



ALMA MATER STUDIORUM
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE - DIMEC

CORSO DI LAUREA IN
TECNICHE DI RADIOLOGIA MEDICA PER IMMAGINI E RADIOTERAPIA

ADROTERAPIA: PRINCIPI E APPLICAZIONI NEI TUMORI RADIORESISTENTI

Tesi di laurea in Tecniche di Radiologia Medica per Immagini e Radioterapia

Relatore

Prof. Giuseppe Baldazzi

Presentata da

Tiberiu Gabriel Sirbu

Sessione I

Anno Accademico 2023/2024

INDICE:

INTRODUZIONE:	7
1 GENERALITÀ CARCINOCENESI:	9
1.1 I NUMERI DEL CANCRO IN ITALIA:	11
2 GENERALITÀ E COMPORTAMENTO DEI RAGGI X E ADRONI NELL' INTERAZIONE CON LA MATERIA:	12
3 TECNICHE ONCOLOGICHE:	19
4 RADIOTERAPIA:	20
4.1 PIANIFICAZIONE E TRATTAMENTO RADIOTERAPICO:.....	24
4.2 TECNICHE SPECIALI:.....	27
5 ORIGINI DELL' ADROTERAPIA:	30
5.1 IL PRIMO TRATTAMENTO CON PROTONI	33
6 FISICA DELLE PARTICELLE ADRONICHE.....	37
6.1 SPREAD OUT BRAGG PEAK.....	41
6.2 TECNICHE DI MODULAZIONE.....	42
7 PROTONI MA NON SOLO	49
7.1 RADIOBIOLOGIA.....	52
8 PATOLOGIE TRATTABILI CON L'ADROTERAPIA	59
8.1 CONFRONTO SEDI ITALIANE VS REALTÀ ESTERE	62
9 VANTAGGI TERAPEUTICI CON L'USO DELL'ADROTERAPIA NEI TUMORI TESTA-COLLO RISPETTO ALLA RT CONVENZIONALE (FOTONI)	68
10 CONCLUSIONI.....	77
11 BIBLIOGRAFIA.....	79

“The question of protection against the noxious action of the X rays appears to be assuming more and more importance, as we begin to recognize the searching nature of their action on the deep-seated tissues and their far-reaching therapeutic effect on the internal organs.”

- W. Deane Butcher

INTRODUZIONE:

I tumori trattabili con adroterapia sono essenzialmente tumori definiti radioresistenti, ovvero tipi istologici di malattia che, sebbene subiscano un danno da radiazioni, sono capaci di auto-ripararsi dopo un periodo di tempo variabile, dando luogo a una ripresa di malattia, la cosiddetta “recidiva”. Tumori radioresistenti sono rappresentati più frequentemente da cordomi, condrosarcomi, la grande famiglia dei sarcomi con i suoi sottotipi ecc....

Sono tumori per i quali la radioterapia con fotoni non ha dato sempre risultati clinici incoraggianti. La diagnosi è spesso tardiva e i volumi che la maggior parte di questi tumori hanno raggiunto al momento della valutazione oncologica e dell'impostazione terapeutica rendono difficile, talvolta impossibile, l'asportazione chirurgica (se non con la presenza di conseguenze invalidanti per il paziente).

Non bisogna tralasciare il danno provocato in entrata da tutti i tessuti circostanti alla patologia causato dalla curva dose-profondità; infatti, la caratteristica dei fotoni è quella di rilasciare tutta la loro energia nel giro di pochi mm/cm, ergo, per un tumore che è situato in profondità la dose assorbita a monte è tutta dannosa (non ottimizzata).

Un accumulo di questa dose insieme a quella scatter, quella che subisce “deviazioni”, non si può considerare trascurabile in quanto gli effetti collaterali della radioterapia si dividono in acuti, subacuti e tardivi; quindi, con il rischio di provocare tumori radio-indotti!

L'adroterapia è infatti vantaggiosa e indicata anche per quei tipi di tumore che seppure radiosensibili insorgono in sedi per cui la chirurgia diventa complessa o non fattibile. In particolare, ci riferiamo a tumori della colonna, spinali o para-spinali, o tumori encefalici.

Essa può rappresentare una valida alternativa alla chirurgia, essendo estremamente selettivo e preciso grazie all' utilizzo di fasci di particelle pesanti detti adroni (costituite dai quark particella elementare inosservabile) le cui forme più stabili, i protoni e i neutroni, sono i componenti dei nuclei atomici i quali saranno accelerati fino a raggiungere elevate energie grazie agli acceleratori di particelle.

Grazie all'interazione degli adroni e la materia viene descritto il picco di Bragg. Avremo un migliore rilascio della dose in profondità con minor dose in entrata ed assenza di dose in uscita, una migliore conformazione al target con conseguente risparmio dei tessuti sani adiacenti e infine si otterrà un'ottima riduzione degli effetti tossici acuti cronici e quindi anche tumori radio-indotti.

Tutto questo con la possibilità di aumentare le dosi di radioterapia sui volumi tumorali!

Questo elaborato ha l'obiettivo di analizzare le caratteristiche fisiche alla base dell'adroterapia, partendo dalla sua storia fino a valorizzare l'efficacia, ma anche a notare anche i limiti della metodica. Sarà messa a confronto l'effetto radiobiologico rispetto alla terapia radiante classica e andremo ad analizzare come i tumori radio-resistenti reagiscono quando vengono trattati essa.

1 GENERALITÀ CARCINOCENESI:

Le neoplasie maligne, o tumori maligni, chiamati anche comunemente cancro, sono malattie multifattoriali costituite da masse cellulari che a seguito di un danno endogeno o esogeno (agenti: chimici, fisici o biologici) a carico del DNA falliscono il processo di riparazione o apoptosi andando incontro a mutazione. Solo dopo un accumulo di danni al DNA insieme alla trasmissione della mutazione genomica alle cellule figlie, si va a causare una struttura ed un comportamento anomalo totalmente differente dal tessuto primario. (sia dal punto di vista morfologico che fisiologico)

Queste cellule maligne si trovano in una particolare fase di non equilibrio tra oncogeni e oncosoppressori; essi se mutati perdono la funzione e alterano l'omeostasi tra divisione cellulare, morte cellulare, e i processi di riparazione del DNA i quali scaturiranno una perdita di controllo. Questa rapida e incontrollata proliferazione darà luogo a delle neoplasie che si differenziano in benigne, se le cellule mantengono pressoché inalterate le loro caratteristiche morfologiche del tessuto d'origine con la caratteristica capsula circostante; quindi, non ci sarà invasione ma solo compressione oppure in maligne, le quali a differenza di quelle precedenti possono invadere altri organi, sostituire le pareti ed estendersi a distanza tramite via ematica o linfatica (metastatizzare) mettendo a repentaglio la vita.

Secondo l'articolo scientifico "*The Hallmarks Of Cancer*" di D. Hanahan e R. Weinberg dei primi anni 2000 tutti i tipi di cancro seppur diversi, condividono caratteristiche fenotipiche cellulari e capacità funzionali comuni responsabili della trasformazione di cellule normali in cancerogene:

- sostenere la segnalazione proliferativa;
- eludere i soppressori della crescita;
- resistenza alla morte cellulare;
- induzione dell'angiogenesi;
- consentire l'immortalità replicativa;
- Attivazione dell'invasione e delle metastasi

Articolo che poi venne aggiornato nel 2011 dove aggiunsero due ulteriori tratti:

- Vie metaboliche alterate
- Evasione del sistema immunitario

Però con due condizioni abilitanti: l'instabilità del patrimonio genetico e l'infiammazione che promuove il tumore.

Il ruolo del danno al DNA nella carcinogenesi è cruciale. Il corretto funzionamento delle cellule si basa sulla regolazione precisa di vari processi cellulari, come la replicazione e la riparazione del DNA. Quando il patrimonio genetico viene danneggiato, in genere innesca meccanismi di riparazione, i quali non sono per niente facili da eludere e far fallire. Il danno ha un grave impatto poiché il DNA è il modello genetico di tutti gli organismi viventi, il quale è presente sulla cellula colpita e successivamente potrà essere ceduto alla sua futura progenie. Di conseguenza, questi meccanismi di riparazione hanno molteplici compiti, come riparare materialmente il danno, regolare il ciclo cellulare durante la riparazione, modificare la trascrizione genica e se il danno è irreparabile avviare un programma di morte.

Il Premio Nobel per la Chimica 2015 è stato assegnato a Lindahl e Sancar per il loro lavoro pionieristico nell'identificare i meccanismi fondamentali di riparazione del DNA, tra cui il mismatch, l'escissione di basi e la riparazione per escissione nucleotidica. Se il danno al DNA si rivela irreparabile, le cellule colpite vanno incontro all'apoptosi. Nei casi in cui l'apoptosi fallisce, le cellule attivano una terza linea di difesa: il sistema immunitario. In questa fase, il sistema immunitario è in grado di riconoscere e attaccare le cellule con geni mutati. Tuttavia, se il sistema immunitario vacilla o viene sopraffatto dalle cellule mutate, le quali, note come cellule iniziate o cloni iniziate, subiscono successivamente un'espansione clonale. Questo processo comporta la replicazione della cellula mutata e della sua progenie, creando una popolazione di cellule con alterazioni genetiche identiche (iniziazione) successivamente sfociando in una continua proliferazione delle nostre cellule alterate diventate immortali in tumore visibile ma rimanendo comunque in una situazione precancerosa reversibile (promozione). Infine, le cellule tumorali acquisiscono altre caratteristiche di malignità come la capacità di metastatizzare (progressione)

persistendo con il progredire verso il cancro conclamato in condizioni ottimali.

(Evasione sistema immunitario)

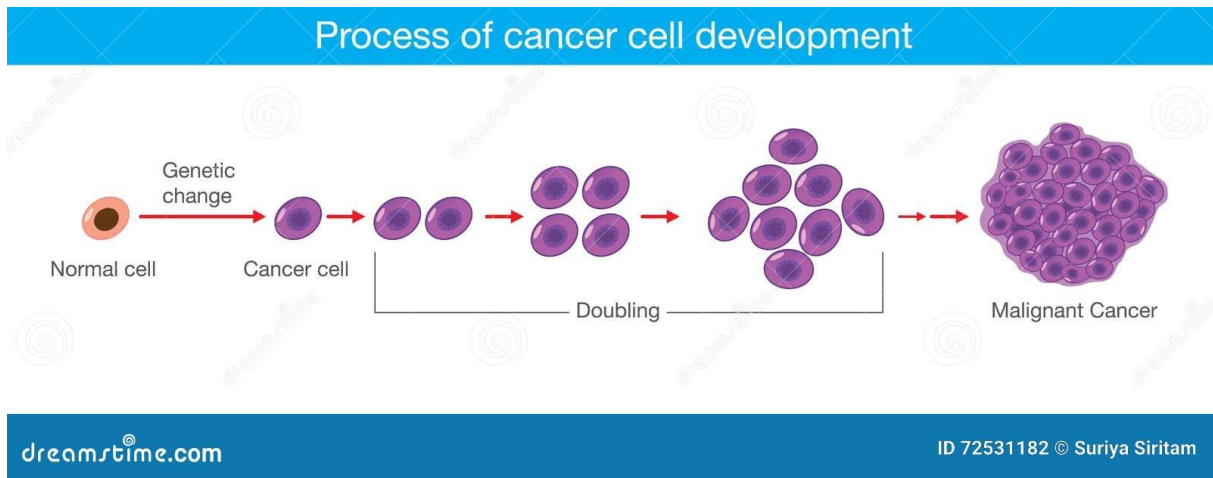


Figura 1, lo sviluppo della cellula mutata.

1.1 I NUMERI DEL CANCRO IN ITALIA:

Dal latino “*cancer*” e dal Greco “*kà rkinos*” significa granchio perché originariamente si pensava che il cancro o che la ramificazione di esso, ne ricordasse la forma. Secondo il rapporto annuale dell’ONS nel 2023, in Italia, sono stimate 395.000 nuove diagnosi di cancro (nel 2020 erano 376.600), 208.000 negli uomini e 187.000 nelle donne. In tre anni l’incremento è di oltre 18.000 casi. Il tumore più frequentemente diagnosticato, nel 2023, è il carcinoma della mammella (55.900), seguito dal colon-retto (50.500), polmone (43.800), prostata (41.100) e vescica (29.700). Nei prossimi due decenni, il numero assoluto annuo di nuove diagnosi oncologiche in Italia aumenterà, in media dell’1,3% per anno negli uomini e dello 0,6% per anno nelle donne. Oltre il 90% dei tumori è direttamente attribuibile a fattori ambientali e allo stile di vita, il che li rende in gran parte prevenibili.

Nell'ultimo decennio, sono stati compiuti progressi significativi nella comprensione del cancro, compresi i processi di carcinogenesi (l'inizio del cancro), l'oncogenesi e la progressione delle cellule iniziate verso le metastasi maligne. Comprendere i meccanismi molecolari e cellulari che guidano la carcinogenesi è essenziale per la classificazione e successivamente i piani di trattamento.

Classificati In base:

- all'aggressività e al decorso clinico (benigni e maligni)
- In base alla primitività e al tipo istologico
- In base alla stadiazione (TNM)

2 GENERALITÀ E COMPORTAMENTO DEI RAGGI X E ADRONI NELL'INTERAZIONE CON LA MATERIA:

Le radiazioni ionizzanti utilizzate in terapia possono essere di tipo corpuscolare (protoni, elettroni, neutroni) o di tipo elettromagnetico (raggi X o fotoni γ). Lo scopo della radioterapia si definisce come quello di eliminare le cellule tumorali e al tempo stesso mantenere al livello più basso possibile la tossicità agli organi sani circostanti, con particolare attenzione a quelli maggiormente radiosensibili (Organi a Rischio, OAR).

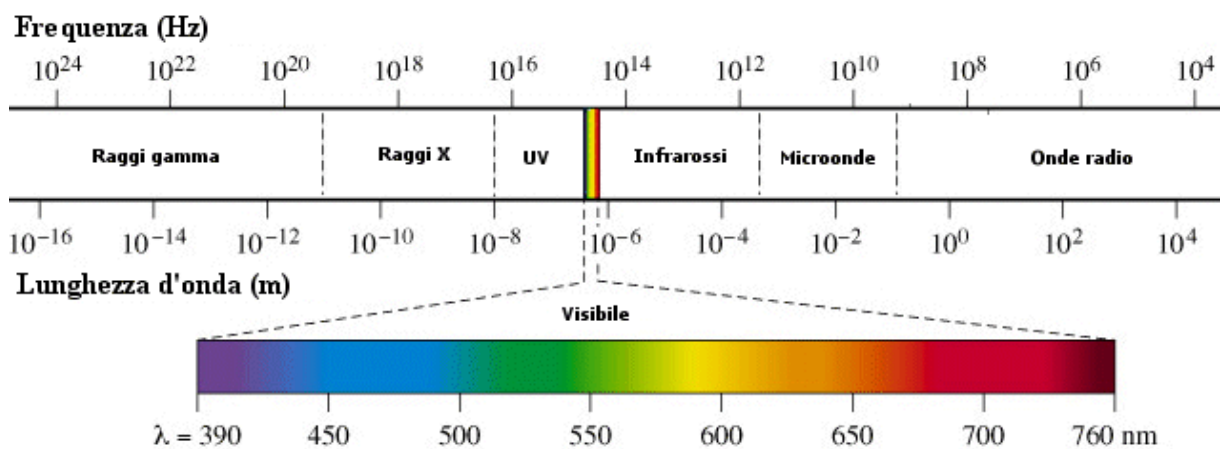


Figura 2.1, lo spettro elettromagnetico.

Il termine radiazione è molto vasto, usato per descrivere banalmente l'emissione di calore da una fiamma fino al decadimento radioattivo. Una caratteristica comune a tutti questi tipi di emissione è il trasporto di energia nello spazio. Una caratteristica molto importante delle radiazioni è la loro energia, che si misura in joule, o più diffusamente in fisica delle radiazioni in elettronvolt (eV). Un elettronvolt è l'energia

che una carica elementare (quella di un elettrone o di un protone) acquista attraversando una differenza di potenziale di 1 volt. (Multipli sono il keV, MeV...)

Lo spettro elettromagnetico è l'insieme di tutte le frequenze e lunghezze d'onda che può assumere un'onda elettromagnetica. Lo spettro elettromagnetico, infatti, è differenziato in: onde radio, microonde, infrarosso, luce visibile, ultravioletto, raggi X, raggi gamma. Parlando di radiazioni non possiamo non menzionare la luce visibile, quando la frequenza delle onde elettromagnetiche è superiore a quella visibile, gli effetti della quantizzazione delle onde elettromagnetiche sono più evidenti, per cui in tale parte dello spettro elettromagnetico, si parla di fotoni. I fotoni detti anche quanti di luce, sono i trasportatori di energia della radiazione elettromagnetica composta da particelle prive di massa. Essi trasportano energia proporzionale alla frequenza dell'onda le quali sono generate da cariche elettriche accelerate.

Secondo le equazioni di J.C. Maxwell, una carica in movimento produce un campo elettrico variabile, e questo, a sua volta, induce un campo magnetico (variabile). Questi campi elettrici e magnetici (sinusoidali) descritti dal modello ondulatorio si propagano nello spazio sotto forma di onde perpendicolari tra loro e alla direzione di propagazione, formando un'onda elettromagnetica. Queste non richiedono un mezzo materiale per propagarsi, il che significa che possono viaggiare attraverso il vuoto.

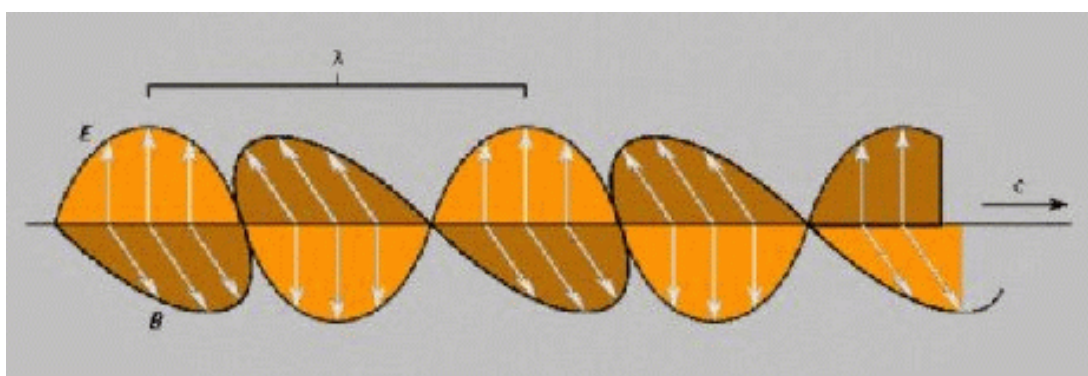


Figura 2.2 propagazione dell'onda e.m.

Queste onde em. sono caratterizzate da alcuni parametri fondamentali:

- Lunghezza d'onda (λ): rappresenta la distanza percorsa dall'onda in un periodo T (intervallo di tempo, in secondi, impiegato per compiere un'oscillazione completa)
- Frequenza (ν): il numero di oscillazioni per unità di tempo. $\nu = c/\lambda$ (Hz)
- Velocità (c): la velocità di propagazione della luce nel vuoto, che è circa $c=3\cdot 10(8)$ m/s

Queste caratteristiche definiscono l'energia e la capacità delle onde elettromagnetiche di interagire con la materia. La lunghezza d'onda (λ) e la frequenza (ν) sono strettamente correlate: più alta è la frequenza, più corta è la lunghezza d'onda! Questo perché tutte le onde luminose si muovono nel vuoto alla stessa velocità (c = velocità della luce) e l'equazione che mette in relazione lunghezza d'onda e frequenza per le onde elettromagnetiche è:

$$E = h \cdot \nu$$

Dove h è la costante di Planck ($h = 6,62618\cdot 10^{-34}$ J·s)

In base alla capacità che hanno di interagire, trasformare e causare conseguenze nella materia, le radiazioni si possono distinguere in:

- Radiazioni ionizzanti:
- Radiazioni non ionizzanti

Vengono identificate come ionizzanti quando la loro energia è in grado di provocare la ionizzazione degli atomi del mezzo che attraversano, cioè, rimuovendo elettroni dagli atomi o molecole: Le radiazioni ionizzanti sono, per definizione, radiazioni elettromagnetiche o corpuscolari dotate di sufficiente energia per “ionizzare” la materia che attraversano, ovvero strappare elettroni ad atomi o molecole. L'effetto di

questa ionizzazione è di rompere i legami atomici e molecolari, degradando le macromolecole che costituiscono la base dell'organismo umano.

Le radiazioni ionizzanti possono essere costituite o da particelle sub-atomiche (es. particelle alfa, beta, neutroni) che si muovono con velocità elevate, spesso prossime alla velocità della luce (radiazioni corpuscolari), o da radiazioni elettromagnetiche, costituite da fotoni che si propagano alla velocità della luce (raggi X e raggi gamma).

E. soglia di ionizzazione $E = 13.6 \text{ eV}$

Si usa in genere la soglia dell'energia di ionizzazione dell'idrogeno.

In base a come questa energia ionizza e quindi interagisce con la materia si vanno a differire due processi chiamati:

- Ionizzazione ed Eccitazione: Quando le radiazioni ionizzanti attraversano un materiale biologico, possono causare ionizzazione (se l'E è sufficiente per espellere l'elettrone) oppure eccitazione degli atomi, portando alla formazione di radicali liberi. Questi radicali possono reagire con componenti cellulari cruciali come il DNA, le proteine e le membrane cellulari, causando danni.

In base all'azione che hanno sul DNA si suddividono in:

- Radiazioni direttamente ionizzanti (protoni, elettroni o ioni)
- Radiazioni indirettamente ionizzanti (fotoni e neutroni)

La radiazione direttamente ionizzante si suddivide in corpuscolare (massiva) mentre quella indirettamente ionizzante (fotoni) in onde elettromagnetiche.

La prima è caratterizzata dalla forza di attrazione o repulsione tra due cariche elettriche, la quale è descritta dalla legge di Coulomb. La ionizzazione diretta avviene quando una particella carica (come un elettrone, protone o particella alfa) passa attraverso un materiale e interagisce con gli atomi del materiale stesso; Se l'energia trasferita è sufficiente, causa la rimozione di uno o più elettroni e quindi ionizzando l'atomo.

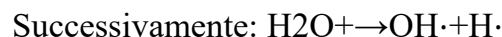
Mentre la indirettamente ionizzanti nell'ambito dei fotoni (raggi X) sono quindi caratterizzate dalle seguenti meccanismi di interazioni con la materia:

- Effetto fotoelettrico
- Effetto Compton
- Produzione di coppie (usato in PET)

Ciascuna di queste interazioni provocherà l'espulsione di un elettrone da un atomo a velocità relativistiche, trasformando tale elettrone in una particella beta (particella beta secondaria) che ionizzerà molti altri atomi. Poiché la maggior parte degli atomi interessati sono ionizzati direttamente dalle particelle beta secondarie, i fotoni sono chiamati radiazioni indirettamente ionizzanti.

I radicali liberi prodotti a causa di queste interazioni sono atomi o molecole che possiedono un elettrone spaiato. Questo li rende altamente reattivi, poiché cercano di stabilizzarsi "rubando" elettroni da altre molecole. Nella biologia, i radicali liberi possono causare danni significativi alle cellule, alle proteine, ai lipidi e al DNA. Essi sono entità molecolari molto reattive aventi vita media di norma brevissima, costituiti da un atomo o da una molecola che presenta un elettrone spaiato. Pensando al corpo umano il quale è costituito per il 70% da acqua, una delle principali conseguenze dell'ionizzazione indiretta è la formazione di radicali liberi a partire da essa.

Interazione con l'Acqua: Quando un fotone ad alta energia (o una particella secondaria come un elettrone) ionizza una molecola d'acqua (H₂O), può rimuovere un elettrone, formando un radicale idrossile (OH⁻) e un radicale idrogeno (H⁺):



Reattività dei Radicali Liberi:

I radicali idrossile sono particolarmente reattivi e possono attaccare il DNA, le proteine e altre molecole vitali all'interno delle cellule, causando mutazioni, danni strutturali e morte cellulare. Un eccesso di radicali liberi può causare uno stato di stress ossidativo, in cui il corpo non riesce a neutralizzare efficacemente questi

radicali, portando a danni cellulari generalizzati e contribuendo a malattie come il cancro, le malattie cardiovascolari e l'invecchiamento precoce. La radiazione di fotoni è chiamata raggi gamma se prodotta da una reazione nucleare, decadimento di particelle subatomiche, o decadimento radioattivo all'interno del nucleo. Altrimenti è chiamata raggi x se prodotta all'esterno del nucleo. Il generico termine "fotone" è perciò utilizzato per descrivere entrambi.

L'essere umano dalla sua origine fino a poco meno di un secolo fa prima della scoperta dei raggi X e i suoi macchinari, era solamente sottoposta alla radioattività naturale. Come riportato dall'Organizzazione Mondiale di Sanità, mediamente, un individuo ai giorni d'oggi è esposto a 2,4 mSv all'anno di radiazioni ionizzanti, provenienti da sorgenti presenti in natura, la quale risulta il maggior contributo della dose alla popolazione mondiale. Soprannominato fondo naturale di radiazioni, è costituito dalle radiazioni ionizzanti a cui siamo esposti quotidianamente, provenienti da fonti naturali presenti nell'ambiente. Queste radiazioni, che sono sempre esistite sulla Terra, derivano da diverse fonti, sia terrestri che cosmiche, e rappresentano una componente inevitabile dell'ambiente naturale. La prima è dovuta ai radionuclidi cosiddetti primordiali presenti in varie quantità nei materiali inorganici della crosta terrestre (rocce, minerali) fin dalla sua formazione. La seconda invece è costituita dai raggi cosmici e dai radionuclidi cosmogenici.

Queste radiazioni derivano da principalmente a quattro fonti:

- **Radiazioni Terrestri:** Alcuni elementi presenti in natura, come l'uranio, il torio e il radon, sono intrinsecamente instabili e decadono spontaneamente, emettendo particelle alfa, beta e radiazioni gamma. Questo processo è alla base della radioattività naturale e della produzione di radiazioni ionizzanti in molti minerali e sostanze terrestri. La concentrazione dei radionuclidi naturali nel suolo e nelle rocce varia fortemente da luogo a luogo in dipendenza della conformazione geologica delle diverse aree.
- **Radiazioni Cosmiche:** raggi cosmici provengono, per la maggior parte, dal profondo spazio interstellare e sono costituiti principalmente da particelle

cariche positivamente (protoni, alfa, nuclei pesanti), che, quando giungono in prossimità della terra, la loro intensità varia con l'altitudine)

- Radiazioni Interne: (alimentazione e respirazione es potassio-40)
- Radiazioni Derivate da Attività Umane: (materiali da costruzione, emissioni centrali nucleari)

Tornando a parlare invece del settore medico, le radiazioni sono usate sia in diagnostica che in terapia difatti le troviamo come la seconda causa di maggior esposizione della popolazione alle radiazioni ionizzanti. Nella medicina contemporanea l'utilizzo delle radiazioni ionizzanti è vastissimo; i benefici per i pazienti di tali applicazioni sono stati ampiamente dimostrati, ed è difficile immaginare un sistema sanitario senza le moderne tecniche diagnostiche o interventistiche guidate dall'imaging radiologico.

Il settore della diagnosi e terapia possono essere ulteriormente suddivisi a seconda se la radiazione ionizzante sia somministrata attraverso sorgenti esterne o interne:

Diagnosi:

- Sorgenti esterne a raggi X: radiografia, fluoroscopia, tomografia computerizzata. Tecniche di “radiologia diagnostica” che usano macchine a raggi X per ottenere immagini di aree dell'interno dell'organismo umano. I raggi X sono prodotti in dispositivi chiamati tubi a raggi X, dove elettroni vengono accelerati e fatti collidere con un bersaglio metallico (solitamente tungsteno). L'improvvisa decelerazione degli elettroni produce radiazioni elettromagnetiche nel campo dei raggi X.
- Sorgenti interne non sigillate: radiofarmaci impiegati in medicina nucleare diagnostica, somministrati al paziente per la visualizzazione delle immagini di organi e tessuti in scintigrafia nucleare e nella PET (*Positron Emission Tomography*).

Terapia: Le tecniche di radioterapia sfruttano la capacità delle radiazioni di distruggere i tessuti patologici. Molte tipologie di sorgenti di radiazioni ionizzanti sono utilizzate per il trattamento di patologie tumorali o altre malattie.

- Sorgenti esterne: terapia con fasci di radiazione esterna (EBRT, *External Beam Radiation Therapy*, chiamata anche tele-terapia), generati attraverso:
 - Macchine a raggi X;
 - Acceleratori di particelle: Gli acceleratori di particelle, come i ciclotroni e i sincrotroni, sono macchine che accelerano particelle cariche (elettroni, protoni, ioni) a velocità molto elevate. Quando queste particelle ad alta energia colpiscono un bersaglio, possono produrre radiazioni ionizzanti, come raggi X e gamma. Gli acceleratori sono utilizzati per produrre isotopi radioattivi per applicazioni mediche e industriali, nonché per la ricerca scientifica.
 - Capsule che racchiudono sorgenti radioattive sigillate (ad esempio ^{60}Co nella radiochirurgia stereotassica gamma o unità “*gamma knife*”).
- Sorgenti interne (radionuclidi):
 - Sigillate: brachiterapia (chiamata anche radioterapia interventistica);
 - Non sigillate: radiofarmaci impiegati in medicina nucleare terapeutica.

3 TECNICHE ONCOLOGICHE:

L’obiettivo principale è quello di intercettare il più possibile le insorgenze ai primi stadi dei primi segni e sintomi quindi ottenere diagnosi precoci attraverso lo screening (I II III), con la prevenzione e riduzione dei rischi. Questo può essere attuato tramite una buona istruzione della popolazione. Nella pratica clinica, le tecniche di imaging come la mammografia, la colonscopia e il Pap test identificano alcuni tumori in fase iniziale prima di progredire verso gli stadi avanzati. Nel caso queste barriere di controllo vengano superate oppure non effettuate dalla popolazione, non ci sarà nulla ad impedire alla neoplasia di proliferare fino a, purtroppo, andarla a diagnosticare in uno stadio molto avanzato.

Sono presenti diverse terapie o combinazione di essi per trattare la malattia oncologica; Nei giorni d’oggi si sta andando sempre di più verso la medicina personalizzata con le terapie a bersaglio molecolare che vanno a facilitare ma mai a sostituire il lavoro delle cosiddette terapie “*gold standard*”.

I possibili trattamenti della patologia oncologica sono rappresentati da:

- Chirurgia;
- Chemioterapia; (sistemico)
- Immuno-terapia;
- Radioterapia; (loco-regionale)
- Adroterapia (protoni e ioni)

Si tende a preferire la chirurgia quando siamo in condizioni di localizzazione favorevole all'asportazione, in quanto in termini di sopravvivenza offre un *outcome* migliore. Parlando invece di una neoformazione ben definita ma inaccessibile per il chirurgo, la radioterapia ha un ruolo principe e la sua efficacia è pari all'asportazione.

4 RADIOTERAPIA:

La radioterapia è una terapia localizzata, non invasiva, indolore, effettuata per lo più in regime ambulatoriale, in grado di provocare la necrosi ovvero la morte delle cellule del tumore attraverso l'utilizzo di radiazioni di elevata energia chiamate radiazioni ionizzanti. L'obiettivo della radioterapia è il controllo locale della malattia e dei sintomi ad essa correlati, è considerata una sorta di "chirurgia virtuale", visto che in alcuni contesti si propone quale alternativa alla chirurgia tradizionale, come nel caso del tumore della prostata o di quelli del rinofaringe, che per la posizione in cui si trovano sono difficilmente operabili. Spesso è comunque associata ad altri trattamenti, come la chirurgia vera e propria o la chemioterapia. In genere la radioterapia adopera i raggi X, nome che venne associato a questi misteriosi raggi dopo che Wilhelm Conrad Röntgen per caso, dopo vasi esperimenti, ottenne la prima radiografia della storia l'8 novembre del 1895: un'immagine delle ossa della mano di sua moglie e del suo anello matrimoniale (Fig. 4.1)

Soprannominati “X”- rays proprio per onorare il segno matematico che indica una quantità ignota (x). Quello che il vincitore del premio Nobel nel 1901 aveva scoperto, ma che non aveva ancora del tutto chiaro cosa fosse, era che in certe condizioni gli elettroni che vengono normalmente emessi dai tubi con cui stava facendo esperimenti si trasformano in una radiazione elettromagnetica (1%, il resto in E. termica) con la capacità di penetrare e ionizzare quasi qualsiasi materiale insieme al fatto che quei raggi hanno effetti dannosi simili a un altro tipo di radiazione elettromagnetica, i raggi gamma, i quali hanno nome diverso solo per l’origine e la differente energia. Esse sono le radiazioni più pericolose tra quelle emesse durante le fissioni nucleari, come le esplosioni atomiche. Cosa che solo finché diversi pionieri scoprirono tramite l’utilizzo dei raggi-X, erano gli effetti collaterali, i quali sono vari e si possono presentare al corpo umano in breve o lungo termine. Nel passato non si era ancora a conoscenza della relazione dose-effetto e questo causò molti sviluppi di forme tumorali nelle persone che erano sovraesposti ai raggi-X durante i loro esperimenti!



Figura 4.1, rappresentata la mano della Signora Röntgen con al dito l’anello matrimoniale

Da allora sono stati usati inizialmente a scopo diagnostico mentre a seguire quello terapeutico. Nel primo caso le dosi sono notevolmente minori (keV) come nel caso

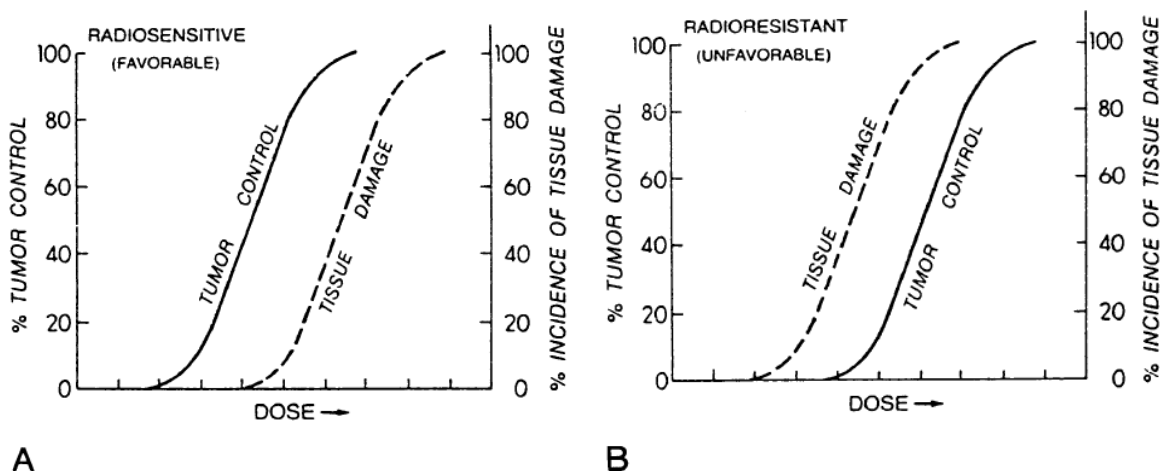
delle radiografie, mentre nel secondo caso quello appunto della radioterapia le dosi misurate sono nell'ordine dei Mev essa è la causa principe dell'azione tumoricida.

In radioterapia la somministrazione della dose prescritta non avviene, salvo per specifici casi, in un'unica seduta terapeutica, bensì frazionando la terapia in molteplici sedute. Date le dosi notevolmente incrementate in questa metodica bisogna stare attenti non solo a dare la massima dose al tessuto tumorale, ma anche dare la minor dose ragionevolmente possibile agli organi a rischio (OAR) Gli organi a rischio sono strutture o tessuti sani vicini al sito del tumore che possono essere danneggiati dalle radiazioni durante la radioterapia. Poiché queste strutture svolgono funzioni vitali o sono particolarmente sensibili ai danni da radiazioni, è fondamentale limitare l'esposizione per prevenire effetti collaterali gravi o permanenti.

Gli organi a rischio si possono suddividere in base alla loro perdita di funzione:

- Paralleli (c'è un volume soglia che al di sotto non si verifica il danno)
- Seriali (no volume soglia, se vol. irradiato in qt. notevole = proporzionale alla probabilità di complicanze e alla perdita di funzione)

Questi organi irradiati hanno delle curve dose-beneficio in base alla loro sensibilità alle radiazioni. Gli OAR avranno una curva come indicato in figura B non favorevole perché affinché ci sia un controllo locale del tumore la dose da somministrare sarà ben superiore rispetto alla dose nociva non ottenendo nessun beneficio!



Il trend che si sta seguendo sempre di più oggi è quello di aumentare la precisione dei trattamenti insieme all'aumentare la dose! Come detto in precedenza, l'efficacia del

trattamento radiante non si basa solo sulla precisa somministrazione della dose nel volume tumorale, ma anche sul miglior risparmio di dose nei tessuti limitrofi sani e negli OAR; per questo motivo, nello stabilire la dose di prescrizione, nonché la dose con cui irradiare il volume tumorale, si devono considerare il tipo di neoplasia e le tolleranze dei tessuti sani circostanti. Per far fronte a questa problematica, nel corso degli anni, partendo da trattamenti 2D, grazie ad una progressione tecnologica dei macchinari e delle tecniche all'avanguardia molto conformate che si sono sviluppate, siamo arrivati fino alle 3D conformazionale, IMRT, IGRT e infine ai trattamenti stereotassici che hanno permesso di ottenere un incremento di dose al target risparmiando allo stesso tempo gli OAR.

Quattro persone su dieci con tumore sono sottoposte a radioterapia da sola o associata ad altri trattamenti (chirurgia, chemioterapia, ormonoterapia, immunoterapia).

Le indicazioni al trattamento radioterapico vengono classificate in:

- curativo radicale esclusivo (es: prostata);
- curativo, in associazione con altri trattamenti quali la chemioterapia (es: testicolo);
- sintomatico e palliativo (in presenza di molto dolore, controllo di malattia, es: metastasi ossea);
- adiuvante e successivo ad altri trattamenti (post-chirurgico, con intento di radicalità, di territori potenzialmente sedi di malattia residua es: mammella);
- neo-adiuvante (pre-chirurgico, a scopo cito-riduttivo, di neoplasie non resecabili in prima istanza);
- intraoperatorio (es: sarcomi);
- precauzionale (es: encefalo);
- speciale (es: TBI).

Ai giorni d'oggi, la radioterapia a fasci esterni può essere fondamentale nella prognosi del trattamento oncologico grazie a diverse finalità: attraverso un'analisi globale del rapporto rischio/ beneficio, le caratteristiche del paziente stesso e quelle del tumore (aggressività, istologia, *grading*, sensibilità alle cure), al paziente verrà proposto un

piano di trattamento e terapeutico che tiene proprio in considerazione questi criteri. La radioterapia, infatti, può essere integrata in diverse fasi e diverse condizioni in base al risultato che si vuole ottenere a partire dall'eradicare la malattia fino a contenere i sintomi.

4.1 PIANIFICAZIONE E TRATTAMENTO

RADIOTERAPICO:

La radioterapia può essere somministrata attraverso due modalità principali:

- 1) Radioterapia esterna o tele-radioterapia 90 % (“x” Acceleratore lineare 4 - 25 MV, ⁶⁰Co 1,25 MV, elettroni 6-13 MeV)
- 2) Brachiterapia 10% (mediante utilizzo di radioisotopi: interstiziale, endocavitaria, metabolica).

L'obiettivo consiste nell'eradicare la malattia incrementando le possibilità di guarigione o ottenere un miglioramento della qualità di vita; questo viene raggiunto tramite dosi frazionate, ovvero una somministrazione della dose totale in più sedute: Nel frazionamento convenzionale si parla dell'erogazione di 180-200 cGy/die per 5 gg/settimana dove il range di dose utile nelle diverse patologie varia indicativamente da 3000 a 7500 cGy, da ciò si deduce che un trattamento radioterapico standard ha una durata da 3 a 7-8 settimane dove nella prima fase ci sarà la pianificazione;

- TC di centratura (finalità: geometrica e dosimetrica)
- Definizione dei volumi o “*counturing*” (volume bersaglio e OAR limitrofi)
- Elaborazione del piano di trattamento e sua validazione

Attuato nella fase di pianificazione è specifica competenza del fisico sanitario, trovare la modalità tecnica di irradiazione migliore (tipo di energia utilizzata, numero – dimensioni – inclinazione dei campi di ingresso, MLC) al fine di:

- Erogare la dose terapeutica prescritta a tutto il volume bersaglio,
- Ridurre il più possibile la dose ai tessuti sani

Mentre nella seconda fase ci sarà l'esecuzione:

- Verifica geometrica e dosimetrica del trattamento (TSRM – Medico – Fisico)
- Erogazione della dose (TSRM)

Il trattamento non può essere erogato affinché non si sia effettuato il controllo geometrico (Fig.4.4), essendo la radioterapia una prestazione riproducibile, è essenziale che tutte le strutture vengano raffrontate fra un'immagine (radiologica bidimensionale o TC tridimensionale) acquisita immediatamente prima del trattamento e un'immagine di riferimento acquisita in fase di pianificazione. (DRR o TC di centratura)

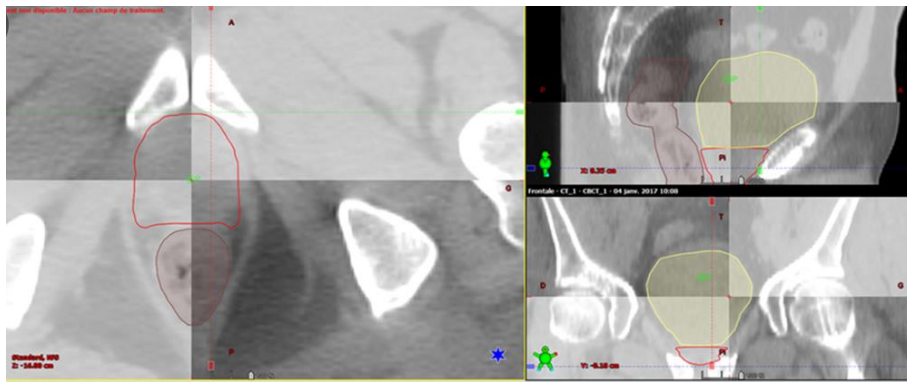


Figura 4.4, controllo del posizionamento del paziente tramite la co-registrazione.

La riproducibilità del trattamento è garantita dall'utilizzo di:

- sistemi di laser mobili,
- immobilizzatori,
- tatuaggi cutanei.

Eseguite le verifiche, queste tecniche di erogazione dei trattamenti vengono messe in atto tramite un acceleratore lineare medico (LINAC). Il LINAC (Fig. 4.5) è una macchina isocentrica, ovvero è in grado di irradiare questo punto dello spazio nel quale si intersecano l'asse centrale del fascio e l'asse del *gantry* da diverse angolazioni. Lo scopo è quello di produrre fasci di ioni o particelle subatomiche utilizzati direttamente nella terapia con elettroni, oppure, se il fascio viene deviato su un bersaglio di tungsteno tramite un magnete, producono raggi X ad alta energia tramite il processo di bremsstrahlung, con energie che possono raggiungere i 20 MeV. Dotato di strumenti come le due testate a Mv e Kv più i corrispettivi detettori, insieme al collimatore multilamellare ha la peculiarità di conformare il fascio alla forma del tumore e distruggere le cellule tumorali risparmiando il tessuto normale circostante.

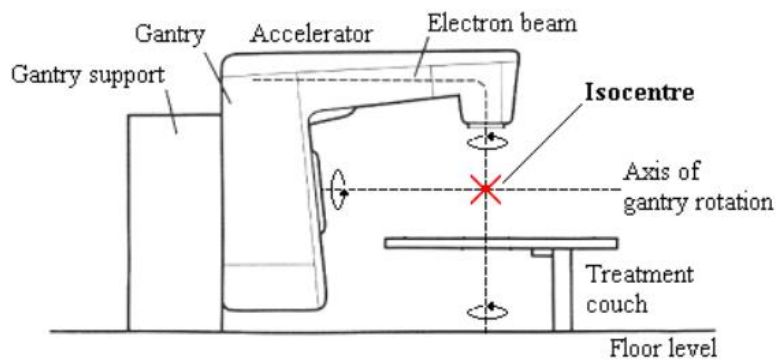


Figura 4.5, illustrazione di un acceleratore lineare usato in radioterapia.

Grazie al movimento della testata a 360 gradi e l'implementazione del collimatore multilamellare (MLC), siamo in grado di irradiare il nostro target da molteplici angolazioni e conformazioni. L'MLC è alla base del risparmio della dose sui OAR (Fig. 4.6).

- È dotato di un elevato numero di lamelle (20 - 40 coppie) di Tungsteno schermanti il fascio fotonico, di spessore variabile da 3 a 15 mm, ognuna dotata di motore proprio controllato dal computer.
- Consente di allestire campi di trattamento di forma irregolare attraverso il movimento computerizzato di multiple lamelle.

- La più opportuna distribuzione delle lamelle intorno al contorno di ogni campo di trattamento, così come studiata nel planning, viene “trasferita” alla consolle dell’acceleratore lineare permettendo la attivazione dei motori delle singole lamelle e creando una forma irregolare per singolo campo di Radioterapia.

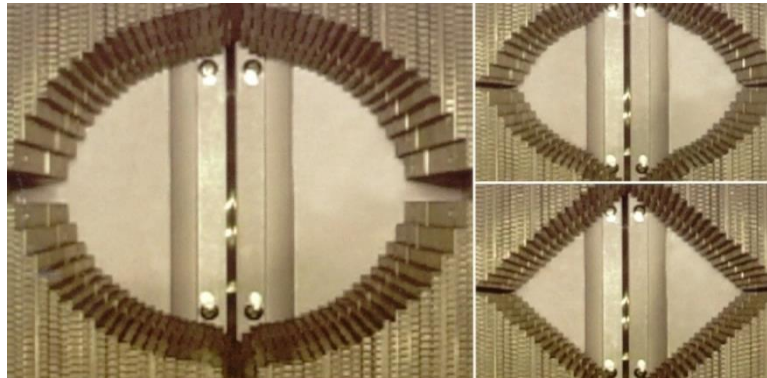


Figura 4.6, il collimatore multi-lamellare (MLC) in diverse conformazioni.

4.2 TECNICHE SPECIALI:

- IMRT - Radioterapia con modulazione di intensità
- IGRT - Radioterapia immagine guidata (*no geographic miss*)
- STEREOTASSI
- IORT (radioterapia intraoperatoria)
- ADROTERAPIA: utilizzo particelle ad alto let (protoni, neutroni, ioni)

Il progresso tecnologico consente oggi di conformare strettamente e in modo molto accurato la dose al target, e risparmiare notevolmente la dose ai tessuti sani adiacenti.

Tra le tecniche più innovative si ricordano:

3D conformazionale: è la tecnica radioterapica più semplice e non prevede la modulazione dell’intensità di dose (fluenza). Attraverso l’utilizzo di filtri e dei collimatori multilamellari il fascio viene reso da uniforme a cuneiforme e viene conformato ai contorni del target tumorale. Ad oggi le tecniche conformazionali vengono solamente eseguite per trattamenti palliativi o laddove non ci siano organi fortemente e rischio;

Radioterapia ad intensità modulata (IMRT): consiste nella modulazione dell'intensità della dose in ogni campo di trattamento (fluenza) che utilizza 6-9 campi di raggi X non complanari e non uniformi pertanto consente un miglioramento del rapporto terapeutico, l'intensificazione della dose totale e la riduzione della tossicità iatrogena. L'IMRT è possibile grazie alla presenza dei MLC (*Multileaf Collimator*), delle lamelle con motorini passo passo indipendenti tra loro, che delimitano il campo di radiazione e permettono una modulazione dell'intensità, fortemente dipendente dal rapporto tra target e posizione del *gantry* in un preciso istante. Si definiscono SMLC (*Step and Shoot*) quando i collimatori *multileaf* si muovono in assenza di erogazione dell'acceleratore; si parla invece di DMLC (*Sliding Window*) quando le lamelle si muovono durante l'erogazione.

Radioterapia guidata dalle immagini (IGRT): una tecnica in grado di seguire un bersaglio tumorale, che si muove, soprattutto a causa della respirazione del paziente sfrutta le immagini radiologiche per verificare eventuali variazioni che potrebbero influire sull'efficacia della terapia migliorando la precisione e riducendo il rischio di geographic miss; grazie a questa metodica si valutano quindi errori di setup, errori interfrazionali e movimenti fisiologici intrafrazionali. Aumentando l'efficacia del trattamento e riducendo il rischio di complicanze, grazie all'IGRT, i pazienti possono ricevere dosi più elevate di radiazioni in modo sicuro e mirato, con una migliore probabilità di controllo del tumore e minori effetti collaterali.

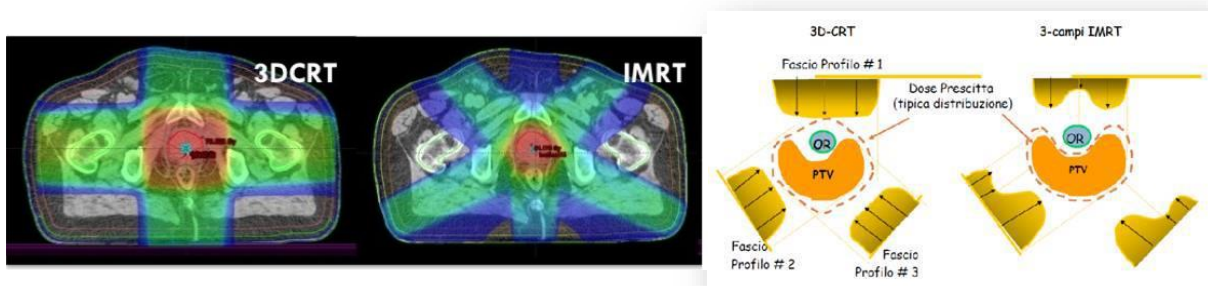


Figura 4.7 e 4.8, a sinistra possiamo confrontare le tecniche di irradiazione nelle due metodiche, mentre a destra comprendiamo il vantaggio dell'intensità modulata.

Il termine "*geographic miss*" si riferisce alla situazione in cui il tumore non riceve la dose completa di radiazioni prevista, a causa di un errore nella localizzazione o nel

posizionamento del paziente durante la radioterapia. Questo errore può derivare da piccoli movimenti del paziente, variazioni nella posizione degli organi interni (ad esempio, a causa della respirazione o del riempimento della vescica), o imprecisioni nella definizione del volume da irradiare.

l'IGRT previene il *geographic miss* tramite l'utilizzo di:

- Immagini in Tempo Reale:
- Correzione del Posizionamento:
- Adattamento del Trattamento:
- Riduzione dei Margini di Sicurezza:

Radioterapia stereotassica: consiste nell'irradiazione con fasci molto focalizzati di piccoli e ben circoscritti focolai, intra ed extra-cranici, mediante una frazione singola (radiochirurgia stereotassica) o mediante frazioni multiple (radioterapia stereotassica). Viene effettuata con apparecchiature dedicate, come la *Gamma Knife*, la *Cyber Knife*, o con Linac adattati.

Radioterapia intraoperatoria (IORT): consente di erogare una dose elevata durante l'intervento chirurgico direttamente al focolaio tumorale, e al tempo stesso di ridurre l'esposizione degli organi sani circostanti, poiché possono essere allontanati dal fascio di radiazioni durante l'intervento. La terapia viene erogata in un'unica seduta. È cruciale l'organizzazione multidisciplinare del reparto nel giorno dell'intervento chirurgico;

Adroterapia: Viene così definita una moderna tecnica radioterapica che utilizza le radiazioni prodotte da tutte le particelle non elementari fatte di quark, dette adroni (radiazioni corpuscolate). I protoni, i neutroni e gli ioni sono gli adroni più noti. L'utilizzo dell'una o dell'altra particella dipende, oltre che dal tipo di tumore, dalla distribuzione di dose richiesta nel tessuto tumorale, caratterizzata dal picco di Bragg viene descritta l'interazione con la materia. L'adroterapia è dunque consigliata nel trattamento di masse tumorali che necessitano un'elevata precisione di erogazione perché circondate da organi, nervi e vasi molto importanti che non possono essere danneggiati, come i tumori alla base del cranio. "adroni", hanno il vantaggio di essere

più pesanti e dotate di maggior energia rispetto agli elettroni e ai fotoni. proprietà di colpire e danneggiare le cellule tumorali in maniera molto mirata, causando una irradiazione dei tessuti biologici sani estremamente limitata rispetto a quella provocata dai raggi X. Questa tecnica, quindi, viene indicata maggiormente in tumori con sedi critiche e in quelli radioresistenti dove la radiazione in entrata sarà minima e controllata mentre sarà relativa subito dopo aver raggiunto il picco e rilasciato tutta la sua energia risparmiando i tessuti successivi.

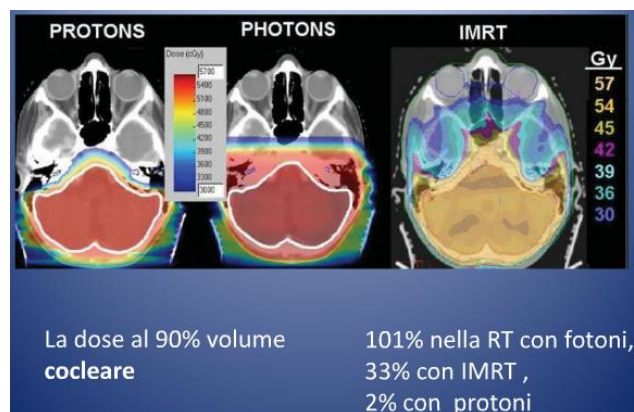


Figura 4.9, confronto delle distribuzioni di dose per le varie metodiche.

5 ORIGINI DELL' ADROTERAPIA:

L'inizio dell'adroterapia risale al 1930, con la creazione del ciclotrone da parte di Ernest Lawrence. Quando nel 1935 egli contattò suo fratello John, al tempo medico di Yale, a unirsi a lui a Berkeley per sfruttare il nuovo potente acceleratore a fini medici. Gli obiettivi principali furono la produzione di radioisotopi e, successivamente, l'impiego terapeutico di fasci di neutroni veloci. Si tratta di un acceleratore di particelle elementari cariche elettricamente (protoni, deuterioni e anche atomi di metalli pesanti ionizzati): queste, grazie all'aiuto di un campo magnetico, raggiungono velocità altissime, anche prossime a quella della luce. L'impatto finale tra le particelle stesse accelerate, o contro "bersagli" studiati appositamente, permette di ottenere altri tipi di particelle e rilasci di energia il cui rilevamento e studio dà modo di approfondire le conoscenze della struttura fondamentale della materia e delle interazioni tra i suoi

costituenti. Più nel dettaglio, nel ciclotrone la traiettoria delle particelle, che si trovano in una camera a vuoto, è incurvata da un campo magnetico costante e l'accelerazione è indotta da un campo elettrico alternato. Le particelle si muovono su orbite di diametro crescente via via che la loro velocità aumenta.



Lawrence, insieme a Livingston e Sloan, alla fine del 1932, riuscì a generare protoni con un'energia di 4,8 MeV utilizzando il nuovo ciclotrone da 27 pollici. (Fig. 5.1)

Tuttavia, la pianificazione degli esperimenti di fisica non aveva tenuto il passo con la costruzione degli strumenti necessari per eseguirli, perciò nei due anni seguenti si persero a causa della mancanza di rilevatori adeguati nel laboratorio importanti scoperte. Infine, nel 1934, dopo le scoperte della radioattività indotta da particelle alfa e neutroni fatte dai Joliot a Parigi e dal gruppo di Fermi a Roma, Lawrence focalizzò l'uso del ciclotrone sull'indagine e la produzione di isotopi artificiali utilizzando fasci di neutroni, protoni, deuteroni e particelle alfa.

L'avvenimento che sbloccò questo sviluppo fu la dimostrazione di Georg von Hevesy dove spiegò che i traccianti radioattivi nel corpo umano potevano fornire informazioni uniche sul metabolismo e su altri processi fisiologici. Il programma finanziato dalla Rockefeller Foundation e dalla Macy Foundation introdusse nella pratica medica di isotopi come sodio-24, fosforo-32, cobalto-60, tecnezio-99 e iodio-131. Nel 1940, Martin Kamen e Samuel Ruben scoprirono il carbonio-14. Tornando all'aspetto terapeutico, è importante ricordare che i neutroni furono scoperti da Sir James

Chadwick nel 1932. Subito dopo, Ernest Lawrence e suo fratello John iniziarono a studiare gli effetti dei neutroni veloci sui sistemi biologici. Seguendo un articolo di Gordon Locher, che nel 1936 evidenziava le potenzialità terapeutiche sia dei neutroni veloci che di quelli lenti;



pertanto, tramite un ciclotrone da 37 pollici alla fine di settembre 1938 i primi pazienti furono trattati con neutroni prodotti dalla reazione di deuteroni da 8 MeV su un bersaglio di berillio (Fig. 5.2).

Questo primo studio, condotto su 24 pazienti con singole frazioni, fu considerato inizialmente un successo e portò alla costruzione del ciclotrone medico Crocker da 60 pollici. Qui, Robert Stone e i suoi collaboratori trattarono pazienti con dosi frazionate utilizzando neutroni prodotti da deuteroni da 16 MeV su berillio fino al 1943, quando il ciclotrone fu fissato al programma della bomba atomica. Tuttavia, solo dopo si scoprì che la tecnica era rudimentale e le dosi somministrate ai tessuti sani erano troppo elevate, dopotutto le interazioni con la materia e i loro effetti erano ancora sconosciuti e agli albori, tanto che, quando nel 1948 Stone valutò gli effetti su 226 pazienti e concluse: "La terapia con neutroni, come da noi somministrata, ha portato a sequele tardive così gravi rispetto ai pochi risultati positivi ottenuti, che non dovrebbe essere continuata".

5.1 IL PRIMO TRATTAMENTO CON PROTONI

Nel 1945, Robert Rathbun "Bob" Wilson il quale era ex allievo di Lawrence e, in seguito, fondatore e direttore del Fermilab — fu assunto come professore associato a Harvard, dove progettò un nuovo ciclotrone da 160 MeV. Questo strumento, dopo essere stato utilizzato per molti anni in esperimenti di fisica nucleare, venne impiegato nel 1961 per l'irradiazione di pazienti. Tuttavia, già nel 1946, Wilson aveva proposto l'uso di fasci di protoni in oncologia radioterapica. Infatti, al Ciclotrone di Berkeley, aveva misurato i profili di profondità con un significativo aumento della dose alla fine del percorso delle particelle, noto come picco di Bragg (Fig. 5.3). Questo fenomeno era stato osservato 50 anni prima da W. Bragg nelle tracce delle particelle alfa. Grazie al picco di Bragg che può essere "spalmato" (Fig.5.4) usando ruote modulatrici la dose può essere concentrata sul bersaglio tumorale, risparmiando i tessuti sani in modo più efficace rispetto ai raggi X.

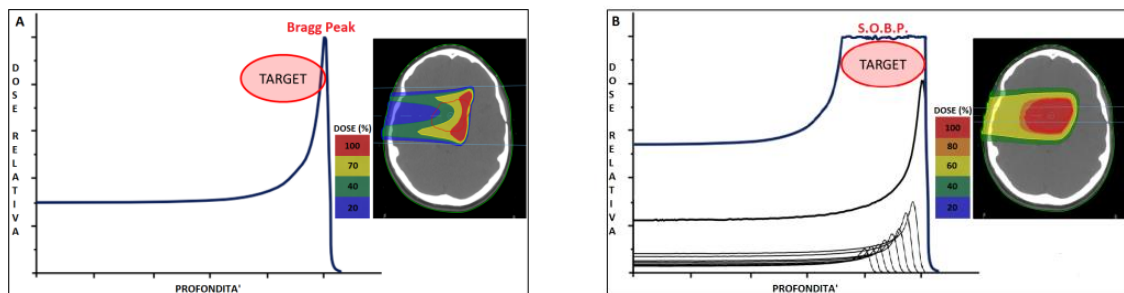


Figure 5.3 e 5.4, rispettivamente il picco di Bragg a sinistra e lo spread out Bragg peak a destra.

È interessante notare che, nel suo articolo, Wilson discusse principalmente dei protoni, ma menzionò anche le particelle alfa e gli ioni di carbonio. Due anni dopo, i ricercatori del Lawrence Berkeley Laboratory (LBL) condussero studi approfonditi sui protoni, confermando le previsioni fatte da Wilson. Nel 1954, il primo paziente fu trattato a Berkeley con protoni, seguito da trattamenti con elio nel 1957 e ioni neon nel 1975. In questi trattamenti, come nella maggior parte delle strutture successive, il fascio veniva distribuito sul volume del bersaglio utilizzando sistemi di modellamento "passivi", come diffusori, compensatori e collimatori, adattati dalla terapia convenzionale con fotoni. (tecnica che descriveremo in modo più approfondito nel capitolo 5.2) In altre

parole, gli ioni venivano trattati come fotoni senza sfruttare la loro caratteristica più importante: la carica elettrica, che rende i loro fasci facili da rilevare e, ancor più importante, permette di controllare i fasci a matita tramite campi magnetici.

Il primo trattamento con adroterapia è stato effettuato nel 1954 presso “La Mecca dell’adroterapia”, il Lawrence Berkeley Laboratory (LBL). Quella occasione ha segnato l’inizio dell’uso clinico delle particelle cariche pesanti, come i protoni, nella radioterapia oncologica che portò una collaborazione fondamentale tra il ciclotrone di Harvard e l’ospedale del Massachusetts dove Nel 1961, il ciclotrone di Harvard, iniziò a essere utilizzato per trattare pazienti oncologici, diventando uno dei primi esempi di adroterapia clinica. Vennero trattati vari tipi di tumori, tra cui tumori cerebrali e oculari. Il ciclotrone forniva protoni con un’energia di circa 160 MeV, sufficienti per trattare tumori profondi fino a circa 16 cm nel corpo.

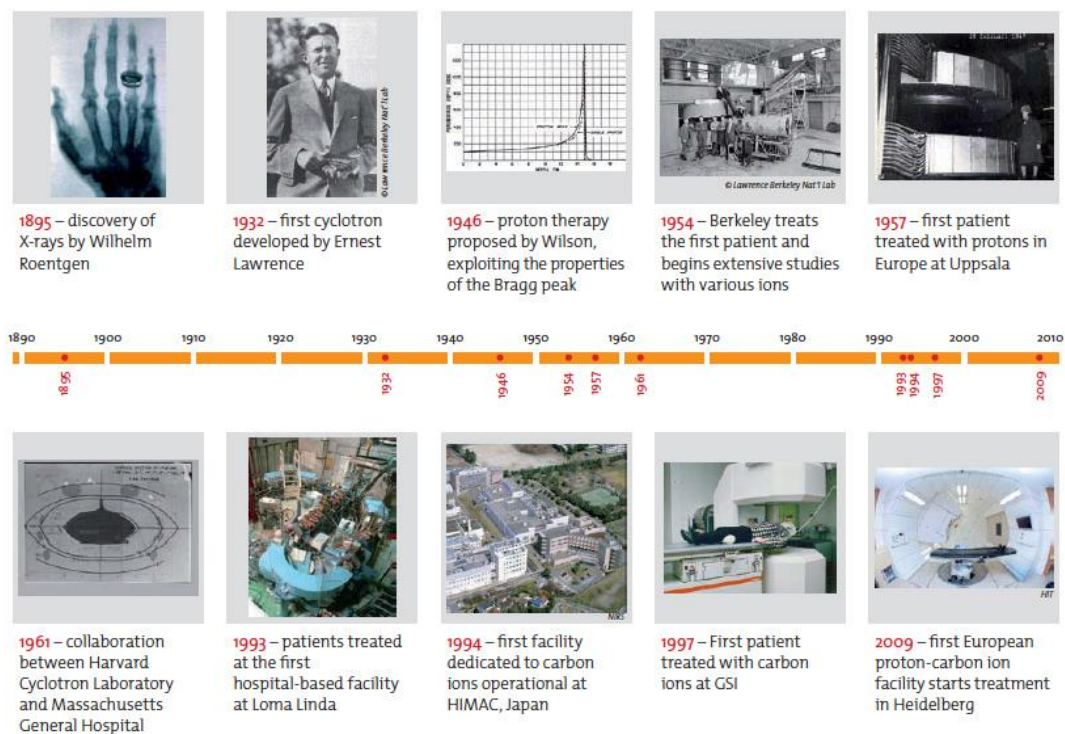


Figura 5.5, la linea temporale delle scoperte riguardanti l’adroterapia dalla scoperta dei raggi x fino ai primi centri.

Pertanto, la struttura del ciclotrone raggiunse un punto critico tra il 1967 e il 1968, periodo durante il quale Andreas Koehler, un fisico sperimentale di primo livello, fu per un periodo l'unico dipendente, lavorando part-time anche se, di fatto, lavorava ben oltre il tempo pieno. L'ostacolo in rimovibile all'epoca, causato al lavoro iniziale, era limitato dall'incapacità di eseguire imaging tridimensionale e della dipendenza da strutture principalmente dedicate alla ricerca in fisica. Con lo sviluppo dello scanner TC (Tomografia Computerizzata), la definizione del bersaglio migliorò, permettendo il trattamento di quasi ogni parte del corpo. Nonostante il ciclotrone dovesse essere chiuso, a metà degli anni '70 Koehler, Bernard Gottschalk e i loro colleghi riuscirono a sviluppare metodi per trattare tumori cerebrali di grandi dimensioni e vari tipi di tumori oculari. Michael Goitein scrisse i sofisticati codici software necessari per la pianificazione dei trattamenti.

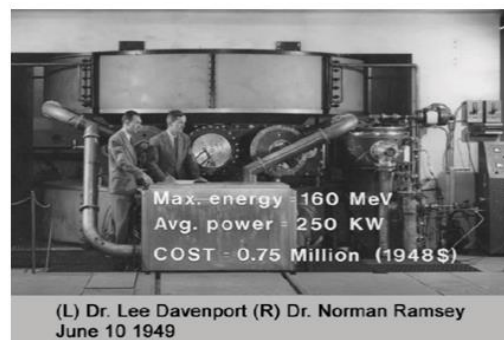


Figura 5.6, il ciclotrone di Harvard.

Il successivo sviluppo della risonanza magnetica (MRI), della SPECT e della PET ha ulteriormente migliorato la definizione del bersaglio, permettendo di sfruttare ancora meglio i benefici della protonterapia.

Il lavoro e la ricerca effettuati sul ciclotrone di Harvard furono critici quando tre gruppi di oncologi radioterapisti collaborarono per molti decenni con i fisici di Harvard su tre studi clinici: neurochirurgia per lesioni intracraniche (3687 pazienti), tumori oculari (2979 pazienti) e tumori della testa e del collo (2449 pazienti).

Le principali figure che lavorarono sui tumori oculari e sulle malformazioni furono Ian Constable ed Evangelos Gragoudas del Massachusetts Eye and Ear Hospital. I successi ottenuti nel trattamento di grandi tumori cerebrali sono attribuiti a Herman Suit, Michael Goitein e ai colleghi del Dipartimento di Medicina Radiologica del Massachusetts General Hospital. I risultati ottenuti, in particolare per il melanoma oculare e per i cordomi e i condrosarcomi alla base del cranio, convinsero molti oncologi radioterapisti della superiorità dei protoni rispetto ai raggi X per i tumori vicini a organi a rischio. È bene precisare che l'uso dei protoni permette di diminuire la gravità degli effetti collaterali acuti e tardivi, rendendo così la radioterapia favorevole, ad esempio, nel trattamento dei pazienti oncologici pediatrici.

Trattato nel 1954 il primo paziente con protoni a Berkley, in Europa invece il primo trattamento venne eseguito ad Uppsala, Svezia nel 1957 quando lo stesso anno in America iniziarono l'applicazione di trattamenti con protagonisti ioni più pesanti rispetto ai protoni. Inizialmente con l'elio, argon e infine a seguire trattamenti con ioni neon nel 1975.

Nel vecchio ciclotrone da 184 pollici, 2800 pazienti hanno ricevuto trattamenti all'ipofisi con fasci di elio: La diffusione laterale e il raggio d'azione erano molto più ridotti rispetto al caso dei protoni. La base di questi trattamenti era la proposta di una riduzione di altri tumori quando l'ipofisi sarebbe stata inattivata. In questi trattamenti è stata utilizzata un'efficacia radiobiologica (RBE) generale di 1,6 come fattore di moltiplicazione della dose assorbita. Circa 20 anni dopo, nel Bevalac furono sperimentati fasci di argon. L'obiettivo era quello di aumentare l'efficacia nel controllo dei tumori ipofisari e di altri tumori saggiamente radioresistenti, cioè tumori che necessitano di dosi depositate 2-3 volte superiori per essere controllati con fotoni o protoni. Ma sono sorti problemi a causa degli effetti collaterali non tollerabili nei tessuti normali. Dopo alcune irradiazioni di circa 20 pazienti, Cornelius Tobias e collaboratori utilizzarono ioni più leggeri, prima ioni di silicio per due pazienti e poi di neon, per 433 pazienti, finché il Bevalac smise di funzionare nel 1993. Solo verso la fine del programma si scoprì che la carica del neon ($Z = 10$) è troppo grande e si produssero effetti indesiderati nei tessuti sani attraversati a valle. La scelta del

carbonio fu fatta in Giappone da Yasuo Hirao e collaboratori, che proposero e costruirono l'HIMAC nella prefettura di Chiba (Heavy Ion Medical Accelerator in Chiba) Nel 1994, l'impianto trattò il primo paziente con un fascio di ioni di carbonio ($Z=6$). Furono individuati come ioni ottimali per l'adroterapia a ioni pesanti con energia inferiore a 400 MeV/u, corrispondente a una gittata massima di 27 cm in acqua. Alla fine del 2014, sotto la guida di Hirohito Tsujii, circa 9000 pazienti sono stati trattati con un fascio di ioni di carbonio di energia inferiore a 400 MeV/u.

- Fascio a ioni carbonio di 290 MeV/u² - (con l'unità di misura MeV/u si intende la quantità di energia per un singolo nucleone).

Tra esperimenti e applicazioni nel mentre era stato costruito il primo centro di protonterapia dedicato, è stato costruito presso il Loma Linda University.

Loma Linda Medical Centre in California, con l'aiuto del Fermilab, il primo paziente è stato trattato nel 1990, e da allora questa prima struttura ospedaliera ha trattato più di 17.500 pazienti affetti da cancro.

Fino ad arrivare al 1994 molti centri specializzati per il trattamento di pazienti furono resi operativi o entrarono in fase di costruzione e i primi trattamenti vennero effettuati in Germania al Gesellschaft für Schwerionenforschung (GSI) che per primo introdusse alcune innovazioni importanti, tra cui una tecnica attiva di irraggiamento con ioni carbonio. Successivamente all'esperienza evolutasi al GSI entrarono in fase di costruzione i centri duali di Heidelberg Ionenstrahl Therapy (HIT) ad Heidelberg ed il Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica (CNAO) di Pavia. Il CNAO è stato avviato a Pavia e il primo paziente è stato trattato nel settembre 2011. Alla fine del 2014, più di 300 pazienti erano stati trattati con ioni carbonio e circa 100 con protoni.

6 FISICA DELLE PARTICELLE ADRONICHE

Le proprietà fisiche o "balistiche" dei diversi tipi di radiazione possono essere rappresentate da una "curva di rendimento in profondità" che descrive la dose depositata in un mezzo omogeneo "equivalente in acqua" per ogni tipo di radiazione in base alla sua natura ed energia.

I fotoni e i neutroni hanno una balistica "intrinsecamente povera", rendendo impossibile proteggere i tessuti sani a monte e a valle del tumore ("volume bersaglio") da irradiare con un unico "gateway" (o "incidenza"). Pertanto, uno dei grandi progressi nella radioterapia fotonica è stato quello di fornire i mezzi tecnici (compresi i controlli di qualità) per moltiplicare l'incidenza per limitare l'irradiazione ad alte dosi dei tessuti sani che circondano il volume target da irradiare, che di fatto porta all'irradiazione a basse dosi di un volume maggiore di tessuti sani; ma riduce il rischio di complicanze acute e tardive (IMRT).

La curva di rendimento in profondità di protoni e ioni carbonio, particelle elettricamente caricate positivamente, hanno un comportamento diverso, caratterizzato dal "picco di Bragg": La peculiarità è che quasi tutta la dose di radiazione viene erogata in modo estremamente focalizzato, ad una profondità che dipende dal tipo di particella, dalla sua energia e dal mezzo attraverso il quale passa (Fig. 6.1).

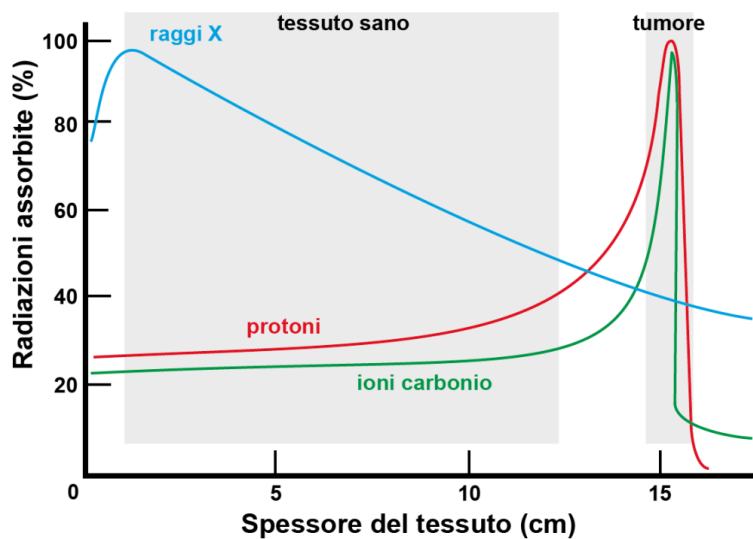


Figura 6.1, curva di rendimento in profondità dei fotoni, protoni e ioni carbonio.

Le interazioni radiazione-materia sono diverse a seconda del tipo di radiazione utilizzata, in questo caso parlando di particelle cariche pesanti avremmo una trasmissione di energia alla materia che si può considerare inversa a quella dei fotoni! Variando l'energia delle particelle, è possibile modulare la profondità alla quale viene rilasciata essa.

Un adrone durante il suo tragitto attraverso la materia è caratterizzato da due fenomeni principali: La perdita di energia, e la sua deflessione di incidenza! La formula di Bethe è l'estensione quantistica del calcolo di Bohr. Si tratta di un calcolo, effettuato da Bethe e Bohr nel 1930, per stimare le perdite di ionizzazione della radiazione incidente su un bersaglio che tiene conto degli effetti quantistici ed è valido per particelle diverse dagli elettroni. Per questi ultimi, infatti, bisogna considerare la natura delle singole particelle coinvolte nell'interazione e quali effetti quantistici essa comporta. Il potere di arresto del materiale è numericamente uguale alla perdita di energia (E) per unità di lunghezza del percorso (x).

La formula è centrale per l'adroterapia, poiché fornisce le basi teoriche per prevedere come le particelle cariche interagiscono con i tessuti biologici causando ionizzazione specifica:

$$S(E) = -\frac{dE}{dx}$$

Descrive quindi il principale meccanismo con cui i protoni perdono energia mentre attraversano la materia è l'interazione con gli elettroni atomici. Durante il passaggio attraverso il materiale, gli adroni trasferiscono energia agli elettroni degli atomi, causando la loro eccitazione o ionizzazione; L'energia persa dipende dall'interazione elettromagnetica con gli elettroni del materiale e segue l'andamento riconducibile allo *stopping power* (Joule/cm), che quantifica la perdita di energia per unità di lunghezza, la perdita di energia per ionizzazione quindi la forza aumenta verso la fine dell'intervallo e raggiunge un massimo, evidenziato nel picco di Bragg, poco prima che l'energia scenda a zero. Il picco (Fig. 6.2) si verifica poiché la perdita di energia aumenta inversamente rispetto alla velocità della particella man mano che la particella rallenta.

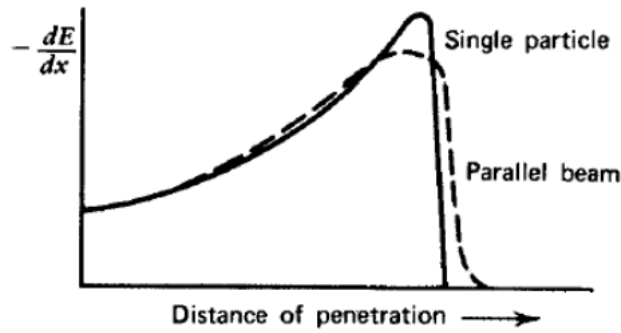


Figura 6.2, dalla relazione della formula Behte-Bloch messo in relazione alla distanza di penetrazione si osserva il “picco di Bragg”.

Perdendo energia la particella si muove più lentamente nel mezzo, aumenta così la sua probabilità di interazione con gli elettroni circostanti e la ionizzazione raggiunge un picco per decadere subito a zero quando tutta l'energia della particella è stata dissipata. Si noti che la maggior parte dell'energia delle particelle viene perduta al termine del cammino.

All'equazione in seguito vennero fatte delle accortezze aggiungendo valori correttivi:

$$-\frac{dE}{dx} = 2\pi N_a r_e^2 m_e c^2 \rho \frac{Z z^2}{A \beta^2} \left[\ln \left(\frac{2m_e \gamma^2 v^2 W_{\max}}{I^2} \right) - 2\beta^2 - \delta - 2\frac{C}{Z} \right],$$

I fattori di correzione δ tiene conto di un effetto di densità, polarizzazione del dielettrico $2C/Z$ è la correzione di *shell*, è legato al fatto che la particella potrebbe avere una velocità confrontabile con quella degli elettroni orbitali del mezzo materiali.

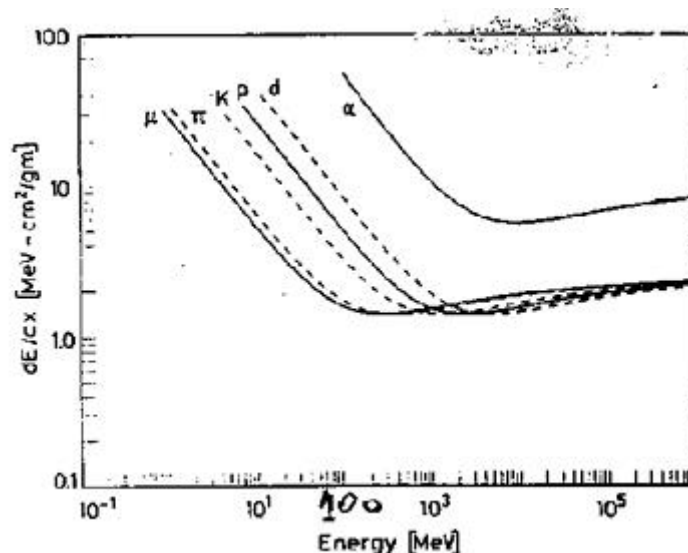


Figura 6.3, lo *stopping power* in relazione all'energia per diverse particelle. Il valore minimo di dE/dx risulta essere simile per particelle aventi la stessa carica elettrica

I due processi responsabili protagonisti nel campo sub-atomico strettamente correlati alla perdita di energia sono:

- collisioni anelastiche: le più presenti e responsabili, sono di natura statistica, trasferendo l'energia all'elettrone dell'atomo causandone il passaggio ad uno stato eccitato, caratterizzano principalmente la dose in entrata il famoso "plateau di dose".
- scattering elastico: con i nuclei, con frequenza nettamente minore e con perdita di E relativa, la particella viene deflessa dalla sua traiettoria originale, ma la sua energia cinetica rimane praticamente invariata senza effetti significativi sul materiale attraversato.

6.1 SPREAD OUT BRAGG PEAK

Grazie ai capitoli precedenti riusciamo quindi a notare i processi alla base del perché queste caratteristiche vantaggiose hanno modo di esistere. Con questa tecnica però dobbiamo andare a bombardare lesioni tumorali che non sono, per nostra sfortuna, nell'ordine dei mm, ma dei cm. Pertanto, il fascio focalizzato a matita prodotto dai nostri acceleratori (ciclotrone/sincrotrone) è una conseguenza prodotta dal picco di Bragg, il quale sarà in grado di colpire solo una determinata larghezza determinata

dall'E a una precisa profondità non riuscendo a colpire tutto il nostro tessuto bersaglio. Per risolvere questo problema, al fine di irradiare l'intero volume del tumore, i picchi di Bragg di diverse energie saranno "aggiunti" al "picco di Bragg diffuso". In questa situazione, con una singola incidenza, i tessuti a monte del tumore riceveranno più dose a causa della sovrapposizione di picchi di Bragg modulati a diversa E provenienti, nonostante ciò, riceveranno comunque dal 50 al 70% della dose erogata al tumore, oltre al fatto che i tessuti a valle sono completamente protetti andando ad avere una copertura completa del tumore. (Fig. 6.4).

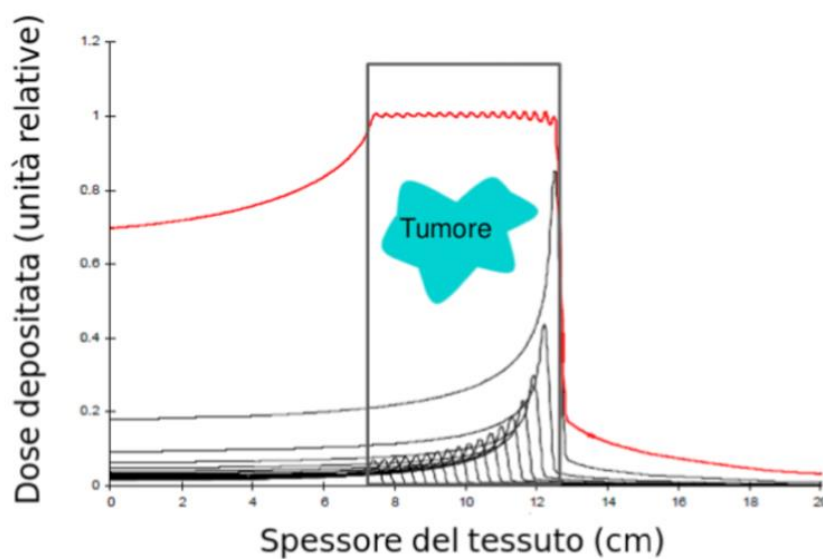


Figura 6.4, nella figura i picchi di Bragg per diverse energie sono rappresentati da linee nere, mentre la somma di tutte le curve è chiamata *Spread-Out Bragg Peak* (SOBP) (linea rossa) e rappresenta la dose totale depositata nel tessuto tumorale.

6.2 TECNICHE DI MODULAZIONE

Il compito del sistema di erogazione del fascio consiste nel trasportare le particelle nell'area di trattamento e nel distribuirle sul volume bersaglio fornendo adeguatamente la dose desiderata. Nella pratica il diametro del tumore è più grande (10-100 volte) della larghezza del fascio (tipicamente meno di 1 cm) ed inoltre più spesso (5-30 volte)

della larghezza del picco di Bragg. Pertanto, sono state sviluppate tecniche specifiche per distribuire il fascio sia in direzione laterale che in profondità.

- Tecnica passiva di modulazione
- Tecniche semi-attive e attive

Queste tecniche sono messe in atto tramite degli acceleratori: Il ciclotrone, responsabile della modulazione passiva è un acceleratore circolare che si basa sul moto di una particella carica all'interno di un campo magnetico e sulle caratteristiche della forza di Lorentz. La forza di Lorentz agisce su una particella carica che si muove all'interno di un campo magnetico con velocità, provocando un moto circolare. Il ciclotrone è costituito da due cavità metalliche a forma di "D" chiamate "dee" immerse in un campo magnetico verticale, e questo processo viene utilizzato per accelerare le particelle. Una sorgente di ioni emette le particelle che vengono attratte e accelerate dalle dee polarizzate e subiscono un'ulteriore accelerazione attraversando il *gap* di accelerazione. Il raggio dell'orbita della particella aumenta all'aumentare dell'energia, mentre la pulsazione della tensione alternata con cui vengono polarizzate le dee, fa sì che la particella sia accelerata ogni volta che attraversa il *gap*. Il ciclotrone avendo energia fissa e costruito per il trattamento a protoni, sapendo qual è l'energia necessaria per raggiungere lo strato più profondo, dovrà attuarsi dei sistemi passivi per riuscire a coprire tutto il volume tumorale.

Fino al 1997 in tutti i centri di adroterapia sono stati utilizzati “sistemi di diffusione passiva” relativamente semplici per produrre un picco di Bragg diffuso (SOBP). In questo approccio, un primo “*scatterer*” allarga il fascio di matite, mentre la sua energia viene adattata alla forma del tumore mediante l'uso di assorbitori appropriati. A valle dello *scatterer* singolo (e talvolta doppio), la forma trasversale del campo di irradiazione è definita da collimatori. I sistemi puramente passivi modulano il fascio sia longitudinalmente che trasversalmente tramite l'interposizione sulla linea di dispositivi assorbitori e dispersori.

I primi hanno lo scopo di modulare l'energia del fascio estratto dall'acceleratore:

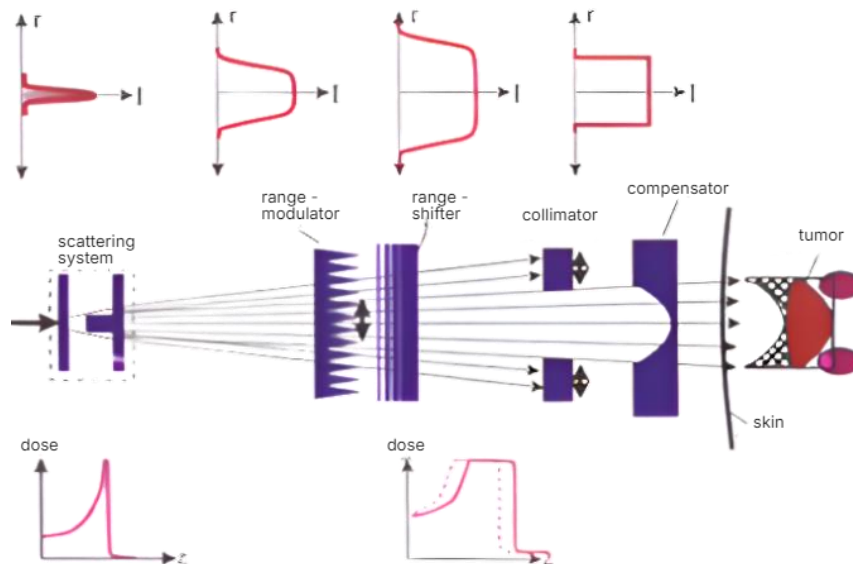


Figura 6.5, tecnica passiva di modulazione del fascio.

maggiore è l'assorbimento minore è l'energia con cui le particelle incidono sul corpo del paziente, con la conseguente riduzione del range della particella e lo spostamento del picco di Bragg verso profondità minori. I secondi, invece, incrementando il fenomeno dello scattering laterale, che menzioneremo nei prossimi capitoli, causano un aumento della sezione trasversale del fascio, e possono essere abbinati ad ulteriori dispositivi volti ad ottenere una particolare distribuzione trasversale di energia, ad esempio gaussiana o piatta. Si descrivono di seguito alcune soluzioni tecnologiche utilizzate per realizzare i sistemi appena citati. La variazione di energia di un fascio ad energia fissata può essere ottenuta inserendo dispositivi in grado di variare l'assorbimento a seconda delle esigenze legate principalmente dalla profondità a cui si trova il bersaglio da irradiare.

Per ottenere uno SOBP, avendo a disposizione un fascio ad energia fissata, si utilizzano dispositivi rotanti a forma di elica o a spirale (Fig. 6.6),

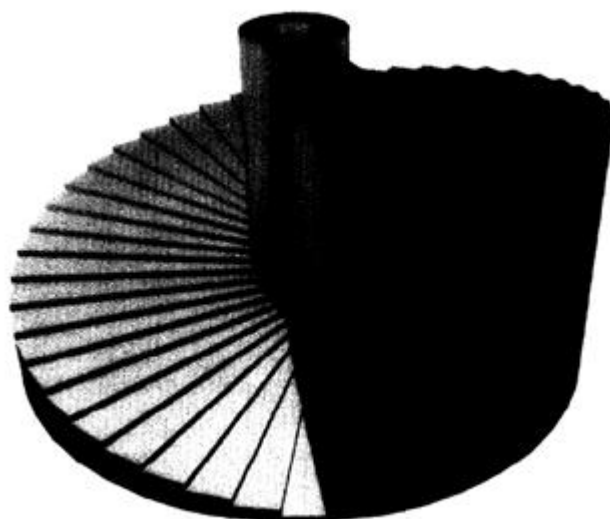


Figura 6.6, modulatore di energia a spirale

realizzati in modo che il fascio attraversi uno spessore differente a seconda della posizione angolare del dispositivo. In questo modo si ottengono rapide variazioni di energia che permettono di ottenere picchi di Bragg a diverse profondità in rapida successione temporale. In ultimo, un'ulteriore modulazione di energia si rende necessaria per compensare le differenze di densità che caratterizzano i tessuti attraversati dal fascio prima di raggiungere il bersaglio. Dalla formula di Bethe-Bloch si osserva che la deposizione di energia all'interno di un mezzo è proporzionale alla densità di quest'ultimo. Ne consegue che, a parità di energia iniziale, le particelle che attraversano tessuti più densi avranno un range minore, e viceversa

Il sincrotrone (Fig. 6.7) invece prende in uso la tecnica attiva, come il ciclotrone, è un acceleratore circolare basato sui principi fisici simili, ma con la principale differenza che la particella si muove sempre sulla stessa orbita, definita dalla geometria costruttiva della macchina. Questa differenza comporta una serie di differenze nella costruzione della macchina e nel suo funzionamento. I ciclotroni vengono utilizzati principalmente per accelerare protoni in campo terapeutico, mentre i sincrotroni sono preferibili per accelerare ioni pesanti come gli ioni carbonio a causa delle dimensioni

richieste. Il sincrotrone è un acceleratore di particelle composto da una sorgente dalla quale vengono estratti gli ioni da accelerare, e successivamente pre-accelerati attraverso un acceleratore lineare per essere immessi nell'anello del sincrotrone. Questo anello è costituito da una camera a vuoto circolare, all'interno della quale orbita il fascio. Per garantire che il fascio rimanga confinato, sono disposti magneti di dipolo, quadrupolo e sestupolo. L'accelerazione del fascio è ottenuta inserendo cavità risonanti a radiofrequenza sulla linea. Per mantenere il fascio su un'orbita a raggio costante e aumentarne l'energia, è necessario che contemporaneamente sia aumentato anche il campo magnetico che mantiene il fascio in orbita. Terminato il ciclo di accelerazione, il fascio viene estratto dall'anello e deviato su una linea di estrazione.

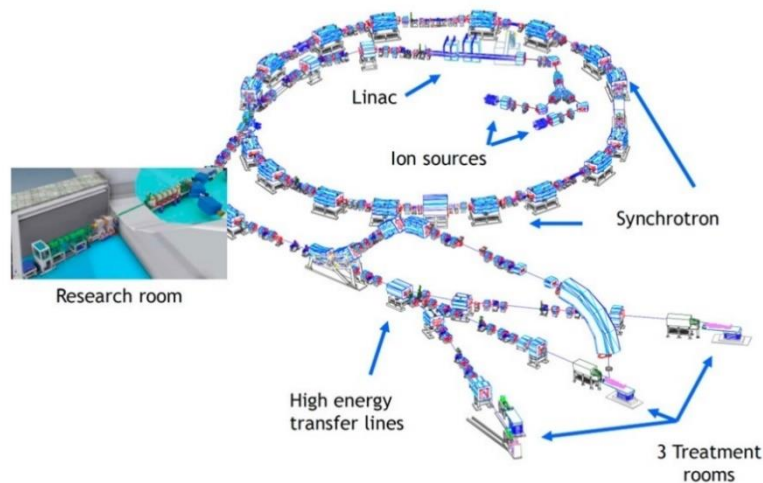


Figura 6.7, modello del layout compatto del sincrotrone CNAO: la catena di iniezione è all'interno dell'anello e tre linee di fascio orizzontali sono selezionate da un singolo magnete *fan-out*. Il diametro del sincrotrone è di circa 25 m.

Il sincrotrone rispetto al ciclotrone permette di accelerare ioni fino a velocità relativistiche e di estrarre il fascio dalla macchina all'energia desiderata, variando il numero di cicli di accelerazione subiti dalle particelle quindi riuscendo a generare picchi di Bragg a profondità diverse in modo "diretto". Tuttavia, la costruzione di un sincrotrone richiede sforzi notevolmente maggiori rispetto a un ciclotrone, sia dal

punto di vista economico sia logistico ed organizzativo. Un sincrotrone ha un diametro di alcune decine di metri e un costo nell'ordine dei milioni di euro, mentre un ciclotrone ha generalmente un diametro nell'ordine dei metri e un costo per la realizzazione nell'ordine delle centinaia di migliaia di euro.

Solo nel 1997 al GSI e al PSI sono stati sviluppati i nuovi “sistemi di diffusione attiva” in cui gli adroni carichi sono guidati magneticamente sull'area di trattamento e modulati in intensità (*Intensity Modulated Particle Therapy* = IMPT). In questa tecnica di “diffusione attiva” il volume del bersaglio è diviso in fette di uguale energia delle particelle e ogni fetta è divisa in piccoli volumi chiamati “spot” o “voxel” (cioè, pixel 3D) che vengono trattati separatamente spostando trasversalmente il fascio per mezzo di magneti di curvatura.

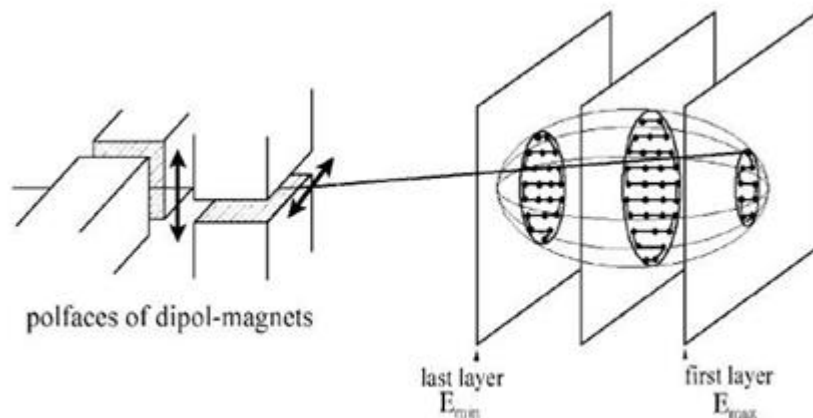


Figura 6.8, il cosiddetto “*tumor painting*” effettuato tramite un campo magnetico.

Una volta trattata una fetta, l'energia del fascio viene ridotta per la fetta successiva. In pratica, il volume bersaglio completo è costituito da 10.000-30.000 voxel che vengono trattati in 2-6 minuti. L'uso di un fascio focalizzato di dimensioni trasversali millimetriche, spostato da magneti di scansione nel piano perpendicolare alla direzione del fascio, consente di dipingere fette di un tumore. La combinazione di spostamento longitudinale (variando l'energia del fascio) e trasversale (mediante scansione magnetica) del fascio crea una copertura quasi ideale del volume tumorale e una bassa dose di radiazioni depositate all'esterno.

I primi voxel ad essere irradiati sono i più profondi, per i quali è richiesta la maggiore energia. Impostata tale energia, tutti i voxel della slice più profonda vengono irradiati,

muovendo il fascio trasversalmente grazie ai magneti di steering. La dose rilasciata in ogni voxel viene misurata, ad esempio valutando la fluenza delle particelle che lo colpiscono e, quando viene raggiunta la dose pianificata, si irradia il voxel successivo. Terminata la slice più profonda, si riduce l'energia del fascio in modo da poter trattare la slice adiacente. Tale procedimento si ripete per tutte le slice. Tale tecnica, detta *raster scanning*, “pitturerà” a zig-zag per ottenere una distribuzione di dose omogenea all'interno di un rettangolo.

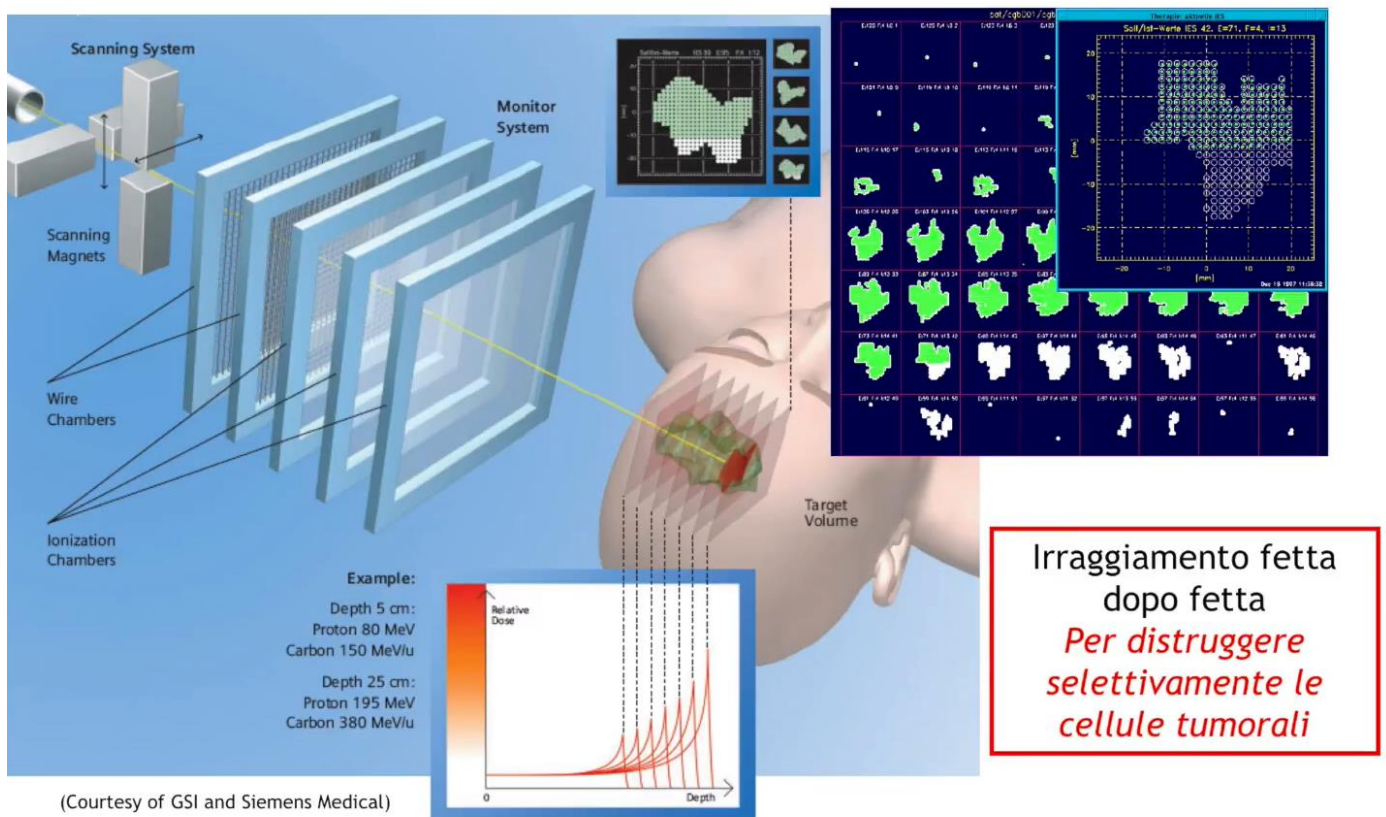


Figura 6.9, trattamento tramite l'utilizzo di tecniche attive con ioni C.

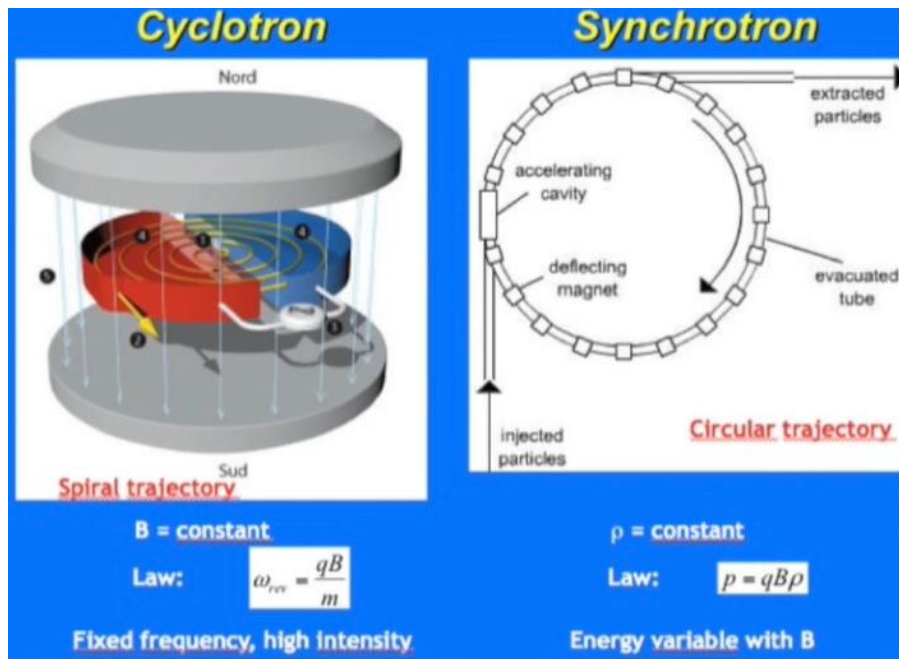


Figura 6.10, ciclotrone e sincrotrone con formule fisiche.

7 PROTONI MA NON SOLO

Adroterapia dal greco “*adros*” il quale sta a significare forte, costituiti da quark, interagiscono secondo la forza nucleare forte da questo ne prende anche il nome. A livello terapeutico standardizzato, gli adroni al giorno d’oggi che troviamo protagonisti sono:

- Protone (p)
- Ione carbonio (6p, 6n)

Chiamata terapia con particelle “pesanti” perché rispetto elettroni utilizzati nella radioterapia tradizionale hanno una massa nettamente maggiore; con la massa del protone circa 2.000 volte quella di un elettrone, mentre gli ioni di carbonio sono ancora più pesanti arrivando a 24.000 volte la massa dell’elettrone. Anche solo andando a mettere a confronto questa “piccola” differenza tra le due particelle riusciamo a capire che avranno peculiarità diverse tra loro, quindi risulteranno più o meno vantaggiose tra le varie patologie suscettibili all’adroterapia. Grazie a macchinari all’avanguardia come l’acceleratore LHC (*Large Hadron Collider*)

costruito al CERN (*Conseil Européen pour la Recherche Nucléaire*) tra il 1998 e il 2008 grazie alla collaborazione tra scienziati e ingegneri di oltre 100 Paesi, ed è oggi il più grande esempio di macchina costruita per la prima volta negli anni Trenta, con una circonferenza di 27 km utilizzato per la ricerca di particelle fondamentali come il bosone di Higgs. Le nostre capacità tecniche e la nostra comprensione della fisica, le dimensioni degli acceleratori di particelle sono progressivamente aumentate per aprire la strada a nuovi studi e scoperte grazie al laboratorio di fisica delle particelle più grande al mondo.

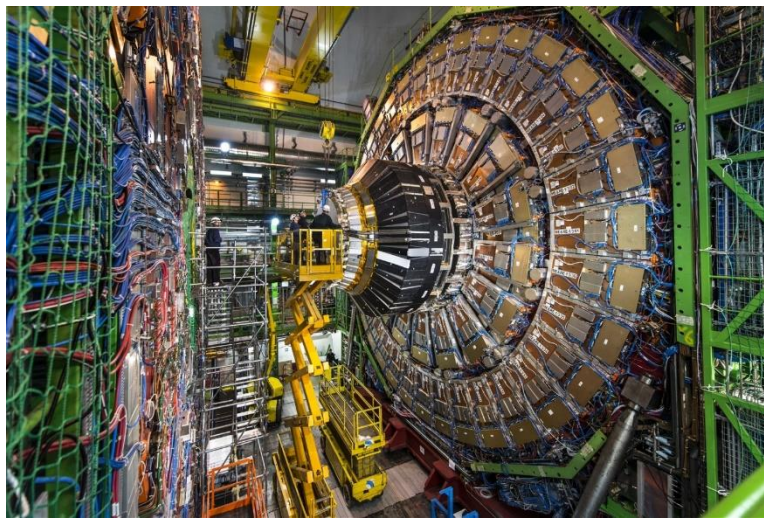


Figura 7.1, il *Large Hadron Collider* del CERN.

Ad oggi nell'ambito dell'adroterapia si utilizzano gli ioni carbonio e i protoni, ma in futuro verranno fatte sperimentazioni anche con altre tipologie di ioni; le particelle attualmente in fase di ricerca o meno comuni sono:

- Ioni elio: In fase di studio per il loro potenziale nel migliorare l'efficacia del trattamento rispetto ai protoni. Queste particelle si posizionano a metà tra protoni e ioni carbonio in termini di massa e capacità di rilascio energetico.
- Ioni ossigeno: Anche questi ioni sono in fase di ricerca per trattamenti avanzati di tumori, in particolare quelli radioresistenti. Sono simili agli ioni carbonio, ma con caratteristiche diverse che potrebbero offrire vantaggi in alcune situazioni cliniche.

- Ioni litio e neon: Sono attualmente oggetto di studio per valutare la loro efficacia clinica. Queste particelle ad alto LET sono più pesanti dei protoni perciò caratterizzati da una minor dispersione laterale con potenziale uso nei tumori radioresistenti.
- Neutroni: Anche se meno utilizzati, ci sono stati studi sul loro uso per trattare tumori particolarmente difficili da raggiungere con altre tecniche.

Fondamentale il continuo lavoro dei ricercatori ma, nonostante ciò, non bisogna dimenticare il fine di tutti questi studi è trattare più pazienti possibili nel modo più preciso e sicuro. I trattamenti con fasci di ioni di carbonio sono spesso indicati come CIRT, acronimo di *Carbon Ions Radiation Therapy*. In fisica delle particelle, gli ioni di carbonio sono particelle relativamente leggere e pertanto vengono chiamati ioni leggeri. La convenzione è diversa in radioterapia, dove gli ioni carbonio sono spesso chiamati particelle pesanti per distinguerli dai protoni. Ione carbonio individuato come un grande distruttore è una particella ad alto LET il quale discuteremo a breve. La sua applicazione è ritrovata nei tumori radioresistenti i quali costituiscono il 5% tumori totali (significativo). Essi agiscono diversamente rispetto ai protoni, perché si fermano all'interno della cellula e la distruggono in maniera irreversibile. Hanno più energia, uno ione è l'equivalente di 12 protoni tutti insieme. Il problema è che purtroppo qualche volta lo ione carbonio si spezza, diventa più leggero e uno dei pezzi risultanti continua a spostarsi cambiando il suo percorso originario (Fig.7.3). Praticamente non c'è dose di uscita oltre il bersaglio, sia per i protoni che per gli ioni carbonio; per gli ioni carbonio, c'è una piccola coda di dose dovuta alla frammentazione nucleare, che può essere compensata dall'organizzazione dei fasci durante la pianificazione del trattamento.

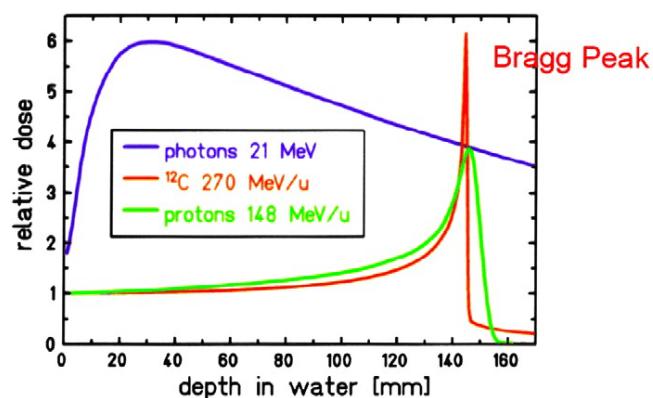


Figura 7.2, Confronto delle curve di Bragg misurate per protoni da 148 MeV/n, ioni di carbonio da 270 MeV/n e fotoni da 21 MV.

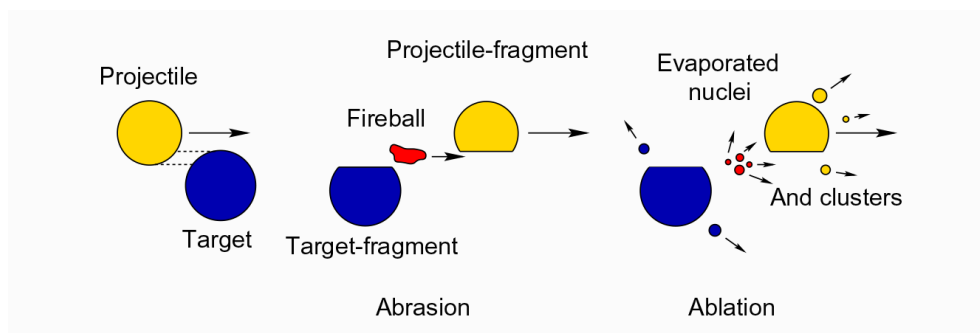


Figura 7.3, frammentazione nucleare causata dall'interazione particella incidente-nucleo.

7.1 RADIOBIOLOGIA

Per radiobiologia in senso lato si intende lo studio degli effetti delle radiazioni sugli organismi viventi; spesso la parola è usata in senso più ristretto, per riferirsi agli effetti biologici delle "radiazioni ionizzanti". Tale dizione, non rigorosamente corretta, è entrata ormai nell'uso per indicare le radiazioni che, nei processi di interazione con la materia, agiscono prevalentemente attraverso processi di ionizzazione degli atomi. Trattando radiazioni cariche pesanti, la peculiarità è il fatto di poter utilizzare dosi più elevate contenendo la dose agli organi in entrata e a quelli limitrofi rispetto alla radioterapia convenzionale. La comprensione della perdita di energia tramite la formula di Bethe-Bloch contribuisce allo studio dei suddetti parametri radiobiologici nel caso delle particelle più utilizzate in adroterapia: i protoni e gli ioni carbonio.

La grandezza fondamentale, nel settore delle radiazioni ionizzanti, è la dose assorbita:

$$D = \frac{dE_{abs}}{dm} [Gy]$$

Definita come l'energia assorbita per unità di massa e misurata in Gray. Parlando di dose la suddivisione (frazionamento) di essa in due o più frazioni separate da un intervallo di tempo, spesso provoca un danno biologico minore di quello prodotto da una irradiazione in una unica dose elevata.

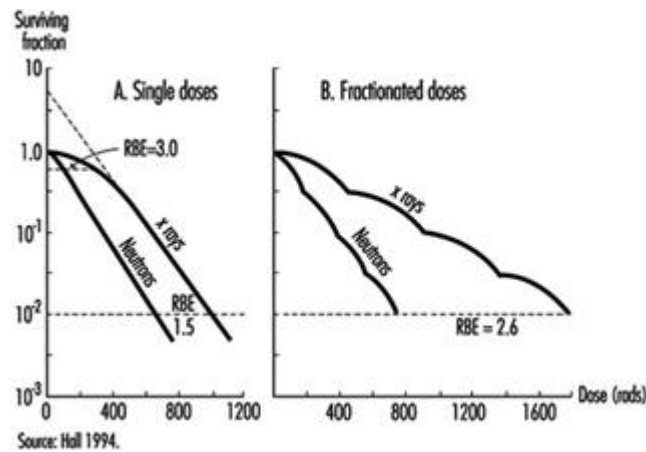


Figura 7.4, tecnica usata per eradicare le cellule malate e contemporaneamente rendere radiosensibile il tessuto sano tramite il tempo che intercorre tra un frazionamento e l'altro riparando i danni subacuti.

Esistono dei fattori che influenzano la sopravvivenza cellulare:

- Qualità delle radiazioni: L'effetto biologico delle radiazioni è in funzione del loro LET
- Tensione di ossigeno: Le cellule trattate con radiazioni a basso LET in presenza di aria sono tre volte più sensibili di quelle irradiate in assenza di ossigeno. In carenza di ossigeno la radiolisi dell'acqua produce meno radicali liberi. Per le RI ad alto LET la influenza della pO_2 è minima.
- Radiosensibilità intrinseca: causato da diversa capacità di recupero del danno riparabile e diversa suscettibilità alla morte per apoptosi
- Frazionamento della dose: Il frazionamento della dose, a parità di dose fisica, riduce l'effetto biologico della RT.

La probabilità di danno non dipende soltanto dalla dose assorbita ma anche dalla qualità della radiazione, pertanto, si fa riferimento ad una particolare grandezza fisica, il LET (Linear Energy Transfer):

$$LET = \frac{dE}{dl}$$

Il motivo per cui radiazioni ad alto LET producono maggiori danni è che una maggior densità di ionizzazione può provocare più rotture contemporanee sulla molecola del DNA. Il LET dipende dalla velocità e dalla carica delle particelle ionizzanti.

- Radiazioni ad alto LET: Particelle α , neutroni, protoni.
- Radiazioni a basso LET: Raggi X, γ ed elettroni veloci.

Quando si irradiano cellule eucariotiche o procariotiche con RI ad alto LET ogni incremento di dose uccide una frazione costante di cellule; si ha una curva esponenziale semplice, con andamento decrescente; su scala semilogaritmica è una retta:

$$FS = e^{-\frac{D}{D_0}}$$

Dove FS è la frazione di cellule sopravvissute alla dose D e D_0 è la dose corrispondente al 37% di sopravvivenza; infatti, se $D = D_0$ allora $FS = 1/e = 0.37$.

L'espressione grafica di questo fenomeno è la curva di sopravvivenza cellulare.

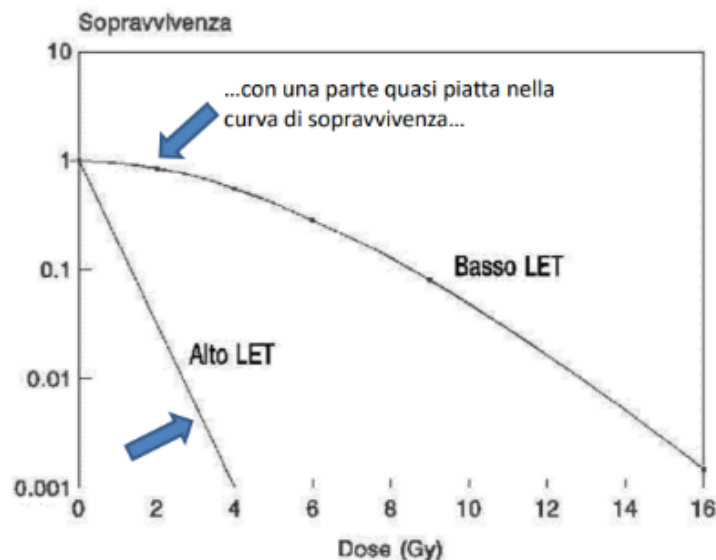
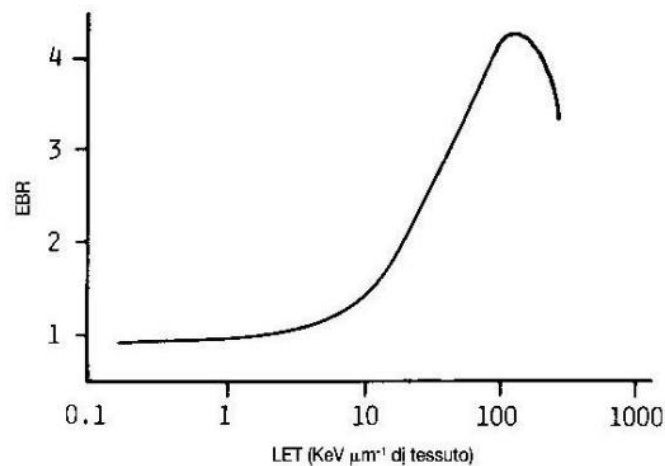


Figura 7.5, curva di sopravvivenza cellulare in base al LET della radiazione.

Quindi un diverso LET conduce, a parità di dose, ad effetti biologici diversi e, per tener conto di questo fatto è stata introdotta l'Efficacia Biologica Relativa (EBR), negli studi di radiobiologia. L'EBR di una certa radiazione è il rapporto tra la dose

della radiazione in esame che produce un certo effetto biologico e la dose di una radiazione X di riferimento (RX a 200 kV) necessaria per produrre lo stesso effetto biologico. L'adroterapia sfrutta il fatto che particelle con un alto LET, come gli ioni pesanti, possono avere un EBR maggiore rispetto ai fotoni o ai protoni. In poche parole, L'EBR di una particella dipende dal numero di ionizzazioni e dalla loro distribuzione lungo il percorso. (Fig. 7.6) Particelle ad alto LET sono più dannose per unità di dose che le radiazioni a basso LET. Con basso LET si ha recupero, mentre non lo si osserva per alto LET



(Fig. 7.6 Relazione fra EBR di una radiazione e il suo LET. L'EBR aumenta quando il LET passa da 10 a 100 keV μm^{-1} .)

Il plateau iniziale si giustifica ricordando che alle alte energie le particelle mostrano uno scarso LET e, conseguentemente, depositano una dose ridotta. Al crescere della profondità di penetrazione (quindi al decrescere dell'energia della particella), l'incremento del LET comporta anche l'incremento della dose rilasciata, dando origine al picco di Bragg.

In genere un trattamento con protoni richiede 20 frazioni e consente di raggiungere dosi più elevate al tumore. Va sottolineato che una dose maggiore è vantaggiosa perché anche un modesto aumento del 10% della dose depositata in un tumore dà in genere un aumento della probabilità di controllo locale del tumore stesso di circa il 20%. Ciò implica che passando da 60 Gy a 66 Gy, per esempio, la probabilità di controllo

aumenta dal 50% al 60%, un guadagno non trascurabile. Questo fatto è indipendente da qualsiasi studio clinico ed è il più forte argomento a favore della protonterapia. I fasci di protoni, (ipoteticamente) a parità di energia rilasciata dai raggi X, producono praticamente gli stessi effetti biologici sulle cellule irradiate, però con una migliore distribuzione spaziale che si traduce immediatamente in una riduzione degli effetti collaterali e in un aumento della probabilità di controllo del tumore. Per questo motivo si è soliti parlare di EBR generico 1.0 o 1.1, difatti i protoni sono considerati a bassa radiazione LET. La terapia con protoni si adatta bene ai casi in cui è necessaria una dose tumorale maggiore, ma in cui il tumore non è troppo vicino a organi a rischio, perché i protoni hanno un gradiente di dose sempre tre volte maggiore rispetto al carbonio.

Per gli ioni carbonio, l'effetto biologico relativo è evidente solo al picco di Bragg e non nel fascio di ingresso dove sul tumore può arrivare a 3, consentendo così la somministrazione di una dose biologica più elevata nel bersaglio tumorale rispetto a fotoni e protoni, mantenendo la stessa dose “biologica” nei tessuti normali circostanti, oppure la stessa dose nel tumore e dosi e danni ridotti ai tessuti normali. Inoltre, gli ioni di carbonio sono più precisi dei protoni perché, grazie alla massa maggiore, hanno una variazione longitudinale dell'intervallo ridotta (straggling) e una dispersione laterale minore, quindi una penombra laterale più netta quindi particolarmente interessante per situazioni cliniche di tumori inoperabili, radioresistenti (ai fotoni) e localizzati in prossimità di organi a rischio di radiosensibilità. Per quanto riguarda la dipendenza dell'RBE dalla profondità di penetrazione, si ricordi che man mano che la particella penetra nel tessuto perde energia e si ha un incremento del LET. Come già detto, ad un incremento del LET della radiazione corrisponde un incremento dell'RBE, fino ad un valore massimo che, per gli ioni carbonio, si manifesta intorno a 200 KeV/ μm .

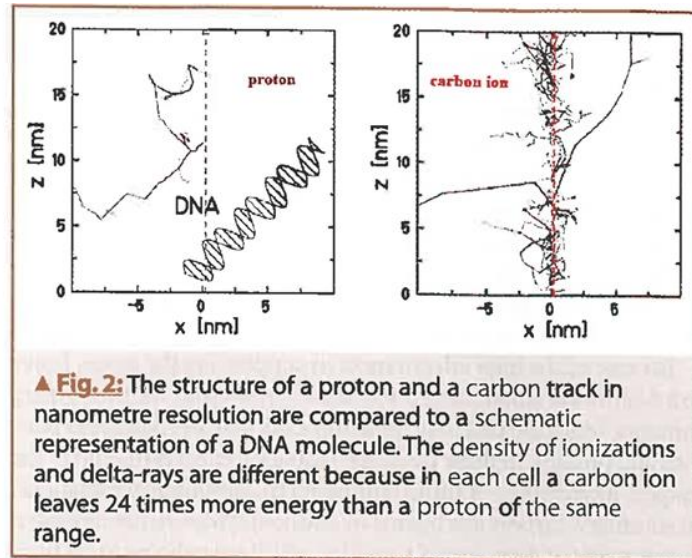


Figura 7.7, differenza tra le interazioni di protoni e ioni carbonio per unità di percorso.

Lo studio di tale andamento è risultato fondamentale per identificare nello ione carbonio la particella più adatta ai trattamenti di adroterapia, in quanto un RBE vicino ad 1 nel canale di ingresso limita considerevolmente i danni ai tessuti sani, mentre i valori assunti al termine del range garantiscono un efficace danneggiamento del volume tumorale raggiungendo valori fino a EBR 3 dove la particella è capace di rilasciare in ogni cellula 24 volte tanto l'energia del protone. Un altro ione valutato, l'argon, non risultò adeguato proprio perché mostrava RBE pari a 3 nel canale di ingresso, cosa che comportava un notevole danneggiamento dei tessuti sani con conseguenti effetti collaterali e a lungo termine inaccettabili.

Un altro vantaggio quantitativo è che gli ioni hanno un ridotto *Oxygen Enhancement Ratio* (OER) e sono quindi meno dipendenti dalla disponibilità di ossigeno nel tessuto tumorale. Ciò significa che sono efficaci nel trattamento dei tumori radioresistenti legati all'ipossia, in modo da poter debellare i tumori resistenti ai raggi X e alla terapia con protoni. Questi ultimi rappresentano l'1-3% di tutti i pazienti trattati con raggi X, per i quali la CIRT è l'unico trattamento radiante efficace. Dati recenti evidenziano anche effetti biologici ancora più significativi della terapia ionica, tra cui la riduzione dell'angiogenesi, la riduzione delle metastasi e l'aumento della risposta immunitaria in

seguito all'esposizione agli ioni luce. Ciò implica che la terapia ionica può essere utilizzata per migliorare l'efficacia dell'immunoterapia del cancro.

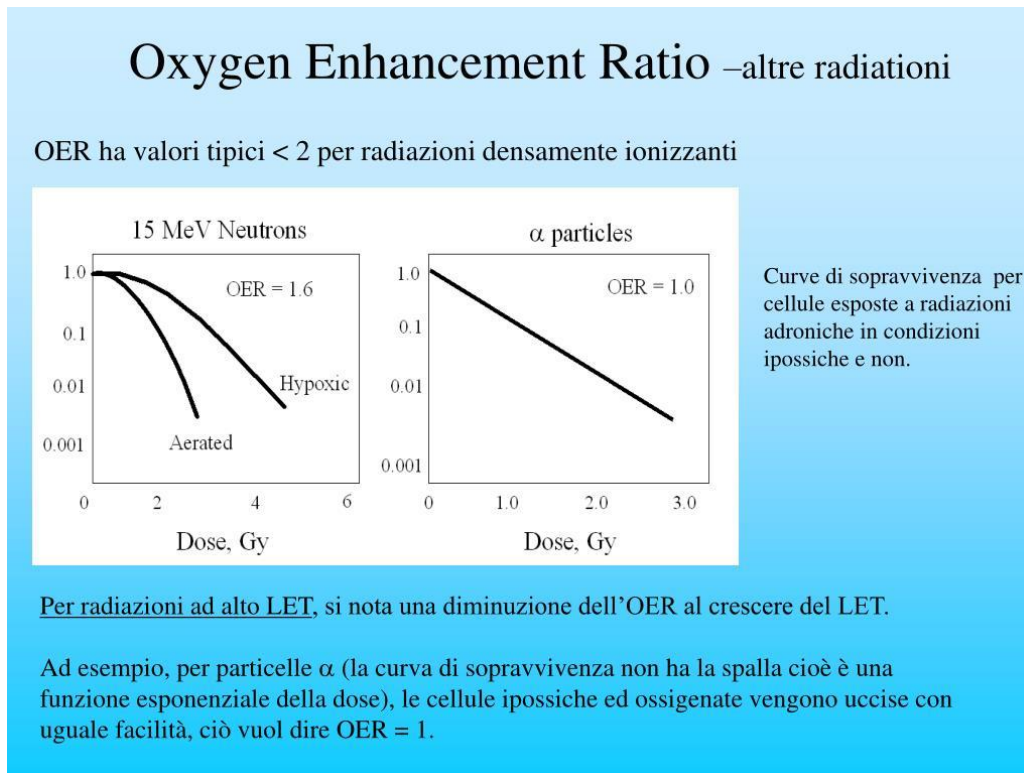
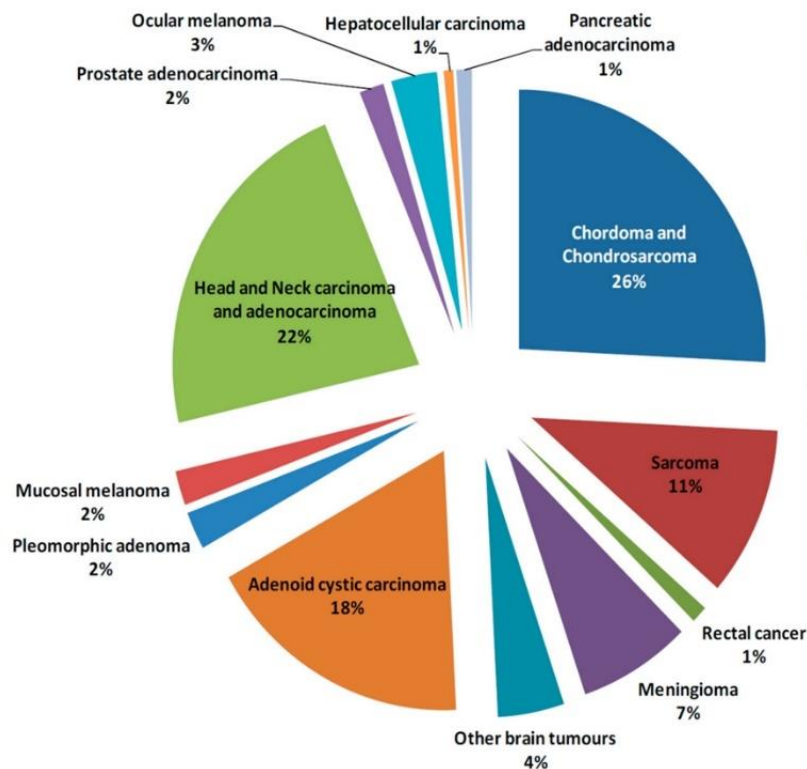


Figura 7.8, al crescere del LET della radiazione, l'OER decresce e, per quanto riguarda gli ioni carbonio, assume valori prossimi ad 1 per LET maggiori di 200 KeV/ μ m.

In sintesi, la combinazione di elevata precisione balistica e queste proprietà biologiche è quindi particolarmente interessante per situazioni cliniche di tumori inoperabili, radioresistenti (ai fotoni) e localizzati in prossimità di organi a rischio di radiosensibilità. Un'applicazione pratica di queste due proprietà è la possibilità di trattamenti ipofrazionati, convalidata dall'esperienza clinica dell'Istituto Nazionale di Scienze Radiologiche (NIRS) di Chiba (Giappone). Il numero medio di sedute per tutti i trattamenti esclusivi agli ioni carbonio eseguiti è quindi di 13, contro una trentina per la radioterapia fotonica.

8 PATOLOGIE TRATTABILI CON L'ADROTERAPIA

L'elenco delle patologie che “andrebbero trattate” con l'utilizzo della terapia adronica non sono in numero trascurabile, in quanto, numerose di queste patologie e sedi, troverebbero vantaggio dalla caratteristica fisica di questa metodica. (Fig. 8.1)



Sta di fatto che questo trattamento non sia tanto reperibile come una radioterapia esterna classica.

Per provare a risolvere questo, la terapia adronica con ioni “leggeri”, grazie all’iniziativa multidisciplinare, ENLIGHT ha riunito esperti di vari settori, tra cui fisica, biologia e medicina, favorendo un ambiente collaborativo essenziale per l’innovazione. Questa rete ha svolto un ruolo cruciale nell’affrontare le sfide della terapia adronica, come i costi, la complessità tecnica e la necessità di competenze mediche e tecniche specializzate. Nel corso degli anni, l’adroterapia si è evoluta da trattamento sperimentale a opzione più accessibile per i pazienti oncologici. Questa progressione può essere attribuita agli sforzi di collaborazione di vari progetti e reti europee, che hanno lavorato instancabilmente per migliorare la tecnologia, aumentare l’efficacia del trattamento e ampliare l’accesso dei pazienti. Queste collaborazioni non solo hanno portato alla creazione di nuovi centri di trattamento in tutta Europa, ma

sono state determinanti per promuovere la ricerca, standardizzare i protocolli di trattamento e migliorare la formazione e l'istruzione nel campo.

Innumerevoli, pertanto, restano le barriere che vanno a rallentare e ad ostacolare ipotetici nuovi centri e gli investitori sono uno di essi! Soprattutto nel territorio italiano la “mancanza di sedi” in numero maggiore ne va a causare una selezione di queste patologie andando a dare importanza a una rispetto ad altre! In base alla caratteristica della sede, protonica o dual si troveranno reperibili diversi servizi.

Le patologie trattabili con adroterapia in CNAO sono le seguenti:

- Tumori dell'encefalo, della base cranica e del midollo spinale
- Tumori della testa collo e delle prime vie respiratorie
- Tumori del torace
- Tumori dell'addome
- Tumori della pelvi
- Altre patologie trattabili
- Tumori degli arti e della colonna vertebrale
- Tumori solidi pediatrici

Tra i vari tumori principali sotto ogni gruppo ci sono i vari neurinomi, melanomi, adenomi, cordomi, linfomi, sarcomi e neoplasie specifiche delle varie sedi.

L'adroterapia infine risulta ottimale anche per recidive e ritrattamenti di tumori in sedi già irradiate.

In Italia, i nuovi Livelli Essenziali d'Assistenza (LEA) del Ministero della Salute prevedono trattamenti di adroterapia per alcune patologie tumorali: (Fig. 8.2)

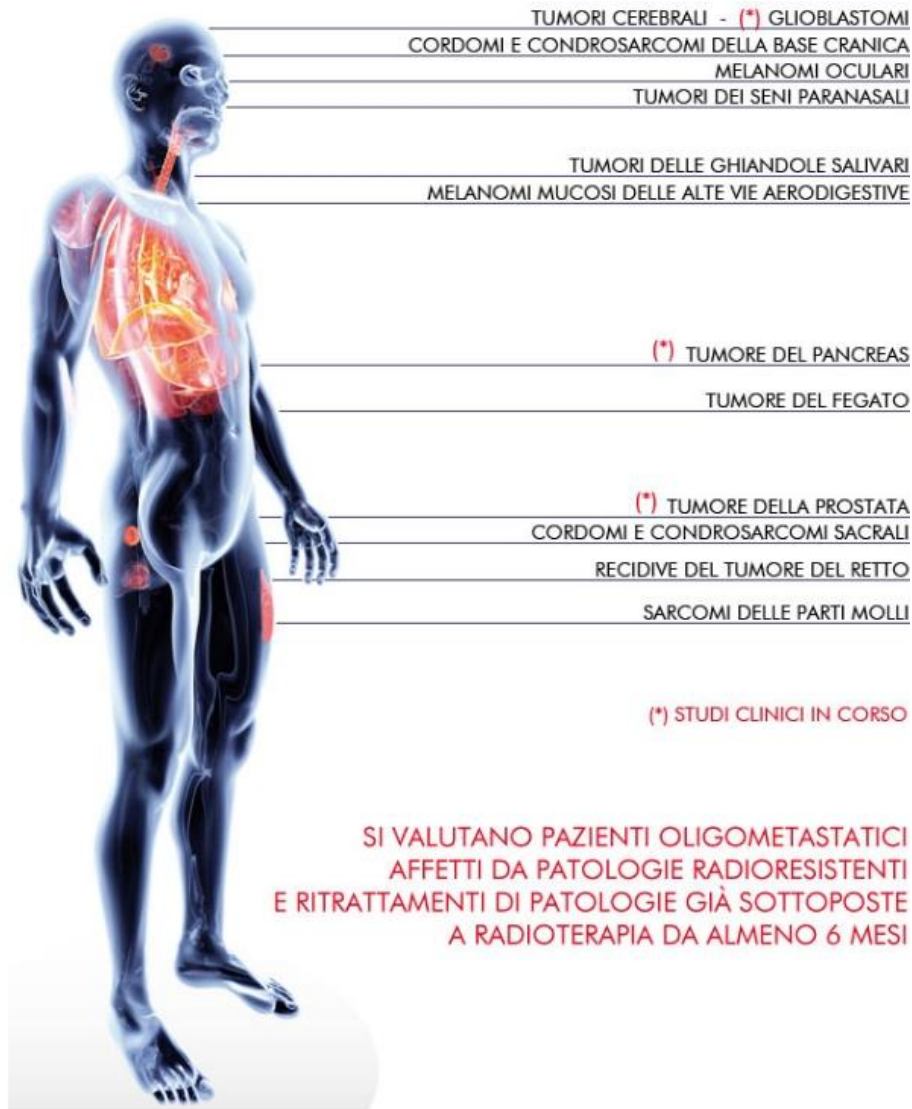


Figura 8.2, rappresentazione dei possibili tumori curabili con l'Adroterapia.

L'adroterapia rappresenta un'ottima alternativa per i tumori pediatrici grazie alla riduzione della dose integrale, ovvero la quantità totale di energia depositata nell'organismo durante il trattamento, responsabile dell'aumento del rischio di secondo tumore. Il risparmio di radiazioni che si riesce a ottenere con l'adroterapia è importantissimo nei bambini i cui tessuti sono decisamente più sensibili agli effetti dannosi delle radiazioni.

8.1 CONFRONTO SEDI ITALIANE VS REALTÀ

ESTERE

L'Italia è uno dei paesi leader in Europa per la adroterapia e la protonterapia, grazie alla presenza di diversi centri specializzati che utilizzano particelle come protoni e ioni di carbonio. In Italia annualmente vengono trattati circa 1500 pazienti totali tra i 3 centri presenti sul nostro territorio: (Fig.8.3)



Figura 8.3, vengono elencati i centri di adroterapia situati in territorio italiano.



Figura 8.4, i centri di adroterapia operativi in Europa.

L'espansione dei centri di terapia adronica in Europa è stata considerevole, a testimonianza dell'impegno della regione nel far progredire il trattamento del cancro. A giugno 2023, l'Europa ospiterà 35 centri di questo tipo (Fig. 8.5), quattro dei quali offriranno terapie sia con protoni che con ioni carbonio, a dimostrazione di un approccio versatile alle cure oncologiche. Queste strutture sono all'avanguardia nell'innovazione medica e offrono ai pazienti speranza e opzioni terapeutiche avanzate.

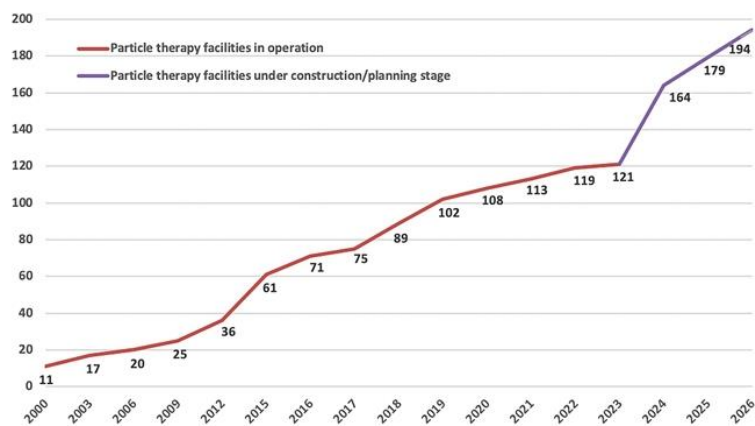


Figura 8.5, impianti di adroterapia in funzione in tutto il mondo, in costruzione e in fase di progettazione a giugno 2023.

Tra queste spicca il primo centro *dual-ion* con il primo *gantry* al carbonio; Il CNAO è uno dei quattro centri in Europa, e sei nel mondo, che offrono il trattamento dei tumori con protoni e ioni carbonio. Attualmente sono disponibili tre sale di trattamento con quattro porte per i fasci (tre orizzontali e una verticale), più una sala dedicata alle attività sperimentali. Il sincrotrone del CNAO fornisce energie fino a 400 MeV/u per gli ioni carbonio (corrispondenti a un raggio massimo di 27 cm in acqua) e fino a 250 MeV per i protoni (corrispondenti a 38 cm in acqua). In tutte le sale, il fascio è distribuito con lo stesso sistema di scansione modulata, con una dimensione del campo di irradiazione di 200 x 200 mm².

I parametri sono stati definiti da fisici acceleratori, insieme a fisici medici e clinici, con l'obiettivo di coprire al meglio i requisiti per un trattamento ottimale di terapia adronica. Il progetto originale del complesso acceleratore deriva dal *Proton Ions Medical Machine Study* (PIMMS) tenutosi al CERN alla fine degli anni Novanta. Il progetto del PIMMS è stato adattato dalla Fondazione TERA a un layout più compatto per favorirne l'installazione in ambiente ospedaliero. L'impianto di Pavia è stato costruito tra il 2005 e il 2009 con la collaborazione di molte istituzioni come l'INFN, l'Università di Pavia, l'Università di Milano, il Politecnico di Milano, il CERN, il GSI (*Society for Heavy Ion Research, Darmstadt, Germania*), il LPSC (*Laboratory of Subatomic Physics & Cosmology, Grenoble, Francia*) e altre ancora.

In Italia attualmente sono presenti sul territorio tre centri:

- Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica (CNAO) - Pavia: 2011, *dual-ion*
- Centro di Protonterapia di Trento: - 2014, protoni
- Centro di Protonterapia di Catania: - 1990, protoni

Attualmente, negli Stati Uniti ci sono circa 41 centri di protonterapia attivi, mentre altri sono in fase di sviluppo o pianificazione. Tuttavia, per quanto riguarda la terapia con ioni pesanti (adroterapia con ioni di carbonio), non ci sono ancora centri operativi negli Stati Uniti, ma è in progetto la costruzione del primo presso lo Stanford University Medical Center.

La Nazione con il maggior numero di centri di adroterapia è il Giappone, che ha una lunga tradizione in questo campo. Oltre ad avere numerosi centri di protonterapia, attualmente 18 centri operativi; il Giappone vanta anche cinque centri di terapia con ioni di carbonio, con piani per aprirne ulteriori. La loro tecnologia avanzata, sviluppata per trattare tumori complessi e radioresistenti, ha messo il Giappone in prima linea nel trattamento oncologico con particelle.

In Giappone, il numero di pazienti trattati in particolare con ioni di carbonio è significativo. Fino al 2019, le strutture giapponesi di radioterapia con ioni pesanti hanno trattato oltre 29.000 pazienti. Questa tecnologia avanzata è utilizzata principalmente per trattare tumori radioresistenti e difficili da raggiungere con la radioterapia convenzionale.

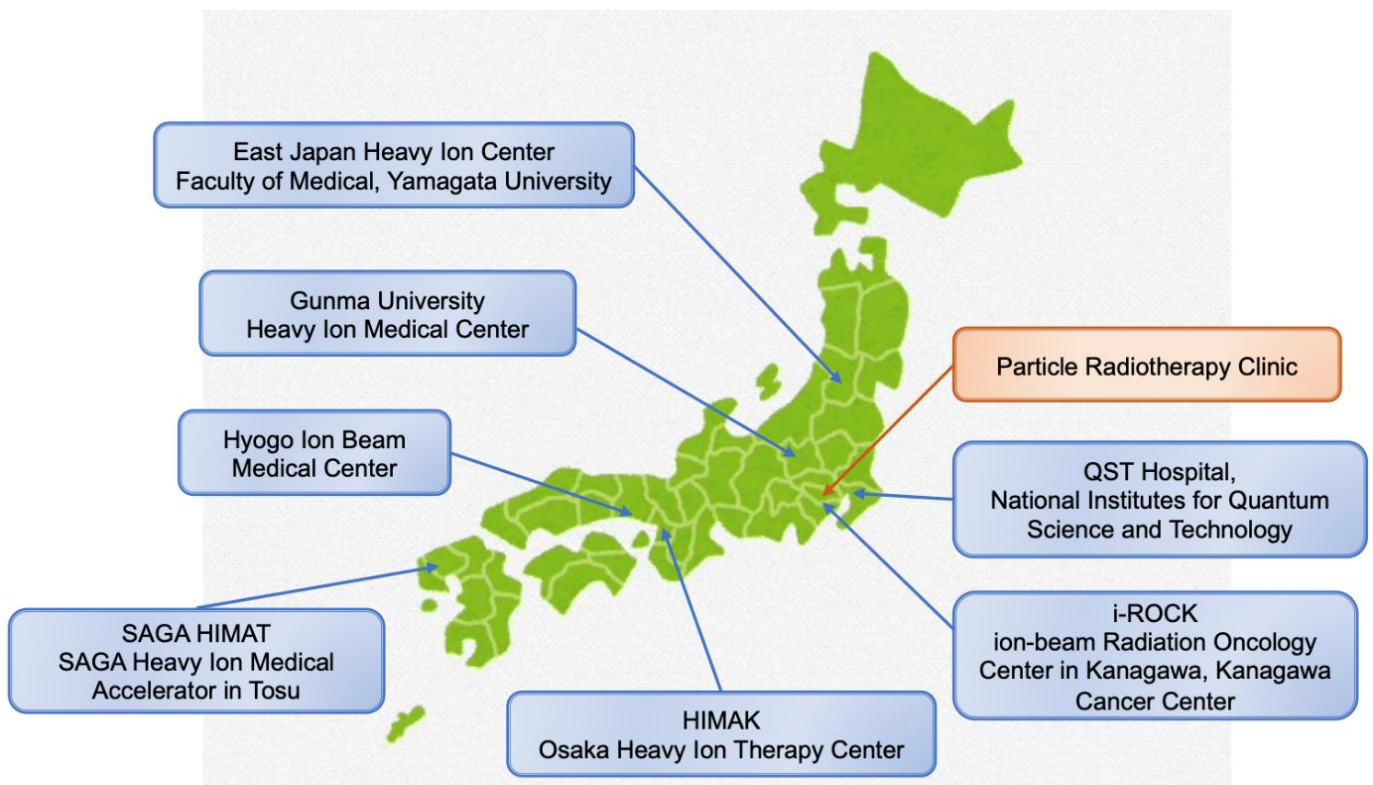


Figura 8.6, le strutture in Giappone che adoperano ioni carbonio.

Il Giappone dispone di diversi centri specializzati, i principali centri di adroterapia con ioni di carbonio in Giappone sono:

- HIMAC (Heavy Ion Medical Accelerator in Chiba):
 - Situato presso il National Institute of Radiological Sciences (NIRS) a Chiba, è il primo centro al mondo ad aver utilizzato ioni di carbonio per il trattamento oncologico. È operativo dal 1994 ed è il centro di riferimento per l'adroterapia in Giappone.
- Gunma University Heavy Ion Medical Center:
- Kanagawa Cancer Center (i-ROCK):
- Hyogo Ion Beam Medical Center:
- Saga Heavy Ion Medical Accelerator in Tosu (Saga-HIMAT):

Mettendo a confronto Italia e Giappone possiamo notare diversi aspetti:

- Numero di centri: Il Giappone ha un numero maggiore di centri di adroterapia e protonterapia rispetto all'Italia, con numerosi ospedali che offrono protonterapia e diversi centri specializzati nell'uso di ioni di carbonio. L'Italia, sebbene abbia meno centri, vanta il CNAO, che è uno dei pochi centri in Europa a offrire sia protoni che ioni di carbonio.

- Tecnologie utilizzate: Entrambi i paesi utilizzano sincrotroni per accelerare particelle pesanti, ma il Giappone ha una storia più lunga e consolidata nell'uso della terapia con ioni di carbonio. L'Italia ha integrato questa tecnologia con il CNAO, che è uno dei centri più avanzati d'Europa.

- Applicazioni cliniche: In entrambi i paesi, la protonterapia è utilizzata principalmente per trattare tumori pediatrici, oculari e situati in prossimità di organi critici. Gli ioni di carbonio, invece, vengono impiegati per trattare tumori più resistenti, come sarcomi e tumori radioresistenti.

- Il costo di un trattamento in genere, per i pazienti italiani, i trattamenti con adroterapia sono generalmente coperti dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN). Questo significa che i pazienti non devono sostenere costi diretti significativi per il trattamento. Mentre per pazienti stranieri o trattamenti non coperti dal SSN: Il costo di

un ciclo di trattamento con protoni o ioni di carbonio può variare da 20.000 a 40.000 euro, a seconda di vari fattori come il tipo di tumore, la durata del trattamento e le specifiche esigenze cliniche.

In termini di investimenti, la costruzione del CNAO ha richiesto circa 130 milioni di euro, un investimento significativo considerando le infrastrutture e le tecnologie avanzate necessarie, come il sincrotrone per accelerare particelle pesanti. Nell'ambito delle dieci categorie individuate dai LEA, si stima che ogni anno, in Italia, circa 5000 pazienti dovrebbero essere trattati con protoni e circa 1000 con ioni carbonio su una popolazione totale di 60 milioni di abitanti. Per questo motivo, appare fondamentale la creazione di una rete, in cui il CNAO operi come hub, collegata ad altri futuri centri nazionali di protonterapia. Questo modello di distribuzione è idealmente interessante, ma necessita di meccanismi di selezione dei pazienti solidi e definiti e di forti interazioni interdisciplinari tra il CNAO e gli altri ospedali, per gestire la complessità complessiva dei pazienti in terapia con particelle pensato alla base del bisogno Clinico:

- Si stima che circa il 20-30% dei pazienti oncologici potrebbe beneficiare dell'adroterapia, il che suggerisce che sarebbe necessario un certo numero di centri aggiuntivi per coprire l'intera domanda nazionale. Se consideriamo che in Europa ci sono circa 1 centro ogni 10 milioni di abitanti per la protonterapia, in Italia potrebbero essere necessari 5-6 centri di adroterapia per garantire un accesso adeguato e distribuito uniformemente.

Ovviamente questi centri non saranno immediati, tenendo conto che la creazione di un singolo richieda investimenti considerevoli e un rientro spese in tempistiche molto prolungate; difatti come illustrato nella tabella in figura 8.5 si tende a favorire il centro con protoni rispetto a quello *dual-ion* per il suo netto costo inferiore!

9 VANTAGGI TERAPEUTICI CON L'USO DELL'ADROTERAPIA NEI TUMORI TESTA-COLLO RISPETTO ALLA RT CONVENZIONALE (FOTONI)

I tumori della testa e del collo sono considerati tra i più difficili da trattare per diverse ragioni legate alla loro localizzazione complessa e alla vicinanza a strutture anatomiche vitali. Alcuni dei motivi principali per cui questi tumori vengono trattati con adroterapia rispetto ai fotoni sono:

1. Radioresistenza

- Molti tumori della testa e del collo, come i carcinomi adenoideocistici o i condrosarcomi, presentano una certa resistenza alla radioterapia convenzionale (fotoni).

2. Difficoltà di Resezione Chirurgica

- possibilità limitate di resezione completa senza compromettere funzioni vitali.

3. Vantaggi dell'Adroterapia

- Protoni e ioni carbonio sono le particelle principali utilizzate per trattare questi tumori difficili. I protoni, grazie al picco di Bragg, permettono un'alta precisione, mentre gli ioni carbonio hanno anche un effetto biologico più potente, utile nei casi di tumori particolarmente radioresistenti. Gli ioni carbonio presentano inoltre un vantaggio specifico nelle recidive o nei casi di tumori aggressivi.

4. Organi a Rischio Limitrofi

- Data la posizione dei tumori della testa e del collo e dall'anatomia complessa, molti organi a rischio sono coinvolti, come il midollo spinale, le ghiandole salivari, l'esofago, e strutture neurovascolari delicate. La capacità dell'adroterapia di focalizzare l'energia in modo più preciso rispetto alla radioterapia convenzionale riduce significativamente i rischi di danni collaterali e preserva la qualità della vita del paziente.

Grazie a questi punti riusciamo a comprendere sia i limiti della sede anatomica sia quelli della terapia convenzionale che, oltre a non portare un danno sufficiente al tumore, reca una dose considerevole agli organi limitrofi radiosensibili.

La combinazione dell'adroterapia, in particolare della radioterapia con ioni carbonio (CIRT, *carbon-ion radio therapy*), trova applicazione soprattutto nei tumori difficilmente operabili ma lo ritroviamo anche come indicazione principale nella re-irradiazione tumorale. La dose precedentemente prescritta, la distribuzione della dose e la vicinanza agli organi a rischio circostanti, così come il tempo trascorso tra l'irradiazione primaria e la re-irradiazione, delineano le possibilità e le limitazioni di questa pratica. Durante la re-irradiazione, è necessario mantenere la dose nei tessuti pre-irradiati il più bassa possibile; tuttavia, le probabilità di controllo locale dipendono dalla dose, cosa delicata specialmente nella zona della testa e del collo, a causa della vicinanza di organi sensibili come il tronco encefalico, il midollo spinale o i nervi ottici. Parlando della malattia ricorrente non resecabile precedentemente irradiata, la re-irradiazione è un'opzione di salvataggio alternativa, d'altronde prove emergenti suggeriscono che la essa può raggiungere un controllo locoregionale (LRC) ragionevolmente equo in un sottogruppo di pazienti accuratamente selezionato; tuttavia, il raggiungimento della LRC attesa dipende fortemente dalla dose di re-irradiazione. La re-irradiazione con radioterapia a intensità modulata (IMRT) o radioterapia stereotassica corporea (SBRT) è fattibile quando la chirurgia di salvataggio non è possibile. Nel 30%-40% dei pazienti, la re-irradiazione con IMRT è stata associata a tassi inaccettabili di tossicità grave (grado \geq III). La gravità delle tossicità si è ulteriormente intensificata quando il trattamento ha combinato la re-irradiazione dei fotoni e la chemioterapia. Pertanto, generalmente solo le tecniche ad alta precisione sono adatte per la re-irradiazione.

Il trial multicentrico in silico ROCOCO ha confrontato la terapia a intensità modulata con protoni e ioni con la terapia volumetrica ad arco modulato (VMAT) e ha avuto modo di quantificare il contesto dosimetrico per questi risultati clinici. La dose media per tutti gli organi a rischio (OAR, n = 22) è stata significativamente ridotta con la terapia a ioni e per 15 su 22 OAR con la terapia a protoni. La dose massima al 2% del

volume (D2) per il tronco encefalico e il midollo spinale è stata ridotta in modo significativo con entrambi i tipi di particelle rispetto a VMAT.

La loro crescente frequenza e la complessa distribuzione spaziale indotta dagli ioni carbonio li rendono biologicamente più deleteri dei fotoni rendendoli altamente efficaci contro i tumori a lenta proliferazione.

La differenza qualitativa e quantitativa tra la terapia con fotoni (radioterapia convenzionale) e la terapia con adroni (protoni e ioni carbonio) nei tumori della testa e del collo riguarda principalmente la distribuzione della dose, il risparmio dei tessuti sani, il controllo loco-regionale (LC), la sopravvivenza libera da progressione (PFS) e la sopravvivenza globale (OS). Queste differenze sono significativamente per patologie complesse e recidivanti come il carcinoma adenoide cistico, i condrosarcomi e i cordomi.

Terapia con Fotoni:

- 1) Qualitativamente, la radioterapia con fotoni utilizza raggi X ad alta energia che attraversano il corpo, erogando dose anche ai tessuti sani circostanti al tumore. Questo comporta maggiori effetti collaterali e limita la capacità di aumentare la dose nel tumore.
- 2) Quantitativamente, i tassi di controllo loco-regionale e sopravvivenza sono generalmente più bassi rispetto alla terapia con adroni.
 - a) Controllo loco-regionale (LC): per tumori difficili come il carcinoma adenoide cistico, i tassi di LC a 5 anni con fotoni possono variare dal 40% al 60%.
 - b) Sopravvivenza libera da progressione (PFS): circa 30-50% nei tumori della testa e del collo, con recidive locali frequenti.
 - c) Sopravvivenza globale (OS): varia significativamente, ma per tumori aggressivi come il carcinoma a cellule squamose, l'OS a 5 anni può essere attorno al 50-60%.

Terapia con Adroni (Protoni e Ioni Carbonio):

- 1) Qualitativamente, la terapia con adroni offre una distribuzione della dose più precisa grazie al picco di Bragg, concentrando la dose massima nel tumore e risparmiando i tessuti sani circostanti. Gli ioni carbonio, in particolare, hanno un trasferimento lineare di energia (LET) più alto, causando maggiori danni alle cellule tumorali rispetto ai protoni e fotoni.
- 2) Quantitativamente, la terapia con adroni mostra un miglioramento dei tassi di controllo locale e di sopravvivenza, specialmente per tumori radioresistenti e in posizioni difficili da trattare chirurgicamente:
 - a) Controllo loco-regionale (LC): Per tumori della testa e del collo come il cordoma o il condrosarcoma, i tassi di LC con protoni e ioni carbonio possono arrivare fino al 70-90% a 5 anni.
 - b) Sopravvivenza libera da progressione (PFS): con ioni carbonio, la PFS può arrivare fino al 65-70% a 2 anni, soprattutto nei tumori radioresistenti come il condrosarcoma.
 - c) Sopravvivenza globale (OS): I dati per l'OS a 5 anni per tumori trattati con ioni carbonio variano dal 70-80% per alcune tipologie di tumori rari come i cordomi.

Un Esempio di Patologie e Dati Clinici:

- Carcinoma adenoide cistico: la terapia con protoni o ioni carbonio è associata a migliori tassi di controllo loco-regionale rispetto ai fotoni. In uno studio con protoni, l'OS a 2 anni era dell'89%, mentre con ioni carbonio il controllo loco-regionale a 5 anni era del 75-80%.
- Cordomi e Condrosarcomi: in questi tumori, difficili da trattare chirurgicamente, la terapia con ioni carbonio ha mostrato tassi di LC superiori all'80% a 5 anni, con una PFS del 65-70%.

Andando nel caso specifico del carcinoma adenoide cistico (ACC), si tratta di una rara malignità delle ghiandole salivari, che si origina principalmente nelle ghiandole salivari minori dei seni paranasali e nelle ghiandole salivari maggiori come la

ghiandola parotide e la ghiandola sottomandibolare. A causa della sua diffusione perivascolare e peri neurale, l'infiltrazione della base cranica lungo i forami cranici è abbastanza comune, specialmente nei casi di recidiva. In generale, la recidiva locale nel cancro della testa e del collo rappresenta una sfida terapeutica importante. Nel caso dell'ACC, la situazione è ancora più complessa. La resezione completa primaria è spesso impossibile a causa della crescita infiltrativa caratteristica del tumore e, a causa della radioresistenza, vengono applicate alte dosi iniziali dopo la resezione incompleta. Di conseguenza, le opzioni di trattamento sono limitate. In caso di recidiva, la chirurgia come prima opzione non è praticabile nella maggior parte dei casi.

La re-irradiazione con fotoni è stata utilizzata in un numero limitato di casi, poiché in passato si considerava che il potenziale di effetti collaterali gravi fosse troppo elevato. Stessa situazione nel caso dei neutroni che nonostante i buoni risultati riguardo al controllo, gli effetti collaterali erano comunque considerevoli. La re-irradiazione può portare a un controllo a lungo termine, ma il controllo locale dipende dalla dose. Nel 2015, Jensen et al. hanno pubblicato i risultati di 52 pazienti trattati con re-irradiazione con ioni carbonio. L'età mediana era di 55 anni e il follow-up è stato di 14 mesi (da 1 a 39 mesi); solo quattro pazienti sono stati trattati dopo resezione R1, mentre 43 per recidiva locale inoperabile. Il 92,3% dei pazienti è stato trattato solo con ioni carbonio, mentre i restanti con IMRT a fotoni e un *boost* con ioni carbonio.

Con una dose mediana di 51 Gy (RBE) / 63 Gy BED ($\alpha/\beta = 2$) e una dose cumulativa di 128 Gy BED (67-182 Gy), è stato raggiunto un controllo locale e a distanza a 1 anno del 70,3% e 72,6% rispettivamente. Nonostante l'elevata dose cumulativa, non sono state osservate reazioni acute di grado superiore a II. Le tossicità tardive gravi sono state rare, tra cui necrosi del sistema nervoso centrale che ha richiesto un intervento chirurgico (grado III, 3,8%), necrosi tissutale nel rinofaringe che ha portato a emorragia dell'arteria carotide (grado IV, 3,8%) e osteoradionecrosi (5,8%). Sulla base di questa esperienza, i pazienti con ACC ricorrente precedentemente irradiato vengono trattati tipicamente fino a una dose di 51 Gy (RBE) in 17 frazioni di 3 Gy (RBE) presso l'Heidelberg Ion-Beam Therapy Center

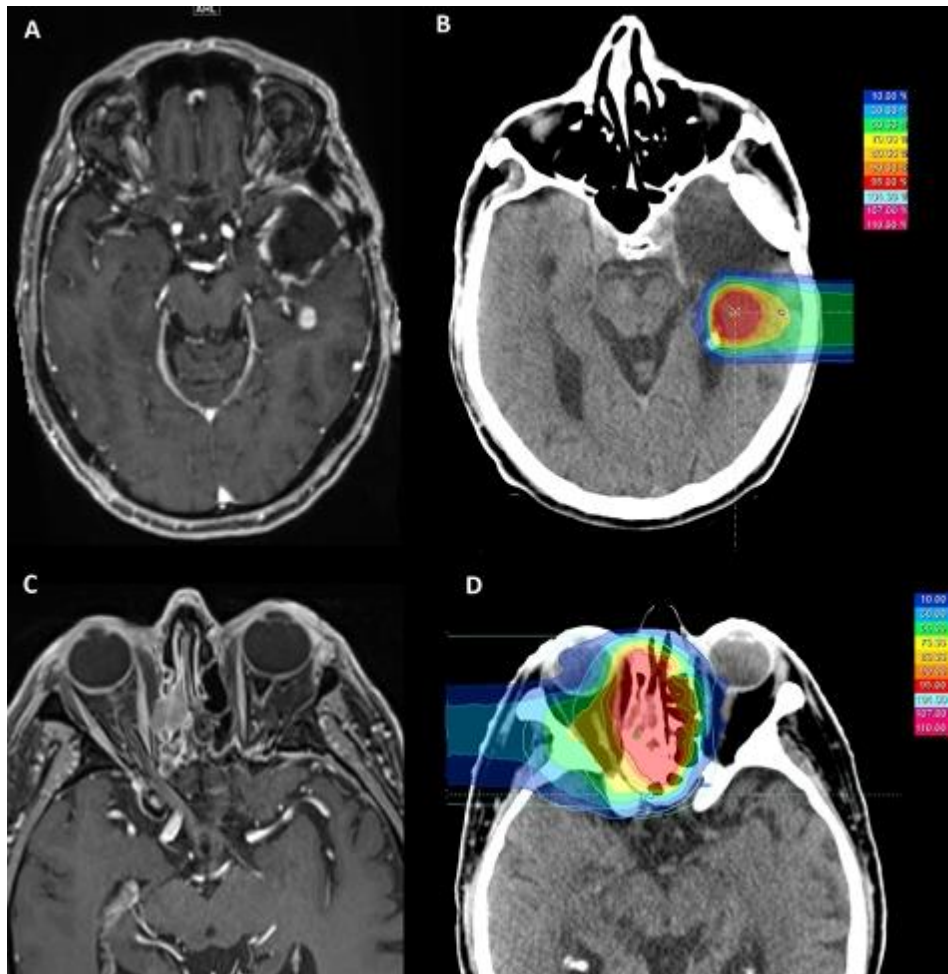


Figura 9.1. RISONANZA MAGNETICA (A, C) e secondo distribuzione della dose (B, D) per l'irradiazione di tumori ricorrenti: (A, B) paziente di 54 anni con glioblastoma OMS °IV, irradiazione con ioni carbonio fino a 45 Gy (RBE) in 15 frazioni, (C, D) paziente di 84 anni con carcinoma adenoideo cistico ricorrente dei seni paranasali; la reirradiazione è stata eseguita con ioni carbonio fino a 51 Gy (RBE) in 17 frazioni.

Peschke et al. hanno scoperto su modelli murini di carcinomi prostatici radioresistenti che il *Tumor control dose 50* (TCD50) erano 32,9 Gy per CIRT e 75,7 Gy per RT fotonica per irradiazione a dose singola, e 38,0 Gy per CIRT e 90,6 Gy per radioterapia fotonica per irradiazione a dose multipla. Questa osservazione suggeriva che CIRT era più potente della radioterapia fotonica per tumori intrinsecamente radioresistenti, come nel caso di ACC. Inoltre, Grimes et al. hanno evidenziato che i fasci di ioni carbonio avevano un rapporto di potenziamento dell'ossigeno (OER) inferiore rispetto ai fasci di protoni, in particolare verso il picco di Bragg dove il LET aumentava sostanzialmente per i fasci di carbonio, rendendo CIRT prezioso in caso di tumori ipossici. Tuttavia, Antonovic et al. hanno sottolineato che l'ipossia potrebbe comunque influenzare l'esito della CIRT a causa dell'OER non trascurabile dei bassi contributi LET nel picco di Bragg diffuso (SOBP). Tenendo conto dei cambiamenti di ossigenazione locale interfrazione, che si verificano dopo la riduzione del tumore (anche per tumori ipossici), l'OER della CIRT è stato stimato intorno a 1,2. Infine, utilizzando un modello di glioma, Liu et al. hanno dimostrato che la superiorità della CIRT nella tumorigenesi e nell'inibizione dell'angiogenesi rispetto ai fasci di fotoni, derivava dalla modulazione del livello di *Vascular endothelial growth factor* (VEGF) nel microambiente tumorale (TME).

Münter et al. hanno irradiato con radioterapia a intensità modulata (IMRT) 17 ACC localizzati alla base del cranio o nei seni mascellari con una dose mediana di 66 Gy hanno osservato il 20% di mucosite di grado 3. Per i tumori sinonasali (inclusi 4 pazienti ACC) trattati con la dose mediana di 70 Gy con IMRT, Madani et al. hanno anche riscontrato una tossicità indotta da radiazioni non trascurabile con il 14,1% di mucosite di grado 3, il 5,1% di disfagia di grado 3, il 5,1% di dermatite di grado 3 e tre casi di radionecrosi asintomatica. Lesueur et al. hanno valutato che la radioterapia ACC lacrimale potrebbe essere associata a radionecrosi cerebrale, esposizione ossea, neuropatia da radiazioni, glaucoma secondario e neuropatia da radiazioni.

La CIRT è stata valutata come unica modalità per l'irradiazione definitiva dell'ACC di testa e collo da centri giapponesi. Mizoe et al. hanno valutato l'efficacia di 64 Gy(EBR) su 236 pazienti con tumori della testa e del collo, inclusi 69 ACC (per lo più

dai seni paranasali), con LC e OS a 5 anni rispettivamente del 73% e del 68%. Sulaiman et al. hanno descritto retrospettivamente l'esito di tutti i pazienti ACC trattati nelle quattro strutture CIRT attive in Giappone, trattati tra il 2003 e il 2014. Nel complesso, 289 pazienti ACC sono stati trattati con una dose CIRT mediana di 64 Gy(EBR) (compresa tra 55,2 Gy(EBR) e 70,4 Gy(EBR)); OS, PFS, LC a 2 anni erano rispettivamente del 94%; 68% e 88%. Due pazienti sono morti per ulcere sanguinanti e il 15% di tutti i pazienti ha sviluppato tossicità di grado ≥ 3 . Ikawa et al. hanno osservato LC e OS a 5 anni del 78,8% e del 58,3% in una coorte di 74 carcinomi orali non squamocellulari, inclusi 34 pazienti ACC, trattati con dosi comprese tra 57,6 e 64 Gy (EBR). Le analisi della localizzazione tumorale specifica hanno dimostrato l'efficacia della CIRT per l'ACC derivante dal rinofaringe (LC a 2 anni: 88%), dai seni paranasali (LC a 5 anni: 51%), dalla lingua (LC a 5 anni: 92%), dalla parotide (LC a 5 anni: 74,5%) o dalla ghiandola lacrimale (LC a 5 anni: 62%).

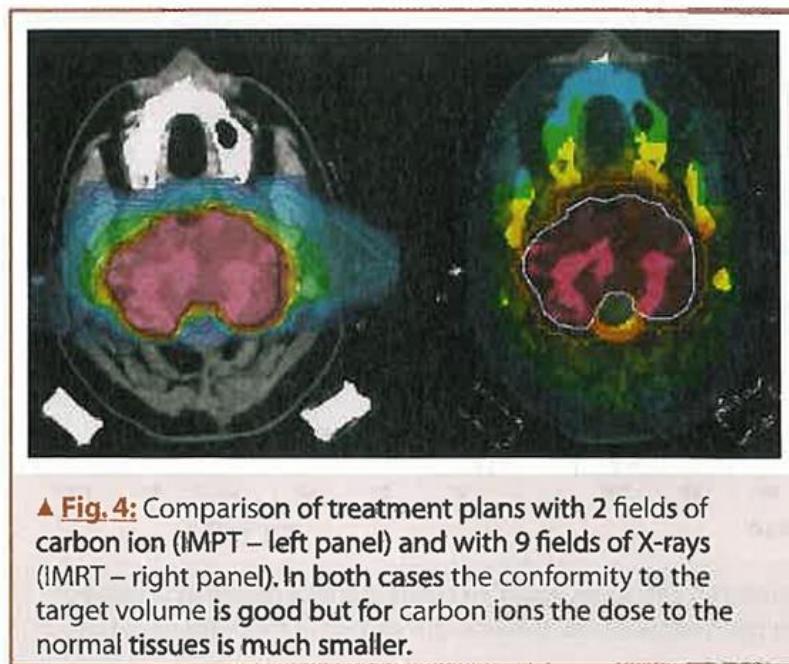


Figura 9.2, comparazione trattamento con ioni carbonio a sinistra rispetto all' IMRT a 9 campi a destra.

Un approccio alternativo è stato valutato presso l'Heidelberg Ion-Beam Therapy Center, utilizzando la CIRT come potenziamento della radioterapia fotonica

convenzionale. Nel 2004, Schulz-Ertner et al. hanno ottenuto una LC a 3 anni del 62% su una serie di 21 pazienti affetti da ACC testa-collo sfavorevole e localmente avanzato, utilizzando un potenziamento della CIRT di 18 Gy(EBR) accoppiato alla radioterapia fotonica che eroga 54 Gy. Analogamente, utilizzando la CIRT come potenziamento di 18-24 Gy(EBR) alla radioterapia fotonica IMRT (50-56 Gy), Akbaba et al. hanno trattato 59 pazienti con ACC nasofaringeo con una LC a 2 anni, PFS a distanza e OS dell'83% 81% e 87%. Sette pazienti hanno sviluppato tossicità acute di grado 3 (mucosite, disfagia e odinofagia) e quattro pazienti hanno avuto tossicità tardive di grado 3 (mascella bloccata, versamento timpanico e ipopituitarismo). Akbaba et al. hanno trattato 227 pazienti per ACC sinonasale con un *boost* di CIRT da 18-24 Gy(EBR) aggiunto alla radioterapia IMRT (48-56 Gy). Con un follow-up mediano di 50 mesi, il controllo locale a 3 anni è stato del 79% quando trattato in un contesto definitivo e dell'82% quando trattato in un contesto adiuvante. La tossicità acuta è stata osservata per il 34,4% dei pazienti in un contesto definitivo e per il 41,6% in un contesto adiuvante. La CIRT come *boost* all'IMRT è stata valutata anche per ACC laringeo, dimostrando un eccellente controllo locale su una coorte di otto pazienti con ACC senza alcuna ricaduta a 24 mesi. Infine, anche l'ACC lacrimale è stato trattato con un *boost* di CIRT, con un eccellente controllo locale a 2 anni del 93%.

10 CONCLUSIONI

Partendo dai principi della carcinogenesi e del comportamento delle particelle con la materia, siamo riusciti a trattare ed analizzare inizialmente le tecniche di base per il trattamento oncologico fino a sfociare nelle peculiarità di questa tecnica avanzata relativamente nuova chiamata adroterapia. Nella tabella sottostante sono riportati i capitoli più salienti e significativi con l'obiettivo di comprendere appieno la metodica a 360 gradi partendo dai vantaggi fino a discutere le problematiche ad essa associate.

1. COMPORTAMENTO FISICO DEGLI ADRONI E LORO INTERAZIONI
2. PROTONI E PROTONTERAPIA (in assoluto e nel caso di n° centri)
3. PROBLEMI IONI PESANTI: LA RICERCA STA LAVORANDO SUL FATTO DI COSTRUIRE ACCELERATORI PORTATILI A COSTI ACCETTABILI
4. CONFRONTO ITALIA VS ESTERO
5. TUMORI TRATTABILI CON L'ADROTERAPIA (TESTA – COLLO) E VANTAGGI RISCONTRATI RISPETTO ALLA RADIOTERAPIA CONVENZIONALE

1. Tramite il principio fisico degli adroni (picco di Bragg) viene consentito il trattamento di tumori profondi con la peculiarità del risparmio degli organi limitrofi con un'efficienza di somministrazione della dose non raggiungibile con i raggi-X.

2. Storia del primo trattamento con protoni e loro interazione; differenza tra protoni e ioni carbonio.

3. Una dose distribuita in modo ottimale e un LET mediato all'interno del volume bersaglio irradiato utilizzando ioni multipli, come il carbonio, i protoni, l'elio e l'anidride carbonica, protoni, elio e ossigeno, fornirà la soluzione definitiva per il controllo di questi tumori per controllare questi tumori radioresistenti con una tossicità accettabile.

4. L'adroterapia entrerà a far parte della pratica della radioterapia quando ci saranno abbastanza strutture e abbastanza pazienti per i quali questo è il trattamento giusto sulla base di dati clinici ed esperienza sufficienti.

5. I dati che queste metodiche forniscono ci suggeriscono un trattamento particolarmente efficace delle recidive e dei tumori del distretto testa-collo ottenendo un maggiore risparmio per gli OAR. Al di là degli elementi disponibili, il nostro compito per il futuro sarà pure quello di selezionare i pazienti da trattare con una metodica o con un'altra. Dobbiamo migliorare la conoscenza della biologia dei tumori e capire quali sono i meccanismi che vengono intercettati dalle varie possibilità che abbiamo.

11 BIBLIOGRAFIA

1. I numeri del cancro: le statistiche dell'Ons | Osservatorio Nazionale Screening <https://www.osservatorionazionale screening.it/content/i-numeri-del-cancro-le-statistiche-dell%E2%80%99ons>
2. Koya AI, Ibrahim SA. Carcinogenesis. [Updated 2024 Jun 22]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK604463/>
3. P. Pommier, M.-P. Sunyach, Yi Hu, E. Amsalem, L. Claude, D. Moncort-Boulch, P. Toutenu, J. Balosso, Radiothérapie des sarcomes : hadronthérapie, pour qui, pour quoi ? (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0007455115308286>)
4. https://www.radioterapiaitalia.it/wp-content/uploads/2020/05/6_Scheda_Radioterapia.pdf
5. <https://www.airc.it/cancro/affronta-la-malattia/guida-alle-terapie/radioterapia>
6. <https://www.ilpost.it/2015/11/08/rontgen-raggi-x/>
7. [https://www.ieo.it/Documents/Materiale%20infoeducativo/02La%20radioterapia%20\(CSE.DO.0901.B\).pdf](https://www.ieo.it/Documents/Materiale%20infoeducativo/02La%20radioterapia%20(CSE.DO.0901.B).pdf)
8. Giampieri Enrico, Slide su virtuale del corso Fondamenti di fisica e fisica delle radiazioni. https://virtuale.unibo.it/pluginfile.php/1002048/mod_resource/content/2/08_radiazioni_ionizzanti.pdf
9. https://www.pazienti.it/contenuti/avvelenamenti/radiazioni-ionizzanti#cs_1
10. <https://informa.airicerca.org/wp-content/uploads/sites/12/2015/12/Fig1-1024x725.png>
11. https://www.chimica-online.it/download/onde_elettromagnetiche.htm
12. Argenti, Laura. (2014). I principali impieghi delle radiazioni ionizzanti. Conoscere il rischio.
13. PowerPoint di Tecniche di Radioterapia, Radioterapia I e II Apparecchiature di Radioterapia – risorse disponibili su virtuale Unibo
14. Thariat J, Valable S, Laurent C, Haghdoost S, Pérès EA, Bernaudin M, Sichel F, Lesueur P, Césaire M, Petit E, Ferré AE, Saintigny Y, Skog S, Tudor M, Gérard M, Thureau S, Habrand JL, Balosso J, Chevalier F. Hadrontherapy Interactions in Molecular and Cellular Biology. *Int J Mol Sci.* 2019 Dec 24;21(1):133. doi: 10.3390/ijms21010133. PMID: 31878191; PMCID: PMC6981652.
15. Lodge M, Pijls-Johannesma M, Stirk L, Munro AJ, De Ruyscher D, Jefferson T. A systematic literature review of the clinical and cost-effectiveness of hadron therapy in cancer. *Radiother Oncol.* 2007 May;83(2):110-22. doi: 10.1016/j.radonc.2007.04.007. Epub 2007 May 14. PMID: 17502116.

16. Amaldi, Ugo - History of hadrontherapy, 2015.
 10.1142/S0217732315400180 [doi]
<https://worldscientific.com/doi/abs/10.1142/S0217732315400180>
<https://worldscientific.com/doi/full/10.1142/S0217732315400180>
17. Manjit Dosanjh. From Particle Physics to Medical Applications. Published June 2017. <https://iopscience.iop.org/book/mono/978-0-7503-1444-2/chapter/bk978-0-7503-1444-2ch1#bk978-0-7503-1444-2ch1s6>
18. Amaldi, Ugo & Kraft, Gerhard. (2005). Recent applications of Synchrotrons in cancer therapy with Carbon Ions. *Europhysics News*. 36. 114-118.
 10.1051/eprn:2005402.
19. Rossi, Sandro. (2022). Hadron Therapy Achievements and Challenges: The CNAO Experience. *Physics*. 4. 229-257. 10.3390/physics4010017.
20. Georgieva, P., Dosanjh, M. ENLIGHT (European Network for Light Ion Hadron Therapy) and its role in Hadron therapy. *Health Technol.* 14, 833–839 (2024). <https://doi.org/10.1007/s12553-024-00837-8>
21. Guan, X., Gao, J., Hu, J. *et al.* The preliminary results of proton and carbon ion therapy for chordoma and chondrosarcoma of the skull base and cervical spine. *Radiat Oncol* 14, 206 (2019). <https://doi.org/10.1186/s13014-019-1407-9>
22. Mohan R. A Review of Proton Therapy - Current Status and Future Directions. *Precis Radiat Oncol*. 2022 Jun;6(2):164-176. doi: 10.1002/pro6.1149. Epub 2022 Apr 27. PMID: 36160180; PMCID: PMC9499036.
23. Amaldi U. Future trends in cancer therapy with particle accelerators. *Z Med Phys*. 2004;14(1):7-16. doi: 10.1078/0939-3889-00193. PMID: 15104005.
24. ENLIGHT (European Network for Light Ion Hadron Therapy) and its role in Hadron therapy | Health and Technology (springer.com)
25. Raymond Miralbell, Antony Lomax, Laura Cella, Uwe Schneider, Potential reduction of the incidence of radiation-induced second cancers by using proton beams in the treatment of pediatric tumors, *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics*, 2002, [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(02\)02982-6](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(02)02982-6).
26. https://www.politesi.polimi.it/bitstream/10589/12422/1/2010_12_Sregni.pdf
27. <https://www.politesi.polimi.it/bitstream/10589/150827/1/Tesi%20Giorgio%20Gargaschelli.pdf>
28. Giuseppe Baldazzi, risorse su virtuale Unibo – Effetti biologici delle radiazioni https://virtuale.unibo.it/pluginfile.php/1852446/mod_unibores/content/0/3.4%20Effetti%20biologici%20delle%20Radiazioni.pdf
29. Giuseppe Baldazzi, risorse su virtuale Unibo - Principi di Interazione delle radiazioni ionizzanti con la materia https://virtuale.unibo.it/pluginfile.php/1852442/mod_unibores/content/0/3.1%20Principi%20di%20Interazione.pdf

30. Fernando Ferroni 15 Jan 2015 - Battling Cancer with Particle Physics: The Evolution of Hadron Therapy | https://www.youtube.com/watch?v=QRO1_JwaJpU
31. Sandro Rossi - Adroterapia, una nuova energia contro i tumori <https://www.youtube.com/watch?v=ucoxzOSoNRE>
32. Adroterapia: facciamo chiarezza - <https://oggiscienza.it/2014/03/06/adroterapia-facciamo-chiarezza/index.html>
33. 25 Bhattacharyya Tapes , Koto Masashi , Windisch Paul , Ikawa Hiroaki , Hagiwara Yasuhito , Tsuji Hiroshi , Adeberg Sebastian year 2022. Emerging Role of Carbon Ion Radiotherapy in Reirradiation of Recurrent Head and Neck Cancers: What Have We Achieved So Far? <https://www.frontiersin.org/journals/oncology/articles/10.3389/fonc.2022.888446>
34. 26 Masashi Koto, Hiroaki Ikawa, Taku Inaniwa, Reiko Imai, Makoto Shinoto, Hirotohi Takiyama, Tetsuro Isozaki, Hideyuki Mizuno, Ryosuke Kohno, Ikumi Takahashi, Naoki Yoshida, Shigeru Yamada, year 2024. Dose-averaged LET optimized carbon-ion radiotherapy for head and neck cancers, *Radiotherapy and Oncology*, (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167814024001014>)
35. Seidensaal K, Harrabi SB, Uhl M, Debus J. Re-irradiation with protons or heavy ions with focus on head and neck, skull base and brain malignancies. *Br J Radiol.* 2020 Mar;93(1107):20190516. doi: 10.1259/bjr.20190516. Epub 2019 Nov 12. PMID: 31647306; PMCID: PMC7066969
36. Loap P, Vischioni B, Bonora M, Ingargiola R, Ronchi S, Vitolo V, Barcellini A, Goanta L, De Marzi L, Dendale R, Pacelli R, Locati L, Calugaru V, Mammar H, Cavalieri S, Kirova Y, Orlandi E. Biological Rationale and Clinical Evidence of Carbon Ion Radiation Therapy for Adenoid Cystic Carcinoma: A Narrative Review. *Front Oncol.* 2021 Nov 30;11:789079. doi: 10.3389/fonc.2021.789079. PMID: 34917512; PMCID: PMC8668942.
37. Hayashi K, Koto M, Ikawa H, Hagiwara Y, Tsuji H, Ogawa K, et al. Feasibility of Re-Irradiation Using Carbon Ions for Recurrent Head and Neck Malignancies After Carbon-Ion Radiotherapy. *Radiother Oncol* (2019) 136:148–53. doi: 10.1016/j.radonc.2019.04.007
38. Adroterapia Oncologica: cos'è, come funziona, cosa cura |Fondazione CNAO <https://fondazionecnao.it/adroterapia/cos-e-l-adroterapia>
39. MPLA-Amaldi-BracciniEd-2015%20it%20(1).pdf
40. [https://gray.mgh.harvard.edu/attachments/article/337/Techniques of Proton Radiotherapy \(10\) Bragg Peak.pdf](https://gray.mgh.harvard.edu/attachments/article/337/Techniques%20of%20Proton%20Radiotherapy%20(10)%20Bragg%20Peak.pdf)

41. Zhou Y, Zang Y, Xiang J, Tang F, Chen Z. Adenoid Cystic Carcinoma of the Cardia: Report of a Rare Case and Review of the Chinese Literature. *Oncol Lett* (2014) 8:726–30. doi: 10.3892/ol.2014.2153
42. Koto M, Hasegawa A, Takagi R, Ikawa H, Naganawa K, Mizoe J-E, et al. Definitive Carbon-Ion Radiotherapy for Locally Advanced Parotid Gland Carcinomas. *Head Neck* (2017) 39:724–9. doi: 10.1002/hed.24671
43. Mizoe J-E, Hasegawa A, Jingu K, Takagi R, Bessyo H, Morikawa T, et al. Results of Carbon Ion Radiotherapy for Head and Neck Cancer. *Radiother Oncol* (2012) 103:32–7. doi: 10.1016/j.radonc.2011.12.013
44. Sulaiman NS, Demizu Y, Koto M, Saitoh J-I, Suefuji H, Tsuji H, et al. Multicenter Study of Carbon-Ion Radiation Therapy for Adenoid Cystic Carcinoma of the Head and Neck: Subanalysis of the Japan Carbon-Ion Radiation Oncology Study Group (J-CROS) Study (1402 Hn). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (2018) 100:639–46. doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.11.010
45. Hayashi K, Koto M, Ikawa H, Ogawa K, Kamada T. Efficacy and Safety of Carbon-Ion Radiotherapy for Lacrimal Gland Carcinomas With Extraorbital Extension: A Retrospective Cohort Study. *Oncotarget* (2018) 9:12932–40. doi: 10.18632/oncotarget.24390
46. Schulz-Ertner D, Nikoghosyan A, Thilmann C, Haberer T, Jäkel O, Karger C, et al. Results of Carbon Ion Radiotherapy in 152 Patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (2004) 58:631–40. doi: 10.1016/j.ijrobp.2003.09.041
47. Ikawa H, Koto M, Hayashi K, Tonogi M, Takagi R, Nomura T, et al. Feasibility of Carbon-Ion Radiotherapy for Oral non-Squamous Cell Carcinomas. *Head Neck* (2019) 41:1795–803. doi: 10.1002/hed.25618
48. Abe T, Ohno T, Koto M, Demizu Y, Suefuji H, Tsuji H, et al. A Multi-Institutional Retrospective Study of Carbon-Ion Radiotherapy for non-Squamous Cell Malignant Tumors of the Nasopharynx: Subanalysis of Japan Carbon-Ion Radiation Oncology Study Group Study 1402 HN. *Cancer Med* (2018) 7:6077–83. doi: 10.1002/cam4.1884
49. Hagiwara Y, Koto M, Bhattacharyya T, Hayashi K, Ikawa H, Nemoto K, et al. Long-Term Outcomes and Toxicities of Carbon-Ion Radiotherapy in Malignant Tumors of the Sphenoid Sinus. *Head Neck* (2020) 42:50–8. doi: 10.1002/hed.25965
50. Koto M, Hasegawa A, Takagi R, Ikawa H, Naganawa K, Mizoe J-E, et al. Evaluation of the Safety and Efficacy of Carbon Ion Radiotherapy for Locally Advanced Adenoid Cystic Carcinoma of the Tongue Base. *Head Neck* (2016) 38 Suppl 1:E2122–6. doi: 10.1002/hed.24397
51. Akbaba S, Ahmed D, Mock A, Held T, Bahadir S, Lang K, et al. Treatment Outcome of 227 Patients With Sinonasal Adenoid Cystic Carcinoma (ACC) After Intensity Modulated Radiotherapy and Active Raster-Scanning Carbon

- Ion Boost: A 10-Year Single-Center Experience. *Cancers (Basel)* (2019) 11:E1705. doi: 10.3390/cancers11111705
52. Akbaba S, Ahmed D, Lang K, Held T, Mattke M, Hoerner-Rieber J, et al. Results of a Combination Treatment With Intensity Modulated Radiotherapy and Active Raster-Scanning Carbon Ion Boost for Adenoid Cystic Carcinoma of the Minor Salivary Glands of the Nasopharynx. *Oral Oncol* (2019) 91:39–46. doi: 10.1016/j.oraloncology.2019.02.019
53. Combs SE, Kalbe A, Nikoghosyan A, Ackermann B, Jäkel O, Haberer T, et al. Carbon Ion Radiotherapy Performed as Re-Irradiation Using Active Beam Delivery in Patients With Tumors of the Brain, Skull Base and Sacral Region. *Radiother Oncol* (2011) 98:63–7. doi: 10.1016/j.radonc.2010.10.010
54. Gao J, Hu J, Guan X, Yang J, Hu W, Kong L, et al. Salvage Carbon-Ion Radiation Therapy for Locoregionally Recurrent Head and Neck Malignancies. *Sci Rep* (2019) 9:4259. doi: 10.1038/s41598-019-39241-y
55. Högerle BA, Lasitschka F, Muley T, Bougatf N, Herfarth K, Adeberg S, et al. Primary Adenoid Cystic Carcinoma of the Trachea: Clinical Outcome of 38 Patients After Interdisciplinary Treatment in a Single Institution. *Radiat Oncol* (2019) 14:117. doi: 10.1186/s13014-019-1323-z
56. Akbaba S, Lang K, Held T, Bulut OC, Mattke M, Uhl M, et al. Accelerated Hypofractionated Active Raster-Scanned Carbon Ion Radiotherapy (CIRT) for Laryngeal Malignancies: Feasibility and Safety. *Cancers (Basel)* (2018) 10:E388. doi: 10.3390/cancers10100388