

La protonterapia: una nuova opportunità di cura e ricerca

a cura di Mario Cristofolini e Maurizio Amichetti

Con il patrocinio di





Prevenzione, diagnosi precoce, assistenza ai malati ed alle famiglie, riabilitazione psico-fisica, sostegno alla ricerca: dal 1958, con i volontari LILT appositamente formati, costruiamo una rete di aiuto ed informazione in campo oncologico.

LILT - Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori

Sezione Provinciale di Trento

Corso 3 Novembre, 134 - 38122 Trento

Tel. 0461.922733

info@lilttrento.it - www.lilttrento.it

Obiettivo Salute, Vol. 3

La protonterapia: una nuova opportunità di cura e ricerca

a cura di Mario Cristofolini e Maurizio Amichetti

© LILT Trento 2015

Con il patrocinio di





Indice

- 7** **Introduzione**
Protonterapia: perché questo volume?
Mario Cristofolini | *Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori (LILT) di Trento*
Maurizio Amichetti | *Associazione di Ricerca Medica Trentina (ARMeT)*
- Le basi della protonterapia
- 13** **La storia della protonterapia**
Maurizio Amichetti | *U.O. Protonterapia, APSS Trento*
- 19** **Protonterapia: tecnologia ed apparecchiature**
Augusto Lombardi | *Istituto Nazionale di Fisica Nucleare, Laboratori Nazionali di Legnaro (PD)*
- 37** **La fisica di interazione dei protoni**
Stefano Lorentini | *Settore di fisica sanitaria, U.O. Protonterapia, APSS Trento*
- 47** **L'efficacia biologica relativa dei protoni**
Andrea Mairani, Mario Ciocca | *Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica, Unità di Fisica Medica, Pavia*

61 Ruolo del Tecnico Sanitario di Radiologia Medica (TSRM) in Protonterapia

Nicola Bizzocchi, Francesco Fellin, Giovanni Fava, Mirko Lipparini | *U.O. Protonterapia, APSS Trento*

Neoplasie oggetto di trattamento con protonterapia

71 La radioterapia con fasci di protoni dei tumori della regione orbitaria

Corrado Spatola, Giuseppe Privitera, Luigi Raffaele, Vincenzo Salamone | *UO Radioterapia - AOU Policlinico di Catania*
Giacomo Cuttone, Pablo Cirrone | *INFN-LNS, Catania*

81 Protonterapia per il trattamento dei tumori cerebrali primitivi

Dante Amelio | *U.O. Protonterapia, APSS, Trento*

97 Cavità nasali e seni paranasali

Marco Cianchetti | *U.O. Protonterapia, APSS, Trento*

119 Protonterapia del tumore della prostata

Mariangela Lamacchia | *U.O. Radioterapia Oncologica, Ospedale Torrette, Ancona*

127 Protonterapia e tumori gastrointestinali

Francesco Dionisi | *U.O. Protonterapia, APSS Trento*

147 L'utilizzo dei protoni nel trattamento dei tumori polmonari

Maurizio Amichetti, Sabina Vennarini | *U.O. Protonterapia, APSS Trento*

163 La Protonterapia nei sarcomi dei tessuti molli dell'adulto

Lorenzo Vinante | *Università degli Studi di Padova, Dipartimento di Medicina*

173 La radioterapia con fasci di protoni nelle neoplasie dell'infanzia

Barbara Rombi, Maurizio Amichetti | *U.O. Protonterapia, APSS Trento*

I progetti di adroterapia in Italia

191 Il Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica di Pavia

Francesca Valvo | *CNAO – Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica, Pavia*

199 Protonterapia oculare. Esperienza del centro CATANA

G A Pablo Cirrone, Giacomo Cuttone, Luigi Raffaele, Francesco Romano, Vincenzo Salamone | *Centro di Protonterapia CATANA, Catania – Laboratori Nazionali del Sud dell'INFN (Istituto Nazionale di Fisica Nucleare), Catania – Azienda Policlinico Universitario Vittorio Emanuele, Catania*

207 Storia in breve del progetto trentino di protonterapia

Antonio Tognotti | *ATrep (Agenzia Provinciale per la Protonterapia), Trento*





Introduzione

Protonterapia: perché questo volume?

Mario Cristofolini | *Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori (LILT) di Trento*

Maurizio Amichetti | *Associazione di Ricerca Medica Trentina (ARMeT)*

Il presente volume, il terzo della serie Obiettivo Salute, nato dalla collaborazione tra LILT e ARMeT, affronta il tema della terapia con fasci di particelle cariche (protoni) o protonterapia, argomento di interesse oltre che scientifico anche mediatico e di economia sanitaria che ha sostenuto un intenso dibattito a livello politico e sociale nella nostra provincia negli anni scorsi.

Il progetto di protonterapia si è sviluppato nel corso di quasi un decennio nella nostra realtà a seguito di una decisione politica presa nel 2003, in piena condivisione, da tutte le forze politiche presenti nel Consiglio Provinciale di quella legislatura. Il lungo iter che ha portato al suo termine al recente inizio della attività clinica nello scorso ottobre è stato costellato da difficoltà burocratiche ed amministrative ma anche stimolato e criticato con discussioni e diatribe in campo politico ma anche nell'ambito sanitario. Ciò nonostante il progetto che permetteva di sviluppare, strutturare ed attivare un centro di adroterapia dedicato alla terapia con protoni ha potuto infine vedere la luce e dimostrare così le capacità organizzative, di progettazione e costruzione di strutture innovative ad alto contenuto tecnologico presenti nel nostro territorio.

La LILT, fin dai primi momenti, ha sostenuto questa scelta nell'ottica di favorire un ampliamento delle già ottime proposte terapeutiche del sistema sanitario trentino a sostegno della popolazione oncologica locale (e non solo) e favorire lo sviluppo di competenze nel campo della ricerca, dell'innovazione e dello sviluppo che in molti altri campi della ricerca ha già dato ampia dimostrazione di potersi sviluppare favorevolmente nel moderno Trentino. L'ARMeT, nel solco di un attivo aiuto sui temi scientifici fornito alla LILT in questi anni, ha supportato questo percorso fornendo indicazioni e dati tecnici a sostegno delle valutazioni sociali, culturali ed assistenziali della LILT.

La protonterapia rappresenta una moderna forma di terapia oncologica radiante che utilizza particelle pesanti con carica positiva (protoni) che trova la sua peculiarità, sostenuta da specifiche caratteristiche fisiche, nella capacità conformazionale di colpire il bersaglio terapeutico con estrema precisione e selettività riuscendo al contempo a limitare l'irradiazione dei tessuti critici circostanti. Tali caratteristiche permettono una riduzione degli effetti tossici acuti e cronici attesi con i trattamenti radianti e la possibilità di aumentare le dosi di radioterapia erogabili sui volumi tumorali. Ciò si traduce in possibili ricadute favorevoli sul controllo locale di malattia e nel teorico aumento della possibilità di eseguire cicli di chemioterapia concomitanti a dosi piene e con tossicità minori. Tali caratteristiche vedono un campo di azione di particolare interesse nella patologia pediatrica dove i tessuti in fase di sviluppo risultano particolarmente sensibili all'azione delle radiazioni. Le pesanti conseguenze sullo sviluppo di effetti collaterali tardivi e anche di secondi tumori possono venire in questo modo drasticamente ridotte.

Il Centro di adroterapia di Trento è il primo, a livello nazionale, che utilizza solo fasci di protoni erogati in modalità attiva (beam scanning), la forma più moderna di produzione ed erogazione nei tessuti di queste particelle, utilizzando sistemi rotanti (Gantry) a 360° attorno al paziente immobilizzato su di un lettino di trattamento. La componente tecnologica per la produzione del fascio è



formata da un sistema tecnologicamente avanzato che accelera le particelle (ciclotrone), da una linea di trasporto del fascio e da una struttura rotante del peso di circa 200 tonnellate e di circa 17 metri di altezza che deve permettere l'indirizzamento del fascio con precisione sub-millimetrica sul target all'interno del paziente (vedi schema).

Sono ormai numerosi i centri di adroterapia, circa 50, la grande maggioranza fondati sull'uso dei protoni, costruiti soprattutto nell'ultimo decennio nel mondo e quasi altrettanti sono in fase di costruzione o progettazione a dimostrazione che la via seguita in Trentino è condivisa in molte altre realtà sanitarie e di ricerca sia in USA che Asia ed Europa. I risultati clinici cominciano ad essere numerosi e confermano la fattibilità e l'efficacia del trattamento che si sta ampliando a numerose patologie neoplastiche allargandosi dalle prime e storiche sedi a livello dell'occhio (melanoma uveale) e della base cranica (cordomi e condrosarcomi).

Vista questa evoluzione della ricerca medica e in considerazione dell'inizio della attività del centro trentino abbiamo considerato utile produrre un volume che elenchi le basi cliniche e fisiche di questa terapia ed i risultati raggiungibili utilizzando le competenze dei professionisti che lavorano nel centro di Trento ma anche di molti esperti del campo che prestano la loro opera in qualificati centri a livello internazionale. Lo scopo principale è rendere pubbliche le informazioni utili a medici e personale sanitario ma anche a tutti coloro che ne avranno curiosità e vorranno approfondire questo tema.





Le basi della protonterapia





La storia della protonterapia

Maurizio Amichetti | *U.O. Protonterapia, APSS Trento*

Robert Wilson per primo propose di utilizzare i protoni per il trattamento del cancro in un articolo scientifico nel 1946 pubblicato su *Radiology*, riconoscendo l'importanza della deposizione altamente localizzata di energia tipica dei protoni come un modo di aumentare la dose al tumore minimizzando la dose ai tessuti normali. Negli Stati Uniti, i ricercatori del Lawrence Berkeley Laboratory (LBL) condussero i primi studi approfonditi sui protoni confermando le previsioni fatte da Wilson. I primi trattamenti sull'uomo consistevano nell'irradiazione della ghiandola pituitaria in pazienti con carcinoma mammario metastatico dove, per sfruttare la ormonosensibilità di questo tumore, si bloccava la produzione ipofisaria di fattori di stimolo ovarico. Questo trattamento, interrompendo la produzione di ormoni che possono stimolare le cellule tumorali a crescere, determinava secondariamente, attraverso un trattamento locale, una terapia medica. L'ipofisi inoltre rappresentava un sito ideale per le prime cure per la posizione della ghiandola facilmente identificabile con i film radiografici standard allora disponibili, ben localizzato e circondato da strutture normali sensibili. Nel 1950 i trattamenti vennero duplicati con successo su altre pazienti presso l'impianto di Uppsala, in Svezia.

L'Harvard Cyclotron Center di Boston (USA) si interessò alle cure con protoni dopo aver studiato ed osservato le prime esperienze in terapia protonica sia a LBL che Uppsala iniziando il trattamento sulla pituitaria e poi sviluppando tecniche specializzate per il trattamento di altre lesioni, come le malformazioni artero-venose (MAV). All'inizio degli anni '60, queste strutture continuarono a lavorare per espandere il campo di interesse dei trattamenti con protoni sino ad includere melanomi della coroide, condrosarcomi e cordomi del basicranio e varie altre neoplasie intracraniche. Tuttavia, questi primi sforzi furono limitati principalmente dalla impossibilità di eseguire un imaging 3-D e dalla dipendenza da strutture prevalentemente dedicate alla ricerca in fisica sperimentale senza un supporto ospedaliero.

Con l'introduzione in uso clinico della TAC si migliorò nettamente la definizione dell'obiettivo per il trattamento di qualsiasi distretto corporeo. Nel 1970 il Massachusetts General Hospital di Boston (USA) condusse la prima ricerca sulla radioterapia con fasci misti di protoni e raggi X per il trattamento del cancro alla prostata. Purtroppo, in quel decennio, il ruolo dei protoni in radioterapia era significativamente sottovalutato a favore della terapia con neutroni allora fonte di intensa ricerca in campo adronico. Tuttavia, la terapia protonica, superato questo momento di interesse limitato, si è poi rapidamente sviluppata fino alla apertura del primo centro clinico, una facility completamente ospedaliera, a Loma Linda (California-USA). Lo sviluppo successivo di risonanza magnetica, SPECT, PET ha migliorato ulteriormente la definizione del target terapeutico permettendo l'ottenimento di ulteriori benefici da terapie estremamente precise e selettive come la terapia protonica.

La progettazione e costruzione negli anni '90 del primo impianto clinico di protonterapia dedicato al Loma Linda University Medical Center progettato e costruito da Fermilab, dove Wilson è stato il fondatore e direttore, ha aperto un nuovo mondo alla utilizzazione dei fasci di adroni. Ad oggi, l'impianto di Loma Linda ha curato oltre 10.000 pazienti.



Nel corso degli stessi anni venne fondato il gruppo cooperativo Proton Therapy Cooperative Oncology Group (PTCOG) creato appositamente per sostenere lo sviluppo di studi clinici che coinvolgono la terapia protonica ed allo scopo di creare un forum per lo scambio di idee sullo sviluppo della terapia protonica. Questo gruppo continua ancor oggi ad incontrarsi regolarmente a livello congressuale e come organizzazione per presentare le novità a livello di clinica, fisica, ingegneria e di ricerca di base per la comunità scientifica internazionale.

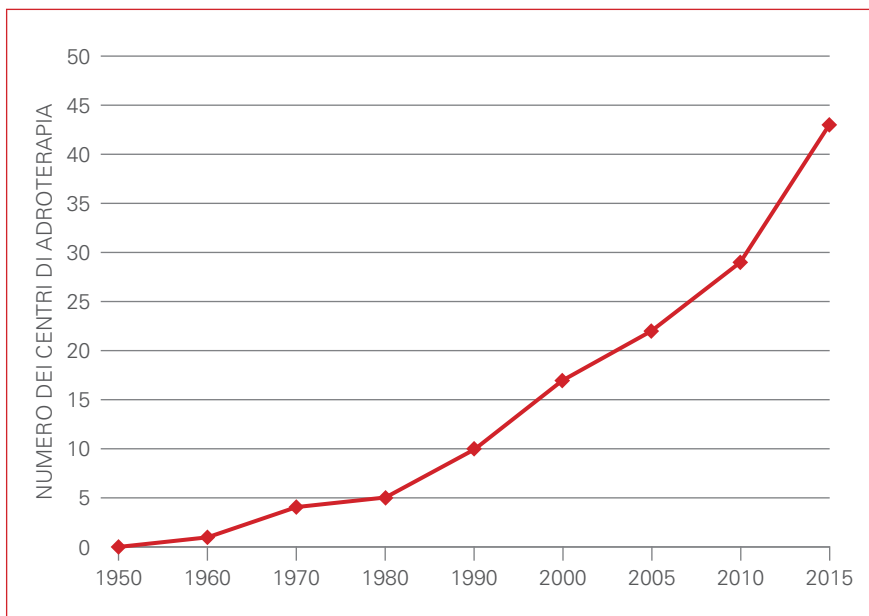
La terapia protonica si è ulteriormente sviluppata dagli anni '90 in poi e sono stati costruiti numerosi centri basati sull'uso di fasci di protoni o di ioni carbonio. Oltre 120.000 pazienti sono stati trattati a tutt'oggi con la terapia protonica o con ioni (una minoranza, circa 15.000) in tutto il mondo [Tabella 1].

L'attività clinica nel campo è stata sinora sostenuta dai circa 40 centri sviluppatisi nel tempo e presenti ad oggi in operatività nel mondo concentrati prevalentemente in USA, Giappone ed Europa. Numerose ulteriori strutture sono attualmente in costruzione o in fase di pianificazione e la progressione nella implementazione di

Tab. 1 Pazienti trattati con adroterapia alla fine del 2013

Particella usata	Anni di attività	Numero pazienti trattati
Elio (He)	1957–1992	2.054
Pioni	1974–1994	1.100
Ioni Carbonio	1994	13.119
Altri ioni	1975–1992	433
Protoni	1954	105.743
TOTALE	—	122.449

Fig. 1 Progressione della implementazione di centri di adroterapia (protoni e ioni) nel corso degli anni dall'inizio dell'attività (anni '50) ad oggi



nuovi centri è stata particolarmente attiva nell'ultimo decennio (Figura 1 e Tabella 2).

Le dimensioni dell'incremento della attività, soprattutto in protonterapia, è facilmente valutabile considerando l'enorme aumento delle citazioni ottenibili con motore di ricerca sulla piattaforma PubMed usando il termine "proton therapy". Dalla prima pubblicazione nel 1957 ad oggi sono rilevabili ben 3.598 citazioni.

La terapia con protoni, nonostante il suo sviluppo, resta ancor oggi un esempio tipico delle difficoltà di valutazione di una nuova tecnologia. Il vantaggio teorico molto grande (selettività dal punto di vista fisico-balistico e biologico) fa considerare questo avanzamento tecnologico come un risultato positivo di per sé che non richiede una valutazione specifica con i metodi e le tappe classiche della EBM (trials randomizzati...). I protoni in questo contesto pos-



Tab. 2 Centri di adroterapia in attività ed in fase di costruzione o pianificazione al mondo alla fine del 2013

PAESE	operativi	in costruzione	in pianificazione
Arabia	—	1	—
Austria	—	1	—
Cina	3	—	2
Corea del Sud	1	1	—
Francia	2	1	—
Germania	4	1	—
Giappone	12	4	—
India	—	—	1
ITALIA	3	—	—
Olanda	—	—	4
Polonia	—	1	—
Regno Unito	—	—	2
Rep. Ceca	1	—	—
Russia	3	1	1
Slovacchia	—	—	1
Svezia	1	1	—
Svizzera	1	—	1
Stati Uniti	16	12	1
Sud Africa	1	—	—
Taiwan	—	1	—
TOTALE	48	24	13

sono essere considerati il «next logical step» nella evoluzione della radioterapia. Tuttavia, va sottolineato che essi non necessariamente sono competitivi con i metodi avanzati di radioterapia convenzionale e possono semplicemente rappresentare una modalità addizionale di trattamento per quei casi che non possono essere trattati con soddisfazione con altre tecniche radianti.

Restano infatti ancora aperte molte discussioni per la presenza di variabili importanti da valutare quali i costi (investimento e operatività), biologia (equivalenza di dose), fisica (incertezze della distribuzione di dose), le applicazioni «evidence based».

Se è difficile proporre per ogni patologia affrontata in protonterapia studi prospettici randomizzati che non sarebbero sempre etici, è comunque necessaria una ricerca comparativa di efficacia che si basi su studi osservazionali, studi clinici pragmatici, registri (di patologia.....), peer review che possa portare alla preparazione di linee guida condivise nella comunità scientifica. In ogni caso vanno attentamente valutati alcuni parametri quali l'effettiva entità del guadagno terapeutico ottenibile e i risultati a lungo termine considerando che questo processo non può che essere un processo dinamico.





Protonterapia: tecnologia ed apparecchiature

Augusto Lombardi | Istituto Nazionale di Fisica Nucleare, Laboratori Nazionali di Legnaro (PD)

Introduzione

La Protonterapia è una terapia medica che utilizza dei fasci di protoni accelerati per la distruzione di cellule tumorali. Essa si inserisce nella famiglia più ampia dei “Trattamenti radianti” che utilizzano le radiazioni in senso lato (raggi X, neutroni, elettroni, protoni e ioni fino al carbonio) con lo stesso fine.

Il dottor Robert Wilson, fisico nucleare con interesse in fisica medica, in primo luogo ha proposto l’uso dei protoni per la radioterapia a Harvard nel 1946 (Wilson 1946) dopo aver scoperto che il deposito di energia dei fasci di protoni all’interno di un qualsiasi materiale non è uniforme ma ha un picco alla fine della loro traiettoria (Figura 1). Ciò permette ai protoni, raggiunta una certa profondità, di completare il loro percorso evitando la cessione di energia e quindi non irradiando i tessuti posti oltre quella zona; i fisici chiamano questo effetto “picco di Bragg” (Figura 2). In questo modo il tessuto biologico sano che si trova davanti al tumore ed è attraversato dai protoni viene danneggiato in maniera minore che nel caso dell’utilizzo di raggi X.

In quel periodo storico la diagnostica medica non permetteva la localizzazione delle masse tumorali e pertanto l’utilizzo dei fasci di

Fig. 1 La pubblicazione di R. Wilson relativa al possibile uso dei protoni come risorsa clinica ed il deposito di energia nei tessuti

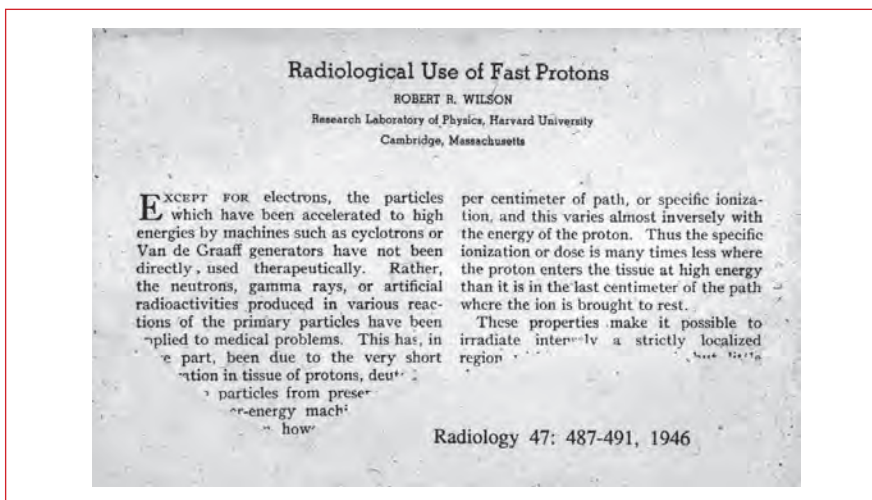
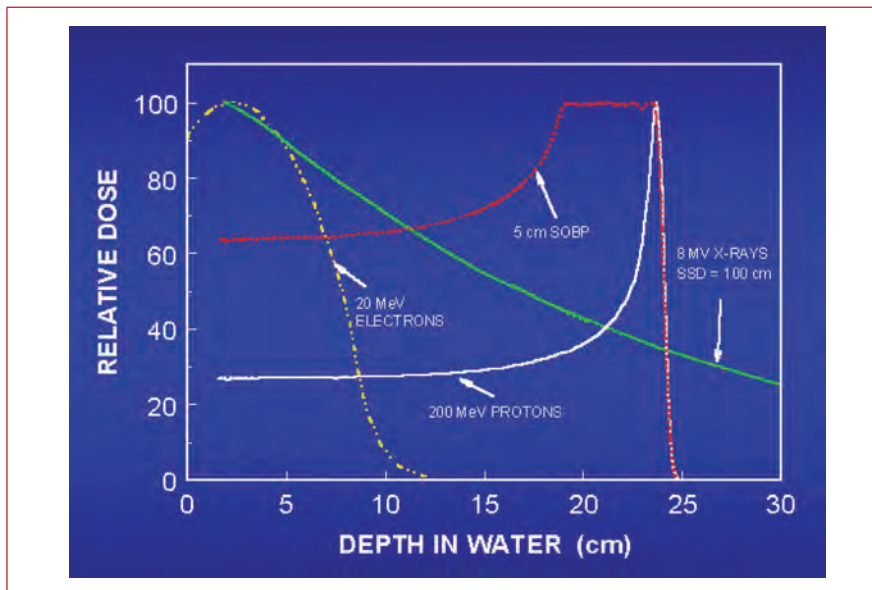


Fig. 2 Picco di Bragg



particelle cariche non poteva essere sfruttato appieno per cui non si è diffuso molto velocemente.

Il primo paziente è stato curato nel 1954 al laboratorio Lawrence Berkeley (Leggate, 1959). Da allora la diagnostica medica per immagini ha fatto passi da gigante e la Radioterapia in generale e la Protonterapia in particolare sono state utilizzate sempre più diffusamente e con risultati sempre più significativi tanto che oltre 120.000 pazienti sono stati sinora trattati con adroni (oltre 100.000 con protoni). Il numero di pazienti trattati con i protoni sta aumentando costantemente, come il numero di centri attivi nel mondo (oltre 40). Esso rappresenta soltanto una piccola frazione dei pazienti di Radioterapia complessivi. Tra i motivi di questi numeri percentuali vi è il costo di una frazione di Protonterapia; infatti la terapia con protoni ora è, ed è probabile possa continuare ad essere, per il prossimo futuro, più costosa di quanto sia la terapia con i raggi X. Il costo della costruzione di una struttura completa con l'apparecchiatura, è stato valutato essere circa 4 volte quello di una struttura equipaggiata con raggi X (Goitein, 2007). Il costo del funzionamento di una tale facility è dominato dal costo finanziario (42%, soprattutto il costo di rimborso per la costruzione), dalle spese di personale (28%) e dal costo di assistenza dell'apparecchiatura (21%). Il rapporto dei costi tra protoni e terapia con raggi X per frazione di trattamento è attualmente circa 2.4.

Nonostante le difficoltà incontrate nel passato e sino allo sviluppo tecnologico che ha caratterizzato l'ultimo decennio, l'esperienza con la terapia a base di protoni non si è sviluppata in centri clinici dedicati ma principalmente in strutture dedicate alla ricerca fisica, per periodi limitati di tempo durante l'anno e con tecnologie non sempre attuali e dedicate come in un centro ospedaliero.

Struttura di un centro di Protonterapia

Una struttura completa per l'utilizzo di protoni a scopo terapeutico è formata da un complesso di attrezzature ad alta tecnologia simile ad un laboratorio per la ricerca in fisica nucleare. Essa consta sostanzialmente di un sistema di produzione ed accelerazione del

fascio di particelle cariche (siano esse protoni oppure ioni fino al Carbonio), di un sistema di trasporto per portare queste particelle fino alla sala di trattamento e di sale di trattamento equipaggiate

Fig. 3 Schema base di un sistema di Protonterapia

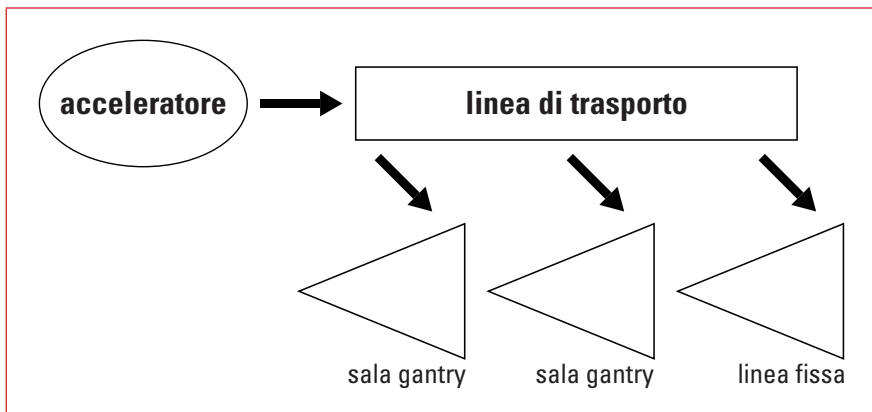
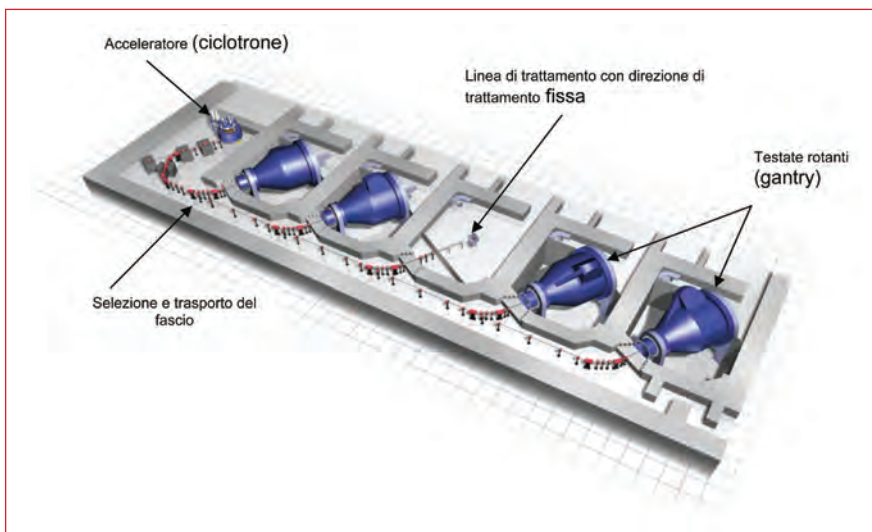


Fig. 4 Esempio di configurazione di un centro di Protonterapia disponibile sul mercato, fornito da costruttore



con delle strutture rotanti (in inglese gantry) o fisse attraverso le quali avviene l'erogazione del trattamento al paziente (vedi schema Figura 3).

La tecnologia dei centri di radioterapia con particelle cariche sta diventando sempre più matura fino al punto che oggi ci sono case costruttrici di apparecchiature biomedicali che forniscono dei centri chiavi in mano. Tali centri sono formati da un acceleratore e una o più sale di trattamento. La scelta della grandezza di questi centri dipende molto dal territorio (n° pazienti) a cui sono destinate e non possono, per motivi di efficienza, avere più di 4 o 5 sale servite da un solo acceleratore.

Un esempio di una moderna configurazione commercialmente disponibile di tali sistemi è visibile nella Figura 4.

Gli acceleratori di protoni

La produzione di fasci di protoni con energia utile per la Protonte-rapia avviene attraverso l'uso di apparecchiature molto complesse progettate e costruite per la produzione di nuvole di particelle cariche (sorgenti) e per la loro accelerazione (acceleratori di particelle).

Gli acceleratori utilizzati per la Radioterapia sono di tipo diverso a seconda delle caratteristiche richieste dal fascio, della semplicità di utilizzo, del loro costo e soprattutto della loro affidabilità

Gli acceleratori utilizzati sono:

- a. *i ciclotroni*, caratterizzati da un fascio continuo ad energia fissa
- b. *i sincrotroni* che hanno fasci pulsati ad energia variabile
- c. *gli acceleratori lineari* (per la produzione di raggi x ed elettroni) usati in radioterapia convenzionale.

a - Ciclotrone

Il ciclotrone è una macchina acceleratrice usata per accelerare fasci di particelle elettricamente cariche utilizzando un campo elettrico ad alta frequenza ed alta tensione, in associazione con un campo magnetico perpendicolare al piano nel quale si muovono le

particelle. La traiettoria percorsa dalle particelle è a spirale a partire dal centro ad ogni giro il campo elettrico aumenta la velocità delle particelle che tendono a girare su orbite sempre più esterne. Raggiunto il bordo esterno della macchina il fascio fuoriesce con l'energia desiderata.

Il ciclotrone fu inventato nel 1929 dal fisico Ernest Lawrence che ricevette nel 1939 il premio Nobel per questa invenzione. Il Ciclotrone è un elettromagnete cilindrico a sezione circolare (vedi Figura 5) che contiene tra i due poli uno spazio chiuso nel quale è fatto il vuoto (chiamato camera da vuoto) per evitare la diffusione delle particelle dovuta alla loro collisione con le particelle di aria. All'interno della camera a vuoto sono presenti due elettrodi semi-circolari cavi a forma di D (Figura 6). Ai capi di questi elettrodi c'è un campo elettrico ad alta frequenza che accelera le particelle ad ogni passaggio. La camera è posta dunque tra le espansioni polari di un potente magnete, in modo che il campo attraversi il piano su cui giacciono gli elettrodi. Quando una particella viene introdotta

Fig. 5 Sezione trasversa del Magnete che mostra gli elettrodi accelerati le traiettorie delle particelle

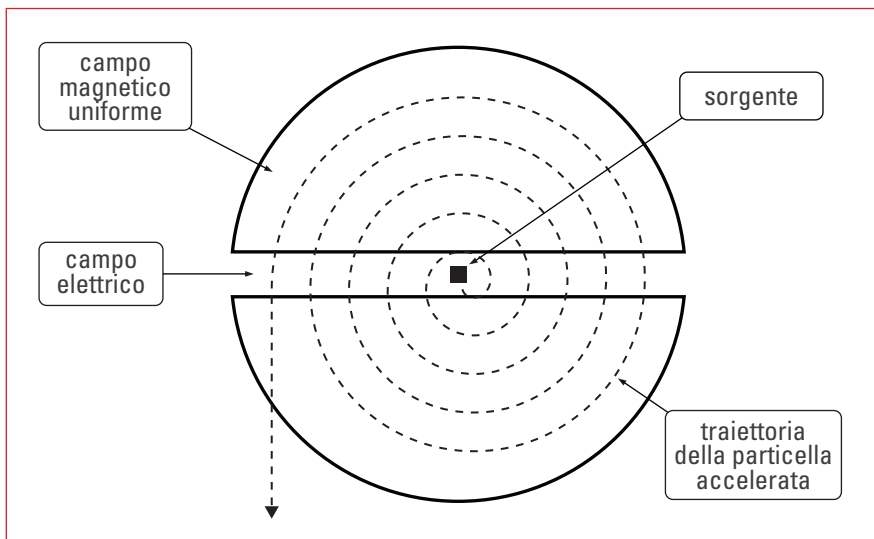
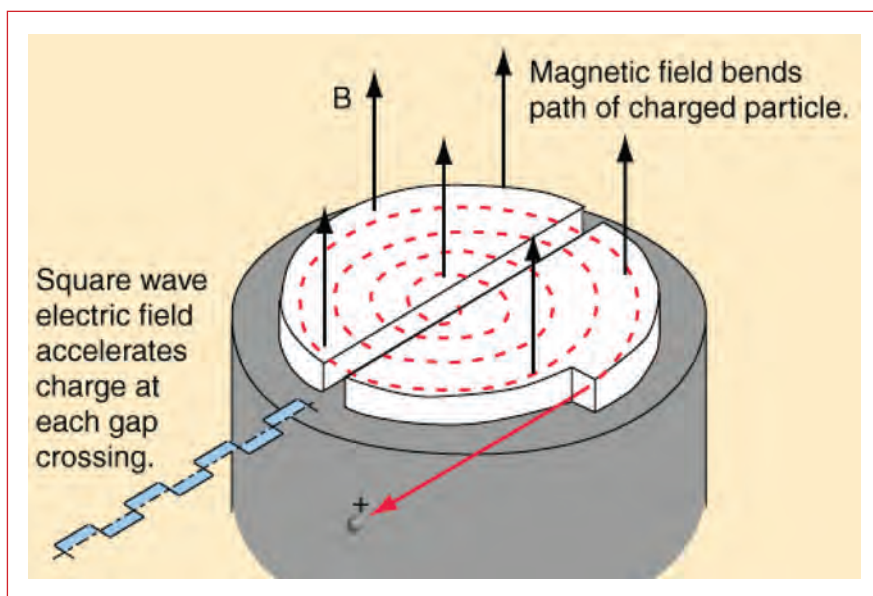


Fig. 6 Vista in assionometria del polo inferiore del magnete di un ciclotrone e degli elettrodi acceleratori



tangenzialmente alla camera, ortogonalmente al campo magnetico, essa viene deviata e mantenuta su un'orbita circolare il cui raggio dipende dall'energia della particella per effetto della forza di Lorentz. Accelerando, il diametro dell'orbita aumenta, fino a quando il fascio non fuoriesce tangenzialmente dal bordo del dispositivo.

I fasci di particelle che attraversano la materia perdono progressivamente energia e quando sono quasi fermi la depositano tutta in un breve spazio. Questo effetto si chiama picco di Bragg dal loro scopritore. La profondità del picco di Bragg a partire dalla superficie di ingresso del fascio nel corpo dipende dall'energia di ingresso.

Per potere trattare tutti i tumori comuni nel corpo umano, il fascio deve avere un'energia fino al MeV circa 230, che corrisponde ad una gamma in tessuto di circa 32 centimetri.

Il ciclotrone presenta alcuni limiti. Il problema principale è che per ottenere energie elevate è necessario incrementare il diametro del magnete, quindi della camera a vuoto, e dell'intensità del cam-

Fig. 7 Degradere posto all'uscita del fascio per selezionare l'energia

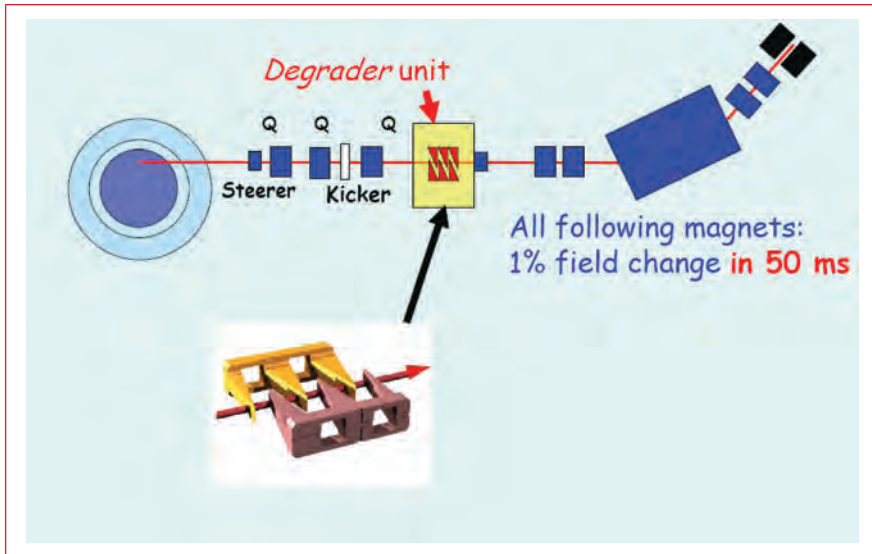
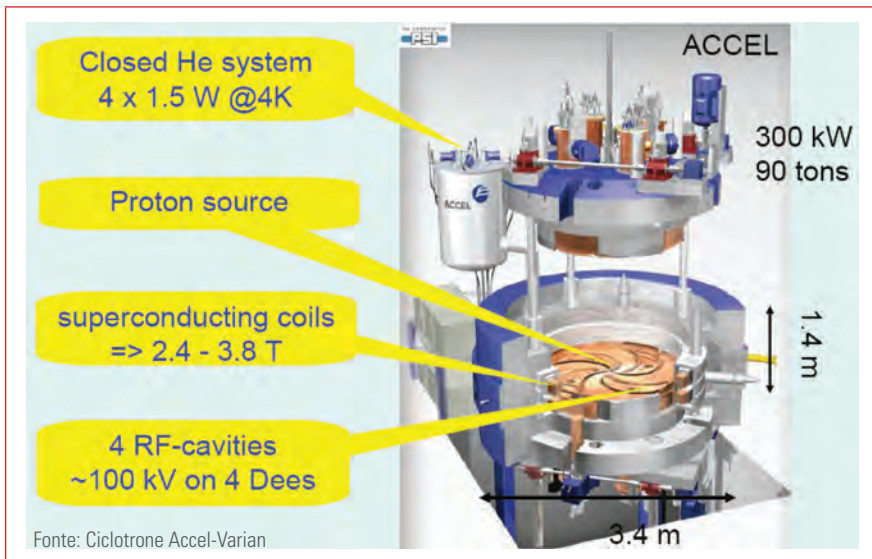


Fig. 8 Schema riassuntivo dei principali componenti di un acceleratore



po: questo significa aumento del costo della macchina e dei costi di funzionamento.

Inoltre, poiché dal ciclotrone si estraggono le particelle con un'energia fissa, è necessario un sistema di regolazione e selezione di energia nella linea del fascio. Il sistema di selezione di energia consiste di un dissipatore (degrader in inglese) di spessore variabile per intercettare il fascio di protoni, cioè un cuneo di carbonio che può essere spostato rapidamente dentro e fuori dal fascio (Figura 7). Le particelle attraversandolo vengono rallentate in maniera proporzionale alla quantità di materia attraversata e in questo modo si può modulare l'energia del fascio in maniera continua e controllata (Figura 8).

Va ricordato inoltre che nella sua attività il ciclotrone produce neutroni che necessitano di adeguata schermatura da un punto di vista radioprotezionistico.

b - Sincrotrone

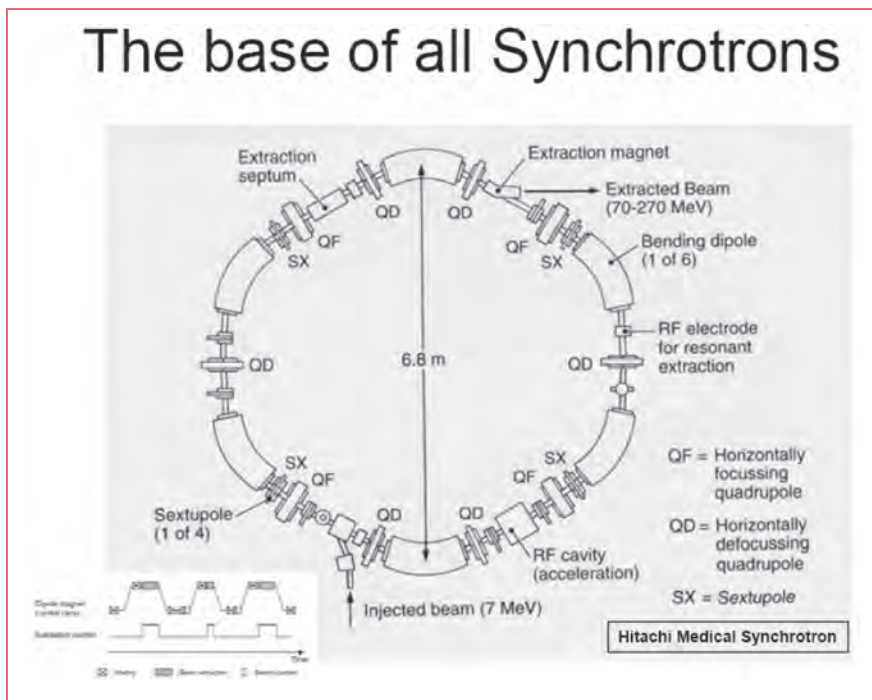
I limiti del ciclotrone possono essere superati con l'uso del sincrotrone (Figura 9) che supera il problema della limitatezza del campo magnetico e della dimensione del ciclotrone.

I Sincrotroni, sviluppati a metà degli anni '40, sono acceleratori circolari con funzioni separate (accelerazione, focalizzazione e controllo di traiettoria).

Nel sincrotrone le particelle sono fatte correre su una traiettoria di raggio costante, permettendo di realizzare una macchina a forma di tubo (più precisamente toroidale) di grandi dimensioni, più pratica del ciclotrone.

Un sincrotrone è caratterizzato da un anello circolare di accelerazione (Figura 10). Un piccolo acceleratore lineare è usato per pre-accelerare le particelle prima che entrino nell'anello. Le cavità elettromagnetiche intorno all'anello accelerano le particelle durante ogni giro. Poiché le particelle percorrono sempre lo stesso raggio la forza del campo magnetico usata per accelerarle deve essere cambiata ad ogni giro per aumentarne l'energia. A causa di questa sincronizzazione di intensità di campo magnetico con la velocità delle particelle e la frequenza e fase del campo elettrico accelerante questi acceleratori sono denominati sincrotroni.

Fig. 9 Schema base della struttura di un sincrotrone



Questa tecnica permette la produzione dei fasci di protoni con una varietà di energie in quanto il sistema di estrazione non dipende, come nel ciclotrone, dalla geometria della macchina ma dall'accensione di un magnete estrattore che può essere acceso in ogni momento della fase di accelerazione e quindi produrre un fascio a diverse energie.

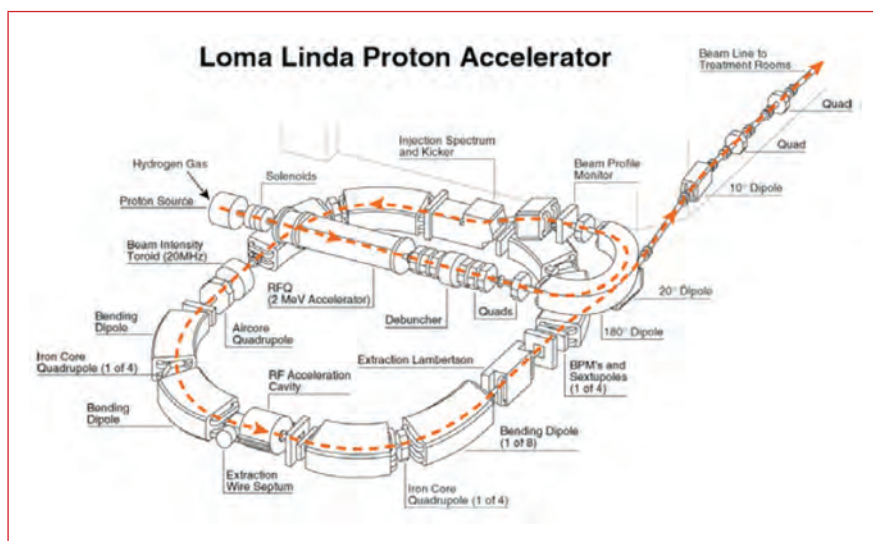
Un sincrotrone accelera un fascio pulsato, cioè accelera ed estrae i protoni con un tasso specifico di ripetizione. Questo perché bisogna caricare la macchina riempiendola di particelle cariche con una certa energia, accelerare questa nuvola di particelle fino all'energia desiderata e poi estrarre le particelle in maniera veloce (tutte in un solo giro) o in maniera lenta (un po' per volta in giri successivi). Non si può caricare ed estrarre in contemporanea con l'accelerazione come per il ciclotrone o per gli acceleratori lineari e questo crea la necessità di avere un ciclo di accelerazione (vedi Figura 10).



Lo svantaggio dei ciclotroni è l'incapacità di cambiare direttamente l'energia delle particelle estratte. Un'altra conseguenza è l'esigenza della radioprotezione per la produzione di radiazioni secondarie dovuta alla presenza del dissipatore di energia. A tale riguardo un sincrotrone è una soluzione più flessibile. I sincrotroni sono, tuttavia, molto più grandi dei ciclotroni e sono molto più complessi da operare.

La Tabella 1 confronta le tecnologie differenti degli acceleratori di terapia con protoni (Coutrakon comunicazione personale, 1999).

Fig. 10 Schema raffigurante il sincrotrone in uso a Loma Linda (California – USA)



Tab. 1 Confronti tra diverse tecnologie di acceleratori di particelle per alcuni parametri fondamentali

Selezione del livello di energia	Continuo	Continuo	Fisso
Diametro [m]	10	6	4
Alimentazione media [kilowatt]	200	370	300
Emittanza (RMS.) [μm]	0.2	1-3	10
Tasso di ripetizione [hertz]	60	0.5	Continuo
Fascio disponibile - per tempo	Impulsi	20%	Continuo

La linea di trasporto del fascio

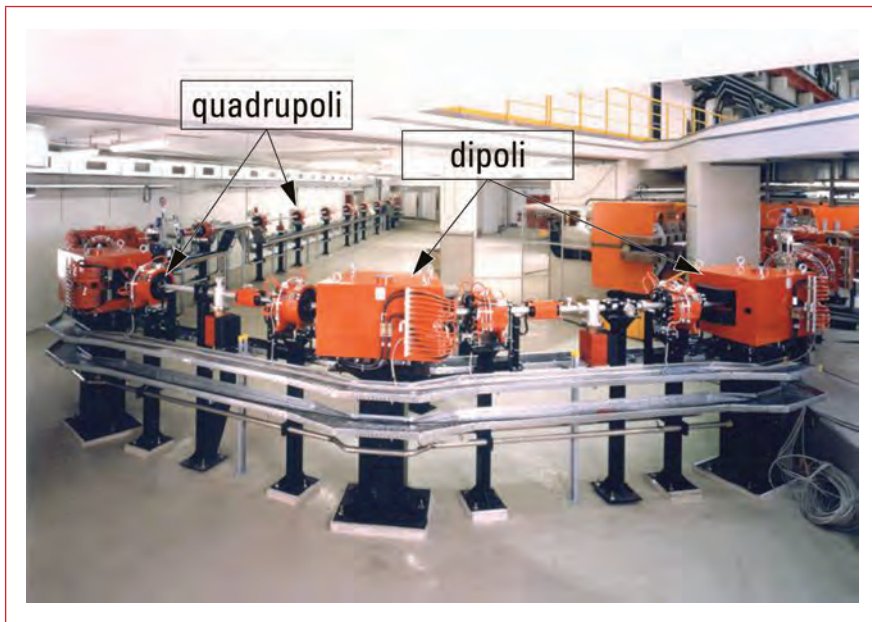
Il fascio deve essere trasportato dal ciclotrone o sincrotrone alle stanze di trattamento.

A questo scopo si utilizzano delle serie di canali realizzati con tubi in acciaio nei quali è fatto il vuoto che passano all'interno di magneti che servono a piegare la direzione del fascio (dipoli magnetici) ed altri che servono a tenere confinate le particelle (quadrupoli magnetici o lenti).

In più ci sono in posizioni all'interno della linea di trasporto strategiche per l'operazione dei rivelatori che controllano il fascio, sia in posizione che in forma. Con questi dispositivi di controllo si valutano le tolleranze nel determinare la consegna del fascio.

La Figura 11 mostra la linea che trasporta il fascio dalla sorgente alle differenti sale di trattamento.

Fig. 11 Esempio di linea di trasporto del fascio



Camera di trattamento con linea fissa o rotante

Lo scopo finale è di posizionare il paziente nella direzione del fascio in modo da poter colpire la massa tumorale con il minimo impatto sui tessuti sani circostanti.

Questo fine può essere raggiunto con due configurazioni terminali per il canale del trasporto del fascio equipaggiato con un ugello adattato ad ogni singolo paziente.

- Linea fissa
- Testata isocentrica rotante

La linea fissa consiste nel terminare la linea di trasporto del fascio seguendo una direzione fissa (normalmente orizzontale, verticale o a 45 gradi) e di posizionare una sedia o un lettino sulla linea del fascio.

Con una linea orizzontale fissa i pazienti possono essere curati solitamente soltanto in una posizione predeterminata (Figura 12).

Fig. 12 Esempio di sala di trattamento dotata di fascio fisso orizzontale



Fig. 13 Esempio di camera rotante in fase di costruzione. Il fascio in questa struttura può raggiungere il bersaglio da direzioni provenienti a 360° attorno al paziente posto sul lettino di terapia



Per poter meglio dirigere il fascio sulla massa tumorale si utilizzano le testate isocentriche rotanti capaci di irradiare un paziente da tutti gli angoli di incidenza in quanto una radioterapia conformazionale (che segue cioè la forma in tre dimensioni della massa tumorale ed il suo posizionamento nello spazio) richiede solitamente fasci multipli che entrano da posizioni differenti. Per poter realizzare questa configurazione di trattamento la testata deve potere ruotare intorno ad un punto in cui viene posizionato il paziente (isocentro). Ciò rende molto più facile posizionare il paziente in modo riproducibile e simile a quello in cui il paziente è stato posizionato durante la esecuzione delle immagini per la pianificazione del trattamento (fase di simulazione). La capacità di trasportare i fasci dai vari angoli di irradiazione è realizzata da un sistema rotante o gantry (Figura 13) che consiste in una struttura meccanica che alloggia gli ultimi magneti del sistema di trasporto posizionata su cuscinetti e rulli in modo da poterla ruotare con precisione millimetrica.

Il fascio deve essere deviato dai campi magnetici posti nella testata rotante. Queste sono solitamente grandi strutture che possono pesare diverse tonnellate perché, in primo luogo i protoni alle energie terapeutiche hanno grossa massa e possono essere piegati soltanto con grandi raggi di curvatura. L'ugello da cui escono i protoni indirizzati sul paziente ha una lunghezza di circa un paio di m., che provoca una distanza fra isocenter ed il fascio che entra nella gantry di circa 3 m. Possono essere usate anche testate per ridurre il formato (Pedroni ed altri., 1995) come nel caso del PSI a Villigen (Figura 14).

Le testate sono richieste di potere mantenere sempre l'isocentro di rotazione all'interno di un millimetro sotto tutti gli angoli di rotazione. Ciò necessita di un disegno particolarmente attento della struttura meccanica visto il rapporto tra precisione richiesta e peso generale della struttura.

Conclusioni

La Protonterapia è una delle terapie che utilizzano radiazioni ionizzanti più tecnologicamente avanzate nella lotta contro il cancro

Fig. 14 La camera rotante (eccentrica) in funzione al PSI (Villigen –Svizzera)



oggi disponibili. Ha dimostrato ormai di essere molto efficace clinicamente per patologie di elezione e il suo campo di azione si sta diffondendo rapidamente con l'aumento del numero di centri oggi disponibili al mondo.

L'evoluzione numerica si è avuta anche grazie allo sviluppo tecnologico delle apparecchiature che producono ed erogano protoni sempre più sofisticate e precise e sempre più disponibili ad un uso clinico non sperimentale che ne ha permesso la diffusione a livello di centri clinici ospedalieri.



Bibliografia

- [1] Wilson RR. Radiological use of fast protons. *Radiology* 47, 487-491, 1946.
- [2] Leggate J M. *Br Med J Proton-beam therapy*. 1: 363–364; 1959.
- [3] Goitein M, radiation oncology: a physicist 's-eye view. Springer Science & Business Media, 2007
- [4] Pedroni E, Bacher R, Blattman H et al. The 200-MeV proton therapy project at the Paul Scherrer Institute: Conceptual design and practical realization. *Med Phys* 37: 38-53, 1995.





La fisica di interazione dei protoni

Stefano Lorentini | *Settore di Fisica Sanitaria, U.O. Protonterapia, APSS Trento*

Quando si valuta il compromesso tra la somministrazione della dose prescritta ad una certa lesione bersaglio e la dose ricevuta dagli organi a rischio localizzati nella sua prossimità, si è soliti utilizzare il termine “rapporto terapeutico” o, in inglese, “*therapeutic ratio*”. Tale concetto viene definito come il rapporto tra le probabilità di eradicazione della malattia e le tossicità a carico dei tessuti sani circostanti. Nel corso degli anni gli sviluppi tecnologici, sia nelle tecniche di rilascio delle radiazioni che nelle tecniche di pianificazione e gestione dei trattamenti, si sono concentrati nell’incrementare il rapporto terapeutico. Un esempio può essere ben rappresentato dall’applicazione di tecniche avanzate di *imaging* che hanno comportato sia un miglioramento nella preparazione del paziente al trattamento che della individuazione della lesione da trattare.

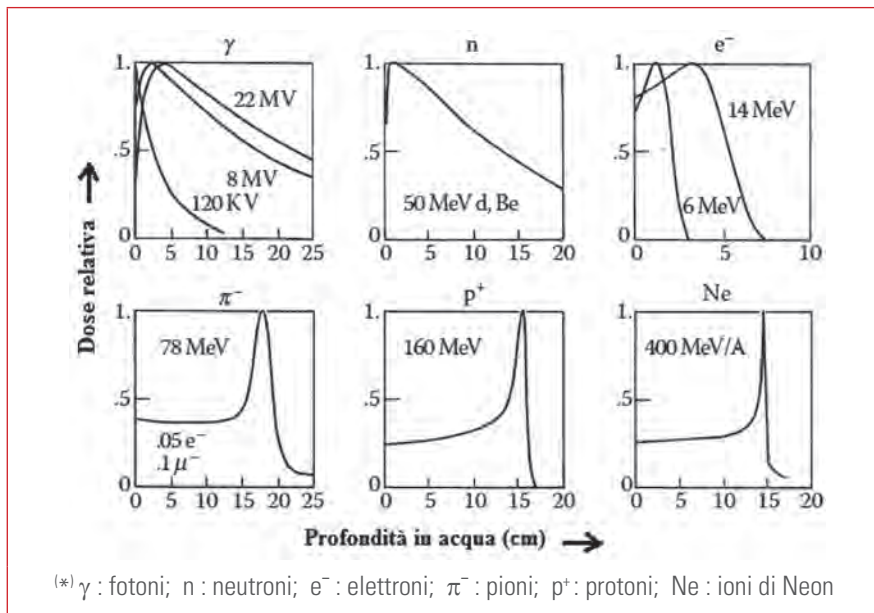
Un guadagno in termini di rapporto terapeutico ce lo si può attendere anche quando si fa uso di tipologie di radiazioni che consentono un alto “confinamento” della dose alla sola regione in cui è presente la malattia: è ad esempio il caso della protonterapia.

Il rationale che sta alla base dell’impiego di fasci protoni, invece dei convenzionali fasci di fotoni, è costituito dall’eventualità di rilasciare dosi più alte al tumore mantenendo invariata la dose agli

organi critici limitrofi, oppure quella di rilasciare una dose totale analoga sul bersaglio, ma riducendo la dose a carico delle strutture sane.

La principale differenza che sussiste tra fasci di protoni e fotoni è rappresentata dalla profondità di penetrazione (i.e.: il cosiddetto *range*) che nel caso dei protoni risulta essere finita. Infatti, mentre i fotoni dopo una breve regione di salita (i.e.: *build-up*) mostrano un andamento della deposizione dell'energia di tipo esponenziale decrescente all'aumentare della profondità di penetrazione nel tessuto biologico, i protoni, trasferendo energia ai tessuti in modo inversamente proporzionale alla propria velocità, consentono il massimo rilascio di dose ad una profondità ben definita che è funzione dell'energia di partenza, come si vedrà meglio di seguito. Per i fotoni, eccetto nel caso di lesioni superficiali, una più alta dose al tumore rispetto agli organi a rischio può essere ottenuta

Fig. 1 Confronto tra differenti tipologie di radiazioni (*) in termini di dose rilasciata in profondità. Adattato da *Proton Therapy Physics* - Chap. II, Ed. Paganetti, 2012



solamente utilizzando campi multipli. Inoltre, se si vuole ottenere una distribuzione di dose omogenea, è necessario impiegare più ingressi provenienti da direzioni diverse, non un singolo campo, cosa in teoria fattibile con un singolo fascio di protoni.

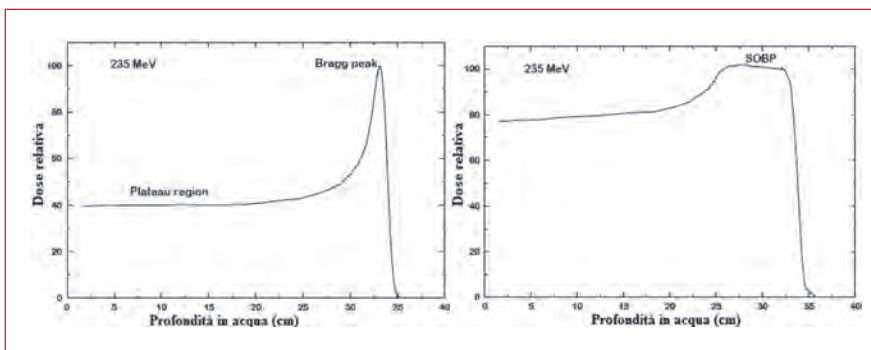
I protoni sono particelle cariche positivamente dotate di una notevole massa, se comparata ad esempio a quella degli elettroni (circa 1836 volte minore), giusto per rimanere nell'ambito di tipologie di radiazioni comunemente impiegate a fini radioterapici.

Le modalità di interazione con la materia (e quindi anche con i tessuti biologici) che i protoni manifestano possono essere descritte sia adottando un punto di vista macroscopico (e.g.: valutazioni sulla dose rilasciata), che un punto di vista microscopico (e.g.: studiando la cinematica relativa alla deposizione di energia).

Come si accennava in precedenza, l'energia trasferita ai tessuti da parte dei protoni risulta essere inversamente proporzionale alla loro velocità, in quanto i protoni perdono la loro energia principalmente attraverso interazioni elettromagnetiche con gli elettroni orbitali degli atomi. Quindi più le particelle rallentano più alta è la cessione di energia per unità di percorso, determinando la massima deposizione a una certa profondità nel tessuto, la cosiddetta zona del *picco di Bragg*, oltre la quale non si osservano contributi. Se si analizza il percorso di un singolo protone, si noterà come il picco sia molto stretto e ripido, mentre per un fascio di protoni il picco tende ad ampliarsi fino a raggiungere alcuni millimetri di larghezza a causa della distribuzione stocastica delle tracce dei singoli protoni componenti il fascio (effetto di *straggling*).

Nella situazione di un fascio di protoni reale inoltre, questo allargamento è legato anche al fatto che le singole componenti (i.e.: *pencil beams*) non possono essere considerate effettivamente monoenergetiche: la presenza di un seppur minimo spread energetico gioca un ruolo nell'allargamento del picco (Figura 2 - sinistra). Il range e la larghezza del picco di Bragg sono funzione sia dell'energia iniziale che del materiale/tessuto che si trova sul cammino del fascio. Da ciò ne consegue che, note le densità dei tessuti attraversati, la profondità di penetrazione può essere scelta modificando

Fig. 2 Esempio di un singolo picco di Bragg (sinistra). Esempio di picco di Bragg allargato – Spread Out Bragg Peak (destra). Adattato da *TRS 398*, IAEA, 2002



L'energia del fascio che può essere quindi posizionato a piacimento all'interno del target da trattare per ciascuna direzione di ingresso. Di fatto, nella pratica clinica, quello che si fa è comporre più strati di protoni di energia diversa per dar luogo ad un fascio modulato che consenta di coprire l'intera estensione della lesione da trattare, dando luogo al cosiddetto *spread-out Bragg peak* (Figura 2 - destra). Per quanto i protoni siano in grado di rilasciare una dose omogenea su tutto il bersaglio utilizzando una singola direzione di entrata (modulando opportunamente l'energia dei protoni), tipicamente più ingressi vengono impiegati anche in protonterapia al fine di ottimizzare ulteriormente le distribuzioni di dose soprattutto rispetto agli organi a rischio presenti.

In aggiunta alle osservazioni fatte sul piano longitudinale di propagazione del fascio, è utile notare cosa capiti sul piano trasversale, analizzando le cosiddette zone di penombra laterale che forniscono informazioni sulla "larghezza" dei profili laterali dei fasci. Anche qui sono presenti delle differenze tra le caratteristiche mostrate da fasci di particelle e fasci di fotoni; in particolare per profondità medio-gradi (i.e.: > 13cm circa) la penombra mostrata dai protoni è leggermente più larga rispetto a quelle dei fotoni. A seconda della localizzazione della lesione da trattare, questo può rappresentare un piccolo svantaggio per i protoni.



Focalizziamoci adesso sulle dinamiche di interazione dei fasci di protoni da un punto di vista microscopico. I protoni interagiscono con la materia secondo tre distinte modalità:

- Subiscono dei rallentamenti (*stopping*) dovuti a una miriade di collisioni con gli elettroni degli atomi presenti nel mezzo attraversato (fenomeni di eccitazione e ionizzazione);
- Subiscono delle deflessioni causate da una miriade di collisioni con i nuclei degli atomi presenti nel mezzo attraversato (*scattering* coulombiano multiplo);
- Subiscono delle collisioni con i nuclei degli atomi attraversati che determinano la produzione di particelle secondarie (*interazioni nucleari* di tipo non elastico).

I primi due fenomeni sono da imputare ad interazioni di tipo elettromagnetico tra la carica del protone e la carica degli elettroni (nel primo caso) e del nucleo (nel secondo caso). Il protone incidente infatti sperimenta sia il campo elettromagnetico degli elettroni che dei nuclei presenti nel mezzo. Queste tipologie di interazione sono largamente note ed esistono teorie matematiche validate che le descrivono. Di converso, la modellizzazione delle interazioni nucleari non è ancora così ben definita. Esistono infatti una serie di modelli, analitici e non, che mirano a descrivere in maniera completa questi fenomeni. Tuttavia, dato il non frequente verificarsi di questa tipologia di interazioni, una semplice approssimazione che ne tenga conto al momento del calcolo della dose è sufficiente per gli scopi radioterapici.

Di seguito si fa breve dettaglio di ciascuno dei tre fenomeni sopra menzionati.

La teoria che descrive l'andamento del potere frenante (*Stopping Power*) di particelle cariche in un mezzo è stata completamente sviluppata nel 1933 (successivamente nota come teoria di Bethe-Block). Essa descrive come il rateo al quale le particelle cariche (nello specifico i protoni) perdono energia aumenti al rallentare dei protoni stessi, poiché per una certa interazione protone-elettrone maggiore è il tempo trascorso dal protone nella vicinanza dell'elettrone e maggiore è il momento trasferito all'elettrone dal protone. Quindi il rateo di energia persa dai protoni dipende dall'e-

nergia iniziale dei protoni stessi e dal materiale attraversato. Matematicamente questo andamento è espresso tramite la seguente formula, in cui β rappresenta la velocità della particella incidente, Z è la carica della particella ed A è il numero di massa del mezzo attraversato.

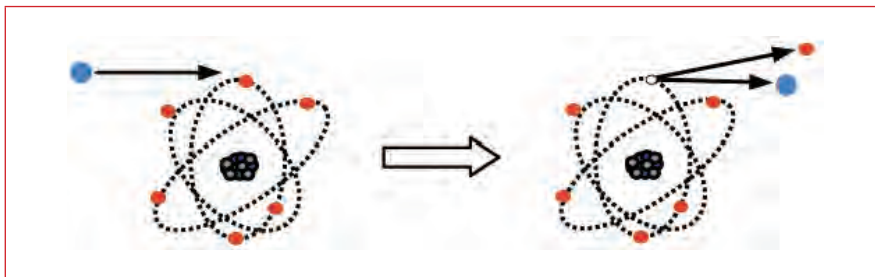
$$-\frac{dE}{dx} = K z^2 \frac{Z}{A} \frac{1}{\beta^2} \left[\frac{1}{2} \ln \frac{2m_e c^2 \beta^2 \gamma^2 T_{\max}}{I^2} - \beta^2 - \frac{\delta(\beta\gamma)}{2} \right]$$

Le cariche opposte del protone e dell'elettrone inducono i protoni ad attrarre gli elettroni e "staccarne" alcuni dall'atomo (vedere schematizzazione in Figura 3). Ciò determina una ionizzazione dell'atomo e la formazione di elettroni liberi che a loro volta possono determinare ulteriori fenomeni di ionizzazione degli atomi presenti nelle vicinanze del sito di ionizzazione iniziale.

I protoni perdono relativamente poca energia in ogni fenomeno di ionizzazione in cui sono coinvolti e vengono deflessi poco rispetto alla loro traiettoria iniziale. Da notare che prima di fermarsi e quindi perdere la totalità della sua energia iniziale, un protone subisce alcune centinaia di migliaia di interazioni per centimetro di materiale attraversato.

Da un punto di vista dell'applicazione pratica, il fatto che la ben definita profondità di penetrazione di un fascio di protoni nella materia di una certa densità, sia legata in modo uno-a-uno all'energia del fascio è di cruciale importanza. Ciò consente di controllare il

Fig. 3 Schematizzazione della ionizzazione di un atomo da parte di un protone incidente. Adattato da *Radiation Oncology: A Physicist's-Eye View*, Ed. Springer, 2008

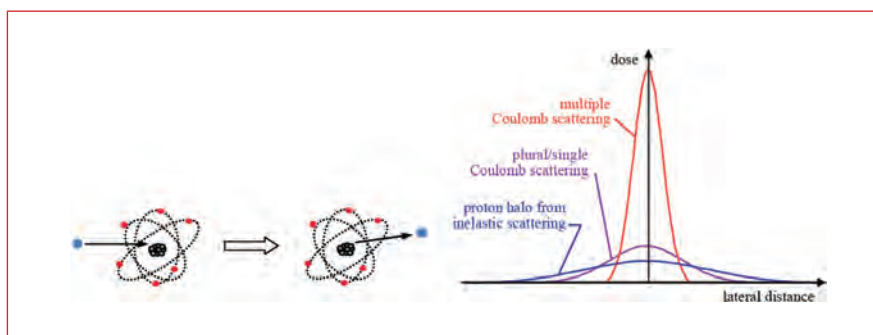


range del fascio all'interno del paziente ad un livello sub-millimetrico, se necessario, semplicemente controllando l'energia dei protoni incidenti sul paziente.

Per quanto concerne le interazioni dei protoni con il campo elettromagnetico dei nuclei, la teoria uniformemente accettata sullo *scattering* risale al 1947 (la cosiddetta teoria di Molière). Fatta eccezione per alcuni rari casi (i.e.: *single scattering*), la deflessione di un protone da parte di un singolo nucleo atomico dovuta alla forza repulsiva che si stabilisce tra cariche dello stesso segno, risulta essere estremamente piccola. Quindi lo spread angolare che si osserva quando un fascio di protoni esce da uno spessore di materiale dopo averlo attraversato è principalmente dovuto alla combinazione casuale di molte singole deflessioni. Il protone infatti subisce molte di queste interazioni durante il suo cammino e le deflessioni indotte su di esso da tutte queste repulsioni si sommano statisticamente dando luogo ad una deviazione angolare e radiale netta. Da qui il nome di scattering coulombiano multiplo (Figura 4).

Inoltre, come accade anche per gli elettroni, quando i protoni sperimentano il campo elettrico del nucleo subiscono una accelerazione laterale che dà luogo nell'emissione di uno spettro di fotoni (fenomeno del *Bremsstrahlung*). La differenza con gli elettroni sta

Fig. 4 Schematizzazione dello scattering coulombiano di un protone interagente con un nucleo atomico. Adattato da *Radiation Oncology: A Physicist's-Eye View*, Ed. Springer, 2008

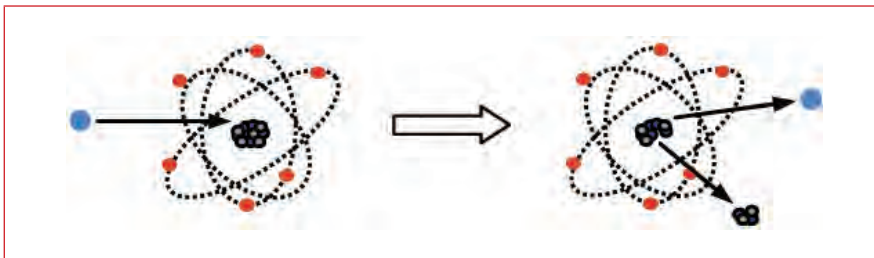


nel fatto che la probabilità di fare Bremsstrahlung è indicativamente proporzionale all'inverso del quadrato della massa della particella carica incidente. Ne consegue che l'emissione di fotoni dovuta al passaggio di protoni è più di un milione di volte meno intensa che quella dovuta ad elettroni e quindi non ha nessun impatto clinico significativo nell'applicazione pratica della protonterapia.

Infine, un'altra dinamica di interazione dei protoni con la materia è rappresentato dalle reazioni nucleari non elastiche, che vedono entrare in gioco la forza nucleare forte che si stabilisce tra il protone incidente e le particelle costituenti il nucleo atomico. Il protone reagisce col nucleo determinandone la frammentazione in una o più delle sue componenti. Le particelle secondarie che così si generano (i.e.: protoni, neutroni, ioni leggeri) tendono ad avere energia molto più bassa ed angoli di deflessione molto più grandi dei protoni primari incidenti. Come conseguenza dell'interazione si ha una deposizione di dose nell'immediata prossimità del sito di reazione. Per dare un'idea, circa il 20% dei protoni primari di un fascio da 160 MeV sperimenta interazioni di questo tipo prima di fermarsi.

Tipicamente l'entità di queste reazioni è quantificabile come la perdita di circa un 1% dei protoni primari (i.e.: incidenti) per centimetro di materiale attraversato; almeno fino agli ultimi millimetri di percorso in cui le reazioni nucleari non si verificano più causa la

Fig. 5 Esempio di interazione nucleare non-elastica tra un protone ed il nucleo di un atomo. Adattato da *Radiation Oncology: A Physicist's-Eye View*, Ed. Springer, 2008



bassa energia cinetica dei protoni a quel punto del cammino (< 20 MeV).

Le interazioni nucleari comportano quindi una serie di conseguenze, così schematizzabili:

- come detto, riduzione graduale del numero di protoni primari del fascio;
- produzione di un alone di protoni primari diffusi e liberazione di protoni secondari in grado di compiere anche lunghe distanze, per quanto sempre inferiori o uguali al range dei protoni primari, e che aggiungono così una "coda" ai profili di dose laterale del fascio (Figura4, destra);
- creazione di frammenti ionizzati dotati di un elevato potere frenante, che depositano localmente la pressoché totalità della loro energia e sono in grado di aumentare l'efficacia biologica relativa dell'irraggiamento nelle vicinanze del sito di reazione;
- creazione di un alone di neutroni che attraversano il paziente senza ulteriori interazioni, ma che sono comunque responsabili di un piccolo contributo di dose.

Bibliografia principale

- [1] Proton Therapy Physics. Ed. H. Paganetti, 2012
- [2] Radiation Oncology: A Physicist's-Eye View. Ed. Springer, 2008





L'efficacia biologica relativa dei protoni

Andrea Mairani, Mario Ciocca | *Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica, Unità di Fisica Medica, Pavia*

Introduzione

La terapia con fasci di protoni (protonterapia) è tra le tecniche più avanzate di radioterapia a basso trasferimento lineare di energia (LET). La dose in protonterapia è definita in termini di dose pesata con RBE, tipicamente identificata in unità Gy (RBE). L'efficacia biologica relativa, espressa in inglese come *relative biological effectiveness* (RBE), per una radiazione di tipo R per un certo tessuto è definita come il rapporto ^[1,2]:

$$RBE = D_X / D_R \quad (1)$$

dove D_X rappresenta la dose assorbita per la radiazione di riferimento X, e D_R rappresenta la dose assorbita della radiazione R che causa lo stesso effetto biologico. Entrambe le dosi sono espresse in Gy. Le radiazioni di riferimento sono tipicamente ^{60}Co o i raggi X. Quindi, il valore assegnato all'RBE è di fondamentale importanza per l'accurata determinazione della dose erogata ai pazienti. Le prescrizioni di dose in protonterapia si sono basate storicamente su un valore generico di RBE. Si utilizza un singolo valore di RBE, che è applicato

a tutti i trattamenti con protoni in modo indipendente dal livello di dose, dall'energia del fascio iniziale, dalla profondità alla quale avviene il rilascio di energia nel paziente o dal tessuto in esame. Per i tessuti/organi sani immediatamente vicino o all'interno del volume di trattamento la determinazione e l'utilizzo di un valore generico di RBE risultano molto importanti per il calcolo della probabilità di complicazione del tessuto sano (NTCP).

Per la determinazione di un valore generico di RBE devono essere considerati molti fattori^[1]:

- 1) il LET nei trattamenti con fasci di protoni è leggermente maggiore del LET per i raggi X a 250 kVp, a sua volta più alto del LET per ⁶⁰Co. Questo implica che i valori di RBE per fasci di protoni sono tendenzialmente maggiori o uguali ai fotoni^[1];
- 2) è stata osservata una modesta variazione dell'RBE in funzione della profondità nel picco di Bragg allargato dovuta ad una piccola variazione del LET, eccetto gli ultimi millimetri nella parte distale della distribuzione, dove è presente un valore di RBE elevato che porta ad una estensione del range effettivo di alcuni mm a seconda dei tessuti^[3, 4];
- 3) l'analisi di dati sperimentali biologici rivela che la variazione di RBE mostra una forte dipendenza dall'energia del fascio^[5];
- 4) la strategia nella protonterapia è tipicamente quella di usare dosi più alte rispetto alla radioterapia convenzionale, quindi ogni errore nella scelta del valore di RBE deve essere conservativo e prevenire un eventuale sotto dosaggio nel tumore.

Sulla base di queste considerazioni, viene adottato clinicamente dai diversi centri di protonterapia un RBE generico, impiegando un valore fisso pari a 1.0 o, nella maggior parte dei casi, 1.1^[1, 2]. Lo studio dell'RBE è progredito molto negli ultimi anni grazie alla crescita dell'esperienza clinica, del numero di esperimenti effettuati e allo sviluppo di modelli biofisici per lo studio della relazione tra gli aspetti fisici del processo di interazione radiazione-materia e la risposta biologica^[6, 7].

In generale, dubbi sull'utilizzo di un valore costante sono stati sollevati per esempio da Jones e Dale^[8]. In aggiunta, la correttezza di un valore di RBE costante è in disaccordo con i modelli teorici^[9],



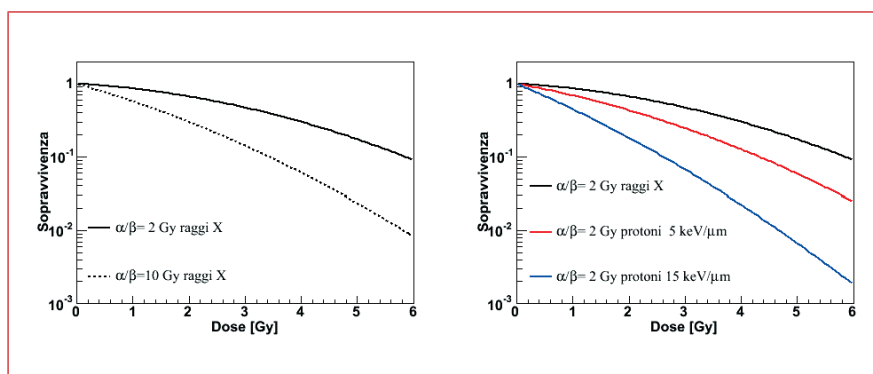
che si basano sulla struttura di traccia o sulle caratteristiche microdosimetriche del rilascio di energia da parte delle particelle cariche e sulla definizione di danno al nucleo cellulare [6, 7].

La sopravvivenza cellulare (S) in funzione della dose (D) viene descritta tipicamente con il modello lineare-quadratico (LQ) [10]:

$$S = e^{-\alpha D - \beta D^2} \quad (2)$$

dove e è la base dei logaritmi naturali e α e β sono due costanti. Al rapporto α/β è attribuito il significato di parametro indicativo della risposta, caratteristica del tipo di popolazione cellulare considerata, in funzione del frazionamento della dose. La prima modalità di danno (componente alfa) ha un andamento lineare con la dose. La seconda (componente beta) ha un andamento quadratico (l'effetto è proporzionale al quadrato della dose). La prevalenza della prima o della seconda modalità di inattivazione determina la forma della curva (vedi Figura 1, pannello di sinistra) [11]. La componente α (espressa in Gy^{-1}) corrisponde al danno direttamente letale (non riparabile), è prevalente nelle linee cellulari con scarsa capacità di riparazione, con radiazioni ad alto LET ed a basso rateo di dose e risente poco del frazionamen-

Fig. 1 Pannello di sinistra: Sopravvivenza in funzione della dose per linee cellulari con $\alpha/\beta = 2 \text{ Gy}$ (linea continua) e $\alpha/\beta = 10 \text{ Gy}$ (linea tratteggiata) irraggiate con raggi X. Pannello di destra: Sopravvivenza in funzione della dose per linee cellulari con $\alpha/\beta = 2 \text{ Gy}$ irraggiate con raggi X (linea nera) e protoni a $10 \text{ keV}/\mu\text{m}$ (linea rossa) e $30 \text{ keV}/\mu\text{m}$ (linea blu).



to. La componente β (espressa in Gy^{-2}) corrisponde al danno riparabile, è prevalente nelle linee cellulari con alta capacità di riparazione e risente molto del frazionamento. In generale il rapporto α/β (espresso in Gy) per tessuti sani varia a seconda che si considerino gli effetti acuti o tardivi. Per gli effetti acuti il rapporto α/β è in generale intorno a 10 Gy; per i fenomeni tardivi i valori di α/β variano da 1.5 Gy a circa 7 Gy, con prevalenza tra 3 Gy e 5 Gy. I tumori in rapido accrescimento hanno alti valori del rapporto α/β , da 5 Gy fino a 30 Gy, con valori predominanti tra 10 Gy e 20 Gy^[12], mentre ad esempio per il carcinoma prostatico è stato determinato un valore intorno a 1.5 Gy^[13].

Con radiazioni di più alto LET, il valore di RBE per un certo tessuto caratterizzato da una spalla più piccola rispetto alla radiazione di riferimento è maggiore di 1.0 (vedi Figura 1, pannello di destra). In aggiunta, la componente ad alto LET nella terapia con ioni pesanti è responsabile dell'aumento dell'RBE nella parte distale della distribuzione di dose. Poiché i fasci di protoni hanno una piccola, ma significativa componente ad alto LET^[14, 15], ci si aspetta lo stesso tipo di andamento in funzione della profondità.

Il fatto che non si possa considerare un RBE fisso come valore accurato di RBE per ciascuno tessuto, dose/frazione, ecc... è già stato riconosciuto sperimentalmente sia *in vitro* che *in vivo*. D'altra parte, le variazioni di RBE sono così importanti da avere un impatto clinico?

Nel lavoro presentato da Paganetti e collaboratori^[1] si è cercato di rispondere a questa domanda analizzando le evidenze sperimentali e cliniche e valutando se la scelta di un generico RBE sia ancora accettabile o quale valore dovrebbe essere utilizzato. Alcuni dei risultati più importanti saranno riassunti ed estesi nelle prossime due sezioni focalizzandosi sulla dipendenza dell'RBE dal LET, dalla dose, dal tessuto/linea cellulare e dall'*endpoint*.

Dipendenza dell'RBE dal LET

L'effetto delle radiazioni sulle cellule e sui tessuti è complesso e ancora non del tutto compreso. Sono stati sviluppati molti modelli



biofisici per descrivere l'interazione dei fasci di protoni con cellule/tessuti. I modelli teorici si basano tipicamente sulla descrizione delle caratteristiche del rilascio di energia nel nucleo cellulare (considerato come il target sensibile) ^[6, 7]. La diversa distribuzione locale di energia e di danno nel nucleo cellulare tra particelle a basso ed ad alto LET si riflette in una diversa capacità di produrre lesioni letali e quindi in un diverso RBE, più alto per le particelle di più alto LET. In generale, l'RBE aumenta all'aumentare del LET raggiungendo un massimo per poi diminuire ^[16]. Per irraggiamenti con diversi fasci in condizioni costanti (posizione delle cellule nel ciclo cellulare, rateo di dose, ecc), un cambio nella risposta cellulare ad una definita dose è generalmente funzione del LET, della carica e massa delle particelle. In generale, la dipendenza dal LET della risposta biologica è basata sul concetto che la densità di ionizzazione all'interno del nucleo cellulare aumenta con il LET e che la produzione di lesioni non riparabili aumenta all'aumentare della densità di ionizzazione. L'effetto è una riduzione della spalla della curva della sopravvivenza cellulare con aumento dell'RBE al diminuire della dose.

Un aumento dell'RBE nel picco di Bragg allargato e un'estensione della penetrazione di alcuni mm sono conseguenze importanti dell'aumento del LET ^[15, 17-19]. Simulazioni hanno mostrato un leggero aumento del LET all'aumentare della profondità nel picco di Bragg allargato e in maniera significativa nella parte finale dovuto all'effetto di protoni di bassa energia (quindi di alto LET) ^[20].

Le distribuzioni di LET dipendono dalla tecnica dell'erogazione della dose (attiva o passiva) e delle diverse strategie di pianificazione ^[21, 22].

Il ruolo delle interazioni nucleari è molto importante perché causano radiazioni secondarie di alto LET nel volume di trattamento, specialmente nell'area prossimale al picco di Bragg allargato ^[23, 24].

Grassberger e collaboratori ^[22] hanno recentemente studiato l'impatto delle diverse tecniche di ottimizzazione e di pianificazione di dose sulle distribuzioni di LET in pazienti sottoposti a trattamenti radioterapici con protoni. Il sistema passivo di erogazione della dose è stato confrontato con la modulazione tridimensionale con intensità modulata (3D-IMPT) e con il *distal edge tracking* (DET-

IMPT). Quando si confrontano piani di trattamento calcolati con diverse modalità (scattering passivo, IMPT, DET-IMPT) le distribuzioni di LET possono essere molto diverse. Il motivo è legato al fatto che la dose assorbita può essere interpretata come il prodotto tra la fluenza e il LET, quindi la stessa dose può essere erogata con un basso numero di particelle di più alto LET o con un alto numero di particelle di più basso LET^[15].

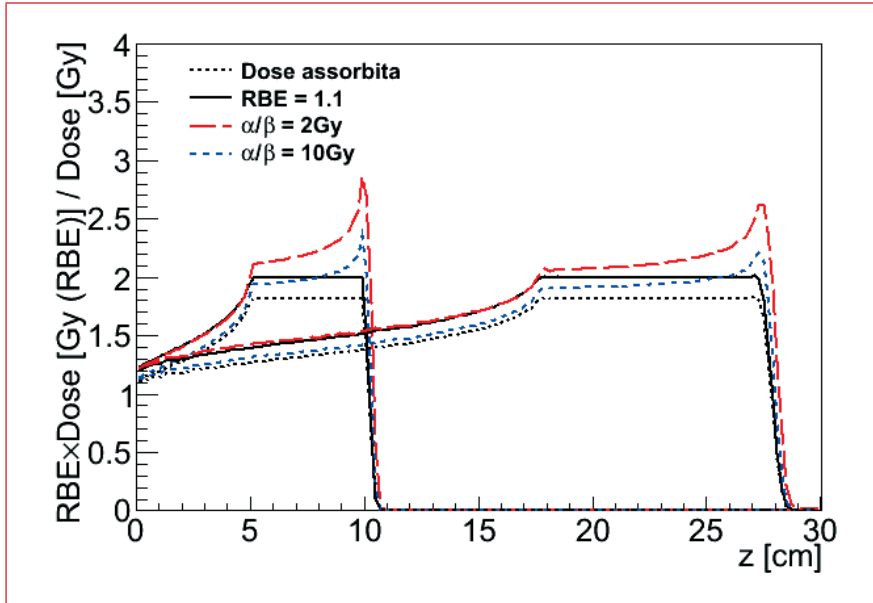
In tutti i pazienti studiati da Grassberger e collaboratori, l'IMPT porta a valori di LET più elevati nel tumore e punti caldi, cioè punti con alto LET, meno pronunciati nei tessuti sani in confronto a DET-IMPT. Comunque, come accennato precedentemente, i valori di LET non possono essere trasformati in valori di RBE senza introdurre elevate incertezze, in particolare se l'intento è determinare valori di RBE *in vivo*. Esperimenti *in vitro* con le linee cellulari V79 (le più utilizzate sperimentalmente) hanno mostrato valori di RBE > 2 per valori di LET > 7.7 keV/μm^[25]. Comunque, occorre notare che le curve di sopravvivenza cellulare delle cellule V79 non sono rappresentative della maggior parte dei tessuti.

In Figura 2 sono rappresentati due picchi di Bragg allargati centrati a due diverse profondità e per due diversi volumi. I profili della dose assorbita sono riportati in colore nero con linea tratteggiata mentre le risultanti dosi biologiche in Gy (RBE) in linea nera continua, utilizzando un valore di RBE generico pari a 1.1. Si è poi ricalcolata la dose biologica utilizzando il modello biofisico LEM^[7,27] per due diverse linee cellulari con $\alpha/\beta = 2$ Gy (linee rosse) e $\alpha/\beta = 10$ Gy (linee blu). Piani di trattamento di volume più grandi tendono a portare ad una diluizione della componente ad alto LET, mentre per target piccoli la componente ad alto LET risulta maggiore, portando ad un aumento dell'RBE.

Inoltre, a parità di profondità i valori di dose biologica sono maggiori per α/β minori. In aggiunta, i picchi presenti nella parte distale della dose biologica sono dovuti ai protoni di bassa energia. In generale, si ha un aumento del range biologico di qualche millimetro come mostrato per entrambi i picchi di Bragg allargati di Figura 2.



Fig. 2 Picchi di Bragg allargati centrati a due diverse profondità, per due diversi volumi e per due diverse linee cellulari. Le linee tratteggiate in nero rappresentano i profili di dose assorbita espressi in Gy. Le linee continue in nero rappresentano i profili di dose moltiplicata per un valore generico di RBE pari a 1.1. Le linee in rosso/blu rappresentano i profili di dose moltiplicata per i valori di RBE calcolati con il modello biofisico LEM^[7,27] per linee cellulari con $\alpha/\beta = 2\text{Gy}$ e $\alpha/\beta = 10\text{Gy}$.



Tra i diversi modelli pubblicati negli ultimi anni per descrivere i valori di RBE per fasci di protoni, riportiamo un recente studio effettuato da Wedenberg e collaboratori^[26], i quali hanno trovato un'utile relazione empirica tra il rapporto del parametro α per fasci di protoni e quello della radiazione di riferimento α_x per valori di LET < 30 keV/ μm :

$$\frac{\alpha}{\alpha_x} = 1 + \frac{q \cdot \text{LET}}{(\alpha_x / \beta_x)} \quad (3)$$

Il parametro q è uguale a 0.434 (Gy· μm)/keV e α_x e β_x sono i parametri del modello LQ per la radiazione di riferimento (⁶⁰Co o raggi

X). Valori tipici di LET su paziente arrivano fino a circa 15 keV/μm^[22]. Wedenberg e collaboratori non hanno trovato nessuna dipendenza statisticamente significativa dal LET per il termine quadratico β e hanno assunto β = β_x. Quindi i valori di RBE per fasci di protoni possono essere calcolati come:

$$RBE = \frac{1}{2D} \left(\frac{\alpha_x}{\beta_x} \right) + \frac{1}{D} \sqrt{\frac{1}{4} \left(\frac{\alpha_x}{\beta_x} \right)^2 + \left(\frac{\alpha}{\beta_x} \right) D + \left(\frac{\beta}{\beta_x} \right) D^2} \quad (4)$$

dove il simbolo D rappresenta la dose in Gy.

RBE in funzione della dose, tessuto ed endpoint

Per valutare quanto sia statisticamente significativa la differenza tra RBE *in vitro* e *in vivo* dobbiamo tener in considerazione che l'RBE *in vitro* considera come *endpoint* l'uccisione di singole cellule di una popolazione. La risposta *in vivo* riflette invece un'espressione più complessa. Inoltre, i dati *in vivo* si riferiscono a diversi processi biologici. Quindi, ci si aspetta di trovare delle differenze tra i valori di RBE determinati nei due diversi sistemi. La dipendenza dalla dose, cioè l'aumento dell'RBE al diminuire della dose, sembra essere più importante per dati *in vitro* che *in vivo*.

Gerweck e Kozin^[28] hanno suggerito la possibilità di avere una dipendenza da 1/(α/β) a bassi dose per frazione. Questo implica che i valori di RBE a bassa dose per frazione possono essere più alti per tessuti con bassi valori di α/β. In generale, per alti valori di α/β non ci si aspetta una consistente dipendenza dalla dose. Questa osservazione è supportata da calcoli teorici con modelli biofisici (vedi sezione 2).

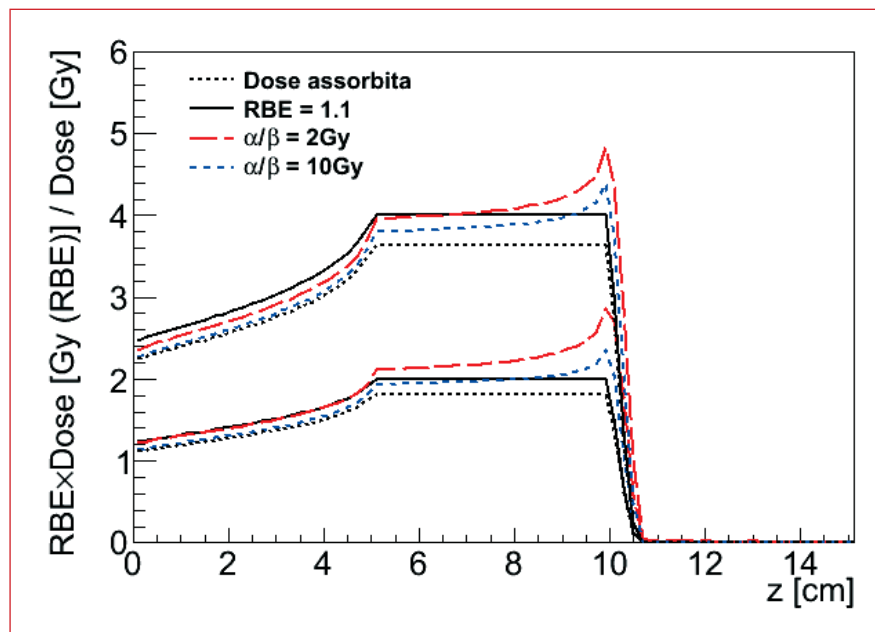
In Figura 3 sono stati riportati due picchi di Bragg allargati centrati alla stessa profondità, per due diverse linee cellulari e per due diversi livelli di dose. Le linee tratteggiate in nero rappresentano i profili di dose assorbita espressi in Gy mentre le linee continue in



nero rappresentano i profili di dose moltiplicata per un valore generico di RBE pari a 1.1. Le linee in rosso/blu rappresentano i profili di dose moltiplicata per i valori di RBE calcolati con il modello biofisico LEM^[7,27] per linee cellulari con α/β pari a 2 e 10 Gy. Come già osservato in Figura 2, la dose biologica è maggiore per α/β minori. Inoltre, i risultanti valori di RBE sono minori per livelli di dose maggiore. L'approccio introdotto da Wedenberg e collaboratori e descritto brevemente nella sezione 2, considera in maniera semplice ma molto utile la dipendenza dell'RBE sia dalla dose che dal rapporto α/β .

Paganetti e collaboratori studiando diversi dati *in vitro* e *in vivo* a disposizione in letteratura hanno stimato un valore di RBE per pro-

Fig. 3 Picchi di Bragg allargati centrati alla stessa profondità, per due diverse linee cellulari e per due diversi livelli di dose. Le linee tratteggiate in nero rappresentano i profili di dose assorbita espressi in Gy. Le linee continue in nero rappresentano i profili di dose moltiplicata per un valore generico di RBE pari a 1.1. Le linee in rosso/blu rappresentano i profili di dose moltiplicata per i valori di RBE calcolati con il modello biofisico LEM^[7,27] per linee cellulari con $\alpha/\beta = 2\text{Gy}$ e $\alpha/\beta = 10\text{Gy}$.



toni tra 65-250 MeV per sistemi *in vitro* di 1.22 ± 0.02 . Per sistemi *in vivo*, hanno trovato, invece, un valore di RBE pari a 1.10 ± 0.01 .

Conclusioni

È stato mostrato come la scelta di un valore generico di RBE possa essere un limite da un punto di vista teorico, viste le dipendenze marcate dei sistemi *in vitro* dal LET, dose, tessuto ed *endpoint*. In realtà, confrontando valori di RBE *in vitro* e *in vivo* si osserva una riduzione dell'RBE nei sistemi *in vivo* ed una ridotta dipendenza dalla dose.

È necessario, comunque, visti i progressi della tecnica ed il sempre più elevato numero di pazienti trattati con la protonterapia proseguire nello studio e nella comprensione dei meccanismi alla base delle dipendenze dell'RBE.

Inoltre, sarà sempre più importante accompagnare la scelta dei medici e dei fisici medici basata su piani di trattamenti convenzionali che applicano un RBE pari a 1.1 con tool più sofisticati che dia la possibilità di studiare l'impatto della variazione dell'RBE per diverse distribuzioni di dose, LET e tessuto, allo scopo di scegliere la configurazione di fasci e fluenze più robusta possibile rispetto alle incertezze sui parametri radiobiologici.

Bibliografia

- [1] Paganetti H, Niemierko A, Ancukiewicz M, et al, Relative biological effectiveness (RBE) values for proton beam therapy, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 53(2), 407-421, 2002
- [2] ICRU report 78, Prescribing, Recording, and Reporting Proton-Beam Therapy, *Journal of the ICRU* 7(2) 2007.
- [3] Robertson JB, Williams JR, Schmidt RA, et al. Radiobiological studies of a high-energy modulated proton beam utilizing cultured mammalian cells, *Cancer* 35, 1664–1677, 1975.



- [4] Carabe A, Moteabbed M, Depauw N, et al, Range uncertainty in proton therapy due to variable biological effectiveness, *Phys. Med. Biol.* 57, 1159-1172, 2012.
- [5] Raju MR, Heavy particle radiotherapy, New York: Academic Press, 1980.
- [6] Kase Y, Kanai T, Matsufuji N, et al, Biophysical calculation of cell survival probabilities using amorphous track structure models for heavy-ion irradiation, *Phys. Med. Biol.* 53(1), 37-59, 2008.
- [7] Elsässer T, Weyrather WK, Friedrich T, et al, Quantification of the Relative Biological Effectiveness for Ion Beam Radiotherapy: Direct Experimental Comparison of Proton and Carbon Ion Beams and a Novel Approach for Treatment Planning. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 78(4), 1177-1183, 2010.
- [8] Jones B and Dale RG, Estimation of optimum dose per fraction for high LET radiations: Implications for proton radiotherapy, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 48, 1549–1557, 2000.
- [9] Grün R, Friedrich T, Krämer M, et al, Physical and biological factors determining the effective proton range, *Med. Phys.* 40, 111716, 2013.
- [10] Van der Kogel A and Joiner M, *Basic Clinical Radiobiology*, 4th ed. UK: Hodder Arnold, 2009.
- [11] Biagini C, *Radiobiologia e radioprotezione*, Piccin-Nuova Libreria, 1999.
- [12] Beck-Bornholdt HP, *Current Topics in Clinical Radiobiology of Tumors*, Springer, Berlino, 1993
- [13] Fowler JF, The radiobiology of prostate cancer including new aspects of fractionated radiotherapy, *Acta Oncol.* 44, 265-276, 2005.
- [14] Robertson JB, Eaddy JM, Archambeau JO, et al, Relative biological effectiveness and microdosimetry of a mixed energy field of protons up to 200 MeV, *Adv. Space Res.* 14, 271–275, 1994.
- [15] Paganetti H, Goitein M. Radiobiological significance of beam line dependent proton energy distributions in a spread-out Bragg peak. *Med. Phys.* 27, 1119–1126, 2000.
- [16] Goodhead DT, Radiation effects in living cells, *Can. J. Phys.* 68, 872–886, 1990.

- [17] Paganetti H, Calculation of the spatial variation of relative biological effectiveness in a therapeutic proton field for eye treatment, *Phys. Med. Biol.* 43, 2147–2157, 1998.
- [18] Paganetti H, Olko P, Kobus H, et al Calculation of RBE for proton beams using biological weighting functions, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 37, 719–729, 1997.
- [19] Paganetti H, Goitein M, Biophysical modeling of proton radiation effects based on amorphous track models, *Int. J. Radiat. Biol.* 9, 911–928, 2001.
- [20] Seltzer SM, An assessment of the role of charged secondaries from nonelastic nuclear interactions by therapy proton beams in water, Gaithersburg, MD: National Institute of Standards and Technology Report, 5221, 1–80, 1993.
- [21] Paganetti H, Schmitz T, The influence of the beam modulation method on dose and RBE in proton radiation therapy, *Phys. Med. Biol.* 41, 1649–1663, 1996.
- [22] Grassberger C, Trofimov A, Lomax A, Paganetti H, Variations in linear energy transfer within clinical proton therapy fields and the potential for biological treatment planning, *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.* 80(5): 1559-1566, 2011.
- [23] Paganetti H, Nuclear interactions in proton therapy: Dose and relative biological effect distributions originating from primary and secondary particles, *Phys. Med. Biol.* 47, 747–764, 2002.
- [24] Cucinotta FA, Katz R, Wilson JW, et al, Biological effectiveness of high-energy protons: Target fragmentation, *Radiat. Res.* 127, 130–137, 1991.
- [25] Belli M, Cera F, Cherubini R, et al, RBE-LET relationships for cell inactivation and mutation induced by low energy protons in V79 cells: Further results at the LNL facility, *Int. J. Radiat. Biol.* 74, 501–509, 1998.
- [26] Wedenberg M, Lind B K and Hårdemark B, A model for the relative biological effectiveness of protons: The tissue specific parameter α/β of photons is a predictor for the sensitivity to LET changes, *Acta Oncol.* 52, 580-588, 2013.



- [27] Mairani A, Böhlen TT, Schiavi A, et al, A Monte Carlo-based treatment planning tool for proton therapy, *Phys. Med. Biol.* 58(8), 2471-90, 2013.
- [28] Gerweck L, Kozin SV, Relative biological effectiveness of proton beams in clinical therapy, *Radiother. Oncol.* 50, 135–142, 1999.
- [29] Paganetti H, Gerweck LE, Goitein M, The general relation between tissue response to x-radiation (alpha/beta-values) and the relative biological effectiveness (RBE) of protons: Prediction by the Katz track-structure model, *Int. J. Radiat. Biol.* 76: 985–998, 2000.





Ruolo del Tecnico Sanitario di Radiologia Medica (TSRM) in Protonterapia

Nicola Bizzocchi, Francesco Fellin, Giovanni Fava, Mirko Lipparini
I U.O. Protonterapia, APSS Trento

Introduzione

Il Tecnico Sanitario di Radiologia Medica (TSRM) è “la figura professionale in possesso del Diploma di Laurea in Tecniche di Radiologia Medica per immagini e Radioterapia che esegue autonomamente o in collaborazione con il Medico Radiologo ed altri specialisti sanitari (ad esempio il Medico Radioterapista n.d.r) le prescrizioni mediche, che richiedono l’uso delle radiazioni ionizzanti, sia artificiali che naturali, di energie termiche, ultrasoniche, di risonanza magnetica. Il TSRM interviene altresì nella protezione fisica e dosimetrica, partecipa alla ricerca scientifica di settore ed espleta la propria attività nelle strutture private e pubbliche. Per esercitare la sua attività, il TSRM, ovunque operante, deve essere iscritto all’Albo del Collegio professionale competente per territorio.”

In questo libretto parleremo, in particolar modo, del TSRM Clinico operante in Radioterapia Oncologica e del TSRM Dosimetrista operante in Fisica Sanitaria.

Il TSRM Clinico operante in protonterapia

Il TSRM Clinico, presso l'Unità Operativa di Protonterapia, svolge la propria attività essenzialmente in TC, in Risonanza Magnetica e nelle sale di terapia chiamate Gantry o Camere Isocentriche. È il punto di riferimento per il paziente durante le procedure di moulage (preparazione dei presidi di posizionamento e immobilizzazione) e durante l'esecuzione del trattamento radiante, solitamente articolato in più sedute da eseguire in diversi giorni.

Il TSRM ha il compito di preparare, in collaborazione con il Medico Radioterapista, i sistemi d'immobilizzazione che serviranno per l'esecuzione del trattamento e di assistere il paziente durante l'esecuzione di tale procedura, fornendo spiegazioni e supporto all'assistito. Tale preparazione è eseguita nei locali adiacenti alla sala TC o all'interno della stessa; lo scopo dei presidi d'immobilizzazione è assicurare la ripetibilità del trattamento durante le diverse sedute ed al tempo stesso di far assumere al paziente la posizione più comoda e più idonea all'esecuzione della terapia radiante. La sala TC è dotata di alcuni strumenti e tecnologie che non si osservano nelle comuni strutture diagnostiche. Il principale di questi è sicuramente un sistema di laser semimobili, che servono al TSRM per posizionare il paziente e localizzare la sede di trattamento. La scansione TC eseguita in tale fase non è un esame diagnostico, bensì una TC di centratura, che servirà al Medico Radioterapista per individuare il volume corporeo da irradiare ed al Fisico Sanitario per elaborare un piano di trattamento personalizzato, che ha come obiettivo il rilascio di elevate dosi di radiazione al tumore e il contemporaneo risparmio dosimetrico delle strutture sane adiacenti ad esso.

Il TSRM Clinico opera pertanto in collaborazione con queste figure professionali, eseguendo le operazioni di propria competenza seguendo le loro indicazioni; egli è chiamato inoltre ad interagire con figure professionali quali il Medico Anestesista e l'Infermiere Professionale, nel caso dovesse eseguire la TC di Centratura, la Risonanza Magnetica ed il trattamento radiante in pazienti che necessitano



di anestesia totale per eseguire tali procedure (tipicamente pazienti adulti non collaboranti e pazienti pediatrici).

Al termine della TC di Centrazione il TSRM Clinico esegue, con l'ausilio dei laser mobili, alcuni tatuaggi sulla cute del paziente che serviranno per individuare ogni giorno la sede di trattamento; tali tatuaggi sono eseguiti rilasciando una goccia di china nel sottocute con l'ausilio di una lancetta monouso o di una siringa dedicata; il tatuaggio può essere sostituito da un pennarello dermografico, il cui segno va protetto da cerotti anallergici trasparenti. A seconda della patologia, del quesito clinico e delle indicazioni del Medico Radioterapista, può essere necessario eseguire l'esame con mezzo di contrasto somministrato per via endovenosa o orale. In tal caso però, oltre alla presenza del Medico durante la procedura di somministrazione del farmaco, è previsto un percorso dedicato per il paziente, che prevede, oltre all'esecuzione di specifici esami ematochimici, una valutazione delle condizioni di salute e una completa informazione da parte del Medico, il quale ne raccoglierà il consenso informato all'esecuzione dell'esame.

Al termine della TC di centratura il paziente è liberato dai sistemi d'immobilizzazione e congedato per l'inizio della terapia che avverrà una volta preparato il piano di trattamento (solitamente circa 15gg dopo). In alcuni casi può essere necessario eseguire, a seguito della TC di centratura, un esame di Risonanza Magnetica. Tale completamento diagnostico ha come finalità non tanto la diagnosi di patologia (già confermata), quanto la raccolta di maggiori informazioni di carattere biologico e morfologico sui volumi corporei di interesse per il trattamento. In determinate patologie, l'integrazione della metodica di RMN può essere utile ad evidenziare con maggiore accuratezza il volume da trattare, le aree tumorali maggiormente attive eventualmente da irradiare con dosi più elevate, la definizione degli organi a rischio. Le immagini acquisite con tale metodica, al fine da rendere più accurato il contouring delle strutture da parte del Medico, devono essere pertanto fuse con le immagini tomografiche acquisite in TC. Per tale motivo gli esami RMN devono essere condotti riprodu-

cendo la stessa posizione assunta dal paziente durante la scansione TC, utilizzando quindi il medesimo sistema d'immobilizzazione.

Terminata l'esecuzione di questa fase del percorso terapeutico (creazione presidi – acquisizione immagini TC e tatuatura paziente – eventuale esecuzione RMN) chiamata simulazione e centratura, il TSRM Clinico documenta con fotografie digitali la posizione del paziente ed i sistemi d'immobilizzazione utilizzati, garantendo così quotidianamente la riproducibilità del posizionamento, e provvede al completamento della cartella clinica cartacea o informatizzata del paziente, per quanto concerne le sezioni di propria competenza.

Il primo giorno di terapia il paziente è accolto dal TSRM, che non necessariamente sarà lo stesso che ha partecipato alla fase preparatoria al trattamento radiante; questo non deve essere motivo di ansia per il paziente, poiché tutto ciò che è stato eseguito durante la TC/Risonanza Magnetica è documentato e registrato sulla cartella di terapia. Ancora una volta il TSRM diventa punto di riferimento per il paziente; è importante spiegare in modo esaustivo e chiaro le operazioni che si devono eseguire, valutare lo stato emotivo del paziente e cercare di ottenere la sua piena collaborazione. L'empatia del TSRM è fondamentale, conquistare la fiducia del paziente permetterà di ottenere i risultati desiderati.

Per l'esecuzione del trattamento radiante è necessario utilizzare i sistemi personalizzati d'immobilizzazione creati durante la prima fase della TC di centratura. Il paziente viene pertanto disteso dal TSRM sul lettino di terapia all'interno del Gantry e posizionato ogni giorno nella posizione prevista in fase di centratura e riprodotta grazie alla sovrapposizione della proiezione dei laser fissi con i tatuaggi eseguiti in TC. Il corretto posizionamento è validato da due radiografie ortogonali che vengono confrontate con le immagini (DRR) create in TC.

Dopo aver verificato il corretto posizionamento del paziente, attuando se necessario le dovute correzioni, il TSRM Clinico esce dalla sala di trattamento, avvisa il paziente che a breve inizierà l'irradiazione, che sarà assolutamente indolore, e che il paziente, seppure solo



all'interno della sala, non è abbandonato a se stesso, ma è costantemente monitorato attraverso l'uso di telecamere e interfono. Al termine dell'irradiazione il paziente viene liberato dai sistemi d'immobilizzazione e congedato per la seduta del giorno successivo.

L'interazione tra TSRM e paziente non si esaurisce necessariamente al termine del ciclo radiante (terapia), in quanto è possibile eseguire un percorso di follow-up post-trattamento, che prevede solitamente l'esecuzione di TC e RM di controllo a determinate scadenze. Tali esami, che a differenza di quelli eseguiti in fase di simulazione del trattamento, hanno in tal caso uno scopo strettamente diagnostico, vengono eseguiti dal TSRM Clinico, che garantisce la produzione di immagini di alto livello diagnostico e prende in carico il paziente con professionalità.

Il TSRM Dosimetrista operante in Protonterapia

Il TSRM Dosimetrista è invece colui che lavora generalmente nel Servizio di Fisica Medica ed è adibito alle mansioni specifiche del Reparto di Radioterapia. A differenza del collega Clinico, che svolge la propria attività principalmente con i pazienti, il Dosimetrista si occupa dei Controlli di Qualità, sia dosimetrici che meccanici, di tutte le apparecchiature radianti dislocate nel Reparto, come acceleratori Lineari, apparecchiature per Brachiterapia, IORT ecc. Di sua competenza sono inoltre, in collaborazione col Fisico Medico ed il Medico Radioterapista, lo studio, l'elaborazione, la produzione e la verifica (tecnica e dosimetrica) dei Piani di Cura di Radioterapia per i pazienti oncologici. Il TSRM operante in tale Servizio possiede pertanto conoscenze tecniche specifiche sulle diverse apparecchiature in dotazione al reparto, sia per quanto concerne le componenti hardware che software, sia per quanto riguarda il loro funzionamento.

Anche nell'U.O. di Protonterapia di Trento, il TSRM Dosimetrista è una figura importante che collabora principalmente con il Fisico Medico ed il Medico Radioterapista, nonché con il TSRM Clinico.

Egli supporta ed, in alcuni casi, sostituisce il tecnico informatico nella gestione di alcuni sistemi hardware e software presenti nelle varie aree del centro di Protonterapia; alcuni di questi sistemi sono particolarmente complessi e richiedono una conoscenza informatica avanzata. Il TSRM Dosimetrista coadiuva inoltre il TSRM Clinico nelle procedure di elaborazione e gestione delle immagini radiologiche acquisite, sia nelle diagnostiche TC e RM, che alle camere isocentriche di trattamento.

Importante è inoltre la sua collaborazione con i tecnici dipendenti della ditta fornitrice del sistema di Protonterapia nelle strategie di risoluzione di problematiche attinenti a software ed apparecchiature direttamente coinvolte nell'erogazione del trattamento radiante.

Compito del TSRM Dosimetrista è supportare il Fisico Medico nella raccolta ed nell'elaborazione dei dati relativi ai Controlli di Qualità periodici sulle apparecchiature presenti nelle camere isocentriche (Gantry, PPS, software), sulla linea fissa di ricerca, nonché sulle apparecchiature TC ed RM. La raccolta, l'analisi e la verifica di tali dati è fondamentale per garantire il corretto funzionamento delle tecnologie presenti ed assicurare un trattamento radiante sicuro e di qualità a tutti i pazienti.

Per quanto concerne la produzione dei piani di trattamento, il TSRM Dosimetrista si occupa, su indicazione del Medico Radioterapista, dell'elaborazione delle immagini acquisite con TC ed altri sistemi di imaging (RM, PET...), intervenendo in particolare nelle procedure di controllo, gestione, fusione ed archiviazione delle immagini provenienti dalle apparecchiature diagnostiche presenti nel centro di Protonterapia.

Tale figura professionale provvede, in stretta collaborazione con il Fisico Medico, all'ottimizzazione dei piani di cura che vengono ideati e successivamente utilizzati per trattare i pazienti oncologici con protoni. Tali piani di cura personalizzati vengono elaborati attraverso l'utilizzo di software specifici per la pianificazione (Treatment Planning Systems) che permettono di calcolare, attraverso il set-



taggio di diversi parametri, il migliore compromesso tra la dose rilasciata all'interno della neoplasia da trattare (target) e il risparmio degli organi a rischio.

Il TSRM Dosimetrista partecipa, guidato dal Fisico Medico, alla preparazione, allo svolgimento ed all'analisi dati dei Controlli di Qualità che vengono eseguiti su tutti i piani di cura prima che questi ultimi vengano utilizzati per trattare i pazienti. Tali controlli sono fondamentali, poiché permettono di verificare la reale corrispondenza tra la dose pianificata (calcolata virtualmente attraverso i software per la pianificazione) e quella realmente erogata dal sistema, pertanto devono essere eseguiti con molta attenzione e precisione.

Importante è inoltre il supporto che tale figura può dare al TSRM Clinico anche durante le sedute di terapia; in particolare egli può intervenire nel caso, durante la preparazione o l'erogazione della frazione di dose giornaliera, dovessero verificarsi delle interruzioni del fascio oppure delle problematiche relative al mancato funzionamento dei vari software o concernenti ad incongruenze geometriche del piano di trattamento.

IL TSRM Dosimetrista è infine coinvolto, assieme al Fisico Medico EQ competente, alla tenuta dei registri di dosimetria personale, nonché alla supervisione del corretto utilizzo dei vari presidi di lettura dosimetrica.

Conseguentemente a quanto sopra descritto, tale figura professionale operante in una U.O. di Protonterapia deve possedere pertanto specifiche capacità tecniche da applicare nella verifica del corretto funzionamento delle varie e sofisticate apparecchiature presenti nella struttura; deve ovviamente conoscere in modo approfondito le basi della fisica delle radiazioni ionizzanti e sviluppare competenze informatiche di livello avanzato.





Neoplasie oggetto di trattamento con protonterapia





La radioterapia con fasci di protoni dei tumori della regione orbitaria

Corrado Spatola, Giuseppe Privitera, Luigi Raffaele, Vincenzo Salamone | *UO Radioterapia - AOU Policlinico di Catania*
Giacomo Cuttone, Pablo Cirrone | *INFN-LNS, Catania*

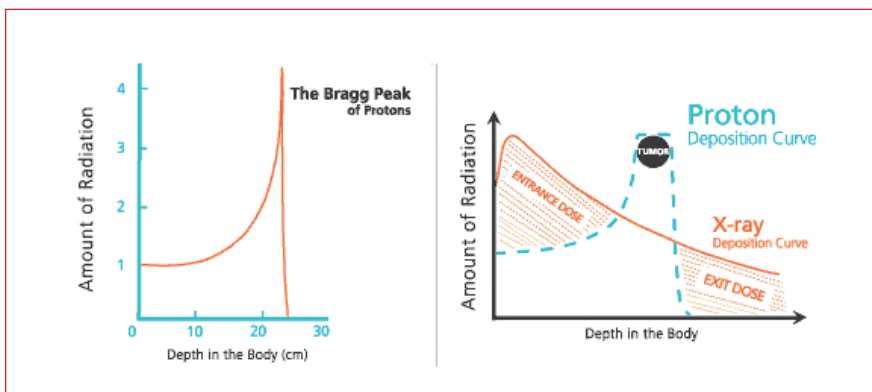
Introduzione

La Radioterapia negli ultimi anni ha subito un'autentica rivoluzione, l'avvento di nuove tecnologie ha permesso di effettuare trattamenti sempre più precisi. L'Adroterapia consiste nell'uso in ambito oncologico di fasci di particelle pesanti, come protoni o ioni carbonio.

La Protonterapia è, fra le metodiche radioterapiche quella più precisa, per due ordini di motivi, fisici e biologici. Quello fisico è descritto dal fenomeno di Bragg (Figura1) e consiste nel rilascio di energia nei tessuti in maniera "intelligente", solo dove è richiesta, con rapido decremento della dose oltre il target tumorale, così da risparmiare le strutture sane vicinarie. Quello biologico è dettato da una maggior Efficacia Biologica Relativa, in quanto i fasci di protoni riescono ad indurre danni letali al DNA cellulare tumorale in misura maggiore di circa il 10% rispetto alle radiazioni ionizzanti "convenzionali" (raggi X).

Le strutture presenti nella regione orbitaria sono molteplici, dagli organi della visione (occhio, nervi ottici e muscoli oculari), all'apparato tegumentario circostante (palpebre, ciglia e ghiandole lacrimali), tutte con funzioni precipue ad alta specificità. Diventa,

Fig. 1 Curve di rilascio di energia in profondità: picco di Bragg nativo di un fascio di protoni (a sinistra), confronto fra un fascio di raggi X ed un fascio di protoni modificato (a destra).



pertanto, perentorio nei trattamenti oculari salvaguardare assolutamente tali strutture dal danno radio-indotto.

La Protonterapia rappresenta da anni il *gold standard* radioterapico per la cura di diverse patologie neoplastiche della regione oculare e, soprattutto, del melanoma uveale, la più frequente neoplasia di questa regione.

Pochi i centri di utilizzo clinico della Protonterapia, dato l'alto costo per la loro progettazione e realizzazione. Nel dettaglio, fin dalle prime esperienze negli Stati Uniti e, successivamente, di altri centri in Europa ed in Giappone, i tumori oculari sono stati il campo di maggior utilizzo della radioterapia con fasci di protoni (*Proton Beam Radiation Therapy*, PBRT). In Italia, la prima esperienza di utilizzo clinico della protonterapia è quella del Centro CATANA (Centro di AdroTerapia ed Applicazioni Nucleari Avanzate) di Catania, dove dal 2002 ad oggi sono stati trattati circa 300 pazienti affetti da diverse neoplasie della regione oculare. Il Ciclotrone in uso presso il centro CATANA è capace di sviluppare un fascio di protoni da 62 MV, così da poter trattare neoplasie localizzate ad una profondità massima dal piano di ingresso di circa 3 cm.

Le indicazioni all'uso della PBRT nei tumori della regione oculare sono molteplici, soprattutto nel paziente adulto ed in minor misura



in ambito pediatrico; i risultati clinici riportati in letteratura vengono in gran parte da esperienze singole e monoistituzionali.

Protonterapia del melanoma uveale

Il principale campo di applicazione della Protonterapia oculare è, come detto precedentemente, nella cura del melanoma uveale. Questa è una neoplasia rara, sono descritti circa 5 nuovi casi per anno su 100.000 abitanti, ed è comunque il tumore primitivo intraoculare più frequente; nel 90% dei casi è localizzato nella coroide e nel corpo ciliare, ma può insorgere anche sull'iride. Fattori di rischio per l'insorgenza del tumore sono considerati il colore chiaro della pelle, i capelli biondi, gli occhi azzurri o verdi, l'età avanzata e l'esposizione al sole. Non è dimostrata una familiarità della malattia, che colpisce con lieve prevalenza il sesso maschile.

La sintomatologia è in genere aspecifica: il melanoma può essere del tutto asintomatico o può dare fosfeni (bagliori), visione annebbiata, parziale riduzione del campo visivo; spesso, purtroppo, si manifesta solo quando viene interessata la parte centrale della retina (fovea) e il paziente presenta una riduzione dell'acuità visiva.

La diagnosi viene effettuata da un oculista mediante una visita: lo specialista può individuare il melanoma mediante alcune caratteristiche visibili, quali ad esempio il suo grado di pigmentazione, la sua forma e la sua posizione (Figura 2). Alcuni esami diagnostici, effettuati dall'oftalmologo, possono aiutare a confermare la diagnosi (esame oftalmologico con dilatazione della pupilla, ecografia bulbare, fluoroangiografia retinica).

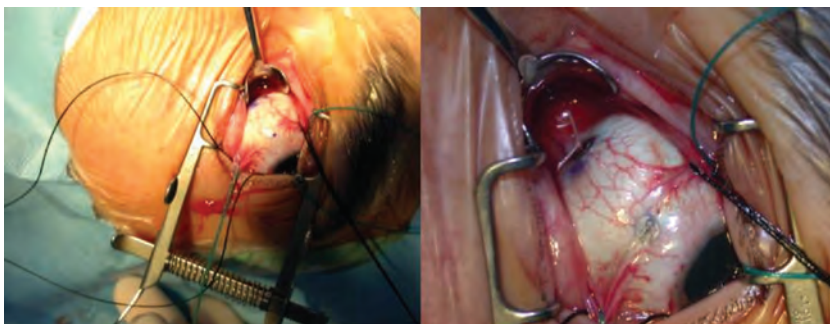
Il melanoma uveale, come la più frequente variante cutanea, presenta una spiccata tendenza a metastatizzare, soprattutto al fegato, cui consegue una drammatica riduzione delle aspettative di sopravvivenza, nonostante le nuove possibilità offerte dai farmaci biologici di ultima generazione. I fattori che influiscono sulla prognosi della malattia sono: dimensioni del tumore, sede del tumore, caratteristiche cito-genetiche.

Il solo trattamento del melanoma uveale era, fino a poco tempo fa, l'enucleazione, cioè l'asportazione del globo oculare. Con il tem-

Fig. 2 Immagine oftalmoscopica di un melanoma della coroide.



Fig. 3 Applicazione chirurgica delle clips di tantalio sulla sclera, attorno alla base della neoplasia.



po si sono sviluppate modalità terapeutiche che hanno consentito la conservazione dell'occhio, non solo anatomica, ma in una buona percentuale dei casi, anche funzionale. Il trattamento deve essere personalizzato in base alle caratteristiche clinico-patologiche della malattia e alle condizioni generali del paziente. Lo scopo primario del trattamento è di assicurare la massima probabilità di sopravvivenza del paziente, e nello stesso tempo di eradicare la malattia, conservando l'integrità dell'occhio senza compromettere la sua capacità visiva.



Oggi, tranne per i casi iniziali ove può essere indicata l'applicazione di placche radioattive al Rutenio 106 o allo Iodio 125, il trattamento conservativo più utilizzato al mondo è, appunto, la protonterapia.

Il programma terapeutico comporta un approccio multidisciplinare con la stretta collaborazione di oftalmologi, radio-oncologi e fisici medici. In una prima fase, infatti, l'oftalmologo effettua la diagnosi e l'impianto di 4 clips di tantalio sulla sclera, attorno alla base del tumore (Figura 3). Durante l'intervento chirurgico, vengono altresì individuate tutte le misurazioni oftalmometriche che saranno poi necessarie al momento della pianificazione della protonterapia.

Successivamente, dopo circa 10 giorni, il paziente inizia l'iter radioterapico, che prevede una fase di simulazione, con la preparazione dei sistemi di immobilizzazione del cranio e la pianificazione del trattamento grazie ad un software dedicato. Il trattamento viene eseguito in posizione seduta (Figura 4), col paziente collaborante, erogando una dose di 60 GyE in 4 frazioni durante un periodo di 4 giorni. Questa modalità di erogazione della dose, detta ipofraziona-

Fig. 4 Sala di trattamento del Centro CATANA con sedia di posizionamento del paziente.



mento (poche frazioni di dose, in poco tempo), permette nello spazio temporale di circa una settimana di poter eseguire l'irradiazione della lesione oculare.

La Protonterapia del melanoma uveale produce un controllo locale della neoplasia in una percentuale di circa il 95-97% dei pazienti, a fronte di pochi effetti collaterali, rappresentati essenzialmente da cataratta, perdita di ciglia e, meno frequentemente, danni retinici. Il tasso di controllo locale e di sopravvivenza riportati dopo PBRT sono del tutto confrontabili con quelli ottenuti nei pazienti sottoposti ad enucleazione.

La conservazione d'organo è ottenuta in circa il 90% dei pazienti trattati, e in questi pazienti la funzione visiva dell'occhio trattato è stata assicurata in più del 50% dei casi; ciò comunque dipende in larga parte dalla funzione visiva residua al momento della diagnosi. Il paziente, come già detto, spesso viene a conoscenza della neoplasia in una fase "localmente avanzata", cioè quando essa ha infiltrato le strutture nobili deputate alla visione, che risulta quindi compromessa irrimediabilmente già al momento della diagnosi.

Protonterapia dei tumori orbitari rari

I risultati raggiunti nella cura del melanoma uveale hanno incoraggiato all'estensione delle indicazioni ad altre neoplasie della regione orbitaria. Anche nella nostra esperienza al Centro CATANA, infatti, il trattamento con fasci di protoni è stato offerto ad altri pazienti affetti da differenti forme neoplastiche. In tale ambito ci si trova, comunque, di fronte ad esperienze aneddotiche, vista l'ancor maggiore rarità di tali neoplasie.

Nello specifico, il rhabdomyosarcoma, neoplasia tipica dell'età pediatrica, presenta raramente una localizzazione ai tessuti parabolbari della cavità orbitaria o anche alla congiuntiva. Il linfoma non Hodgkin si localizza anch'esso, non infrequentemente, ai tessuti orbitari, una regione definita in oncologia un "santuario", vista l'impossibilità di veicolare i farmaci per via parenterale. Altre indicazioni sono rappresentate da alcune forme di melanoma, come quello a sviluppo



Fig. 5 Esempio di carcinoma basocellulare della palpebra inferiore.



congiuntivale, spesso associato a maggior tendenza metastatica del corrispettivo uveale, data la maggiore vascolarizzazione della congiuntiva. L'orbita è, inoltre, spesso sede di metastasi di vari tumori solidi, soprattutto a partenza dalla mammella o dal polmone. In tutti questi casi la Protonterapia non prevede una fase precedente di tipo chirurgico, in quanto l'applicazione della clips di tantalio non è necessaria o è impossibile. Essa viene erogata sempre in modalità ipofrazionata, anche mediante 2 frazioni giornaliere nell'ambito di una settimana complessiva di trattamento, fino a dosi totali variabili fra i 30 e i 50 GyE.

Lo stesso approccio terapeutico è applicabile anche per alcune forme neoplastiche dei tegumenti orbitari, principalmente delle palpebre. Esse sono spesso interessate da forme di carcinoma cutaneo, sia di tipo baso che spino cellulare (Figura 5), o di linfoma non Hodgkin, più frequentemente a cellule T. In questi casi spesso risulta impraticabile l'approccio chirurgico sia per motivi di mancata radicalità oncologica sia per motivi estetici. Nella nostra esperienza, su circa 20 pazienti trattati per varie forme di neoplasie palpebrali, si

è ottenuto una remissione pressoché completa della lesione in tutti i casi, con ottimi risultati estetici e nessun effetto collaterale tardivo a carico del sottostante globo oculare, data la rapida caduta di dose del fascio di protoni distalmente al target.

Conclusioni

In conclusione, i tumori della regione orbitaria sono da annoverarsi nell'ambito delle patologie rare, costituendo circa l'1% di tutte le localizzazioni neoplastiche.

Essi sono stati da sempre considerati dalla comunità dei radio-oncologi lesioni di difficile approccio per le sequele acute e tardive a cui le modalità di trattamento tradizionali sono associate.

La possibilità di utilizzare un tipo di radiazione ionizzante, come i fasci di protoni, con la capacità di depositare l'energia radiante laddove richiesta, risparmiando i tessuti sani circostanti, ha aperto nuove possibilità di cura per tali neoplasie.

Possiamo quindi concludere che i tumori oculari sono considerati la culla della Protonterapia, dato l'ampio utilizzo in questo campo sin dai suoi primi passi, diventando l'ultima frontiera della lotta al cancro per mezzo delle radiazioni ionizzanti.

Bibliografia

- [1] C. Spatola, G. Privitera, et al. Clinical application of proton beams in the treatment of uveal melanoma: the first therapies carried out in Italy and preliminary results (CATANA Project). *TUMORI*, vol. 89, n° 5: 502-509, 2003.
- [2] GAP Cirrone, G.Cuttone, C. Spatola, et al. A 62 MeV Proton beam for the treatment of ocular melanoma at Laboratori Nazionali del Sud-INFN. *IEEE Transactions on nuclear science*, vol. 51, n° 3, June 2004
- [3] C.Spatola, G. Privitera, et al. Treatment of childhood conjunctival embrional rhabdomyosarcoma with protontherapy: a new



- technique and fractionation to preserve eye functions. Proceedings PTCOG 40, 16-18 June 2004 Paris
- [4] Yock T, Schneider R, Friedmann A, Adams J, Fullerton B, Tarbell N Proton radiotherapy for orbital rhabdomyosarcoma: clinical outcome and a dosimetric comparison with photons. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005 Nov 15;63(4):1161-8.
 - [5] C. Spatola, G. Privitera, et al. Protontherapy of ocular tumors: 5 years experience at italian CATANA centre. *Rivista medica*, vol. 14, n° 1, marzo 2008.
 - [6] Finger PT. Radiation therapy for orbital tumors: concepts, current use, and ophthalmic radiation side effects. *Surv Ophthalmol.* 2009 Sep-Oct;54(5):545-68.
 - [7] G. Cuttone, G.A.P. Cirrone, G. Privitera, L. Raffaele, A. Reibaldi, V. Salamone, C. Spatola et al. CATANA protontherapy facility: The state of art of clinical and dosimetric experience. *Eur. Phys. J. Plus* (2011) 126: 65
 - [8] Wang Z, Nabhan M, Murad MH et al. Charged particle radiation therapy for uveal melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013 May 1;86(1):18-26.
 - [9] Egger E, Zografos L, Goitein G et al. Eye retention after proton beam radiotherapy for uveal melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003 Mar 15;55(4):867-80.





Protonterapia per il trattamento dei tumori cerebrali primitivi

Dante Amelio | U.O. Protonterapia, APSS, Trento

Introduzione

I tumori primitivi del sistema nervoso centrale insorgono dal tessuto cerebrale e hanno un'incidenza di circa 11 casi su 100,000 abitanti/anno^[1]. La classificazione comunemente utilizzata a livello mondiale (stabilita dalla World Health Organization – WHO) identifica le neoplasie cerebrali in base al tipo di cellula d'insorgenza e al grado di aggressività.

In ragione di questa suddivisione si distinguono:

- *tumori che originano dal tessuto gliale* (cosiddetti gliomi: astrocitomi, olidendrogliomi, gliomi misti oligo-astrocitari, ependimomi);
- *tumori che originano da altri tessuti*; fra i più comuni: medulloblastoma, meningioma, schwannoma, craniofaringioma, adenomi ipofisari, linfoma del sistema nervoso centrale, germinoma, emangioblastoma.

La scelta del trattamento è influenzata dal tipo di tumore, dal suo grado e dalle sue dimensioni, nonché dall'età del paziente e dalle sue condizioni generali.

I tumori cerebrali possono essere trattati con chirurgia, radioterapia e chemioterapia. I tempi più appropriati per le diverse mo-

dalità terapeutiche sono stabiliti in base al tipo di tumore e alle caratteristiche del paziente.

Per quanto riguarda la radioterapia, l'utilizzo di radiazioni mira a danneggiare le cellule tumorali bloccandone la crescita. Essa ha quindi lo scopo di distruggere il tessuto tumorale che non può essere asportato chirurgicamente o uccidere eventuali cellule residue dopo la chirurgia; viene utilizzata anche quando l'intervento non è possibile.

Ruolo della radioterapia convenzionale

Nella quasi totalità dei casi la radioterapia viene erogata utilizzando raggi X (fotoni) ad alta energia che vengono prodotti e diretti verso il tumore o il tessuto peritumorale dall'esterno (radioterapia esterna) attraverso macchine dedicate (acceleratori lineari).

Il trattamento dei tumori cerebrali con radioterapia è particolarmente complesso a causa della vicinanza del tumore a strutture molto sensibili quali il tessuto cerebrale, i nervi cranici, l'apparato visivo e uditivo, l'asse ipotalamo-ipofisario. Di conseguenza, un eventuale danno prodotto a queste strutture dal trattamento radiante si può tradurre in deficit funzionali che possono incidere pesantemente sulla qualità di vita del paziente o addirittura mettere a rischio la sua vita.

I continui miglioramenti tecnologici che si sono succeduti negli ultimi decenni hanno notevolmente migliorato la capacità di concentrare la dose radiante sul bersaglio e contemporaneamente di risparmiare i tessuti sani circostanti^[2]. Si è così passati da una tecnica cosiddetta bidimensionale a una tridimensionale. Sono poi state sviluppate tecniche stereotassiche e a modulazione d'intensità che hanno ulteriormente contribuito ai suddetti miglioramenti.

A oggi, la radioterapia rappresenta una possibilità terapeutica per quasi tutti i tumori cerebrali. Il suo utilizzo può variare temporalmente in base al tipo di tumore e alla evoluzione clinica, ma è molto probabile che un paziente con tumore cerebrale riceverà prima o dopo un trattamento radiante. I risultati terapeutici dipendono perlopiù dal



tipo di tumore: nonostante un approccio multidisciplinare e l'utilizzo di tutti i tipi di terapia la prognosi per i pazienti affetti da tumori cerebrali maligni è, infatti, ancora molto sfavorevole; lo stesso approccio in neoplasie meno aggressive garantisce invece un buon controllo di malattia e una soddisfacente aspettativa di vita.

Nonostante i continui miglioramenti tecnologici, le caratteristiche fisiche intrinseche delle convenzionali radiazioni non consentono di annullare la dose ricevuta dai tessuti sani vicini alla neoplasia. Questo fa sì che, soprattutto nei pazienti con lunga aspettativa di vita, il trattamento radiante possa tradursi in effetti collaterali tardivi che possono incidere pesantemente sulla qualità di vita del paziente. Tali esiti possono includere deficit neuro-cognitivi e alterazioni cerebrali rilevabili con esami radiologici^[3], eventi vascolari ischemici^[4], deficit ormonali^[5], neurologici^[6], uditivi e vestibolari^[7], tumori radio-indotti^[8].

Ruolo e risultati della protonterapia

La protonterapia rappresenta una tecnica radioterapica che, dopo la fase pionieristica vissuta negli anni 50-60, sta ora attraversando un momento di discreta visibilità e fruibilità grazie alla recente apertura di nuovi centri di terapia in tutto il mondo. Quando l'applicazione clinica della protonterapia è stata teorizzata e poi messa in pratica, la radioterapia convenzionale incontrava ancora notevoli difficoltà nel riuscire a concentrare la dose necessaria sul bersaglio risparmiando contemporaneamente i tessuti sani circostanti.

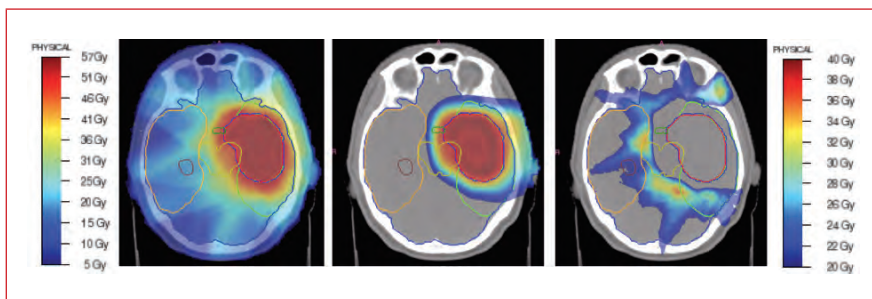
Le peculiari caratteristiche fisiche dei protoni (vedi capitoli precedenti) sembrarono quindi poter contribuire al raggiungimento di entrambi questi obiettivi: da un lato le radiazioni potevano essere meglio "conformate" e "concentrate" sul tumore; dall'altro, la diminuzione della dose "involontaria" ai tessuti sani permetteva una loro migliore preservazione.

Tuttavia, nel periodo di transizione tra le due suddette fasi della protonterapia, i miglioramenti tecnologici succedutisi hanno fatto sì che la radioterapia convenzionale recuperasse molto dello svan-

taggio nei confronti della protonterapia. A oggi, infatti, le migliori tecniche con fotoni sono equiparabili ai protoni in termini di copertura del bersaglio ma non consentono tuttavia di annullare la dose ricevuta dai tessuti sani vicini alla neoplasia. Da questo punto di vista, le peculiari caratteristiche fisiche dei protoni conferiscono invece un netto vantaggio nella possibilità di risparmiare gli organi sani e rappresentano un'interessantissima opzione per raggiungere questo scopo. Il risultato netto potrebbe essere rappresentato, a parità di controllo tumorale con le tecniche con fotoni e soprattutto nei pazienti con lunga aspettativa di vita, da una riduzione degli effetti collaterali tardivi (deficit neuro-cognitivi e alterazioni cerebrali rilevabili con esami radiologici, eventi vascolari ischemici, deficit ormonali, neurologici, uditivi e vestibolari, tumori radio-indotti) che possono incidere pesantemente sulla qualità di vita del paziente.

Diversi studi comparativi tra fotoni e protoni suggeriscono, infatti, che l'uso dei protoni riduce significativamente la dose alle strutture cerebrali cognitive, visive, uditive, e all'ipofisi^[9, 11] (Figura 1). Anche la valutazione della possibilità di sviluppare tumori radio-indotti sembra dimostrare un potenziale dimezzamento di questo rischio^[9, 10].

Fig. 1 Confronto dosimetrico tra radioterapia con fotoni a intensità modulata (IMRT) e protonterapia a intensità modulata (IMPT), in un paziente affetto da glioma di basso grado. *A sinistra*: trattamento con IMRT. *Al centro*: trattamento con IMPT. *A destra*: differenza di dose fra i due trattamenti nella fascia tra 20 e 40 Gy. Entrambi i trattamenti garantiscono una ottimale copertura del bersaglio. È possibile rilevare il netto risparmio di dose a carico delle strutture cognitive (in blu, verde, arancione, rosso) derivante dall'uso dei protoni.



Di seguito sono riportati i risultati clinici raggiunti attraverso l'uso dei protoni nei vari tipi di tumori cerebrali primitivi.

Glioma

Secondo la classificazione WHO includono dal grado I (astrocitoma pilocitico) al grado IV (glioblastoma). L'astrocitoma pilocitico interessa soprattutto i bambini e i giovani adulti ed è associato ad un controllo locale e una sopravvivenza a 10 anni dopo chirurgia e/o radioterapia del 80-85%. I gliomi di grado WHO II interessano perlopiù i giovani adulti e hanno una sopravvivenza mediana di 5-8 anni dopo trattamento chirurgico e radio-chemioterapico^[12]. In ragione di questa soddisfacente prognosi, questi due gruppi di tumori sono quelli per i quali eventuali sequele neuro-cognitive e non, correlate al trattamento radiante, hanno maggiore rilevanza e per le quali, la riduzione di dose associata alla protonterapia, ha una potenziale rilevanza. Infine, per i gliomi di alto grado, dopo trattamento chirurgico e radio-chemioterapico, la sopravvivenza mediana può variare da 3 anni (WHO III) a circa un anno (glioblastoma – WHO IV)^[13]. Per questo gruppo di tumori, dove c'è assoluta necessità di migliorare i risultati, i vantaggi della protonterapia potrebbero permettere di concentrare una dose più efficace sul bersaglio senza aumentare quella ai tessuti sani circostanti.

A oggi, sono stati pubblicati 3 studi riguardanti il trattamento con protoni dei gliomi di basso grado^[14-16] e 2 sui gliomi di alto grado^[17, 18].

Riguardo ai gliomi di basso grado, poiché le dosi utilizzate sono equivalenti a quelle erogate in altri studi utilizzando i fotoni, il beneficio derivante dai protoni dovrebbe essere in termini di minore tossicità tardiva. Tuttavia, anche se i dati in termini di controllo di malattia e sopravvivenza risultano equiparabili tra fotoni e protoni, il follow-up troppo breve non permette ancora di trarre conclusioni circa la tossicità tardiva e il possibile beneficio dei protoni in termini di deficit neuro-cognitivi e qualità della vita.

Per quanto riguarda i gliomi di alto, entrambi gli studi si sono focalizzati sul trattamento dei glioblastomi adottando un frazionamento non convenzionale ed erogando dosi superiori a quelle

convenzionali. Anche se si tratta di casistiche poco numerose di pazienti ben selezionati in entrambi gli studi sono stati raggiunti risultati superiori a quelli standard in termini di controllo tumorale e sopravvivenza assoluta che ha fatto registrare un valore medio rispettivamente di 20^[17] e 21.6 mesi^[18]. È importante tuttavia sottolineare che questi risultati sono stati raggiunti al prezzo di una maggiore tossicità a carico del tessuto cerebrale incluso nel bersaglio. Queste novità in termini di frazionamento e dose complessiva utilizzati, soprattutto se adottati in concomitanza di nuove metodiche d'immagine che permettono una migliore definizione dell'estensione tumorale, potrebbero contribuire al raggiungimento di risultati clinici migliori.

Adenoma ipofisario

Gli adenomi ipofisari, in base alla capacità di secernere ormoni sono distinti in "secernenti" e "non secernenti". I pazienti affetti da adenomi ipofisari generalmente ricevono il trattamento radiante al momento della progressione di malattia dopo chirurgia completa o parziale, o quando l'intervento non è possibile. Per gli adenomi secernenti inoltre, il trattamento radiante può essere erogato anche quando la terapia medica non permette un adeguato controllo dell'ipersecrezione ormonale. Le attuali tecniche radianti consentono di ottenere un controllo di malattia a 10 anni nel 90-95% dei casi^[19]. A causa della necessità di includere l'ipofisi nel volume bersaglio i deficit ormonali (ipopituitarismo) sono un effetto collaterale tardivo comune.

Per quanto riguarda la protonterapia, vale la pena ricordare che gli adenomi ipofisari sono stati il primo tipo di tumore per il quale tale tecnica ha trovato applicazione clinica, nel 1954. A oggi sono stati pubblicati 2 studi con 38^[20] e 47 pazienti^[21], rispettivamente. I protoni sono stati utilizzati per erogare sia trattamenti frazionati^[21] che in unica seduta (radiochirurgia)^[20]. In entrambi gli studi sono stati riportati tassi di controllo tumorale locale del 100%. Anche le percentuali di ipopituitarismo e neuropatia ottica radio-indotti sono risultati comparabili a quelli registrati con le normali tecniche fotoniche. I dati disponibili non permettono tuttavia di trarre conclusio-



ni circa il possibile beneficio dei protoni in termini di deficit neurocognitivi, qualità della vita e tumori radio-indotti.

Schwannoma vestibolare

Sebbene la strategia terapeutica ottimale per questo tumore benigno sia tuttora oggetto di dibattito, le moderne tecniche di radioterapia quali la radioterapia stereotassica frazionata e la radiochirurgia sono in grado di raggiungere un controllo tumorale a 10 anni del 90-100% con bassa incidenza di deficit a carico del V e VII nervo cranico, e una discreta preservazione della capacità uditiva (quando ancora presente prima del trattamento radiante) che va tuttavia incontro a un graduale declino [22].

In questo contesto i protoni sono stati utilizzati sia con regimi frazionati [23, 24] che di radiochirurgia [25]. I due studi che hanno adottato regimi frazionati hanno raggiunto un controllo tumorale assoluto del 96-100% [23, 24], mentre lo studio che ha erogato un trattamento di tipo radiochirurgico ha riportato un controllo assoluto del 94% [25]. Tutti gli studi hanno riportato dati sulla preservazione dei nervi cranici comparabili a quelli riportati negli studi che hanno utilizzato i fotoni con dosi di trattamento simili.

I dati disponibili non permettono tuttavia di trarre conclusioni circa il possibile beneficio dei protoni in termini di qualità di vita e tumori radio-indotti.

Meningioma

Complessivamente, i meningiomi rappresentano il secondo più frequente tipo di tumore cerebrale primitivo. Secondo la classificazione WHO includono dal grado I (meningioma benigno) al grado III (meningioma anaplastico o maligno). La radioterapia viene utilizzata diversamente a seconda del tipo istologico: viene riservata ai meningiomi benigni in caso di lesioni inoperabili o in caso di recidiva/progressione non suscettibile di trattamento chirurgico; per i meningiomi di grado più elevato (WHO II-III) i dati di letteratura dimostrano che indipendentemente dal risultato chirurgico la radioterapia post-operatoria, specialmente se erogata con dosi complessive elevate, migliora il controllo tumorale locale.



Tab. 1 Risultati clinici della terapia con particelle (protoni e/o ioni) nei meningiomi

Autore	Istituto	# Pazienti	Radioterapia	SO (%)	CL (%)	Tossicità grave a lungo termine
Gudjonsson	Uppsala	19 WHO I	P	100	100	Nessuna
Hug	MGH	16 WHO II-III	P + F	89 a 5aa (WHO II) 51 a 5aa (WHO III)	38 a 5aa (WHO II) 52 a 5aa (WHO III)	9%
Wenkel	MGH	46 WHO I	P + F	93 a 5aa	100 a 5aa	17%
Halasz	MGH	50 WHO I	P SRS	NR	94 a 3aa	6%
Noel	Orsay	51 WHO I	P + F	100 a 4aa	98 a 4aa	4%
Boskos	Orsay	24 WHO II-III	P + F	53 a 5aa	47 a 5aa	8%
Combs	GSI	10 WHO II-III	I + F	75 a 5aa	86 a 5aa	Nessuna
Combs	HIT	70 WHO I-II-III	P o I + F	NR	100 (WHO I) 81 (WHO II-III)	Nessuna
Slater	Loma Linda	72 WHO I-II	P	72 a 5aa	99 a 5aa (WHO I) 50 a 5aa (WHO II)	8%
Vermimmen	NAC	23	P	NR	87	13%
Weber	PSI	39 WHO I-II-III	P	82 a 5aa	100 a 5aa (WHO I) 49 a 5aa (WHO II-III)	13%

Legenda. #: numero; SO: sopravvivenza assoluta; CL: controllo locale; WHO: grado di malignità secondo la World Health Organization; P: protoni; F: fotoni; I: ioni; SRS: radiochirurgia; aa: anni; MGH: Massachusetts General Hospital; GSI: Gesellschaft für Schwerionenforschung; HIT: Heidelberger Ionenstrahl Therapiezentrum; NAC: National Accelerator Centre; PSI: Paul Scherrer Institute; NR: non riportata.

Per questo tipo di tumori i protoni sono stati utilizzati sia con regimi frazionati^[26-35] che di radiochirurgia^[36], quasi sempre per lesioni coinvolgenti la base cranica e più difficili da trattare in ragione della loro localizzazione anatomica. I risultati clinici raggiunti sono riassunti in Tabella 1.

I dati dimostrano che, indipendentemente dal grado istologico, l'uso di protoni e ioni garantisce un controllo tumorale locale comparabile a quello delle migliori tecniche utilizzando fotoni. Tuttavia, in alcuni studi, i tassi di tossicità grave tardiva sembrano maggiori. A questo proposito è importante rilevare che tali tossicità, negli specifici casi, erano attese a causa della stretta prossimità del tumore all'organo a rischio lesa. Infine, i dati disponibili non permettono di trarre conclusioni circa il possibile beneficio dei protoni in termini di deficit neuro-cognitivi, qualità della vita e tumori radio-indotti.

Cordoma e condrosarcoma della base cranica

Cordoma e condrosarcoma della base cranica sono tumori a bassissima incidenza. Sebbene caratterizzati da una crescita molto lenta e spesso indolente, lo sviluppo di tipo espansivo si traduce in un comportamento locale molto aggressivo. Come tutte le neoplasie coinvolgenti la base cranica, si sviluppano in stretta vicinanza di strutture molto importanti quali il tronco encefalico, le vie ottiche, e alcune strutture vascolari. Per questo motivo sono di difficile approccio sia per la chirurgia sia per la radioterapia. Obiettivo del trattamento è il raggiungimento del controllo tumorale locale che generalmente porta a un miglioramento della sopravvivenza. La resezione chirurgica, pur di fondamentale importanza per una diagnosi corretta e per il miglioramento della sintomatologia, raramente risulta completa. La radioterapia viene quindi erogata per ottenere il controllo del tumore residuo. Da questo punto di vista, le migliori tecniche di radioterapia con fotoni hanno dimostrato raggiungere un controllo locale a cinque anni rispettivamente del 50-60% per i cordomi^[37] e del 80-90% per i condrosarcomi^[38]. Per questo tipo di tumori i protoni (e gli ioni) sono stati utilizzati nel tentativo di migliorare il controllo locale attraverso



Tab. 2 Risultati clinici della terapia con particelle (protoni e/o ioni) nel cordoma e condrosarcoma della base cranica

Autore	Istituto	# Pazienti	Radioterapia	SO (%)	CL (%)	Tossicità grave a lungo termine
CORDOMA						
Hug	Loma Linda	33	P +/- F	79 a 5aa	59 a 5aa	5%
Munzenrider	MGH	290	P + F	54 a 10aa	54 a 10aa	4-13%
Igaki	Tsukuba	13	P +/- F	67 a 5aa	46 a 5aa	15%
Noel	Orsay	100	P + F	80 a 5aa	54 a 4aa	3-16%
Ares	PSI	42	P	86	81 a 5aa	6%
Mizoe	NIRS	33	I	67 a 10aa	64 a 10aa	Nessuna
Schulz-Ertner	GSI	96	I	88 a 5aa	70 a 5aa	4%
Castro	LBL	53	I	75 a 5aa	63 a 5aa	8%
CONDROSARCOMA						
Hug	Loma Linda	25	P +/- F	100 a 5aa	75 a 5aa	5%
Rosenberg	MGH	200	P + F	99 a 10aa	98 a 10aa	NR
Noel	Orsay	26	P + F	86 a 4aa	91 a 3aa	6%
Ares	PSI	22	P	95	94 a 5aa	6%
Castro	LBL	27	I	83 a 5aa	78 a 5aa	8%
Schulz-Ertner	GSI	54	I	98 a 4aa	90 a 4aa	2%

Legenda. #: numero; SO: sopravvivenza assoluta; CL: controllo locale; P: protoni; F: fotoni; I: ioni; aa: anni; MGH: Massachusetts General Hospital; NIRS: National Institute of Radiological Sciences; GSI: Gesellschaft für Schwerionenforschung; PSI: Paul Scherrer Institute; LBL: Lawrence Berkeley Laboratory; NR: non riportata.

l'erogazione di dosi più elevate^[37, 38]. I risultati clinici raggiunti nei cordomi^[39, 46] e nei condrosarcomi^[39, 43, 46, 47-49] sono riassunti in Tabella 2.

I dati dimostrano che, indipendentemente dal tipo di tumore, l'uso di protoni (e ioni) garantisce un controllo tumorale locale superiore a quello delle migliori tecniche utilizzando fotoni. Tuttavia, in alcuni studi, i tassi di tossicità grave tardiva sembrano non trascurabili. A questo proposito è importante rilevare che tali tossicità erano, nella maggior parte dei casi, attese, a causa della stretta prossimità del tumore all'organo a rischio lesa. Infine, i dati disponibili non permettono di trarre conclusioni circa il possibile beneficio dei protoni in termini di deficit neuro-cognitivi, qualità della vita e tumori radio-indotti.

Conclusioni

L'uso dei protoni nel trattamento dei tumori cerebrali primitivi garantisce un risparmio di dose ai tessuti sani rispetto alla radioterapia con fotoni che potrebbe tradursi, a parità di controllo tumorale con le tecniche con fotoni e soprattutto nei pazienti con lunga aspettativa di vita, in una riduzione degli effetti collaterali tardivi. A oggi, la protonterapia è già stata applicata per il trattamento di molte delle neoplasie cerebrali con risultati equiparabili a quelli delle migliori tecniche con fotoni, anche se i dati disponibili non permettono di trarre conclusioni circa il possibile beneficio dei protoni in termini di effetti collaterali a lungo termine. Ciò nonostante la protonterapia deve essere considerata come possibilità terapeutica sia nei casi più complessi, al fine di garantire un adeguato controllo tumorale, sia nei casi meno complessi, al fine di valutare prospettivamente la riduzione degli effetti collaterali tardivi.

Bibliografia

- [1] Surawicz TS et al. Descriptive epidemiology of primary brain and CNS tumors: Results from the Central Brain Tumor Registry of the United States, 1990–1994. *Neuro Oncol* 1:14-25; 1999.

- [2] Kirkpatrick JP et al. Radiotherapy and radiosurgery for tumors of the central nervous system. *Surg Oncol Clin N Am* 22:445-461; 2013.
- [3] Douw L et al. Cognitive and radiological effects of radiotherapy in patients with low-grade glioma: long-term follow-up. *Lancet Neurol* 8:810-818; 2009.
- [4] Hottinger AF et al. Neurological outcome of long-term glioblastoma survivors. *J Neurooncol* 98:301-305; 2009.
- [5] Agha A et al. Hypothalamic-pituitary dysfunction after irradiation of nonpituitary brain tumors in adults. *J Clin Endocrinol Metab* 90:6355-6360; 2005.
- [6] Gondi V et al. Fractionated radiotherapy for intracranial meningiomas. *J Neurooncol* 99:349-356; 2010.
- [7] Johannesen TB et al. Late radiation effects on hearing, vestibular function, and taste in brain tumor patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 53:86-90; 2002.
- [8] Berrington de Gonzales A et al. Proportion of second cancers attributable to radiotherapy treatment in adults: a cohort study in the US SEER cancer registries. *Lancet Oncol* 12:353-360; 2011.
- [9] Arvold ND et al. Projected second tumor risk and dose to neurocognitive structures after proton versus photon radiotherapy for benign meningioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 83:e495-e500; 2012.
- [10] Dennis ER et al. A comparison of critical structure dose and toxicity risks in patients with low grade gliomas treated with IMRT versus proton radiation therapy. *Technol Cancer Res Treat* 12:1-9; 2013.
- [11] Amelio D et al. Radiation therapy in low-grade gliomas: a dosimetrical comparison between intensity-modulated photon and proton therapy. *Neuro Oncol* 14 - Supplement 3:iii63-64; 2012.
- [12] Soffiatti R et al. Guidelines on management of low-grade gliomas: report of an EFNS-EANO task force. *Eur J Neurol* 17:1124-1133; 2010.
- [13] Bradley D et al. Updates in the management of high-grade glioma. *J Neurol* 2013 [Epub ahead of print].



- [14] Fitzek MM et al. Dose-escalation with proton/photon irradiation for Daumas-Duport lower-grade glioma: results of an institutional phase I/II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51:131-137; 2001.
- [15] Hauswald H et al. First experience in treatment of low-malignant glioma grade I and II with proton therapy. *Radiat Oncol* 7:189; 2012.
- [16] Maquilan G et al. Acute toxicity profile of patients with low-grade gliomas and meningiomas receiving proton therapy. *Am J Clin Oncol* 2013 [Epub ahead of print].
- [17] Fitzek MM et al. Accelerated fractionated proton/photon irradiation to 90 cobalt gray equivalent for glioblastoma multiforme. *J Neurosurg* 91:251-260; 1999.
- [18] Mizumoto M et al. Phase I/II trial of hyperfractionated concomitant boost proton radiotherapy for supratentorial glioblastoma multiforme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 77:98-105; 2010.
- [19] Loeffler JS et al. Radiation therapy in the management of pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 96:1992-2003; 2011.
- [20] Petit JH et al. Proton stereotactic radiotherapy for persistent adrenocorticotropin-producing adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 93:393-399; 2008.
- [21] Ronson BB et al. Fractionated proton beam irradiation of pituitary adenomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 64:425-434; 2006.
- [22] Murphy ES et al. Radiotherapy for vestibular schwannomas: a critical review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 79:985-997; 2011.
- [23] Bush DA et al. Fractionated proton beam radiotherapy for acoustic neuroma. *Neurosurgery* 50:270-273; 2002.
- [24] Vernimmen FJ et al. Long-term results of stereotactic proton beam radiotherapy for acoustic neuromas. *Radiother Oncol* 90:208-212; 2009.
- [25] Weber DC et al. Proton beam radiosurgery for vestibular schwannoma: tumor control and cranial nerve toxicity. *Neurosurgery* 53:577-586; 2003.
- [26] Gudjonsson O et al. Stereotactic Irradiation of Skull Base Meningiomas with High Energy Protons. *Acta Neurochir (Wien)* 141:933-940; 1999.

- [27] Hug EB et al. Management of atypical and malignant meningiomas: role of high-dose, 3D-conformal radiation therapy. *J Neurooncol* 48:151-160; 2000.
- [28] Wenkel E et al. Benign meningioma: partially resected, biopsied, and recurrent intracranial tumors treated with combined proton and photon radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48:1363-1370; 2000.
- [29] Noel G et al. Functional outcome of patients with benign meningioma treated by 3D conformal irradiation with a combination of photons and protons. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 62:1412-1422; 2005.
- [30] Boskos C et al. Combined proton and photon conformal radiotherapy for intracranial atypical and malignant meningioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 75:399-406; 2009.
- [31] Combs SE et al. Carbon ion radiation therapy for high-risk meningiomas. *Radiother Oncol* 95:54-59; 2010.
- [32] Combs SE et al. Prospective evaluation of early treatment outcome in patients with meningiomas treated with particle therapy based on target volume definition with MRI and 68Ga-DOTATOC-PET. *Acta Oncol* 52:514-520; 2013.
- [33] Slater JD et al. Fractionated Proton Radiotherapy for Benign Cavernous Sinus Meningiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 83:e633-e637; 2012.
- [34] Vernimmen FJ et al. Stereotactic proton beam therapy of skull base meningiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 49:99-105; 2001.
- [35] Weber DC et al. Spot Scanning-Based Proton Therapy for Intracranial Meningioma: Long-Term Results From the Paul Scherrer Institute. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 83:865-871; 2012.
- [36] Halasz LM et al. Proton stereotactic radiosurgery for the treatment of benign meningiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 81:1428-1435; 2011.
- [37] Amichetti M et al. Proton therapy in chordoma of the base of the skull: a systematic review. *Neurosurg Rev* 32:403-416; 2009.



- [38] Amichetti M et al. A systematic review of the proton therapy in the treatment of chondrosarcoma of the skull base. *Neurosurg Rev* 33:155-165; 2010.
- [39] Hug EB et al. Proton radiation therapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base. *J Neurosurg* 91:432-439; 1999.
- [40] Munzenrider JE et al. Proton therapy for tumors of the skull base. *Strahlenther Onkol* 175 - Supplement II:57-63; 1999.
- [41] Igaki H et al. Clinical results of proton beam therapy for skull base chordoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 60:1120-1126; 2004.
- [42] Noel G et al. Chordomas of the base of the skull and upper cervical spine. One hundred patients irradiated by a 3D conformal technique combining photon and proton beams. *Acta Oncol* 44:700-708; 2005.
- [43] Ares C et al. Effectiveness and safety of spot scanning proton radiation therapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base: first long-term report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 75:1111-1118; 2009.
- [44] Mizoe JE et al. Carbon ion radiotherapy for skull base chordoma. *Skull Base* 19:219-224; 2009.
- [45] Schulz-Ertner D et al. Effectiveness of carbon ion radiotherapy in the treatment of skull-base chordomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 68:449-457; 2007.
- [46] Castro JR et al. Experience in charged particle irradiation of tumors of the skull base: 1977-1992. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 29:647-655; 1994.
- [47] Rosenberg AE et al. Chondrosarcoma of the base of the skull: a clinicopathologic study of 200 cases with emphasis on its distinction from chordoma. *Am J Surg Pathol* 23:1370-1378; 1999.
- [48] Noel G et al. Radiotherapeutic factors in the management of cervical-basal chordomas and chondrosarcomas. *Neurosurgery* 55:1252-1260; 2004.
- [49] Schulz-Ertner D et al. Carbon ion radiotherapy of skull base chondrosarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 67:171-177; 2007.





Cavità nasali e seni paranasali

Marco Cianchetti | *U.O. Protonterapia, APSS, Trento*

Cenni di anatomia

La cavità nasale e gli annessi seni paranasali sono cavità ripiene di aria, circondate da una struttura osteo-cartilaginea, e rivestite da epitelio colonnare ciliato pseudostratificato con abbondanti cellule caliciformi. Le loro funzioni sono di alleggerire il peso del massiccio facciale, di mediare l'olfatto, di umidificare e scaldare l'aria, di cassa di risonanza, di filtrare il pulviscolo atmosferico, e di fornire una risposta immune agli antigeni respiratori.

Si distinguono due cavità nasali, due seni mascellari, un seno etmoidale, un seno frontale, un seno sfenoidale; tutti contribuiscono a formare lo scheletro del massiccio facciale e della base cranica. Le pareti laterali delle cavità nasali presentano delle proiezioni ossee rivestite da mucosa respiratoria, i cosiddetti turbinati. L'area sottostante ogni turbinato è chiamata meato ed è il punto di drenaggio dei seni paranasali oltre che del dotto lacrimale.

I seni paranasali sono a contatto con numerose strutture nervose, vascolari, ossee, come l'orbita, le arterie carotidi, i lobi cerebrali, che giocano un ruolo fondamentale per la morbilità legata alla malattia e al trattamento.

Epidemiologia ed eziologia

Le neoplasie dei seni paranasali e della cavità nasale sono relativamente rare. Rappresentano, infatti, il 3-5% della patologia tumorale delle vie aeree superiori e meno dell'1% di tutte le nuove neoplasie^[1]. L'incidenza è di circa 0.75 ogni 100.000 abitanti. Sono più comuni nel sesso maschile con un rapporto M/F di circa 2 a 1 e si presentano tipicamente dopo i 40 anni d'età^[3, 4] ad esclusione di alcuni istotipi particolari come l'estesioneuroblastoma che ad esempio ha una tipica età di incidenza bimodale^[5].

Le sedi d'insorgenza più frequente sono i seni mascellari, seguiti dalla cavità nasale e dai seni etmoidali. Molto rare sono le neoplasie dei seni sfenoidale e frontale. È da notare che a causa dello stadio avanzato cui solitamente si presentano, non sempre è possibile stabilire l'esatta origine della neoplasia. In questi casi si usa indicare l'epicentro della malattia.

I fattori di rischio variano secondo la sede e il tipo tumorale. Gli adenocarcinomi della cavità nasale e dei seni etmoidali si presentano più frequentemente nei carpentieri o lavoratori delle segherie a causa dell'esposizione alle polveri del legno^[6, 7, 8].

Altri fattori potrebbero agire da co-carcinogeni come ad esempio legni sintetici, colle, collanti^[9]. I carcinomi squamocellulari della cavità nasale sono più frequenti nei lavoratori dell'industria del nickel^[10]. I carcinomi dei seni mascellari sono stati associati con l'uso del mezzo di contrasto Thorotrast, contenente torio radioattivo, che era usato nel passato per il loro studio radiologico^[2, 9].

Il rischio di carcinomi dei seni paranasali è aumentato anche dall'esposizione lavorativa a cromo, gas mostarda, alcol isopropilico e radio^[2]. Il fumo di sigarette e l'assunzione di alcol sono fattori di rischio indipendenti, con effetto dose correlato, associati allo sviluppo di carcinomi della cavità nasale^[11].

Il papilloma virus potrebbe avere un ruolo in alcuni casi di tumore dei seni paranasali^[12].



Segni e sintomi di presentazione

La diagnosi delle neoplasie di questo distretto anatomico è spesso ritardata dalla paucità e aspecificità dei sintomi di presentazione che sono facilmente interpretati come dovuti a patologie benigne soprattutto nelle prime fasi della malattia. I sintomi d'esordio mimano quelli di patologie benigne, come ad esempio ostruzione e/o secrezione nasale unilaterale, epistassi saltuaria, mal di testa, epifora e modesto dolore localizzato.

Con l'avanzare della malattia e l'invasione degli organi circostanti, oltre al peggioramento dei sintomi già presenti, ne insorgono altri che variano secondo la localizzazione. Le neoplasie del seno mascellare possono causare tumefazione facciale, mal occlusione dentaria, problemi di cicatrizzazione in caso di estrazioni dentarie, proptosi, diplopia, disturbi visivi e dolore orbitario^[13]. I tumori della cavità nasale e dei seni etmoidali possono emergere come massa orbitaria media, allargamento della radice nasale, diplopia, epifora, iposmia o anosmia, mal di testa frontale a causa dell'invasione della lamina cribiforme^[14, 15].

I rari tumori sfenoidali possono creare disturbi endocrini, per compressione e invasione dell'ipofisi e alterazioni della funzionalità dei nervi cranici per l'invasione del seno cavernoso.

Le neoplasie del vestibolo nasale hanno una presentazione diversa. Si palesano, infatti, come placche o noduli asintomatici con formazione di croste ed escare. Lesioni più avanzate possono causare dolore, sanguinamento, ulcerazione, delle zone infiltrate oltre a sintomi legati ad una possibile sovrainfezione.

Le metastasi ai linfonodi laterocervicali sono una modalità di presentazione rara che si verifica nel 10-15% dei casi^[16, 17]. Ancora più rare le metastasi a distanza come sintomo d'esordio della malattia.

Iter diagnostico e stadiazione

Un completo esame obiettivo è ovviamente la prima parte dell'iter diagnostico. Si dovrà ispezionare tutto il viscerocranio, palpare, an-

che bimanualmente la cavità orale e il vestibolo della bocca, così da poter determinare, oltre l'estensione globale di malattia, anche eventuali linfonodi buccinatori, sottomandibolari o sottolinguali. Le stazioni linfonodali laterocervicali e spinali dovranno anch'esse essere esplorate adeguatamente. Tutti i nervi cranici dovranno essere valutati in dettaglio.

L'esame fibroscopio della cavità nasale consentirà sia un'adeguata valutazione dell'estensione locale sia la raccolta di campioni biotipici.

Per una corretta stadiazione sono necessarie sia una TC sia una RMN essendo le due metodiche complementari. Quest'ultima ha una maggiore sensibilità nell'individuare la diffusione intracranica sia diretta sia attraverso una via di diffusione neurale o meningeo ^[18]. Tramite le sequenze T2-pesate si può inoltre differenziare il tumore, che è tipicamente ipointenso, da eventuali secrezioni che risultano iperintense ^[19]. La TC è superiore nell'individuare il coinvolgimento osseo della malattia. Una radiografia del torace, o in determinati casi una TC o PET/TC, escluderà la presenza di metastasi a distanza.

Materiale biotipico per porre una diagnosi si potrà ottenere oltre che con esame con fibroscopio anche attraverso un accesso di tipo Caldwell-Luc.

La stadiazione, fatta eccezione per alcuni istotipi particolari, è quella TNM riportata in Tabella 1. I tumori dei seni frontali e sfenoidali, data la loro rarità, non sono riportati in questo sistema. Gli esteseuroblastomi sono generalmente stadiati secondo il sistema Kadish, vedi Tabella 2. Una stadiazione a sé stante è stata proposta per i tumori del seno sfenoidale, vedi Tabella 3.

Istologia

Le neoplasie del vestibolo nasale sono principalmente carcinomi squamocellulari, possono presentarsi più raramente carcinomi basocellulari, carcinomi sebacei, melanomi, linfomi di Hodgkin.

I tumori che insorgono nella regione respiratoria della cavità na-



sale e nelle celle etmoidali sono carcinomi squamocellulari, adenocarcinomi, carcinomi adenoidocistici, carcinomi ex inverted papilloma e, soprattutto per la cavità nasale, melanomi. La regione olfattoria è la sede d'origine tipica, oltre che di carcinomi squamocellulari, dell'estesioneuroblastoma^[20], tumore originante dalla cresta neurale variamente nominato negli anni come neuroblastoma olfattorio o estesioneurocitoma.

I seni mascellari sono tipicamente sede di carcinomi squamocellulari^[21, 22] essendo altre istologie come gli adenocarcinomi o i carcinomi adenoido cistici più rari.

Altri tipi istologici meno frequenti sono i tumori neuroendocrini, che oltre al già citato estesioneuroblastoma comprendono i carcinomi sinonasali indifferenziati, i carcinomi neuroendocrini e i carcinomi a piccole cellule^[23].

Linfomi, plasmocitomi, linfoma tipo lethal midline granuloma-nasal natural killer/T-cell, sarcomi possono presentarsi raramente.

Storia naturale

La storia naturale della malattia varia secondo la sede d'insorgenza e dell'istotipo.

I carcinomi del vestibolo nasale possono diffondersi localmente al labbro superiore, al solco labio-genieno, nella regione pre-mascellare e alla cavità nasale. La diffusione locale può comportare anche l'erosione del setto nasale o della cartilagine alare. I linfonodi di drenaggio elettivo sono i buccinatori e quelli mandibolari^[24]. Le metastasi linfonodali alla diagnosi si presentano nel 5% dei casi^[25]. Le metastasi ematogene son rare per questo tipo di tumori.

I tumori che originano dalla parte superiore della cavità nasale e dai seni etmoidali si estendono all'orbita tramite la lamina papiracea, alla fossa cranica anteriore attraverso la lamina cribriiforme o si accrescono fino alla cute attraverso il setto nasale. I tumori che originano dalla parete laterale della cavità nasale invadono il seno mascellare, le celle etmoidali, l'orbita, la fossa pterigopalatina e il naso faringe. Tumori che originano dalla parte inferiore o dal pavi-

mento della cavità nasale invadono il palato o il seno mascellare. La diffusione linfatica è variabile secondo la sede d'insorgenza e dell'istotipo. Per quanto riguarda la cavità nasale dove l'istotipo più frequente è il carcinoma squamocellulare l'incidenza di metastasi linfonodali è di circa il 18% [26]. Le neoplasie dei seni etmoidali, dove l'istotipo più frequente è l'adenocarcinoma, raramente metastatizzano ai linfonodi; la loro incidenza cumulativa è di circa il 4.3% [27].

La regione olfattoria è la sede d'insorgenza dell'estesioneuroblastoma; la via di diffusione per contiguità è la medesima dei tumori della parte superiore della cavità nasale e dei seni etmoidali. Frequente è il coinvolgimento linfonodale [28]. Anche i carcinomi sinonasali indifferenziati danno frequentemente ripetizioni linfonodali che sono presenti dal 10% al 30% dei casi [29].

I tumori dei seni mascellari si diffondono per contiguità alla cavità nasale, al rinofaringe, celle etmoidali, cavo orbitario, fossa pterigopalatina, spazio masticatorio, fossa infratemporale, base del cranio, fossa cranica anteriore e media, ed inferiormente al palato, ai processi alveolari, alla cute del volto. L'incidenza di metastasi linfonodali durante il corso della malattia raggiunge il 12.5% [27]; sono coinvolte le stazioni sottomandibolari, laterocervicali alte e degli spinali [30]. Rare alla diagnosi le metastasi a distanza

I carcinomi adenoidocistici, che originano dalle ghiandole salivari minori, raramente danno metastasi linfonodali ma mostrano un marcato neurotropismo come via di diffusione e una certa capacità metastatizzante [31].

Terapia

I pazienti affetti da neoplasie della cavità nasale e dei seni paranasali, essendo queste neoplasie rare e difficili da trattare per la complicata anatomia regionale e la presenza di numerosi organi a rischio di complicanze, dovrebbero essere valutati e trattati all'interno di gruppi multidisciplinari. Numerose sono le specialità necessarie per la corretta e completa gestione di questi pazienti; sono, infatti, ne-



cessari chirurghi otorinolaringoiatrici, maxillofacciali, neurochirurghi, oculisti, chirurghi plastici, oncologi medici, radioterapisti, radiologi, nutrizionisti, specialisti per la riabilitazione fonatoria e deglutitoria ed odontostomatologi.

Tutte queste professionalità collaboreranno per fornire il miglior piano terapeutico al singolo paziente. Questo sarà basato su sede della lesione, stadio, istologia. In più le condizioni generali del paziente e le sue comorbidità dovranno essere tenute in conto al momento delle decisioni terapeutiche. Le scelte terapeutiche sono rappresentate da chirurgia, chemioterapia e radioterapia: il tipo di singola terapia e la sua miglior coordinazione con le altre vanno stabilite caso per caso.

Chirurgia

La rimozione chirurgica della malattia è naturalmente il cardine della terapia. Gli interventi chirurgici sono in generale molto complessi e difficili data l'usuale estensione di malattia, la presenza di strutture neurovascolari a rischio, la necessità di ripristino estetico e funzionale e ovviamente la necessità di raggiungere margini chirurgici liberi da malattia. Le controindicazioni alla chirurgia sono controverse; in generale sono rappresentate dal coinvolgimento del nasofaringe, del clivus, di entrambi i cavi orbitari o dei nervi ottici, delle arterie carotidi, del seno cavernoso o dell'encefalo.

Gli approcci chirurgici sono svariati e naturalmente da stabilire caso per caso; quello transfacciale comprende ad esempio numerosi tipi di incisione. La resezione craniofacciale è una tecnica impiegata per tumori che invadono la fossa cranica anteriore e richiede la presenza di un'equipe composta di neurochirurghi e otorinolaringoiatri. Attraverso la combinazione di un'incisione facciale e di una craniale rende possibile la rimozione dell'intera fossa cranica anteriore. L'esperienza dell'equipe chirurgica è fondamentale per l'ottimale riuscita della procedura^[32].

La chirurgia endoscopica ha ricevuto un notevole impulso negli ultimi anni^[33]; i vantaggi risiedono nella natura minimamente invasiva, nell'evitare l'incisione chirurgica e nella visualizzazione dell'intero campo chirurgico. Il suo ruolo è ben stabilito per otte-

nera materiale bioptico, per la palliazione e per lesioni piccole e bene demarcate. In caso di tumori più avanzati si deve considerare che non si può ottenere con questa tecnica una resezione en bloc della malattia discostandosi in parte dai principi classici della chirurgia oncologica. I pro ed i contro della metodica vanno dunque ben bilanciati ^[34]. La resezione endoscopica può essere naturalmente compiuta in associazione a un intervento di craniotomia ^[35].

La ricostruzione anatomica e funzionale prevede l'impiego secondo i casi d'impianti protesici, innesti cutanei, vari tipi di lembi e loro combinazioni.

Le complicanze acute e tardive sono date da polmonite, trombosi venosa profonda, sanguinamento, perdita di liquor, pneumocefalo, meningite, infezioni e deiscenza della ferita chirurgica, fistole, lesione dei nervi cranici, lesioni dell'arteria carotide, edema e necrosi dei lobi cerebrali, alterazioni neuro cognitive e crisi comiziali. Naturalmente molti di questi effetti collaterali hanno come concausa il trattamento radiante e/o chemioterapico associato oltre che ad essere predisposte dalla malattia stessa. È vero pure che un trattamento radiante non preclude un successivo intervento chirurgico ^[36].

Radioterapia

La radioterapia può essere impiegata in maniera radicale, come alternativa alla chirurgia, solo in caso di lesioni allo stadio iniziale del vestibolo nasale o della cavità nasale, soprattutto in considerazione del risultato estetico ottenibile. Può essere erogata sotto forma di brachiterapia (BT), cioè tramite il posizionamento di fili di materiale radioattivo nella sede tumorale, o tramite l'utilizzo di acceleratori lineari che indirizzano sulla sede voluta i fotoni da loro prodotti; si parla in questo caso di radioterapia a fasci esterni (EBRT).

In caso di lesioni in altre sedi o più avanzate, alla chirurgia che è il trattamento di scelta, si fa seguire la radioterapia adiuvante con lo scopo di eradicare eventuali residui di malattia micro o macroscopici.

La radioterapia, combinata o meno alla chemioterapia, è l'ultima possibilità terapeutica per quei pazienti il cui tumore non sia più resecabile in maniera radicale.



È da notare che la radioterapia a fasci esterni ha avuto negli ultimi anni dei notevoli aggiornamenti tecnologici: l'uso di acceleratori lineari più raffinati e l'introduzione del computer sia nella loro gestione sia nel calcolo delle dosi hanno reso possibile modulare e conformare sempre meglio la dose di radiazioni attorno al tumore salvando allo stesso tempo i tessuti sani circostanti. È questa la radioterapia ad intensità modulata (IMRT) ^[37, 38]. L'erogazione di IMRT è possibile anche con apparecchiature specifiche, diverse dagli acceleratori, di recentissima introduzione, come ad esempio la tomoterapia ^[39].

Gli effetti collaterali della radioterapia sono dovuti all'irradiazione degli organi circostanti la malattia. Particolarmente sensibili alle radiazioni sono l'occhio e le vie ottiche ^[40], il sistema nervoso centrale, le arterie carotidi, l'asse ipotalamo-ipofisario, l'apparato uditivo, le ghiandole salivari, le mucose, i tessuti molli, il faringe, il tessuto osseo ^[41]. Naturalmente alla genesi degli effetti collaterali contribuiscono oltre alla malattia stessa, la chirurgia e la chemioterapia e le comorbidità del paziente.

Con l'avvento delle tecniche più moderne di radioterapia ad alta conformazionalità, come IMRT, Tomoterapia o Protonterapia, si sono osservati miglioramenti nell'incidenza e severità degli effetti collaterali, cosa che ne rende l'impiego, di solito, altamente raccomandato per il trattamento di queste difficili neoplasie ^[42].

Chemioterapia

La chemioterapia è usata in combinazione con la radioterapia come radio sensibilizzante nei trattamenti radicali, come terapia palliativa, per i casi di recidiva loco-regionale non più suscettibili di terapia radicale e per i casi di diffusione a distanza, e più recentemente come terapia neoadiuvante.

La chemioterapia concomitante con la radioterapia è impiegata per i casi non più resecabili ma per i quali sia possibile tentare ancora un trattamento radicale. Il farmaco di elezione è il cisplatino che è somministrato tipicamente ogni tre settimane ^[43]. Altri chemioterapici possono essere usati per istotipi specifici come i carcinomi neuroendocrini ^[44].

La chemioterapia neoadiuvante è impiegata generalmente all'interno di protocolli sperimentali, con lo scopo di migliorare il controllo locale e a distanza e allo stesso tempo consentire, grazie alla riduzione del volume di malattia, una migliore preservazione degli organi adiacenti alla malattia^[45, 46].

Risultati e complicanze

Un dato incoraggiante proveniente dall'analisi della letteratura è il miglioramento dei risultati del trattamento nel corso degli ultimi decenni^[47]. Questo è dovuto al perfezionamento delle tecniche diagnostiche, di quelle chirurgiche e anche di quelle radioterapiche^[47]. Un fattore prognostico fondamentale è, come già detto, lo stadio: l'incidenza di recidiva e la sopravvivenza globale vi correlano in maniera statisticamente significativa^[48]. Il controllo locale è per neoplasie allo stadio iniziale attorno al 69.8%-82%, la sopravvivenza globale intorno al 71%^[32, 48]. Per neoplasie in stadio più avanzato ma ancora resecabili cui viene associato il trattamento radiante il controllo locale a 5 anni è del 62%-84%, la sopravvivenza globale a 5 anni è del 67%-73%^[49, 48].

Nel caso in cui sia fattibile il solo trattamento radiante, con o senza chemioterapia, il controllo locale a 5 anni è compreso tra il 21% e il 43%, la sopravvivenza globale tra il 15% ed il 38%^[48, 50].

Fattori di rischio per la riuscita del trattamento, specifici del paziente sono l'età e il performance status. Fattori legati al tumore includono la sede, lo stadio, l'istotipo ed il grado, la presenza di invasione perineurale, micro- e macroscopica, l'associazione con il papilloma virus umano (HPV)^[12], l'indice di crescita Ki-67, la densità microvascolare, il vascular endothelial growth factor-C^[51].

Fattori legati al trattamento sono il tipo di terapia impiegata, i margini chirurgici, micro- e macroscopici, il trattamento radiante post-operatorio, la dose erogata ai volumi tumorali.

Gli effetti collaterali più gravi hanno mostrato una tendenza alla diminuzione nel corso degli ultimi decenni^[52]. Quest'obiettivo è



stato raggiunto tramite l'utilizzo di tecniche più moderne e in particolare della radioterapia a intensità modulata. Molti centri hanno pubblicato dati che mostrano una significativa riduzione dell'incidenza della tossicità visiva, del sistema nervoso centrale, muco cutanea, ossea^[53], dell'incidenza di trisma^[47, 55].

Risultati rilevanti si sono ottenuti per il risparmio della dose alle ghiandole salivari, in particolar modo della parotide. La minore xerostomia associata al trattamento si traduce in una migliore qualità di vita per il paziente^[56, 57].

Un altro degli effetti collaterali più comuni legati al trattamento è la comparsa di disfagia. L'IMRT è stata impiegata per cercare di ridurre l'incidenza e severità in numerosi studi con risultati finora incoraggianti^[58, 59].

Anche l'apparato uditivo può beneficiare dall'uso di tecniche ad alta conformazionalità essendo la sua tolleranza alle radiazioni piuttosto bassa^[60].

Resta da osservare che spesso lo stadio di malattia è talmente avanzato da precludere ogni possibile risparmio di tossicità. Se il tumore ha già infiltrato un organo o anche solamente vi è giunto a contatto, poco potrà essere fatto per risparmiare quell'organo dagli effetti collaterali, prescrivendo al contempo una dose tumoricida^[48].

Ruolo della protonterapia e risultati finora raggiunti

I protoni data la superiore distribuzione di dose ottenibile rispetto ai fotoni sono stati impiegati con lo scopo di ottimizzare la copertura del volume tumorale riducendo al contempo gli effetti collaterali.

Una delle maggiori esperienze proviene dal Massachusetts General Hospital-Francis Burr Proton Therapy Center di Boston. Hanno trattato^[61] 102 pazienti con protonterapia; di questi il 20% era stato sottoposto a chirurgia radicale, il 49% a chirurgia parziale e il 31% a sola biopsia. Il controllo locale a 5 anni dal trattamento è stato rispettivamente del 95%, 82%, 87% ($p=0.32$), la sopravvivenza globale a 5 anni è stata del 90%, 53%, 49% ($p=0.02$). È

interessante notare come il controllo locale sia risultato all'analisi statistica indipendente dal tipo di terapia; cioè la percentuale di controllo locale non è stata statisticamente diversa per i pazienti sottoposti a sola protonterapia o a chirurgia più protonterapia. Lo stesso istituto ha pubblicato^[62] i propri risultati per il trattamento dei carcinomi adenoideo cistici della base del cranio in 23 pazienti con tumore localizzato ai seni paranasali o al rinofaringe. Di questi 3 erano stati sottoposti a resezione radicale anche se con margini positivi, 9 a resezione parziale e 11 a sola biopsia. Il controllo locale a 5 anni è stato del 93%, la sopravvivenza globale a 5 anni è stata del 77%. Questi dati confermano da un lato l'ottimo controllo locale ottenibile con la protonterapia e purtroppo la tendenza di questo tumore a dare metastasi a distanza inficiando così i risultati globali.

L'Università della Florida ha presentato i suoi risultati iniziali del trattamento con protoni delle neoplasie dei seni paranasali. Quarantanove pazienti con vari tipi istologici hanno ricevuto un ciclo di protonterapia; quarantatre, dopo chirurgia, nove dopo sola biopsia. La sopravvivenza globale a due anni è stata del 73%; otto pazienti hanno avuto una recidiva o progressione, cinque hanno sviluppato metastasi in assenza di recidiva locale ed uno ha avuto una diffusione meningea del tumore. Una sola moderata retinopatia è stata notata come effetto collaterale^[63].

Il National Cancer Center Hospital East di Chiba, Giappone, è una struttura che tratta da anni i pazienti con protoni. Hanno pubblicato la loro esperienza su trentanove pazienti con neoplasia della cavità nasale o dei seni paranasali non più suscettibili di resezione chirurgica. A un anno il controllo locale era del 77.0% a tre anni la sopravvivenza libera da malattia era del 59.3%. Una tossicità di grado 3-5 si è sviluppata in cinque pazienti (12.6%). In altri tredici pazienti con neoplasie in stadio avanzato non resecabile, è stato provato un regime terapeutico consistente in tre cicli di chemioterapia con cisplatino, docetaxel e S1, seguiti da protonterapia concomitante o meno con cisplatino. Al termine del trattamento con protonterapia undici pazienti (84.6%) avevano raggiunto una risposta completa senza che si sviluppasse nessun danno alle vie ottiche o al sistema nervoso centrale^[64]. Gli estesioneuoblastomi trattati in maniera



esclusiva con protoni sono stati invece quattordici. La sopravvivenza libera da malattia e globale a 5 anni sono state rispettivamente dell'93% e del 74 %. Una sola tossicità di grado 3 si è sviluppata in un paziente che ha presentato una perdita di liquor^[65].

La possibilità di trattamento con protoni di neoplasie non più resecabili è confermata dall'esperienza di altro centro di protonterapia Giapponese, l'università di Tsukuba. Qui sono stati trattati diciassette pazienti con protonterapia radicale; a 5 anni il controllo locale è stato 17.5 %, la sopravvivenza globale è stata del 15.7%. Due pazienti hanno sviluppato una tossicità di grado 3, rispettivamente oculare e del sistema nervoso centrale^[66].

I potenziali vantaggi della protonterapia sono parte di attiva ricerca attraverso l'esecuzione di studi che mettono a confronto la distribuzione di dose ottenibile con protoni e fotoni^[67]. La possibilità di ridurre il rischio di disfagia correlata al trattamento sarebbe per esempio maggiore impiegando la protonterapia che simili tecniche ad alta conformazionalità con fotoni.

Tab. 1 Stadiazione TNM per le neoplasie sinonasali

Primary Tumor (T)

Maxillary Sinus	
TX	Tumore primitivo non definibile
T0	Tumore primitivo non evidenziabile
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumore limitato alla mucosa antrale senza erosione o distruzione dell'osso.
T2	Tumore provoca erosione o distruzione ossea, inclusa l'estensione al palato duro e/o al meatonasale, fatta eccezione per la parete antrale posteriore o i processi pterigoidei.
T3	Tumore che invade almeno uno dei seguenti: parete posteriore del seno mascellare, tessuti sub cutanei, pavimento o parete mediale dell'orbita, fossa pterigoidea, seni etmoidali
T4a	Malattia locale moderatamente avanzata Tumore che invade il contenuto orbitario anteriore, cute della guancia, processi pterigoidei, fossa infratemporal, lamina cribriorme, seni sfenoidali o frontale
T4b	Malattia locale molto avanzata Tumore che invade almeno uno dei seguenti: apice orbitario, dura, encefalo, fossa cranica media, nervi cranici differenti dalla branca mascellare del trigemino, nasofaringe, clivus
Cavità nasale e seno etmoidale	
TX	Tumore primitivo non definibile
T0	Tumore primitivo non evidenziabile
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumore confinato ad una sola sottosedo con o senza erosione ossea
T2	Tumore che invade due sottosedi in una singola regione o che coinvolge una regione adiacente del complesso rinoetmoidale con o senza erosione ossea
T3	Tumore invade la parete mediale o il pavimento dell'orbita, il seno mascellare, il palato, la lamina cribriorme
T4a	Malattia locale moderatamente avanzata Tumore che invade almeno uno dei seguenti: contenuto orbitario anteriore, cute del naso o della guancia, estensione minima alla fossa cranica anteriore, lamine pterigoidee, seno sfenoidale o frontale.
T4b	Malattia local molto avanzata Tumore che invade almeno uno dei seguenti: apice orbitario, dura, encefalo, fossa cranica media, nervi cranici differenti dalla branca mascellare del trigemino, nasofaringe, clivus



Regional Lymph Nodes (N)

NX	Linfonodi regionali non valutabili
N0	Linfonodi regionali liberi da metastasi
N1	Metastasi ad un solo linfonodo omolaterale di dimensione massima ≤ 3 cm
N2	Metastasi ad un solo linfonodo omolaterale, >3 cm ma ≤ 6 cm di dimensione massima, o a multipli linfonodi omolaterali, o a linfonodi bilaterali o controlaterali, tutti ≤ 6 cm di dimensione massima
N2a	Metastasi ad un solo linfonodo omolaterale, >3 cm ma ≤ 6 cm di dimensione massima
N2b	Metastasi a multipli linfonodi omolaterali, tutti ≤ 6 cm di dimensione massima
N2c	Metastasi in linfonodi bilaterali o controlaterali, tutti ≤ 6 cm di dimensione massima
N3	Metastasi in qualsiasi linfonodo $>$ di 6 cm dimensione massima

Metastasi a distanza (M)

MX	Metastasi a distanza non accertabili
M0	Nessuna distanza a metastasi
M1	Metastasi a distanza

Raggruppamento in stadi

Stadio 0	Tis N0M0
Stadio I	T1N0M0
Stadio II	T2N0M0
Stadio III	T3N0M0 o T1-3N1M0
Stadio IVA	T4a N0-1 M0 o T1-4a N2 M0
Stadio IVB	Ogni T N3 M0 T4b ogni N M0
Stadio IVC	Ogni T ogni N M1

Tab. 2 Sistema di stadiazione Kadish^[68] per gli estesioneuroblastomi della cavità nasale

Stadio A	Tumore confinato alla cavità nasale
Stadio B	Tumore confinato alla cavità nasale e ad uno o più seni paranasali
Stadio C	Tumore che si estende oltre la cavità nasale ed i seni paranasali (include l'orbita, la base del cranio, o all'interno della scatola cranica, linfonodi cervicali, metastasi a distanza)

Tab. 3 Classificazione INT dei tumori maligni dell'etmoide^[69]

T1	Tumore che interessa solo l'etmoide e la cavità nasale risparmiando le cellette etmoidali superiori e la lamina papiracea
T2	Tumore che arriva a contatto con la lamina cribra o che la erode parzialmente ma senza estensione endocranica, con o senza erosione della lamina papiracea ma senza estensione endo-orbitaria
T3	Tumore con estensione endocranica anteriore extra durale e/o estensione endo-orbitaria nei 2/3 anteriori e/o con erosione della parete anteroinferiore del seno sfenoidale e/o con invasione del seno mascellare e/o del seno frontale
T4	Tumore con estensione endodurale e/o con invasione del 1/3 posteriore dell'orbita (apice) e/o del seno sfenoidale e/o erosione della pterigoide e/o della fossa infratemporale e/o della cute



Bibliografia

- [1] Grant RN et al. American Cancer Society. Cancer statistics. CA. Cancer J Clin 20:11-23; 1970.
- [2] Roush G. Epidemiology of cancer of the nose and paranasal sinuses: current concepts. Head and Neck Surg 2:3-11; 1979.
- [3] Lewis JS et al. Cancer of the nasal cavity and paranasal sinuses. J Laryngol Oto 86:255; 1972.
- [4] Tabb HG, et al. Cancer of the maxillary sinus. Laryngoscope 81:818; 1971.
- [5] Elkon I et al. Esthesioneuroblastoma. Cancer 44:1087-1094; 1979.
- [6] Acheson ED et al. Nasal cancer in woodworkers in the furniture industry. Br Med J 2:587-596; 1968.
- [7] Acheson Ed et al. Carcinoma of the nasal cavity and accessory sinuses in woodworkers. Lancet 1: 311-312; 1967.
- [8] Klintonberg C et al. Adenocarcinoma of the ethmoid sinuses. A review of 28 cases with special reference to wood dust exposure. Cancer 54:482-488; 1984.
- [9] Schwabb G et al. Epidemiology of cancers of the nasal cavities and paranasal sinuses. Neurochirurgie 43:61-63; 1997.
- [10] Torjussen W et al. Histopathological changes of the the nasal mucosa in active and retired nickel workers. Br J Cancer 40:568-580; 1979.
- [11] Zheng W, et al. Risk factors for cancers of the nasal cavity and paranasal sinuses among white men in the United States. Am J Epidemiol 138:965-972; 1993.
- [12] Alos L. et al. Human Papillomaviruses Are Identified in a Subgroup of Sinonasal Squamous Cell Carcinomas With Favorable Outcome. Cancer 115:2701-2709; 2009.
- [13] Jiang GL,et al. Maxillary sinus carcinomas:natural historyand results of postoperative radiotherapy.Radiother Oncol 21:193-200; 1991.
- [14] Spaulding CA et al.Esthesioneuroblastoma: a comparison of two treatment eras. Int J Radiat Oncol Biol Phys 15:581-590; 1988.

- [15] Jiang GL et al. Ethmoid sinus carcinomas: natural history and treatment results. *Radiother Oncol* 49:21–27; 1998.
- [16] Paulino AC et al. Is prophylactic neck irradiation indicated in patients with squamous cell carcinoma of the maxillary sinus? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 39:283–289; 1997.
- [17] Monroe AT et al. Radiation therapy for esthesioneuroblastoma: rationale for elective neck irradiation. *Head Neck* 25:529–534; 2003.
- [18] Shapiro MD et al. MRI of the paranasal sinuses and nasal cavity. *Radiol Clin North Am* 27:447–475; 1989.
- [19] Som PM et al. Sinonasal tumors and inflammatory tissues: differentiation with MR imaging. *Radiology* 167:803–808; 1988.
- [20] Berger et al. L'esthesioneuroepitheliome olfactif. *Bull Assoc Fr Etude Cancer* 13:410-421; 1924.
- [21] Dulguerov P et al: Nasal and paranasal sinus carcinoma. Are we making progress? A series of 220 patients and a systematic review. *Cancer* 92:3012-3029; 2001.
- [22] Bhattacharyya N. Factors affecting survival in maxillary sinus cancer. *J Oral Maxillofac Surg* 61:1016-1021; 2003.
- [23] Rosenthal DI et al. Sinonasal Malignancies with Neuroendocrine Differentiation. Patterns of Failure According to Histologic Phenotype. *Cancer* 101:11; 2567-2583.
- [24] Tart RP et al: Facial lymph nodes. Normal and abnormal CT appearance. *Radiology* 188:695-700; 1993.
- [25] Mazeron JJ et al. Radiation therapy of carcinomas of the skin of the nose and nasal vestibule. A report of 1676 cases by the Groupe European de Curietherapie. *Radiother Oncol* 13:165-173; 1988.
- [26] Scurry WC Jr et al. Regional recurrence of squamous cell carcinoma of the nasal cavity. A systematic review and meta-analysis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 113:796-800; 2007.
- [27] Cantù G. et al. Lymph node metastases in malignant tumors of the paranasal sinuses. Prognostic value and treatment. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 134:170-177; 2008.
- [28] Beitler JJ et al. Esthesioneuroblastoma. Is there a role for elective neck treatment? *Head and neck* 13:321-326; 1991.



- [29] Mendenhall WM et al. Sinonasal indiffereniated carcinoma. *Am J clin Oncol* 29: 27-31; 2006.
- [30] Le QT et al. Lymph node metastasis in maxillary sinus carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 46: 541-549; 2000.
- [31] Terhaard CHJ et al. The role of radiotherapy in the treatment of malignant salivary gland tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 61:103–111; 2005.
- [32] Cantù G. et al. Anterior craniofacial resection for malignant paranasal tumors: a mono-institutional experience of 366 cases. *Head and Neck* 34:78-87; 2012.
- [33] Nicolai P et al. Endoscopic surgery for malignant tumors of the sinonasal tract and adjacent skull base: a 10-year experience. *Am J Rhinol* 22:308–316; 2008.
- [34] Kim BJ et al. Endoscopic versus traditional craniofacial resection for patients with sinonasal tumors involving the anterior skull base. *Clinical and Experimental Otorhinolaryngology* 1:148-153; 2008.
- [35] Hanna E et al. Endoscopic resection of sinonasal cancers with and without craniotomy. Oncologic results. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 135:1219-1224; 2009.
- [36] Cohn AB et al. Free-flap reconstruction in the doubly irradiated patient population. *Plast. Reconstr. Surg.* 122:125-132; 2008.
- [37] Combs SE et al. Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT) in Patients with Carcinomas of the Paranasal Sinuses: Clinical benefit for complex shaped target volumes. *Radiat Oncol* 1:23; 2006.
- [38] Adams EJ et al. Potential role of intensity-modulated radiotherapy in the treatment of tumors of the maxillary sinus. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 51:579–588; 2001.
- [39] Chen AM et al. Potential of Helical Tomotherapy to Reduce Dose to the Ocular structures for Patients Treated for Unresectable Sinonasal Cancer. *Am J Clin Oncol.* 33:595-598; 2010.
- [40] Bandhare N et al. Does altered fractionation influence the risk of radiation-induced optic neuropathy? *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 62:1070–1077; 2005.
- [41] Mendenhall WM. Mandibular osteoradionecrosis. *J Clin Oncol* 22:4867–4868; 2004.

- [42] O'Sullivan B et al. Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of head and neck cancer. *Clinical Oncology* 24:474-487; 2012.
- [43] Harrison LB et al. Management of unresectable malignant tumors at the skull base using concomitant chemotherapy and radiotherapy with accelerated fractionation. *Skull Base Surg* 4:127-131; 1994.
- [44] Batthacharyya N. et al. Successful treatment of esthesioneuroblastoma and neuroendocrine carcinoma with combined chemotherapy and protontherapy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surgery* 123: 34-40; 1997.
- [45] Hanna EY et al. Induction chemotherapy for advanced squamous cell carcinoma of the paranasal sinuses. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 137:78-81; 2011.
- [46] Licitra L et al. Primary chemotherapy followed by anterior craniofacial resection and radiotherapy for paranasal cancer. *Ann Oncol* 14:367-372; 2003.
- [47] Dirix P et al. Intensity-modulated radiotherapy for sinonasal cancer: improved outcome compared to conventional radiotherapy. *Int J Radiation Oncology Biol. Phys* 78:998-1004; 2010.
- [48] Mendenhall WM et al. Carcinoma of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Laryngoscope* 119: 899-906; 2009.
- [49] Hoppe BS et al. Treatment of nasal cavity and paranasal sinus cancer with modern radiotherapy techniques in the postoperative setting—the MSKCC experience. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 67: 691-702; 2007.
- [50] Hoppe BS et al. Unresectable carcinoma of the paranasal sinuses: outcome and toxicity. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 78:998-1004; 2010.
- [51] Airolidi M et al. Clinical and Biological Prognostic Factors in 179 Cases with Sinonasal Carcinoma Treated in the Italian Piedmont Region. *Oncology* 76:262-269; 2009.
- [52] Chen AM et al. Carcinomas of the paranasal sinuses and nasal cavity treated with radiotherapy at a single institution over five decades. Are we making improvements? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 69:141-147; 2007.



- [53] Peterson DE et al. Osteoradionecrosis in cancer patients: the evidence base for treatment-dependent frequency, current management strategies, and future studies. *Support Care Cancer* 18:1089-1098; 2010.
- [54] Chen YY et al. Intensity-modulated radiation therapy reduces radiation-induced trismus in patients with nasopharyngeal carcinoma: a prospective study with >5 years of follow-up. *Cancer* 117: 2910-2916; 2011.
- [55] Claus F et al. Short term toxicity profile for 32 sinonasal cancer patients treated with IMRT. Can we avoid dry eye syndrome? *Radiotherapy and Oncology* 64:205–208; 2002.
- [56] Clifford Chao KS et al. Intensity-modulated radiation therapy reduces late salivary toxicity without compromising tumor control in patients with oropharyngeal carcinoma: a comparison with conventional techniques. *Radiotherapy and Oncology* 61: 275–280; 2001.
- [57] Eisbruch A et al. Dose, volume, and function relationships in parotid salivary glands following conformal and intensity-modulated irradiation of head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 45:577–87; 1999.
- [58] Feng FY et al. Intensity-modulated radiotherapy of head and neck cancer aiming to reduce dysphagia: early dose-effect relationships for the swallowing structures. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 68:1289–1298; 2007.
- [59] Levendag PC et al. Dysphagia disorders in patients with cancer of the oropharynx are significantly affected by the radiation therapy dose to the superior and middle constrictor muscle: a dose-effect relationship. *Radiother Oncol* 85:64–73; 2007.
- [60] Nutting CM et al. Optimisation of radiotherapy for carcinoma of the parotid gland: a comparison of conventional, three-dimensional conformal, and intensity modulated techniques. *Radiother Oncol* 60:163–72; 2001.
- [61] Resto VA et al. Extent of surgery in the management of locally advanced sinonasal malignancies. *Head Neck* 30:222-229; 2008.
- [62] Pommier P et al. Proton beam radiation therapy for skull base adenoid cystic carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*

132:1242-1249; 2006.

- [63] Malyapa RS et al. Outcomes of Nasal Cavity and Paranasal Sinus Cancers Treated With Proton Therapy. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 84:S 498; 2012.
- [64] Okano S et al. Induction chemotherapy with docetaxel, cisplatin and S-1 followed by proton beam therapy concurrent with cisplatin in patients with T4b nasal and sinonasal malignancies. *Jpn J Clin Oncol* 42:691–696; 2012.
- [65] Nishimura H et al. Proton-beam therapy for olfactory neuroblastoma. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 68:758–762; 2007.
- [66] Fukumitsu N et al. Outcome of T4 (International Union Against Cancer Staging System, 7th edition) or recurrent nasal cavity and paranasal sinus carcinoma treated with proton beam. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 83, 704-711; 2012.
- [67] HP van der Laan et al. The potential of intensity-modulated proton radiotherapy to reduce swallowing dysfunction in the treatment of head and neck cancer: A planning comparative study. *Acta Oncologica* 52:561–569; 2013.
- [68] Kadish S et al. Olfactory neuroblastoma: a clinical analysis of 17 cases. *Cancer* 37:1571-1576; 1976.
- [69] Cantu` G et al. A new classification for malignant tumors involving the anterior skull base. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 125:1252–1257; 1999.





Protonterapia del tumore della prostata

Mariangela Lamacchia | U.O. Radioterapia Oncologica, Ospedale Torrette, Ancona

Introduzione

L'incidenza di carcinoma prostatico è in aumento in tutto il mondo. Il prolungamento dell'età media della popolazione e la diffusione dell'utilizzo dell'antigene prostatico specifico (PSA) come screening, hanno condotto ad un aumento di diagnosi precoci di tumore alla prostata e parallelamente allo sviluppo di trattamenti radicali e definitivi, anche se questo ha condotto ad un potenziale rischio di sovratattare forme sub-cliniche o pazienti anziani che non avrebbero avuto alcun impatto clinico nel tempo. L'obiettivo della diagnosi precoce è di identificare quei pazienti che possono trarre vantaggio da un trattamento tempestivo. Nello stesso tempo, le opzioni terapeutiche tradizionali impiegate per il trattamento della neoplasia prostatica (chirurgia, radioterapia, terapia medica) hanno subito una profonda trasformazione tecnica ed esecutiva, che ne hanno amplificato l'efficacia e migliorato l'impatto sulla qualità di vita dei pazienti⁽¹⁾.

La scelta terapeutica dipende fundamentalmente dallo stadio della malattia; importanti sono anche l'età del paziente, il suo stato generale e la sua opinione riguardo le diverse opzioni terapeutiche proposte e gli eventuali effetti collaterali di queste.

Chirurgia: la prostatectomia radicale prevede la rimozione in blocco della ghiandola e delle vescicole seminali, con o senza linfadenecomia.

Brachiterapia: sorgenti radioattive vengono impiantate nella ghiandola sotto guida ecografica inducendo la morte delle cellule tumorali, in singola seduta o in più frazioni.

Terapia ormonale: somministrazione di farmaci che bloccano la produzione di ormoni che favoriscono la crescita della malattia.

Chemioterapia: somministrazione di farmaci chemioterapici, in caso di malattia metastatica.

Sorveglianza attiva: monitoraggio dell'andamento della malattia con screening a cadenza stabilita dal medico.

Il ruolo della radioterapia

I progressi nella radioterapia oncologica hanno offerto diverse opzioni terapeutiche del carcinoma prostatico. La radioterapia può avere diverse finalità:

Intento radicale: si esegue nei pazienti con tumore localizzato alla prostata, non candidabili alla chirurgia o alla brachiterapia; e nei pazienti con neoplasia in stadio avanzato, allo scopo di eliminare tutte le cellule tumorali presenti nella prostata o nei tessuti interessati.

Intento adiuvante (post-operatorio): si esegue dopo l'intervento chirurgico in pazienti con residuo di malattia o con malattia in stadio avanzato, per eliminare eventuali cellule tumorali residue e ridurre il rischio di recidiva locale.

Sebbene non siano stati condotti studi randomizzati, gli studi retrospettivi hanno dimostrato risultati equivalenti con radioterapia a fasci esterni (EBRT) di fotoni e con brachiterapia prostatica ad impianto permanente (BRT). I primi studi retrospettivi indicano che le dosi di prescrizione hanno un impatto altrettanto importante sul controllo locale del tumore. Più di recente, un aggiornamento di uno studio randomizzato di Pollack et al. ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo nella bDFS (nella sopravviven-



za libera da malattia biochimica) in tutti i pazienti trattati con una dose totale di 78 Gy rispetto a quelli trattati con 70 Gy (con EBRT). I pazienti trattati a 78 Gy hanno ottenuto a 5 anni una bDFS del 78% vs 59% per il gruppo 70 Gy^[2].

Dimostrato che le alte dosi di radioterapia sono sovrapponibili alla prostatectomia radicale in termini di controllo locale della malattia, si è investito su tecniche di radiazione più avanzate e sofisticate, che potessero erogare alte dosi preservando gli organi a rischio circostanti per ottenere una migliore tolleranza al trattamento evitando gli effetti collaterali precoci e tardivi.

La prescrizione di dosi elevate/adequate si traduce in un miglioramento dell'outcome, ma comporta un aumento dell'incidenza di tossicità acuta e tardiva, sia genitourinaria che gastroenterica, che incide sulla qualità di vita del paziente. Ed è per questo che si è cominciato a studiare tecniche di radioterapia più all'avanguardia e che permettessero di rispettare gli organi a rischio vicini e sani. Le tecniche più avanzate di radioterapia hanno permesso anche di studiare schemi di frazionamento non convenzionali, per offrire trattamenti più brevi al paziente e che avessero un vantaggio radiobiologico sia sul tumore che sui tessuti sani circostanti.

La radioterapia con protoni

L'evoluzione del trattamento con la pianificazione CT, la radioterapia ad intensità-modulata e la disponibilità di centri di protonterapia, ha sviluppato l'uso più sofisticato di radiazioni conformali, favorendo l'escalation della dose e la diminuzione del volume di organi a rischio quali vescica e retto irradiati. La radioterapia con protoni per il cancro localizzato della prostata è una terapia utilizzata già da diverse decadi, durante i quali le tecniche di pianificazione e di distribuzione della dose hanno continuato ad evolversi e migliorarsi, tanto da essere proposta nel mondo con crescente frequenza. I primi trattamenti con protoni su pazienti affetti da tumore prostatico sono stati descritti al Massachusetts General Hospital nel 1979, dove 17 pazienti furono sottoposti a sovradosaggio (boost) con pro-

toni^[3]. Le proprietà fisiche dei fasci di protoni li rendono un mezzo ideale per le applicazioni cliniche; il picco di Bragg, tipico di questa particella, permette di depositare la dose ad una profondità ben definita con essenzialmente nessuna dose in uscita^[4]. Quindi, in teoria, dosi elevate possono essere indirizzate ad un obiettivo profondo risparmiando in gran parte i tessuti normali adiacenti grazie a queste uniche proprietà di distribuzione della dose. Ciò è importante poiché l'irradiazione conformale ad alta dose è la forma standard di radioterapia esterna per questa malattia e l'uso dei protoni ne potrebbe permettere una ulteriore evoluzione. Tale trattamento va confrontato con la radioterapia ad intensità-modulata (IMRT) la modalità di erogazione con fotoni di dosi elevate alla prostata e forse attualmente la forma più ampiamente usata di irradiazione esterna^[5]. Sono stati pubblicati studi di confronto tra IMRT e protonterapia, ma solo su fantocci^[6, 7]. È stato pubblicato dal gruppo ATreP uno studio di confronto tra tomoterapia (HT) e protonterapia ad intensità modulata (IMPT) su pazienti reali, affetti da cancro prostatico. Le differenze tra le distribuzioni di dose nel PTV tra HT e IMPT erano marginali. Maggiori differenze sono state riscontrate negli organi a rischio.

In questo studio, HT e IMPT, hanno ottenuto risultati equivalenti, sia in termini di distribuzioni di dose che di copertura del target; la IMPT ha, invece, raggiunto migliori risultati nelle medie e basse dosi agli organi a rischio, soprattutto per la vescica e il bulbo penieno^[8].

Da questi dati preliminari si è deciso che l'uso della protonterapia nel trattamento del carcinoma prostatico sarà indicato in pazienti selezionati, considerando anche gli alti costi del trattamento. I reali vantaggi di questa tecnica, da giustificare la alta spesa economica, potrebbero evidenziarsi in pazienti che dovranno essere sottoposti ad irradiazione pelvica dei linfonodi (grossi volumi di trattamento); in pazienti giovani, per ridurre i rischi di II° tumori indotti dalle radioterapia conformazionale con fotoni (radiazioni ionizzanti). Ed, inoltre, in pazienti con malattie croniche intestinali, quali la retocolite ulcerosa e il morbo di Chron, che nelle fasi silenti potrebbero riacutizzarsi con l'irradiazione.



Possibili sviluppi dell'uso dei protoni

La protonterapia potrebbe risultare particolarmente adatta anche per un trattamento parziale tipo "boost", per regimi di ipofrazionamento e per un uso stereotassico, tutti nuovi metodi di irradiazione del cancro della prostata che sono in corso di studio:

Ipfrazionamento

Attualmente, la radioterapia per il cancro della prostata viene eseguita con un regime frazionato di 40 o più sedute su un periodo di 8-9 settimane. Trattamenti più brevi sarebbero certamente benvenuti sia per motivi economici che sociali. In più, emergono dati crescenti che il cancro della prostata sia particolarmente adatto ad un trattamento ipofrazionato per motivi biologici. Gli schemi convenzionali di frazionamento che utilizzano dosi di 1.8-2 Gy per frazione sono basati sul dato che i tumori sono in genere tipicamente meno sensibili alle dimensioni della frazione rispetto ai tessuti normali a lenta risposta. I rapporti α/β bassi sono tipici dei tessuti normali a lenta risposta; i tumori hanno solitamente un ratio più alto. Rispetto ad un α/β elevato, un livello basso di α/β è associato con una maggiore capacità di riparazione fra le frazioni e un relativo miglior risparmio alle piccole dosi. Ciò implica un rapporto terapeutico superiore per le piccole frazioni per la maggior parte dei tumori. Tipicamente l' α/β per i tumori è 8 o maggiore e generalmente circa 3 per il tessuto normale a lenta risposta. Ci sono, tuttavia, tumori che non aderiscono a questa regola generale. Questi tumori tendono a proliferare lentamente o ad avere una bassa frazione di crescita: entrambe caratteristiche del cancro della prostata. L' α/β per i tumori della prostata può essere anche di 1.5, rendendolo ancor più sensibile al frazionamento rispetto ai tessuti normali circostanti. Di conseguenza, il tumore potrebbe non risentire dell'azione di piccole dosi^[9]. Il rapporto terapeutico massimo sarebbe perciò realizzato con un regime di grandi dosi per frazione suggerendone per i regimi ipofrazionati un vantaggio biologico. Il trattamento ipofrazionato è stato usato clinicamente per molti anni, specialmente nel Regno Unito, con buone tolleranze ma la sua relativa efficacia è difficile da

valutare perché molti studi su questa modalità sono stati condotti prima dell'era di PSA. Dati preliminari favorevoli ora sono resi disponibili da due studi randomizzati più recenti che hanno confrontato regimi convenzionali e ipofrazionati ^[10,11]. Malgrado la disponibilità limitata dei dati, sono in corso studi con ipofrazionamento estremo o radioterapia stereotassica body (SBRT) con soltanto 5-7 frazioni alle dosi tipiche di 5.5-7 Gy per frazione ^[12]. La protonterapia potrebbe risultare particolarmente conveniente quando si usano dosi elevate per frazione. Infatti l'erogazione di una dose più omogenea al target è una caratteristica tipica dei fasci di protoni e l'uso di regimi terapeutici che usano poche frazioni minimizzerebbero il costo della terapia con protoni.

Boost intraprostatico

Il cancro della prostata è considerato generalmente come una malattia multifocale, ma questo non è sempre il caso ^[13]. Anche quando la malattia è multifocale, le lesioni dominanti potrebbero essere adatte ad una escalation di dose. Attualmente l'intera prostata viene trattata in radioterapia con una dose uniforme poiché non vi è ancora un modo adeguato per mappare il tumore all'interno della ghiandola. Le nuove tecniche di imaging, quali la spettroscopia, potrebbero migliorare la valutazione anatomica e metabolica del cancro della prostata ^[14]. La strategia di trattare l'intera prostata con una dose convenzionale e di erogare un boost alle lesioni dominanti è già stata esplorata con IMRT ^[15]. L'uso di una intensità modulata con protoni potrebbe migliorare ancora la selettività del trattamento che richiederà comunque una valutazione precisa e caso per caso della malattia.

Bibliografia

- [1] Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. Abuzallouf S, Dayes I, Lukka H. J Uro. 171, 2122-2127, 2004.
- [2] Prostate cancer radiation dose response: results of the M.D.



- Anderson phase III randomized trial. Pollack A, Zagars GK, Starschall G. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;53: 1097-1105.
- [3] Proton radiation as a boost therapy for localized prostatic carcinoma. *JAMA* 241: 1912-1915, 1979. Shipley WU, Tepper JE, Prout GR, et al.
- [4] *The physics of Radiation Therapy.* 2nd edition, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 1984.
- [5] Radiotherapy treatment of early-stage prostate cancer with IMRT and protons: a treatment planning comparison. Trofimov A, Nguyen PL, Coen JJ, Doppke KP, Schneider RJ, Adams JA, Bortfeld TR, Zietman AL, Delaney TF, Shipley WU. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007; 69:444-53.
- [6] Potential role of intensity modulated proton beams in prostate cancer. Cella L, Lomax A, Mirabell L. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001; 49:217-23.
- [7] Comparison of fixed-beam IMRT, helical tomotherapy and IMPT for selected cases. Muzik J, Soukup M, Albert M. *Med Phys* 2008; 35: 1580-92.
- [8] Helical tomotherapy and intensity modulated proton therapy in the treatment of early stage prostate cancer: a treatment planning comparison. Marco Swarz, Alessio Pirelli, Claudio Fiorino, Francesco Fellin, Giovanni Mauro Cattaneo, Cesare Cozzarini, Nadia Di Muzio, Riccardo Calandrino, Lamberto Widesott. *Radiotherapy and Oncology.*
- [9] Is alpha/beta for prostate tumors really low? Fowler J, Chappell R, Ritter M. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001 ;50:1021-31.
- [10] Hypofractionated versus conventionally fractionated radiation therapy for prostate carcinoma: updated results of a phase III randomized trial. Yeoh EE, Holloway RH, Fraser RJ, Botten RJ, Di Matteo AC, Butters J, Weerasinghe S, Abeysinghe P. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006 ;66:1072-83.
- [11] Randomized trial comparing two fractionation schedules for patients with localized prostate cancer. Lukka H, Hayter C, Julian JA, Warde P, Morris WJ, Gospodarowicz M, Levine M, Sathya J, Choo R, Prichard H, Brundage M, Kwan W. *J Clin Oncol.* 2005 Sep 1;23(25):6132-8.

- [12] Stereotactic hypofractionated accurate radiotherapy of the prostate (SHARP), 33.5 Gy in five fractions for localized disease: first clinical trial results. Madsen BL, Hsi RA, Pham HT, Fowler JF, Esagui L, Corman J. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007; 67:1099-105.
- [13] Prostate cancer laterality does not predict prostate-specific antigen recurrence after radical prostatectomy. Mouraviev V, Sun L, Madden JF, Mayes JM, Moul JW, Polascik TJ. *Urology.* 2007;70:1141-5.
- [14] 3D MR spectroscopic imaging in the evaluation of prostate cancer. Rajesh A, Coakley FV, Kurhanewicz J. *Clin Radiol.* 2007; 62:921-9.
- [15] Partial boosting of prostate tumours. Nederveen AJ, van der Heide UA, Hofman P, Welleweerd H, Lagendijk JJ. *Radiother Oncol.* 2001 ;61:117-26.





Protonterapia e tumori gastrointestinali

Francesco Dionisi | *U.O. Protonterapia, APSS Trento*

Introduzione

Il sistema digerente comprende una serie di organi (esofago, stomaco, fegato, pancreas, colon-retto, ano) che fanno parte o sono in stretta relazione con il canale alimentare. Il suo corretto funzionamento è di fondamentale importanza per l'intero organismo.

I tumori del tratto gastrointestinale sono malattie oncologiche comuni con un'elevata incidenza. A livello mondiale, nel 2008 è stato stimato un numero di nuovi casi superiore a 3.700.000, con un numero di morti attese superiore a 2.700.000^[1].

Il trattamento oncologico di questi tumori è complesso e varia a seconda della sede di insorgenza: la scelta del migliore percorso terapeutico avviene all'interno di un team multidisciplinare composto da oncologo medico, chirurgo e radioterapista.

Nei tumori gastrointestinali la radioterapia tradizionale con fotoni, con o senza associazione chemioterapica, può essere utilizzata in modalità neoadiuvante (prima dell'intervento chirurgico), adiuvante (dopo l'intervento chirurgico) o esclusiva. Nell'ambito gastrointestinale, la finalità ultima della radioterapia, ovvero l'irradiazione a dosi curative del tessuto tumorale con il contemporaneo risparmio del

tessuto sano circostante, trova difficile attuazione in ragione 1) degli ampi volumi clinici di trattamento generalmente necessari per garantire un adeguato controllo della malattia e delle relative vie di diffusione a distanza 2) della presenza di numerosi organi e tessuti sani all'interno e nelle vicinanze del volume bersaglio, che presentano una soglia di tolleranza^[2] al trattamento e possono risentire di una dose eccessiva di radiazioni manifestando effetti tossici di varia intensità (anche fatali) a breve (nell'arco di 6 mesi dal trattamento) e lungo termine (a distanza di anni dal trattamento).

In questo contesto può trovare indicazione la protonterapia, la quale consente il deposito della dose necessaria di radiazione al termine del percorso del fascio di protoni nel tessuto, con il risparmio totale degli organi non attraversati e un minor rilascio di dose in entrata rispetto alla radioterapia tradizionale con fotoni.

La precisione con cui la dose di protoni si deposita nei tessuti risente in maniera più cospicua rispetto ai fotoni delle variazioni di densità del tessuto che il fascio di protoni attraversa: le variazioni di densità giornaliere (legate a presenza di gas, movimento d'organo) che si possono incontrare nell'irradiazione di questi tumori rendono il trattamento con protonterapia sicuramente complesso.

È interessante comunque notare come il documento di riferimento internazionale riguardante la protonterapia (rapporto dell'International Commission on Radiation Units and Measurements N°78)^[3] sottolinei che il risparmio di dose ottenibile in protonterapia raggiunga il maggior beneficio nel trattamento di grandi volumi (come generalmente sono i volumi di trattamento dei tumori gastrointestinali).

Di seguito riportiamo 1) esperienze cliniche di trattamento e 2) rationale per un possibile futuro utilizzo della protonterapia per i più frequenti tumori del tratto gastrointestinale.

Esofago

La stima di incidenza di tumori maligni dell'esofago in Italia è di circa 2.000 nuovi casi attesi per il 2013^[4]. Rappresentano tumori aggressivi a cattiva prognosi; sono stati riscontrati comunque au-



menti di sopravvivenza a 5 anni nel confronto anni '90-primo quinquennio anni 2000^[4].

La terapia standard a finalità curativa nei casi di tumore localmente avanzato è rappresentata da un approccio trimodale (radioterapia neoadiuvante in associazione a chemioterapia, seguita da intervento chirurgico)^[5]. L'applicazione del trattamento radioterapico in questo contesto è resa complessa dalla necessità di irradiare larghi volumi di esofago superiormente ed inferiormente alla malattia macroscopicamente visibile al fine di eradicare la malattia microscopica potenzialmente presente. Il rischio di tossicità interessa organi come cuore, polmoni, reni e midollo spinale. Frequenti sono altresì le complicanze postoperatorie, perlopiù polmonari e gastrointestinali che possono avere conseguenze anche fatali; è stato dimostrato che terapie radianti come l'irradiazione con fotoni ad intensità modulata (IMRT) e la protonterapia possono contribuire significativamente alla riduzione di tali complicanze^[6].

L'esperienza clinica in protonterapia per il tumore dell'esofago proviene dagli studi pubblicati dall'MD Anderson Cancer di Houston (USA) e dall'Università DI Tsukuba (Giappone)^[7, 8, 9, 10]. I risultati sono incoraggianti: nelle casistiche giapponesi la protonterapia è stata usata principalmente come sovradosi (boost) sul tumore dopo un iniziale trattamento con radioterapia convenzionale. Sono state impiegate dosi fino a 90 Gy (ben più alte dello standard occidentale, 50 Gy) con una percentuale di sopravvivenza e controllo locale di malattia a 5 aa del 21,1% e del 38%, rispettivamente.

I primi risultati dell'utilizzo della protonterapia in associazione alla chemioterapia provengono da Houston: in un'analisi retrospettiva di 62 pazienti trattati dal 2006 al 2010 con una dose mediana di 50.4 Gy, è stata stimata una sopravvivenza a 3 aa del 51,7% ed un controllo locoregionale del 56,5%. Il 28% dei pazienti sottoposto a chirurgia ha riscontrato una risposta completa al trattamento neoadiuvante. La tossicità del trattamento è stata in genere moderata (esofagite severa e disfagia severa inferiori al 10%); sono state comunque registrate due (3,2%) complicazioni fatali al trattamento. Il tasso di ogni complicazione postoperatoria (gastrointestinale, polmonare, infettiva) è stato inferiore al 10%.

Stomaco

L'incidenza stimata di tumori dello stomaco in Italia per il 2013 è pari a circa 13.200 casi, con una prevalenza di 69.000 casi^[4]. È al quinto posto in ordine di incidenza tra i tumori nell'uomo e all'ottavo nelle donne (incidenza in calo in entrambi i sessi). Rappresenta la quinta causa di morte per tumore in entrambi i sessi.

Il trattamento cardine per la cura di questo tumore è la chirurgia; studi di Fase III hanno comunque dimostrato il miglioramento della sopravvivenza con l'aggiunta di un trattamento adiuvante (chemioterapia perioperatoria o radiochemioterapia postoperatoria) alla sola chirurgia^[11, 12].

La tossicità del trattamento radiochemioterapico è significativa ed è legata ai numerosi organi sani (polmoni, cuore, reni, fegato, intestino) la cui tolleranza alle radiazioni è inferiore alla dose usualmente utilizzata (45-50Gy) per irradiare l'ampio volume bersaglio costituito dal letto tumorale e dalle stazioni di drenaggio linfatico; nello studio di Macdonald et al.^[12], il 17% dei pazienti ha interrotto il trattamento e l'1% è deceduto per tossicità. Si è riscontrato inoltre un numero aumentato, seppur non significativamente, di secondi tumori nei pazienti trattati con radiochemioterapia adiuvante^[13].

Tradizionalmente, il volume di trattamento veniva irradiato con una tecnica semplice che prevedeva l'utilizzo di due fasci (anteriore e posteriore); studi successivi hanno dimostrato il possibile risparmio in tossicità derivante dall'utilizzo di tecniche più sofisticate (3D conformazionale e IMRT^[14, 15]).

La protonterapia, similmente, potrebbe contribuire alla diminuzione degli effetti tossici acuti e tardivi dovuto al trattamento; la minore quantità totale di energia depositata nel tessuto (dose integrale) rispetto alla radioterapia convenzionale potrebbe costituire un ulteriore vantaggio nella popolazione di pazienti lungo sopravvissuti.

L'esperienza clinica riportata in letteratura per il trattamento del tumore gastrico con fasci di protoni è limitata a pubblicazioni isolate del gruppo di Tsukuba, riportanti casi di singoli pazienti ritenuti



inoperabili e trattati con alte dosi (61-86 Gy) con buoni risultati in termini di controllo di malattia^[16, 17].

Pancreas

Nel 2013 sono attesi in Italia circa 12.200 nuovi casi di tumore del pancreas, con un andamento in live crescita rispetto al passato. Si tratta di una malattia a prognosi sfavorevole, con una percentuale di sopravvivenza a 5 anni inferiore al 10% in entrambi i sessi.

La chirurgia con resezione radicale (R0) è l'unico trattamento che può garantire la completa eradicazione della malattia: si tratta comunque di una chirurgia altamente complessa che risulta possibile, al momento della diagnosi di malattia, in una bassa percentuale di casi.

Il trattamento adiuvante con chemioterapia è universalmente accettato in quanto migliora la sopravvivenza globale rispetto alla sola chirurgia^[18]. Il ruolo della radioterapia in associazione alla chemioterapia è invece dibattuto: negli Stati Uniti d'America è parte integrante del trattamento adiuvante, in ragione di molti studi (sia prospettici che retrospettivi)^[19, 20] che ne hanno testato l'efficacia. In Europa questo trattamento viene usato con più riluttanza in ragione dello studio Espac-1 (molto criticato nella comunità radioterapica)^[21] che ha evidenziato un ruolo sfavorevole della radiochemioterapia adiuvante. Sono attualmente in corso degli studi che mirano a concludere definitivamente questa diatriba^[22].

È interessante notare come in una percentuale di pazienti (circa il 30%) il decesso avvenga per progressione locale in assenza di metastatizzazione a distanza; il profilo genetico di malattia sembra in grado di predire il comportamento del tumore e potrebbe indirizzare in futuro le scelte terapeutiche (chemioterapia in caso di propensione alla metastatizzazione vs radiochemioterapia in caso di tendenza alla progressione locale)^[23].

Il rationale dell'utilizzo della protonterapia nel tumore del pancreas risiede nella necessità di esplorare nuove tecniche di trattamento che consentano un'intensificazione dello stesso, al fine

di migliorare le basse statistiche di sopravvivenza legate a questa patologia.

Numerosi studi dosimetrici hanno dimostrato la riduzione di dose agli organi sani (fegato, reni, intestino) che la protonterapia può garantire rispetto alle tecniche di radioterapia convenzionale [24, 25]. Esperienze cliniche sono state riportate da centri americani (Boston e Jacksonville) [26, 27] e giapponesi (Hyogo) [28]. Hong et al. [26] hanno condotto uno studio di Fase I su 15 pazienti per l'utilizzo della protonterapia ipofrazionata in associazione a capecitabina nel tumore del pancreas in modalità neoadiuvante, descrivendo la fattibilità e sicurezza dell'irradiazione del volume tumorale e delle catene linfonodali prossimali con una dose di 25 Gy somministrati in una settimana (5 Gy a frazione). Lo studio di Nichols et al. [27] ha raccolto invece la casistica di 22 pazienti trattati in modalità adiuvante, neoadiuvante o esclusiva utilizzando la protonterapia con frazionamento convenzionale (mediana di dose 54 Gy per i pazienti operati, 50.4 Gy per i potenzialmente resecabili e 59.4 Gy per i pazienti non resecabili). I risultati preliminari descrivono un basso profilo di tossicità (assenza di tossicità di grado severo) legato al trattamento radiochemioterapico con la possibilità di un'intensificazione dello stesso.

Terashima et al. [28] infine hanno condotto uno studio di Fase I-II su 50 pazienti, arrivando ad erogare una dose di 67.5 Gy in 25 frazioni in associazione ad un potente farmaco radiosensibilizzante come la gemcitabina, raggiungendo una percentuale di sopravvivenza ad un anno del 76%; tossicità acute e tardive a carico del tratto gastrointestinale si sono verificate in 6 (12%) e 5 (10%) pazienti, rispettivamente.

Fegato

Nel 2013 sono stimati circa 1.300 nuovi casi di tumori primitivi del fegato, che in grande maggioranza (80% circa) sono riconducibili a precisi fattori di rischio quali infezioni virali (Epatite C e B), abuso di alcolico e ingestione di aflatossine. La sopravvivenza a 5 anni è stimata attorno al 17% [4].



La sottostante malattia epatica che accompagna la maggioranza dei casi di epatocarcinoma rende il trapianto di fegato l'opzione terapeutica di scelta che garantisce una percentuale di sopravvivenza a 5 anni superiore al 70% ^[29]. Esistono comunque criteri precisi per la selezione dei pazienti candidabili al trapianto ^[30] e ciò, in aggiunta alla carenza di organi da trapiantare, rende questa opzione praticabile in una minoranza di casi ^[31].

Alternativa al trapianto è la resezione epatica, anch'essa eseguibile in presenza di determinati criteri e praticata in un 10% circa dei pazienti affetti da tumore epatico.

Alternative al trattamento chirurgico nel paziente non operabile sono rappresentate da trattamenti locali con intento ablativo come la radiofrequenza e l'alcoolizzazione o dalla chemioembolizzazione in caso di tumore multifocale.

La radioterapia, che teoricamente potrebbe avere un ruolo importante nel controllo locale di una malattia che ha una bassa tendenza alla metastasi a distanza ^[32], ha storicamente avuto una scarsa considerazione come opzione terapeutica attuabile, in ragione della scarsità degli studi presenti e della bassa radiotolleranza del fegato cirrotico in cui il rischio di tossicità legata al trattamento è aumentato ^[33].

In questo contesto la protonterapia con le sue peculiarità dosimetriche può garantire un maggior risparmio di dose al fegato con un'eguale se non superiore irradiazione del tumore; la casistica di pazienti trattati con protonterapia per l'epatocarcinoma è ragionevolmente ampia ed è descritta nella tabella 1. Una revisione sistematica della letteratura condotta dal nostro gruppo ^[34] ha permesso di analizzare i dati provenienti da 6 centri di protonterapia nel mondo, riportanti dati su quasi 1000 pazienti affetti da epatocarcinoma trattati con protonterapia dal 1985 ad oggi. Si tratta per lo più di studi retrospettivi che hanno inglobato vari stadi di malattia e che hanno impiegato regimi di frazionamento molteplici. I risultati ottenuti sono comunque molto incoraggianti, con statistiche di sopravvivenza ottime (superiori al 50% a 5 anni nei casi più favorevoli), paragonabili alle casistiche chirurgiche, e con un tasso di tossicità severa (prevalentemente gastrointestinale) molto basso.



Tab. 1 Protonterapia e HCC

Centro di protonterapia (nazione)	n. di pazienti	Trattamento	Controllo locale	Sopravvivenza	Tossicità
PMRC (Giappone)	162	DT= 72Gy dpf= 4.5 Gy DT= 78 Gy dpf= 3.9 Gy DT= 84 Gy dpf= 3.5 Gy DT= 50 Gy dpf= 5 Gy	86.9% a 5 aa	23.5% a 5 aa 53.5% a 5 aa per CPA e 1 singolo	Acute= 9.7% Tardive= Infezione biliare (1.1%) Stenosi biliare (0.5%) Sanguinamento GI (1.1%)
PMRC (Giappone)	318	T ≤ 2cm da tratto GI tract DT = 77Gy dpf= 2.2 Gy (65 pz) T ≤ 2cm da IE DT = 72.6 Gy dpf= 3.3 Gy (85 pz) T periferici DT = 66 Gy dpf= 6.6 Gy (104 pz)	83.3% a 5 per T periferici, singoli.	44.6% a 5 aa per tutti i pz (55.9% a 5 aa per CPA, 44.9% CPB)	3 (1.2%) G2 GI 1 pz G3 GI 3 fratture costali 28 tossicità cutanee G2
HIMBC (Giappone)	242	DT = 76Gy dpf= 2 Gy (11 pz) DT = 56 Gy dpf= 7 Gy (4 pz) DT = 60 Gy dpf= 6 Gy (89 pz) DT = 76 Gy dpf= 3.8 Gy (70 pz) DT = 66 Gy dpf= 6.6 Gy (53 pz) DT = 80 Gy dpf= 4 Gy (3 pz) DT = 84 Gy dpf= 4.2 Gy (3 pz) DT = 52.8 Gy dpf= 13.2 Gy (9 pz)	90.2 % a 5 aa 84.1% a 5 aa per T ≥ 5 < 10 cm	38% a 5 aa per tutti i pz 67.6% at 5 aa per gli operabili 30.6% a 5 aa per gli stadi C secondo classificazione BCLC	≥G3 tossicità tardive in 8pz= 1 dermatite G4, 4 dermatite G3, 1 infezione biliare G3, 1 panniculite G3, 1 ulcera GI G3, 1RILD, 8 fratture costali G2
NCCHE (Giappone)	60	DT= 76 Gy dpf= 3.8 Gy DT= 60 Gy dpf= 6 Gy (3 pz) DT= 65 Gy dpf= 2.5 Gy (11 pz)	LPFS a 3 aa= 90% LPFS a 5 aa= 86% 61% RC radiologica a 1-50 m dopo PT	56% a 3 aa 25% a 5 aa	PHI in 11 pz, tutti con ICG R15 > 20%, 7 G5 (5 senza recidiva di malattia), 1 duodenite G3, 1 ulcera G3, 1 esofagite G3
WPTC (Cina)	39	DT da 52 Gy a 72 Gy in 13-28 f. dpf= 2-4 Gy	Stage I-II= 94.1% a 1 a, RC 35.3% a 6 m	Stadio I-II= 88.2% a 1 a	1 ostruzione pilorica

NCC (Sud Corea)	82	<p>> HCC lontano da tratto GI DT=60Gy dpf=3 Gy (8 pz) DT=66 Gy dpf= 3 Gy (7 pz) DT=72 Gy dpf= 3 Gy (12 pz)</p> <p>> HCC vicino a tratto GI DT mediana 66 Gy (range 44-66) dpf= 2,2,5,3 in 20-22 f</p> <p>> HCC con TP DT=50 Gy dpf= 2.5 Gy (7 pz) DT=55 Gy dpf= 2.5 Gy (18 pz)</p>	<p>> HCC lontano da tratto GI RC= 62.5%, 57.1% and 100% ai 3 livelli di dose LPFS a 3 aa=71.4%, 85.7%, 82.5% ai 3 livelli di dose LPFS a 3 aa globale= 80.5%</p> <p>> HCC vicino a tratto GI LPFS a 3 aa=63% T=RC+RP 73.1% tp= RC 57.75%</p>	<p>> HCC lontano da tratto GI 3 aa= 25%, 47.6%, 70.7% nei 3 livelli di dose > HCC vicino a tratto GI 3 aa=39% > HCC con TP 2 aa=33.6%</p>	<p>> HCC lontano da tratto GI No tossicità acute ≥ G3 > HCC vicino a tratto GI 1 ulcera gastrica G2 > HCC con TP 3 tossicità non ematologiche G2</p>
MGH (USA)	14 (11 HCC)	DT da 52.5 Gy a 75 Gy in 15 f	100% a 1 a	Sopravvivenza libera da malattia (mediana) = 12 m	1 sanguinamento GI G3, 1 bilirubinemia G3, 1 perforazione gastrica G5, no RILD
LLUMC (USA)	76	DT= 63 Gy dpf= 4.2 Gy (76 pz)	80% a 5 aa	<p>PFS per i pz all'interno dei criteri di Milano= 60% a 3 aa PFS per i pz fuori dai criteri di Milano= 20% a 3 aa 70% di sopravvivenza a 3 aa nei pazienti trapiantati</p>	5 tossicità G2 GI, No RILD

ABBREVIAZIONI DT: dose totale, dpf: dose per frazione, T: tumore, a-aa: anni, CP: classificazione Child-Pugh, GI: gastrointestinale, PT: protonterapia, pz: pazienti, BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer, RILD: tossicità epatica indotta dalle radiazioni, LPFS: sopravvivenza libera da progressione locale di malattia, ICG R15: test di ritenzione di indocianina a 15 minuti, PHI: insufficienza epatica indotta dalle radiazioni, P: tumore primitivo IE: ilo epatico, TP: trombositi portale, RC: risposta completa, RP: risposta parziale

È interessante notare come il recente rapporto dell'associazione americana di radioterapia sulle possibili indicazioni cliniche della protonterapia abbia ammesso come l'epatocarcinoma sia la patologia in ambito gastrointestinale in cui ci siano le maggiori evidenze cliniche per l'utilizzo dei protoni in alternativa alla radioterapia tradizionale ^[35].

Retto-Ano

Il tumore del colon-retto rappresenta la patologia oncologica a più alta incidenza in Italia, con oltre 54.000 nuovi casi attesi nel 2013 ^[4]. La prognosi è in genere favorevole, e la percentuale di sopravvivenza a 5 anni è superiore al 60% in entrambi i sessi.

Il trattamento di elezione è la chirurgia: nei casi di tumore del retto (la parte terminale dell'intestino localizzata nella pelvi) è stato dimostrato che un trattamento radioterapico neoadiuvante riduce il rischio di recidiva locale di malattia rispetto alla sola chirurgia ^[36]. L'aggiunta di chemioterapia a base di fluorouracile migliora il controllo locale rispetto alla sola radioterapia senza impattare sulla sopravvivenza ^[37].

Il trattamento neoadiuvante radiochemioterapico presenta in percentuale non trascurabile delle tossicità severe (sia acute che tardive) a danno di organi come intestino, vescica, sistema ematopoietico, sistema riproduttivo (da tener conto nei pazienti in età fertile), apparato scheletrico, sistema nervoso periferico ^[38-40]; il numero dei secondi tumori è inoltre aumentato rispetto al trattamento con sola chirurgia ^[41].

Tutto ciò impatta sulla qualità di vita dei pazienti ^[42], che nella maggior parte dei casi sono lungo sopravvissuti e possono andare incontro agli effetti avversi del trattamento anche a distanza di anni dal completamento dello stesso.

L'attenzione sempre maggiore che si dedica al benessere e alla qualità di vita del paziente oncologico ha spinto la ricerca a intraprendere studi (tuttora in corso) con la finalità di ottimizzare il trat-



tamento neoadiuvante (ad es. riservando la radioterapia ai soli casi di non risposta alla chemioterapia) ^[43]

Sebbene l'eventualità che la radioterapia venga messa da parte nel trattamento del tumore del retto sia attualmente ancora lontana, è chiaro che sono necessari miglioramenti tecnologici atti 1) a migliorare ulteriormente l'outcome clinico (ad es. nei tumori non resecabili) 2) diminuire l'impatto quoad valetudinem per il paziente. Tecnologie come l'IMRT sono di utilizzo relativamente recente nel trattamento preoperatorio del retto: i risultati in termini di outcome e tossicità sono promettenti ^[44].

Nell'ottica di ottenere un trattamento efficace con minori effetti collaterali rientra la possibilità di testare la protonterapia, il cui risparmio di dose agli organi sani, confermato da studi dosimetrici ^[45] potrebbe 1) ridurre l'entità di effetti tossici acuti e tardivi 2) ridurre il numero di secondi tumori diagnosticati dopo il trattamento 3) portare ad un'intensificazione della chemioterapia al fine di ridurre le ricadute a distanza della malattia, 4) aumentare la dose di trattamento mantenendo un profilo di tossicità accettabile nelle malattie localmente avanzate o in quelle in cui il paziente sia rischio di intervento di amputazione addominoperineale.

L'esperienza clinica, tuttavia, è ancora molto limitata ^[46, 47].

Un approccio simile potrebbe essere tentato nel trattamento del carcinoma del canale anale, un tumore relativamente raro (circa 6000 nuovi casi negli USA nel 2012) ^[48] dalla prognosi molto favorevole, con una sopravvivenza a 5 anni che sfiora l'80% nella malattia localizzata ^[49].

A differenza del tumore del retto, il tumore del canale anale viene eradicato con il solo trattamento radiochemioterapico, riservando la chirurgia (che interrompe la continuità intestinale e costringe ad una stomia permanente) ai soli casi di non risposta al trattamento ^[50]. Ulteriori differenze sono rappresentate dalle dose di trattamento (più alte rispetto al trattamento del tumore del retto, 54-60 Gy vs 45-50Gy), dalla associazione chemioterapica (fluorouracile e mitomicina vs solo fluorouracile) e dai volumi di trattamento più ampi che arrivano a comprendere le stazioni linfonodali

iliache esterne ed inguinali, sedi di drenaggio della mucosa anale. È intuitivo attendersi dunque una tossicità (acuta e tardiva) legata al trattamento di entità considerevole: l'applicazione di tecnologie avanzate come l'IMRT si pone l'obiettivo di ridurre l'entità di tali complicanze, puntando a migliorare la qualità di vita del paziente^[51].

Per quanto riguarda la protonterapia, a fronte di un potenziale guadagno clinico con la riduzione della tossicità attesa dal trattamento unita alla possibilità teorica di intensificare la dose di trattamento negli stadi localmente avanzati, non sono presenti attualmente studi clinici che riportino risultati a lungo termine.

Conclusioni

Una ricerca condotta in Italia nel 2003 dal gruppo di studio sulla radioterapia con particelle pesanti dell'Associazione italiana di Radioterapia Oncologica (AIRO)^[52] ha evidenziato come 1) il 5% dei tumori esofagei 2) il 10% dei tumori primitivi epatici e 3) il 20% dei tumori del pancreas potrebbe beneficiare di un trattamento con protonterapia, per un totale superiore a 3000 pazienti per queste sole 3 patologie.

Lo sviluppo avuto dalla protonterapia (come numero di centri^[53] e come tecnologia^[54]) negli anni successivi e la pubblicazione di studi clinici a supporto della fattibilità ed efficacia della protonterapia nel trattamento dei tumori gastrointestinali potrebbero far aumentare questi numeri.

Dalla presente ricerca si può riassumere che la protonterapia potrebbe contribuire a diminuire la tossicità (acuta e tardiva) legata al trattamento in tutte le patologie esaminate, con la speranza di migliorare i risultati clinici in particolar modo nel caso di tumori come fegato e pancreas.

Si auspica nel prossimo futuro la conduzione di studi clinici che mirino a testare l'impatto della protonterapia nel trattamento dei tumori gastrointestinali come possibile strategia per migliorare i risultati clinici, ridurre le complicanze del trattamento e impattare sulla qualità di vita del paziente lungo sopravvivenza.



Bibliografia

- [1] Ferlay J, Shin H-R, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer J Int Cancer*. 2010 Dec 15;127(12):2893–917.
- [2] Bentzen SM, Constine LS, Deasy JO, Eisbruch A, Jackson A, Marks LB, et al. Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC): an introduction to the scientific issues. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Mar 1;76(3 Suppl):S3–9.
- [3] Prescribing, Recording, and Reporting Proton-Beam Therapy (ICRU Report 78). *J ICRU*. 2007;7(2).
- [4] AAVV. I numeri del cancro in Italia 2013 [Internet]. Available from: <http://www.registri-tumori.it/cms/it/node/2888>
- [5] Van Hagen P, Hulshof MCCM, van Lanschot JJB, Steyerberg EW, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BPL, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med*. 2012 May 31;366(22):2074–84.
- [6] Wang J, Wei C, Tucker SL, Myles B, Palmer M, Hofstetter WL, et al. Predictors of postoperative complications after trimodality therapy for esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013 Aug 1;86(5):885–91.
- [7] Lin SH, Komaki R, Liao Z, Wei C, Myles B, Guo X, et al. Proton beam therapy and concurrent chemotherapy for esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Jul 1;83(3):e345–351.
- [8] Sugahara S, Tokuyue K, Okumura T, Nakahara A, Saida Y, Kagei K, et al. Clinical results of proton beam therapy for cancer of the esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005 Jan 1;61(1):76–84.
- [9] Mizumoto M, Sugahara S, Nakayama H, Hashii H, Nakahara A, Terashima H, et al. Clinical results of proton-beam therapy for locoregionally advanced esophageal cancer. *Strahlenther Onkol Organ Dtsch Röntgengesellschaft Al*. 2010 Sep;186(9):482–8.
- [10] Mizumoto M, Sugahara S, Okumura T, Hashimoto T, Oshiro Y, Fukumitsu N, et al. Hyperfractionated concomitant boost proton beam therapy for esophageal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Nov 15;81(4):e601–606.

- [11] Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJH, Nicolson M, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*. 2006 Jul 6;355(1):11–20.
- [12] Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med*. 2001 Sep 6;345(10):725–30.
- [13] Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG, Hundahl SA, Estes NC, Ajani JA, et al. Updated analysis of SWOG-directed intergroup study 0116: a phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2012 Jul 1;30(19):2327–33.
- [14] Leong T, Willis D, Joon DL, Condron S, Hui A, Ngan SYK. 3D conformal radiotherapy for gastric cancer—results of a comparative planning study. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2005 Mar;74(3):301–6.
- [15] Milano MT, Garofalo MC, Chmura SJ, Farrey K, Rash C, Heilmann R, et al. Intensity-modulated radiation therapy in the treatment of gastric cancer: early clinical outcome and dosimetric comparison with conventional techniques. *Br J Radiol*. 2006 Jun;79(942):497–503.
- [16] Koyama S, Kawanishi N, Fukutomi H, Osuga T, Iijima T, Tsujii H, et al. Advanced carcinoma of the stomach treated with definitive proton therapy. *Am J Gastroenterol*. 1990 Apr;85(4):443–7.
- [17] Shibuya S, Takase Y, Aoyagi H, Orii K, Sharma N, Tsujii H, et al. Definitive proton beam radiation therapy for inoperable gastric cancer: a report of two cases. *Radiat Med*. 1991 Feb;9(1):35–40.
- [18] Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, Ghaneh P, Cunningham D, Goldstein D, et al. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. *JAMA J Am Med Assoc*. 2010 Sep 8;304(10):1073–81.



- [19] Kalsner MH, Ellenberg SS. Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch Surg Chic Ill* 1960. 1985 Aug;120(8):899–903.
- [20] Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, Koniaris L, Kaushal S, Abrams RA, et al. Resected adenocarcinoma of the pancreas-616 patients: results, outcomes, and prognostic indicators. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract*. 2000 Dec;4(6):567–79.
- [21] Neoptolemos JP, Dunn JA, Stocken DD, Almond J, Link K, Berger H, et al. Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2001 Nov 10;358(9293):1576–85.
- [22] Regine W et al. RTOG 0848 A PHASE III TRIAL EVALUATING BOTH ERLOTINIB AND CHEMORADIATION AS ADJUVANT TREATMENT FOR PATIENTS WITH RESECTED HEAD OF PANCREAS ADENOCARCINOMA [Internet]. Available from: <http://www.rtog.org/ClinicalTrials/ProtocolTable/StudyDetails.aspx?study=0848>
- [23] Iacobuzio-Donahue CA, Fu B, Yachida S, Luo M, Abe H, Henderson CM, et al. DPC4 gene status of the primary carcinoma correlates with patterns of failure in patients with pancreatic cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2009 Apr 10;27(11):1806–13.
- [24] Hsiung-Stripp DC, McDonough J, Masters HM, Levin WP, Hahn SM, Jones HA, et al. Comparative treatment planning between proton and X-ray therapy in pancreatic cancer. *Med Dosim Off J Am Assoc Med Dosim*. 2001;26(3):255–9.
- [25] Zurlo A, Lomax A, Hoess A, Bortfeld T, Russo M, Goitein G, et al. The role of proton therapy in the treatment of large irradiation volumes: a comparative planning study of pancreatic and biliary tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000 Aug 1;48(1):277–88.
- [26] Hong TS, Ryan DP, Blaszkowsky LS, Mamon HJ, Kwak EL, Mino-Kenudson M, et al. Phase I study of preoperative short-course chemoradiation with proton beam therapy and capecitabine for resectable pancreatic ductal adenocarcinoma of the head. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Jan 1;79(1):151–7.

- [27] Nichols RC Jr, George TJ, Zaiden RA Jr, Awad ZT, Asbun HJ, Huh S, et al. Proton therapy with concomitant capecitabine for pancreatic and ampullary cancers is associated with a low incidence of gastrointestinal toxicity. *Acta Oncol Stockh Swed*. 2013 Apr;52(3):498–505.
- [28] Terashima K, Demizu Y, Hashimoto N, Jin D, Mima M, Fujii O, et al. A phase I/II study of gemcitabine-concurrent proton radiotherapy for locally advanced pancreatic cancer without distant metastasis. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2012 Apr;103(1):25–31.
- [29] Jarnagin WR. Management of small hepatocellular carcinoma: a review of transplantation, resection, and ablation. *Ann Surg Oncol*. 2010 May;17(5):1226–33.
- [30] Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 1996 Mar 14;334(11):693–9.
- [31] Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2012 Mar 31;379(9822):1245–55.
- [32] Trevisani F, Cantarini MC, Wands JR, Bernardi M. Recent advances in the natural history of hepatocellular carcinoma. *Carcinogenesis*. 2008 Jul;29(7):1299–305.
- [33] Pan CC, Kavanagh BD, Dawson LA, Li XA, Das SK, Miften M, et al. Radiation-associated liver injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Mar 1;76(3 Suppl):S94–100.
- [34] Dionisi F, Widesott L, Schwarz M et al. A systematic review of the use of proton therapy for the treatment of hepatocellular carcinoma: geographical distribution, technique modality delivery and effectiveness. *vietri sul mare*; 2012. p. 60.
- [35] Allen AM, Pawlicki T, Dong L, Fourkal E, Buyyounouski M, Cengel K, et al. An evidence based review of proton beam therapy: the report of ASTRO's emerging technology committee. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2012 Apr;103(1):8–11.
- [36] Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T, et al. Preoperative radiotherapy combined with to-



- tal mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med*. 2001 Aug 30;345(9):638–46.
- [37] Bosset J-F, Collette L, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med*. 2006 Sep 14;355(11):1114–23.
- [38] Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med*. 2004 Oct 21;351(17):1731–40.
- [39] Brændengen M, Tveit KM, Bruheim K, Cvancarova M, Berglund Å, Glimelius B. Late patient-reported toxicity after preoperative radiotherapy or chemoradiotherapy in nonresectable rectal cancer: results from a randomized Phase III study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Nov 15;81(4):1017–24.
- [40] Bruheim K, Guren MG, Skovlund E, Hjermstad MJ, Dahl O, Frykholm G, et al. Late side effects and quality of life after radiotherapy for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Mar 15;76(4):1005–11.
- [41] Van Gijn W, Marijnen CAM, Nagtegaal ID, Kranenbarg EM-K, Putter H, Wiggers T, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. *Lancet Oncol*. 2011 Jun;12(6):575–82.
- [42] Knowles G, Haigh R, McLean C, Phillips HA, Dunlop MG, Din FVN. Long term effect of surgery and radiotherapy for colorectal cancer on defecatory function and quality of life. *Eur J Oncol Nurs Off J Eur Oncol Nurs Soc*. 2013 Feb 27;
- [43] Glynne-Jones R. Neoadjuvant treatment in rectal cancer: do we always need radiotherapy-or can we risk assess locally advanced rectal cancer better? *Recent Results Cancer Res Fortschritte Krebsforsch Progrès Dans Rech Sur Cancer*. 2012;196:21–36.
- [44] Li J, Ji J, Cai Y, Li X, Li Y, Wu H, et al. Preoperative concomitant boost intensity-modulated radiotherapy with oral capecitabine in locally advanced mid-low rectal cancer: a phase II trial. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2012 Jan;102(1):4–9.

- [45] Wolff HA, Wagner DM, Conradi L-C, Hennies S, Ghadimi M, Hess CF, et al. Irradiation with protons for the individualized treatment of patients with locally advanced rectal cancer: a planning study with clinical implications. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2012 Jan;102(1):30–7.
- [46] Munzenrider JE, Austin-Seymour M, Blitzer PJ, Gentry R, Goitein M, Gragoudas ES, et al. Proton therapy at Harvard. *Strahlentherapie*. 1985 Dec;161(12):756–63.
- [47] S. Batra, F. Dionisi, M. Kirk et al. Initial clinical experience using pencil beam scanning proton therapy for rectal cancer. Essen Germany; 2013. p. 146.
- [48] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2012 Feb;62(1):10–29.
- [49] Johnson LG, Madeleine MM, Newcomer LM, Schwartz SM, Daling JR. Anal cancer incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results experience, 1973-2000. *Cancer*. 2004 Jul 15;101(2):281–8.
- [50] Nigro ND, Vaitkevicius VK, Considine B Jr. Combined therapy for cancer of the anal canal: a preliminary report. *Dis Colon Rectum*. 1974 Jun;17(3):354–6.
- [51] Kachnic LA, Winter K, Myerson RJ, Goodyear MD, Willins J, Esthappan J, et al. RTOG 0529: a phase 2 evaluation of dose-painted intensity modulated radiation therapy in combination with 5-fluorouracil and mitomycin-C for the reduction of acute morbidity in carcinoma of the anal canal. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013 May 1;86(1):27–33.
- [52] Orecchia R, Krengli M, Amichetti M, Benassi M, Biti G, Maggnani C, Magrini S, Rossi S, Santoni. Gruppo di studio sulla radioterapia con adroni: implementazione di una rete di centri clinici sul territorio nazionale Italiano [Study group on radiotherapy with hadrons: implementation of a clinical centers network in the Italian national territory] [Internet]. Available from: [Internet]. Milan (IT): Associazione Italiana di Radioterapia Oncologica; 2003 Sep; [modified 2004 Mar 26]. Available at <http://www.tera.it/ise/attach/DFILE/583/airo-ioni-20034.1.doc.pdf> (Italian)



- [53] Particle Therapy Cooperative Group (PTCOG) website available at <http://ptcog.web.psi.ch/ptcentres.html>.
- [54] Lomax AJ, Boehringer T, Coray A, Egger E, Goitein G, Grossmann M, et al. Intensity modulated proton therapy: a clinical example. *Med Phys* [Internet]. 2001 Mar [cited 2012 Aug 7];28(3):317–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11318312>





L'utilizzo dei protoni nel trattamento dei tumori polmonari

Maurizio Amichetti, Sabina Vennarini | *U.O. Protonterapia, APSS Trento*

Introduzione

Il cancro del polmone è la causa più comune di morte per tumore nei diversi continenti. La resezione chirurgica ha svolto nel tempo e svolge tutt'oggi un ruolo essenziale nel trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule (non small cell lung cancer - NSCLC), anche se la malattia è spesso diagnosticata in forma già avanzata e può risultare non resecabile. Anche in fase iniziale peraltro il tumore può risultare non operabile per cause mediche in pazienti anziani o con co-morbidità. In queste presentazioni la radioterapia può giocare un ruolo alternativo determinante.

La protonterapia è una forma di radioterapia che utilizza particelle cariche positivamente (protoni) che vengono depositate nei tessuti con una localizzazione della dose estremamente precisa. Questa proprietà applicata ai tumori del polmone ne permette il trattamento con dosi tumore elevate, necessarie per il controllo locale della malattia, risparmiando, allo stesso tempo, i tessuti normali circostanti. In questo contesto, i protoni sono sempre più frequentemente proposti nella cura del cancro del polmone grazie all'incremento delle istituzioni attive nel campo in tutto il mondo.

I dati presenti in letteratura riguardanti l'uso dei protoni in questa patologia sono l'oggetto della trattazione che segue. Brevemente, i protoni sono particelle cariche positivamente che si ottengono estraendo un elettrone da un atomo di idrogeno. Identificati quali prodotti di decadimento dell'uranio da E. Rutherford nel 1899 sono stati proposti da R. Wilson per l'uso clinico già nel 1946, sulla base della nota distribuzione di dose all'interno del corpo^[1]. La distribuzione del fascio di protoni nel tessuto attraversato è caratterizzata da una forma di rilascio dell'energia, noto come picco di Bragg, che si caratterizza per una dose relativamente bassa all'entrata, seguita da un caratteristico picco di rilascio e da una rapida caduta che, distalmente, riduce la distribuzione di energia praticamente a zero. Questo picco si può sviluppare, selezionando l'energia adeguata dei protoni, selettivamente in conformità al tumore riducendo così la dose agli organi a rischio circostanti.

Questa caratteristica peculiare rende attraente l'uso di tale tecnologia nel campo dei tumori polmonari in quanto è noto che l'aumento della dose radiante aumenta la possibilità di controllo tumorale ma tale incremento di dose è ostacolato dal rischio di sviluppare severe tossicità agli organi intratoracici (polmoni, esofago, cuore, midollo spinale). La capacità dei protoni di localizzare la deposizione di energia ad una specifica profondità, eliminando la dose in uscita e conformandosi precisamente al tumore sarebbe di estremo beneficio nel permettere l'escalation di dose nel tumore limitando l'esposizione dei circostanti organi sani sensibili. Le caratteristiche dosimetriche dei protoni permettono quindi potenzialmente un doppio approccio: a) l'aumento della dose al tumore a parità di effetti tossici attesi, b) il mantenimento della dose richiesta con riduzione del rischio di tossicità. Entrambe le modalità possono essere di particolare ausilio nei trattamenti combinati con chemioterapia il cui uso (e tossicità) limita la piena utilizzabilità della radioterapia nei regimi combinati.

Risultati clinici dell'applicazione di protoni ai tumori polmonari in stadio iniziale

La resezione chirurgica rappresenta la prima scelta terapeutica nel



trattamento del cancro del polmone non a piccole cellule (NSCLC) in fase iniziale e permette un tasso di sopravvivenza a 5 anni tra il 60 e l'80%. Tuttavia, in alcuni casi, la resezione chirurgica standard potrebbe non essere possibile a causa delle co-morbidità eventualmente presenti, dell'età avanzata del paziente o del possibile rifiuto all'intervento.

Il trattamento mirato con radioterapia stereotassica (SBRT) con fotoni (raggi X) è sempre più richiesto per questi pazienti come modalità emergente di trattamento negli stadi precoci (I-II) in quanto permette un trattamento sicuro della malattia limitata con dosi elevate di radiazione erogate in poche sedute su piccoli volumi di malattia ^[2].

La protonterapia (proton beam therapy – PBT) è stata utilizzata analogamente alla SBRT per gli stadi iniziali (IA/IB) del NSCLC ma l'evidenza clinica di efficacia rimane ancora limitata ^[3-10]. Per i particolari delle casistiche protoniche si veda la Tabella 1. Va sottolineato che questi studi clinici sono in genere di piccole dimensioni e per la maggior parte retrospettivi.

È stata recentemente effettuata una meta-analisi per confrontare l'efficacia della chemio-radioterapia, della stereotassi con fotoni X, della protonterapia e della terapia con ioni carbonio per tumori NSCLC in stadio iniziale inoperabili ^[11]. In questa analisi, la sopravvivenza e gli eventi avversi gravi sono stati confrontati anche con la radioterapia convenzionale. Le tossicità sono risultate limitate per tutte le modalità di trattamento analizzate e i tassi di sopravvivenza a 2 e 5 anni stimati al 53 e 19% per i fotoni, 73 e 42% per la stereotassi, 61 e 40% per i protoni e 74 e 42% per la terapia con ioni carbonio. La sopravvivenza globale è risultata significativamente più bassa con il trattamento tradizionale radioterapico rispetto alle altre metodiche comparate.

I potenziali vantaggi dosimetrici dei protoni in questo campo sono stati ampiamente discussi ^[9]. In particolare Hoppe et al. ^[12] hanno eseguito un confronto dosimetrico tra SBRT/IMRT e PBT per pazienti con NSCLC in stadio I, mostrando che le dosi ai tessuti normali erano significativamente più basse in tutti i pazienti sottoposti al trattamento con protoni.



Tab. 1 Risultati del trattamento con protoni del tumore polmonare NSCLC in stadio iniziale

Autore (ref)	N.	Stadio	Dose totale in Gy (RBE)	F/U mesi	Dose per frazioni in Gy (RBE)	% CL	% Sopravv. globale	% Tossicità polmonare
Shiroyama et al. (3)	37	I-II	49 - 93	60	variable	5 anni: stadio IA 89 stadio IB 39	5 anni: stadio IA 70 stadio IB 16	Gr.2: 8, Gr.3: 5
Hata et al. (4)	21	IA-B	50 - 60	25	5 - 6	2 anni: 95	2 anni: 74	no > Gr. 3
Nihei et al. (5)	37	I	80 - 88	24	3.5 - 4.9	2 anni: PFS 80,	2 anni: 84	Gr. 2-3: 17
Iwata et al. (6)	57	IA-B	Gruppo a 80 Gruppo b 60	35	Gruppo a 4 Gruppo b 6	3 anni: gruppo a 83, gruppo b 81	3 anni: gruppo a 90, gruppo b 61	Gr. 2: gruppo a 14, gruppo b 4 Gr. 3: a 11, b 0
Bush et al. (7)	111	I - II	51 - 70	48	5.1 - 7	4 anni: T1: 91% (70 Gy), 86% (60 Gy) T2: 75% (70 Gy), 45% (60 Gy)	4 anni: 51% (70 Gy)	No tossicità richiedente steroidi o ricovero
Nakayama et al. (8)	55	IA-B	66 - 72.6	21.2	6 - 6.6	2 anni: 97	2 anni: 97.8	Gr.2: 3.6, Gr.3: 3.6
Chang et al. (9)	18	I	87.5	16.3	2.5	2 anni: 89%	2 anni: 54.5%	No > Gr. 4
Kanemoto et al. (10)	74	I	66-72.6	31	6-6.6	3 anni: IA: 86.2% IB: 67%	3 anni: 76.75%	ND

LEGENDA. N.: numero; Gr.: grado; CL: controllo locale; Sopr.: sopravvivenza; RBE: radio biologicamente equivalente; ND: non disponibile.

Va però sottolineato che il fascio di protoni è molto sensibile alle eterogeneità tissutali specialmente nel suo range distale. Pertanto, il range del fascio e la copertura del bersaglio possono essere modificati se il percorso del fascio stesso è disallineato rispetto al movimento respiratorio o è sottoposto a variazioni legate al set-up del paziente o al volume del tumore nel corso del trattamento. Queste incertezze possono richiedere l'uso di margini di pianificazione più grandi con conseguente possibile vanificazione dei vantaggi legati alla alta conformazione della terapia con protoni ^[13].

La differenza di conformità della dose tra SBRT e PBT è dovuta anche alla eventuale differenza nel numero di porte di entrata dei fasci utilizzati. Due o tre campi sono di solito sufficienti in PBT, mentre 7-12 fasci vengono utilizzati in SBRT. In questo modo i protoni possono fornire una distribuzione di dose valida utilizzando un numero inferiore di entrate irradiando così un volume inferiore di tessuto polmonare. Ciò può comportare grandi vantaggi per i pazienti con patologie polmonari concomitanti come broncopneumopatia cronica ostruttiva e polmonite interstiziale, dove maggiore è la zona irradiata (a bassa dose) maggiore è il rischio di sviluppare un danno polmonare radioindotto ^[13]. Nello studio di Westover et al. ^[14] l'uso della PBT in 15 pazienti affetti da NSCLC inoperabile in stadio I e concomitanti patologie polmonari ha permesso un controllo locale del 100% a 2 anni senza essere gravato da particolari tossicità suggerendo che l'uso della PBT è potenzialmente vantaggioso proprio in questi casi.

Risultati clinici dell'applicazione di protoni ai tumori polmonari nelle lesioni avanzate

La dose escalation (incremento di dose) in radioterapia è una strategia terapeutica promettente che tende al miglioramento del controllo locale in pazienti con NSCLC avanzato non resecabile, ma è attualmente limitata dal rischio di tossicità a carico degli organi sani vicini al tumore in particolare quando il trattamento è associato alla chemioterapia.

Storicamente, un vantaggio significativo con l'aumento della dose nel trattamento radiante del NSCLC in stadio avanzato è stato suggerito già dai lavori degli anni '80 e '90 con programmi di irradiazione convenzionale con fotoni^[15-17].

Una dose di irradiazione di circa 60 Gy è stata storicamente considerata sicura e sufficientemente efficace per l'uso in schemi radio-chemioterapici di associazione concomitante. Negli ultimi anni, l'uso di moderne tecniche di radioterapia di precisione e i miglioramenti della diagnostica per immagini hanno permesso una migliore definizione ed irradiazione del volume bersaglio permettendo la somministrazione di dosi più elevate di terapia erogate su volumi meglio definiti^[18, 19]. Studi di fase II di chemio-radioterapia concomitante sviluppati con una dose di 74 Gy permettono tassi di sopravvivenza mediana di 18-37 mesi con esofagite di grado 3 e tossicità polmonare limitate al 11-17% e 0-30% dei pazienti^[20-23], rispettivamente. Questi e molti altri studi hanno portato alla matura evidenza che l'uso di dosi più elevate comporta un migliore controllo del tumore^[24].

La PBT è stata utilizzata negli stadi avanzati di malattia con l'obiettivo di ridurre la tossicità puntando ad incrementare le dosi erogate al tumore. Pochi studi hanno confrontato la distribuzione di dose tra fasci di protoni e fotoni per i tumori NSCLC in stadio avanzato e il vantaggio a favore di PBT sembra più significativo di quello evidenziato per i tumori in fase iniziale^[25-27] permettendo, in confronto a trattamenti 3D o IMRT con pari dose totale (70 Gy), oltre ad una ridotta irradiazione di cuore, esofago e midollo spinale, la riduzione della V20 (il volume polmonare che riceve 20 Gy) e della dose media al polmone, classici indicatori dosimetrici di rischio di tossicità polmonare in radioterapia.

Al di fuori dei promettenti dati dosimetrici, il pieno valore della PBT a livello clinico non è stato però ancora pienamente stabilito ma, utilizzando alte dosi, ha mostrato tutto il suo potenziale in pazienti con NSCLC in stadio III. Le casistiche pubblicate (vedi Tabella 2) evidenziano buoni risultati clinici alla dose media di 74 Gy (RBE). La tossicità polmonare ed esofagea risulta contenuta nell'ambito di un massimo 10% di grado 3.



Tab. 2 Risultati del trattamento con protoni del tumore polmonare NSCLC in stadio avanzato

Autore (ref)	N.	Stadio	Dose totale/ fraz. in Gy (RBE)	CHT	F/U mesi	% CL	% Sopravv. globale	% Tossicità polmonare
Hoppe et al. (28)	19	II-III	74/2	Carbo/Tax	25	NR	NR	Gr. 3: 10
Nakayama et al. (29)	35	II-III	67 – 91.3 / 2-3.3	no	16	2 anni: 65.9	2 anni: 58.9	No > Gr.3
Sejpal et al. (30)	62	III	74	Carbo/Tax	15.2	NR	mediana 24.4 mesi	Gr. 3: Polm 2 Esof 5
Chang et al. (31)	44	III	74/2	Carbo/Tax	19.7	1 anno 86%	1 anno 63%	Gr. 3: Polm 3 Esof 11
Oshiro et al. (32)	57	III	50-84.5/2	Vari schemi	16.2	2 anni: 64.1%	2 anni: 39.4%	Gr. 3: Polm 12

LEGENDA – N.: numero; Gr.: grado; CL: controllo locale; Sopravv.: sopravvivenza; fraz.: frazione; RBE: radio biologicamente equivalente; CHT: chemioterapia; NR: non riportato; Carbo: carboplatino; Tax: taxani; Polm: polmonare; Esof: esofagea.

Conclusioni e prospettive future

Molti studi hanno confrontato la distribuzione di dose tra protoni e fotoni con risultati dosimetrici generalmente favorevoli per le particelle, ma non è stato sinora condotto alcun confronto clinico diretto randomizzato tra i due trattamenti. Nonostante la mancanza di uno studio di fase III (randomizzato) per confrontare PBT e terapia con fotoni, le migliori distribuzioni di dose osservate con l'uso di fasci di protoni, suggerendo quantomeno pari o migliori risultati clinici, forniscono sufficienti indicazioni per moltiplicare e sviluppare gli studi clinici in atto con PBT^[33, 34].

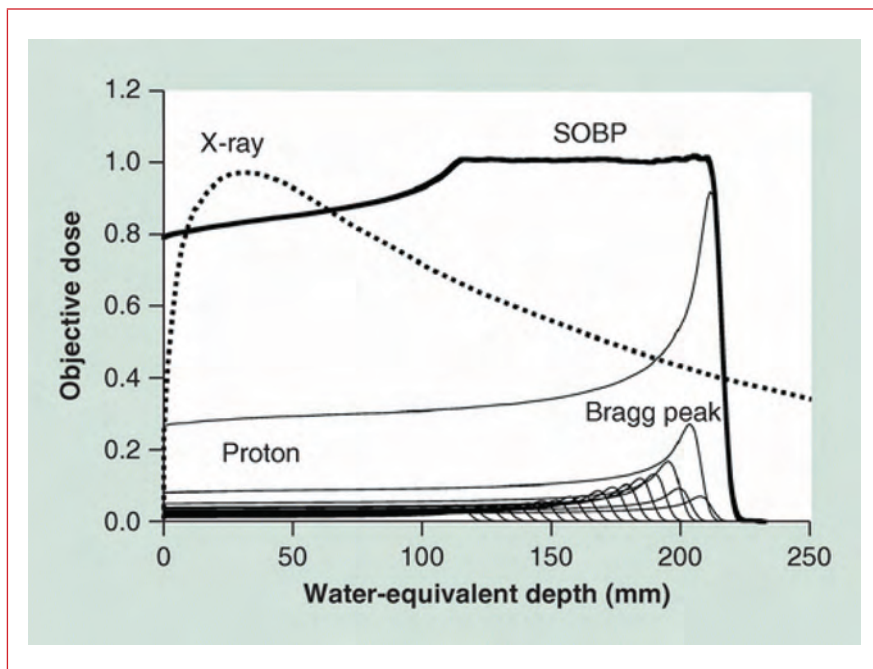
L'efficacia della terapia concomitante chemo-protonterapia per il NSCLC avanzato in particolare richiede un'attenta valutazione visti i potenziali vantaggi sulla tossicità del trattamento associato.

Peraltro, anche se pare esservi una "sufficiente" evidenza per utilizzare fasci di protoni clinicamente, molti problemi tecnici devono ancora essere risolti e questo potrebbe richiedere ulteriori studi prospettici di PBT. Va ricordato infatti che il sistema attualmente più diffuso di erogazione del fascio di protoni (passive scattering) verrà progressivamente sostituito tecnologicamente da una metodica più nuova, complessa e recente (pencil beam scanning) che permette una conformazione del fascio al bersaglio più precisa a bersagli più complessi e una ulteriore riduzione della dose diffusa^[35, 37]. Quest'ultima tecnica risulta però più complessa e molto sensibile al movimento d'organo (tipico nel polmone in fase respiratoria) e necessita di ulteriori approfondimenti nella pratica clinica.

Rimane comunque obbligatorio confrontare l'evoluzione della terapia con protoni con le sempre più perfezionate ed evolute tecniche di radioterapia con fotoni, con ioni e, almeno nei casi in stadio iniziale, con le tecniche sempre meno invasive di tipo chirurgico.



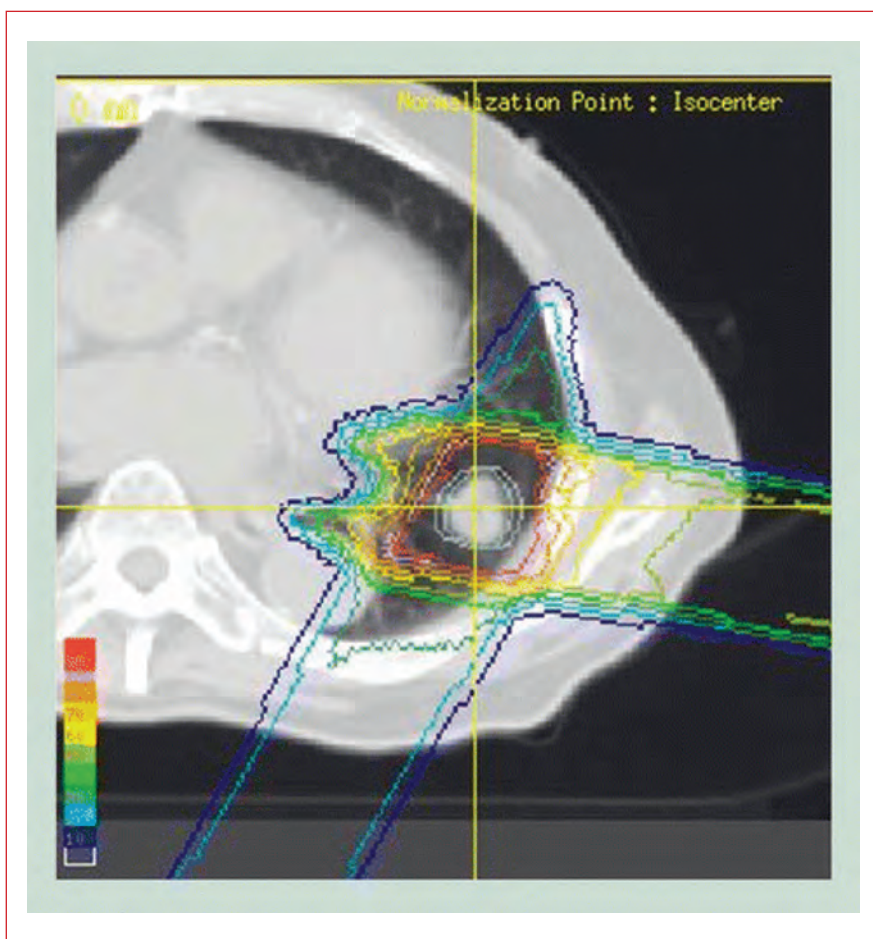
Fig. 1 Distribuzione di dose in profondità del fascio di protoni



Linea tratteggiata (.....): la classica distribuzione di fotoni di un acceleratore lineare di radioterapia convenzionale.

Linea continua (—): il tipico picco di Bragg dei protoni e il SOBP (spread out Bragg peak) ovvero la "spalmatura" dei fasci di protoni per coprire l'intero volume bersaglio.

Fig. 2 Distribuzione di dose conformata di PBT per un tumore periferico del polmone (da Oshiro e Sakurai, 2012)



Bibliografia

- [1] Wilson RR. Radiological use of fast protons. *Radiology* 47(5), 487–491(1946).
- [2] Timmerman R, Paulus R, Galvin J et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. *JAMA* 303(11),1070–1076(2010).
- [3] Shioyama Y, Tokuyue K, Okumura T et al. Clinical evaluation of proton radiotherapy for non-small-cell lung cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 56(1), 7–13 (2003).
- [4] Hata M, Tokuyue K, Kagei K et al. Hypofractionated high-dose proton beam therapy for stage I non-small-cell lung cancer: preliminary results of a Phase I/II clinical study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 68(3),786–793 (2007).
- [5] Nihei K, Ogino T, Ishikura S, Nishimura H. High-dose proton beam therapy for stage I non-small-cell lung cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 65(1), 107–111 (2006).
- [6] Iwata H, Murakami M, Demizu Y et al. High-dose proton therapy and carbon-ion therapy for stage I nonsmall cell lung cancer. *Cancer* 116(10), 2476–2485 (2010).
- [7] Bush DA, Cheek G, Zaheer S et al. High-dose hypofractionated proton beam radiation therapy is safe and effective for central and peripheral early-stage non-small cell lung cancer: results of a 12-year experience at Loma Linda University Medical Center. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 86 (5), 964-968 (2013).
- [8] Nakayama H, Sugahara S, Tokita M et al. Proton beam therapy for patients with medically inoperable stage I non-small-cell lung cancer at the University of Tsukuba. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 78(2), 467–471(2010).
- [9] Chang JY, Zhang X, Wang X et al. Significant reduction of normal tissue dose by proton radiotherapy compared with three-dimensional conformal or intensity-modulated radiation therapy in stage I or stage III non-small-cell lung cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 65(4), 1087–1096 (2006).
- [10] Kanemoto A, Okumura T, Ishikawa H et al. Outcomes and prognostic factors for recurrence after high-dose proton beam the-

- rapy for centrally and peripherally located stage I non-small-cell lung cancer. *Clin. Lung Cancer.* 15(2): e7-12 (2014).
- [11] Grutters JP, Kessels AG, Pijls-Johannesma M, De Ruyscher D, Joore MA, Lambin P. Comparison of the effectiveness of radiotherapy with photons, protons and carbon-ions for non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Radiother. Oncol.* 95(1), 32–40(2010).
- [12] Hoppe BS, Huh S, Flampouri S et al. Double-scattered proton-based stereotactic body radiotherapy for stage I lung cancer: a dosimetric comparison with photon-based stereotactic body radiotherapy. *Radiother. Oncol.* 97(3), 425–430 (2010).
- [13] Stephans KL, Djemil T, Reddy CA et al. Comprehensive analysis of pulmonary function Test (PFT) changes after stereotactic body radiotherapy (SBRT) for stage I lung cancer in medically inoperable patients. *J. Thorac. Oncol.* 4(7), 838–844 (2009).
- [14] Westover KD, Seco J, Adams JA et al. Proton SBRT for medically inoperable stage I NSCLC. *J Thorac Oncol.* 7(6):1021-5 (2012).
- [15] Cox JD, Azarnia N, Byhardt RW, Shin KH, Emami B, Pajak TF. A randomized Phase I/II trial of hyperfractionated radiation therapy with total doses of 60.0 Gy to 79.2 Gy: possible survival benefit with greater than or equal to 69.6 Gy in favorable patients with Radiation Therapy Oncology Group stage III non-small-cell lung carcinoma: report of Radiation Therapy Oncology Group 83-11. *J. Clin. Oncol.* 8(9), 1543–1555 (1990).
- [16] Saunders M, Dische S, Barrett A, Harvey A, Gibson D, Parmar M. Continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in non-small-cell lung cancer: a randomised multicentre trial. CHART Steering Committee. *Lancet* 350 (9072), 161–165 (1997).
- [17] Mehta MP, Tannehill SP, Adak S et al. Phase II trial of hyperfractionated accelerated radiation therapy for nonresectable non-small-cell lung cancer: results of Eastern Cooperative Oncology Group 4593. *J. Clin. Oncol.* 16(11), 3518–3523 (1998).
- [18] Yuan S, Sun X, Li M et al. A randomized study of involved-field irradiation versus elective nodal irradiation in combination with concurrent chemotherapy for inoperable stage III non small cell lung cancer. *Am. J. Clin. Oncol.* 30(3), 239–244 (2007).



- [19] Socinski MA, Rosenman JG, Halle J et al. Dose-escalating conformal thoracic radiation therapy with induction and concurrent carboplatin/paclitaxel in unresectable stage IIIA/B non small cell lung carcinoma: a modified Phase I/II trial. *Cancer* 92(5), 1213–1223 (2001).
- [20] Socinski MA, Blackstock AW, Bogart JA et al. Randomized Phase II trial of induction chemotherapy followed by concurrent chemotherapy and dose-escalated thoracic conformal radiotherapy (74 Gy) in stage III non-small-cell lung cancer: CALGB 30105. *J. Clin. Oncol.* 26(15), 2457–2463 (2008).
- [21] Blackstock AW, Ho C, Butler J et al. Phase Ia/Ib chemo-radiation trial of gemcitabine and dose-escalated thoracic radiation in patients with stage III A/B non-small cell lung cancer. *J. Thorac. Oncol.* 1(5), 434–440(2006).
- [22] Hayman JA, Martel MK, Ten Haken RK et al. Dose escalation in non-small-cell lung cancer using three-dimensional conformal radiation therapy: update of a Phase I trial. *J. Clin. Oncol.* 19(1), 127–136(2001).
- [23] Schild SE, McGinnis WL, Graham D et al. Results of a Phase I trial of concurrent chemotherapy and escalating doses of radiation for unresectable non-small-cell lung cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 65(4), 1106–1111 (2006).
- [24] Cox JD. Are the results of RTOG 0617 mysterious? *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 82(3), 1042–1044 (2012).
- [25] Roelofs E, Engelsman M, Rasch C et al. ROCOCO Consortium. Results of a multicentric in silico clinical trial (ROCOCO): comparing radiotherapy with photons and protons for non-small cell lung cancer. *J. Thorac. Oncol.* 7(1), 165–176 (2012).
- [26] Nichols RC, Huh SN, Henderson RH et al. Proton radiation therapy offers reduced normal lung and bone marrow exposure for patients receiving dose-escalated radiation therapy for unresectable stage III non-small-cell lung cancer: a dosimetric study. *Clin. Lung Cancer* 12(4), 252–257(2011).
- [27] Salama JK, Stinchcombe TE, Gu L et al. Cancer and Leukemia Group B. Pulmonary toxicity in stage III non-small cell lung cancer patients treated with high-dose (74 Gy) 3-dimensional

- conformal thoracic radiotherapy and concurrent chemotherapy following induction chemotherapy: a secondary analysis of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) trial 30105. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 81(4), e269–e274 (2011).
- [28] Hoppe BS, Flampouri S, Henderson RH et al. Proton therapy with concurrent chemotherapy for non-small-cell lung cancer: technique and early results. *Clin. Lung Cancer* 13(5), 352-8 (2012).
- [29] Nakayama H, Satoh H, Sugahara S et al. Proton beam therapy of Stage II and III non-small-cell lung cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 81(4), 979-84 (2011)..
- [30] Sejjal S, Komaki R, Tsao A et al. Early findings on toxicity of proton beam therapy with concurrent chemotherapy for nonsmall cell lung cancer. *Cancer* 117(13), 3004-13 (2011).
- [31] Chang JY, Komaki R, Lu C et al. Phase II study of high-dose proton therapy with concurrent chemotherapy for unresectable stage III nonsmall cell lung cancer. *Cancer* 117(20), 4707–4713 (2011).
- [32] Oshiro Y, Mizumoto M, Okumura T et al. Results of proton beam therapy without concurrent chemotherapy for patients with unresectable stage III non-small cell lung cancer. *J. Thorac. Oncol.* 7(2), 370-5 (2012).
- [33] Suit H, Kooy H, Trofimov A et al. Should positive Phase III clinical trial data be required before proton beam therapy is more widely adopted? No. *Radiother. Oncol.* 86(2), 148–153 (2008).
- [34] Bush DA. Proton radiation therapy for lung cancer: is there enough evidence? *Oncology (Williston Park, NY)* 24(11), 1052–1057 (2010).
- [35] Stuschke M, Kaiser A, Pöttgen C, Lübcke W, Farr J. Potentials of robust intensity modulated scanning proton plans for locally advanced lung cancer in comparison to intensity modulated photon plans. *Radiother. Oncol.* 104(1), 45–51(2012).
- [36] Phillips MH, Pedroni E, Blattmann H, Boehringer T, Coray A, Scheib S. Effects of respiratory motion on dose uniformity with a charged particle scanning method. *Phys. Med. Biol.* 37(1), 223–234(1992).



- [37] Knopf AC, Hong TS, Lomax A. Scanned proton radiotherapy for mobile targets – the effectiveness of re-scanning in the context of different treatment planning approaches and for different motion characteristics. *Phys. Med. Biol.* 56(22), 7257–7271 (2011).





La Protonterapia nei sarcomi dei tessuti molli dell'adulto

Lorenzo Vinante | *Università degli Studi di Padova, Dipartimento di Medicina*

Introduzione

I sarcomi dei tessuti molli (STM) rappresentano un gruppo eterogeneo di neoplasie, che sono accomunate dal fatto di originare dai tessuti di tipo mesenchimale. Complessivamente sono tumori rari, con un'incidenza annua compresa tra 1.4 e 5.0 casi per 100000 persone ^[1]. I STM possono insorgere in qualsiasi regione anatomica, anche se la maggior parte si localizza negli arti (41%), seguita dai viscerali (21%), dal retroperitoneo (15%), dal tronco (10%) e dalla testa-collo (5%) ^[1]. Ne consegue che la presentazione clinica può essere estremamente varia, anche se generalmente vengono riscontrati come masse solide, generalmente asintomatiche e spesso voluminose, con una spiccata tendenza alla metastatizzazione per via ematogena, molto più raramente per via linfatica. Le sedi principali di localizzazioni secondarie sono i polmoni, per quanto riguarda i STM degli arti, e il fegato, per quelli che interessano il tratto gastroenterico e il retroperitoneo.

Nel caso in cui la neoplasia non sia già metastatica alla diagnosi, l'intero iter terapeutico è rivolto al controllo locale della malattia. In tal senso la chirurgia rappresenta tutt'oggi il gold standard ed ha

l'obiettivo di ottenere la resezione completa della malattia. L'estensione dell'intervento si è progressivamente ridotta nel corso degli anni, passando da un approccio demolitivo, quale ad esempio l'amputazione d'arto, ad uno maggiormente rivolto alla conservazione morfo-funzionale. Ciò è stato possibile soprattutto grazie allo sviluppo di terapie complementari alla chirurgia, quali la perfusione ipertermico-antiblastica e la radioterapia. La chemioterapia trova invece generalmente spazio nel controllo di malattia nella fase metastatica o all'interno di in protocolli terapeutici neoadiuvanti, con l'obiettivo di rendere potenzialmente resecabile la massa.

La radioterapia riveste un ruolo fondamentale nel trattamento dei STM, permettendo di incrementare il controllo locale e di preservare nel contempo un maggiore volume tissutale e/o una funzione d'organo. Il timing rispetto alla chirurgia, i volumi, le dosi, le tecniche di irradiazione e il ruolo della protonterapia si differenziano in base alla sede di insorgenza della neoplasia, secondo le modalità che verranno di seguito presentate.

Sarcomi degli arti

L'importanza della radioterapia associata a intervento chirurgico conservativo è ormai ben documentata^[2,3], con lo scopo di permettere la conservazione dell'arto, a parità di controllo locale di malattia. Rispetto alla fascia muscolare superficiale le neoplasie degli arti vengono suddivise in superficiali e profonde: la radioterapia trova sempre indicazione nei casi di localizzazione profonda, così come nei tumori superficiali, a meno che non siano di basso grado e di dimensioni inferiori ai 5 cm^[4]. Il trattamento radiante viene generalmente eseguito dopo la chirurgia, con l'obiettivo di eliminare eventuali residui microscopici che possono essere presenti in prossimità dei margini di exeresi o nei tessuti potenzialmente contaminati dall'intervento stesso (cicatrici, siti di drenaggio). Talvolta può invece essere pre-operatorio, con l'obiettivo di rendere più praticabile la successiva exeresi, in particolare per lesioni molto voluminose o difficilmente asportabili alla diagnosi^[5,6]. Le dosi necessarie sono



generalmente elevate, ovvero superiori o uguali ai 60-64 Gy nel post-operatorio ^[1, 2], mentre prima dell'intervento la maggior parte dei protocolli prevede un dosaggio di 50 Gy, eventualmente con l'aggiunta di un successivo sovradosaggio sul letto tumorale in caso di margini di resezione positivi ^[1]. I volumi di irradiazione richiesti sono generalmente molto ampi, in quanto prevedono l'irradiazione della massa o del letto chirurgico, con l'aggiunta di un margine di 3-5 cm per i primi 45-50 Gy ^[2, 7]. La brachiterapia, ovvero l'irraggiamento tramite sorgenti radioattive a contatto inserite tramite vettori posizionati all'atto chirurgico, viene utilizzata in alcune strutture quale modalità esclusiva, o, più comunemente, combinata ad una successiva radioterapia convenzionale a fasci esterni ^[8]. Solitamente il trattamento radiante in tale sede è ben tollerato, fatta eccezione per la tossicità cutanea che a tali dosi è praticamente inevitabile. La frattura patologica per radionecrosi ossea è l'evento più grave ma infrequente, mentre il linfedema dell'arto è limitabile cercando di non irradiare l'intera circonferenza, ma di risparmiare almeno parte del sottocute ^[9].

Le tecniche di irradiazione che utilizzano fotoni, specie le più sofisticate ad intensità modulata, riescono solitamente a garantire una buona copertura del volume bersaglio e nel contempo il rispetto dei tessuti sani. L'utilizzo della protonterapia nei STM degli arti non apporta generalmente un significativo beneficio rispetto a tali metodiche. Una recente pubblicazione che ha comparato i piani di cura prodotti per 10 pazienti con Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT) e PT ha evidenziato come la PT riesce a garantire una migliore omogeneità nel volume di trattamento e una riduzione dei tessuti che ricevono medie-basse dosi, mentre la dose alla cute e all'osso è comparabile per entrambe le metodiche ^[10]. L'impiego della protonterapia nei STM degli arti non viene generalmente proposto, salvo alcuni casi particolari e comunque eccezionali. Tra questi potrebbero esservi pazienti affetti da neoplasie molto voluminose in cui sia difficile risparmiare almeno parte della circonferenza dell'arto al fine di evitare il linfedema, oppure localizzazioni profonde al gluteo, con l'obiettivo di ridurre il più possibile la dose al retto, al bulbo penieno, ai plessi nervosi sacro-coccigei e alle gonadi.

Sarcomi del retro-peritoneo

Tale sede, che interessa circa il 15% dei STM, è sicuramente quella gravata da una prognosi più sfavorevole e in cui la progressione locale rappresenta la causa principale di decesso. Pur non essendo presenti trial randomizzati che lo confermino, per tale sede è generalmente preferibile un trattamento preoperatorio^[11, 12]. Il fatto di intervenire prima della chirurgia ha l'obiettivo di facilitare la reseccabilità, permettendo inoltre di identificare meglio il volume bersaglio, di allontanare alcune strutture critiche e di irradiare un tessuto più vascolarizzato e quindi più radiosensibile. Inoltre una revisione del database Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) su 1535 pazienti non ha mostrato un impatto positivo sulla sopravvivenza della radioterapia post-operatoria^[13]. La dose erogata solitamente è pari a 45-50 Gy. In caso di elevato rischio di recidiva post-chirurgia per la presenza di margini positivi può essere somministrato un sovradosaggio limitato al letto tumorale e alle aree considerate ad alto rischio, fino ad una dose complessiva di 60-64 Gy. Quest'ultimo approccio rimane comunque dibattuto e spesso sottopone il paziente a un rischio elevato di tossicità^[14], anche se eseguito intraoperatoriamente (IORT).

La sede retroperitoneale è quella in cui la radioterapia convenzionale con fotoni riscontra le maggiori limitazioni tecniche. In adome sono infatti presenti numerosi organi che presentano una scarsa tolleranza alle radiazioni, tra cui in particolare i reni, il fegato, le anse intestinali e le ovaie. Il limite imposto dalle dosi di tolleranza di tali strutture spesso compromette un'ottimale irradiazione dei volumi bersaglio alle dosi considerate terapeutiche. Ne consegue che la PT può offrire in tale ambito un beneficio notevole, grazie all'abilità di conformare la dose al target terapeutico, riducendo nel contempo quella ricevuta dagli organi a rischio. A tale scopo Swanson et al.^[15] hanno simulato dei piani di trattamento pre-chirurgia per 8 pazienti, confrontando la radioterapia conformazionale 3D (3DCRT), la radioterapia ad intensità modulata (IMRT) e la prototerapia conformazionale 3D (3DCPT). Sia la IMRT che 3DCPT hanno garantito una migliore conformazione e omogeneità della dose al



volume bersaglio rispetto alla 3DCRT, ma l'ulteriore vantaggio della 3DCPT è consistito nel ridurre notevolmente la dose all'intestino e ai reni (specialmente per quello contro-laterale). Un trial condotto al Massachusset General Hospital di Boston ha evidenziato come un approccio aggressivo, costituito da una radioterapia preoperatoria con IMRT e/o 3DCPT, seguita da una chirurgia ampia associata ad una radioterapia intraoperatoria (IORT), abbia prodotto dei risultati eccellenti in termini di controllo locale, soprattutto per i pazienti non già in recidiva, minimizzando la tossicità da trattamento^[16]. Un cenno merita inoltre l'impiego della terapia con ioni carbonio, che a proprietà balistiche simili alla protonterapia associa un potenziale vantaggio radiobiologico. I primi risultati pubblicati da Serizawa et al.^[17] nei STM retro-peritoneali non resecabili sembrano essere molto promettenti.

Sarcomi del tronco

In tale sede la radioterapia viene erogata con le stesse modalità dei STM degli arti, ovvero con un trattamento generalmente post-operatorio con una dose complessiva al letto chirurgico solitamente pari a 60-64 Gy. Anche la definizione dei volumi bersaglio è analoga. Nella radioterapia con fotoni vengono generalmente utilizzati dei campi tangenziali rispetto alla cute, per evitare che l'uscita del fascio stesso interessi gli organi interni. L'impiego dell'IMRT migliora ulteriormente la conformazione della dose, anche se generalmente aumenta il volume che riceve basse dosi.

Un discorso a parte meritano i STM ad insorgenza para-vertebrale. Infatti la presenza del midollo spinale rappresenta un vincolo di dose, in quanto è imperativo evitare la mielite trasversa, ovvero una temibile complicanza della radioterapia che equivale ad una lesione midollare trasversa. Ne consegue che spesso è necessario orientare il fascio non in maniera tangenziale, incrementando però la dose agli organi interni quali possono essere i reni, l'intestino, i polmoni, il cuore e l'esofago. Per tale localizzazione l'impiego della protonterapia può offrire dei vantaggi evidenti, in quanto riduce praticamente a

zero la dose del fascio in uscita e quindi riesce a risparmiare i tessuti interni. Weber et al. ^[18] hanno simulato dei piani di irradiazione per 5 pazienti con localizzazione para-spinale, comparando l'intensità modulata con fotoni (IMRT) e protoni (IMPT): a parità di conformazione e simile omogeneità di dose al volume bersaglio, la dose media ricevuta dagli organi a rischio viscerali è risultata inferiore con l'IMPT di un fattore da 1.3 a 25. Sempre lo stesso autore ^[19] ha successivamente riportato i risultati di 13 pazienti trattati con protonterapia al Paul Scherrer Institute (CH), evidenziando come sia stato effettivamente possibile erogare una dose elevata con una tossicità estremamente contenuta. Non solo, in entrambi i lavori viene evidenziato come grazie alla protonterapia sia possibile incrementare ulteriormente, quando clinicamente indicato, la dose erogata al target, rispettando comunque i limiti di tolleranza degli organi a rischio.

Sarcomi con altre localizzazioni più rare

Per i sarcomi del tratto gastro-intestinale (GIST), la radioterapia non è generalmente indicata. I STM della testa sono invece frequenti nell'età pediatrica (rhabdomyosarcomi parameningei e dell'orbita), ma rari nell'adulto. In tali casi la protonterapia può comunque essere impiegata, considerando il fatto che la radicalità chirurgica in tale sede è molto difficile ed è pertanto spesso necessario somministrare delle dosi elevate pur essendo vicini ai numerosi organi critici della regione del basicranio. In letteratura sono riportate altre segnalazioni di situazioni ancora più particolari che hanno beneficiato di un trattamento mirato con fasci di protoni, quale ad esempio il trattamento, con successo, di una recidiva di sarcoma della tonaca intima dell'arco aortico ^[20].

Sarcomi nel giovane adulto

Un discorso a parte merita il giovane adulto, età in cui possono insorgere STM sia tipici dell'età pediatrica, quali i rhabdomyosarcomi



e i sarcomi di Ewing/PNET, sia più frequenti per l'età adulta, come i sarcomi sinoviali e i liposarcomi. Spesso la gestione di tali pazienti risulta essere difficile, sia per la rarità degli eventi, sia per il fatto che i protocolli di terapia pediatrici sono in genere limitati ai 18-21 anni. Riferendosi alla realtà italiana, il tema è stato discusso al convegno nazionale della Società Italiana di Radioterapia Oncologica (AIRO) di Genova (2011), dove sono state presentate le esperienze del gruppo di Aviano ^[21] e di quello di Padova ^[22], giungendo alla comune conclusione dell'importanza di estendere anche per questi pazienti l'applicazione dei protocolli di trattamento pediatrici. In tale contesto l'impiego della protonterapia può rivelarsi di notevole importanza, permettendo di trattare zone tipicamente interessate da tali neoplasie, come la regione parameningea, l'orbita, la prostata e la regione paraspinale, minimizzando nel contempo la tossicità ai tessuti sani. L'aspettativa di vita per questi pazienti è lunga e pertanto la protonterapia può offrire l'ulteriore beneficio di ridurre anche il volume di tessuto sano che riceve una dose medio-bassa, diminuendo il rischio di seconde neoplasie radio-indotte. Quest'ultimo rappresenta un vantaggio molto importante rispetto alle moderne tecniche con fotoni ad intensità modulata, che hanno lo svantaggio di incrementare i volumi che ricevono basse dosi di radiazioni.

Conclusioni

L'impiego della protonterapia nel trattamento dei STM dell'adulto è ancora molto limitato ma presenta dei potenziali vantaggi soprattutto per la sede retro-peritoneale e paravertebrale, oltre che nella fascia di età del giovane adulto. Presso il Centro di Protonterapia dell'Università della Florida, sono attualmente aperti all'arruolamento due trials clinici per investigare il ruolo della protonterapia nei STM ad alto rischio ^[23] e nei retro-peritoneali ^[24]. Questa rappresenta la via maestra per dimostrare che la migliore distribuzione di dose emersa dagli studi comparativi si riflette in un reale miglioramento dell'outcome clinico.

Bibliografia

- [1] Singer S, Maki RG, O'Sullivan B. Soft tissue sarcoma. In: De Vita V, Lawrence T, Rosenberg S, editors. *Cancer: Principles & Practice of Oncology*. 9th ed. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins; p. 1533-77 (2011)
- [2] Mundt AJ, Awan A, Sibley GS, Simon M, Rubin SJ, Samuels B, et al. Conservative surgery and adjuvant radiation therapy in the management of adult soft tissue sarcoma of the extremities: Clinical and radiobiological results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 15; 32(4):977-85 (1995)
- [3] Spiro IJ, Rosenberg AE, Springfield D, Suit H. Combined surgery and radiation therapy for limb preservation in soft tissue sarcoma of the extremity: The Massachusetts General Hospital experience. *Cancer Invest*. 13(1):86-95 (1995)
- [4] Pisters PW, Pollock RE, Lewis VO, Yasko AW, Cormier JN, Respondek PM, et al. Long-term results of prospective trial of surgery alone with selective use of radiation for patients with T1 extremity and trunk soft tissue sarcomas. *Ann Surg*. 246(4):675-82 (2007)
- [5] O'Sullivan B, Davis AM, Turcotte R, Bell R, Catton C, Chabot P, et al. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomised trial. *Lancet*. 359(9325):2235-41 (2002)
- [6] O'Sullivan B, Ward I, Catton C. Recent advances in radiotherapy for soft-tissue sarcoma. *Curr Oncol Rep*. 5(4):274-81 (2003)
- [7] Wang D, Bosch W, Roberge D, Finkelstein SE, Petersen I, Haddock M, et al. RTOG sarcoma radiation oncologists reach consensus on gross tumor volume and clinical target volume on computed tomographic images for preoperative radiotherapy of primary soft tissue sarcoma of extremity in radiation therapy oncology group studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 15;81(4):525-8 (2011)
- [8] Holloway CL, Delaney TF, Alektiar KM, Devlin PM, O'Farrell DA, Demanes DJ. American brachytherapy society (ABS) consensus statement for sarcoma brachytherapy. *Brachytherapy*. 12(3):179-90 (2013)



- [9] McGee L, Indelicato DJ, Dagan R, Morris CG, Knapik JA, Reith JD, et al. Long-term results following postoperative radiotherapy for soft tissue sarcomas of the extremity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 84(4):1003-9 (2012)
- [10] Fogliata A, Scorsetti M, Navarria P, Catalano M, Clivio A, Cozzi L, et al. Dosimetric comparison between VMAT with different dose calculation algorithms and protons for soft-tissue sarcoma radiotherapy. *Acta Oncol.* 52(3):545-52 (2013)
- [11] Thomas DM, O'Sullivan B, Gronchi A. Current concepts and future perspectives in retroperitoneal soft-tissue sarcoma management. *Expert Rev Anticancer Ther.* 9(8):1145-57 (2009)
- [12] Paryani NN, Zlotecki RA, Swanson EL, Morris CG, Grobmyer SR, Hochwald SN, et al. Multimodality local therapy for retroperitoneal sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 82(3):1128-34 (2012)
- [13] Tseng WH, Martinez SR, Do L, Tamurian RM, Borys D, Canter RJ. Lack of survival benefit following adjuvant radiation in patients with retroperitoneal sarcoma: A SEER analysis. *J Surg Res.* 168(2):173-80 (2011)
- [14] Mohindra P, Neuman HB, Kozak KR. The role of radiation in retroperitoneal sarcomas. *Curr Treat Options Oncol.* In print, (2013)
- [15] Swanson EL, Indelicato DJ, Louis D, Flampouri S, Li Z, Morris CG, et al. Comparison of three-dimensional (3D) conformal proton radiotherapy (RT), 3D conformal photon RT, and intensity-modulated RT for retroperitoneal and intra-abdominal sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 83(5):1549-57 (2012)
- [16] Yoon SS, Chen YL, Kirsch DG, Maduekwe UN, Rosenberg AE, Nielsen GP, et al. Proton-beam, intensity-modulated, and/or intraoperative electron radiation therapy combined with aggressive anterior surgical resection for retroperitoneal sarcomas. *Ann Surg Oncol.* 17(6):1515-29 (2010)
- [17] Serizawa I, Kagei K, Kamada T, Imai R, Sugahara S, Okada T, et al. Carbon ion radiotherapy for unresectable retroperitoneal sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 75(4):1105-10 (2009)
- [18] Weber DC, Trofimov AV, Delaney TF, Bortfeld T. A treatment planning comparison of intensity modulated photon and proton

- therapy for paraspinal sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 58(5):1596-606 (2004).
- [19] Weber DC, Rutz HP, Bolsi A, Pedroni E, Coray A, Jermann M, et al. Spot scanning proton therapy in the curative treatment of adult patients with sarcoma: The Paul Scherrer Institute experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 69(3):865-71 (2007).
- [20] Ishigami N, Suzuki K, Takahashi T, Neyatani H, Bashar AH, Kazui T. Intimal sarcoma of aortic arch treated with proton therapy following surgery. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 16(2):12-4 (2008).
- [21] Mascarin M, Giugliano FM, Coassin E, De apoli A, Trovò MG. I tumori con istologia pediatrica nell'adolescente e nel giovane adulto, trattati con tomoterapia elicoidale e radioterapia ad intensità modulata: Esperienza del Centro di Riferimento Oncologico di Aviano. *Convegno AIRO - Genova.* (2011).
- [22] Scarzello G, Basso U, Buzzaccarini MS, Bisogno G, Vinante L, Brunello A, Sotti G. Sarcomi con istotipo pediatrico in età adulta: Esperienza monoistituzionale. *Convegno AIRO - Genova* (2011).
- [23] Indelicato DJ. UFPTI 0803-SA02: A pilot study investigating neoadjuvant temozolomide based proton chemoradiotherapy for high-risk soft tissue sarcomas. University of Florida Proton Therapy Institute.
- [24] Indelicato DJ. A pilot study investigating preoperative proton radiotherapy for retroperitoneal sarcoma. University of Florida Proton Therapy Institute.





La radioterapia con fasci di protoni nelle neoplasie dell'infanzia

Barbara Rombi, Maurizio Amichetti | *U.O. Protonterapia, APSS Trento*

Introduzione

Enormi progressi sono stati fatti nell'ambito dell'oncologia pediatrica nelle ultime decadi tanto che ad oggi oltre il 70% di neoplasie pediatriche sono curabili ^[1]. L'utilizzo della radioterapia come parte integrante di un trattamento multidisciplinare in oncologia pediatrica ha portato ad un miglioramento del controllo di malattia e della sopravvivenza a discapito di una più elevata insorgenza di morbidità nei pazienti lungo-sopravvivenenti. I bambini sono particolarmente suscettibili alle radiazioni anche a basse dosi, come dimostrato peraltro in studi epidemiologici di popolazioni esposte ^[2], a causa del fatto che i tessuti in fase di crescita e sviluppo sono più sensibili alle radiazioni. Diversi approcci sono stati utilizzati per ridurre le morbidità legate alla radioterapia come l'intensificarsi di schemi di chemioterapia e il numero di interventi chirurgici ma, nonostante tutto, molti bambini sono ad alto rischio di sviluppare una moltitudine di effetti tardivi severi a causa delle radiazioni.

La radioterapia con protoni (PT) è una tecnica di irradiazione ad alta precisione in grado di ottenere sia una copertura ottimale del tumore-target sia un risparmio dei tessuti sani attorno al target rispet-

to al trattamento con fotoni, mitigando così l'incidenza di complicanze acute e tardive legate al trattamento radiante. Le percentuali di sopravvivenza con i protoni sono almeno simili se non più elevate rispetto alla radioterapia con fotoni.

I tumori del sistema nervoso centrale

I tumori del sistema nervoso centrale (SNC) colpiscono circa il 20% dei pazienti in età pediatrica. Le opzioni terapeutiche ad oggi in uso sono la radioterapia, la chirurgia e la chemioterapia, spesso usate in combinazione, che garantiscono oltre il 70% di sopravvivenza a 5 anni^[3]. La radioterapia nei tumori cerebrali continua ad essere un motivo di forte preoccupazione per i medici a causa degli effetti potenzialmente lesivi a carico del tessuto cerebrale sano. Tale danno è proporzionale alla dose di irradiazione ricevuta, alle dimensioni del campo di irradiazione^[4, 5] e può tradursi in una riduzione dello sviluppo neurocognitivo in particolare sulle abilità matematiche, di linguaggio, dell'attenzione, della memoria, del ritmo sonno-veglia e del quoziente intellettivo^[6]. Ovviamente la comparsa di disturbi neurocognitivi può dipendere da altri fattori indipendenti alla radioterapia come il danno diretto per effetto massa del tumore stesso sul tessuto cerebrale sano, la presenza di idrocefalo, il numero e il tipo di interventi chirurgici subiti ed eventuali altre complicanze perioperatorie. Anche alcuni agenti chemioterapici possono avere un effetto negativo sul tessuto cerebrale sano. Tutte queste opzioni terapeutiche intervengono inoltre a creare un danno a carico dell'asse ipotalamo-ipofisario con conseguenti deficit neuroendocrini e dell'apparato uditivo. La qualità di vita a lungo termine dei bambini affetti da tumore cerebrale che sono stati sottoposti a PT, ha dimostrato un impatto negativo sullo stato di ansia, di preoccupazione e delle capacità comunicative, in particolare nei pazienti sottoposti a trattamenti combinati aggressivi^[7]. Viswanathan et al^[8] hanno analizzato i deficit neuroendocrini sviluppatasi in 31 pazienti pediatrici affetti da tumore cerebrale (medulloblastoma, craniofaringioma e glioma) dopo trattamento con protoni o combinato protoni/fotoni,



dopo intervento chirurgico e chemioterapia. I pazienti che hanno ricevuto il trattamento misto fotoni/protoni hanno sviluppato più precocemente un danno all'asse ipotalamo-ipofisario.

Glioma a basso grado

I gliomi a basso grado (LGG) insorgono in circa il 10% della popolazione pediatrica e sono frequentemente suscettibili di resezione chirurgica eccetto che per un sottogruppo di LGG localizzati in regione chiasmatica, nell'ipotalamo e nel tronco cerebrale, i quali, a causa di una stretta vicinanza con strutture altamente critiche, hanno un elevato rischio di morbidità. Tali tumori rispondono bene alla chemioterapia che viene prescritta come trattamento di prima scelta soprattutto nei bambini sotto i 10 anni in modo da ritardare l'inizio della radioterapia. La radioterapia ad intento esclusivo si riserva invece nei casi di progressione di malattia dopo chemioterapia e nei pazienti oltre i 10 anni di età, ottenendo percentuali di sopravvivenza libera da malattia a 10 anni (EFS) del 74% e sopravvivenza globale del 96% ^[9].

Hug e colleghi ^[10] hanno pubblicato uno studio su 27 pazienti pediatrici trattati con PT per LGG localizzato in prossimità di organi critici come il tronco cerebrale, gli emisferi cerebrali e cerebellari, e quindi non aggredibile chirurgicamente, ottenendo eccellenti percentuali di sopravvivenza, di controllo locale di malattia e di performance status dopo PT.

I gliomi a basso grado delle vie ottiche possono insorgere nel tratto prechiasmatico e grazie alla possibilità di un accesso chirurgico anteriore hanno una prognosi più favorevole con percentuali di sopravvivenza tra 85 and 100% ^[11]. Quando il tumore si estende invece posteriormente con coinvolgimento delle vie ottiche (nervi, chiasma) la resezione non è possibile perché causerebbe cecità o altre inaccettabili complicanze e per questo sottogruppo di tumori la radioterapia gioca un ruolo fondamentale nel controllo della lesione ^[12]. L'incidenza di questi tumori aumenta nei pazienti affetti dalla cosiddetta malattia genetica Neurofibromatosi tipo I; essi possono avere un andamento più benigno per i quali il trattamento radiante può essere usato come un'opzione terapeutica in fase di progressione.

Fuss^[13] dopo aver confrontato i piani di trattamento di protoni di 7 pazienti pediatrici affetti da glioma delle vie ottiche con i fotoni, ha dimostrato la superiorità dosimetrica dei protoni nel risparmiare gli organi a rischio come i lobi temporali, frontali, il chiasma e la ghiandola pituitaria, dalle basse e alte dosi, preservando quindi la capacità visiva e il controllo locale di malattia.

I tumori germinali

I tumori germinali (GCT) fanno parte del 3-5% dei tumori del SNC; tipicamente insorgono nella regione soprasellare o nella ghiandola pineale anche se possono insorgere in qualsiasi parte del SNC. Sono spesso localizzati ma possono diffondersi attraverso il liquido cefalo-rachidiano (CSF) ai ventricoli e al midollo spinale. Sono divisi in 2 sottogruppi istologici altamente prognostici, i tumori germinali puri e quelli che hanno una componente non germinomatosa. I risultati clinici di 22 pazienti affetti da GCT e trattati con protoni sono stati recentemente pubblicati da Macdonald e colleghi^[14] e hanno evidenziato, a parità di curve di sopravvivenza e di controllo locale rispetto a gruppi storici trattati con fotoni, un'ottima tolleranza al trattamento e assenza di effetti collaterali tardivi.

Medulloblastoma

Il medulloblastoma rappresenta circa il 20% dei tumori del SNC tipicamente con partenza dal cervelletto. La terapia standard prevede la resezione del tumore più radicale possibile seguita da chemioterapia e radioterapia di tutto l'asse cranio-spinale e un boost sul letto tumorale o sulla fossa cranica posteriore. L'approccio terapeutico multimodale sopradescritto garantisce percentuali di sopravvivenza libere da malattia di circa 80% in 5 anni per il rischio standard e intorno al 65-70% per l'alto rischio^[15]. L'irradiazione di tutto l'asse cranio-spinale con tecnica di fotoni determina una dose aggiuntiva di irradiazione anche dei tessuti sani anteriori al midollo spinale come il cuore, i polmoni, la tiroide, l'intestino, e le gonadi nella donna. In questo contesto, i protoni offrono un grande vantaggio in quanto non vi è una dose in uscita e tutti i tessuti sani non target sono preservati. Inoltre, durante la fase di irradiazione



del boost con protoni, si ha un ulteriore risparmio del tessuto cerebrale sano, dell'orecchio medio, dei lobi temporali, e delle strutture neuroedocrine [6, 17]. Tale risparmio dosimetrico si traduce in una minore insorgenza di danni tardivi con percentuali di sopravvivenza sovrapponibili [18] (Fig. 1).

Ependimoma

L'ependimoma è una neoplasia che insorge in circa 8-10% dei tumori pediatrici in sede intracranica, nei 2/3 dei casi si localizza in fossa cranica posteriore e per il restante in sede sopratentoriale. Il trattamento standard prevede, dopo una resezione chirurgica massimale, un trattamento radioterapico locale del letto tumorale che permette di ottenere percentuali di sopravvivenza libera da progressione intorno al 70-80%, dopo resezione macroscopicamente completa [19].

Il gruppo di studio dell'ospedale Massachusetts General Hospital (MGH) di Boston ha analizzato i risultati clinici di 17 pazienti pediatrici affetti da ependimoma e sottoposti a PT dopo resezione radicale o subtotale; anche in questa casistica specifica è stata rilevata un'ottima tolleranza al trattamento radiante con lo sviluppo di minimi effetti collaterali acuti. Si confermano curve di sopravvivenza e di controllo locale simili ai pazienti pediatrici trattati con fotoni sebbene anche in questo caso la copertura del target e il risparmio del tessuto cerebrale sano, lobi temporali e ipotalamo sono nettamente superiori, traducendosi in una migliore tolleranza al trattamento e una potenziale riduzione del danno tardivo agli organi che hanno ricevuto una minore dose di irradiazione [20].

Craniofaringioma

Il craniofaringioma è una lesione benigna, a lenta crescita, generalmente provvista di una componente cistica. Nel 70% dei casi si localizza in regione retro-chiasmatica di difficile accesso chirurgico per la potenziale alta morbilità. Durante il trattamento radiante, indicato nei pazienti che non hanno ottenuto la radicalità chirurgica o nei casi di progressione dopo chirurgia, la componente cistica potrebbe modificarsi volumetricamente tanto da richiedere un con-

trollo con immagini radiologiche (TAC o RM) settimanali, durante il trattamento radiante stesso. Sebbene la radicalità chirurgica influisca sul controllo locale di malattia spesso è difficile da ottenere per infiltrazione di strutture critiche vicine.

In uno studio retrospettivo che ha analizzato 16 pazienti pediatrici sottoposti a PT dopo uno o più interventi chirurgici, si sono ottenute eccellenti curve di sopravvivenza ed effetti tardivi legati alla PT (25% dei casi), tutti di grado lieve o moderato^[21]. Un solo paziente ha sviluppato un tumore radio-indotto. Egli era stato precedentemente sottoposto a trattamento radiante con fotoni e a successiva PT dopo 3 anni di follow-up per ricaduta di malattia. La sede del tumore secondario si trovava esattamente all'interno del precedente campo di fotoni ma fuori dal successivo campo di PT. Tutti i pazienti sono stati inoltre sottoposti a monitoraggio della componente cistica durante la PT; in 6 pazienti è stato necessario modificare il piano di trattamento con PT in modo da assicurare la piena copertura della regione tumorale^[22].

L'impatto negativo della chirurgia e radioterapia sulla qualità di vita a lungo termine è stato valutato da Laffond e al^[23] in 29 pazienti pediatrici affetti da craniofaringioma; il 38% dei pazienti ha sviluppato depressione e stato di ansia generalizzato in seguito alle suddette terapie.

Altri tumori pediatrici extracerebrali

Tumori della base cranica

I cordomi (CH) e i condrosarcomi (CS) sono tumori non comuni in ambito pediatrico; generalmente sono a lenta crescita, raramente metastatizzano, e insorgono nella base cranica in prossimità di organi a rischio come il tronco cerebrale, il midollo spinale, i nervi cranici, le vie ottiche e le arterie^[24]. La PT ha ripetutamente dimostrato la capacità di ottenere risultati superiori in termini di controllo locale rispetto a pazienti trattati con fotoni grazie alle proprietà fisiche dei protoni che permettono di erogare dosi elevate al tumore risparmiando allo stesso tempo la dose degli organi a rischio vicini^[25, 26].



In un recente studio di Rombi e colleghi^[27] sono stati analizzati i risultati clinici di 26 pazienti pediatriche trattate con PT post-operatoria ottenendo ottimi risultati di controllo locale (LC) a 5 anni (80% per CH e 81% per CS) e di sopravvivenza globale (OS) (89% per CH e 75% per CS). Inoltre solamente il 19% dei pazienti ha sperimentato complicanze tardive ma nessuno ad alto grado di tossicità.

Sarcomi dei tessuti molli

Il trattamento del sarcoma dei tessuti molli (STS) prevede un approccio multimodale che consiste nella chirurgia, chemioterapia +/- radioterapia. Nei casi di impossibilità ad ottenere una resezione microscopicamente completa la radioterapia può essere erogata per ottenere un controllo locale sebbene vi sia il rischio di sviluppare sequele tardive legate al trattamento radiante. In questo contesto la PT gioca quindi un ruolo fondamentale in quanto, riducendo la dose di radiazione agli organi a rischio, riduce l'incidenza di complicanze acute e tardive.

Timmermann e al^[28] hanno trattato 16 bambini affetti da STS con PT e hanno riscontrato una sola complicanza acuta di grado severo al midollo osseo verosimilmente legata al precedente trattamento chemioterapico, 2 carie dentarie e un'asimmetria dell'osso facciale. Le percentuali di OS e LC sono invece equiparabili al trattamento con fotoni mentre l'incidenza e il grado di tossicità sono certamente migliorate con i PT.

IL sarcoma di Ewing

Ad oggi il 60-70% dei pazienti con sarcoma di Ewing sopravvive oltre i 5 anni^[29] grazie all'utilizzo di diversi schemi terapeutici che includono la chirurgia, la chemioterapia e la radioterapia. Questi tumori sono altamente responsivi alle radiazioni e pertanto la radioterapia viene riservata soprattutto in ambito post-operatorio per i pazienti che non hanno ottenuto una radicalità chirurgica e quindi con margini di resezione positivi o per quelli che hanno scarsamente risposto alla chemioterapia^[30]. Inoltre la radioterapia è tipicamente prescritta in alternativa alla chirurgia per quei tumori difficilmente resecabili se non a discapito di elevata insorgenza di complicanze post-intervento.

Rombi e al ^[31] hanno riscontrato eccellenti risultati di LC (86%) e OS (89%) in 30 pazienti pediatriche affette da Ewing sarcoma trattati con PT. Riguardo alle tossicità tardive, il 16% dei pazienti ha sviluppato scoliosi e cifosi (3 di grado lieve, 1 di grado moderato e 1 severo) ma tutti i pazienti erano stati precedentemente sottoposti a resezione di uno o più corpi vertebrali prima della PT. Quattro pazienti hanno sviluppato un tumore ematologico secondario (2 sindromi mielodisplastiche e 2 leucemie mieloidi acute) verosimilmente dovuto all'utilizzo di farmaci chemioterapici quali le antraciline e l'etoposide.

Rabdomiosarcoma

a. Regione orbitaria

Il rabdomiosarcoma (RMS) è la neoplasia più frequente della regione orbitaria e comprende circa il 10% di tutti i RMS di origine pediatrica. Nonostante il RMS dell'orbita abbia una prognosi altamente favorevole con percentuali di sopravvivenza a 5 anni di oltre 85%, gli effetti tardivi post- radioterapia sono frequenti e includono cataratta, ipoplasia dell'osso orbitario, ulcere corneali, xeroftalmia, emorragia vitrea e ipopituitarismo ^[32, 33].

Yock et al ^[34], hanno valutato clinicamente 7 pazienti pediatriche affette da RMS orbitario dopo chemio e radioterapia con PT, rilevando che la capacità visiva era stata pienamente preservata in tutti. Due pazienti hanno sviluppato secchezza oculare di grado moderato, due ipoplasia dell'osso orbitario e cinque pazienti hanno sviluppato enoftalmo; ad ogni modo l'incidenza di tali effetti collaterali è ridotta rispetto al gruppo storico trattato con fotoni.

b. Regione parameningea

Kozak et al ^[35] hanno confrontato i piani di PT di 10 pazienti affette da RMS parameningeo con tecnica IMRT; entrambe le tecniche hanno dimostrato copertura simile del target, ma i protoni hanno ridotto notevolmente il volume di irradiazione dei seguenti tessuti sani: globi oculari, lenti, retina, nervi ottici, chiasma, tessuto cerebrale sano, midollo allungato, ghiandola pituitaria, ipotalamo, ghiandole parotidi, lacrimali mentre non vi è stato un risparmio oggettivo della coclea omolaterale e dell'osso mastoide.



Anche Childs^[36] ha riportato curve di sopravvivenza e di controllo di malattia sovrapponibili, rispetto alle serie pubblicate di pazienti trattati con fotoni in un gruppo di bambini affetti da RMS PM trattati con PT, con un miglioramento delle percentuali di tossicità.

c. regione vescicale-prostatica/ regione vescicale/ prostatica

Dati simili sono stati pubblicati da Cotter e colleghi^[37] in riferimento ad un gruppo di pazienti affetti da RMS della regione vescicale e prostatica, con un risparmio importante degli organi a rischio quali la vescica, i testicoli, le teste femorali e le ossa pelviche, rispetto ai gruppi storici trattati con fotoni.

Rischio di tumore secondario radio-indotto

I tumori secondari radio-indotti destano grande preoccupazione soprattutto nelle popolazioni più giovani dove si ha un maggiore periodo di latenza (di circa 10-20 anni) e una maggiore suscettibilità dei tessuti in via di accrescimento alle radiazioni, rispetto alle popolazioni adulte. Pertanto la scelta di una particolare tecnica radioterapica deve considerare anche il volume di irradiazione dei tessuti sani vicini alla regione tumorale. Sono stati pubblicati diversi modelli matematici che valutano la riduzione del rischio di secondo tumore con l'uso dei protoni rispetto alle tecniche standard di fotoni. Ad esempio, Mirabell e colleghi^[38] hanno calcolato la probabilità di riduzione del rischio, attraverso studi dosimetrici, su 2 pazienti pediatriche e hanno trovato che nel caso del RMS parameningeo il rischio era ridotto di un fattore > 2 mentre nel caso di un medulloblastoma di un fattore tra 8-15, quando confrontato con tecniche IMRT e RT convenzionale.

In passato si era postulata l'eventualità che la terapia con protoni, in particolare quella erogata secondo la tecnica denominata "scattering", potesse incrementare il rischio di tumore secondario radio-indotto, rispetto ad alcune tecniche con fotoni, a causa della produzione di neutroni dovuta a fenomeni di diffusione^[39]. Tale rischio invece è stato successivamente ridimensionato da più recenti studi sperimentali sia sulle vecchie che sulle nuove apparecchiature

per protoni. La tecnica attiva o di scanning, presente presso il nuovo centro di protonterapia a Trento, è dimostrato produrre una dose di neutroni inferiore: tale dato potrebbe significativamente tradursi in una riduzione dell'incidenza di tumore radio-indotto. Inoltre successive simulazioni di erogazione del fascio di protoni su grandi volumi come per l'irradiazione cranio-spinale hanno dimostrato che il rischio di tumore secondario è ridotto rispetto alle tecniche con fotoni [40].

Conclusioni

Per l'irradiazione del paziente pediatrico vi sono diverse opzioni terapeutiche che utilizzano sia tecniche di fotoni che protoni. Il vantaggio dosimetrico dei protoni in grado di ridurre la dose di irradiazione ai tessuti sani promette importanti benefici clinici nei pazienti lungosopravvissenti da tumore in età pediatrica perché a parità di percentuali sovrapponibili di controllo del tumore, gli effetti tardivi dovuti alle radiazioni e l'incidenza di tumore secondario radio-indotto sono ridotti.

Recentemente la letteratura medica si sta arricchendo di diversi articoli scientifici che mostrano i reali vantaggi clinici ottenuti dall'utilizzo dei protoni e l'impatto di questa terapia sulla qualità di vita. Ad oggi sebbene vi siano pochi centri di protoni al mondo, sarebbe comunque auspicabile che tutti i pazienti pediatrici affetti da tumore solido venissero trattati con PT per la possibilità di risparmiare i tessuti sani non target e di ridurre l'incidenza di tossicità correlate.

Sono comunque necessari studi aggiuntivi che analizzino tempi di follow-up prolungati in modo da valutare l'insorgenza di complicanze nel tempo e valutarne l'impatto clinico.

Bibliografia

- [1] Ries LAG, Melbert D, Krapcho M (2007) SEER Cancer Statistics Review, 1975–2004. Bethesda, MD: National Cancer Institute. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2004.



- [2] Taylor AJ, Little MP, Winter DL, Sugden E, Ellison DW, et al (2010) Population-based risks of CNS tumors in survivors of childhood cancer: the British Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 28: 5287-93.
- [3] Estimated by CBTRUS using Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program (www.seer.cancer.gov) SEER*Stat Database: Incidence - SEER 17 Regs Limited-Use, Nov 2008 Sub (1973–2006), National Cancer Institute.
- [4] Chapman CA, Waber DP, Bernstein JH, Pomeroy SL, LaVally B, et al (1995) Neurobehavioral and neurologic outcome in long-term survivors of posterior fossa brain tumors: role of age and perioperative factors. *J Child Neurol* 10: 209-12.
- [5] Palmer SL, Goloubeva O, Reddick WE, Glass JO, Gajjar A, et al (2001) Patterns of intellectual development among survivors of pediatric medulloblastoma: a longitudinal analysis. *J Clin Oncol* 19: 2302-8.
- [6] Mostow EN, Byrne J, Connelly RR, Mulvihill JJ (1991) Quality of life in long-term survivors of CNS tumors of childhood and adolescence. *J Clin Oncol* 9: 592-9.
- [7] Kuhlthau KA, Pulsifer MB, Yeap BY, Rivera Morales D, Delahaye J, et al (2012) Prospective study of health-related quality of life for children with brain tumors treated with proton radiotherapy. *J Clin Oncol* 30: 2079-86.
- [8] Viswanathan V, Pradhan KR, Eugster EA (2011) Pituitary hormone dysfunction after proton beam radiation therapy in children with brain tumors. *Endocr Pract* 17: 891-6.
- [9] Merchant TE, Kun LE, Wu S, Xiong X, Sanford RA, et al (2009) Phase II trial of conformal radiation therapy for pediatric low-grade glioma. *J Clin Oncol* 27:3598-604.
- [10] Hug EB, Muenter MW, Archambeau JO, DeVries A, Liwnicz B, et al (2002) Conformal proton radiation therapy for pediatric low-grade astrocytomas. *Strahlenther Onkol* 178: 10-7.
- [11] Packer RJ, Savino PJ, Bilaniuk LT, Zimmerman RA, Schatz NJ, et al (1983) Chiasmatic gliomas of childhood. A reappraisal of natural history and effectiveness of cranial irradiation. *Childs Brain* 10: 393-403.

- [12] Rosenstock JG, Packer RJ, Bilaniuk L, Bruce DA, Radcliffe JL, et al (1985) Chiasmatic optic glioma treated with chemotherapy. A preliminary report. *J Neurosurg* 63: 862-66.
- [13] Fuss M, Hug EB, Schaefer RA, Nevinny-Stickel M, Miller DW, et al (1999) Proton radiation therapy (PRT) for pediatric optic pathway gliomas: comparison with 3D planned conventional photons and a standard photon technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 45: 1117-26.
- [14] MacDonald SM, Trofimov A, Safai S, Adams J, Fullerton B, et al (2011) Proton radiotherapy for pediatric central nervous system germ cell tumors: early clinical outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 79: 121-9.
- [15] Packer RJ, Sutton LN, Elterman R, Lange B, Goldwein J, et al (1994) Outcome for children with medulloblastoma treated with radiation and cisplatin, CCNU, and vincristine chemotherapy. *J Neurosurg* 81: 690-8.
- [16] Lin R, Hug EB, Schaefer RA, Miller DW, Slater JM, et al (2000) Conformal proton radiation therapy of the posterior fossa: a study comparing protons with three-dimensional planned photons in limiting dose to auditory structures. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48: 1219-26.
- [17] Lee CT, Bilton SD, Famiglietti RM, Riley BA, Mahajan A, et al (2005) Treatment planning with protons for pediatric retinoblastoma, medulloblastoma, and pelvic sarcoma: How do protons compare with other conformal techniques? *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 63: 362-372.
- [18] Pulsifer MB, Delgado I, Tarbell N (2010) Neurocognitive outcomes after proton radiation for pediatric brain tumors. *J Clin Oncol* 28:15s.
- [19] Merchant TE, Mulhern RK, Krasin MJ, Kun LE, Williams T, et al (2004) Preliminary results from a phase II trial of conformal radiation therapy and evaluation of radiation-related CNS effects for pediatric patients with localized ependymoma. *J Clin Oncol* 22: 3156-62.
- [20] MacDonald SM, Safai S, Trofimov A, Wolfgang J, Fullerton B, et al (2008) Proton radiotherapy for childhood ependymoma: initial



- clinical outcomes and dose comparisons. *Int J Radiat Oncology Biol Phys* 71: 979-86.
- [21] Luu QT, Loredano LN, Archambeau JO, Yonemoto LT, Slater JM,, et al (2006) Fractionated proton radiation treatment for pediatric craniopharyngioma: preliminary report. *The Cancer J* 12: 155-59.
- [22] Merchant TE, Kun LE, Hua CH, Wu S, Xiong X, et al (2013) Disease control after reduced volume conformal and intensity modulated radiation therapy for childhood craniopharyngioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 85:e187-92.
- [23] Laffond C, Dellatolas G, Alapetite C, Puget S, Grill J (2012) Quality-of-life, mood and executive functioning after childhood craniopharyngioma treated with surgery and proton beam therapy. *Brain Inj* 26: 270-81.
- [24] Hoch BL, Nielsen GP, Liebsch NJ, Rosenberg AE (2006) Base of skull chordomas in children and adolescents: a clinicopathologic study of 73 cases. *Am J Surg Pathol* 30: 811-8.
- [25] Munzenrider JE and Liebsch NJ (1999) Proton therapy for tumors of the skull base. *Strahlenther Onkol* 175: 57-63.
- [26] Ares C, Hug EB, Lomax AJ, Bolsi A, Timmermann B, et al (2009) Effectiveness and safety of spot scanning proton radiation therapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base: first long-term report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 75: 1111-8.
- [27] Rombi B, Ares C, Hug EB, Schneider R, Goitein G, et al (2013) Spot-scanning proton radiation therapy for pediatric chordoma and chondrosarcoma: clinical outcome of 26 patients treated at Paul Scherrer Institute (PSI). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 86: 578-84.
- [28] Timmermann B, Schuck A, Niggli F, Weiss M, Lomax AJ, et al (2007) Spot-scanning proton therapy for malignant soft tissue tumors in childhood: first experiences at the Paul Scherrer Institute. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 67: 497-504.
- [29] Grier HE, Krailo MD, Tarbell NJ, Link MP, Fryer CJ, et al (2003) Addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone. *N Engl J Med* 348: 694-701.

- [30] Craft AW, Cotterill SJ, Bullimore JA, Pearson D (1997) Long-term results from the first UKCCSG Ewing's Tumour Study (ET1). United Kingdom Children's Cancer Study Group (UKCCSG) and the Medical Research Council Bone Sarcoma Working Party. *Eur J Cancer* 33: 1061-9.
- [31] Rombi B, DeLaney TF, MacDonald SM, Huang MS, Ebb DH, et al (2011) Proton radiotherapy for pediatric ewing's sarcoma: initial clinical outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 82: 1142-1148.
- [32] Heyn R, Ragab A, Raney RB Jr, Ruymann F, Tefft M, et al (1986) Late effects of therapy in orbital rhabdomyosarcoma in children: a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. *Cancer* 57: 1738-43.
- [33] Raney RB, Anderson JR, Kollath J, Vassilopoulou-Sellin R, Klein MJ, et al. (2000) Late effects of therapy in 94 patients with localized rhabdomyosarcoma of the orbit: Report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (IRS)-III, 1984-1991. *Med Pediatr Oncol* 34: 413-420.
- [34] Yock T, Schneider R, Friedmann A, Adams J, Fullerton B, et al. (2005) Proton Radiation therapy for orbital rhabdomyosarcoma: clinical outcome and a dosimetric comparison with photons. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 63: 1161-1168.
- [35] Kozak KR, Adams J, Krejcarek SJ, Tarbell NJ, Yock TI (2009) A dosimetric comparison of proton and intensity-modulated photon radiotherapy for pediatric parameningeal rhabdomyosarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 74: 179-86.
- [36] Childs SK, Kozak KR, Friedmann AM, Yeap BY, Adams J, et al (2012) Proton radiotherapy for parameningeal rhabdomyosarcoma: clinical outcomes and late effects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 82: 635-42.
- [37] Cotter SE, Herrup DA, Friedmann A, Macdonald SM, Pieretti RV, et al (2011) Proton radiotherapy for pediatric bladder/prostate rhabdomyosarcoma: clinical outcomes and dosimetry compared to intensity-modulated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 81: 1367-73.
- [38] Miralbell R, Lomax A, Cella L, Schneider U (2002) Potential reduction of the incidence of radiation-induced second cancers by



using proton beams in the treatment of pediatric tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 54: 824-829.

- [39] Hall, E. J (2006) Intensity-modulated radiation therapy, protons, and the risk of second cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 65: 1-7.
- [40] Newhauser WD, Fontenot JD, Mahajan A, Kornguth D, Stovall M, et al. (2009) The risk of developing a second cancer after receiving craniospinal proton irradiation. *Phys Med Biol* 54: 2277-91.





I progetti di adroterapia in Italia





Il Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica di Pavia

Francesca Valvo | *CNAO – Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica, Pavia*

La storia

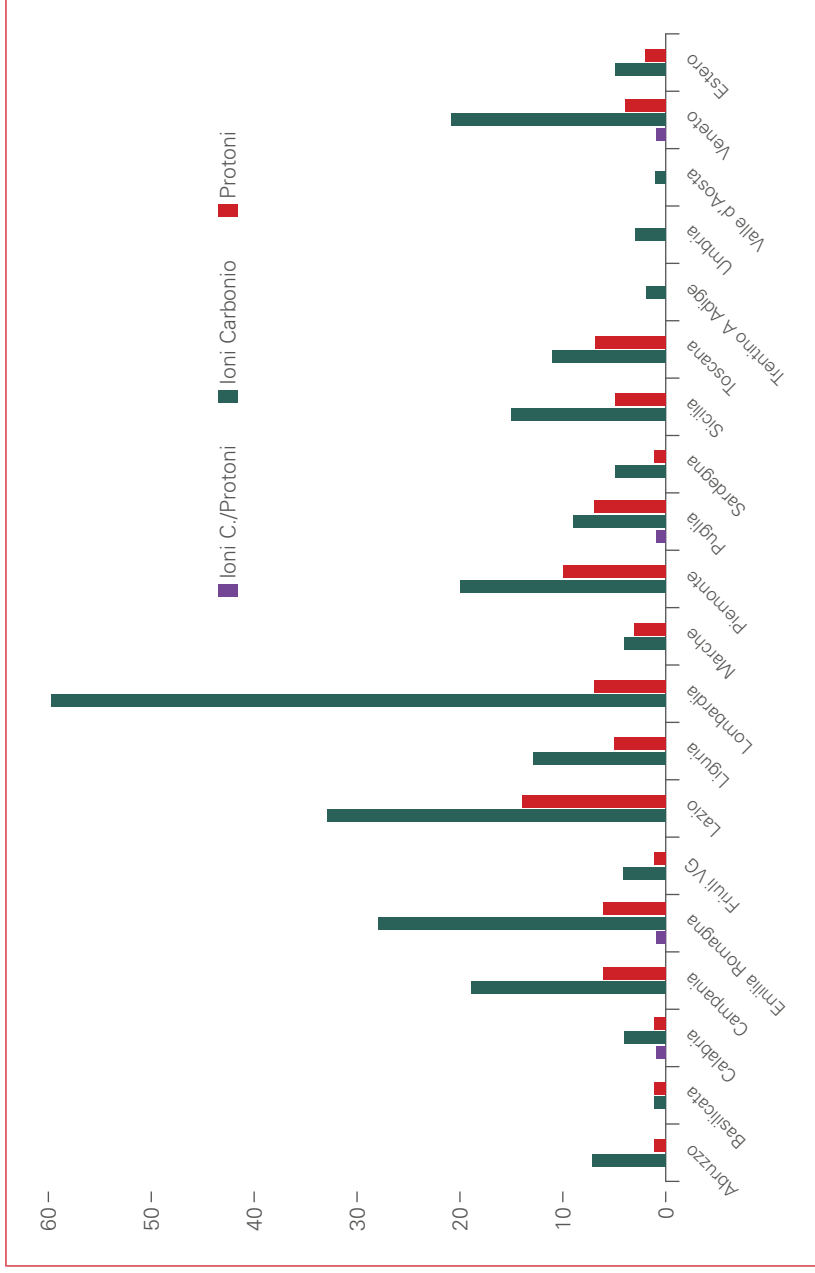
Il Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica (CNAO) di Pavia, è stato costruito per volontà del Ministero della Salute con Legge n° 388 del 23.12.2000. Esso rappresenta una delle realtà più qualificate nel panorama mondiale della clinica e della ricerca in questa particolare forma di radioterapia. L'adroterapia utilizza protoni e nuclei atomici (chiamati ioni) che raggiungono e distruggono il tumore con grande precisione ed efficacia, è in grado di trattare patologie che interessano tutti i distretti corporei.

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

Per la prima volta in Italia è stata costruita una macchina, le cui caratteristiche sono specificamente idonee a curare il cancro piuttosto che ad eseguire esperimenti di fisica, nonostante abbia fra i suoi costruttori fisici del CERN e dell'Istituto Nazionale di Fisica Nucleare. Il Sincrotrone, così si chiama la macchina che produce gli adroni. La realizzazione del CNAO è avvenuta creando un tessuto di relazioni con Enti, Università, Industrie (l'elenco complessivo è visibile sul



Fig. 1 Distribuzione geografica dei pazienti del CNAO. Totale: 370 pazienti.



sito www.cnao.it), che ha consentito di sviluppare il centro, riducendo i costi e creando una competenza interna di livello elevato. Il CNAO ha avviato un percorso virtuoso, che esporta competenze e agisce come polo formativo di livello mondiale nel settore dell'adroterapia. In Europa il progetto austriaco MedAustron sta realizzando un centro come il CNAO a sud di Vienna, con la collaborazione di personale e impiego di progetti CNAO. Al CNAO, oggi lavorano 110 persone altamente qualificate (medici, fisici, ingegneri, e tecnici) l'età media del personale è 37 anni, a significare che alla competenza si aggiunge l'entusiasmo della gioventù.

Dopo una sperimentazione clinica voluta dal Ministero della salute, che ha trattato più di 200 pazienti che non avevano altre speranze di guarigione, lo scorso Dicembre 2013 l'Istituto Superiore di Sanità ha marcato CE il Sincrotrone, riconoscendo così l'adroterapia come pratica terapeutica.

Nello stesso mese la Regione Lombardia ha approvato le tariffe di adroterapia. Oggi al CNAO i pazienti possono essere trattati all'interno del Sistema Sanitario Nazionale e provengono da tutte le regioni d'Italia e anche dall'estero.

Nel grafico di Figura 1 è mostrata la provenienza geografica dei pazienti del CNAO. La Tabella 1 mostra le sedi delle patologie tumorali trattate ad oggi al CNAO e il relativo numero di pazienti.

Tab. 1 Tumori trattati al CNAO (fino a ottobre 2014)

Base cranio – Encefalo – Seni paranasali	199
Ghiandole salivari	57
Prostata	6
Orbita e metastasi orbitarie	6
Vie aereodigestive	8
Rachide	85
Recidiva locale da neoplasie rettali	3
Epatocarcinomi	1
Neoplasie del pancreas	2

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

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

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

Principali vantaggi dell'adroterapia

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

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

Inoltre, il meccanismo di rilascio dell'energia degli ioni carbonio causa una grande quantità di doppie rotture a livello dei legami del DNA che non possono essere riparate dai meccanismi intrinseci di riparazione presenti nelle cellule.

In tal modo la cellula tumorale, perdendo la capacità di autoriparazione, non può più replicarsi in maniera incontrollata e andrà incontro ad un meccanismo detto di "apoptosi" ovvero di morte cellulare.

Tale caratteristica è fondamentale per distruggere soprattutto i tumori tipicamente radio resistenti alla terapia con raggi X.



Indicazioni

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

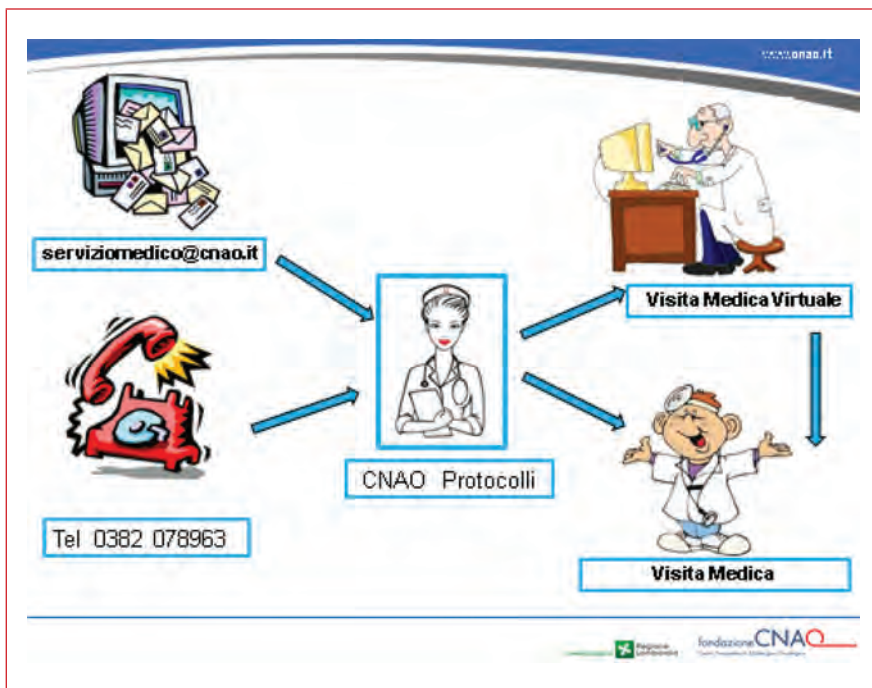
Per alcuni tumori con una particolare capacità e velocità di crescita e che hanno dato origine a metastasi, non è possibile considerare l'adroterapia la terapia più indicata.

Il percorso clinico del paziente

Per facilitare i contatti con il Centro è disponibile un numero di telefono a cui risponde un operatore sanitario che effettua una prima selezione dei casi, evitando così che persone che abitano lontano da Pavia e che non hanno indicazione ai trattamenti adronici affrontino viaggi costosi non utili. Se la documentazione inviata è insufficiente gli viene chiesto di completarla e quindi se la persona è realmente candidata per effettuare il trattamento gli viene fissata una visita medica (Figura 2).

Durante la prima visita, effettuata presso gli ambulatori del CNAO, viene richiesta la diagnosi istologica e tutti gli esami diagnostici eseguiti dal paziente precedentemente. Una volta confermata

Fig. 2 CNAO: il percorso clinico del paziente

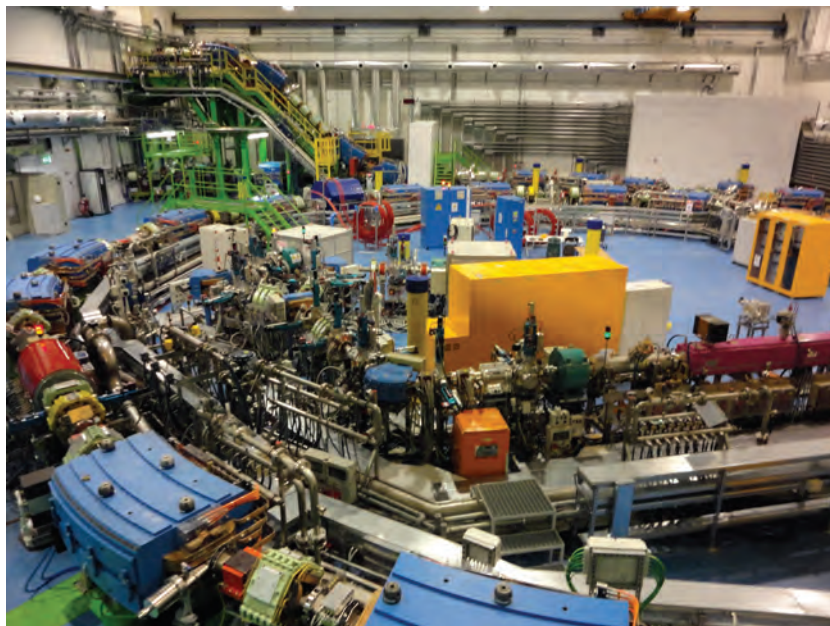


la possibilità di un trattamento con adroterapia, avrà inizio il percorso terapeutico all'interno del CNAO. Verrà predisposto un dispositivo personalizzato di immobilizzazione che permette di garantire il posizionamento ottimale e, soprattutto, la riproducibilità di tale posizionamento ad ogni seduta di terapia.

Il paziente, prima del trattamento radiante, verrà sottoposto presso il CNAO ad una TAC, a una Risonanza Magnetica e ad una PET volte ad ottenere le immagini della regione da irradiare. Le immagini ottenute verranno utilizzate per il calcolo dettagliato del piano di cura del trattamento. Il medico radioterapista prescriverà quindi la dose totale di trattamento, il suo frazionamento giornaliero e i limiti di dose degli organi sani. Sulla base di tale prescrizione il fisico medico effettuerà il calcolo delle dosi e stabilirà le migliori caratteristiche del fascio da utilizzare per quel determinato trattamento.



Fig. 3 Il sincrotrone, generatore dei fasci di protoni e ioni carbonio



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

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

Per ulteriori approfondimenti: www.cnao.it





Protonterapia oculare. Esperienza del centro CATANA

G A Pablo Cirrone, Giacomo Cuttone, Luigi Raffaele, Francesco Romano, Vincenzo Salamone | *Centro di Protonterapia CATANA, Catania – Laboratori Nazionali del Sud dell'INFN (Istituto Nazionale di Fisica Nucleare), Catania – Azienda Policlinico Universitario Vittorio Emanuele, Catania*

Introduzione

Il centro di trattamento CATANA (Centro di AdroTerapia ed Applicazioni Nucleari Avanzate), attivo all'interno dei Laboratori Nazionali del Sud dell'INFN di Catania, è stata la prima struttura Italiana ad effettuare trattamenti radianti dei tumori oculari con fasci di protoni.

Fin dal 2002, infatti, più di 350 pazienti, affetti da diverse forme di neoplasie oculari, sono stati trattati con i fasci di protoni da 62 MeV disponibili presso i LNS-INFN^[1-5].

L'utilizzo dei fasci di protoni per i trattamenti radioterapici di tumori, presenta vantaggi, rispetto la radiazione convenzionale (gamma ed elettroni) sia in termini di precisione che in termini di efficacia biologica. La protonterapia permette, con un singolo campo di radiazione, di colpire i tumori oculari minimizzando gli effetti collaterali alle strutture sane circostanti (nervo ottico, macula, etc.) e riuscendo, nella maggior parte dei casi, a preservare la vista del paziente, se questa non era già pregiudicata dalla stessa presenza del tumore.

A oggi, il centro di protonterapia CATANA, è ancora l'unica struttura Italiana presso la quale è possibile eseguire un trattamento di protonterapia del distretto oculare.

La linea di fascio “CATANA” dei LNS-INFN

Il fascio di protoni adoperato per il trattamento radioterapico dei tumori oculari, è accelerato attraverso un ciclotrone superconduttore fino all'energia di 60 Mega electron Volt (MeV). A questa energia, i protoni possono penetrare all'interno del corpo umano fino ad una profondità di circa 30 mm , che è sufficiente per il trattamento di tutti i tumori oculari.

Una volta estratti dalla macchina acceleratrice, i protoni sono trasportati in vuoto per circa 80 metri e, quindi, raggiungono la sala di trattamento all'interno della quale escono in aria, attraversano la linea di trasporto, nella quale il fascio viene reso adatto al trattamento e, infine, raggiungono il paziente.

La linea di trattamento CATANA, che è riportata in Figura 1 insieme a tutti i suoi elementi principali, è stata completamente progettata e realizzata presso i LNS-INFN. Il fascio di protoni proviene dalla destra (Figura 1) e attraversa prima un *sistema di diffusione* che ne permette l'allargamento laterale. Il fascio in uscita dal ciclotrone, infatti, ha una dimensione spaziale dell'ordine di 5 mm, mentre il fascio clinico deve poi possedere una zona di omogeneità, in termini di distribuzione spaziale della dose, dell'ordine dei 35 mm.

Immediatamente dopo il sistema di diffusione, sono collocati due elementi che permettono la variazione dell'energia del fascio di protoni incidente, sia in termini di energia massima, che in termini di spettro energetico. Tale modulazione è necessaria al fine di ottenere una distribuzione di dose uniforme su tutto il volume della massa tumorale da trattare. Il sistema di *modulazione dell'energia* è costituito da due elementi: una serie di spessori calibrati di PMMA (Polymethyl Methacrilate) che intercettano il fascio e permettono la degradazione dell'energia fino al valore desiderato; e un sistema rotante, ancora in PMMA (Figura 2), costituito da una serie di spessori variabili che intercettano il fascio in maniera continua, permettendone una variazione controllata dell'energia.

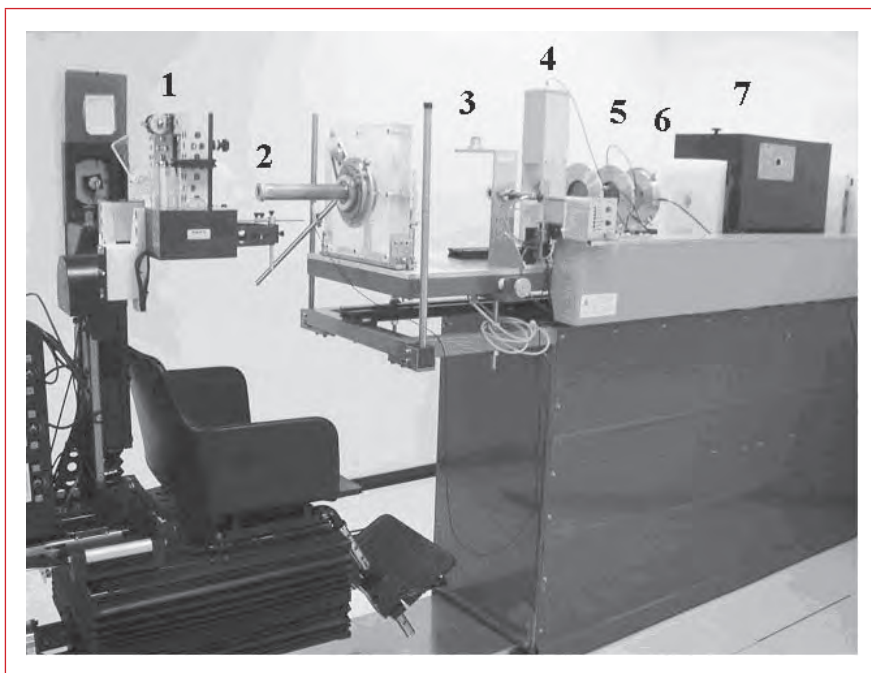
La combinazione di questi due elementi, permette di ottenere una distribuzione di dose omogenea (Spread Out Bragg Peak o SOBP) sull'intero volume del tumore da trattare.



Una volta attraversato il sistema di modulazione dell'energia, il fascio di protoni, ormai quasi definitivamente formato per un'applicazione clinica, viene intercettato da una serie di elementi diagnostici, che ne permettono la misura, in termini di dose, durante l'irraggiamento. Al termine del suo percorso, il fascio attraversa un sistema di collimazione finale, capace di eliminare le componenti dei protoni diffusi a grandi angoli e poi di conformare il fascio trasversalmente, in modo da colpire esclusivamente il tumore del paziente specificatamente trattato.

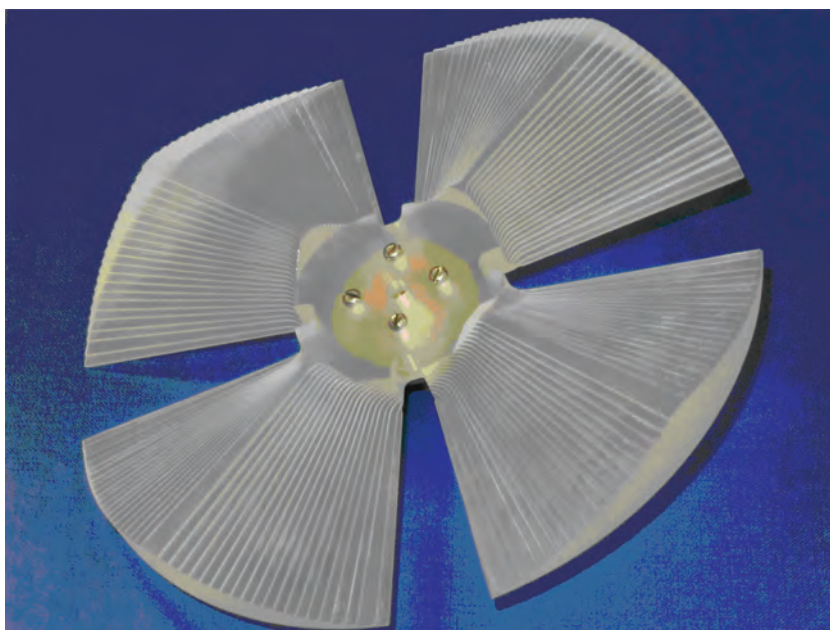
Il paziente, con il cranio immobilizzato per mezzo di una maschera termoplastica e di un morso, viene posizionato su una particolare

Fig. 1 La linea di trattamento CATANA



1. Sedia per l'immobilizzazione del paziente; 2. Collimatore finale; 3. Laser di posizionamento e centraggio; 4. Simulatore campo-luce; 5. Camere monitor; 6. Collimatori intermedi; 7. Sistema di posizionamento dei modulatori dell'energia del fascio.

Fig. 2 Il sistema di modulazione dell'energia del fascio pronto per l'uso in protonterapia.



sedia motorizzata, che ne permette il suo movimento, con una precisione sub-millimetrica. L'occhio da trattare è quindi posizionato nella posizione corretta, attraverso un led luminoso che il paziente deve guardare nel corso della terapia.

La dosimetria presso la *facility* CATANA

La protonterapia, se da un lato permette l'irraggiamento di neoplasie con una precisione notevolmente superiore a quella della radioterapia convenzionale, proprio per questo motivo, richiede dall'altro, una particolare attenzione per quanto riguarda tutta la procedura dosimetrica.

La maggiore precisione e la capacità di risparmiare i tessuti sani, infatti, permette un irraggiamento molto più intenso (in termini di



dose totale) del tumore da trattare. È chiaro però che ciò deve essere accompagnato da una altrettanta precisione nella misura della dose rilasciata e nella localizzazione della stessa dose, in quanto un errore avrebbe conseguenze molto più grosse.

La pratica della dosimetria assoluta, quindi, riveste un ruolo fondamentale nell'applicazione clinica della protonterapia e richiede livelli di precisioni anche più elevata di quella effettuata nella radioterapia convenzionale con fasci di elettroni e fotoni.

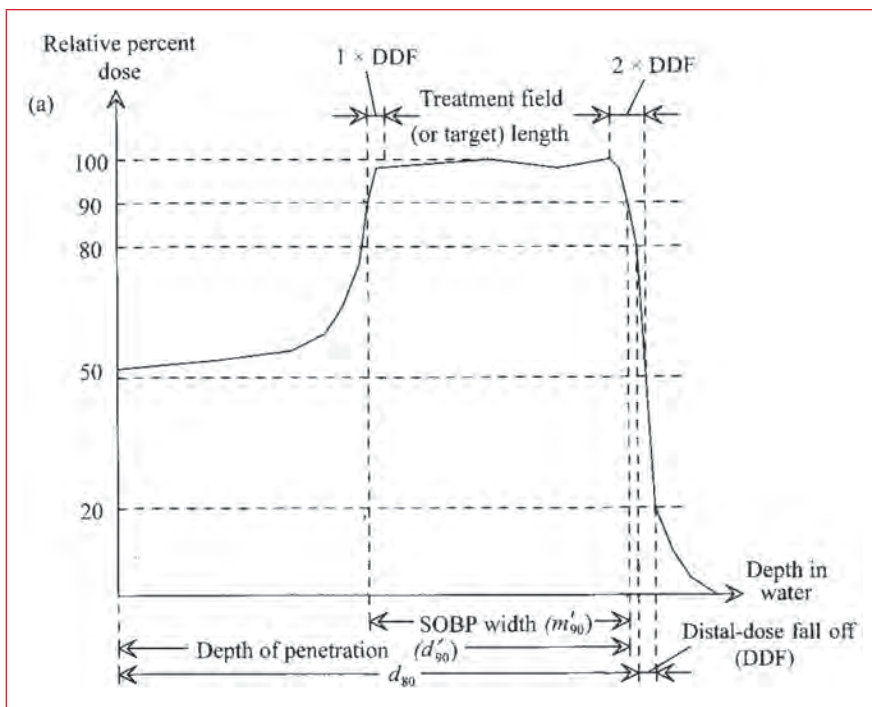
Come nella radioterapia convenzionale, la dosimetria clinica di un fascio di protoni, include sia la dosimetria assoluta (che consiste nella determinazione della dose in un ben preciso punto di riferimento) che la dosimetria relativa, cioè la misura della distribuzione laterale e in profondità dei profili di dose.

La dosimetria assoluta, in accordo con i protocolli di dosimetria internazionali (IAEA TRS 398), è effettuata mediante l'utilizzo di una camera a ionizzazione ad aria libera e ad elettrodi piani e paralleli. La camera, di produzione PTW, modello Advanced Markus, possiede una spaziatura tra gli elettrodi di 1 mm e un volume totale di raccolta della carica di 0.02 cm². La dose assoluta assorbita in acqua, è misurata alla posizione dell'isocentro (cioè circa al centro della massa tumorale da irraggiare), utilizzando un collimatore di riferimento da 25 mm di diametro e per ogni singolo paziente. La misura della dose è effettuata prima di ogni sessione di irraggiamento e con una accuratezza che è inferiore al 5%.

La dosimetria relativa, cioè la misura accurata dei profili di dose trasversali e in profondità, è effettuata mediante l'uso di fantoccio ad acqua all'interno del quale vengono montati i rivelatori (generalmente diodi al silicio o camere a ionizzazione) per la misura dei profili di fascio. Un sistema di controllo, permette quindi il movimento dei rivelatori sia nella direzione trasversale che in quella longitudinale, rispetto la direzione del fascio. Durante il movimento, viene acquisita la corrente indotta nei rivelatori la quale poi, espressa in funzione della posizione assoluta del rivelatore, rappresenta la misura della distribuzione di dose del fascio.

La misura della distribuzione di dose relativa, è un importante passo nella determinazione della qualità di tutto il trattamento, in quanto

Fig. 3 Parametrici fisici di una tipica distribuzione di dose modulata di protoni, per il trattamento dei melanomi oculari. Sono anche riportati i principali parametri fisici di interesse



permette la conoscenza accurata (con risoluzioni spaziali dell'ordine dei 0.2 mm) delle dosi che poi verranno rilasciate al paziente.

La dosimetria relativa viene effettuata sia per i fasci di protoni monocromatici che per quelli clinici modulati. In quest'ultimo caso, un insieme di parametri fisici (Figura 3) devono essere misurati in, accordo con le raccomandazioni dei protocolli internazionali.

La procedura di trattamento

La procedura clinica per il trattamento di un tipico tumore dell'u-vea, consiste di tre fasi: la fase chirurgica, la fase di simulazione e



pianificazione della dose e la fase dell'irraggiamento.

La fase chirurgica, consiste nell'applicazione, che avviene ad opera dell'oculista, di 3-5 piccole clips di tantalio intorno alla base del tumore. Le clips, che appaiono radio-opache nelle radiografie planari a raggi X, hanno la funzione di determinare la posizione del tumore rispetto al sistema di riferimento spaziale che è preso come riferimento. Due tubi a raggi X, quindi, uno posto in direzione perpendicolare rispetto l'asse del fascio di protoni e l'altro in direzione parallela, permettono l'individuazione delle clips e, quindi, la univoca determinazione della posizione della posizione del tumore nello spazio.

Alla fase chirurgica, segue la fase di simulazione, che consiste nella modellizzazione accurata della massa tumorale e nella determinazione della migliore configurazione del fascio di protoni al fine di ottimizzare le dosi rilasciate.

Alla fine della fase di modellizzazione, il paziente viene quindi sottoposto al trattamento vero e proprio.

Il trattamento di protonterapia consiste nella somministrazione, in quattro giorni consecutivi, di una dose totale di 60 CGy.

Durante le fasi del trattamento, e dopo la verifica del suo corretto posizionamento nello spazio, il paziente, viene immobilizzato su una speciale sedia, che ne permette anche il posizionamento, rispetto al fascio, con una precisione sub-millimetrica. Il paziente è quindi invitato a fissare un led luminoso, posto ad un ben determinato angolo. Questo permette il corretto posizionamento dell'occhio del paziente (e quindi del tumore) rispetto al fascio.

Terminata la fase di posizionamento e verifica, si procede con l'irraggiamento vero e proprio, che ha una durata media di circa 40 secondi.

Un tipico trattamento di protonterapia oculare, consiste di quattro sedute di irraggiamento, effettuate in quattro giorni consecutivi. In ciascuna seduta, una dose di 15 CGy (Cobalto Gray equivalente) viene somministrata, per un totale di 60 CGy nell'intero trattamento.

I pazienti trattati, vengono poi regolarmente seguiti in protocolli di follow-up mirati a verificare il progresso della malattia.

Conclusioni

Ad oggi, circa 350 pazienti sono stati trattati presso la *facility* CATANA dei Laboratori Nazionali del Sud di Catania (INFN-LNS). I trattamenti sono eseguiti in collaborazione tra fisici sanitari, radioterapisti e oculisti con tutto il supporto dello *staff* tecnico dei Laboratori Nazionali del Sud dell'INFN, che cura tutto l'aspetto relativo alla accelerazione e trasporto del fascio.

Bibliografia

- [1] C. Spatola, G. Privitera, et al. Clinical application of proton beams in the treatment of uveal melanoma: the first therapies carried out in Italy and preliminary results (CATANA Project). *TUMORI*, vol. 89, n° 5: 502-509, 2003.
- [2] GAP Cirrone, G.Cuttone, C. Spatola, et al. A 62 MeV Proton beam for the treatment of ocular melanoma at Laboratori Nazionali del Sud-INFN. *IEEE Transactions on nuclear science*, vol. 51, n° 3, June 2004
- [3] C.Spatola, G. Privitera, et al. Treatment of childhood conjunctival embrional rhabdomyosarcoma with protontherapy: a new technique and fractionation to preserve eye functions. *Proceedings PTCOG 40*, 16-18 June 2004 Paris
- [4] C. Spatola, G. Privitera, et al. Protontherapy of ocular tumors: 5 years experience at italian CATANA centre. *Rivista medica*, vol. 14, n° 1, marzo 2008.
- [5] G. Cuttone, G.A.P. Cirrone, G. Privitera, L. Raffaele, A. Reibaldi, V. Salamone, C. Spatola et al. CATANA protontherapy facility: The state of art of clinical and dosimetric experience. *Eur. Phys. J. Plus* (2011) 126: 65





Storia in breve del progetto trentino di protonterapia

Antonio Tognotti *l'ex Project Manager ATreP (Agenzia Provinciale per la Protonterapia), Trento*

Le prime avvisaglie dell'idea che si sarebbe concretizzata poi nello sviluppo del progetto di protonterapia trentino si ebbero già nel Maggio 2000. Il professor Renzo Leonardi, direttore dell'ECT e ordinario di Fisica dell'Università di Trento, a sostegno della sua idea, portò in visita una delegazione della Provincia Autonoma di Trento al GSI di Darmstadt (Germania). Per valutare se tale idea potesse avere il sostegno della comunità scientifica (medica e fisica) italiana si tenne a Trento nel Febbraio 2001 la conferenza "Nuclear Technologies and Clinical Innovations in Radiation Oncology" con numerosi esperti internazionali sul tema (Amaldi, Brahme, Debus, De Neve, Goitein, Haberer, Hug, Orecchia, Perez, Pötter, Tsujii). Al termine di tale evento il Presidente della PAT Lorenzo Dellai espresse pubblicamente l'intenzione di contribuire finanziariamente alla costruzione di un centro di adroterapia a Trento, dandone successiva informazione all'allora Ministro Veronesi, che contemporaneamente sbloccava il progetto di un Centro Nazionale di Adroterapia (oggi CNAO) in Lombardia (protoni ma soprattutto ioni-carbonio). Trento andò focalizzandosi sempre più sull'idea di un centro limitato ai protoni, ma di nuova generazione (con camere isocentriche, PBS dedicato, repainting, etc...) cominciando a delineare costi e dimensioni del centro di protonterapia trentino.

Nell'Agosto del 2003 con legge provinciale si creò una specifica agenzia provinciale, l'Agenzia Provinciale Per la Protonterapia (ATreP) che avrebbe dovuto studiare, progettare e costruire la struttura portandola all'uso clinico. Nel Giugno 2004 viene nominato il Direttore di ATreP nella figura del prof. Leonardi e si costituisce uno Scientific Advisory Board formato da eminenti ricercatori ed esperti dei centri di Loma Linda, Massachussets General Hospital di Boston, PSI di Villigen-Zurigo, Institut Curie di Parigi, MD Anderson Cancer Center di Houston, University Hospital di Gent, Dartmouth-Hitchcock Medical Center, TERA - Novara).

Dopo la costituzione di un gruppo di lavoro di esperti fisici, ingegneri e medici, si prepararono tra il 2005 e il 2006 le specifiche di progetto sino a giungere nel settembre 2006 alla pubblicazione del Bando di Gara.

L'appalto (appalto di fornitura con procedura negoziata) aveva ad oggetto l'approntamento "chiavi in mano" di un Centro di Protonterapia con la progettazione, fornitura, costruzione ed installazione delle apparecchiature di protonterapia, dell'infrastruttura clinica, dell'edificio di contenimento oltre alla manutenzione e operatività tecnica giornaliera (non quella medico-clinica) per 15 anni dal positivo collaudo.

Il 31 marzo 2009 si concludeva la fase di negoziazione con presentazione dell' Offerta Finale nel Giugno 2009 e aggiudicazione il 14 luglio 2009 all' ATI formata da Ion Beam Accelerators (IBA) e Ing. E. Mantovani S.p.A. con la firma del Contratto il 3 dicembre 2009.

Termini contrattuali

- Prefinanziamento da parte dell'impresa costruttrice fino alla fase del collaudo e dell'accettazione del Centro nella sua totalità (le tipologie delle prove di accettazione e di collaudo sono parte integrante del contratto);
- Pagamento alla consegna del Centro (una camera isocentrica) del 90% del prezzo del Centro di Protonterapia (contrattualmen-



- te la consegna del Centro prevista 1278 giorni, (+ 120 giorni per la seconda camera isocentrica) dopo la firma del contratto);
- Rateizzazione a 15 anni della rimanente parte;
 - Pagamento di canoni per la disponibilità del Centro agli usi clinici e di ricerca. L'ammontare dei canoni sarà a funzione dell'effettiva disponibilità;
 - I canoni includono la manutenzione ed operatività tecnologica a carico dell'appaltatrice per 15 anni dalla consegna; i canoni includono altresì il ricambio per 4 volte di tutta la struttura IT e il cambio per una volta delle apparecchiature diagnostiche.
 - L'operatività clinica invece è responsabilità dell'ente provincia (trasferita a fine 2012 alla APSS). Il personale clinico necessario di pertinenza provinciale durante la fase esecutiva verrà trasferito in toto alla APSS.

Per ottenere i termini contrattuali soprarichiamati si è ricorsi ad uno schema contrattuale abbastanza complesso caratterizzato succintamente come di seguito:

- Area in concessione all'Appaltatrice (15 anni),
- Valorizzazione dell'area per l'approntamento del Centro di Protonterapia;
- Contratto di locazione di immobile in Global Service;
- Noleggio dell'apparecchiatura di protonterapia;
- Contratto di fornitura in Global Service degli arredi delle apparecchiature tecniche di ufficio e dell'infrastruttura clinica.
- Allo scadere della concessione il Centro passa in proprietà alla Provincia.

Costo del progetto

Il costo del progetto è risultato di € 96.800.000,00 alla consegna del Centro (comprensivo di tutte le spese per autofinanziamento fino al completamento del Centro, inclusi interessi per autofinanziamento) corrispondente al 90% del costo totale dell'investimento con rateizzazione per 15 anni a partire dal completamento del

Centro. Il canone medio massimo mensile per 180 mesi è di € 613.705 e include manutenzione e operatività, un ricambio delle apparecchiature dell'infrastruttura clinica, quattro ricambi del sistema IT e il pagamento del debito residuo e la disponibilità operativa del Centro per 16 ore/giorno per 5 giorni/settimana più 8 ore al sabato, con efficienza del 98%. Quindi l'ammontare effettivo del canone è commisurato alla effettiva disponibilità complessiva del Centro.

Il percorso autorizzativo in sintesi ha seguito i seguenti passaggi:

- Febbraio 2010: Presentazione dello Studio di Impatto Ambientale
- 30 luglio 2010: Consegna Progetto Definitivo
- 2 agosto 2010: Approvazione Comitato Protezione Ambiente (CPA)
- 5 agosto 2010: Approvazione Giunta Provinciale con Delibera N. 1837
- 29 settembre 2010: Conferenza dei Servizi Decisoria
- 22 ottobre 2010: Rilascio dichiarazione di Conformità Urbanistica
- Gennaio 2011: Inizio cantiere
- Agosto 2011: richiesta di Nulla-osta per l'utilizzo di sorgenti radioattive
- 23 febbraio 2012: Rigging dell'acceleratore
- Marzo - maggio 2012: allestimento delle camere isocentriche e della linea di trasporto
- Luglio 2013: Consegna del centro e accettazione
- Settembre 2013: inizio commissioning clinico.

Contemporaneamente alle varie fasi contrattuali e costruttive si è programmata anche la formazione del personale che avrebbe poi gestito dal punto di vista clinico e fisico il centro. Dal 2006 è iniziata la preparazione del nucleo dei medici e fisici-medici tramite strette collaborazioni e soggiorni di lungo termine presso i centri di Protonterapia del Massachusetts General Hospital (Boston, USA), Paul Scherrer Institut-PSI (Svizzera), University of Florida Proton Therapy Center (Jacksonville, USA), Heidelberger Ionenstrahlen Therapiezentrum HIT di Heidelberg (Germania), Institut Curie, (Pa-



rigi-Orsay, Francia) e The Roberts Proton Therapy Center (Pennsylvania, USA).

Alcune cifre sintetiche del Centro di Trento

- Il peso del ciclotrone, ovvero la macchina che accelera i protoni in particelle veloci in grado di colpire le cellule tumorali è di 200 tonnellate.
- La distanza che hanno percorso i magneti del ciclotrone dal luogo di produzione e completamento (Giappone e Belgio) fino alla loro installazione a Trento è pari a 15.000 km.
- La velocità a cui viaggiano i protoni dal ciclotrone alle camere di trattamento è di 140.000 km/s.
- Le camere di trattamento dette Gantry, ovvero due grandi strutture che ruotano attorno al paziente per irradiare in modo preciso il paziente sono due a cui si aggiunge una linea fissa, area che sarà dedicata alle attività di ricerca. Il diametro delle suddette Gantry è di 11 metri (circa quattro piani) ed ognuna pesa circa 160 tonnellate.
- La quantità totale delle varie tipologie di calcestruzzo utilizzate nella costruzione del Centro è pari a 26.000 m³ e il relativo peso del ferro di armatura è pari a 2.366 tonnellate.
- Le pareti verticali che fungono da schermature di radioprotezione raggiungono una larghezza fino a 6 metri e alcune parti dei solai arrivano ad uno spessore di 4,0 metri.

Stampato da XXXXX - Trento

