

Un'eccellenza in campo medico

Mercato CE da fine 2013, il Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica (Cnao) di Pavia è un vero 'fiore all'occhiello' della tecnologia italiana



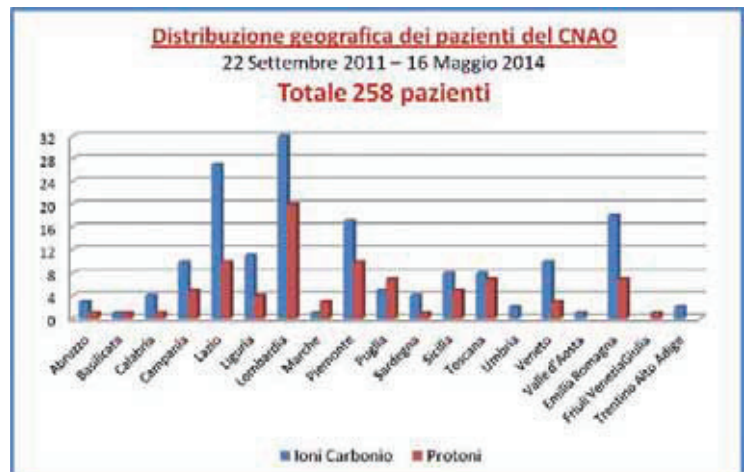
Costituita nel 2001 per volontà di Umberto Veronesi, allora a capo del Ministero della Salute, la Fondazione Cnao è nata per progettare, costruire e poi gestire il Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica, la cui idea iniziale si deve al fisico Ugo Amaldi. Il Consiglio della Fondazione Cnao vede coinvolti i principali ospedali oncologici della Lombardia: Istituto Nazionale dei Tumori, Policlinico Ospedale Maggiore di Milano, Istituto Neurologico Besta, IEO-Istituto Europeo di Oncologia, Policlinico San Matteo di Pavia, oltre alla Fondazione Tera di Novara, cui si deve nel 1992 il progetto iniziale di questa innovativa tecnologia medica. Scopo della Fondazione è effettuare trattamenti di adroterapia, oltre che proseguire nella ricerca clinica, tecnologica e radiobiologica in modo da utilizzare le particelle subatomiche per la cura dei tumori. Lo Cnao collabora con note organizzazioni a livello nazionale e internazionale, quali l'Infn (Istituto Nazionale di Fisica Nucleare), il Cern di Ginevra, le Università di Milano e Pavia e il Politecnico di Milano, che hanno contribuito anche alla realizzazione del Centro. A ottobre 2005 sono iniziati i lavori di costruzione che hanno coinvolto oltre 600 ditte specializzate di cui 500 italiane; la prima sala trattamento è stata completata nel 2009. Dopo numerosi test, controlli clinici e tecnici e, una volta ottenute tutte le necessarie autorizzazioni, nel settembre 2011 lo Cnao ha trattato il primo paziente. La sperimentazione clinica, conclusasi di recente, ha consentito di trattare più di 200 pazienti che non avevano altre speranze di guarigione. I risultati sono stati ottimi e hanno confermato le attese riposte dai medici in questa tecnica innovativa, di conseguenza lo scorso dicembre 2013 l'Istituto Superiore di Sanità ha marcato CE il dispositivo medico dello Cnao, riconoscendo così l'adroterapia come pratica terapeutica. Nello stesso mese la Regione Lombardia ha approvato le tariffe di adroterapia: i trattamenti vengono erogati all'interno del Sistema Sanitario Nazionale.

Adroterapia sì o no?

Con 'adroterapia' si intende una forma particolare di radioterapia, impiegata per la cura di alcune tipologie di tumore che, anziché impiegare raggi X o elettroni, utilizza particelle più pesanti chiamate 'adroni', che compongono il nucleo degli atomi di idrogeno o di



carbonio. I fasci di particelle sono prodotti da un acceleratore circolare, 'sincrotrone', con una circonferenza di circa 80 m. "Circa il 40% dei tumori nel mondo viene attualmente curato tramite radioterapia" spiega ad *Automazione Oggi*, durante una visita guidata, Franco Gerardi, uno degli ingegneri che ha concretamente seguito la realizzazione del Centro. "Rispetto alla radio-





Sala Trattamento del Centro Cnao di Pavia

permette di distruggere completamente anche tumori radiore-sistenti alle terapie tradizionali". Non dimentichiamoci infine che la precisione e la quantità di energia che è possibile trasferire al tumore durante una singola seduta di adroterapia permette di diminuire il numero complessivo di sedute previste per i singoli protocolli, aumentando in tal modo il numero di pazienti potenzialmente trattabili presso lo Cnao. E in effetti Gerardi spiega che la scienza sta andando in questa direzione: in Giappone, dove sono attivi ben tre centri di adroterapia con ioni carbonio, si stanno sperimentando protocolli che prevedono pochissime sedute di trattamento (anche solo una o due) per il paziente, con tutti i vantaggi che ciò comporta anche a livello di qualità della vita, considerando inoltre che i trattamenti non richiedono degenza ospedaliera.

Tumori trattati al CNAO	
BASE CRANIO – ENCEFALO – SENI PARANASALI	145
GHIANDOLE SALIVARI	36
PROSTATA	4
ORBITA E METASTASI ORBITARIE	3
VIE AERODIGESTIVE	7
RACHIDE	65

Un macchinario complesso

Dunque fin qui tutto bene, i vantaggi dell'adroterapia sembrano molti. Perché allora ancora oggi il Centro di Pavia rimane uno fra i pochi (cinque) esistenti al mondo? Oltre ai centri nipponici, realizzati con il contributo di Mitsubishi e Toshiba, se ne trova a oggi appena un altro in Europa, in Germania vicino a Heidelberg, nato con il contributo di Siemens: "Un acceleratore di elettroni o fotoni si presenta come un dispositivo di appena 70 cm, mentre il nostro, che genera fasci di protoni e ioni carbonio, è in realtà un insieme di vari acceleratori, dove il maggiore misura circa 80 m di circonferenza. Solo questo dà un'idea della diversità dei costi e della complessità delle problematiche da gestire" sintetizza Gerardi. L'adroterapia è conosciuta fin dagli anni '50, data però la complessità e il costo delle macchine necessarie per effettuare i trattamenti, è stata erogata per molto tempo 'rubando' tempo-macchina agli scienziati, quando gli acceleratori non erano 'occupati' per compiti legati alla ricerca. Il primo centro adroterapico esclusivamente ospedaliero, limitato però al solo utilizzo di protoni, è nato nel 1992 presso il Centro Universitario di Loma Linda, vicino a Los Angeles, in California (USA). Oggi esistono una cinquantina di centri di questo tipo al mondo, per adroterapia con protoni, in una decina di Paesi, con una casistica complessiva di oltre 100.000 pazienti trattati, su varie patologie tumorali. Più di recente, è in costruzione in Italia, a Trento, un centro che utilizzerà il 'ciclotrone', ossia un acceleratore più piccolo e semplice in grado di erogare solo trattamenti con protoni.

Sedi delle patologie tumorali trattate fino oggi al Cnao e relativo numero di pazienti

terapia convenzionale, l'adroterapia presenta indubbi vantaggi. Quando il fascio di elettroni o di raggi X attraversa il corpo umano si comporta come se attraversasse acqua, perciò nella radioterapia convenzionale il fascio di particelle all'interno del corpo si allarga colpendo non solo la massa tumorale, ma anche parte dei tessuti circostanti. Con l'adroterapia invece è possibile regolare non solo l'energia del fascio di adroni incidenti e, quindi non solo regolare la profondità raggiunta dai fasci per colpire le cellule dei tessuti tumorali, ma soprattutto il punto preciso in cui vengono indirizzate le particelle, poiché il fascio di adroni, essendo composto da particelle cariche e pesanti, quando entra nel corpo, rimane collimato e non si allarga. Questo significa precisione millimetrica e danni limitati, o in alcuni casi nulli, agli organi sani circostanti, anche perché lo scopo della terapia è eliminare il tumore salvaguardando i tessuti sani. Questa tecnica produce quindi un grosso vantaggio per i tumori che si sviluppano vicino a organi critici come occhio, cervello, spina dorsale... dove, insomma, sono presenti organi radiosensibili" continua Gerardi. "Inoltre, il meccanismo di rilascio dell'energia e le caratteristiche radiobiologiche causano un'elevata quantità di rotture nei legami chimici presenti nel DNA. Come noto questo ha la proprietà di autoripararsi, ma se il numero di legami rotti è elevato tale capacità ha una bassa probabilità di successo, portando conseguentemente alla morte cellulare. Nella radioterapia convenzionale il danno al DNA è modesto, pensate da due a massimo 15 rotture della doppia elica, invece nell'adroterapia con ioni carbonio il numero di rotture è dell'ordine delle 10.000 e

"L'impianto dello Cnao è nato dal lavoro di un gruppo di ricercatori universitari di fisica e ingegneria, gli stessi che ancora oggi si occupano del suo esercizio e della sua costante manutenzione e sviluppo. Avere tutto il know-how all'interno è sicuramente uno dei vantaggi di cui godiamo. Chi ha progettato il sistema lavora ancora qui, in sala controllo, conosce bene il complesso sistema delle macchine acceleratrici e sa come metterci mano in tempi limitati e in modo efficace. Allo stesso tempo, si lavora accanto ai medici per dare le indicazioni migliori al fine di colpire con precisione le cellule tumorali". Svela Gerardi: "Siamo nati come gruppo di ricerca, aperto e propositivo, e abbiamo contatti con tutto il mondo, con centri che vorrebbero realizzare strutture simili, che ci chiedono di progettare parti della macchina o di offrire consulenza per la realizzazione. Qui abbiamo la possibilità di fare esperienza 'sul campo', di ampliare le nostre competenze in materia grazie alla pratica continua". Allo Cnao arrivano pazienti

da tutta Italia e dall'estero. "Al momento abbiamo tre sale di trattamento, l'obiettivo è di arrivare ad averne cinque. In due di queste, gemelle, il fascio viene erogato orizzontalmente, e nella terza, quella centrale, il fascio arriva sia in direzione orizzontale sia verticale. Si sta anche studiando la possibile realizzazione di un 'gantry', ossia una testata isocentrica che permetta al fascio di ruotare attorno al paziente, per irraggiare il volume tumorale dalla direzione migliore".

A questo scopo, la Fondazione Cnao è stata promotrice di un apposito programma di ricerca della Comunità Europea che ha coinvolto numerosi centri e università europee.

Tecnica di precisione

Per irraggiare il tumore viene adottata la tecnica di 'scansione attiva': il volume tumorale da irraggiare viene suddiviso in 'fette' (corrispondenti a differenti energie del fascio di particelle incidenti) e il 'pennello' di particelle viene indirizzato nei singoli punti della fetta mediante due magneti, proprio come faceva il cannone elettronico nei vecchi televisori a tubo catodico. Si ottiene in tale modo una definizione tridimensionale del tumore molto precisa. Un 'ciclo' di trattamento si compone di più sedute che possono variare da dieci fino a 35 a seconda della tipologia del tumore stesso; il tempo di una seduta varia in base a differenti parametri, dai 20-25 minuti fino a 40-45 minuti. L'irraggiamento in sé dura pochi minuti, la maggior parte del tempo della seduta viene utilizzato per le operazioni di allineamento, posizionamento e verifica dell'immobilizzazione 'personalizzata' del paziente, necessarie per assicurare quella precisione richiesta dalla terapia e soprattutto la riproducibilità di tale posizionamento a ogni seduta: "Data la complessità e l'importanza di un corretto posizionamento, ogni sala di trattamento ha una corrispondente sala di pre-allineamento, dove il paziente viene preparato" spiega Gerardi. Il paziente viene fatto sdraiare su un apposito lettino in fibra di carbonio, semitrasparente alle radiazioni; qui gli viene applicata una 'maschera' personalizzata in materiale termoplastico, o vengono utilizzati cuscini sottovuoto in grado di 'marcare' la forma per il corretto posizionamento e riproducibilità dello stesso. Viene effettuato un primo allineamento tra il paziente, i punti di riferimento sulle maschere personalizzate e il tavolo di trattamento. Paziente e piano in fibra di carbonio vengono poi portati in sala trattamento utilizzando un apposito carrello e il lettino viene agganciato a un braccio robotizzato collegato al sistema di trattamento, che provvede a posizionare il paziente sulla linea di fascio, in base al piano di trattamento personalizzato precedentemente definito dai radioterapisti. Il braccio robotico si muove su un cuscinetto d'aria su una superficie in granito, materiale appositamente scelto per garantire rigidità e precisione nei movimenti. Tale sistema ha sei gradi di libertà, proprio per consentire un posizionamento nello spazio preciso, ed è dotato di un sistema di sicurezza anti-collisione che lo blocca immediatamente in caso di possibile contatto tra il paziente e qualsiasi struttura fissa. Un sistema esegue il controllo di posizione tramite immagini radiografiche, mentre un altro sistema di tracking ottico verifica in tempo reale l'immobilità del paziente. "Tutti i punti devono corrispondere con quanto rilevato durante gli esami PET, TAC o RM effettuati in fase di simulazione. Tali procedure sono fondamentali poiché il tumore



In una delle sale di trattamento, quella centrale, il fascio di adroni viene erogato anche verticalmente

potrebbe variare nel tempo in posizione o dimensioni". Gli apparati vengono movimentati tramite una console touchscreen in locale, ma lo stesso sistema è gestibile da remoto, dalla sala controllo posta accanto alla sala di trattamento, dove attraverso telecamere e sistema audio interfonico è possibile anche monitorare costantemente le condizioni del paziente durante la seduta. "Il personale controlla su appositi monitor in tempo reale in quale esatta posizione viene erogato il fascio di adroni e come sta procedendo il trattamento. Inoltre, la visualizzazione sullo schermo degli spostamenti del paziente rispetto alla posizione predefinita utilizza colori differenti in base al livello di pericolosità. Sono anche installati rilevatori di radiazioni che avvisano costantemente il personale in caso di anomalie. Il sistema è assolutamente sicuro sia per il paziente sia per il personale, in casi predefiniti si può giungere fino all'immediata interruzione dell'alimentazione elettrica".

L'origine del fascio: il sincrotrone

Il fascio di adroni generato allo Cnao ha origine da due sorgenti alimentate rispettivamente da una bombola da 1 litro di idrogeno per i protoni e una analoga di anidride carbonica per gli ioni di carbonio. Cuore dell'impianto di Pavia è una macchina acceleratrice, il sincrotrone, un 'anello' lungo circa 80 m, con diametro di 25 m, in cui vengono prodotti e accelerati i fasci di particelle che colpiranno, alla fine del loro percorso, le cellule tumorali. "Questo acceleratore è stato progettato e realizzato dai tecnici Cnao in collaborazione con esperti del Cern e dell'Infn ed è simile, anche se di dimensioni notevolmente inferiori, a quelli utilizzati presso il Cern di Ginevra per le ricerche di fisica delle alte energie. Si differenzia però da questi ultimi fondamentalmente perché, sin dalle fasi di progetto, è stato ottimizzato per scopi esclusivamente medici, ponendo come primo e fondamentale requisito l'elevata sicurezza, la qualità e l'affidabilità del sistema" precisa Gerardi. "Inizialmente vengono 'strappati' gli elettroni dall'atomo per mezzo di un campo elettrico a radiofrequenza, che fornisce anche un primo piccolo incremento di energia (fino



L'intera seduta viene monitorata dal personale in remoto

a 8 keV/u). Successivamente, il fascio di particelle attraversa un acceleratore lineare di circa 7 m, che porta l'energia del fascio sino a 7MeV/u con un guadagno di un fattore 1.000. Quindi il nucleo entra nell'anello e inizia a 'girare' compiendo circa 1 milione di giri (per questa fase occorre circa mezzo secondo). A ogni giro riceve un piccolo incremento di energia, fino ad arrivare a quella necessaria per raggiungere il tumore in profondità nel corpo del paziente (o meglio la fetta che si intende trattare in quell'istante). L'energia può arrivare a un massimo di circa 400 MeV/nucleone per ioni carbonio, che corrisponde a una penetrazione del fascio nel corpo del paziente di circa 23 cm. Raggiunta l'energia desiderata il fascio viene estratto dall'anello per mezzo di tecniche magnetiche e viene inviato a una delle tre sale di trattamento". Lungo l'anello sono posizionati numerosi strumenti di controllo e diagnostica, collegati per mezzo di circa 300 km di cavi, che consentono ai tecnici preposti al controllo del suo funzionamento di conoscere in tempo reale dove si trova il fascio e quali sono i suoi parametri principali. Dalla sala di controllo gli operatori, tramite un apposito sistema di supervisione, tengono costantemente sotto controllo la macchina, che rimane funzionante 24/24 ore 7/7 giorni, visualizzando su numerosi schermi tutti i singoli settori e componenti. "Vengono anche periodicamente rilevati diversi valori inerenti la struttura meccanica ed edile, come i fenomeni di assestamento del terreno o l'eventuale deformazione delle strutture e supporti metallici che compongono l'anello, poiché sono tutti aspetti che possono influire sulla qualità finale del trattamento del paziente" sottolinea Gerardi. Anche per questo, un apposito sistema di ventilazione e condizionamento tiene costante la temperatura nel locale del sincrotrone: tutti gli oggetti devono rimanere allineati tra di loro con precisioni inferiori al decimo di millimetro. Il funzionamento del sistema magnetico, che è raffreddato con acqua demineralizzata che scorre all'interno delle bobine di rame dei magneti e permette di tenere unito il fascio di particelle cariche evitando che si 'perda' mentre gira nell'anello, deve essere 'sincrono' all'energia del fascio circolante in quell'istante. "Il consumo energetico complessivo del Centro è pari a quello di circa 4.000 contatori da abitazione: 16 MW. Il Centro è connesso alla rete a 132 kV" spiega Gerardi "sia a garanzia dell'affidabilità della rete elettrica, sia per non disturbare la rete cittadina con il funzionamento pulsato dell'acceleratore. Abbiamo anche un gruppo elettrogeno diesel di emergenza da 1,6 MW, che in circa 15 secondi prende in carico tutto il Centro, escluso l'acceleratore, e un gruppo di batterie da 400 kW di potenza per PC e sistemi di sicurezza. Anche l'impianto di produzione di acqua demineralizzata (per evitare conducibilità elettrica) è interno al nostro impianto, per garantire tempi limitati di ripristino e costante controllo e monitoraggio

della qualità dell'acqua circolante". Il sincrotrone effettua quattro manutenzioni programmate all'anno della durata di cinque giorni, comprendendo i week-end, in modo da non impattare eccessivamente sui trattamenti, che non possono essere interrotti troppo a lungo. È infine in via di realizzazione un'ulteriore sala sperimentale dedicata solo ad attività di ricerca, che utilizzerà la macchina nel tempo non dedicato ad attività di trattamento: di notte o nei fine settimana. "I

trattamenti sono erogati dalle 8:00 alle 21:00. Dalle 21:00 alle 24:00 l'acceleratore è sottoposto a controlli tecnici, mentre dalle 24:00 alle 8:00 a verifiche di qualità da parte dei fisici medici: la



Cuore dell'impianto di Pavia è il sincrotrone

macchina è sempre accesa. Sabato e domenica il personale del Dipartimento Acceleratori effettua altri test per migliorare e sviluppare ulteriori modalità operative" illustra Gerardi.

Vero 'made in Italy'

Si conta che siano circa 3.500 all'anno i pazienti in Italia idonei a essere trattati con adroterapia come trattamento ottimale. Il Centro, quando sarà a pieno regime, potrà gestirne la maggior parte: "L'obiettivo è arrivare a erogare una cinquantina di trattamenti al giorno, indipendentemente dal numero dei pazienti, poiché alcuni hanno bisogno di più sessioni di trattamento e altri meno. Adesso che lo Cnao produce risultati clinici, sono in molti a chiedere al centro aiuto e supporto per le loro iniziative. In Europa il progetto austriaco MedAustron sta realizzando un centro simile a sud di Vienna, partendo dai progetti dello Cnao. Un progetto in Croazia ha proposto di coordinare la realizzazione degli aspetti di alta tecnologia. Analogamente pervengono richieste di aiuto, supporto, formazione e consulenza da Stati Uniti, Australia, Corea, Egitto, Arabia Saudita, Grecia e Olanda. Sono tutte iniziative che vedono il coinvolgimento anche dell'industria italiana e portano vantaggi non solo ai pazienti ma anche all'immagine del Paese, alle nostre competenze e tecnologie" conclude Gerardi.

Cnao - www.cnao.it