

Tecnologie e ricadute cliniche di TOP IMPLART, prototipo di impianto per protonterapia

Un acceleratore di protoni compatto completamente lineare ad alta frequenza, per offrire una possibile soluzione ottimale, con alte prestazioni e con costi limitati, ai problemi riscontrati dei sistemi basati su acceleratori circolari

DOI 10.12910/EAI2017-046

di **Luigi Picardi, Concetta Ronsivalle e Carmela Marino, ENEA; Evaristo Cisbani, Maria Antonella Tabocchini, Istituto Superiore di Sanità; Lidia Strigari, Istituti Fisioterapici Ospitalieri-Istituto nazionale tumori Regina Elena (IRE-IFO)**

Le radiazioni ionizzanti sono impiegate nel trattamento dei tumori per la loro capacità di danneggiare il DNA delle cellule; qualitativamente il danno è tanto più probabile ed elevato tanto più l'energia radiativa viene depositata nelle cellule. I fotoni gamma risultano i più utilizzati per la loro relativa semplicità di produzione; essi vengono, infatti, generati da fasci di elettroni accelerati per poi essere indirizzati verso il bersaglio tumorale da più direzioni, con il risultato di ridurre l'energia depositata, e quindi il danno, sui tessuti sani circostanti. Viceversa, i fasci di parti-

celle pesanti (adroni) penetrano nei tessuti con una modesta diffusione e una profondità determinata dalla loro energia iniziale, depositando l'energia massima appena prima di fermarsi. Questo consente un irraggiamento più conformato alla specifica regione di interesse e un danno ai tessuti sani di gran lunga inferiore a quello prodotto dai fotoni.

Grazie agli sviluppi nella tecnologia degli acceleratori e ai progressi nella realizzazione dei piani di trattamento, l'uso di adroni nella radioterapia oncologica si sta ampliando, come dimostra il numero crescente dei centri esistenti di adroterapia: 71 *fa-*

cilities sono in operazione nel mondo, dieci delle quali impiegano oltre ai protoni anche ioni carbonio. Tipicamente esse impiegano ciclotroni per accelerare i protoni e sincrotroni per accelerare protoni e ioni carbonio. Le dimensioni delle strutture necessarie e la loro complessità sono indubbiamente superiori, rispetto a un impianto di fotoni gamma, con conseguenti maggiori costi di realizzazione e utilizzo che ne frenano la diffusione, nonostante l'indubbio vantaggio terapeutico.

Lo sviluppo di nuovi acceleratori più compatti, efficienti, in grado di ridurre la durata del trattamento (ipo-



frazionamento) e sempre più precisi nel rilascio di energia, permetterebbe una riduzione dei costi di impianto, di operazione e manutenzione, oltre ad una maggiore efficacia terapeutica.

L'ENEA, sulla base della sua esperienza nella progettazione e realizzazione di acceleratori compatti medicali per elettroni, ha studiato uno schema alternativo basato su un ac-

celeratore di protoni compatto completamente lineare ad alta frequenza, per offrire una possibile soluzione ottimale ai succitati problemi dei sistemi basati su acceleratori circolari. Sulla base di un finanziamento da parte della Regione Lazio di 11 milioni di euro, questo acceleratore è in fase di realizzazione e test presso il Centro ENEA di Frascati nell'ambito del Progetto TOP (Terapia Oncolo-

gica con Protoni)-IMPLART (*Intensity Modulated Proton Linear Accelerator for Radiotherapy*) [1], lanciato dall'ENEA e in collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) e IFO-Istituto nazionale tumori Regina Elena (IFO-IRE) di Roma.

L'ENEA ha avuto il compito di realizzare l'impianto e i modelli sperimentali adeguati a migliorare la sperimentazione preclinica, l'ISS di

Struttura SCDTL

La struttura SCDTL è composta da una serie di piccoli acceleratori di tipo DTL denominati *tank*, composti da poche celle di lunghezza $\beta\lambda$ ($\beta=v/c$, v =velocità della particella, c =velocità della luce, λ =lunghezza d'onda). Il foro di passaggio delle particelle ha un diametro di 4-5 mm. Le *tank* sono accoppiate

da cavità poste fuori asse e nello spazio tra le tank sono posizionati piccoli quadrupoli a magneti permanenti di lunghezza 33 mm che provvedono alla focalizzazione trasversa del fascio. Questo tipo di struttura presenta un'elevata efficienza nella regione tra 5 e 70 MeV e, in virtù di tale caratteristica, risulta cruciale per l'operazione di un acceleratore per protoni completamente lineare e operante ad alta frequenza (3 GHz).

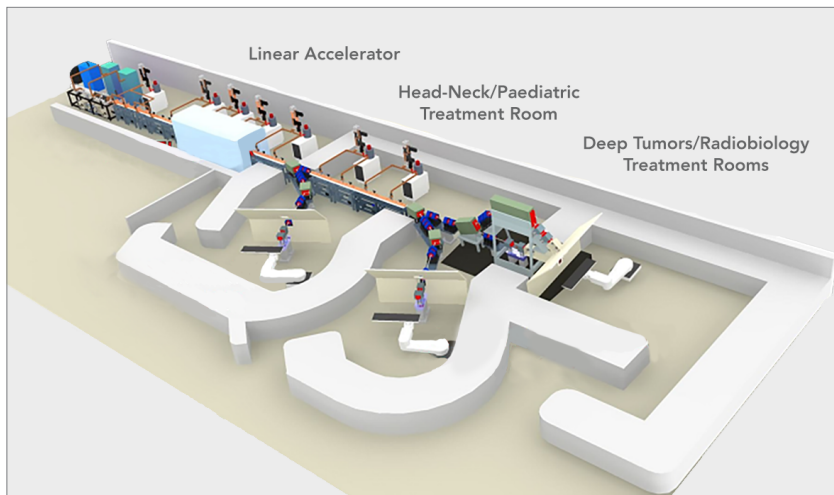


Fig. 1 Schema dell'acceleratore TOP-IMPLART nella versione completa
Fonte: elaborazione degli autori

realizzare monitor di fascio e sistemi dosimetrici e di controllo e di effettuare la caratterizzazione radiobiologica del fascio, l'IFO di studiare i piani di trattamento e di attuare la messa a punto dei protocolli clinici. L'impianto, una volta conclusa la sperimentazione, verrà trasferito all'ospedale IFO-Regina Elena di Roma, destinato a diventare il primo Centro di protonterapia del centro-sud Italia.

L'acceleratore TOP-IMPLART: schema generale e attuali condizioni operative

L'acceleratore TOP-IMPLART (Figura 1) consiste in una sequenza di acceleratori lineari a radiofrequenza: un iniettore operante a 425 MHz seguito da una serie di moduli operanti ad una frequenza di 2997,92 MHz. L'iniettore è una macchina commerciale (modello PL-7 prodotto da ACCSYS-HITACHI) composta da una sorgente di tipo duoplasmatron a 30 keV, un RFQ (*RadioFrequency Quadrupole*) fino a 3 MeV e un DTL (*Drift Tube Linac*) fino a 7 MeV. La parte ad alta frequenza è compo-

sta da due tipi di acceleratori lineari: SCDTL (*Side Coupled DTL*) da 7 a 71 MeV, un tipo di struttura innovativo brevettato da ENEA nei primi anni 90 (vedi riquadro) e CCL (*Coupled Cavity Linac*), una struttura simile a quelle usate negli acceleratori medici di elettroni fino a 150 MeV per

quanto riguarda il segmento coperto dall'attuale finanziamento e, in una seconda fase, fino a 230 MeV.

Il cambio della tipologia di struttura è legato alla dipendenza dell'efficienza dall'energia e dunque dalla ottimizzazione dell'impiego della potenza installata.

Il segmento di macchina [2], realizzato sulla base di una prima *tranche* di finanziamento di 4,5 milioni di euro e attualmente operativo, è composto dall'iniettore, una linea di trasporto (LEBT) che include quattro quadrupoli elettromagnetiche e dalle prime quattro strutture di tipo SCDTL alimentate da un klystron da 10 MW di picco in un impulso della durata di circa 4 microsecondi (Figura 2). Due energie sono disponibili in uscita: 35 MeV (quarta struttura accesa) oppure 27 MeV (quarta struttura spenta). Dopo i primi due quadrupoli è inserito un magnete a 90 gradi, che quando acceso, devia i protoni su una linea verticale dedicata ad esperimenti di radiobiologia

Campioni biologici
Irraggiamenti per esperimenti di radiobiologia cellulare ed animale
Esposizione a protoni di materiale biologico per simulazioni di radiazioni cosmiche
Irraggiamento di vegetali
Campioni non biologici e altri irraggiamenti
Spettroscopia X indotta da protoni - analisi PIXE e PIXE-differenziale di beni culturali
Calibrazione di sistemi di monitor di dose per radioterapia
Test di dosimetri innovativi
Misure radiazione secondaria indotta da protoni – misure passive ed attive di campi neutronici
Sviluppo di dosimetri basati su LiF

Tab. 1 Attività sperimentale effettuata con il fascio di protoni presso il Centro ENEA di Frascati



cellulare con protoni di energia compresa tra 3 e 7 MeV.

Il vantaggio della macchina modulare è il fascio sempre attivo, anche ad energie inferiori di quelle cliniche. Negli intervalli tra le fasi di montaggio dei vari moduli acceleranti, che determinano l'innalzamento di energia, vengono effettuati esperimenti di radiobiologia e irraggiamenti di campioni per altri programmi e per mettere a punto le diagnostiche, la dosimetria, e i sistemi di "delivery" [3]. Nella Tabella 1 è sintetizzata l'attività sperimentale effettuata con il fascio di protoni già attivo a Frascati. Nella referenza [4] sono riportati i risultati di uno studio dosimetrico sull'omogeneità e la riproducibilità del fascio a 27 MeV che è stato condotto utilizzando diversi rivelatori: una camera a ionizzazione 2D sviluppata da ISS, film EBT3, un diodo a base di silicio, MOSFET, cristalli LiF e dosimetri alanina. Le misure effettuate a 1 metro di distanza dall'acceleratore dove la dimensione del fascio è sufficientemente grande per irraggiare la maggior parte dei bersagli impiegati nei vari esperimenti indicano una omogeneità del 4% su una superficie circolare di 16 mm di diametro e una riproducibilità migliore del 5%.

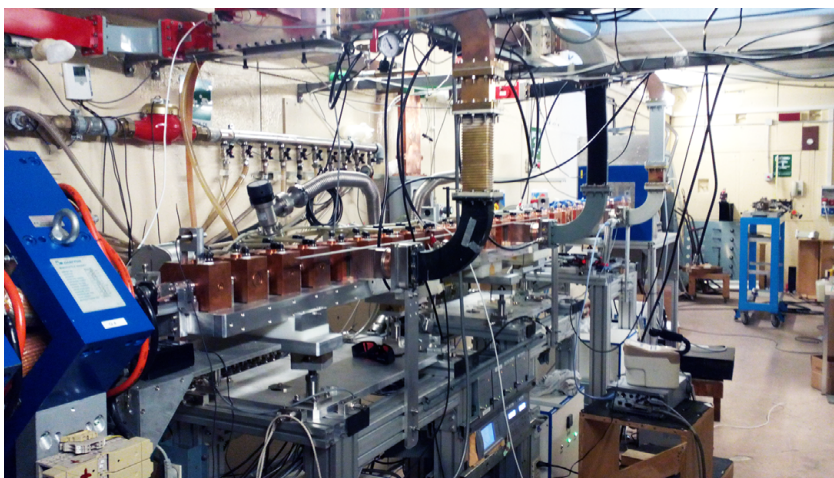


Fig. 2 Segmento dell'acceleratore TOP-IMPLART attualmente in operazione presso il Centro ENEA di Frascati

Fonte: foto degli autori

Il segmento di macchina successivo è in corso di realizzazione (sempre nella sua versione sperimentale a Frascati) sulla base di una seconda *tranche* di finanziamento di 6,5 milioni di euro. Entro il 2018 si prevede di produrre un fascio di energia maggiore di 62 MeV (energia sufficiente ad effettuare la terapia per la cura del melanoma oculare), e di arrivare nel giro di ulteriori due anni ad un fascio di 150 MeV, che è l'energia necessaria per il trattamento di tumori pediatrici e del distretto testa-collo.

Vantaggi e ricadute cliniche

La scelta non convenzionale di un acceleratore lineare operante ad alta frequenza presenta numerosi vantaggi rispetto agli acceleratori attualmente in uso (ciclotroni e sincrotroni) nei centri di protonterapia:

- è un impianto lungo ma leggero e stretto perché usa una tecnologia ad alta frequenza (3 GHz) e si snoda nella zona che negli altri impianti è destinata alle linee di trasporto fascio;

Variazione di energia in ciclotroni, sincrotroni e acceleratori lineari

I ciclotroni, compatti ma molto pesanti, lavorano ad energia fissa e per poter diminuire l'energia delle particelle, in modo da variare la profondità di penetrazione nel bersaglio, vengono utilizzati degli assorbitori che producono grosse perdite di fascio con conseguenti problemi di attivazione e la produzione di radiazione secondaria.

I sincrotroni, macchine più complesse che si estendono su un'area ancora maggiore, al contrario variano l'energia in maniera attiva, ma in tempi lunghi (di circa un secondo).

L'acceleratore lineare, dagli specialisti chiamato semplicemente linac, acronimo di lin(ear) ac(elerator), può farlo anch'esso in maniera attiva, ma a frequenze dell'ordine di 100-200 Hz, cambiando in maniera elettronica l'energia tramite lo spegnimento dei vari moduli e la variazione di ampiezza e fase nell'ultimo modulo acceso.

- è un sistema modulare che consente di avere più output ad energie differenti e operare in tempi brevi con aggiornamenti successivi, oppure una semplice *single room facility*;
- è un sistema tecnologicamente simile a quelli della radioterapia convenzionale con elettroni (linac a 3 GHz), consente una facile manutenzione, e consuma una potenza elettrica minore delle altre macchine;
- è un sistema versatile nelle *performance* (possibilità di rapida variazione di intensità ed energia per un trattamento rapido e con-

formazionale, in grado di seguire al meglio i movimenti involontari degli organi);

- è un sistema molto pulito dal punto di vista radio-protezionistico: le particelle si perdono a bassa energia (<18 MeV) e non c'è quasi attivazione, per cui è richiesta una schermatura ridotta rispetto a quella necessaria alle altre macchine.

Conclusioni

Attualmente la massima energia del fascio di protoni prodotto dall'acceleratore TOP-IMPLART è

35 MeV, ma l'impianto sperimentale è in fase di sviluppo fino ad ottenere un fascio di 150 MeV, energia adatta al trattamento di tumori di media profondità. Si prevede, nel futuro, attraverso l'acquisizione di ulteriori finanziamenti, un'ulteriore *upgrade* fino a 200-230 MeV, al fine di realizzare una macchina adatta al trattamento di tutti i tumori eleggibili per questo tipo di trattamento, in particolare i tumori profondi dell'adulto e i tumori pediatrici.

*Per saperne di più:
luigi.picardi@enea.it*

BIBLIOGRAFIA

1. C. Ronsivalle et al., The Top-Implart Project, *Eur. Phys. J. Plus*, 126: 68 (2011) 1-15
2. C. Ronsivalle et al., The Top-Implart Linac: Machine Status and Experimental Activity, *Proceedings IPAC17* (pre-release available on conference website)
3. M. Vadrucchi et al., Irradiation activity with the Top-Implart proton linear accelerator, accettato da *J. of Radiation and Application*, maggio 2017
4. C. De Angelis et al., Characterization of A 27 Mev Proton Beam Linear Accelerator, sottomesso a *Radiation Protection Dosimetry*, giugno 2017