

Sandro Rossi

Il Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica (CNAO): stato e prospettive

Fondazione CNAO (Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica), Pavia

RIASSUNTO. Presso il Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica di Pavia è stato costruito un complesso acceleratore di particelle, detto sincrotrone, in grado di scomporre gli atomi e creare fasci di particelle da indirizzare sulle cellule del tumore per distruggerle. È l'adroterapia, una radioterapia molto avanzata per il trattamento dei tumori resistenti alla terapia con raggi X o non operabili. In particolare il sincrotrone del CNAO di Pavia è l'unico in Italia capace di estrarre dall'atomo gli ioni carbonio, che sono le particelle più potenti in grado di distruggere il DNA delle cellule cancerogene preservando i tessuti sani circostanti. L'adroterapia è stata recentemente inserita dal Ministero della Salute nei livelli essenziali di assistenza, riconoscendone la validità scientifica. Tutti i cittadini italiani possono accedere ai trattamenti all'interno del Sistema Sanitario Nazionale, secondo definite modalità. Quotidianamente vengono trattati al CNAO più di 50 pazienti e ad oggi oltre 2300 malati oncologici provenienti da tutta Italia hanno potuto beneficiare dell'adroterapia. L'articolo illustrerà l'innovazione tecnologica del centro di Pavia e si soffermerà sui più interessanti progetti di ricerca e di sviluppo.

Parole chiave: adroterapia, protoni, ioni carbonio, tumori radioresistenti, sincrotrone.

ABSTRACT. A complex particle accelerator has been built at the Italian National Centre for Oncological Adrotherapy in Pavia, called synchrotron, which is able to decompose atoms and create beams of particles to be directed to tumour cells in order to destroy them. It is the hadrontherapy, a very advanced radiation therapy for the treatment of X-ray resistant or inoperable tumours.

In particular, the CNAO synchrotron in Pavia is the only one in Italy capable of extracting carbon ions from the atom, which are the most powerful particles capable of destroying the DNA of cancer cells while preserving the surrounding healthy tissues. Hadrontherapy has been recently included by the Italian Ministry of Health into the essential levels of assistance, recognizing its scientific validity. All Italian citizens can access treatments within the National Health System, according to defined modalities. More than 50 patients are treated at CNAO every day and to date more than 2300 cancer patients from all over Italy have been able to benefit from hadrontherapy. The article will illustrate the technological innovation of the centre in Pavia and will focus on the most interesting research and development projects.

Key words: hadrontherapy, protons, carbon ions, radioresistant tumours, synchrotron.

Introduzione

A Pavia è stato creato ed è funzionante il Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica (CNAO) per il trattamento di pazienti oncologici con particelle nucleari. Il CNAO è dotato di un complesso acceleratore di particelle, detto sincrotrone, l'unico in Italia capace di estrarre dall'atomo i protoni e gli ioni carbonio, che sono le particelle più potenti in grado di distruggere il DNA delle cellule cancerogene preservando i tessuti sani circostanti.

Il Ministero della Salute ha recentemente inserito l'adroterapia nei livelli essenziali di assistenza, riconoscendone la validità scientifica. Quotidianamente vengono trattati al CNAO più di 50 pazienti e a metà 2019 oltre 2300 malati oncologici provenienti da tutta Italia hanno potuto beneficiare dell'adroterapia.

Adroterapia: il razionale e le indicazioni cliniche

L'adroterapia è una tecnica avanzata di terapia con radiazioni che fa uso di fasci composti dai nuclei degli atomi di idrogeno, i protoni, e dai nuclei degli atomi di carbonio. Il termine adroterapia deriva dall'uso terapeutico degli adroni, nome collettivo che definisce le particelle costituite dai quark, come sono appunto i nuclei in questione. Infatti la parola greca "adros" significa "forte", per indicare il tipo di forza che tiene uniti in maniera indissolubile i quark all'interno dei nuclei di carbonio e nel protone.

L'idea di utilizzare tali particelle per la cura dei tumori risale a oltre settant'anni fa, quando lo scienziato americano Bob Wilson (1) intuì le potenzialità dei fasci grazie alle loro caratteristiche fisiche. Trattandosi di particelle "pesanti", rispetto agli elettroni che circondano i nuclei, tendono a muoversi in linea retta quando entrano nei tessuti del corpo umano e quindi a percorrere una distanza definita e determinata. Nel loro percorso le particelle interagiscono con gli atomi del tessuto, cedono progressivamente alla materia la loro energia e infine si arrestano in pochi millimetri finali dove liberano la maggior parte del loro potere distruttivo, il cosiddetto picco di Bragg. Grazie al picco di Bragg il fascio di adroni risulta adatto a colpire con precisione bersagli solidi all'interno del corpo umano e quindi a conformare il danno (nel gergo dei radioterapisti).

pisti la dose, ossia l'energia liberata per unità di massa del tessuto) con precisione millimetrica. Questa precisione balistica è particolarmente utile per colpire bersagli tumorali vicino ad organi critici e per ottenere un risparmio significativo dei tessuti sani, riducendo il rischio di secondi tumori legati agli effetti delle radiazioni.

Gli adroni sono particelle cariche, nuclei degli atomi a cui sono stati strappati gli elettroni: la carica del protone è unitaria e positiva, la carica del nucleo di carbonio è positiva e pari a 6 volte quella del protone. A sua volta la massa del nucleo di carbonio è circa 12 volte la massa del protone e ne risulta che la "tendenza" a mantenere la linea retta di cui si è detto in precedenza è ancora più accentuata rispetto al protone. Da qui ne deriva una maggior precisione raggiunta nella conformazione della dose al volume tumorale ottenibile con i fasci di ioni carbonio, rispetto ai protoni.

Nel caso degli ioni carbonio occorre tenere conto di un effetto aggiuntivo legato alla massa, dodici volte superiore rispetto al protone. Infatti, mentre per penetrare in profondità in acqua o materiale tessuto equivalente sono necessari fasci di protoni di 250 MeV di energia (MeV significa Milioni di ElettronVolt ed è un'unità di misura dell'energia su scala atomica), nel caso degli ioni carbonio occorrono oltre 5100 MeV per raggiungere la stessa penetrazione. A parità di profondità raggiunta, l'energia depositata per unità di lunghezza di traccia dal fascio di ioni carbonio è quindi in media venti volte superiore. In altre parole la densità di danno prodotta su distanze tipiche del DNA cellulare, ossia in pochi miliardesimi di metro (nanometri), è molto più alta nel caso degli ioni carbonio rispetto ai protoni. Questo fenomeno determina la generazione di danni multipli e concentrati che non sono rimediabili dai meccanismi cellulari di riparazione e quindi portano a irreversibili processi di morte delle cellule colpite. Questa accresciuta efficacia terapeutica degli ioni carbonio, li rende adatti al trattamento dei tumori cosiddetti radioresistenti, cioè che non reagiscono né alla radioterapia convenzionale (raggi X) né ai protoni.

Lo stato dell'arte dell'adroterapia nel mondo mostra una situazione di forte espansione, con 78 centri di protonterapia operativi, come riportato dal sito del PTCOG, Particle Therapy co-operative Group (2), e 13 centri che utilizzano gli ioni carbonio. I centri di protoni si trovano principalmente negli USA (34), in Europa (20) e in Giappone (13). I centri di ioni carbonio sono in Giappone (6), Europa (4) e Cina (3); 6 di questi producono sia ioni carbonio sia protoni e potenzialmente altre specie ioniche, quindi sono denominati centri multi-particella, tra di essi il CNAO di Pavia in Italia. Allo stato attuale sono stati trattati oltre 220 mila pazienti di cui 190 mila con protoni e

28 mila con ioni carbonio. Ogni anno 22 mila nuovi pazienti si aggiungono alla casistica di protonterapia e 4.500 a quella degli ioni carbonio. Il numero di centri in costruzione o in fase di progettazione è tale che nel prossimo quinquennio il numero dei centri operativi è destinato a raddoppiare. Infine è utile sottolineare che lo standard tecnologico della protonterapia prevede sale dotate di testate rotanti (gantry) e un numero complessivo di oltre 190 sale di trattamento, mentre nel caso degli ioni carbonio sulla ventina di sale di trattamento esistenti al mondo, solo 2 sono equipaggiate con testate rotanti. Questa limitazione è legata alle dimensioni, ai consumi e ai costi dei gantry per ioni carbonio, che sono attualmente proibitivi per gli standard ospedalieri, ma altresì oggetto di numerosi progetti di ricerca e sviluppo.

È importante valutare quali pazienti possono trarre beneficio dall'uso degli adroni, tenendo presente che la radioterapia convenzionale è già oggi in grado di dare risposte efficaci a quasi la metà dei pazienti affetti da patologie tumorali. A maggior ragione, visti i costi di realizzazione degli impianti di adroni, superiori a quelli della radioterapia convenzionale, è importante identificare le patologie che il SSN deve indirizzare a queste terapie innovative. Questo lavoro è stato svolto a più riprese dalle comunità di radioterapisti sia nazionali che internazionali, con il supporto delle società scientifiche come l'Associazione Italiana dei Radioterapisti Oncologi (AIRO). Le immagini seguenti (Figure 1 e 2) riportano i risultati di tali indagini e la valorizzazione del numero di pazienti attesi all'anno per ciascuna categoria, come si desume dall'analisi dei Registri Tumori italiani.

Occorre considerare che ogni anno in Italia oltre 150 mila pazienti sono sottoposti a cure di radioterapia convenzionale, pertanto le patologie indicate nelle figure precedenti sono relativamente rare. Da qui la necessità di costruire reti ospedaliere e meccanismi di selezione e indirizzamento al CNAO dei pazienti elettivi per l'adroterapia.

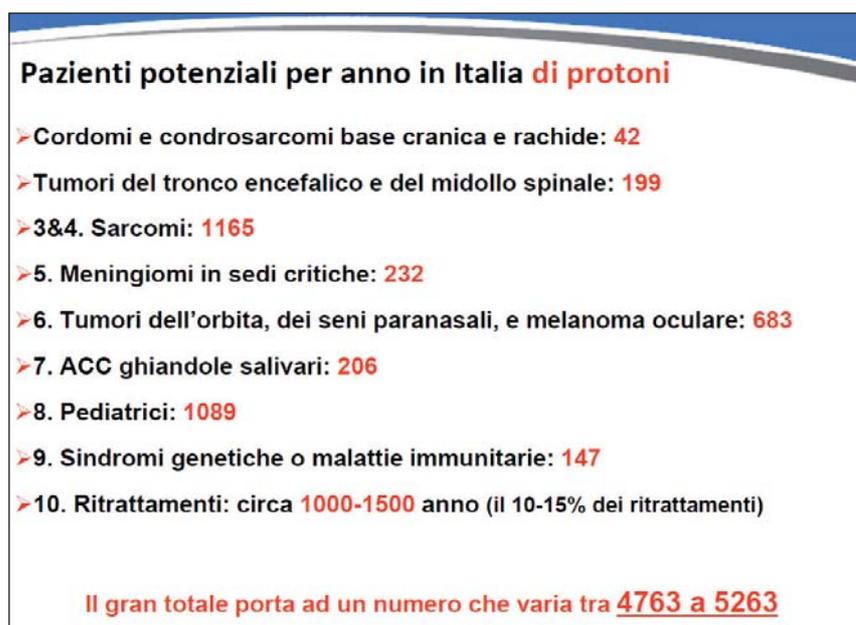


Figura 1. Patologie e pazienti potenzialmente trattabili con protoni all'anno, in Italia (3)



Figura 2. Patologie e pazienti potenzialmente trattabili con ioni carbonio all'anno, in Italia (3)

A metà del 2019 il numero di pazienti trattati al CNAO ha superato le 2.300 unità (Figura 3). Dopo una prima fase servita all'ottenimento della marcatura CE del dispositivo

medico CNAO, a partire dal 2014 l'adroterapia è entrata nel novero delle prestazioni cliniche riconosciute e rimborsate dal Servizio Sanitario Nazionale.

Nel 2017 l'adroterapia è stata inclusa nei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA), ma senza il riconoscimento di una tariffa nazionale, che di fatto condiziona ancora le autorizzazioni dei pazienti extra regione Lombardia. A seguito di questi fatti si è registrata una crescita costante dei pazienti trattati all'anno fino ad un livellamento nell'ultimo biennio. Su questo aspetto incide negativamente la difficoltà di creare una rete che raccolga in maniera efficiente i pazienti elettivi di adroterapia, che, come indicato in precedenza, sono perlopiù affetti da patologie relativamente rare. L'immagine riportata in

Figura 3 mostra anche l'incidenza delle diverse patologie, che sono, nella maggior parte dei casi, tumori radioresistenti per i quali si utilizzano gli ioni carbonio.

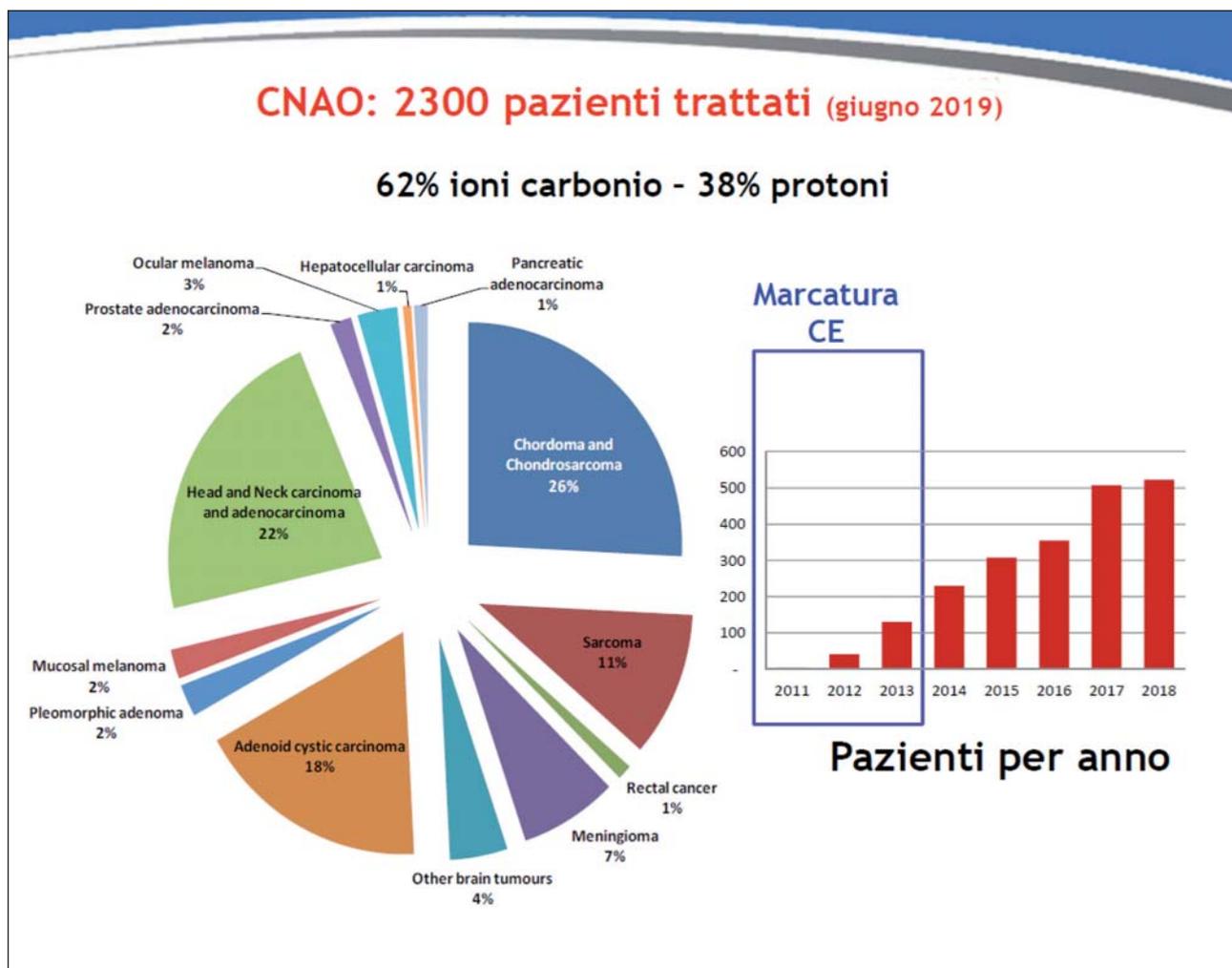


Figura 3. Tipologia e pazienti per anno trattati al CNAO

Il CNAO: la tecnologia della fisica fondamentale al servizio dei pazienti

Il cuore del CNAO è costituito da un sincrotrone per la produzione e l'accelerazione dei fasci di protoni e ioni carbonio (Figure 4 e 5). Il design della macchina nasce da una collaborazione tra Fondazione CNAO, INFN e CERN di Ginevra, mentre la realizzazione ha visto il contributo di numerosi Enti: in particolare Fondazione TERA a cui è dovuta l'idea originale e la progettazione definitiva, le Università di Milano e di Pavia, il Politecnico di Milano e altri (4-5). Il layout è piuttosto compatto: sorgenti e preacceleratore lineare (linac) sono inseriti all'interno dell'anello che costituisce il sincrotrone vero e proprio. I fasci estratti sono poi indirizzati in quattro linee di fascio, tre orizzontali e una verticale, che servono tre sale di trattamento.

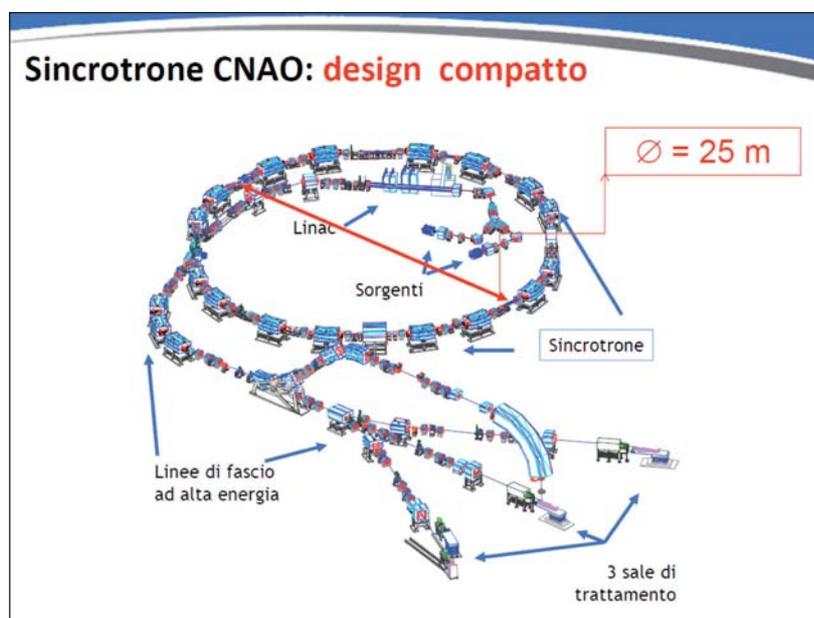


Figura 4. Rappresentazione del sincrotrone e delle linee di trasporto dei fasci

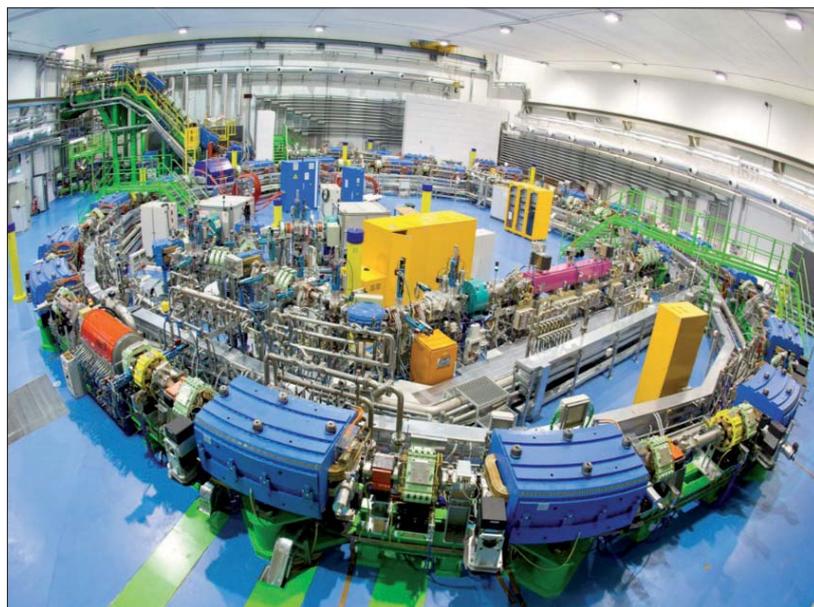


Figura 5. Foto del sincrotrone e delle linee di trasporto dei fasci

La carica elettrica degli adroni consente ai fisici l'utilizzo di campi magnetici per curvare la traiettoria. In questo modo è possibile indirizzare i fasci in punti prestabiliti nelle direzioni trasversali rispetto alla direzione di moto delle particelle: in alto o in basso, a destra o a sinistra, a seconda dell'orientamento, della polarità e dell'intensità dei campi magnetici utilizzati. Combinando in maniera opportuna l'energia delle particelle (il regolatore della profondità raggiunta dal picco di Bragg) e l'intensità del campo magnetico (responsabile della deflessione trasversale alla direzione di propagazione) si può colpire in maniera precisa e selettiva un volumetto di tessuto, delle dimensioni di circa un centimetro cubo, posto in qualunque punto all'interno di un volume di 20 centimetri di altezza, 20 centimetri di larghezza e 30 centimetri di profondità, intorno alla direzione iniziale del fascio di particelle. Il sistema di distribuzione del danno appena descritto è quello utilizzato in tutti i centri di adroterapia di nuova generazione e consente di sfruttare al meglio la precisione balistica degli adroni.

La carica elettrica degli adroni consente ai fisici l'utilizzo di campi magnetici per curvare la traiettoria. In questo modo è possibile indirizzare i fasci in punti prestabiliti nelle direzioni trasversali rispetto alla direzione di moto delle particelle: in alto o in basso, a destra o a sinistra, a seconda dell'orientamento, della polarità e dell'intensità dei campi magnetici utilizzati. Combinando in maniera opportuna l'energia delle particelle (il regolatore della profondità raggiunta dal picco di Bragg) e l'intensità del campo magnetico (responsabile della deflessione trasversale alla direzione di propagazione) si può colpire in maniera precisa e selettiva un volumetto di tessuto, delle dimensioni di circa un centimetro cubo, posto in qualunque punto all'interno di un volume di 20 centimetri di altezza, 20 centimetri di larghezza e 30 centimetri di profondità, intorno alla direzione iniziale del fascio di particelle. Il sistema di distribuzione del danno appena descritto è quello utilizzato in tutti i centri di adroterapia di nuova generazione e consente di sfruttare al meglio la precisione balistica degli adroni.

Alla realizzazione del sincrotrone hanno partecipato circa 600 ditte, coordinate dal gruppo di progetto della Fondazione CNAO, che ha elaborato le specifiche, seguito la realizzazione e si è incaricato della integrazione e messa in funzione dei numerosi sistemi. La vera sfida nella realizzazione del sincrotrone è costituita dalla necessità di far lavorare in maniera integrata i diversi sistemi, siano essi prodotti industriali o dispositivi medici, oppure lavorazioni uniche e prototipali. Il processo deve garantire la sicurezza dei pazienti e degli operatori, l'efficienza e la massima disponibilità dei fasci alle cure, l'affidabilità affinché le attività programmate siano svolte con la necessaria puntualità, la manutenibilità semplificata adatta all'ambito ospedaliero. Le performance del dispositivo medicale CNAO, raccolte dal 2011, anno del primo paziente, a fine 2018, certificano un'efficienza del sistema superiore al 92% e un'affidabilità complessiva superiore al 97%, numeri che hanno consentito l'ottenimento della marcatura CE e il soddisfacimento dei più alti standard operativi.

Una Ricerca al top nel mondo

Il CNAO è anche un centro di ricerca. Le caratteristiche dei fasci di particelle e le potenzialità delle macchine acceleratrici fanno del CNAO uno strumento adatto alle attività di ricerca in svariati settori, dalla clinica alla radiobiologia, dallo sviluppo dei rivelatori

alla dosimetria e allo studio dei materiali. Nel corso del 2018 oltre 200 sono state le ore di fascio dedicate alle attività di gruppi di ricerca esterni, sia nazionali che stranieri. In collaborazione con l'Istituto Nazionale di Fisica Nucleare è terminata la costruzione della nuova linea sperimentale che porta il fascio di ricerca in una sala dedicata. Nei primi sei mesi del 2019 i fasci sono stati qualificati e l'operatività della sala sperimentale è stata definitivamente messa a punto.

In quest'ottica si inseriscono le attività di collaborazione con gruppi americani e cinesi per sviluppare nuove tecnologie applicate alla cura dei tumori metastatizzati e con gruppi stranieri che vedono nel CNAO competenze cliniche e tecniche capaci di testare e validare i loro modelli per la futura commercializzazione.

Il progetto di espansione del CNAO

La Legge 145 del 30 Dicembre 2018, ha previsto nuove disponibilità finanziarie per “*consentire la prosecuzione delle attività di ricerca, di assistenza e di cura dei malati oncologici, mediante l'erogazione della terapia innovativa salvavita denominata 'adroterapia'*”.

Il primo obiettivo del *piano degli investimenti* riguarda l'aggiunta di una sala di protonterapia con acceleratore e testata rotante (gantry). La recente evoluzione tecnologica ha messo a disposizione soluzioni interessanti, compatte e relativamente poco costose per disporre di fasci rotanti di protoni. Le testate rotanti consentono di muovere il fascio attorno al paziente e non viceversa, riducendo da un lato i tempi di posizionamento e dall'altro ampliando le soluzioni terapeutiche (ad esempio la testata che si vuole introdurre è particolarmente indicata per i trattamenti pediatrici, per l'irraggiamento degli organi in movimento e per patologie estese che richiedono un largo campo di trattamento). Con questa aggiunta, il CNAO va a completare l'offerta terapeutica.

In secondo luogo il *piano degli investimenti* prevede l'aggiunta di una terza sorgente di ioni, che consentirà sia di incrementare l'intensità attuale di corrente, in modo da ridurre i tempi di trattamento, sia di poter disporre di altre specie ioniche. La terza sorgente sarà inizialmente impiegata nella sala sperimentale per attività di ricerca. Uno degli obiettivi sarà quello di validare nella pratica clinica adroni diversi dai protoni e dagli ioni carbonio e disporre di ioni sempre più precisi e adeguati ad un trattamento personalizzato. Infine, il *piano degli investimenti* si completa con l'allestimento degli spazi e degli strumenti a servizio della ricerca. Il laboratorio prevede nuovi locali per un'area complessiva di circa 250 mq e attrezzature varie (tra cui cappe, incubatori, microscopi, centrifughe, banchi di lavoro ecc.) a servizio degli utilizzatori.

Sono infine da menzionare due progetti di ricerca e sviluppo a medio e lungo termine che appaiono interes-

santi per dare all'eccellenza e all'efficacia del CNAO un carattere di continuità.

Il primo riguarda la possibilità di poter disporre nel futuro di una testata rotante per ioni carbonio. Allo stato attuale la tecnologia non sembra ancora matura per procedere alla scelta di una soluzione, ma vale la pena investire nella ricerca di una tecnologia innovativa, poco costosa e di dimensioni contenute. In questo senso è importante attivare sinergie con enti come INFN e CERN e coinvolgere industrie interessate allo sviluppo di un nuovo gantry per ioni carbonio.

Il secondo progetto riguarda la BNCT (*Boron Neutron Capture Therapy*) (6-7). Si tratta di un progetto di ricerca clinica che ha l'obiettivo di estendere le tecniche radioterapiche innovative a tumori che oggi non si possono trattare, come per esempio le patologie infiltranti o le metastasi. In questo ambito è già attiva una collaborazione con INFN, la ditta statunitense TLS e la ditta cinese Neuboron. La stessa Università di Pavia ha mostrato interesse e intenzione di partecipare a questa iniziativa. L'introduzione della BNCT necessita di una fase di ricerca multidisciplinare adeguatamente strutturata e con competenze distribuite (medici, radiobiologi, fisici medici...), che richiedono la partecipazione di enti qualificati.

Conclusioni

Il CNAO rappresenta un centro di eccellenza voluto e sostenuto dal Ministero della Salute e dalla Regione Lombardia. Costituisce un'avanguardia tecnologica al servizio della ricerca clinica a vantaggio dei pazienti affetti da patologie difficili e che non hanno valide alternative di cura. In aggiunta all'attività clinica che ha già portato al trattamento di oltre 2300 pazienti, sono fondamentali i contributi dati dai fasci di adroni alle attività di ricerca in svariati settori, spesso finalizzate alla traslazione della ricerca in ambito clinico. Il CNAO ha inoltre progetti di ricerca e sviluppo che manterranno l'avanguardia del centro anche nei prossimi anni e amplieranno in misura notevole le capacità di risposta a patologie aggressive e difficili da combattere.

Bibliografia

- 1) Wilson R.R., *Radiology* 1946; 47:487.
- 2) www.ptcog.ch
- 3) Gruppo di Studio sulle Radiazioni con Adroni, Pubblicazione AIRO, 30 settembre 2003.
- 4) Rossi S. The Status of CNAO. *Eur Phys J Plus* 2011; 126: 78.
- 5) Rossi S. The National Centre for Oncological Hadrontherapy (CNAO): status and perspectives. *Physica Medica* 2015; 31: 333-351.
- 6) Nedunchezian K, et al. Boron Neutron Capture Therapy - A literature review. *Journal of Clinical Diagnostics Research* 2016 Dec; Vol-10(12): ZE01-ZE04.
- 7) Barth R, et al. A realistic appraisal of Boron Neutron Capture Therapy as a cancer treatment modality. *Cancer Commun* 2018; 38: 36.