



Francesca Valvo

Direttore medico della Fondazione CNAO, Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica



Maria Giulia Mazzoni

Direttore Responsabile

autore

Mario Ciocca

Responsabile fisica medica della Fondazione CNAO, Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica



Il CNAO, orgoglio italiano

Vi portiamo oggi nel cuore di una delle realtà più significative del nostro Paese, il CNAO (Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica), per descrivervi vantaggi e peculiarità di questa particolare tecnica che utilizza protoni e nuclei atomici (chiamati ioni) per distruggere le masse tumorali con grande precisione ed efficacia. Ecco di cosa si tratta

Francesca Valvo

Il Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica (CNAO) di Pavia è stato costruito per volontà del Ministero della Salute con Legge n° 388 del 23/12/2000. Rappresenta una delle realtà più qualificate nel panorama mondiale della clinica e della ricerca in questa particolare forma di radioterapia. L'adroterapia utilizza protoni e nuclei atomici (chiamati ioni) che raggiungono e distruggono il tumore con grande precisione ed efficacia, ed è in grado di trattare patologie che interessano tutti i distretti corporei.

Il CNAO è il sesto centro al mondo in grado di curare i tumori grazie all'utilizzo di ioni carbonio e l'unico nel mondo occidentale insieme con il centro di Heidelberg in Germania e quello di MedAustron in Austria.

Per la prima volta in Italia è stata pensata e costruita una macchina che si basa sui "principi della fisica", ma è stata affinata e resa idonea alla cura dei pazienti colpiti dal cancro.

Fra i costruttori del sincrotrone, così si chiama la macchina che produce gli adroni, ci sono i fisici del CERN e dell'Istituto Nazionale di Fisica Nucleare. La realizzazione del CNAO è avvenuta creando un tessuto di relazioni con Enti, università e industrie che ha consentito di sviluppare il centro, riducendo i costi e creando una competenza interna di livello elevato.

Al CNAO oggi lavorano 110 persone altamente qualificate (medici, fisici, ingegneri e tecnici) e l'età media del personale è 37 anni, a significare che alla competenza si aggiunge l'entusiasmo della gioventù.

Dopo una sperimentazione clinica voluta dal Ministero della Salute a tutt'oggi al CNAO sono stati trattati 1.200 pazienti che provengono da tutte le regioni d'Italia e anche dall'estero.

I vantaggi dell'adroterapia rispetto alla terapia tradizionale sono rappresentati principalmente dalla capacità di queste particelle di danneggiare in maniera selettiva il tessuto tumorale, risparmiando al meglio i tessuti sani vicini al tumore.

Il danno, infatti, è relativamente modesto nel primo tratto di percorso delle particelle all'interno dei tessuti e solo in corrispondenza del tumore si ha un notevole rilascio di energia, con il vantaggio di minimizzare la tossicità nei tessuti sani e massimizzarla nei tessuti malati.

Inoltre, il meccanismo di rilascio dell'energia degli ioni carbonio causa una grande quantità di doppie rotture a livello dei legami del DNA che non possono essere riparate dai meccanismi intrinseci di riparazione presenti nelle cellule. In tal modo la cellula tumorale, perdendo la capacità di autoriparazione, non può più replicarsi in maniera incontrollata e andrà incontro ad un meccanismo detto di "apoptosi", ovvero di morte cellulare. Ciò fa dell'adroterapia un trattamento potenzialmente efficace per tumori altamente radioresistenti, inoperabili e/o situati in posizioni critiche vicino ad organi nobili, per i quali attualmente non esistono buone soluzioni di trattamento.

L'adroterapia è in grado di trattare patologie che interessano tutti i distretti corporei, dalla testa e collo alla pelvi, e tra le indicazioni vi sono anche quelle di maggior diffusione nella pratica oncologica come il carcinoma della prostata, del pancreas e del polmone. Ad oggi in CNAO vengono trattati cordomi e condrosarcomi della base del cranio e del rachide, carcinomi adenoideo cistici delle ghiandole salivari, adenomi pleomorfi delle ghiandole salivari, sarcomi della testa e del collo, sarcomi del rachide e del distretto pelvico, melanomi maligni delle prime vie aerodigestive, melanomi oculari, tumori della prostata ad alto rischio, meningiomi intracranici, recidive locali da neoplasie del retto, neoplasie del pancreas localmente avanzate ed epatocarcinomi. Viene inoltre valutato il trattamento per tumori che sono ricresciuti localmente dopo radioterapia convenzionale.

Un crescente interesse è rivolto, oltre all'efficacia terapeutica, alla riduzione degli effetti collaterali. Questo aspetto è fondamentale per salvaguardare la qualità di vita dei pazienti, oggi guariti più frequentemente che nel passato, o comunque con lunghe aspettative di vita. L'adroterapia appare in questi casi come lo strumento più idoneo per il raggiungimento di questo obiettivo. Pertanto potrebbe essere impiegata, al posto della radioterapia tradizionale, in pazienti giovani con tumori guaribili, per il suo impiego di basse dosi agli organi sani.

In particolare nei tumori pediatrici dove è necessario risparmiare i tessuti sani per permetterne il futuro accrescimento e per conservarne la funzione l'impiego degli adroni è sempre più diffuso. Irradiare ampie zone dell'encefalo di un bimbo può indurre un ritardo delle funzioni cognitive così come bastano bassissime dosi alle ovaie o ai testicoli per comprometterne definitivamente la fertilità.

I confronti dosimetrici dimostrano che l'adroterapia non è mai inferiore alla migliore radioterapia standard ma consente la riduzione della cosiddetta dose integrale, responsabile di molti danni tardivi e dell'in-

sorgenza di secondi tumori.

Il CNAO ha una rete di collaborazioni di eccellenza in ambito sanitario e di ricerca che collega il centro alle migliori strutture della realtà sanitaria nazionale. Sulla base di protocolli clinici definiti e condivisi i pazienti vengono preselezionati e riferiti al CNAO per i trattamenti, mantenendo il legame con le strutture sanitarie di partenza.

Il Centro è dotato di tre sale di trattamento, di una TAC Simulatore, 4D, di una RMN 3 TESLA e di una TC/PET dedicati alla terapia oltre che di sistemi per il controllo del movimento d'organo.

Inoltre, è in costruzione una sala sperimentale, dedicata ad attività di ricerca clinica, radiobiologica e traslazionale oltre che alla sperimentazione di nuovi ioni a scopo terapeutico.

Il Centro è dotato di un call center in cui operatori sanitari effettuano una prima selezione dei casi, evitando così che persone che abitano lontano da Pavia e che non hanno indicazione ai trattamenti adronici affrontino viaggi costosi.

Una volta confermata la possibilità di un trattamento con adroterapia, avrà inizio il percorso terapeutico all'interno del CNAO.

Verrà predisposto un dispositivo personalizzato di immobilizzazione che permette di garantire il posizionamento ottimale e, soprattutto, la riproducibilità di tale posizionamento ad ogni seduta di terapia.

Il paziente, prima del trattamento radiante, verrà sottoposto presso il CNAO alle procedure di simulazione rappresentate da una TAC, una risonanza magnetica ed una PET, volte ad ottenere le immagini della regione da irradiare.

Le immagini ottenute verranno utilizzate per il calcolo dettagliato del piano di cura del trattamento. Il medico radioterapista prescriverà quindi la dose totale di trattamento, il suo frazionamento giornaliero e i limiti di dose degli organi sani. Sulla base di tale prescrizione il fisico medico effettuerà il calcolo delle dosi

e stabilirà le migliori caratteristiche del fascio da utilizzare per quel determinato trattamento.

Il paziente ritorna successivamente in CNAO per iniziare effettivamente le sedute giornaliere di terapia. Il tecnico di radioterapia e l'ingegnere biomedico, in collaborazione con lo staff infermieristico e medico, verificheranno il corretto posizionamento anche attraverso controlli radiologici giornalieri e, allo stesso tempo, il paziente verrà sottoposto a visite periodiche per l'intera durata del trattamento. Le applicazioni non sono in alcun modo dolorose, e non sono assolutamente percepite dal paziente.

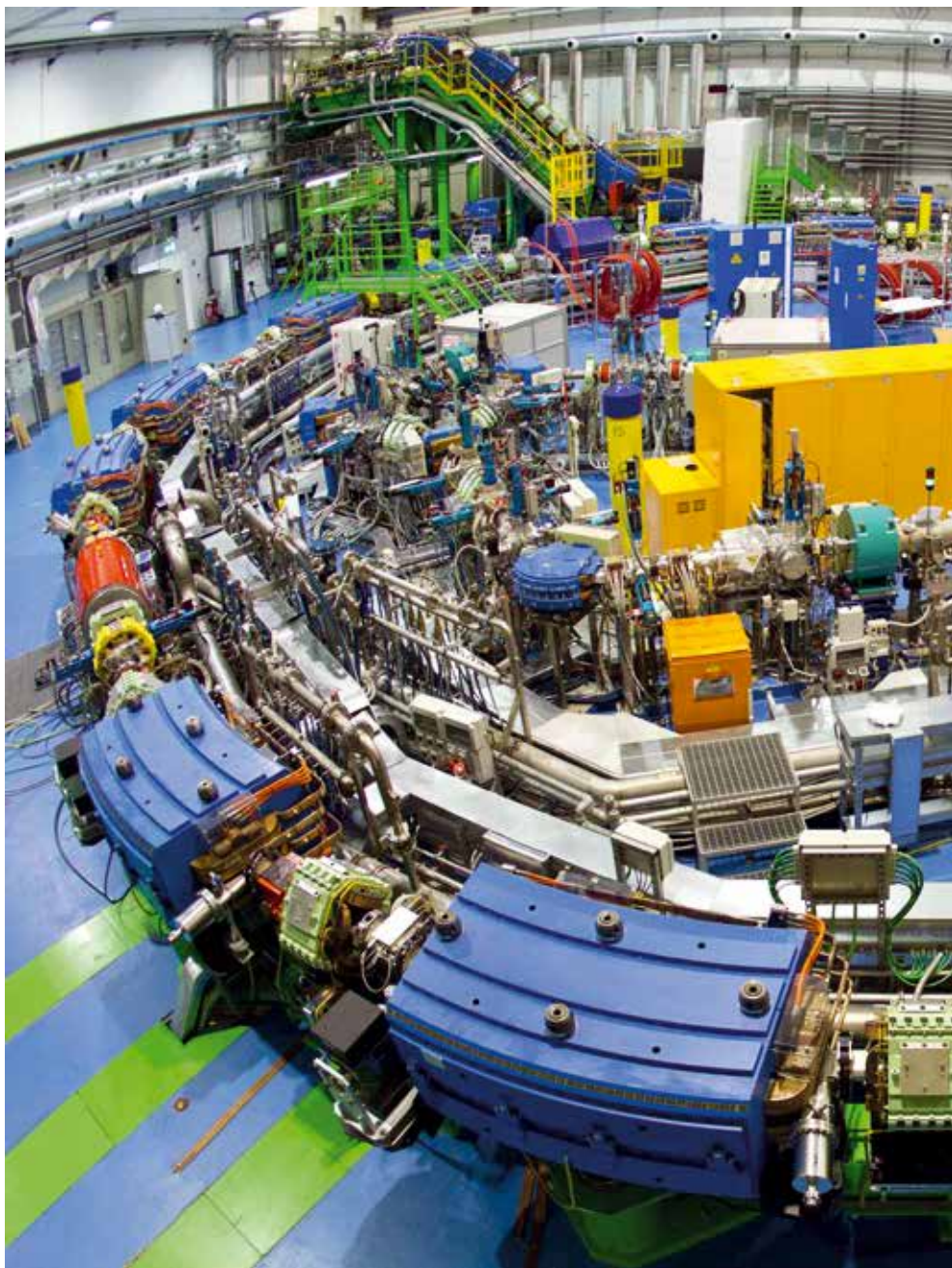
Alla fine del ciclo completo di terapia, il radioterapista definirà il piano terapeutico per la gestione a domicilio degli eventuali effetti collaterali e stabilirà il programma di visite ambulatoriali di controllo successive con eventuali esami necessari.

Uno dei casi clinici più interessanti affrontati al CNAO riguarda un ragazzo di 14 anni, Salvatore, colpito da condrosarcoma alla base del cranio, recidivato dopo un intervento chirurgico.

Il tumore era molto esteso e interessava la base cranica, crocevia di tanti importanti nervi. Il trattamento con adroterapia doveva necessariamente comprendere tale zona e, di conseguenza, rendere Salvatore sordo da un orecchio. Da considerare che il tumore avrebbe fatto altrettanto in

poco tempo. Grazie al trattamento con adroterapia, oltre a colpire il tumore, è stato possibile anche risparmiare l'encefalo del paziente. Grazie a questo Salvatore non ha avuto e non avrà danni neurocognitivi a lungo termine. La terapia ha avuto successo e oggi Salvatore ha 17 anni e frequenta una scuola professionale. Sta bene, la malattia non è più tornata e ogni sei mesi viene al CNAO per i controlli.

La tabella in calce mostra le sedi delle patologie tumorali trattate ad oggi al CNAO.



L'acceleratore di particelle del CNAO, Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica

Tumori trattati al CNAO

Sarcomi delle parti molli e dell'osso
Neoplasia delle ghiandole salivari
Neoplasie della prostata ad alto rischio
Neoplasie dell'orbita
Melanomi oculari
Cordomi e condrosarcomi
Recidive locali di neoplasie già irradiate
Epatocarcinomi
Neoplasie del pancreas localmente avanzate
Neoplasie dell'encefalo
Meningiomi
Neoplasie solide pediatriche

CARATTERIZZAZIONE DOSIMETRICA E QUALITY ASSURANCE DEI FASCI A SCANSIONE DI PARTICELLE

Mario Ciocca

Per la generazione dei fasci impiegati nel trattamento dei pazienti, il CNAO dispone di un acceleratore di particelle chiamato sincrotrone; gli ioni prodotti da una sorgente di bassa energia vengono dapprima pre-accelerati da un acceleratore lineare, quindi iniettati nell'anello del sincrotrone, avente circonferenza pari a circa 80 metri (22 metri di diametro). Attualmente il sistema accelera protoni e ioni carbonio

in un intervallo di energia pari rispettivamente a 60-250 MeV e 120-400 MeV/u, corrispondenti a profondità del picco di Bragg in acqua comprese tra 3 e 27-32 cm. In futuro, cambiando il gas nelle sorgenti di bassa energia, sarà possibile accelerare anche altre specie ioniche (ioni elio ed ossigeno, per esempio). La modalità di distribuzione della dose è di tipo tri-dimensionale attivo (*pencil beam scanning*, con variazione attiva anche dell'energia). L'irraggiamento del volume tumorale avviene mediante una successione di irraggiamenti di *slice* iso-energetiche. Il nostro centro dispone di tre sale di trattamento con linee di fascio fisse (una linea orizzontale in ogni sala, con l'aggiunta di una linea verticale nella sala centrale), mentre sta per essere attrezzata anche una quarta sala che verrà dedicata agli esperimenti, in collaborazione con l'INFN (Istituto Nazionale di



I vantaggi dell'adroterapia rispetto alla terapia tradizionale sono rappresentati principalmente dalla capacità di queste particelle di danneggiare in maniera selettiva il tessuto tumorale, risparmiando al meglio i tessuti sani vicini al tumore



Le sale di trattamento del CNAO, Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica

Fisica Nucleare). Ogni sala di trattamento dispone di un sistema molto accurato, a 6 gradi di libertà, per il posizionamento del paziente e di uno a raggi X per la verifica quotidiana del set-up del paziente, oltre che di una sala esterna di pre-posizionamento del paziente. Per ulteriori dettagli tecnici si rimanda ai lavori pubblicati nella letteratura scientifica nel corso di questi anni (S. Rossi, *Phys Medica* 2015; S. Giordanengo, *Med Phys* 2015). Il progetto e la realizzazione dell'alta tecnologia del CNAO (sincrotrone nel suo complesso, linee di estrazione dei fasci, sistemi di controllo, di sicurezza, di di-

stribuzione e monitoraggio dosimetrico della dose, allestimento delle sale di trattamento) sono frutto di un complesso lavoro che ha coinvolto personale interno ad alta specializzazione, università e istituzioni scientifiche italiane ed estere (come INFN e CERN), industria (oltre 400 ditte coinvolte).

La caratterizzazione fisico-dosimetrica dei fasci a scansione del CNAO e il commissioning clinico del sistema di treatment planning (TPS) sono stati effettuati dai fisici medici del CNAO mediante sia acquisizioni sperimentali in fantoccio, sia simulazioni Monte Carlo (codice FLUKA). In sintesi, come primo aspetto dosimetrico sono state misurate le distribuzioni di dose in profondità per ciascun *pencil beam* mono-energetico, mediante il sistema dedicato Peakfinder ad alta risoluzione spaziale. Successivamente, sono stati acquisiti i profili trasversali dei fasci al variare della loro energia, mediante pellicole radiocromiche tarate in termini di dose assorbita in acqua. È stata poi effettuata



la curva di taratura in dose del complesso sistema di *Dose Delivery* installato su ciascuna linea di trattamento, previa verifica della corretta funzionalità dei magneti di scansione del fascio e della loro capacità di produrre campi omogenei. Per la determinazione della dose in condizioni di riferimento ci si è avvalsi del protocollo TSR-398 pubblicato dall'IAEA nel 2000.

Da ultimo, sono stati determinati le procedure e i valori di riferimento per i successivi controlli di qualità periodici dei fasci, relativi per esempio alla stabilità dell'energia dei fasci, alla riproducibilità e proporzionalità del sistema di *Dose Delivery*, all'accuratezza di deflessione dei fasci da parte dei magneti di scansione e alla costanza delle dimensioni del *pencil beam*. Per questi controlli, vengono impiegate camere a ionizzazione, fantocci d'acqua oppure a lastre acqua-equivalenti, pellicole radiocromiche, fantocci dedicati, infine un rivelatore bi-dimensionale a scintillazione.

Ogni piano di trattamento viene verificato in fantoccio prima di essere erogato al paziente, misurando la distribuzione di dose fisica in punti pre-stabiliti, per ogni campo di trattamento, mediante un sistema di camere a ionizzazione multiple: ciascuna delle dosi misurate viene poi confrontata col proprio valore atteso, calcolato dal TPS.

Prima dell'avvio dell'attività clinica, si è infine provveduto ad effettuare anche test di validazione radiobiologica dei fasci, mediante irraggiamenti sia *in vitro* (colture cellulari) che, per ioni carbonio, *in vivo* (topi), in stretta collaborazione rispettivamente con i gruppi di radiobiologia dell'INFN e con il Centro NIRS di Chiba (Giappone).

Per quanto riguarda invece l'irraggiamento di lesioni mobili (tumori del pancreas, del polmone o del fegato, per esempio), i trattamenti con fasci di particelle risultano in generale molto critici, per effetto della loro elevata sensibilità alle variazioni di range; nel caso poi dei fasci a scansione, trattandosi di trattamenti di tipo dinamico, il problema è ulteriormente amplificato dal cosiddetto effetto di *interplay* tra l'erogazione dinamica della dose e l'atto respiratorio del paziente, con conseguente deterioramento della distribuzione di dose al paziente rispetto a quella pianificata. Al CNAO questo problema è stato risolto mediante l'applicazione di complesse strategie di mitigazione e compensazione degli effetti legati al movimento, combinando le tecniche di *gating* respiratorio, compressione addominale e *re-scanning*.

Dal 2016 il CNAO ha anche avviato il trattamento del melanoma oculare mediante fasci di protoni, in collaborazione con la Divisione di Oculistica Oncologica dell'Ospedale Galliera di Genova (dott. C. Mosci).

Tutti i dettagli sulla dosimetria dei fasci e sul TPS sono riportati nei lavori di A. Mirandola (Med Phys 2015), M. Ciocca (Phys Medica 2016), G. Magro (Phys Med Biol 2015), S. Russo (Phys Medica 2017). ■