentrata nei tessuti tumorali che con fasci di elettroni e fotoni. È possibile perciò:

— sia ridurre la dose assorbita nei tessuti sani coinvolti nell'irradiazione, e perciò diminuire la probabilità di serie complicazioni, a parità di dose ceduta al bersaglio,
— sia aumentare la dose ceduta al bersaglio, e perciò la probabilità di controllo locale del tumore, a parità di dose ceduta ai tessuti sani sia traversati dal fascio che circostanti il bersaglio.

Gli effetti dell'irradiazione di un tumore non dipendono solamente dalla dose assorbita, che esprime *a livello macroscopico* la cessione locale di energia, ma da almeno altri *due* parametri:

— il modo di trasferire energia dalla radiazione al tessuto, spesso espresso dal LET (in inglese *Linear Energy Transfer*), che è la densità di energia ceduta lungo il percorso delle particelle;[2]
— il contenuto di ossigeno dei tessuti irradiati; infatti il contenuto in ossigeno è generalmente basso nei tessuti tumorali scarsamente vascolarizzati e gli effetti biologici solitamente diminuiscono quando si riduce il contenuto d'ossigeno. Il rapporto tra le dosi richieste per produrre un dato effetto in assenza e in presenza di ossigeno è chiamato OER (in inglese *Oxygen Enhancement Ratio*).[3]

La Tabella 1 presenta i valori del LET (espressi in keV/μm in acqua) delle particelle e delle radiazioni interessanti in radioterapia: gli ioni di carbonio

[2] Il Trasferimento Lineare di Energia (simbolo L_∞) è definito come il rapporto tra l'energia ΔE depositata da una particella carica in un percorso molto breve, e la sua lunghezza Δx. In formula $L_\infty = \Delta E/\Delta x$. L'indice ∞ indica che non c'è limite alla quantità di energia Δ rilasciata in ciascuna *singola* collisione della particella con un atomo o una molecola del mezzo attraversato. I fisici chiamano L_∞ la «*perdita di energia non ristretta*» o «*potere frenante non ristretto*». Altre quantità spesso utilizzate sono «ristrette» dalla condizione, per esempio, che $\Delta < 150$ eV; il simbolo utilizzato in questo caso è $L_\Delta = L_{150}$. I radiologi lo chiamano «LET» o meglio «LET ristretto».

[3] In formula la definizione è $OER = D/D_0$, dove D è la dose necessaria per produrre un effetto nel tessuto reale e D_0 è la dose che servirebbe se il tessuto fosse completamente ossigenato in aria a pressione normale.

TABELLA 1 - *LET (L_∞) delle particelle ionizzanti e delle radiazioni utilizzate in radiobiologia e in radioterapia* [1.15].

Particella	Carica	Energia (MeV)	L_∞(keV/μm)
Elettrone	-1	0.01	2.30
		0.1	0.42
		1.0	0.25
Fotone	0	γ del Cobalto-60 fotoni da 4-25 MV	0.2 - 2
Protoni	+1	2	16
		5	8
		10	4
		200	0.4
Particelle α = He^{+2}	+2	5	95
Neutroni	0	5	3-30
Ioni di carbonio = C^{+6}	+6	10-250 MeV/u (a)	170 - 14

(a) L'energia cinetica dei nuclei è solitamente espressa dividendo l'energia cinetica *totale* espressa in MeV per la massa dell'atomo misurata in unità di massa atomica. Il suo simbolo è MeV/u. In pratica questo rapporto E_N è uguale all'energia cinetica di ciascun protone e neutrone del nucleo e viene detta di solito «*energia in MeV per nucleone*».

hanno un LET nell'intervallo tra 15-200 keV/μm, cioè 100 volte maggiore del LET dei fasci convenzionali di fotoni.

Si è riconosciuto da molto tempo che la dose assorbita non è un buon indicatore degli effetti biologici. L'*Efficacia Biologica Relativa* (RBE = *Relative Biological Effectiveness*) è stata introdotta proprio per misurare l'aumento degli effetti biologici prodotti da radiazioni densamente ionizzanti rispetto alle radiazioni poco ionizzanti, a parità di dose. Lo RBE di una data radiazione è definito come il rapporto tra la dose assorbita di una radiazione di riferimento e quella della radiazione in esame, che è richiesta per produrre lo stesso effetto biologico.[4]

L'efficacia biologica relativa per l'inattivazione cellulare è un parametro molto importante e va studiata in vista dell'utilizzo di particelle cariche per la sterilizzazione dei tumori. Sin dai primi esperimenti risultò chiaro che lo RBE dipende dal valore del LET e dall'effetto che viene studiato.

La *prima* importante osservazione sperimentale è perciò che le radiazioni ad alto LET sono più efficaci degli elettroni e dei fotoni nel danneggiamento delle cellule colpite: lo RBE può valere anche *tre* (quando si considera un livello di

[4] In formula la definizione è $RBE = D_\gamma/D$, dove D è la dose assorbita necessaria per produrre l'effetto studiato nel sistema irraggiato con un dato fascio e D_γ è la dose fotonica che produce lo stesso effetto.

sopravvivenza del 10%), ma diviene più piccolo di *uno* a grandissimi valori di LET ($L_\infty > 10^3$ keV/μm).

La *seconda* osservazione sperimentale è che l'effetto negativo sulla sterilizzazione del tumore dovuto alla mancanza di ossigenazione dei tessuti irradiati è *ridotto* per radiazioni ad alto LET in confronto ai convenzionali fasci di fotoni e di elettroni di basso LET. Questo è dovuto al fatto che nel caso di radiazioni ad alto LET gli effetti, più che essere mediati dai radicali liberi prodotti nella cellula dalle rare deposizioni di energia delle radiazioni a basso LET, sono dovuti alle elevate cessioni locali di energia con conseguenti più frequenti rotture multiple del DNA delle cellule colpite.

In conclusione, le radiazioni densamente ionizzanti, come gli ioni Carbonio e Ossigeno, differiscono sia dai fotoni che dai protoni nel loro modo di interagire con le cellule e quindi permettono una diversa qualità di trattamento, pur mantenendo il carattere di conformità proprio dei protoni.

5. Gli strumenti della radioterapia convenzionale

Come sorgenti di radiazione per la moderna terapia con fasci collimati, i radioterapisti utilizzano oggigiorno acceleratori lineari che accelerano elettroni nell'intervallo energetico tra 3-4 MeV e 20-25 MeV (Fig. 4).

Tali acceleratori, generalmente del tipo a onda stazionaria dove l'energia richiesta per l'accelerazione degli elettroni è fornita da microonde (alla frequenza di alcuni GHz) generate da un klystron, sono in grado di produrre:

— fasci di elettroni praticamente monoenergetici, a energie variabili tra 3-4 MeV e 20-25 MeV e sezione compresa tra alcuni cm^2 e alcune decine di cm^2 alla distanza di trattamento (dell'ordine di 1 m);
— fasci di fotoni, ottenuti rallentando gli elettroni accelerati in un bersaglio spesso («bremsstrahlung»); questi fasci sono caratterizzati da uno spettro energetico continuo, con energia massima corrispondente all'energia degli elettroni e hanno sezioni uguali a quelle dei fasci di elettroni.

I fasci di elettroni sono caratterizzati da un percorso massimo nel tessuto (che dipende dall'energia iniziale del fascio) al di là del quale si ha una coda di bassa intensità, dovuta ai fotoni di «bremsstrahlung». Il percorso massimo, espresso in centimetri, è praticamente uguale a metà dell'energia iniziale del fascio, espressa in MeV. Per queste caratteristiche, i fasci di elettroni sono adatti al trattamento di focolai superficiali o semiprofondi (qualche centimetro dalla superficie cutanea).

D'altra parte, i fasci di fotoni sono caratterizzati da un assorbimento di tipo esponenziale, dopo un massimo raggiunto a 3.5 cm per fasci di energia massima pari a 8 MeV (Fig. 5). La posizione del massimo corrisponde al percorso mas-

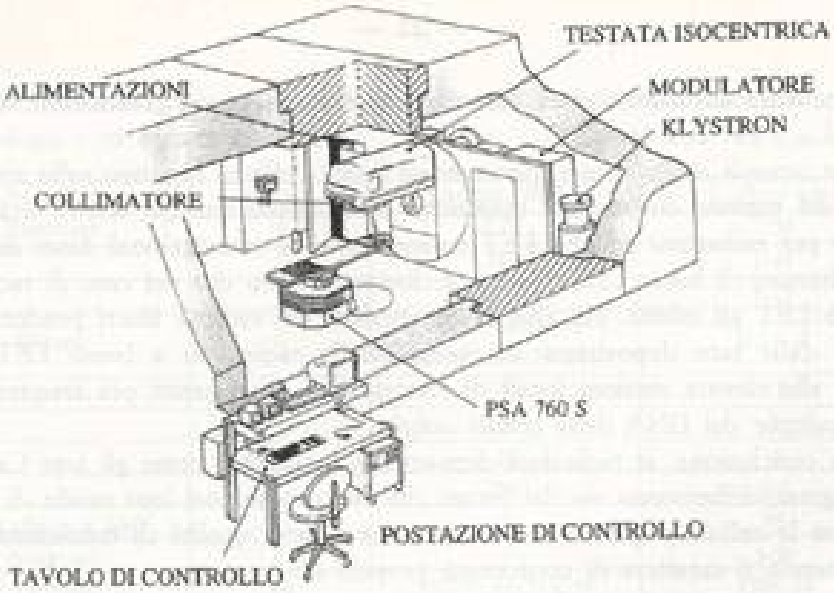

Fig. 4 - Un moderno acceleratore lineare utilizzato per trattamenti con fotoni ed elettroni ruota intorno al paziente in modo da poter essere indirizzato sul bersaglio da direzioni diverse. Questo dispositivo è chiamato «*gantry*» in inglese e «*testata isocentrica*» in italiano.

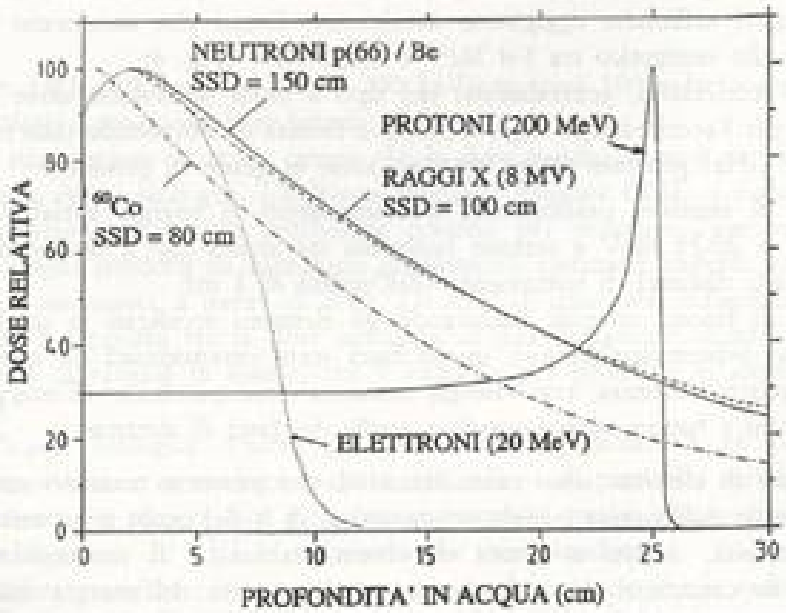

Fig. 5 - Curva dose-profondità per fotoni (di una sorgente di cobalto e di un acceleratore lineare a 8 MV), neutroni e protoni di 200 MeV. Gran parte dell'energia dei protoni è rilasciata vicino alla fine del loro percorso nei tessuti dando luogo al «*picco di Bragg*». Il picco dei protoni è alto e stretto poiché i protoni sono monoenergetici. Cambiando l'energia del fascio di protoni si sovrappongono molti picchi e si ottiene un «*picco di Bragg allargato*» (SOBP) simile a quelli della Fig. 7. Per alcuni fasci è riportata la distanza «sorgente pelle» («*source to skin distance*» = SSD).

simo degli elettroni secondari prodotti dai fotoni primari negli strati più superficiali del tessuto irraggiato. Come conseguenza di questo «effetto di build-up» in un'irradiazione con fotoni a alta energia la dose alla cute è relativamente bassa.

I fasci di fotoni di un acceleratore lineare, ugualmente caratterizzati da una bassa diffusione locale, sono adatti per un trattamento molto efficace dei tumori «profondi» situati molti centimetri dalla cute. Per irraggiare in modo selettivo tali bersagli sono state sviluppate tecniche sofisticate, che implicano la necessità di utilizzare, in tempi successivi, più punti d'entrata del fascio focalizzato su un punto solitamente coincidente con il centro geometrico del bersaglio *(tecnica isocentrica e di fasci multipli convergenti)*. Per applicare queste tecniche di irradiazione, è necessario che l'intera struttura acceleratrice dell'acceleratore lineare di elettroni ruoti intorno a un punto fisso nello spazio (*l'isocentro*) in modo da poter utilizzare qualsiasi punto d'entrata del fascio prestabilito rispetto al paziente (Fig. 4). (Lo stesso è vero per le sorgenti radioattive di cobalto per la radioterapia).

La Fig. 6a mostra le «*curve di isodose*» bidimensionali calcolate (in un piano perpendicolare all'asse longitudinale del corpo del paziente) per un'irradiazione di un liposarcoma retroperitoneale. Queste curve mostrano chiaramente come nella radioterapia convenzionale si ottenga un livello di *irradiazione conformazionale* buono, ma non ottimale. Questo costituisce un fattore limitante nel trattamento di molti tipi di tumori, specialmente se questi sono situati in prossimità di *organi critici*, che sono particolarmente soggetti a essere danneggiati dalla radiazione e per i quali il rapporto terapeutico non é favorevole.

6. I fondamenti della adroterapia oncologica

Gli adroni — che sono oggigiorno impiegati per la radioterapia — sono i neutroni, i protoni e gli ioni leggeri (come l'elio, il carbonio, l'ossigeno e il neon). Al PSI (Villigen, Svizzera) sono stati usati fasci di pioni, ma l'impianto è ora stato spento. Tra gli adroni i neutroni e gli ioni leggeri sono particelle a alto LET, mentre i protoni hanno all'incirca lo stesso LET dei fasci convenzionali di fotoni e elettroni all'ingresso del mezzo irradiato (Tabella 1); il LET aumenta però molto alla fine del percorso in materia.

I fasci di neutroni veloci (che possono essere prodotti da reazioni (d,n) o (p,n) indotte da deutoni o protoni accelerati da un ciclotrone o da un acceleratore lineare), sono caratterizzate da una curva di trasmissione in profondità della dose molto simile a quella dei fasci di fotoni. Per questa ragione, i neutroni veloci non sono stati presi in considerazione nel nostro progetto, sebbene buoni risultati siano stati ottenuti nel trattamento di alcuni tipi di tumori, come i tumori delle ghiandole salivari e della parotide.

Le curve dose-profondità di fasci di protoni sono completamente differenti

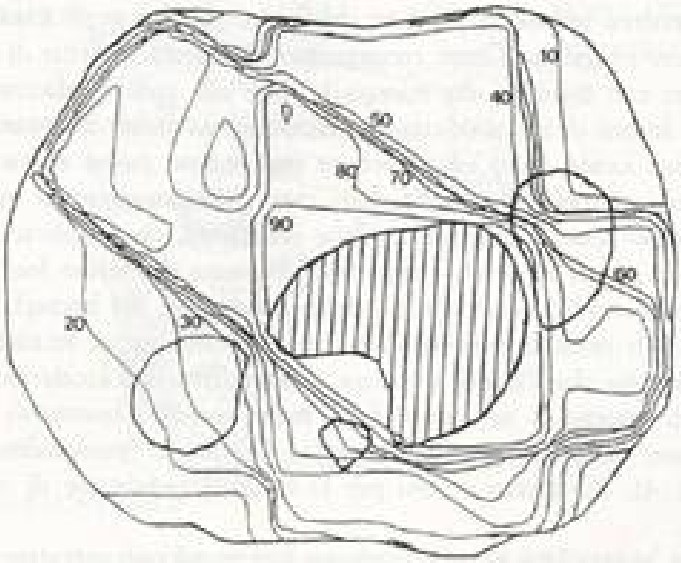

Fig. 6a - Curve di isodose calcolate per l'irradiazione di un liposarcoma retroperitoneale adiacente alla midollo spinale: trattamento fotonico a campi fissi (6 MeV di energia massima) con cinque campi somministrati in due serie. La regione tratteggiata rappresenta il volume bersaglio, mentre i contorni del rene destro e sinistro e della midollo spinale sono indicati con R, L e S, rispettivamente.

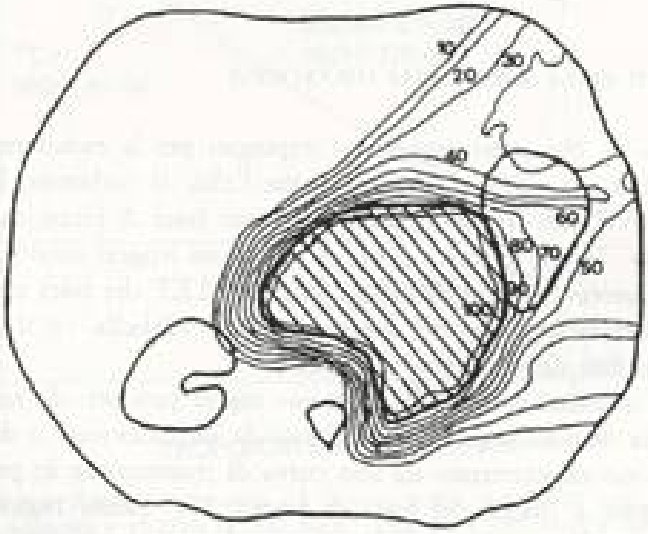

Fig. 6b - Curve di isodose per il trattamento dello stesso liposarcoma retroperitoneale: trattamento con due campi di protoni con la tecnica di scansione a punti. La zona tratteggiata rappresenta il volume del bersaglio. Si noti come le curve di isodose all'80% seguono la forma del tumore.

da quelle dei fotoni e neutroni poiché queste particelle cariche rilasciano le dosi più elevate vicino alla fine del loro percorso nei tessuti dando luogo al «*picco di Bragg*» (questo picco è ben rappresentato nel logo di TERA). Per i protoni la dose superficiale è bassa, se confrontata alla dose assorbita nella regione del picco, diversamente a quanto succede per i fotoni e i neutroni.

La profondità del picco di Bragg dipende dall'energia iniziale dei protoni e la sua ampiezza dipende dalla dispersione energetica del fascio. Variando l'energia durante l'irradiazione in modo ben controllato è possibile sovrapporre molti picchi di Bragg stretti e ottenere un *picco di Bragg allargato* (Spread-Out Bragg Peak = SOBP). Questo risultato può essere ottenuto in *due* modi: il primo è basato sulla interposizione nel percorso del fascio di uno spessore variabile di un materiale assorbitore (spesso tessuto equivalente); il secondo è basato sulla modulazione dell'energia del fascio durante l'irradiazione. Questa modulazione è facilmente ottenibile in alcuni acceleratori, come il sincrotrone, ma è molto più difficile con altri acceleratori, quali i ciclotroni.

Per raggiungere profondità superiori ai 25 cm — necessarie per trattare i tumori localizzati in profondità — i fasci di protoni devono avere un'energia iniziale non inferiore ai 200 MeV e i fasci di carbonio devono avere una energia iniziale non inferiore ai 400 MeV/u. Per i fasci di protoni, tutte le necessità cliniche possono essere soddisfatte con energie tra 60-70 MeV e 200-250 MeV; questo intervallo energetico corrisponde infatti a percorsi nei tessuti che vanno da 2.5-3 g/cm^2 a 25-30 g/cm^2.

Nella Fig. 7 la «*coda*» della curva per gli ioni leggeri, al di là del picco di Bragg, è dovuta alla frammentazione dei nuclei incidenti. I frammenti più leggeri hanno in materia un percorso maggiore rispetto a quello degli ioni progenitori e danno quindi luogo a un aumento della dose assorbita *oltre* il picco. L'incremento percentuale della dose in questa regione dipende dalla massa dello ione: è dell'ordine del 15% per ioni come il carbonio e l'ossigeno, mentre può raggiungere il 30% per ioni di neon. Per questa ragione cui non è giustificato l'uso di ioni più pesanti dell'ossigeno per una terapia veramente conformazionale.

La distribuzione della dose in profondità di protoni e ioni riprodotta nella Fig. 7 giustifica l'affermazione che, scegliendo tecniche appropriate di trattamento, sia i protoni sia gli ioni possono essere utilizzati per realizzare *terapie conformi* molto accurate. A questo scopo deve essere attentamente controllata non soltanto l'energia ma anche la distribuzione laterale del fascio. Questo è relativamente facile poiché i fasci di particelle cariche possono essere deflessi e diretti con grande precisione per mezzo di campi magnetici perpendicolari alla loro traiettoria.

Il miglior modo per somministrare una dose conforme a un tumore è perciò di cambiare, durante il trattamento, contemporaneamente l'energia del fascio e, con magneti disposti sul percorso del fascio, la sua direzione. Questi sofisticati «*sistemi di distribuzione attiva*» stanno per entrare in funzione nei centri princi-

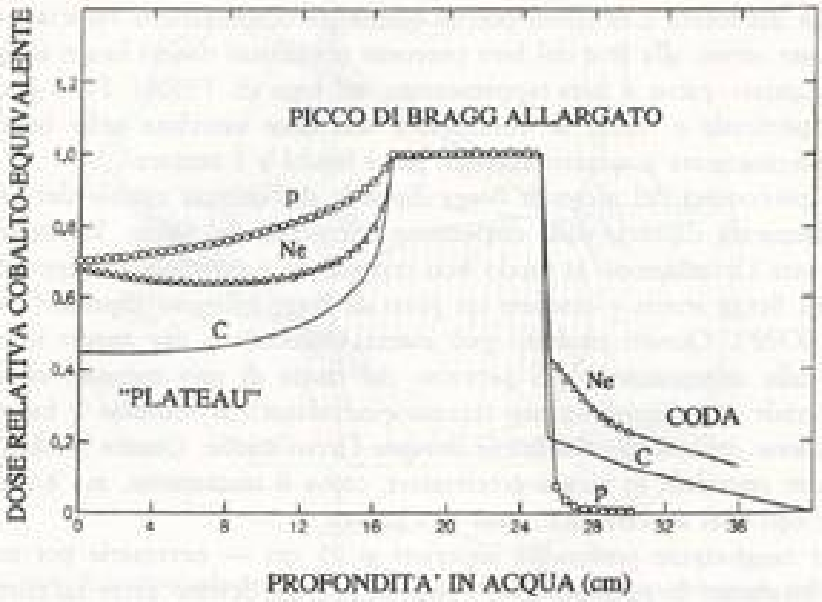

Fig. 7 - Picco di Bragg allargato (SOBP) per vari fasci di ioni. Lo SOBP è stato scelto equale 8 cm per tutti i casi. Si noti che la dose in superficie è pari al 70% di quella al picco per protoni e soltanto dal 50% per gli ioni Carbonio.

pali (Fig. 8). Sino a ora, si è comunemente utilizzato un metodo più semplice per diffondere il fascio lateralmente. Si utilizza un materiale diffusore posto sul percorso del fascio — che disperde i protoni — e un collimatore posto in prossimità alla parte da irraggiare. Questi «*sistemi di distribuzione passiva*» (Fig. 8) sono molto efficaci e sono stati utilizzati per tutti i 15'000 pazienti trattati fino a ora con protoni. (Si noti che la metà di questi pazienti sono stati trattati negli ultimi cinque anni e che l'aumento è quasi esponenziale.)

Nella Fig. 6b sono disegnate le curve di isodose relative ai protoni, per l'irradiazione dello stesso tumore riportato nella Fig. 6a. Per confronto con la Fig. 6a, la forma delle curve dimostra che i protoni sono superiori ai fotoni (anche quando li si usa in una terapia conformazionale con molti campi) per quanto riguarda le dosi assorbite al di fuori del bersaglio.

Concludendo si può affermare che l'uso di fasci di protoni di energie comprese tra 60-70 MeV e 200-250 MeV permette di effettuare trattamenti conformi sia di tumori collocati vicino alla cute che di tumori profondi. In questo modo è possibile, in confronto alla radioterapia convenzionale, o aumentare la dose al tumore mantenendo invariata la dose ai tessuti sani circostanti, oppure ridurre la dose ai tessuti sani, mantenendo la stessa dose al tumore.

L'uso di fasci di ioni leggeri, fino all'ossigeno, con un energia massima non inferiore ai 400 MeV/u, aggiungerà ai vantaggi ottenibili con fasci di protoni,

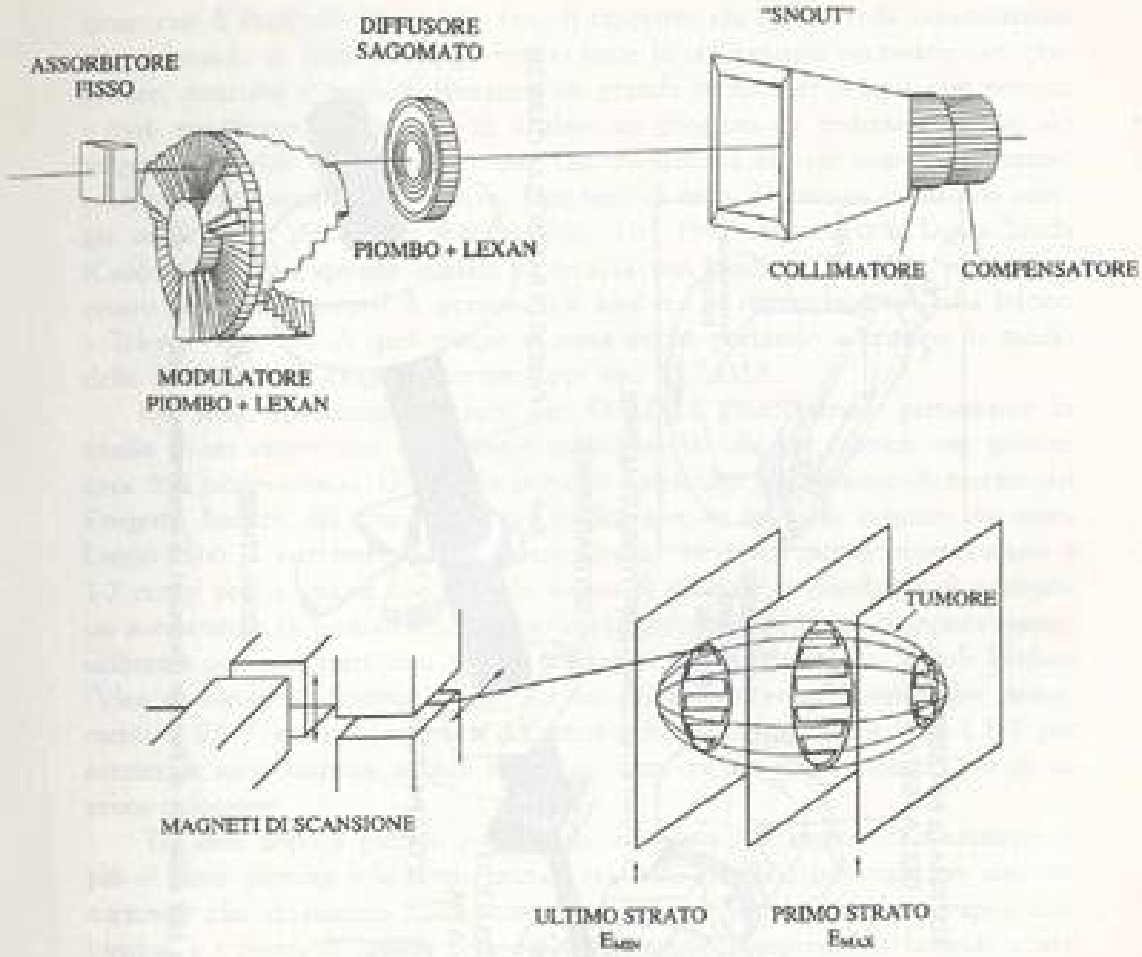

Fig. 8 - Schema di funzionamento di un sistema di distribuzione della dose «*passivo*» e di uno «*attivo*». Quest'ultimo impiega magneti deflettori comunemente usati per piegare i fasci di particelle presso gli acceleratori usati per la ricerca fondamentale.

quelli dovuti all'alto valore del loro LET, con un aumento del valore dello RBE e con una riduzione dell'effetto ossigeno, come discusso alla fine del paragrafo 4.

Il sistema utilizzato a Berkeley per irraggiare con ioni i tumori del cervello è mostrato nella Fig. 9.

7. Lo scopo centrale del progetto di adroterapia

Il *Progetto Italiano di Adroterapia* è iniziato nell'estate 1991 con un rapporto dal titolo «*Per un Centro di Teleterapia con Adroni*» scritto in collabora-

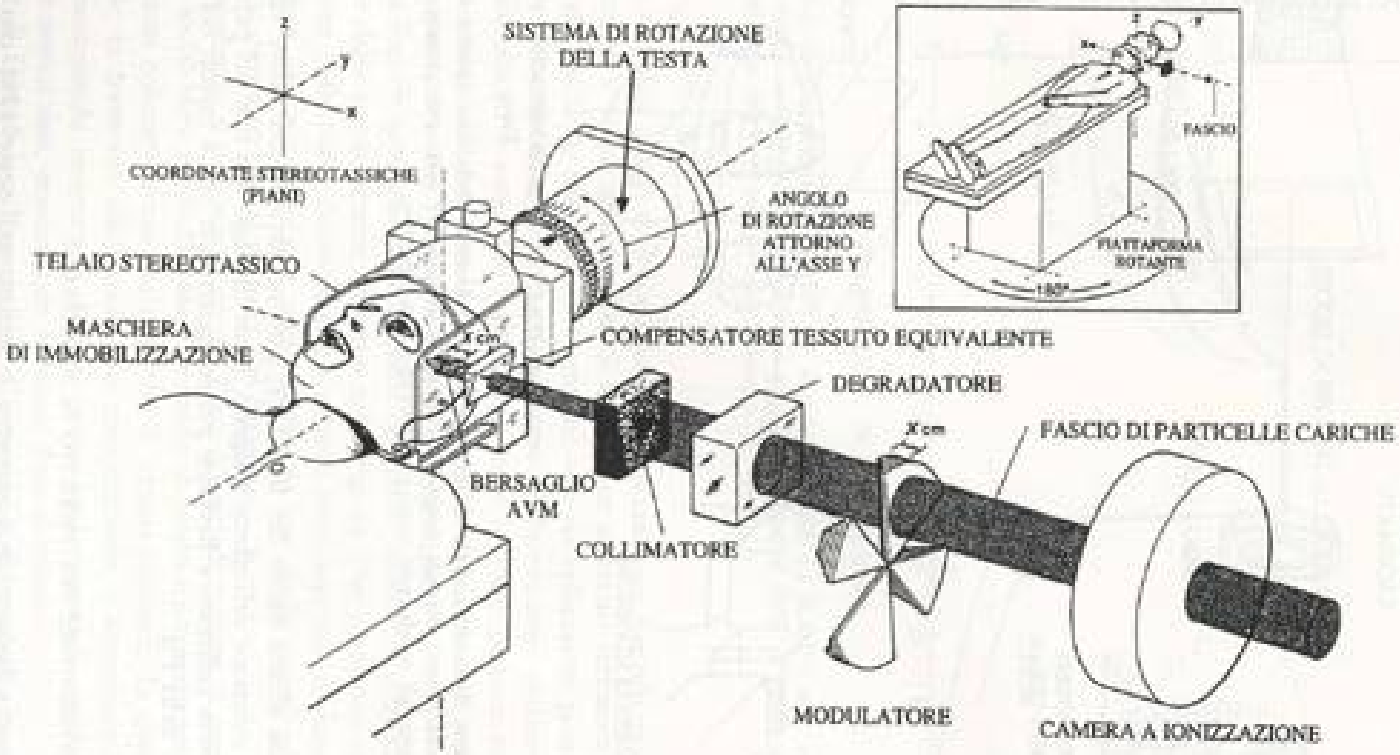

Fig. 9 - Il sistema di irradiazione con ioni utilizzato al Bevalac (Berkeley). L'acceleratore è stato chiuso nel 1993.

zione con il *Professor Giampiero Tosi*. Il rapporto era basato sulla constatazione che, esistendo in Italia da lungo tempo tutte le competenze necessarie per progettare, costruire e rendere operativo un grande centro per terapia con protoni e ioni, era giunto il momento di iniziare un progetto da realizzare *in uno dei maggiori ospedali italiani*. L'interesse era focalizzato al trattamento di tumori profondi per i quali era necessario l'impiego di fasci di protoni (ioni) con energia superiore a 200 MeV (400 MeV/u). Nel 1991 un centro a Loma Linda (California) aveva appena iniziato la terapia con protoni (Fig. 10), mentre un centro per il trattamento di pazienti con ioni era in costruzione a Chiba (vicino a Tokyo) (Fig. 11). A quel tempo si stava anche portando a termine lo studio della fattibilità del Progetto europeo per ioni EULIMA.

Gli studi epidemiologici fatti per EULIMA giustificavano pienamente lo studio di un centro con un numero sufficiente di sale per trattare con protoni *circa 500 pazienti/anno*. Questo fu pertanto l'obiettivo inizialmente dichiarato del Progetto. Inoltre, dal momento che a livello europeo era stato indicato che entro l'anno 2000 ci sarebbero dovuti essere almeno 10 centri per la protonterapia e 1-2 centri per la terapia con ioni, fu deciso di studiare la possibilità di costruire un acceleratore di protoni che potesse *anche* (ed eventualmente *in seguito*) essere utilizzato per accelerare ioni leggeri (carbonio e/o ossigeno). Fu quindi lanciata l'idea di basare il Centro italiano su un protosincrotrone, funzionante inizialmente a 0.5 T, ma i cui magneti deflettori potessero raggiungere circa 1.5 T per accelerare ioni. Tuttavia, a quel momento, non era del tutto escluso l'uso di un proto-ciclotrone.

Tre anni dopo il piccolo gruppo era diventato una ampia collaborazione di più di cento persone e lo scopo iniziale era stato ampliato per *realizzare una rete nazionale* che chiamiamo RITA, cioè *Rete Italiana Trattamenti Adroterapici*. L'obiettivo e i mezzi di questo progetto sono meglio comprensibili facendo riferimento alla Fig. 12.

Il centro della rete è occupato dal «*Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica*» (CNAO) che avrà *quattro* sale di trattamento per trattare i pazienti con fasci di protoni. L'utilizzo di *neutroni epitermici* e, cosa più importante, di *fasci di ioni* sono opzioni che dipendono dall'acceleratore scelto e dagli impianti già costruiti. Gli altri nodi della rete RITA sono i vari «*Centri di Protonterapia*» che utilizzano Acceleratori Compatti relativamente «poco costosi», che possono essere installati in sale schermate (bunker) non troppo grandi (meno di 300 m^2). Oggigiorno tali acceleratori non sono ancora disponibili sul mercato ed un gruppo di circa venti esperti li sta studiando nell'ambito del progetto TERA. La loro costruzione e acquisizione da parte di ospedali nazionali e stranieri richiederà almeno 6 o 7 anni. Prima della loro entrata in funzione RITA servirà a rendere veramente nazionale l'uso del CNAO.

Le doppie frecce della Fig. 12 indicano moderni collegamenti multimediali che permetteranno ai medici e ai fisici sanitari di discutere i casi scambiandosi

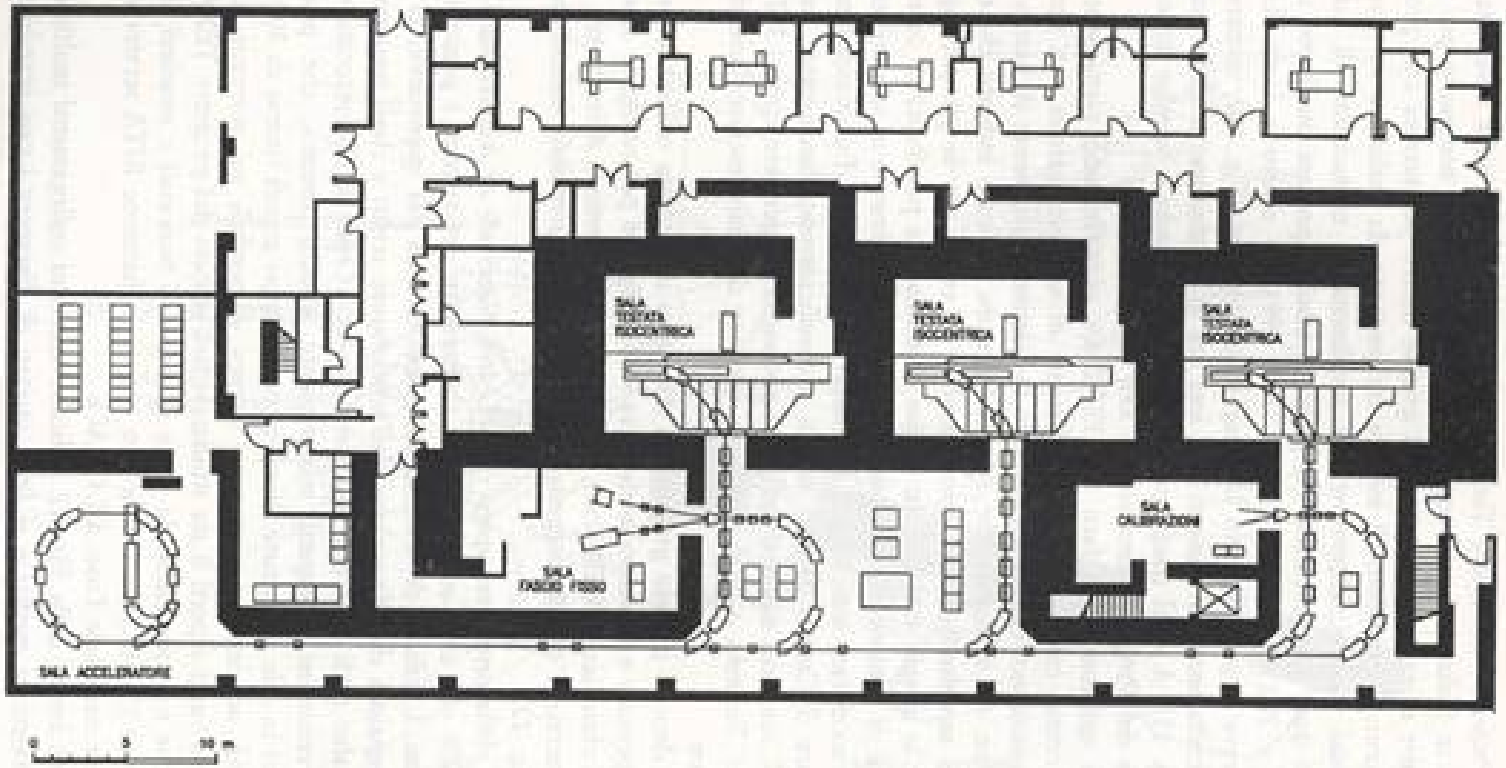

Fig. 10 - Piantina del Centro di Loma Linda, California. Si vedono il protosincrotrone da 250 MeV, le tre testate isocentriche e la sala con due fasci fissi. All'inizio del 1994 erano stati trattati con protoni circa 800 pazienti.

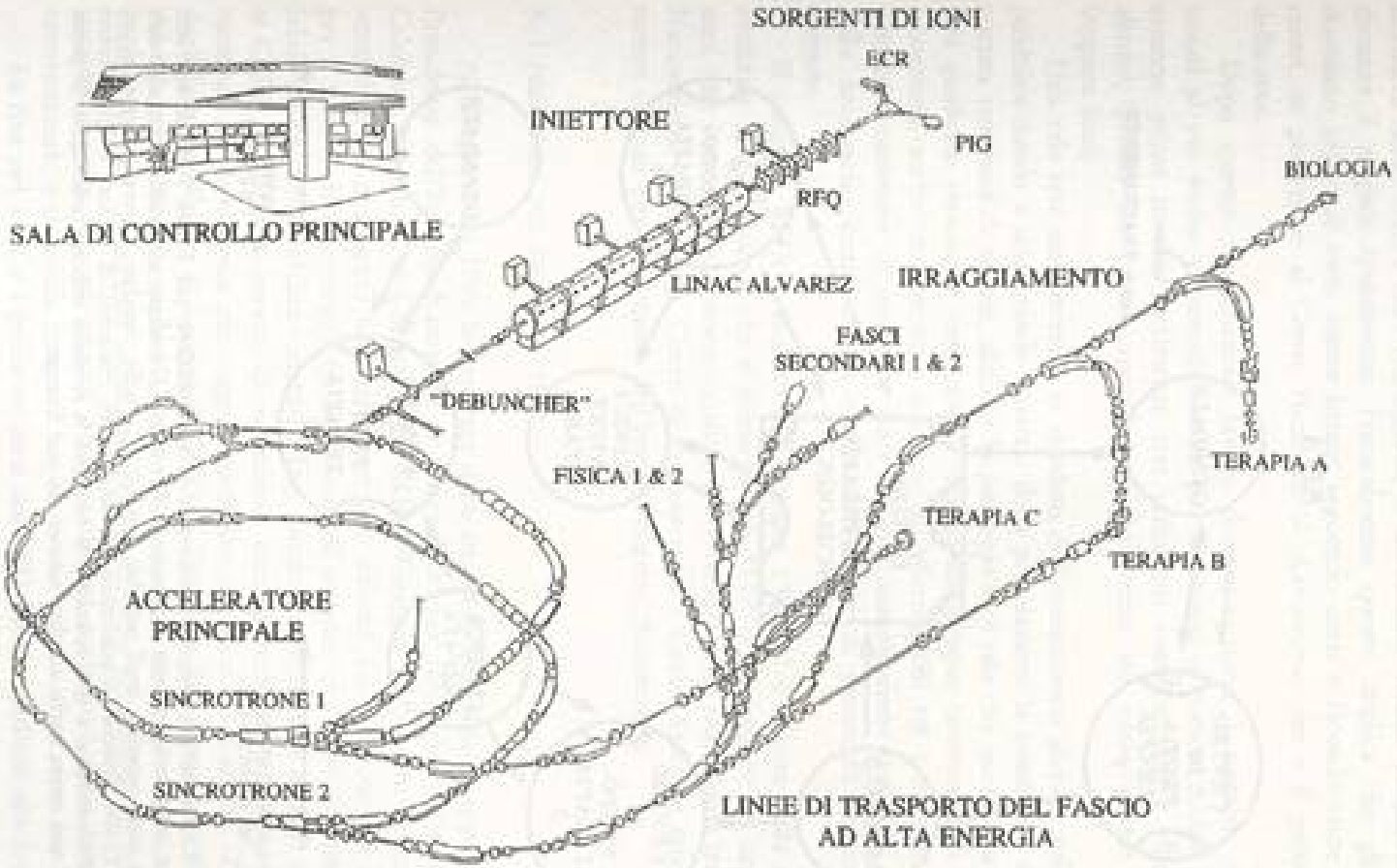

Fig. 11 - Presso lo «*Heavy Ion Medical Accelerator Centre*» (HIMAC, Chiba, Giappone) gli ioni sono accelerati da due sincrotroni, aventi diametro 40 m, e i pazienti sono trattati in tre sale con fasci fissi. Il primo paziente è stato trattato con ioni Carbonio da 290 MeV/nucleone nel giugno 1994.

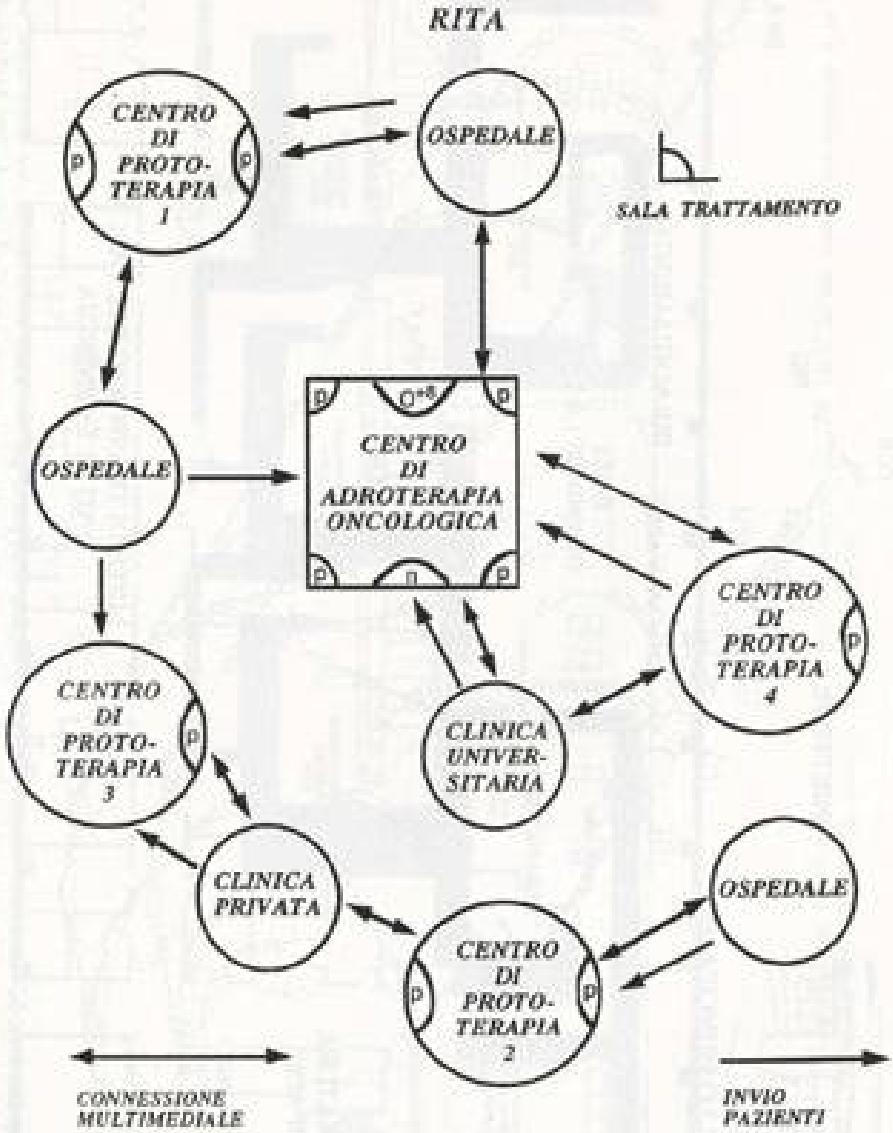

Fig. 12 - L'obiettivo del *Progetto Adroterapia* è la costruzione per l'anno 2000 di una rete (RITA) che collegherà il *Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica* con molti *Centri Associati* (localizzati negli ospedali, negli ospedali universitari e nelle cliniche). Successivamente, alcuni di questi *Centri Associati* acquisiranno un acceleratore compatto di protoni e diventeranno *Centri di Protonterapia*; a quel momento la rete avrà la struttura indicata nella figura. Si pensa che RITA sarà estesa anche ad altre nazioni del sud Europa.

immagini MRI, TAC e altre immagini e, se necessario, persino programmando a distanza il miglior trattamento. Naturalmente questo implica che gli esperti dovranno prima di tutto essere istruiti seguendo corsi e facendo visite ad altri centri, in particolare al *Centro Nazionale di Adroterapia*, che è il punto focale della rete.

Dopo questo fondamentale lavoro di preparazione, i pazienti verranno inviati al più vicino e comodo centro per la terapia adronica. Alcuni pazienti saranno prima trattati localmente con radiazioni convenzionali e riceveranno altrove, presso un centro specializzato, solamente un «*boost*» con protoni (oppure ioni).

Una tale rete massimizzerà la ricaduta dell'investimento globale sulla salute pubblica dando a una grande frazione della popolazione la possibilità di essere trattata con fasci di adroni, allorché la patologia sarà tale che questo trattamento sarà giudicato veramente vantaggioso rispetto alle terapie convenzionali. La rete permetterà anche un continuo scambio di informazioni tra i membri di una comunità nazionale di medici e fisici sanitari, contribuendo così allo sviluppo della necessaria ricerca clinica e alla definizione di protocolli concordati in comune.

Il progetto RITA è iniziato nell'Ottobre 1993 ed è ancora nella sua fase evolutiva. È già evidente che il primo test di RITA dovrà iniziare tra un paio di anni (per i trattamenti convenzionali) e che i collegamenti informatici tra Centro Nazionale di Adroterapia, Centri di Protonterapia e Centri Associati saranno elemento cruciali per il successo dell'intero Progetto Adroterapia.

8. I primi passi del progetto TERA

Nell'Agosto del 1991 la proposta dello studio di fattibilità fu appoggiata dal Presidente dell'Istituto Nazionale di Fisica Nucleare (INFN), Professor Nicola Cabibbo. Presentata al Comitato dell'INFN (Gruppo V), essa fu finanziata nel settembre '91 per l'anno fiscale '92 con 120 milioni. La direzione del Progetto per il Centro di Adroterapia fu assegnata nell'autunno del 1991 al Dott. Marco Silari (ITBA, CNR, Milano) mentre l'Ing. Guido Petrucci (fino a poco tempo fa al CERN di Ginevra) accettò di contribuire come Presidente del *Comitato Internazionale di Consulenza* che oggi è costituito dal Prof. B. Larsson (Zurigo) e dagli Ing. M. Weiss e P. Lefèvre (CERN). Il Professor Elio Borgonovi (Direttore del Centro di Ricerche sulla Gestione dell'Assistenza Sanitaria - CeRGAS - Università Bocconi di Milano) organizzò immediatamente un gruppo di studio che confrontasse tra loro gli aspetti organizzativi ed economici della radioterapia convenzionale e di quella futura.

La fine del 1991 e i primi sei mesi del 1992 furono dedicati alla formazione del nocciolo del progetto riunendo un gruppo di giovani ed entusiasti borsisti.

Le borse di studio sono state messe a nostra disposizione dall'*Associazione per lo Sviluppo del Piemonte*, Torino (ASP) e dalla *Fondazione Italiana per la Ricerca sul Cancro*, Milano (FIRC), grazie all'interessamento e all'appoggio dei Professori G. Del Tin, U. Veronesi e del Dott. G. Venosta (Presidente della FIRC).

Parallelamente, furono visitati i principali Centri mondiali e furono stabilite collaborazioni con l'*Università di Zurigo* (Professor B. Larsson), con il *PSI*, Villigen (Dr. H. Blattmann, Dr. E. Pedroni e coll.), con il *Centro Antoine Lacassagne*, Nizza (Dr. P. Madrillon e Dr. P. Chauvel), con l'*ITEP*, Mosca (Professori V. Khoroskhov e V. Kaftanov) e con il *Budker Institute INP*, Novosibirsk (Professor B. Sidorov e Dr. G. Sivestrov). In seguito furono stabilite collaborazioni con i gruppi di ricerca dell'*Harvard Cyclotron*, del *Massachusetts General Hospital* e con il gruppo del Dr. G. Krafi del *GSI* (Darmstadt); in entrambi questi Centri soggiornano attualmente nostri colleghi del Progetto TERA.

Le informazioni raccolte durante tutte queste visite e gli sviluppi del nostro lavoro sono state descritte in una serie di rapporti che vengono regolarmente stampati e distribuiti. Fino ad ora sono stati pubblicati più di cinquanta **Rapporti TERA** e più di quaranta **Note Interne TERA.**

9. Il progetto «Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica»

Nel febbraio del 1992 G. Petrucci e M. Silari elencarono i primi criteri per la scelta dell'acceleratore. In quel rapporto già si favoriva la scelta del protosincrotrone e poco tempo dopo si scelse di accelerare ioni di idrogeno *negativi*.

Esperti di acceleratori dell'*Institute for Theoretical and Experimental Physics* (ITEP) di Mosca avevano progettato molti anni prima un sincrotrone ospedaliero in grado di accelerare ioni H^- e di estrarre ioni H^+ per scambio di carica [6]. La stessa idea è stata sostenuta dal Dr. A. Martin negli Stati Uniti [7]. Il *primo* vantaggio, rispetto all'usuale accelerazione di ioni H^+, sta nella facilità del sistema di estrazione: gli ioni H^- perdono i loro due elettroni attraversando un foglietto di berillio spesso 5 micron e sono poi eiettati dal campo magnetico dell'acceleratore, che fa circolare gli H^- nella camera a vuoto durante il ciclo d'accelerazione. Il Prof. L. Goldin, il Dr. K.K. Ossossovski ed i loro collaboratori dell'ITEP di Mosca da lungo tempo sostengono che questa tecnica presenta un *secondo* vantaggio: l'emittanza (cioè le dimensioni trasversali del fascio estratto) è almeno di dieci volte inferiore all'emittanza di un fascio estratto da un normale protosincrotrone. Questo permette di ridurre le dimensioni dei magneti deflettori e delle lenti magnetiche (quadrupoli) necessarie per trasportare il fascio di protoni nelle sale d'irraggiamento e di focalizzarlo sui tumori-bersaglio nel corpo dei pazienti. Si deve sottolineare che, in tutti gli impianti, il costo di questi molteplici *«canali magnetici»* è tanto elevato quanto il costo dell'acceleratore stesso. Il risparmio nelle dimensioni e nei pesi dei magneti ha perciò una importante conseguenza sul costo globale con un risparmio di diversi miliardi.

Vi sono però due complicazioni dovute alla scelta di accelerare ioni H^-:

(i) il secondo elettrone è legato molto debolmente all'atomo di idrogeno e viene strappato se il campo magnetico che mantiene le particelle sull'orbita circolare durante l'accelerazione è superiore a circa 0.5 tesla. Data la rigidità dei protoni da 250 MeV (necessari per raggiungere tumori localizzati in profondità) un campo magnetico deflettore così basso implica un raggio del sincrotrone di circa dieci metri;

(ii) il vuoto nella ciambella deve essere molto spinto (circa 10^{-10} torr) per evitare che l'elettrone aggiunto all'atomo di idrogeno venga strappato durante le collisioni *atomiche* con le molecole del gas residuo.

Entrambe queste complicazioni appaiono sotto una luce differente se si considera il fatto che, come da progetto, il medesimo sincrotrone deve anche accelerare ioni leggeri (C^{+6} e/o O^{+8}) fino a 400 MeV/nucleone. Infatti *un sincrotrone che raggiunga un campo magnetico di circa 1.5 tesla e abbia il diametro di circa 18 metri è comunque necessario*. Inoltre, per l'accelerazione di ioni è anche necessario un vuoto molto buono (circa 10^{-9} torr) per evitare la perdita di nuclei accelerati a causa delle collisioni *nucleari* con le molecole del gas residuo. Riassumendo, la scelta degli ioni comporta soluzioni tecniche che quasi automaticamente risolvono i problemi introdotti dalla scelta di accelerare ioni H^-.

È possibile mantenere per lungo tempo in un ambiente ospedaliero un vuoto compreso tra 10^{-9} e 10^{-10} torr? Da molti anni vuoti di questo tipo si ottengono comunemente presso i laboratori del CERN di Ginevra, utilizzando Non Evaporable Getters (NEGs); il vuoto nel collider elettrone-positone LEP lungo 27 Km è da molti anni migliore di quanto qui richiesto. Siccome, dopo un intervento dall'esterno il pompaggio nella camera a vuoto potrebbe durare più di dieci ore, come misura di sicurezza si è deciso che il sincrotrone debba avere, almeno in *una* sala d'irradiazione, un sistema di riserva per l'accelerazione e l'estrazione di ioni H^+.

Per quanto riguarda l'estrazione di ioni H^-, vi è anche una notevole esperienza nei ciclotroni a bassa energia. Ma non esiste alcuna esperienza per il metodo molto simile che dovremmo utilizzare nel nostro sincrotrone. Sono stati eseguiti calcoli dettagliati e, per verificare questi calcoli, è in preparazione un test in collaborazione con l'ITEP, da effettuare presso il loro sincrotrone; soltanto quando queste prove saranno eseguite si prenderà la decisione definitiva. Ci si attende un'emittanza di soli *0.2 π mm mrad*, che deve essere confrontata con valori di circa *2π mm mrad* di un normale sincrotrone per H^+.

L'attuale disposizione del principale piano sotterraneo del *Centro di Adroterapia Oncologica* è mostrata nella Fig. 13. Si può vedere *un'* area sperimentale e *cinque* sale per i trattamenti; *quattro* per terapie con protoni, per un totale di almeno 1000 pazienti/anno, ed *una* per l'opzione degli ioni leggeri. La figura mostra che:

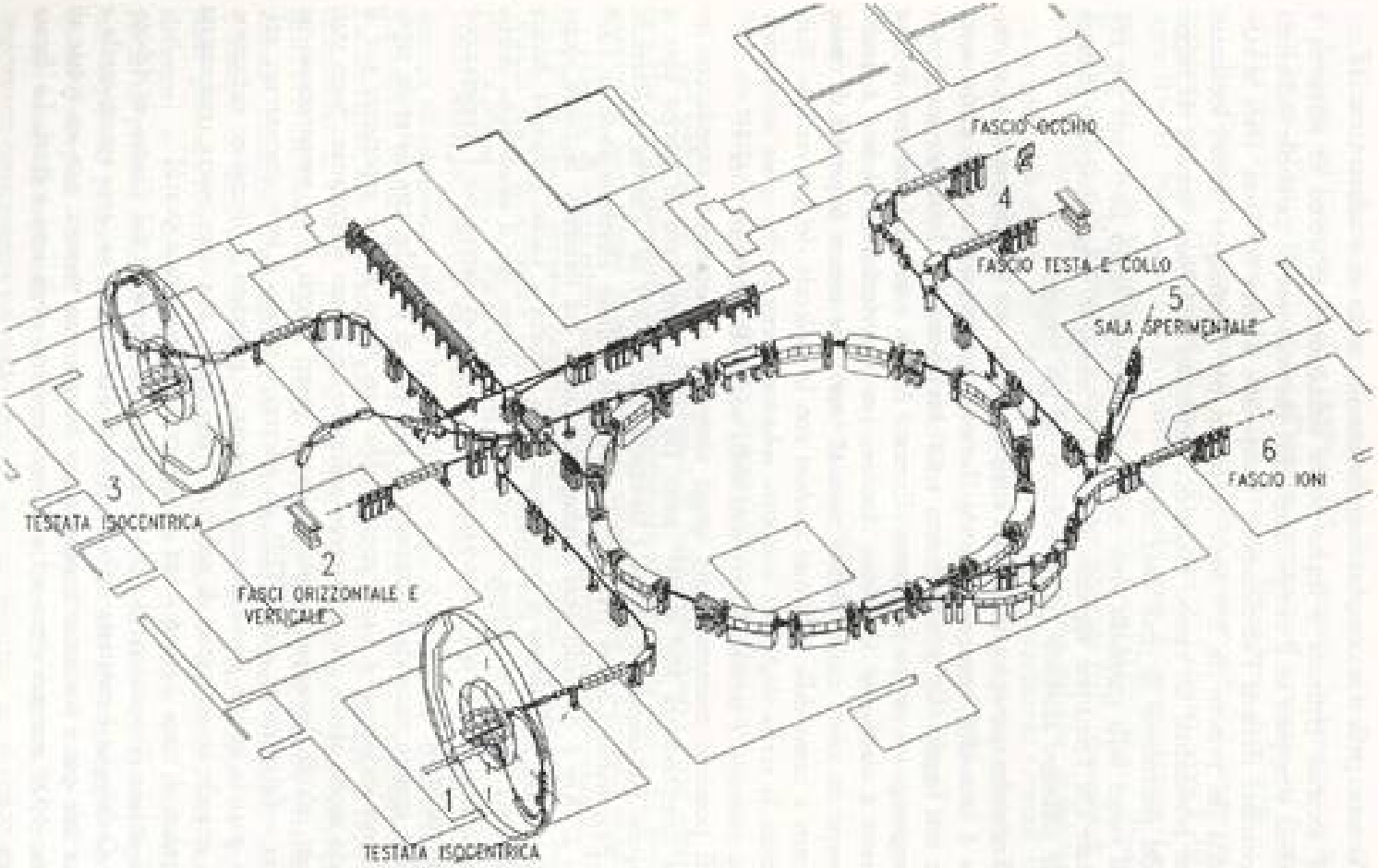

Fig. 13 - Struttura del piano sotterraneo principale del bunker che contiene il sincrotrone e le linee di trasporto fasci. Sono mostrate le sei sale per i trattamenti insieme agli iniettori per H^- e per ioni.

— *due* sale per protoni hanno una testata ruotante, di 10 m di diametro, per protoni di energia non superiore a 250 MeV;
— *una* sala (quella centrale a sinistra del disegno), ha un fascio verticale ed uno orizzontale per protoni fino a 250 MeV;
— *una* sala (in alto a destra) è servita da due fasci orizzontali di protoni, uno per il trattamento dell'occhio (energia inferiore a 70 MeV) ed l'altro per tumori della testa e del collo (energia inferiore a 250 MeV).

Infine, nell'angolo in basso a destra si trova una sala nella quale i pazienti saranno inizialmente trattati con ioni leggeri a energia fino a 400 MeV/nucleone. Attualmente è previsto un fascio orizzontale, ma sia il linac per produrre gli ioni che il canale magnetico per trasportarli e focalizzarli non fanno parte del programma di base. I tempi della loro realizzazione verranno decisi soltanto quando si conosceranno i risultati dei primi trattamenti con ioni, che stanno iniziando attualmente in Giappone ed in Germania. In un secondo tempo nuove sale di terapia con ioni potranno essere aggiunte all'edificio principale.

Il Centro offre due altre possibilità che fanno uso del fascio molto intenso di protoni di 11 MeV che può essere fornito dal linac di iniezione degli ioni H^-. Queste possibilità sono:

(i) la produzione di isotopi per le applicazioni PET (*Positron Emission Tomography*) e
(ii) la produzione di neutroni termici per la BNCT al fegato espiantato (tecnica in corso di sviluppo presso l'Università di Pavia dal Prof. A. Zonta e coll.).

10. Il progetto «acceleratore compatto»

Discutiamo ora le ragioni per le quali *due* altri progetti sono stati aggiunti, in un secondo tempo, a quello appena descritto e spieghiamo come sia accaduto che il terzo progetto (la *Rete Italiana Trattamenti Adroterapici* RITA) sia diventato il fuoco di tutte le attività del *Progetto Adroterapia*.

A Torino nel giugno 1992 si tenne un meeting generale della Collaborazione TERA con alcuni dei più importanti medici della *Associazione Italiana di Oncologia Radioterapeutica* (AIRO) e con il suo Presidente, Professor Gianluca Sannazzari. In seguito, fu pubblicato un primo documento sul numero potenziale di pazienti da trattare nel previsto *Centro di Adroterapia*. Questa prima quantificazione del numero potenziale di pazienti ed i contatti stabiliti in quella riunione con i medici del *Dipartimento di Fisiopatologia dell'Università di Firenze* e con quelli dell'*Istituto dei Tumori* (Milano), condussero all'idea di dar inizio a una *seconda* attività: progettare e possibilmente far costruire dall'industria italiana un *«Acceleratore Compatto»* per protoni da 200 MeV che potesse essere dislocato in un ospedale dotato di tutti gli impianti convenzionali ma non disposto a inve-

stire i 100 miliardi circa richiesti per un Centro come quello della Fig. 13. Quest'idea fu discussa nella seconda metà del 1992 e individuata, all'inizio del 1993, con il nome di «*Progetto Acceleratore Compatto*» sotto la direzione del Dott. Luigi Picardi dell'ENEA, Frascati (ENEA = *Ente per le Nuove Tecnologie, l'Energia e l'Ambiente*).

Gli argomenti a favore di un tale sviluppo furono rafforzati dai risultati di uno studio più dettagliato eseguito dai medici dell'AIRO e da alcuni fisici sanitari membri del Comitato *Patologie e Trattamenti* presieduto dal Prof. Giampiero Tosi. Il completamento di questo studio, a cui si è già accennato nell'Introduzione, ha richiesto circa un anno di lavoro. Nell'estate '93 da un'analisi di dati epidemiologici italiani, seguita da un'accurata classificazione dei tumori che possono essere trattati con successo utilizzando i protoni, si è potuto concludere che su tutto il territorio italiano *circa 550 pazienti* all'anno sviluppano tumori per i quali i protoni risultano l'unico trattamento possibile. Inoltre, almeno *altri 4000 pazienti/anno* beneficerebbero, sulla base dei soli dati attuali, da una tale terapia, anche se dettagliati studi clinici devono essere portati avanti per quantificare precisamente i benefici. Il numero potenziale di pazienti di una rete estesa a tutto il territorio nazionale sarebbe, dunque, di circa 4500 all'anno, in ottimo accordo con le stime europee citate nel Paragrafo 7. Come conseguenza di questi sviluppi fu deciso sia di aumentare il numero di pazienti da trattare nel *Centro di Adroterapia*, da 500 a 1000 pazienti/anno, che di iniziare il secondo progetto denominato «*Acceleratore Compatto*». All'inizio del 1993, l'organizzazione del Progetto di Adroterapia era dunque quella riassunta nella Fig. 14.

L'ENEA fu coinvolto nel progetto sin dall'inizio. Nel maggio 1993 a Roma si tenne un meeting presieduto dal Dott. *Angelo Marino* (Direttore del Dipartimento Innovazione dell'ENEA). La situazione dei possibili acceleratori candidati fu esaminata e furono decisi i primi passi da intraprendere. In particolare furono presi in considerazione i seguenti interessanti progetti di acceleratori ospedalieri per protoni da 200 MeV:

1. un *protosincrotrone ad alto campo* (5 tesla) pulsato, con magneti convenzionali, proposto dai fisici del *Budker Institute for Nuclear Physics* (INP, Novosibirsk) [8];
2. un *acceleratore lineare* che utilizza, almeno nello stadio finale, cavità ad alta frequenza (3 Ghz), che è un miglioramento di quanto proposto in Ref. [9];
3. un *ciclotrone superconduttore*, del tipo discusso nelle Ref. [10-12].

Parallelamente all'individuazione di queste linee di ricerca fu affinata la inizialmente vaga definizione di acceleratore per protoni «compatto e poco costoso» in modo tale da avere un insieme di criteri ben determinati per i futuri necessari confronti. Riteniamo che un acceleratore per protoni meriti il nome di *Acceleratore Compatto* se:

(i) accelera un minimo di $2\ 10^{10}$ protoni ad almeno 190 MeV;
(ii) è possibile costruire le sale di controllo e gli alimentatori in un bunker ed in uno spazio di servizio che copra una superficie inferiore ai 300 m^2;

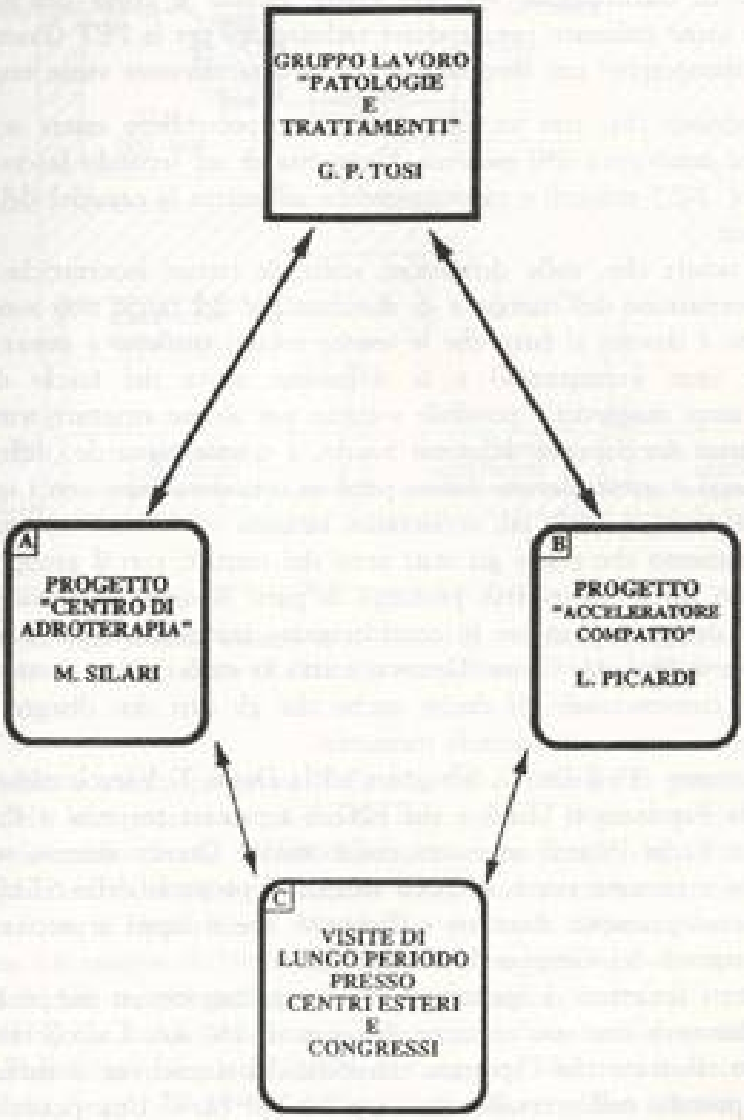

Fig. 14 - Organizzazione del *Progetto Adroterapia* all'inizio del 1993. La casella contrassegnata con la lettera C ricopre varie attività, come la permanenza di 18 mesi (12 mesi) di un medico (fisico) al MGH, Boston (GSI, Darmstadt) e l'organizzazione del Primo Simposio Internazionale sulla Adroterapia, Como, Ottobre 1993.

(iii) consuma meno di 250 kW;

(iv) costa, con *un* fascio esterno ma senza infrastrutture, non più di circa 17 miliardi (10 M$); in questo costo devono essere inclusi tutti i controlli ed i sistemi di distribuzione *ma* può essere escluso il costo dell'iniettore, *se* questo viene utilizzato per produrre radioisotopi per la PET (Positron Emission Tomography) per l'ospedale nel quale l'acceleratore viene installato.

Si è stimato che, con un tale acceleratore potrebbero essere sottoposti a terapia ogni anno circa 250 pazienti. L'aggiunta di un secondo fascio dovrebbe costare altri 2-2.5 miliardi e raddoppierebbe all'incirca la capacità del *Centro di Protonterapia.*

È da notare che, nelle definizioni scelte, le testate isocentriche rotanti, i sistemi di variazione dell'energia e di distribuzione del fascio non sono menzionati. Questo è dovuto al fatto che le testate rotanti tendono a essere di grandi dimensioni (non «compatte») e la diffusione attiva del fascio di protoni mediante campi magnetici è possibile soltanto per alcune strutture temporali del fascio estratto. Acceleratori differenti hanno, a questo riguardo, differenti vantaggi/svantaggi e questi devono essere presi in considerazione, con i quattro criteri sopra elencati, quando tali acceleratori saranno confrontati tra loro.

Dal momento che erano già stati presi dei contatti con il gruppo dell'INP ed esistevano già a Novosibirsk prototipi di parti di questo originale protosincrotrone, si decise di prendere in considerazione immediatamente il primo progetto. Inoltre il Prof. M. Conte (Genova) iniziò lo studio di un protosincrotrone piccolo più convenzionale. Si decise anche che gli altri due disegni sarebbero stati presi in esame in un secondo momento.

Nell'autunno '93 il Dr. G. Silvestrov ed la Dr.ssa T. Vsevolozskhaya furono invitati dalla Fondazione TERA e dall'ENEA a passare tre mesi a Frascati per lavorare con Luigi Picardi ed i suoi collaboratori. Questo intenso scambio di informazioni e persone portò, in poco tempo, al progetto dello STAC, un *Sincrotrone Tecnologicamente Avanzato e Compatto*, che sviluppa e precisa i concetti e le idee originali del Gruppo di Novosibirks.

I magneti deflettori di questa macchina raggiungono un campo di 4 Tesla in 3.5 millisecondi con una corrente di picco di 180 kA. Calcoli molto dettagliati hanno mostrato che l'apertura dinamica del sincrotrone è sufficiente per accelerare protoni nell'intervallo d'energia 80-200 MeV. Una posibile disposizione del protosincrotrone ad alto campo è mostrata nella Fig. 15.

L'inizio del 1994 ha visto nascere *due* nuove attività:

(i) Il Laboratorio Nazione dell'INFN di Legnaro (Padova) si è unito al gruppo dell'ENEA e all'Ing. Mario Weiss (precedentemente al CERN ed ora con la Fondazione per Adroterapia Oncologica, Novara) per progettare un *acceleratore lineare per protoni* di 200 MeV. Il Dr. Kenneth Crandall (un esperto di linac conosciuto in tutto il mondo) ha trascorso tre mesi in Europa per

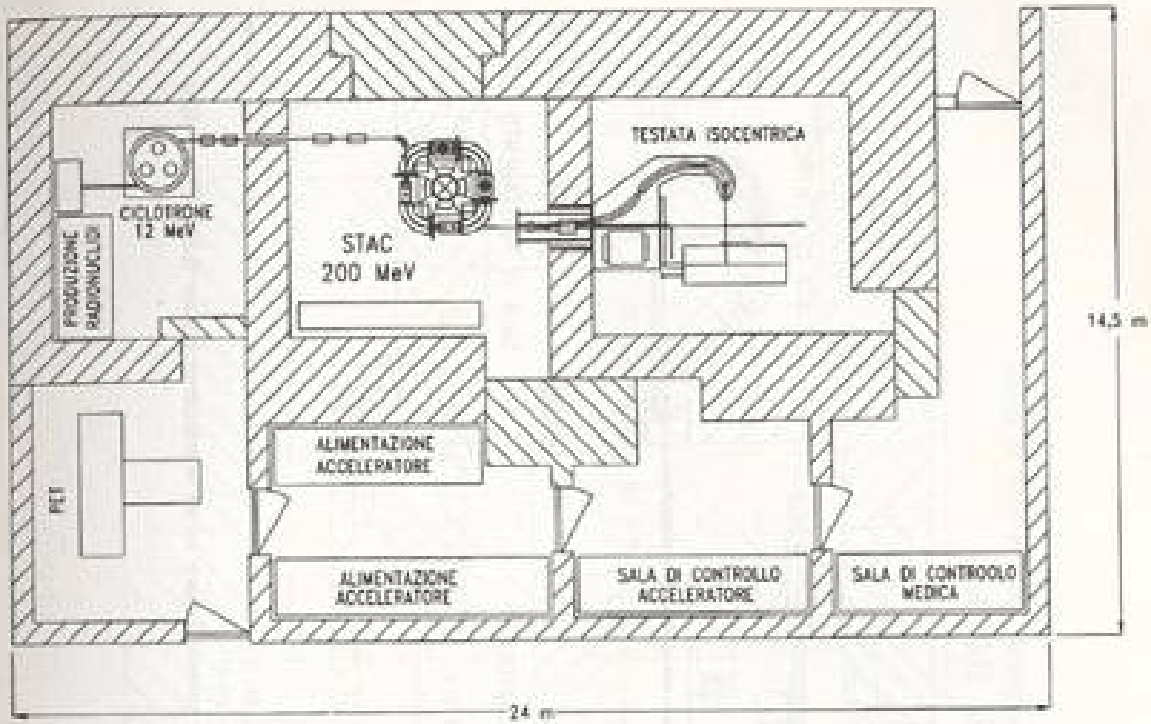

Fig. 15 - Schema della possibile struttura di un Centro di Protonterapia basato su uno STAC e su un ciclotrone da 12 MeV, usato sia come iniettore che per produrre radioisotopi per la PET.

contribuire a questo progetto. Nella Fig. 16 è mostrata la possibile disposizione delle componenti in un bunker appropriato. Il piano prevede di completare lo studio di tale *LINAC Compatto* entro l'inizio del 1995.

(ii) Nella primavera del 1994 si è iniziato con alcuni scienziati francesi (e in particolare con il Dott. Pierre Mandrillon e i suoi collaboratori del Centro Antoine Lacassagne di Nizza) il disegno di un *ciclotrone superconduttore* da 190 MeV. Gli esperti italiani sono il Prof. Emilio Acerbi ed i suoi colleghi dell'INFN, che hanno costruito a Milano il Ciclotrone Superconduttore che è ora istallato nei laboratori INFN di Catania. L'obiettivo è di completare il lavoro per l'inizio del 1995. La Fig. 17 mostra un primo schema del Centro dotato di tale ciclotrone, che si sta attualmente studiando.

In conclusione, attualmente diversi gruppi di esperti sono al lavoro sulle *tre* soluzioni elencate più sopra. Questo ampio spettro di attività è sostenuto da nuove fonti di finanziamento. Alla fine del 1992 l'*Istituto Superiore di Sanità* (ISS, Roma) ha dimostrato il suo interesse concreto nello sviluppo della protonterapia lanciando il programma *«Sviluppo dell'utilizzo dei protoni per terapie oncologiche»* diretto dal Professor Martino Gandolfo, direttore del Laboratorio

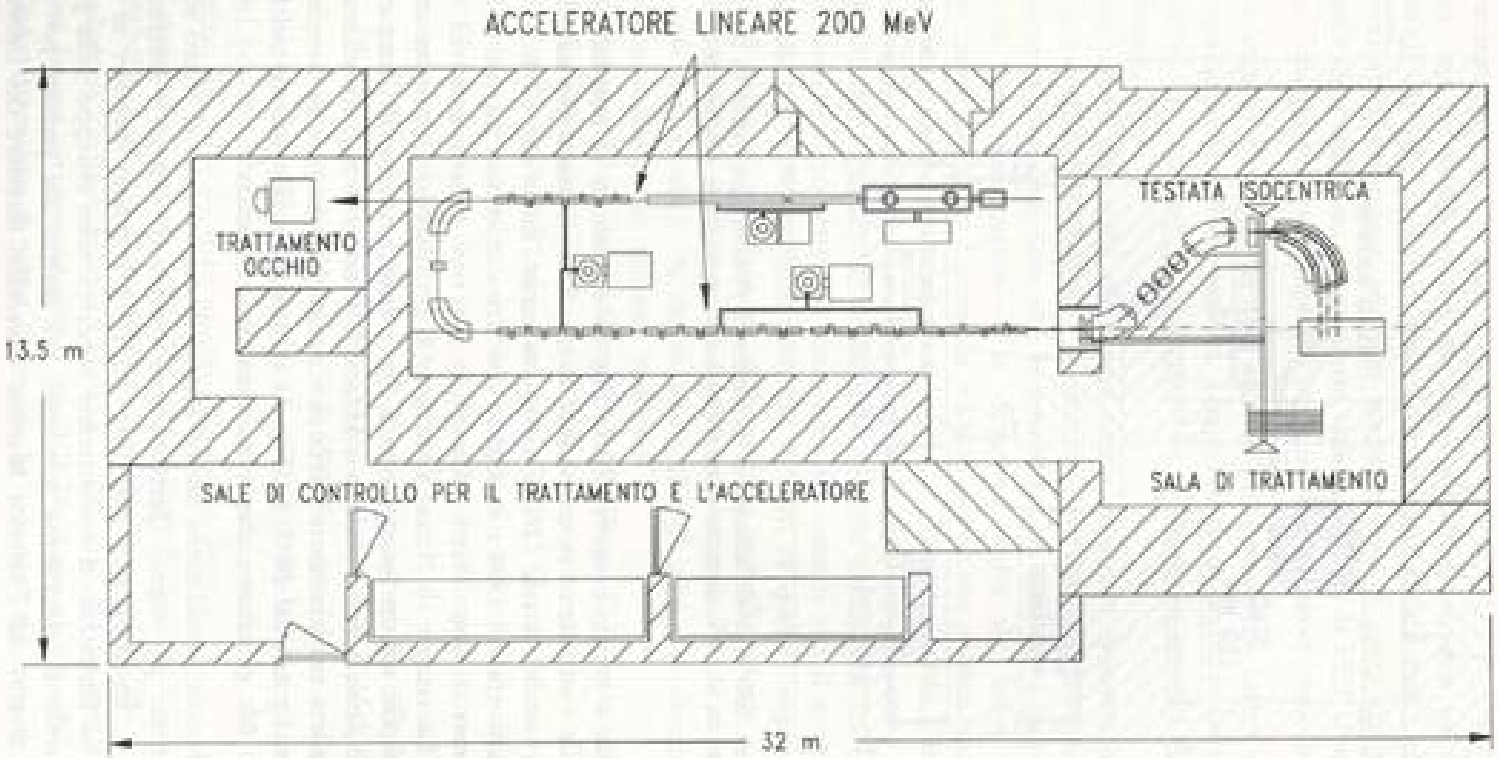

Fig. 16 - Configurazione della prima concezione di un impianto per protoni basato su un acceleratore lineare (LINAC) a 3 Ghz.

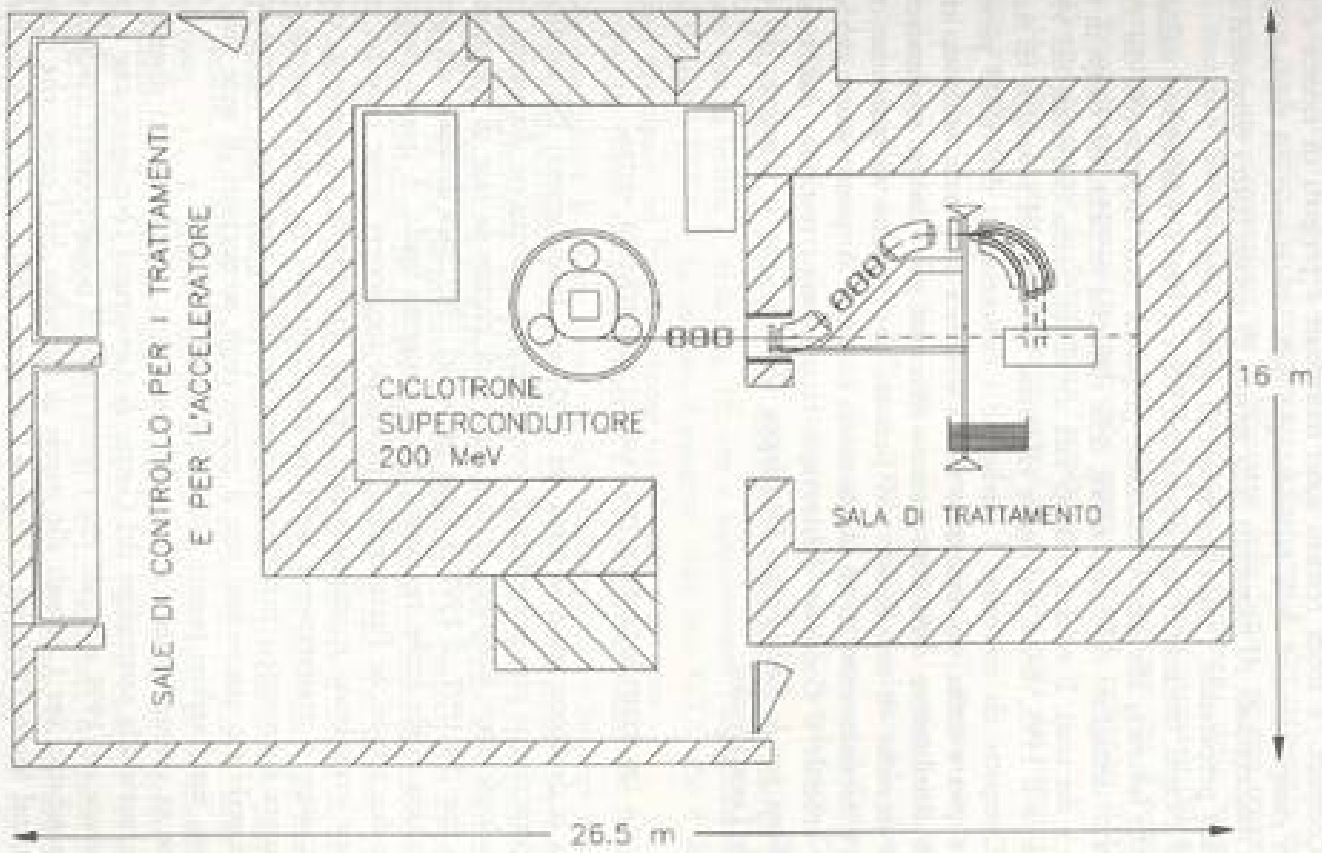

Fig. 17 - Schema del ciclotrone superconduttore che è in corso di studio.

di Fisica dell'ISS. Per il primo anno sono stati stanziati 6 miliardi; circa l'80% di questi fondi sono per lo studio e la costruzione del primo prototipo di *Acceleratore Compatto*. I fondi restanti sono indirizzati a progetti di ricerca e sviluppo nei campi connessi della radiobiologia, della dosimetria, dei trattamenti e delle reti multimediali. Al momento della stesura di questo testo i ricercatori dell'ISS stanno preparando i piani dettagliati di queste attività.

Luigi Picardi, unitamente agli esperti dell'ISS e a tutti i collaboratori italiani e stranieri che lavorano alle *quattro* soluzioni, preparerà entro la primavera dal 1995 un confronto dettagliato delle prestazioni, delle difficoltà tecniche, dei tempi di realizzazione e dei costi. Il volume relativo sarà distribuito prima dell'estate del 1995.

Durante il 1995, dovrà poi essere effettuata la scelta del prototipo di Acceleratore Compatto da costruire. I medici ed i radioterapisti dell'AIRO parteciperanno a questa scelta, dal momento che la struttura temporale del fascio ed il sistema di distribuzione della dose saranno differenti per i diversi acceleratori, e quindi le tecniche di trattamento dei pazienti *non* saranno direttamente confrontabili e necessiteranno di un esame molto accurato. A questo scopo giocherà un ruolo cruciale il Comitato Adroterapia recentemente costituito dall'*Associazione Italiana per la Radioterapia Oncologica* (AIRO) sotto la direzione del suo Presidente Luca Cionini.

11. La scala dei tempi e la rete trattamenti adroterapici «RITA»

Presa la decisione verso la metà del 1995, se i finanziamenti ISS continueranno a pervenire si può prevedere di completare la costruzione del primo prototipo di *Acceleratore Compatto* in due anni e di iniziare la fase di sperimentazione alla fine del 1997; il 1998, e forse parte del 1999, sarà dedicato alle prove della macchina e alle scelte necessarie per il progetto finale. A questo punto si apriranno due strade. Se l'acceleratore prototipo funzionerà come previsto, esso potrà essere completato e utilizzato per i primi trattamenti con protoni, eventualmente dopo il trasferimento nell'Ospedale prescelto in collaborazione con l'ISS. Qualora il prototipo richiedesse invece modifiche sostanziali, i primi trattamenti dovrebbero essere fatti con il primo degli acceleratori di serie che, in questo caso, non sarebbe pronto prima degli anni 2001-2002.

Anche in questa ipotesi la scala dei tempi non sarebbe molto diversa da quella necessaria alla costruzione del *Centro di Adroterapia Oncologica*, che è prevista terminare nel 1999 in modo che i primi pazienti possano essere irradiati nel 2000. Rimandiamo per i dettagli allo studio di fattibilità del Centro, che è stato pubblicato nel luglio 1994 con il titolo «*Il Progetto TERA e il Centro di Adroterapia Oncologica*» [5]. Basti qui dire che i costi globali sono di circa 34 miliardi per l'edilizia e di circa 82 miliardi per la parte di tecnologia avanzata, incluse le spese del personale durante i cinque anni della costruzione (1995–1999).

La città di Novara ha offerto un terreno presso l'Ospedale Maggiore, così come hanno fatto in tempi successivi altri Ospedali e Centri. Si è ora in attesa della costituzione a Novara di un Consorzio di Enti locali per la messa a disposizione degli edifici. Per la costruzione della parte di alta tecnologia del Centro si pensa a una convenzione tra il Ministero della Sanità, gli enti regionali locali e i maggiori Istituti Oncologici nazionali. Al Ministero della Sanità e alla Regione Piemonte sono stati richiesti su 5 anni i fondi necessari (82 miliardi) e si attendono le risposte. Già queste poche righe indicano che il primo *Centro per Protonterapia* ospedaliero, potrebbe essere operativo nell'anno 2000, insieme al *Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica*.

Nel 1993, esaminando le implicazioni di una tale scala dei tempi, si è giunti a due conclusioni:

(i) i prossimi cinque anni debbono essere impiegati al meglio per la preparazione dei medici e dei fisici sanitari che tratteranno i pazienti nei vari Centri;
(ii) per raccogliere i pazienti dall'anno 2000 in poi, è fondamentale pianificare sin da ora un'ampia rete di *Centri Associati*, da connettere con il *Centro di Adroterapia* e con i vari *Centri di Protonterapia* dotati di Acceleratori Compatti.

Per rispondere a queste *due* necessità furono iniziate le attività contrassegnate con la lettera C nella Fig. 18, ove è rappresentato l'organizzazione attuale del Progetto TERA, e fu lanciato il progetto della rete RITA, che è divenuto lo scopo principale del Progetto, come sottolineato più sopra.

Per far fronte alle prime esigenze e, contemporaneamente, per far nascere in Italia una cultura di queste nuove tecniche radioterapiche e lanciare il nostro progetto si è organizzato a Como (18-21 Ottobre, 1993) il primo *Simposio Internazionale di Adroterapia*. Un prestigioso Comitato Scientifico, presieduto dal Prof. B. Larsson, preparò il programma che comprendeva anche altre tecniche di trattamento. Vi fu una partecipazione straordinaria (230 partecipanti invece dei 130 attesi) dal momento che furono rappresentati tutti i Centri del mondo che lavorano in adroterapia. La qualità degli interventi fu tale che, sebbene inizialmente tale possibilità fosse stata scartata, durante il Simposio si decise di raccogliere i contributi e stampare i Rendiconti. Questi saranno pubblicati alla fine del 1994 da Elsevier nella collana «*Excerpta Medica*» in un volume di 800 pagine.

Inoltre, per quanto riguarda la preparazione del personale, dalla primavera del 1993 il Dr. R. Santoni (un medico che ha molti anni di esperienza presso il Dipartimento di Fisiopatologia, Firenze) si trova per 18 mesi presso il Department of Radiation Oncology del Massachusetts General Hospital (Boston) grazie ad una borsa della *Price Foundation*. Il Dr. L. Sangaletti, un fisico che ha una borsa della *Fondazione Italiana per la Ricerca sul Cancro*, lavora dall'estate 1993 al GSI (Darmstadt) con il Dr. G. Kraft, che sta preparando una nuova linea per trattare pazienti con fasci di ioni. Questa attività, fondi della Fondazione TERA permettendo, verrà espansa in futuro.

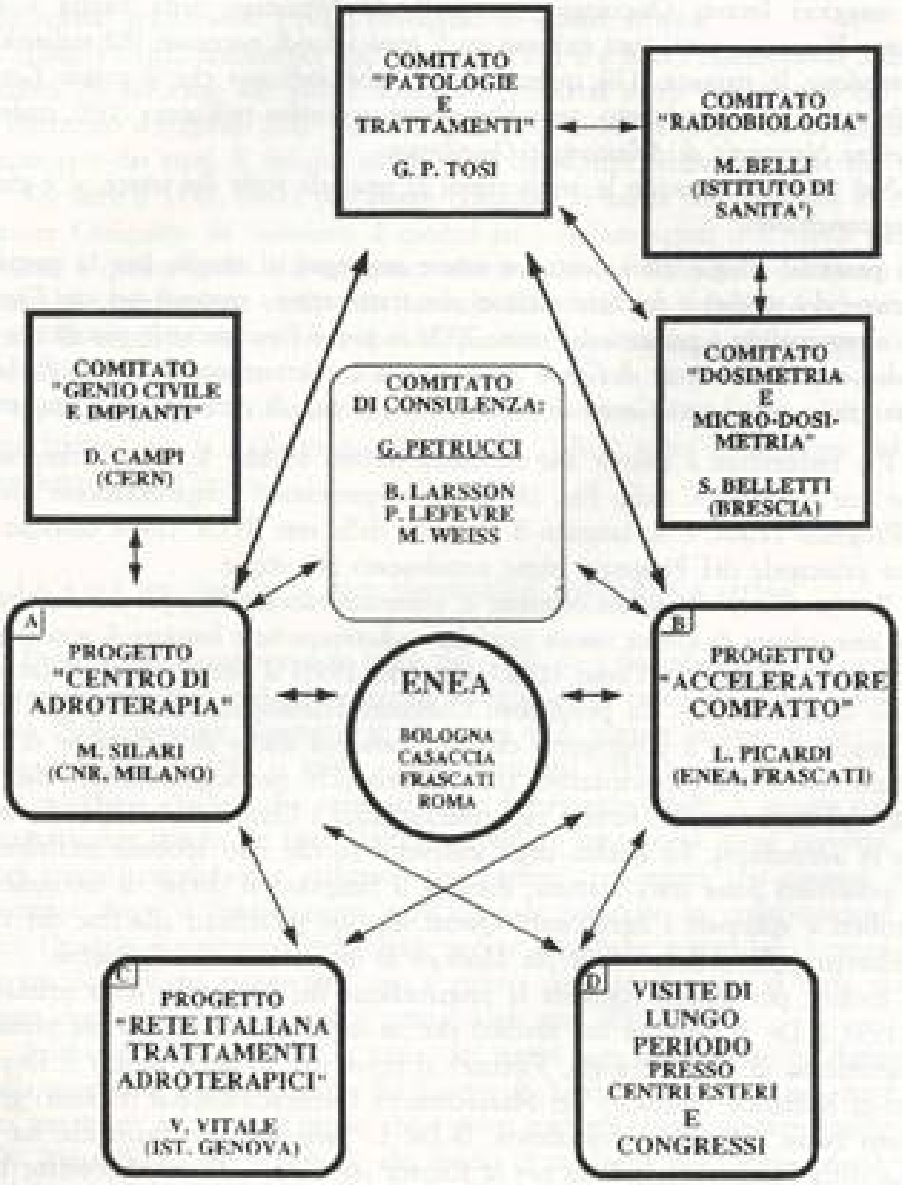

Fig. 18 - Attuale organizzazione del *Progetto Adroterapia*, la cui attività è suddivisa tra tre progetti e quattro Comitati.

La *Rete Trattamenti Adroterapici* è il *terzo* progetto ed è diretto dal Professor *Vito Vitale*, il medico responsabile del Dipartimento di Radio-Oncologia dell'Istituto Nazionale dei Tumori (IST, Genova). L'obiettivo e gli strumenti di questo progetto innovativo sono illustrati nella Fig. 12.

Come già detto nel paragrafo 6, le doppie frecce della figura indicano dei moderni collegamenti multimediali che permetteranno ai medici ed ai fisici sanitari di discutere i casi scambiandosi NMR, CAT ed altre immagini e, se necessario, persino programmando a distanza il miglior trattamento. Siamo convinti che una tale rete massimizzerà la ricaduta dell'investimento globale sulla salute pubblica dando ad una grande frazione della popolazione italiana la possibilità di essere trattata con fasci di adroni. Voglio sottolineare che né negli Stati Uniti né in Giappone si parla di un progetto così innovativo in campo medico e tecnologico.

12. Stato e piani di lavoro del progetto adroterapia

Nel luglio del 1994 è stato stampato dall'INFN ed è stato distribuito l'avanprogetto del *Centro Nazionale di Adroterapia*, che è il più importante risultato di questi primi tre anni di lavoro [5]. Nel frattempo, come abbiamo detto, per concretizzare l'offerta del terreno le autorità novaresi hanno costituito un Consorzio per la realizzazione dell'edificio del Centro e di tutta l'impiantistica convenzionale (costo 34 miliardi). I passi formali sono stati compiuti nel Settembre 1994.

Nell'Aprile del 1995 sarà pubblicato un secondo volume, principalmente rivolto agli studi di fattibilità che permetteranno di identificare il migliore disegno di *Acceleratore Compatto* e di lanciare la costruzione del suo prototipo.

Quattro Comitati ricoprono le aree di lavoro che sono di notevole importanza per i *tre* progetti; i loro nomi ed i rispettivi Presidenti appaiono nella Fig. 18, che rappresenta lo schema a blocchi della nostra organizzazione. La stesura dei due studi di fattibilità è un'impresa collettiva fatta nell'ambito delle attività dei tre Progetti e dei quattro Comitati.

A tutti i membri della Collaborazione TERA, e in particolare all'amico Giampiero Tosi, ai Direttori dei Progetti e ai Presidenti dei Comitati va il mio ringraziamento per il lavoro svolto che ha portato, in tre anni, un'idea vaga fino allo stadio di una prima proposta concreta che nell'Ottobre 1994 sarà presentata al pubblico e alle autorità sanitarie nazionali. Le attività che abbiamo descritto non sarebbero state possibili senza il sostegno dell'Istituto Nazionale di Fisica Nucleare, dell'ENEA, dell'Istituto Superiore di Sanità, del Consiglio Nazionale della Ricerca, del CERN e degli Sponsor della Fondazione TERA. Tra questi vogliamo citare almeno i più generosi: la Banca Popolare di Novara, la Fondazione Italiana per la Ricerca sul Cancro e la Price Foundation.

BIBLIOGRAFIA

[1] *Towards Coordination of Cancer Research in Europe*, A.J.M. Vermoken ed., F.A.T.M. Schermer Co-Ed, IOS PRESS, Amsterdam-Oxford-Washington-DC-Tokyo, 1994.

[2] Ref. [1], p. 28.

[3] Ref. [1], p. 17.

[4] Ref. [1], p. 20.

[5] «*The TERA Project and the Centre for Oncological Hadrontherapy*», U. Amaldi and M. Silari eds., INFN (Frascati), luglio 1994.

[6] V.S. Khoroshkov et al., *Soviet Project of PTF*, Proceedings of the NIRS International Workshop on Heavy Charged Particle Therapy and Related Subjects, Chiba (Japan), July 4-5, 1991, A. Itano and T. Kanai eds., NIRS-M-81 (1991) 204-212.

[7] R.L. Martin, *A proton accelerator for medical applications*, Nucl. Instr. and Meth. B24/25 (1987) 1087-1091.

[8] I.I. Averbukh et al., *Project of Small Dimensional 200 MeV Proton Synchrotron*, Proceedings of the European Particle Accelerator Conference, Rome (Italy), (1988) 413-415.

[9] R.W. Hamm, K.R. Crandall and J.M. Potter, *Preliminary Design of a Dedicated Proton Therapy Linac*, Proceedings of the Particle Accelerator Conference, San Francisco CA (USA), May 6-9, 1991, 2583.

[10] H.G. Blosser, *Superconducting Cyclotrons at Michigan State University*, Nucl. Instr. and Meth. B24/25 (1987) 752.

[11] H.G. Blosser, *Compact Superconducting Synchrocyclotron System for Proton Therapy*, Nucl. Instr. and Meth. B40/41 (1989) 1326.

[12] P. Mandrillon, *Cyclotrons in Radiotherapy*, in *Hadrontherapy in Oncology*, Proceedings of the International Symposium on Hadron Therapy, Como (Italy), October 18-21, 1993, U. Amaldi and B. Larsson eds., Excerpta Medica, Elsevier (1994), in press.