INDICE

Introduzione 3

Valutazione preliminare 5

Raggi X e protoni a confronto 9

Apparecchiature per Radioterapia con Protoni 15

Dosimetria e controlli di qualità 39

Piani di Trattamento 53

Evoluzione clinica 73

- Primi risultati 75
- Il presente 90
- Il futuro 101

Tariffe dei trattamenti con protoni 111

Valutazione finale 117

INTRODUZIONE

Immaginate che in un paziente oncologico un fascio di particelle dotate di grande energia in grado di uccidere le cellule tumorali venga indirizzato ad alta dose sul tumore con precisione millimetrica mentre i tessuti sani circostanti, come per esempio i polmoni, il cuore, il midollo spinale, siano risparmiati dalla tossicità. Non è fantascienza ma una realtà da molti anni con 150.000 persone già trattate nel mondo. Si tratta della radioterapia con protoni.

Si prevede che sino ad un terzo dei pazienti oncologici che necessitano di radioterapia troveranno nel trattamento con protoni l' unica cura possibile o comunque una cura più efficace ed anche meno tossica rispetto ad altri trattamenti radioterapici o altre modalità di cura.

In Italia esistono due Centri che trattano pazienti in tutte le sedi corporee e nei Paesi dell'Europa Centrale e del Nord, come pure negli Stati Uniti e in Giappone, sono in attività e in costruzione, decine di Centri per la terapia con protoni. In Olanda, p. es. sono previsti quattro Centri e sono già stati stabiliti i criteri per la selezione dei pazienti.

Allora perché se ne parla poco ? Scarse conoscenze su un difficile argomento ? Costi maggiori rispetto alla radioterapia convenzionale ?

Lo scenario in Italia sta cambiando. La terapia con particelle pesanti (adroterapia) è stata riconosciuta dal Sistema Sanitario come uno dei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA), vale a dire una modalità di cura garantita dallo Stato ai cittadini per i quali sia appropriata.

Come medico radioterapista oncologo e come fisico medico con molti anni di esperienza nella cura del cancro abbiamo sentito l'esigenza di dare un contributo alla divulgazione della conoscenza su questo argomento di interesse per medici, fisici, tecnici ma anche per pazienti, amministratori pubblici e privati, imprenditori e chiunque voglia approfondire uno degli aspetti più moderni della cura dei tumori.

VALUTAZIONE PRELIMINARE :
DOVE SONO NELLE CONOSCENZE SUI PROTONI ?

Attribuite un voto da 0 a 10 a ciascuno dei punti in ogni quesito per confrontarli con quelli che attribuirete dopo la lettura del libro.

1. Come valuti la tua conoscenza su:

produzione di protoni ( )
LET ( )
RBE ( )
OER ( )
TPS (piani di trattamento) ( )

2. **Quanto ritieni importante ampliare le tue conoscenze per:**

attività professionale ( )
cultura personale ( )

3. **Quali vantaggi sono attribuibili ai protoni pur confrontabili con tecniche avanzate quali tomoterapie, IMRT, VMAT:**

maggiore efficacia nei tumori radioresistenti ( )
minore tossicità agli organi a rischio ( )
maggiore efficacia in cellule tumorali ipossiche ( )

riduzione dipendenza EBR dal ciclo cellulare ( )
riduzione numero di frazioni di trattamento ( )

4. **Quali sono i possibili svantaggi della terapia con protoni ?**

scarsità di trial clinici ( )
incertezze dipendenti dal calcolo della dose ( )
(approssimazioni e considerazioni biologiche)
incertezze indipendenti dal calcolo della dose ( )
(organ motion - range delle particelle nel paziente)
costi di avvio e mantenimento ( )

5. **Quanto pensi che le modalità di trattamento sotto menzionate siano ancora migliorabili ?**

radioterapia a fasci esterni (fotoni X, elettroni) ( )
brachiterapia ( )
terapia con protoni ( )

6. **Nell'ipotesi che la terapia con protoni fosse oggi accessibile a tutti i pazienti ritieni che potrebbe essere vantaggiosa ricorrere al suo utilizzo:**

per tutti i pazienti che necessitano di radioterapia ( )
solo per alcuni tumori più radiosensibili ( )
in nessun caso ( )
non saprei ( )

7. **Quanto pensi valga ancora la pena di insistere nei prossimi 5 anni per quanto riguarda ricerca e sviluppo delle seguenti modalità di trattamento**

radioterapia a fasci esterni (fotoni X ed elettroni) ( )

brachiterapia ( )

terapia con protoni ( )

RAGGI X E PROTONI A CONFRONTO

RAGGI X E PROTONI A CONFRONTO

La principale differenza è dovuta alle proprietà fisiche dei fasci di protoni che essendo particelle pesanti con carica positiva penetrano nei tessuti fino ad una definita profondità in funzione dell'energia del fascio.

I raggi X sono onde elettromagnetiche prive di massa e carica in grado di attraversare i tessuti con progressiva perdita di energia. La profondità di trattamento con i protoni nei tessuti è correlata ad una quantità nota come Picco di Bragg che si forma, in rapido aumento di dose in corrispondenza degli ultimi millimetri di tessuto attraversato dal fascio protonico. Con l'aumentare dell'energia dei protoni il Picco di Bragg di sposta a profondità maggiori.

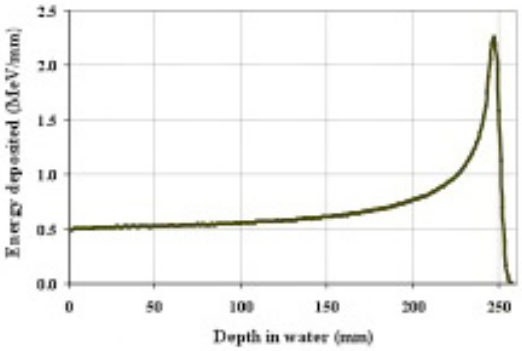


Fig 1

Dall'analisi dell'andamento del percorso in profondità dei protoni osserviamo una dose relativamente bassa in ingresso, un repertino aumento della dose nell'attraversamento del tessuto seguita da un rapido arresto della dose stessa. In tal modo non vi è irradiazione tessutale dopo il Picco di Bragg.
Di qui la necessità di espandere il Picco di Bragg per adattarlo allo spessore del bersaglio clinico. In Fig. 2 si evidenzia un Picco di Bragg allargato e in Fig. 3 notiamo il confronto tra i Picchi di Bragg non allargato, il Picco di Bragg allargato (SOBP) ed un fascio standard di raggi x.

Fig. 2

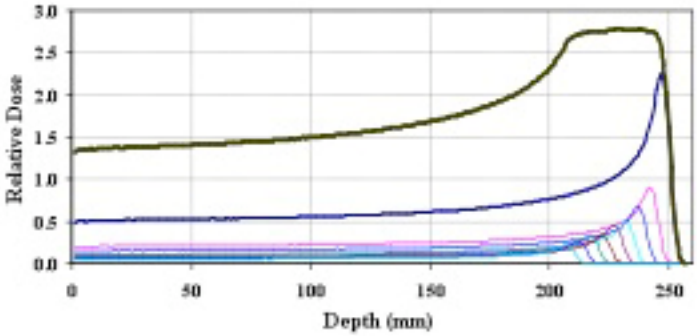
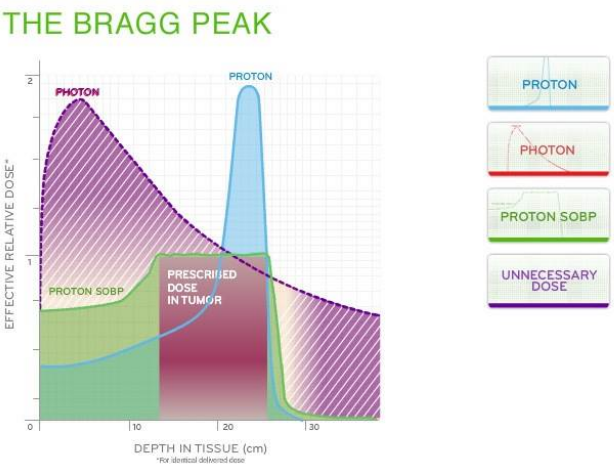


Fig. 3



Le differenze biologiche tra i protoni e i raggi X sono oggetto di numerosi studi e una misura standard definita come effetto biologico relativo (EBR) viene analizzata nel confronto tra gli effetti biologici delle diverse sorgenti di radiazioni. (Raggi x EBR =1 neutroni EBR =20 Protoni =1,1)

Nella realtà vi sono zone del Picco di Bragg dove l'EBR può assumere valori maggiori.

I vantaggi significativi nel risparmio dei tessuti sani sono la caratteristica principali dei fasci di protoni rispetto ai raggi X. I raggi X infatti depositano dosi importanti sia anteriormente che posteriormente a qualsiasi volume neoplastico. La dose maggiore del fascio di raggi X è depositata anteriormente al tumore. Si cerca di superare questo limite utilizzando tecniche

a campi multipli e o rotanti centrati sul tumore in modo da sommare le dosi all'interno dello stesso.

Comunque siccome i fasci attraversano l'intero spessore del corpo tutti i tessuti sani dall'ingresso fino alla loro uscita ne risulteranno irradiati.

Al contrario la dose assorbita da un fascio di protoni è bassa in ingresso aumentando drammaticamente in prossimità del Picco di Bragg che può essere espanso in modo da conformarsi con precisione sul volume bersaglio quasi azzerandosi al di la dello stesso. Questo comporta una drastica riduzione di dose ai tessuti sani contigui al tumore con conseguente possibilità di aumentare la dose al tumore stesso.

CENTRI IN PROGETTO

COUNTRY	WHO, WHERE	MAX. ENERGY (MeV), ACCELERATOR TYPE, (VENDOR)*	START OF TREATMENT PLANNED
Argentina	Instituto de Oncologia Angel Ruffo Hospital, Boenos Aires	230, cyclotron, (IB)	2019
Belgium	University Hospitals Leuven, Leuven	230, cyclotron, (IB)	2018
China	Hong Kong Sanatorium and Hospital PTC, Shau Kei Wan, Hong Kong	230 ? cyclotron, (?)	2019
China	Tianjin Taishan Cancer Hospital, Sino-US proton treatment & research center, TAEA, Tianjin	230, cyclotron, (?)	2018
India	Tata Memorial Centre, Proton Therapy, Mumbai	230, cyclotron, (IB)	2019
Japan	Teisinaki Corporation, Sapporo, Hokkaido	230, cyclotron, (SU)	2018
Liechtenstein, Switzerland	Proton Therapy Center Schaan	230, cyclotron, (?)	2020
Netherland	APTC Amsterdam	230 cyclotron, (PN)	2019
Netherland	PTC, Maastricht	250 SC, synchro-cyclotron, (ME)	2018
Russia	Hospital No.63 PTC, Moscow	250, synchrotron, (HI)	?
Singapore	Proton Therapy Pte, Singapore	250 SC, cyclotron, (VA)	?
Slovak Rep.	CCSR, Bratislava	72, cyclotron,(?)	?
Switzerland	PTC Zürichobersee, Galgenen	230, cyclotron, (SU)	2019
Switzerland	CHUV, Lausanne	250 SC, synchro-cyclotron, (ME)	?
[illegible]	[illegible]	250 SC,	[illegible]

DOSIMETRIA E CONTROLLI DI QUALITÀ

DOSIMETRIA E CONTROLLI DI QUALITÀ

La caratterizzazione fisico-dosimetrica dei fasci di protoni ed il successivo commissioning di base del sistema utilizzato per la pianificazione dei trattamenti (TPS) vengono effettuati mediante sia acquisizioni sperimentali in fantocci sia con simulazioni Monte Carlo.

In sintesi, come primo aspetto dosimetrico si misurano le distribuzioni di dose in profondità, integrate lateralmente mediante sistemi come indicato (nelle fig. 6,7,8) costituiti da una doppia colonna sigillata e motorizzata di acqua e da una coppia di camere a ionizzazioone piatte.

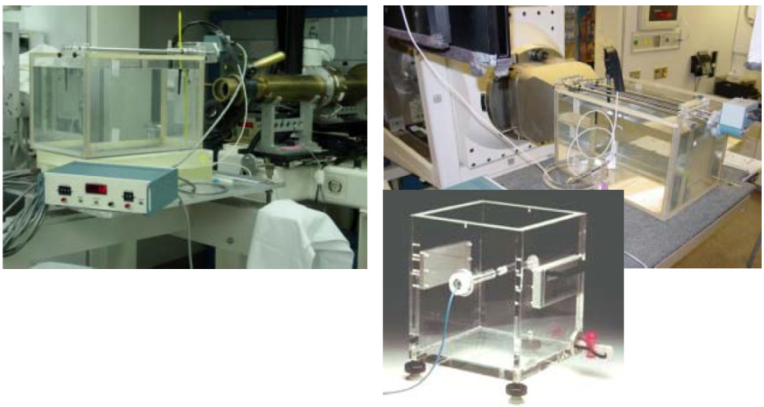


Fig. 6

Fig. 7

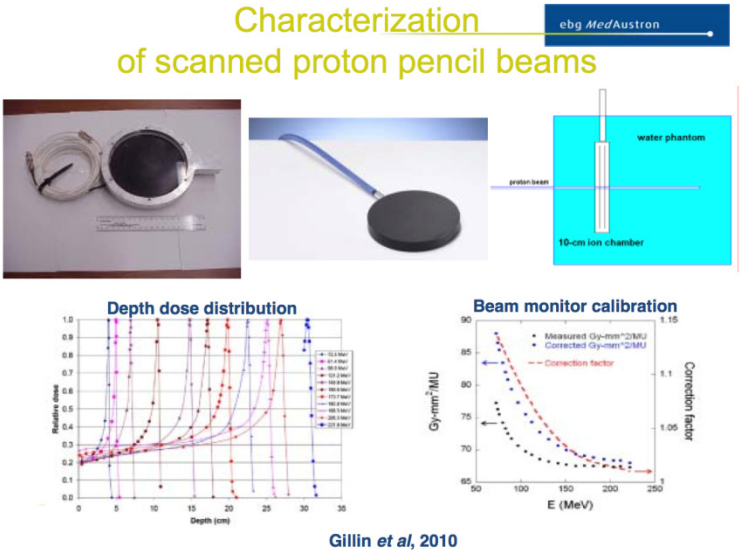

Characterization
of scanned proton pencil beams
ebg MedAustron
water phantom
proton beam
10-cm ion chamber
Depth dose distribution
Relative dose
Depth (cm)
Beam monitor calibration
Measured Gy-mm^2/MU
Corrected Gy-mm^2/MU
Correction factor
Gy-mm^2/MU
Correction factor
E (MeV)
Gillin et al, 2010

Fig. 8

Successivamente si acquisiscono i profili trasversali dei fasci a diverse distanze dal cosiddetto nozzle (cioè il terminale della linea di trattamento) in profondità in acqua principalmente mediante pellicole radiocromiche tarate in termini di dose assorbita in acqua (fig. 9).

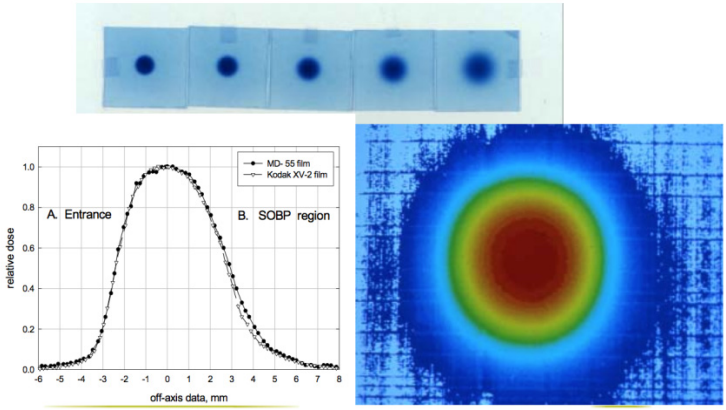


Fig. 9

Successivamente di determinano le curve di conversione delle unità Hounsfield in stopping power relativo all'acqua (fig. 10).
Per la determinazione della dose di riferimento ci si avvale del protocollo TRL – 398 pubblicato dalla IAEA (fig. 11).

- **Basic proton stopping powers from ICRU 49**
- **Calculation using MC code PETRA following Spencer-Attix cavity theory**

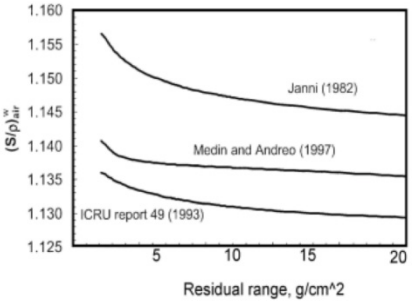


Fig. 10

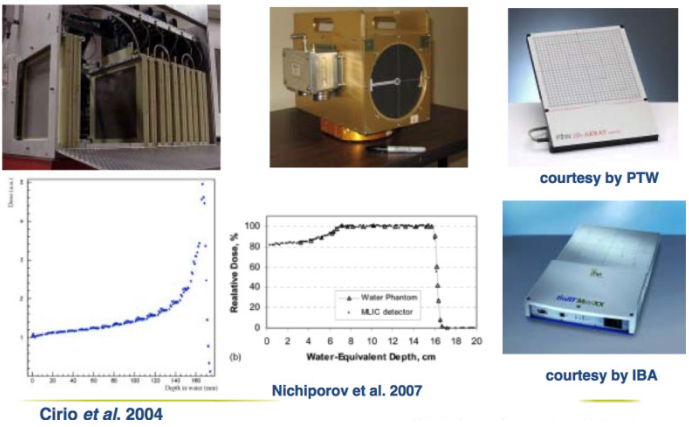
Fig. 11

Per i controlli di qualità relativi per esempio alla stabilità dell'energia di fascio, alla riproducibilità del sistema di Dose

Delivery, all'accuratezza di deflessione dei fasci, vengono impiegate camere a ionizzazione tipo Fermer, fantocci d'acqua, pellicole radiocromiche, fantocci dedicati come il cosiddetto All-in-one (PTW) (fig. 12).

Nelle tabelle di seguito riportate si evidenza il riepilogo settimanale dei controlli di qualità giornalieri presso CNAO di Pavia.

Fig. 12



RIEPILOGO SETTIMANALE CONTROLLI DI QUALITA' GIORNALIERI

SALA DI TRATTAMENTO N. - LINEA ORIZZONTALE/VERTICALE protoni/ioni carbonio

Data di effettuazione dei controlli: FIRMA:

CONTROLLO	TOLL.	RISULTATO		NOTE
1.1. FWHM	±1 mm/10%	☐ in tolleranza	☐ fuori tolleranza	
1.2. Posizione fascio	±1 mm	☐ in tolleranza	☐ fuori tolleranza	
1.3. Deflessione fascio	±1 mm	☐ in tolleranza	☐ fuori tolleranza	
2. SIS	disp. funz.	☐ in tolleranza	☐ fuori tolleranza	
3.1. Laser	±1 mm	☐ in tolleranza	☐ fuori tolleranza	
7.1. Stabilità DD	±3% (CF); ±2% (kfit)	☐ in tolleranza	☐ fuori tolleranza	
7.3. Posizione picco	±1 mm (p) ±0.6 mm (c)	☐ in tolleranza	☐ fuori tolleranza	Freq. settimanale, data:
7.4. Omog. campo	5%	☐ in tolleranza	☐ fuori tolleranza	
Controlli PPS-PVS	cfr. protoc.	☐ in tolleranza	☐ fuori tolleranza	
7.5. Riproducibil. DD	2%	☐ in tolleranza	☐ fuori tolleranza	Freq. settimanale, data:

Data di effettuazione dei controlli: FIRMA:

CONTROLLO	TOLL.	RISULTATO		NOTE
1.1. FWHM	±1 mm/10%	☐ in tolleranza	☐ fuori tolleranza	
1.2. Posizione fascio	±1 mm	☐ in tolleranza	☐ fuori tolleranza	
1.3. Deflessione fascio	±1 mm	☐ in tolleranza	☐ fuori tolleranza	
2. SIS	disp. funz.	☐ in tolleranza	☐ fuori tolleranza	
3.1. Laser	±1 mm	☐ in tolleranza	☐ fuori tolleranza	
7.1. Stabilità DD	±3% (CF); ±2% (kfit)	☐ in tolleranza	☐ fuori tolleranza	
7.4. Omog. campo	5%	☐ in tolleranza	☐ fuori tolleranza	
Controlli PPS-PVS	cfr. protoc.	☐ in tolleranza	☐ fuori tolleranza	

Data di effettuazione dei controlli: FIRMA:

CONTROLLO	TOLL.	RISULTATO		NOTE
1.1. FWHM	±1 mm/10%	☐ in tolleranza	☐ fuori tolleranza	
1.2. Posizione fascio	±1 mm	☐ in tolleranza	☐ fuori tolleranza	
1.3. Deflessione fascio	±1 mm	☐ in tolleranza	☐ fuori tolleranza	
2. SIS	disp. funz.	☐ in tolleranza	☐ fuori tolleranza	
3.1. Laser	±1 mm	☐ in tolleranza	☐ fuori tolleranza	
7.1. Stabilità DD	±3% (CF); ±2% (kfit)	☐ in tolleranza	☐ fuori tolleranza	
7.4. Omog. campo	5%	☐ in tolleranza	☐ fuori tolleranza	
Controlli PPS-PVS	cfr. protoc.	☐ in tolleranza	☐ fuori tolleranza	

Data di effettuazione dei controlli: FIRMA:

CONTROLLO	TOLL.	RISULTATO	NOTE
1.1. FWHM	±1 mm/10%	☐ in tolleranza ☐ fuori tolleranza	
1.2. Posizione fascio	±1 mm	☐ in tolleranza ☐ fuori tolleranza	
1.3. Deflessione fascio	±1 mm	☐ in tolleranza ☐ fuori tolleranza	
2. SIS	disp. funz.	☐ in tolleranza ☐ fuori tolleranza	
3.1. Laser	±1 mm	☐ in tolleranza ☐ fuori tolleranza	
7.1. Stabilità DD	±3% (CF); ±2% (kfit)	☐ in tolleranza ☐ fuori tolleranza	
7.4. Omog. campo	5%	☐ in tolleranza ☐ fuori tolleranza	
Controlli PPS-PVS	cfr. protoc.	☐ in tolleranza ☐ fuori tolleranza	

Data di effettuazione dei controlli: FIRMA:

CONTROLLO	TOLL.	RISULTATO	NOTE
1.1. FWHM	±1 mm/10%	☐ in tolleranza ☐ fuori tolleranza	
1.2. Posizione fascio	±1 mm	☐ in tolleranza ☐ fuori tolleranza	
1.3. Deflessione fascio	±1 mm	☐ in tolleranza ☐ fuori tolleranza	
2. SIS	disp. funz.	☐ in tolleranza ☐ fuori tolleranza	
3.1. Laser	±1 mm	☐ in tolleranza ☐ fuori tolleranza	
7.1. Stabilità DD	±3% (CF); ±2% (kfit)	☐ in tolleranza ☐ fuori tolleranza	
7.3. Posizione picco	±1 mm (p) ±0.6 mm (c)	☐ in tolleranza ☐ fuori tolleranza	Freq. settimanale, data:
7.4. Omog. campo	5%	☐ in tolleranza ☐ fuori tolleranza	
Controlli PPS-PVS	cfr. protoc.	☐ in tolleranza ☐ fuori tolleranza	
7.5. Riproducibil. DD	2%	☐ in tolleranza ☐ fuori tolleranza	Freq. settimanale, data:

Giudizio di idoneità all'impiego clinico dell'apparecchiatura:

☐ positivo ☐ negativo (barrare la voce interessata)

Il Responsabile dell'impianto radiologico

Aspetti radiobiologici

L'irradiazione misurata in Gray pur definendo la quantità di energia assorbita per unità di massa tissutale non tiene conto della differenza di efficacia biologica nei diversi tipi di tessuto. A tal fine si ricorre al concetto di Efficacia Biologica Relativa, Relative Biologic Effectiveness (RBE). La RBE dei protoni è compresa tra 1,08 e 1,15. Questo valore viene utilizzato per convertire le dosi di raggi X in dose di protoni che vengono prescritte in Gray Equivalenti di Co-60, Cobalt Gray Equivalent (CGE). Tuttavia nella parte finale del picco di Bragg vi è un aumento della RBE che è stato stimato raggiungere valori fino a 2,5. Strettamente correlato alla RBE è il concetto di Trasferimento Lineare di Energia, Linear Energy Transfer (LET), con il quale si definisce l'energia persa per unità di lunghezza da una particella che viaggi lungo il percorso e per quanto riguarda i protoni essi tendono a comportarsi come i raggi X sino a che non arrivino verso la fine del loro percorso. Infatti, in un fascio di protoni di alta energia la dose depositata in corrispondenza del picco di Bragg è più di quattro volte la dose all'ingresso del fascio.

Le dosi di radiazioni necessarie a dare un determinato effetto in condizioni di anossia rispetto a quelle necessarie in condizioni ottimali di ossigenazione vengono confrontate come loro rapporto in termini di Oxigen Enhancement Ratio (OER).

Per i protoni non vi è differenza sotto questo aspetto in confronto ai raggi X. Si ribadisce quindi che i vantaggi dei protoni rispetto ai raggi X sono dovuti soprattutto alle loro proprietà fisiche.

Radioprotezione

Nelle schermature necessarie dei bunker per protoni in analogia con quelle dei raggi X è necessario prendere in considerazione il carico di lavoro, i fattori di occupazione, la corrente di fascio, la radiazione diffusa dalla testata ed i gradi di libertà. Occorre altresì tener conto della produzione di radiazione secondaria prevalentemente neutronica.

Per determinare la radiazione secondaria si procede sia con misure sperimentali che con calcoli basati su modelli. Le misure sperimentali sono difficili e di pertinenza di una specifica singola apparecchiatura. I calcoli sono complessi ma codici di Monte Carlo possono essere utilizzati nelle versioni più adeguate.

I materiali di più comune impiego per le schermature sono la terra, il calcestruzzo e l'acciaio. Quest'ultimo in particolare ha il vantaggio del ridotto spessore ma lo svantaggio di produrre a sua volta neutroni di bassa energia che necessitano di un'ulteriore schermatura. In particolare, il contenuto d'acqua del calcestruzzo influenza l'assorbimento.

Infine rischi potenziali sono connessi alla radioattività indotta in qualsiasi materiale irradiato. Pertanto il personale può essere particolarmente esposto alla radioattività indotta durante l'allestimento di dispositivi accessori e durante le fasi manutentive. Il materiale attivato deve essere monitorato e quindi smaltito.

Come già indicato, i sistemi a diffusione passiva, aumentano i livelli di neutroni secondari per interazioni dei protoni con i dispositivi impiegati.

Il maggior contributo proviene dal sistema di collimazione per la sua vicinanza al paziente. La dose di neutroni può essere limitata nell'utilizzo di piccoli sistemi di collimazione. La distanza dal paziente dei fogli diffusori, inoltre, può contribuire a ridurre la dose di neutroni. Tuttavia non è ancora definito l'impatto clinico dei neutroni in questo contesto per la complessità della misura della dose al corpo intero di origine neutronica per le diverse tecniche utilizzate e per la necessità di misure in fantoccio.

Le attuali conclusioni implicano che le dosi al corpo intero sono troppo piccole per causare effetti precoci o tardivi ma vi è preoccupazione per il possibile rischio dell'insorgenza di secondi tumori.

In sintesi la componente neutronica è un centesimo della dose in protoni in un sistema a diffusione passiva e pari ad un millesimo per un sistema a scansione.

Il rischio di sviluppare secondi tumori nell'arco della vita in un adolescente trattato con protoni con un sistema a diffusione passiva è stato stimato nell'ordine del 4,7% nel maschio e nell'11,1% nella femmina. Tale rischio tende a diminuire con l'età. Trattandosi di valori stimati si dovrebbero implementare procedure per la misurazione della produzione di neutroni secondari.

In aggiunta alla diffusione i neutroni possono subire reazioni nucleari collidendo con il nucleo atomico, trattandosi di collisioni elastiche con diffusione di protoni o anelastiche con reazioni nucleari. Durante l'irradiazione si produce una piccola percentuale di radioisotopi. Nel caso dell' O-16 la reazione di annichilazione produce raggi gamma individuabili con la Tomografia ad Emissione di Positroni (PET) che può essere impiegata durante e dopo la terapia protonica a scopo dosimetrico.

PIANI DI TRATTAMENTO

PIANI DI TRATTAMENTO

Particolare attenzione al contornamento dei volumi bersaglio nella radioterapia con protoni deve essere posta al Planning Target Volume (PTV). Infatti a differenza dei raggi X non solo sono importanti i margini laterali ma anche e soprattutto i margini in profondità per le incertezze relative al percorso del fascio. E' quindi necessario selezionare un'energia che fornisca un margine al Clinical Target Volume (CTV) che tenga conto sia del movimento che dell'incertezze del percorso del fascio. Ciò non è valido per i margini laterali nei quali si deve tener conto dell'incertezza del movimento. Ne consegue una espansione da CTV a PTV non uniforme nella maggior parte dei pazienti. Ciò vale nella stesura del piano a campo singolo. Se usiamo campi multipli il calcolo della distribuzione di dose è più complesso a causa dei differenti margini laterali e distale per cui l'incertezza del margine distale viene preliminarmente inserita negli algoritmi di calcolo permettendo all'utilizzatore di definire il PTV solo in base alle incertezze laterali.

E' necessario inoltre considerare anche il fatto che la RBE relativa alla parte distale del SOBP è più alta e può comportare un maggior effetto biologico al margine distale del fascio e di questo si deve tener conto soprattutto in corrispondenza di strutture critiche in vicinanza del margine distale.

Per quanto attiene gli organi a rischio la procedure è simile a quella per i raggi X nel passaggio da organo a rischio (OAR) a Organ at Risk Volume (PRV) per tener conto del movimento e del set-up.

I volumi non rientranti nel CTV e nel OAR vengono classificati come Volume at Remaining Risk (RVR).

Le eterogeneità dei tessuti influenzano il percorso dei protoni per cui nella scelta della angolazioni dei campi conviene evitare sia i tessuti con importanti disomogeneità, se possibile, che le strutture a forma complessa che necessitino di compensatori, p. es. le cavità sinusali.

Tra gli algoritmi utilizzati per il calcolo di dose il più semplice e veloce quello definito a fascio di intensità uniforme (uniform-intensity beam) in quanto basato sulla distribuzione di dose ottenuta mediante un fascio con queste caratteristiche che incide su un fantoccio piano acqua equivalente. Allo stesso tempo è il meno accurato soprattutto nella valutazione delle conseguenze di eterogeneità complesse e nell'utilizzo di pencil beam.

L'algoritmo a pencil beam multiplo (multiple pencil beam) invece, considerando l'intero fascio e la possibilità di usare la fluenza in qualunque punto del fascio stesso, può essere impiegato anche in fasci disomogenei come nel caso della terapia con protoni ad intensità modulata (IMPT), come pure nella valutazione degli effetti delle disomogeneità tissutali.

Anche in questo campo si conferma che gli algoritmi più accurati siano quelli di Monte Carlo in quanto in pratica seguono l'interazione di ogni singolo protone con la materia mediante la valutazione delle migliori approssimazioni della sua probabilità di interazione. Ciò vale sia per le interazioni con gli elettroni sia con i nuclei e vale anche per le particelle secondarie.

Una volta ottenuta la distribuzione di dose gli strumenti di valutazione e confronto tra piani sono nella pratica sostanzialmente sovrapponibili a quelli impiegati nelle tecniche complesse con raggi X come p. es., l'uso di DVH, della dose media e della dose mediana alle diverse strutture, delle dosi corrispondenti a percentuali di volumi di organi.

Nel caso dei protoni, però, diventa particolarmente importante valutare la distribuzione di dose al margine distale del fascio sia per coprire adeguatamente il tumore sia per evitare di irradiare strutture critiche a causa del movimento d'organo e/o dell'incertezza del set up.

Per esempio appare in generale più sicuro accostare il fascio di protoni ad una struttura altamente critica, come il midollo spinale, utilizzando il margine laterale anziché quello distale per diminuire le relative incertezze dosimetriche.

Per definire i volumi la International Commission for Radiation Unit (ICRU) raccomanda di utilizzare la sigla del volume bersaglio con suffissi costituiti da numeri progressivi o

dall'indicazione della dose prescritta corrispondente al volume più ampio e ad ogni successivo volume in questo ricompreso.
Per volumi separati è invece raccomandato l'uso di suffissi con lettere.

Nelle tecniche a diffusione passiva su tumori irregolari si possono impiegare campi che coprano parzialmente il tumore combinati mediante *match* o *patch*. Nel primo caso il margine distale di un campo viene combinato con l'isodose 50% della penombra laterale dell'altro, creando un match point a distribuzione di dose non uniforme e rischio di punti caldi e freddi dal punto di vista dosimetrico, soprattutto quando si impieghino compensatori per i fasci che attraversano zone a densità eterogenea. Nel secondo caso si creano match point che vengono spostati a giorni alterni (patch multipli) ottenendo una riduzione delle disomogeneità ma con la necessità di usare ancora più campi.
La sfumatura (feathering) dei margini del campo suddiviso in diversi sottocampi, ciascuno con match a differente livello di dose, è un altro metodo di riduzione della disomogeneità del match.

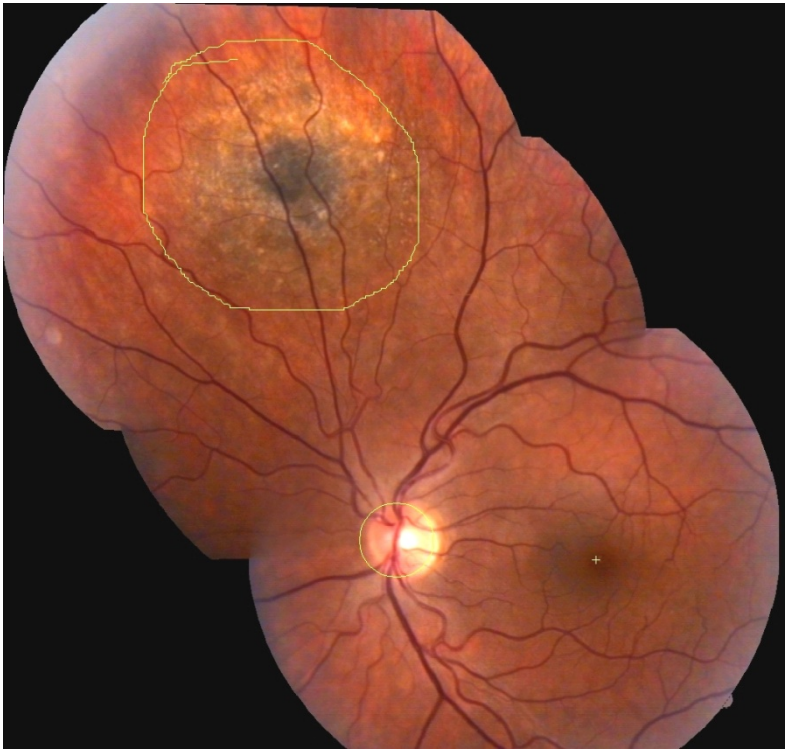
Le tecniche a scansione superano tutti questi problemi eliminando le necessità di complessi dispositivi di collimazione e compensazione per ogni paziente, a loro volta causa di

radiazione neutronica con rischio di secondi tumori. In particolare, nelle tecniche a modulazione di intensità (IMPT) campi multipli disomogenei vengono combinati e sovrapposti, tramite specifici algoritmi, per ottenere una distribuzione di dose omogenea al tumore evitando irradiazione a strutture circostanti, o anche la somministrazione di dosi appositamente differenti (dose painting) all'interno del volume tumorale.

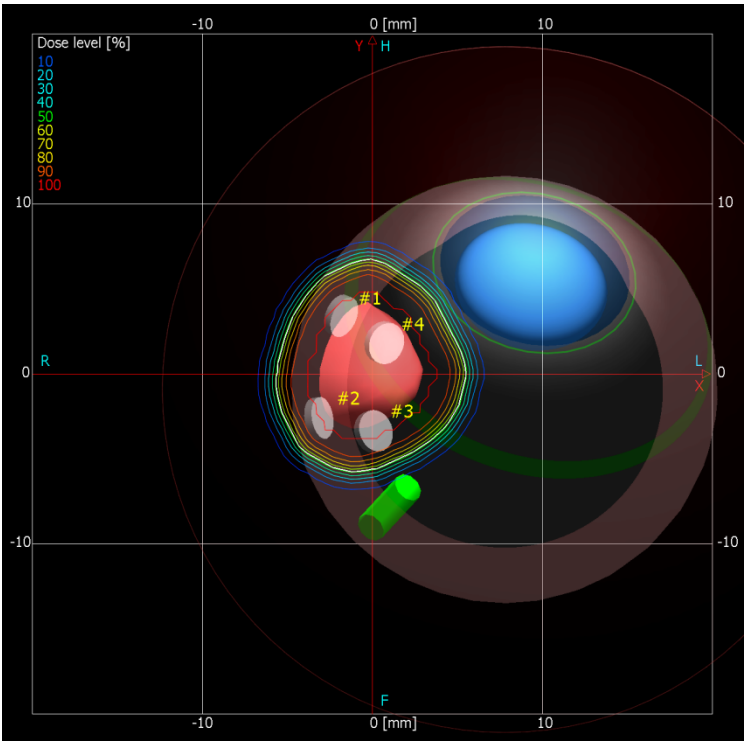
Nei tumori soggetti a movimento come nel polmone, pancreas, fegato, prostata, l'irradiazione con protoni può essere particolarmente critica e si può affrontare disegnando una espansione del Clinical Target Volume (CTV) ad un Internal Target Volume (ITV) che tenga conto dell'intero volume entro cui può venirsi a trovare il tumore con il suo movimento. Oppure si può impiegare il gating respiratorio. L'importanza della considerazione del movimento tumorale è data sia dal rischio di sotto-dosaggio per il tumore ma anche di sovra-irradiazione di tessuto sano in quanto è stato verificato che quando il tumore si porta fuori dal campo il margine distale del campo stesso di sposta in profondità nel tessuto polmonare.
Particolare attenzione deve essere data anche alla riduzione di densità e/o di volume del tumore a livello polmonare per il conseguente effetto di maggiore irradiazione del tessuto sano sia posteriormente sia lateralmente.

Riportiamo di seguito alcuni esempi di piani di trattamento con protoni.

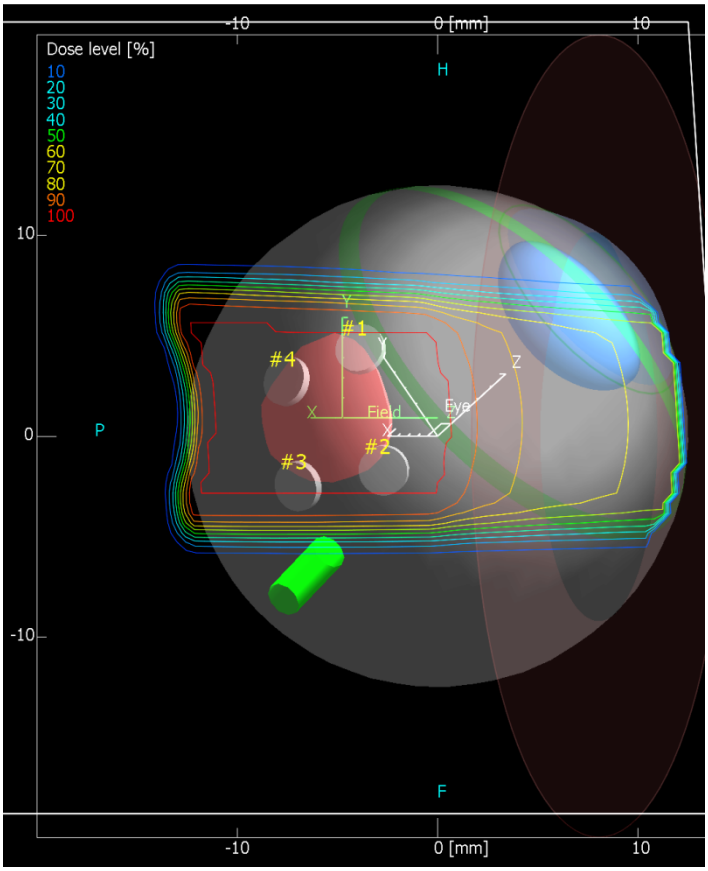
Immagine del fundus oculi con contornamento in alto a Sin di melanoma oculare.



Distribuzione delle isodosi della radioterapia con protoni intorno alla rappresentazione tridimensionale del profilo del melanoma (rosso) ricostruito in rapporto al posizionamento di 4 clips metalliche disposte dall'oculista oncologo mediante transilluminazione del bulbo oculare. Si osservano anche il tratto iniziale del nervo ottico (verde) e il cristallino nella camera anteriore dell'occhio (azzurro).



Distribuzione delle isodosi della radioterapia con protoni con loro rappresentazione in altra angolazione del bulbo oculare che permette la visualizzazione dell'attraversamento del fascio di protoni dal suo ingresso (a destra) sino al suo termine (a sinistra) con il Picco di Bragg allargato, SOBP (linea rossa) che comprende completamente il melanoma. Nervo ottico e camera anteriore appaiono risparmiati.



Istogrammi dose/volume (DVH) che mettono in rapporto il Livello di dose percentuale ricevuta da ogni percentuale di volume di ogni struttura dell'occhio. Si osserva che con i protoni il 100% del volume tumorale riceve il 100% della dose, mentre retina, globo oculare, corpo ciliare, disco ottico, nervo ottico ricevono nella maggior parte della loro struttura dosi basse e che infine il cristallino e la macula non ricevono praticamente dosi.

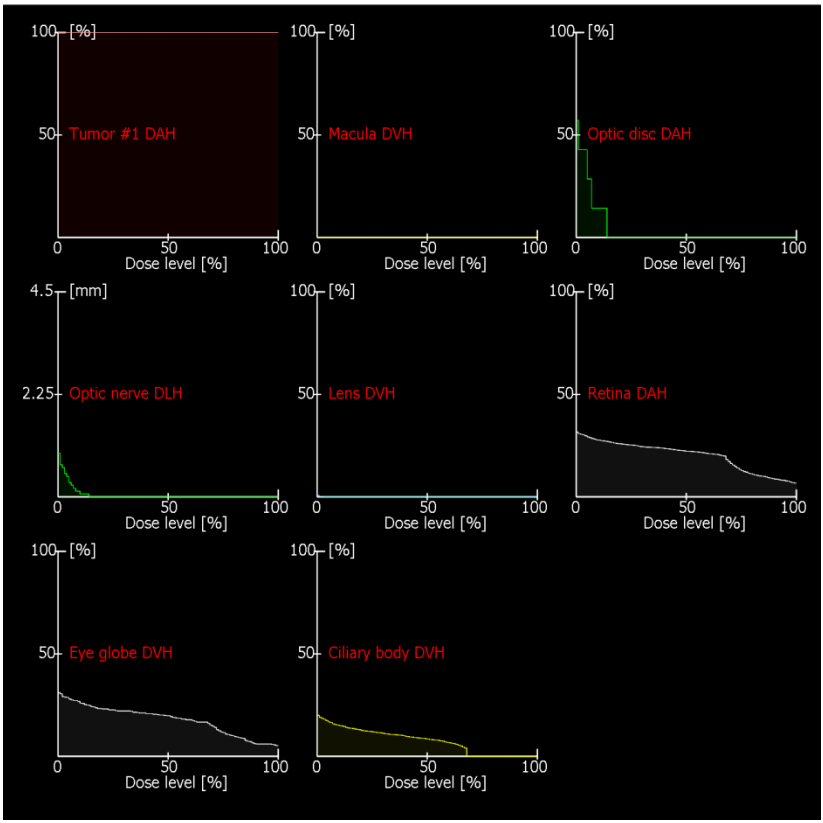
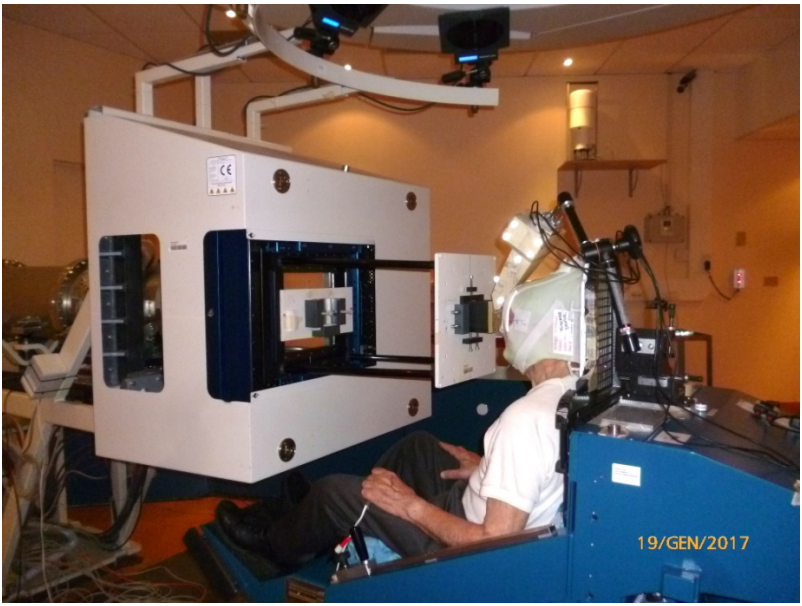
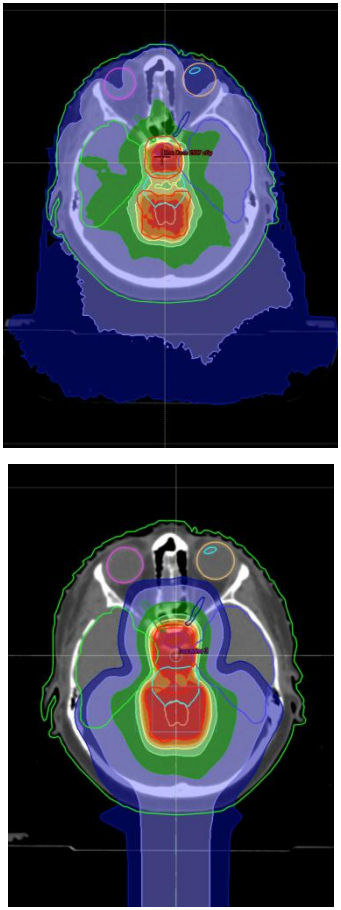


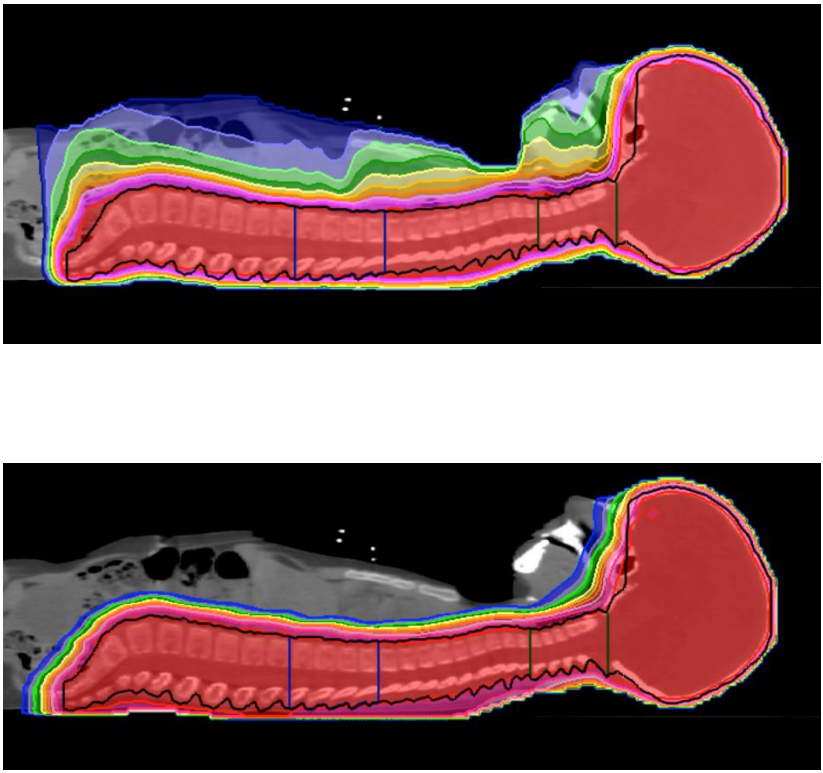
Immagine del paziente pronto per l'irradiazione del melanoma con protoni. Si osservano: la maschera di immobilizzazione, il sistema di controllo del mantenimento del posizionamento dell'occhio, il sistema finale di collimazione del fascio sospeso di fronte al paziente dopo la linea di trattamento con protoni. Si tratta di un recentissimo esempio di irradiazione di melanomi oculari mediante sistema a scansione.



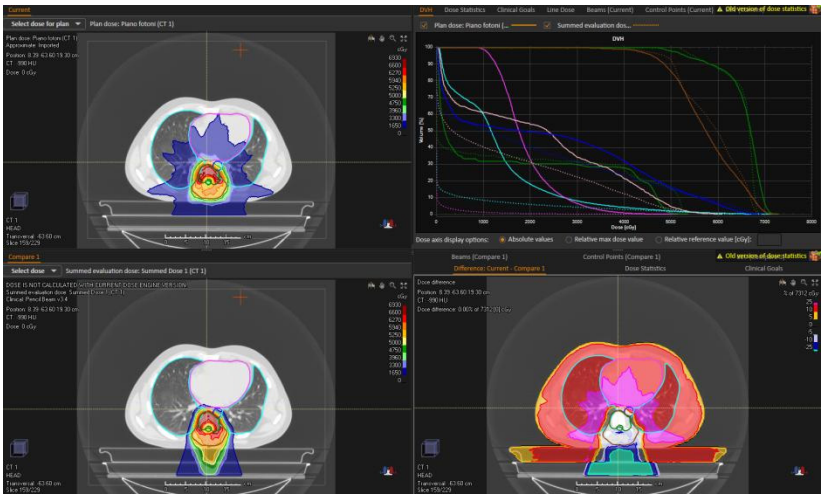
Confronto tra piani di cura di irradiazione di ventricoli encefalici con raggi X (sopra) e con protoni (sotto). Si osserva con i protoni una migliore copertura dei volumi bersagli insieme al risparmio dall'irradiazione degli occhi e della parte anteriore dei lobi cerebrali temporali ed alla diminuzione di dose complessiva all'encefalo.



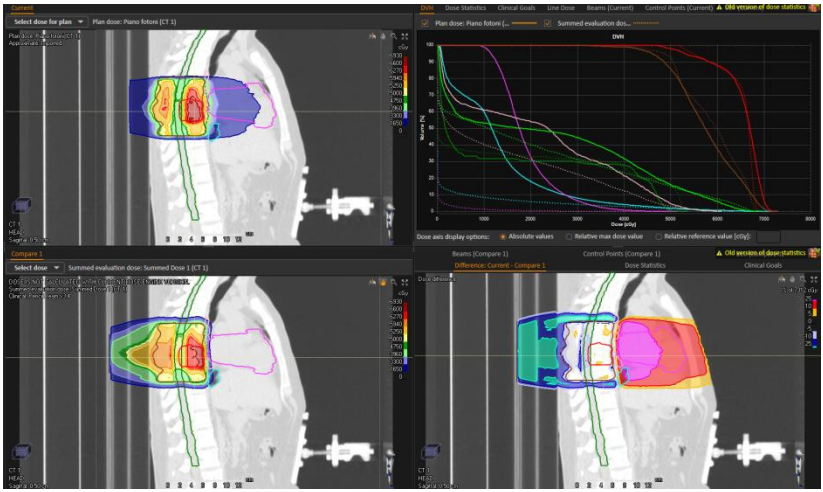
Confronto tra piani di cura per irradiazione craniospinale in paziente pediatrico tra raggi X (in alto) e protoni (in basso). Si osserva, a parità sostanziale di copertura del volume bersaglio (in rosso), il risparmio dall'irradiazione con i protoni dell'intestino, del fegato, del cuore e del massiccio facciale.



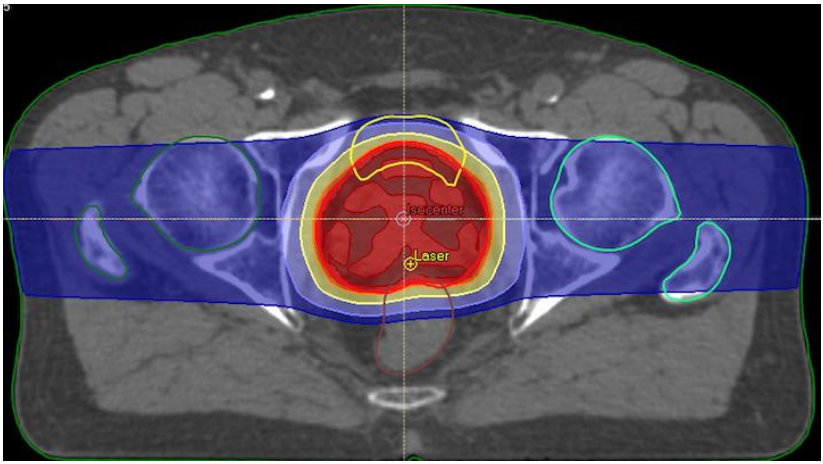
Confronto tra piani di cura con raggi X e protoni in un paziente con cordoma della colonna dorsale visualizzati su immagini assiali. Distribuzione di dose con raggi X (in alto a sinistra), distribuzione di dose con protoni (in basso a sinistra) con risparmio anteriore di cuore, polmoni ed esofago. Dose inutilmente somministrata agli organi anteriori con i raggi X (in basso a destra) rappresentata con aree rosse, arancione e viola. Istogrammi dose volume di confronto fra raggi X (linee continue) e protoni (linee tratteggiate) nei quali si osserva netta riduzione della dose al cuore (linee viola) ai polmoni (linee azzurre) all'esofago (linee blu).



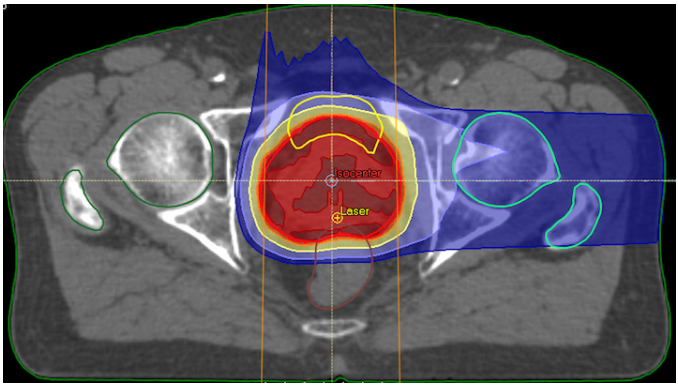
Stesse valutazioni della figura precedente rappresentate su piani sagittali.



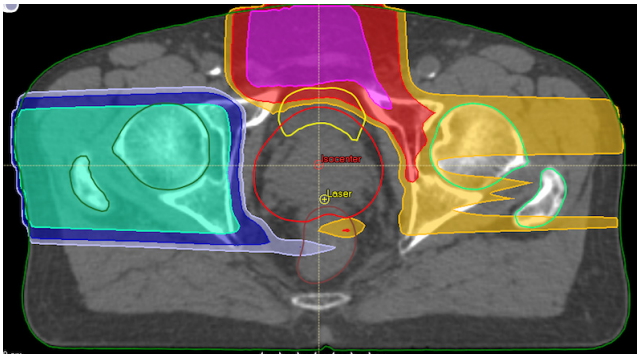
Piano di cura di radioterapia radicale con protoni con 2 campi Laterali destro e sinistro di carcinoma della prostata.



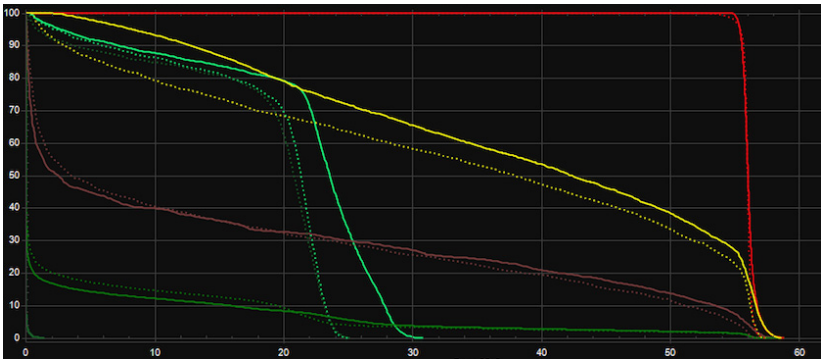
Piano di cura di radioterapia radicale con protoni con 1 campo anteriore e 1 campo laterale sinistro per risparmio della testa femorale destra.



Confronto tra piano di cura di radioterapia radicale con protoni con 2 campi laterali destro e sinistro e piano con 1 campo anteriore ed 1 campo laterale sinistro. Si osserva con il piano a fasci angolati l'aumento di dose nei tessuti anteriori (colori rosso e viola) e la diminuzione di dose al femore destro (colori verde e blu).



Istogrammi dose/volume di confronto tra i due piani con protoni sulla prostata a campi angolati (linee continua) e a campi contrapposti (linee tratteggiati). Si osserva vicino all'origine degli assi cartesiani la linea continua verde scuro che rappresenta la dose minima alla testa del femore destro con i campi angolati rispetto alla dose con campi laterali rappresentata da linea tratteggiata a metà del grafico. Il volume bersaglio riceve dosi identiche con le due tecniche (linee rosse)



ALCUNE NOTE BIBLIOGRAFICHE

Ciocca M, Mirandola A, Molinelli G et al. **Commissioning of the 4-D treatment delivery system for organ motion management in synchrotron-based scanning ion beams.** Phys Med 2016 Dec; 32(12):1667-71.

Orecchia R, Vitolo V, Fiore MR et al. **Proton beam radiotherapy: report of the first ten patients treated at the "Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica (CNAO)" for skull base and spine tumors.** Radiol. Med. 2014 Apr; 119(4):277-82.

Engelsman M, Schwarz M, Dong L. **Physics controversies in proton therapy.** Semin Radiat Oncol 2013 Apr 23; 23(2):88-96.

Schwarz M, Pierelli A, Fiorino C et al. **Helical tomotherapy and intensity modulated proton therapy in the treatment of early stage prostate cancer: a treatment planning comparison.** Radiother Oncol 2011 Jan;98(1):74-80.

Cirio R, Garelli F, Shulte R , G. Scielzo, et al. **Two-dimensional and quasi-three-dimensional dosimetry of hadron and photon beams with Magic Cube and the Pixel ionization Chamber.** Phys Med Biol 2004 Aug 21;49(16):3713-24.

Scielzo G, Grillo Ruggieri F, Schwarz M et al. **The Monte Carlo method and parallel estimation in the drawing up of radio surgery treatment plans.** Radiol Med 1998 Jun;95(6):647-55.

EVOLUZIONE CLINICA

Primi risultati

Cordoma

Habrand JL. **Proton therapy in pediatric skull base and cervical canal low-grade bone malignancies.**Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;71(3):672-675.

Orsay 2008. Studio retrospettivo su 30 pazienti pediatrici con estensione al canale cervicale. Dose media totale 68.4 CGE.

Risultati: a 5 anni controllo locale nel cordoma 21/26 (81%), 3/3 (100%) nel condrosarcoma.

Sopravvivenza libera da progressione a 5 anni nel cordoma 77% e 100% nel condrosarcoma.

Tossicità: auditiva grado 3 in 1 paziente, insufficienza pituitarica grado 2 in 7 pazienti.

Conclusioni: buona tolleranza, eccellente controllo locale.

Medulloblastoma

Yuh GE. **Reducing toxicity from craniospinal irradiation: using proton beam to treat medulloblastoma in young children.** Cancer J 2004; 10(6):386-390.

Loma Linda 2004. Studio retrospettivo 3 pazienti trattati con irradiazione craniospinale a dosi di 36 CGE e 18 CGE di boost alla fossa cranica posteriore.

Risultati: dose sostanzialmente ridotta alla coclea e ai corpi vertebrali; assenza di dose in uscita al torace, addome e pelvi.
Toosicità: modesti effetti acuti.
Conclusioni: Riduzione molto soddisfacente dell'irradiazione ai tessuti normali.

Craniofaringioma

Winkfield KM. **Surveillance of craniopharyngioma cyst growth in children treated with proton radiotherapy.** Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;73(3):716-21. Harvard 2009
Studio retrospettivo in 17 pazienti pediatrici
Risultati: Crescita nel 24% dei casi oltre i margini originali dei campi.
Conclusioni: Imaging di routine è indispensabile durante il trattamento.

Luu QT. **Fractionated proton radiation treatment for pediatric craniopharyngioma: preliminary report.** Cancer J 2006;12(2):155-159.
Loma Linda 2006
Studio retrospettivo in 16 pazienti cn dosi di 50,4 – 59,4 CGE.
Risultati: Controllo locale in 14/15 pazienti (93%). Sopravvivenza globale 12/15 (80%).
Tossicità: panipopituitarismo,

Conclusioni: La terapia protonica frazionata è efficace nel craniofaringioma.

Retinoblastoma

Lee CT. **Treatment planning with protons for pediatric retinoblastoma, medulloblastoma, and pelvic sarcoma: how do protons compare with other conformal techniques ?** Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005;63(2):362-372.

MD Anderson 2005. Studio includente 3 pazienti con retinoblastoma.

Risultati: miglior copertura con i protoni insieme al maggior risparmio delle ossa orbitare (dosi superiori a 5 Gy: 10% protoni, 25% elettroni, 41% campo 3D laterale, 51% campo anterolaterale con blocco sul cristallino, 69% IMRT.

Conclusioni: Superiorità dei protoni sia nella copertura del bersaglio sia nel risparmio delle strutture normali.

Krengli M. **Proton radiation therapy for retinoblastoma: comparison of various intraocular tumor locations and beam arrangements.** Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 61(2):583-593.

Harvard 2005. Studio di pianificazione su retinoblastoma a differente sede di localizzazione, posizione dell'occhio, disposizione dei fasci.

Conclusioni: Copertura omogenea del target, reale risparmio del cristallino. Minimizzazione delle dosi alle strutture orbitare in base alla sede di localizzazione del tumore.

Neurinoma acustico

A. Weber DC. **Proton beam radiosurgery for vestibular schwannoma: tumor control and cranial nerve toxicity.** Neurosurgery 2003;53(3):577-586.

Harvard 2003. Studio retrospettivo su 88 pazienti con radiochirurgia streotassica con protoni.

Risultati: Controllo locale a 5 anni 94%, riduzione visibile all'immagine nel 95%.

Tossicità: 33% di conservazione di udito utile. Normale funzione faciale nel 91% e trigeminale nell'89% a 5 anni.

In conclusione la radiochirurgia stereotassica con protoni è efficace, con riduzione della dose prescritta associata a diminuzione della neuropatia facciale.

Bush DA. **Fractionated proton beam radiotherapy for acoustic neuroma.** Neurosurgery 2002;50(2):270-273.

Loma Linda 2002. Studio retrospettivo in 30 pazienti con follow up di circa 3 anni. Dose di 54 CGE se presente capacità uditiva utile altrimenti 60 CGE.

Risultati: Progressione 0%. Risposta parziale 38%.

Tossicità: Conservazione di utile capacità uditiva 31%. 0% disfunzioni del V o VII paio nervi cranici.
Conclusioni: Eccellente controllo locale con terapia frazionata con protoni.

Germinoma

MacDonald SM. **Proton Radiotherapy for Pediatric Central Nervous System Germ Cell Tumors: Early Clinical Outcomes.** Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011;79(1):121-129.
Harvard 2010.Studio retrospettivo in 22 pazienti con tumori a cellule germinali del sistema nervoso centrale.
Risultati: Controllo locale 100% con f.u. mediano di 2,3 anni. 0% recidive nel sistema nervoso centrale, Sopravvivenza libera da Progressione 95%, Sopravvivenza globale 100%.
Conclusioni: Favorevole controllo di malattia preliminare; superiore distribuzione di dose in confronto alla ripianificazione IMRT.

Astrocitoma pilocitico

Hug EB. **Conformal proton radiation therapy for pediatric low-grade astrocytomas.** Strahlenther Onkol 2002;178(1):10-17.

Loma Linda 2002. Studio retrospettivo in 27 pazienti su lesioni recidive o in progressione. Radioterapia frazionata 50,4 - 63,0 CGE in 1,8 CGE/fr.
Risultati: controllo locale 78%, sopravvivenza globale 85%.
Tossicità: Buona tolleranza; in 6 pazienti con tumori delle vie ottiche mantenimento o miglioramento della visione.
Conclusioni: La terapia con protoni è efficace e sicura, necessario follow up più lungo.

Glioma ad alto grado

Fitzek MM. **Accelerated fractionation proton/photon irradiation to 90 cobalt gray equivalent for glioblastoma multiforme: results of a phase II prospective trial.** J Neurosurg 1999;91(2):251-60.
Harvard 1999. Studio fase II in 23 pazienti su residuo di Glioblastoma in dose escalation mista fotoni e protoni sino a 90 CGE.
Risultati: Sopravvivenza globale a 2 anni 34%, sopravvivenza mediana a 20 mesi superiore di 5 - 11 mesi ai dati storici di controllo. Ricrescita tumorale nell'area di 60-70 Gy; solo 1 recidiva nell'area di 90 Gy.
Conclusioni: la dose di 90 CGE previene la recidiva centrale in quasi tutti i casi.

Testa Collo

Castro JR. **Experience in charged particle irradiation of tumors of the skull base: 1977-1992.** Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994;29(4):647-655.

Lawrence Berkeley Laboratory 1994. Studio retrospettivo 233 pazienti con tumori del basicranio.

Risultati: Controllo locale a 5 anni 85% meningioma, 78% condrosarcoma, 63% cordoma.

Conclusioni: Terapia con Particelle efficace nel controllare le lesioni del basicranio.

Tokuuye K. **Proton therapy for head and neck malignancies at Tsukuba.** Strahlenther Onkol 2004;180(2):96-101.

Tsukuba 2004. Studio retrospettivo su 33 pazienti tumori del testa collo trattati esclusivamente con protoni più ev. fotoni in base alla disponibilità di fasci. Dose mediana 76 Gy, dose per frazione mediana con protoni 2,8 Gy.

Risultati: A 5 anni controllo locale 74%, sopravvivenza globale 44%

Tossicità: Acuta Grado 3+ 3%, Tardiva 18%.

Conclusioni: Elevato controllo locale con minori tossicità se confrontati con la RT convenzionale.

Steneker M. **Intensity modulated photon and proton therapy for the treatment of head and neck tumors.** Radiother Oncol 2006;80(2):263-267.

Paul Sherrer Institute. Confronto di piani di trattamento in 5 pazienti tra protoni ad intensità Modulata (IMPT) e Radioterapia ad Intensità Modulata (IMRT).

Risultati: miglior risparmio negli organi a rischio usando IMPT a 3 campi.

Conclusioni: la IMPT possiede una migliore capacità di risparmiare organi a rischio della IMRT agli stessi livelli di omogeneità di dose.

Esofago

Mizumoto M. Clinical results of proton-beam therapy for locoregionally advanced esophageal cancer. Strahlenther Onkol 2010;186(9);482-488.

Tsukuba 2010. Studio retrospettivo dell'impiego dei protoni in 51 pazienti con carcinoma localmente avanzato dell'esofago a dosi superiori a 79 CGE.

Risultati: A 5 anni controllo locale 38%, sopravvivenza globale 21%.

Tossicità: nessuna interruzione del trattamento per tossicità.

Conclusioni: efficacia; necessari ulteriori studi.

Zhang X. Four-dimensional computed tomography-based treatment planning for intensity-modulated radiation therapy and proton therapy for distal esophageal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;72(1):278-287.
MD Anderson 2008. Confronto di piani con protoni e IMRT in 15 pazienti
Conclusioni: La terapia con protoni permette un risparmio dei polmoni significativamente migliore della IMRT.

Mammella

Johansson J. **Node-positive left-sided breast cancer patients after breast-conserving surgery: potential outcomes of radiotherapy modalities and techniques.** Radiother Oncol 2002;65(2):89-98.
Uppsala 2002. Confronto di piani di trattamento convenzionali con IMRT e protoni in 11 pazienti con carcinoma della mammella Sin con linfonodi positivi.
Conclusioni: I piani con protoni sono significativamente migliori per quanto riguarda la dose al polmone e al cuore.

Ares C. **Postoperative proton radiotherapy for localized and locoregional breast cancer: potential for clinically relevant improvements ?** Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;76(3):685-697.

Paul Scherrer Institute. Confronto di piani di trattamenti in 20 pazienti con carcinoma mammario a Sin, su diversi volumi bersaglio.

Risultati: Buona copertura del PTV con i protoni ad intensità modulata (IMPT) che riducono la dose agli organi a rischio rispetto alla radioterapia conformazione ed alla radioterapia ad intensità modulata (IMRT).

Conclusioni: Ruolo potenziale dei protoni per la radioterapia locoregionale estesa della carcinoma della mammella Sin.

Polmone

Nakayama H. **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 2010;78(2):467-471.

Tsukuba 2010. Studio retrospettivo in 55 pazienti con Stadio I inoperabile.

Risultati: a 2 anni controllo locale 97%, sopravvivenza globale 98%.

Tossicità: polmonite grado 3 4%, deterioramento nella funzione polmonare 4%.
Conclusione: La terapia con protoni è sia efficace sia ben tollerata.

Wang C. **Comparisons of dose-volume histograms for proton-beam versus 3-D conformal x-ray therapy in patients with stage I non-small cell lung.** Cancer.Strahlenther Onkol 2009;185(4):231-234.
Tsukuba 2009. Confronto di piani di cura in 24 pazienti.
Risultati: l'isodose 90% copre più del 99% del CTV sia nei protoni sia nella 3DCRT ma l'isodose 95% copre l'86% del CTV nei protoni contro il 43% nella 3DCRT.
Conclusioni: la radioterapia con protoni riduce la dose a polmoni, cuore, esofago e midollo spinale rispetto alla 3DCRT.

Zhang X. **Intensity-Modulated Proton Therapy reduces the dose to normal tissue compared with Intensity-Modulated Radiation Therapy or Passive Scattering Proton Therapy and enables individualized radical radiotherapy for extensive Stage IIIB Non-Small-Cell Lung Cancer: a virtual clinical study.** Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;77(2):357-366. MD Anderson 2009. Confronto di piani di

cura in 10 pazienti con malattia bulky in Stadio IIIB. IMRT a 60-63 Gy, protoni modulati in intensità (IMPT) a 74 Gy.
Risultati e Conclusioni: La IMPT risparmia più polmone, cuore, midollo spinale ed esofago rispetto alla IMRT permettendo una dose escalation a 83,5 Gy.

Fegato

Bush DA. H**igh dose proton-beam radiotherapy of hepatocellular carcinoma: preliminary results of a phase II trial.** Gastroenterology 2004;127(5):S189-193.
Loma Linda 2004. Studio di fase II in 34 pazienti con carcinoma epatocellulare non resecabile. Dimensione media 5,7 cm. Dose di 63 CGE in 15 frazioni.
Risultati: a 2 anni controllo locale 75%, sopravvivenza globale 55%. Diminuzione dell'alfa-fetoproteina nell'85%. Su 6 trapianti di fegato i 2 non focolai residui di carcinoma epatocellulare.
Tossicità: Modesta diminuzione dell'albumina ed aumento della bilirubina, 3 episodi di sanguinamento duodenale o del colon.
Conclusioni: La maggioranza dei pazienti ha risposto al trattamento che è stato ben tollerato.

Pancreas e Vie biliari

Zurlo A. **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;48(1):277-288.

Paul Sherrer Institute 2000. Confronto di piani di trattamento in 2 pazienti con carcinoma pancreatico e 2 pazienti con tumori delle vie biliari.

Conclusioni: La terapia con protoni superiore in distribuzione di dose in confronto alla IMRT.

Cervice Uterina

Kagei K. **Long-term results of proton beam therapy for carcinoma of the uterine cervix.** Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;55(5):1265-1271.

Tsukuba 2003. Studio retrospettivo su 25 pazienti in stadio IIB-IVA di carcinoma squamoso della cervice uterina. RT esterna seguita da boost con protoni sino a 86 Gy.

Risultati: a 10 anni sopravvivenza globale IIB 89%, IIIB/IVA 40%; a 5 anni controllo locale IIB 100%, IIIB/IVA 61%.

Tossicità: grado 4+ nel 4%

Conclusioni: La RT esterna più boost con protoni è efficace nelle pazienti non selezionabili per la brachiterapia endocavitaria.

Prostata

Slater JD. **Conformal proton therapy for early-stage prostate cancer.** Urology 1999;53(5):978-984.

Loma Linda 1999. Studio retrospettivo in 319 pazienti T1-T2b e PSA <15, Dose sino a 75 CGE. Nessuna terapia ormonale sino a progressione di malattia.

Risultati: a 5 anni bNED 88%, NED clinica 97%.

Conclusioni: risultati confrontabili con la prostatectomia radicale, senza significativa tossicità.

Mayahara H. **Acute morbidity of proton therapy for prostate cancer: the Hyogo Ion Beam Medical Center experience.** Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;69(2):434-443.

Kobe University (Hyogo). Studio retrospettivo in 287 pazienti. cT1-T4N0. 74 CGE tramite campi laterali contrapposti. Ormonoterapia neoadiuvante nel 71%.

Tossicità acuta: gastrointestinale (GI) G2+ 0%, genitourinaria (GU) G2 39% e G3 1%.

Fattori predittivi di tossicità acuta: grande Clinical Target Volume e ormonoterapia neoadiuvante.

Conclusioni: bassa incidenza di tossicità GI, tossicità GU simile ai fotoni.

Zietman AL. **Randomized Trial comparing conventional-dose with high-dose conformal radiation therapy in early-stage adenocarcinoma of the prostate: long-term results from Proton Radiation Oncology Group/American College o radiology 95-09.** J Clin Oncol 2010;28(7):1106-1111.

PROG 95-09 Harvard e Loma Linda. Studio randomizzato in 392 pazienti, stadio T1-T2b, PSA < 15 ng/ml; braccio 1: boost di protoni 19,8/11 GyE seguito da 50,4/28 Gy fotoni cfr. braccio 2: boost di protoni 28,8/16 seguito da 50,4/28 Gy fotoni. CTV protoni = prostata + 5 mm; PTV protoni = CTV + 7-10 mm. CTV fotoni = prostata/vescichette seminali + 10 mm.

Risultati: a 10 anni sopravvivenza libera da recidiva biochimica (ASTRO) bassa dose 68%, alta dose 83%. Non differenze in sopravvivenza globale.

Tossicità: tardiva grado 2+ bassa dose 29%, alta dose 39%; grado 3+ 2% in entrambi i bracci.

Conclusioni: vantaggi a lungo termine per l'alta dose nel rischio intermedio/basso con confrontabile tossicità G3.

IL PRESENTE

La radioterapia con protoni continua la sua espansione sia quantitativa sia qualitativa con sviluppo di apparecchiature e tecniche sempre più raffinate. Le esperienze dei lavori precedenti sono state le prime importanti documentazioni dei vantaggi in termini di dose al tumore e di riduzione della tossicità agli organi sani.

In attesa che gli studi controllati in corso sostengano ulteriormente, attraverso la documentazione osservazionale prospettica su vasta scala ed in certi casi attraverso studi randomizzati, quanto si sta facendo e si farà nei prossimi anni nel campo della terapia con protoni, esiste già oggi una vasta documentazione in letteratura che sostiene quanto fatto clinicamente in circa 150.000 pazienti sinora trattati con protoni.

Sono elencati come esempi rappresentativi di quanto sopra diverse pubblicazioni suddivise per i vari distretti da cui emerge come la radioterapia con protoni sia in grado di ottimizzare la distribuzione di dose al volume bersaglio per quanto variabile per sede e dimensioni e di ottenere il massimo risparmio dei tessuti sani.

Sistema nervoso centrale

Shih HA, Sherman JC, Nachtigall LB et. al. **Proton therapy for low-grade gliomas: Results from a prospective trial.** Cancer. 2015 May 15;121(10):1712-9.

Rotondo RL, Folkert W, Liebsch NJ et.al. **High-dose proton-based radiation therapy in the management of spine chordomas: outcomes and clinicopathological prognostic factors.** J Neurosurg Spine. 2015 Dec;23(6):788-97.

Weber DC, Schneider R, Goitein G et.al. **Spot scanning-based proton therapy for intracranial meningioma: long-term results from the Paul Scherrer Institute.** Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012 Jul 1;83(3):865-71.

Ares C, Hug EB, Lomax AJ 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. 2009 Nov 15;75(4):1111-8.

Testa Collo

Chan AW, Liebsch NJ. **Proton radiation therapy for head and neck cancer.**

J Surg Oncol. 2008 Jun 15;97(8):697-700.

Holliday EB, Frank SJ. **Proton radiation therapy for head and neck cancer: a review of the clinical experience to date.** Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2014 Jun 1;89(2):292-302.

Ramaekers BL, Grutters JP, Pijls-Johannesma M et.al. **Protons in head-and-neck cancer: bridging the gap of evidence.** Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013 Apr 1;85(5):1282-8.

van de Water TA, Bijl HP, Schilstra C, Pijls-Johannesma M et. al. **The potential benefit of radiotherapy with protons in head and neck cancer with respect to normal tissue sparing: a systematic review of literature.** Oncologist. 2011;16(3):366-77.

Occhio

Sikuade MJ, Salvi S, Rundle PA et al. **Outcomes of treatment with stereotactic radiosurgery or proton beam therapy for choroidal melanoma.** Eye (Lond). 2015 Sep;29(9):1194-8.

Kim JY, Park Y. **Treatment of Retinoblastoma: The Role of External Beam Radiotherapy.** Yonsei Med J. 2015 Nov;56(6):1478-91.

Seibel I, Cordini D, Rehak M et al. **Local Recurrence After Primary Proton Beam Therapy in Uveal Melanoma: Risk Factors, Retreatment Approaches, and Outcome.** Am J Ophthalmol. 2015 Oct;160(4):628-36.

Kamran SC, Collier JM, Lane AM et al. **Outcomes of proton therapy for the treatment of uveal metastases.** Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2014 Dec 1;90(5):1044-50.

Torace

Chang JY, Jabbour SK, De Ruysscher D et al. **International Particle Therapy Co-operative Group Thoracic Subcommittee. Consensus Statement on Proton Therapy in Early-Stage and Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer.** Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2016 May 1;95(1):505-16.

Pan HY, Jiang S, Sutton J et l. **Early experience with intensity modulated proton therapy for lung-intact**

mesothelioma: A case series. Pract Radiat Oncol. 2015 Jul-Aug;5(4):e345-53.

Berman AT, James SS, Rengan R. **Proton Beam Therapy for Non-Small Cell Lung Cancer: Current Clinical Evidence and Future Directions.** Cancers (Basel). 2015 Jul 2;7(3):1178-90.

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. 2013 Aug 1;86(5):964-8.

Mammella

Verma V, Shah C, Mehta MP. **Clinical Outcomes and Toxicity of Proton Radiotherapy for Breast Cancer.** Clin Breast Cancer. 2016 Jun;16(3):145-54.

Orecchia R, Fossati P, Zurrida S et. al. **New frontiers in proton therapy: applications in breast cancer.** Curr Opin Oncol. 2015 Nov;27(6):427-32.

Bush DA, Do S, Lum S et al. **Partial breast radiation therapy with proton beam: 5-year results with cosmetic outcomes.** Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2014 Nov 1;90(3):501-5.

Shannon M, MacDonald SM, Jimenez R et al. **Proton radiotherapy for chest wall and regional lymphatic radiation; dose comparisons and treatment delivery.** Radiation Oncology 2013, 8:71.

Apparato gastroenterico

Chuong MD, Hallemeier CL, Jabbour SK et. al. **Improving Outcomes for Esophageal Cancer using Proton Beam Therapy.** Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2016 May 1;95(1):488-97.

Plastaras JP, Dionisi F, Wo JY et.al. **Gastrointestinal cancer: nonliver proton therapy for gastrointestinal cancers.** Cancer J. 2014 Nov-Dec;20(6):378-86.

Ojerholm E, Kirk ML, Thompson RF et. al. **Pencil-beam scanning proton therapy for anal cancer: a dosimetric comparison with intensity-modulated radiotherapy.** Acta Oncol. 2015;54(8):1209-17.

Colaco RJ, Nichols RC, Huh S, Getman N et.al. **Protons offer reduced bone marrow, small bowel, and urinary bladder exposure for patients receiving neoadjuvant radiotherapy for resectable rectal cancer.** J Gastrointest Oncol. 2014 Feb;5(1):3-8.

Fegato

Hong TS, Wo JY, Yeap BY et al. **Multi-Institutional Phase II Study of High-Dose Hypofractionated Proton Beam Therapy in Patients With Localized, Unresectable Hepatocellular Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma.** J Clin Oncol. 2016 Feb 10;34(5):460-8.

Fukumitsu N, Okumura T, Takizawa D et al. **Proton beam therapy for metastatic liver tumors.** Radiother Oncol. 2015 Nov;117(2):322-7.

Lee SU, Park JW, Kim TH et al. **Effectiveness and safety of proton beam therapy for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis.** Strahlenther Onkol. 2014 Sep;190(9):806-14.

Petersen JB, Lassen Y, Hansen AT et al. **Normal liver tissue sparing by intensity-modulated proton stereotactic body**

radiotherapy for solitary liver tumours. Acta Oncol. 2011 Aug;50(6):823-8.

Pancreas

Nichols RC, Huh S, Li Z et al. **Proton therapy for pancreatic cancer. World J Gastrointest Oncol.** 2015 Sep 15;7(9):141-7

Nichols RC Jr, George TJ, Zaiden RA Jr et al. **Proton therapy with concomitant capecitabine for pancreatic and ampullary cancers is associated with a low incidence of gastrointestinal toxicity.** Acta Oncol. 2013 Apr;52(3):498-505.

Nichols RC Jr, Huh SN, Prado KL et al. **Protons offer reduced normal-tissue exposure for patients receiving postoperative radiotherapy for resected pancreatic head cancer.** Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012 May 1;83(1):158-63.

Linfomi

Rutenberg MS, Flampouri S, Hoppe BS. **Proton therapy for Hodgkin lymphoma.** Curr Hematol Malig Rep. 2014 Sep;9(3):203-11.

Sachsman S, Flampouri S, Li Z et al. **Proton therapy in the management of non-Hodgkin lymphoma.** Leuk Lymphoma. 2015;56(9):2608-12.

Prostata

Mendenhall NP, Li Z, Hoppe BS et al. **Early outcomes from three prospective trials of image-guided proton therapy for prostate cancer.** Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012 Jan 1;82(1):213-21.

Hoppe BS, Nichols RC, Henderson RH et al. **Erectile function, incontinence, and other quality of life outcomes following proton therapy for prostate cancer in men 60 years old and younger.** Cancer. 2012 Sep 15;118(18):4619-26.

Wisenbaugh ES, Andrews PE, Ferrigni RG et al. **Proton Beam Therapy for Localized Prostate Cancer: Basics, Controversies, and Facts.** Rev Urol. 2014; 16(2): 67–75.

Laprie A, Hu Y, Alapetite C et al. **Radiotherapy Committee of SFCE and France Hadron. Paediatric brain tumours: A review of radiotherapy, state of the art and challenges for the future regarding protontherapy and carbontherapy.** Cancer Radiother. 2015 Dec;19(8):775-89.

Leiser D, Calaminus G, Malyapa R et al. **Tumour control and Quality of Life in children with rhabdomyosarcoma treated with pencil beam scanning proton therapy.** Radiother Oncol. 2016 Jul;120(1):163-8.

Greenberger BA, Pulsifer MB, Ebb DH et al. **Clinical outcomes and late endocrine, neurocognitive, and visual profiles of proton radiation for pediatric low-grade gliomas.** Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2014 Aug 1;89(5):1060-8.

Zhang R, Howell RM, Giebeler A et al. **Comparison of risk of radiogenic second cancer following photon and proton craniospinal irradiation for a pediatric medulloblastoma patient.** Phys Med Biol. 2013 Feb 21;58(4):807-23.

Song S, Park HJ, Yoon JH et al. **Proton beam therapy reduces the incidence of acute haematological and**

gastrointestinal toxicities associated with craniospinal irradiation in pediatric brain tumors. Acta Oncol. 2014 Sep;53(9):1158-64.

Cotter SE, Herrup DA, Friedmann A et al. **Proton radiotherapy for pediatric bladder/prostate rhabdomyosarcoma: clinical outcomes and dosimetry compared to intensity-modulated radiation therapy.** Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011 Dec 1;81(5):1367-73.

Macdonald SM, Sethi R, Lavally B et al. **Proton radiotherapy for pediatric central nervous system ependymoma: clinical outcomes for 70 patients.** Neuro Oncol. 2013 Nov;15(11):1552-9.

IL FUTURO

SONO NECESSARI STUDI CLINICI PER L'APPLICAZIONE SU VASTA SCALA DELLA TERAPIA CON PROTONI ?

Il crescente utilizzo della radioterapia con protoni ha acceso il dibattito su questo aspetto di politica sanitaria.
I benefici attesi da questa terapia sono stati prospettati già dal 1946 dal fisico Robert Wilson nella sua ricerca di applicazioni pacifiche della tecnologia nucleare dopo lo spaventoso impiego della bomba atomica dell'anno precedente.
Il dibattito sull'uso appropriato di questa terapia è comunque diventato acceso in tempi recenti nell'ambito oncologico anche se è bene ricordare che negli Stati Uniti la Food and Drug Administration aveva approvato l'impiego dei protoni già nel 1988.
Il dibattito maggiore è focalizzato sulla giustificazione all'ampio impiego dei protoni e sull'attesa comunque di benefici per i pazienti già dagli studi di confronto tra piani di trattamento con protoni rispetto ai fotoni (1,2). In particolare si sottolinea che la distribuzione di dose biologica è superiore con l'impiego dei protoni nella maggior parte dei casi. Non c'è un razionale medico per studi clinici sui protoni proprio perché essi distribuiscono minor dose biologica di radiazioni ai tessuti sani. Vi è invece proprio per la radioterapia con fotoni (raggi X) il

carico di dover giustificare che il risparmio economico dell'impiego dei fotoni non sia accompagnato da una tossicità aggiuntiva indesiderata rispetto ai protoni. Dal punto di vista del paziente potrebbero esserci contenziosi per aver ricevuto un trattamento inferiore rispetto ai protoni in quanto sembra non esservi una equivalenza da questo punto di vista.

Questa valutazione è criticata da coloro che notano comunque il ridotto numero di dati di efficacia comparativa a fronte di un aumento dei costi per la implementazione della radioterapia con protoni (3).

Due sono le principali categorie in cui sono suddivisi gli studi controllati in corso.

La prima, sperimentale, è quella in cui i pazienti sono assegnati dal ricercatore a ricevere un intervento terapeutico specifico basato su un protocollo.

La seconda, definita osservazionale, in cui i risultati vengono osservati in gruppi predefiniti di individui ma non è lo sperimentatore ad assegnare gli specifici interventi terapeutici ai soggetti dello studio.

Le sedi degli studi sperimentali con terapia con protoni includono: mammella, polmone, sedi ginecologiche, gastroenteriche, sistema nervoso centrale, prostata, testa collo, sarcomi (inclusi cordoma, condrosarcoma, rabdomiosarcoma), linfomi, sistema nervoso periferico, occhio.

Sono in corso 122 studi con un arruolamento di più di 40.000 pazienti.
Gli studi di tipo sperimentale sono 96 con un campione mediano di 68 pazienti ciascuno, mentre i 26 studi osservazionali raccolgono da soli quasi 30.000 pazienti.
Nel caso di un confronto diretto tra protoni e fotoni si pone il problema della eticità in rapporto alla possibile mancanza della *Clinical equipoise*.
Shaw e Chalmers ritenevano che se il clinico sa o ha ragioni per ritenere che una nuova terapia A sia migliore di un'altra B non può partecipare ad uno studio comparativo della terapia A in confronto alla B perché il clinico sarebbe in effetti obbligato a praticare la terapia A ad ogni nuovo paziente con la necessità di una delle due terapie (4). I ricercatori si troverebbero di fronte ad un dilemma etico se volessero continuare lo studio e raccogliere più prove ma avessero prove convincenti che una delle due terapie in studio fosse superiore all'altra. Essi affermano che qualsiasi risultato dovrebbe essere in effetti ritenuto dai ricercatori durante lo studio sino al suo completamento per evitare il dilemma etico e consentire il completamento dello studio.

Freedman ha proposto un approccio differente a questo dilemma etico chiamato clinical equipoise (equilibrio, equidistanza, bilanciamento clinico). Il *Clinical equipoise* esiste

se vi è autentica incertezza nella comunità medico scientifica, e non necessariamente da parte del singolo ricercatore, sul trattamento da preferire (5). Il *Clinical equipoise* permette ai ricercatori di continuare uno studio sino a che non si abbia evidenza statistica sufficiente da convincere altri esperti della validità dei loro risultati senza perdita di integrità etica da parte dei ricercatori.

Miller and Brody discutono invece sul fatto che che la nozione di *Clinical equipoise* è fondamentalmente fuorviante. L'etica della terapia e quella della ricerca sono due distinte problematiche che sono governate da regole differenti e così essi affermano che la teoria della *Clinical equipoise* è intesa agire come un ponte tra terapia e ricerca rendendo possibile condurre studi clinici randomizzati presumibilmente senza sacrificare gli obblighi terapeutici dei medici di realizzare trattamenti secondo standard di cura scientificamente validati.

Ciò costituisce un'idea terapeutica sbagliata riguardo all'etica degli studi clinici controllati, analoga alla tendenza dei pazienti volontari a confondere il trattamento ricevuto nell'ambito di studi clinici controllati con le cure mediche routinarie (6). La *Clinical equipoise,* essi discutono, ha senso soltanto come presupposto normativo per gli studi clinici se si presuppone che i ricercatori abbiano obblighi terapeutici nei confronti dei partecipanti alla ricerca.

Il dibattito in corso è ancora molto aperto tra coloro che sostengono che i vantaggi dei protoni, già ampiamente dimostrati in termini di risparmio di dose ai tessuti sani e di aumento di dose ai volumi tumorali debba essere dimostrato nella sua componente clinica attraverso studi randomizzati di confronto con i fotoni, analogamente a quanto si farebbe con il confronto tra due farmaci diversi.

Dall'altra parte vi sono invece quelli che ricordano che il passaggio dalla telecobaltoterapia all'impiego degli acceleratori lineari, e più recentemente il passaggio da tecniche Tridimensionali Conformazionali (3D-CRT) a quelle a Modulazione di Intensità (IMRT) con fotoni sia avvenuto su vasta scala senza la necessità di studi clinici controllati, ma semplicemente sul presupposto di fornire ai pazienti la migliore terapia disponibile al momento e soprattutto quella meno tossica a breve e lungo termine, vale a dire in assenza di Clinical equipoise, così appare essere in molti casi la situazione dei fotoni rispetto ai protoni.

Per esempio nel settore dell'oncologia pediatrica appare molto difficile che possa esistere o applicato il principio della Clinical equipoise per cui l'impiego dei protoni appare oggi come una vera e propria necessità (7,8,9).

Infine una posizione molto equilibrata appare quella di chi propone attraverso un metodo di valutazione derivato dal mondo economico di affrontare l'impiego della terapia con

protoni secondo il principio “adopt and trial” che garantisce il corretto impiego delle risorse unito alla garanzia delle studio controllato (10).

Esempi di studi clinici randomizzati di confronto protoni-fotoni in corso sono riassunti nella Tabella seguente (11).

ID clinicaltrials.gov	**Sede tumorale**	**Esito principale**	**n. paz / anno termine**
NTC 00915005	Polmone NSCLC	Tempo alla ricaduta	250 / 2017
NTC 01511081	Polmone NSCLC	Tossicità organo specifica	100 / 2017
NTC 01512589	Esofago	Sopravvivenza libera da progressione e tossicità globale	180 / 2018
NCT 01617161	Prostata	Efficacia e tossicità	400 / 2018

ID clinicaltrials.gov	Sede tumorale	Esito principale	n. paz / anno termine
		intestinale	
NCT 01854554	Encefalo GBLM	Tempo alla comparsa di deficit cognitivo	90 / 2018
NCT 01893307	Orofaringe	Tossicità tardiva	360 / 2023
NCT 01993810	Polmone NSCLC	Sopravvivenza globale	560 / 2020
NCT 02603341	Mammella	Efficacia e tossicità cardiovascolare	1720 / 2020

Riferimenti bibliografici

1) Goitein M, Cox JD. **Should randomized clinical trials be required for proton radiotherapy ?** J Clin Oncol 2008;26:175-176.

2) 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 2008;86:148-153.

3) Deye JA. **NCI support for particle therapy: past, present, future.** Health Phys 2012;103:662-666.

4) Shaw L, Chalmers T. **Ethics in Cooperative Clinical Trials. Annals of the New York Academy of Sciences** 1970,169:487-495.

5) Feedman B. Equipoise and the ethics of clinical research. **The New England Journal of Medicine**. 1987,317(3):141-145.

6) Miller FG, Brody H. **A critique of clinical equipoise: therapeutic misconception in the ethics of clinical trials.** The Hastings Center Report 2003,33(3):19-28.

7) Kahalley LS, Ris MD, Grosshans ed al. **Comparing intelligence quotient change after treatment with proton versus photon radiation therapy for pediatric tumors.** J Clin Oncol 2016,34:1043-1049.

8) Sands SA. **Proton radiation therapy: the future may prove brighter for pediatric patients with brain tumors.** J Clin Oncol 2016,34:1024-1026.

9) Brodin NP, Vogelius IR, Maraldo MV ed al. **Life years lost - comparing potentially fatal late complications after radiotherapy for pediatric medulloblastomas on a common scale.** Cancer 2012,118:5432-5440.

10) Grutters JP, Abrams KR, de Ruysscher D et al. **When to wait for more evidence? Real options analysis in proton therapy.** Oncologist. 2011;16(12):1752-61.

11) **ClinicalTrials.gov website.**

TARIFFE DEI TRATTAMENTI CON PROTONI

Tariffe dei trattamenti con protoni

Il rimborso per un trattamento con protoni varia dai 20.000 ai 40.000 Euro, in linea con il costo del trattamento, a seconda dei Sistemi Sanitari dei diversi paesi.

Nel Regno Unito i cittadini britannici inviati per trattamenti all'estero con protoni, appropriati per la loro diagnosi di neoplasia, vengono rimborsati anche sino a 150.000 Euro.

Negli Stati Uniti la terapia con protoni da più di venti anni viene rimborsata da numerosi sistemi assicurativi. Negli ultimi anni peraltro si è assistito ad una diminuzione del rimborso da parte di Medicare con una diminuzione dall'equivalente di circa 31.000 Euro a 21.000. Inoltre qualche sistema di assicurazioni private ha classificato i trattamenti con protoni di tumori della prostata, del polmone, della mammella sinistra, del fegato e di altri tumori come "in corso di sperimentazione".

In Tabella un quadro generale degli attuali andamenti tariffari.

Nazione	Istituzione	Tariffa (Stati Uniti Medicare)	Tariffa stranieri
Svizzera	Paul Scherrer Institute	1100 CHF/fraz	30-40000 Euro /tratt.
Francia	Orsay	1300 Euro/fraz	40000 Euro/tratt.
Germania	Essen, Monaco		> 50000 Euro/tratt.
Stati Uniti	Loma Linda	1200 $/fraz	160000 $/trattamento
Stati Uniti	MD Anderson	1200 $/fraz	180000 $/trattamento
Stati Uniti	Univ. Pennsylvania	1200 $/fraz	> 100000 $/trattamento
Stati Uniti	UFPTI Florida	1200 $/fraz	> 120000 $/trattamento
Stati Uniti	MGH	1200 $/fraz	> 200000 $/trattamento
Stati Uniti	HUPTI Virginia	1200 $/fraz	> 80000 $/trattamento

Stati Uniti	Procure	1200 $/fraz	> 80000 $/trattamento
Corea	KNCC		48000 $/trattamento
Medio Oriente	SAH		90000-180000 $/trattamento

In Tabella si evidenzia l'impatto sulla riduzione della tossicità nel trattamento combinato chemio-radioterapico del carcinoma polmonare non a piccole cellule (> grado 3), come esempio delle valutazioni di positiva influenza sulla qualità della vita da parte della radioterapia con protoni. Queste hanno favorito, per esempio, il progetto di realizzazione di quattro centri di terapia con protoni in Olanda ed un centro, unitamente al Belgio, di terapia con ioni carbonio.

Tecnica di trattamento	Esofagite	Polmonite	Fibrosi	Bibliografia
3D-CRT	31,6%	30%	8,3%	Mazeron (2010),Sejpal (2011)
IMRT	31,6%	9%	7,6%	Jang (2012), Sejpal (2011)
Protoni	5%	2%	4,5%	Chang (2011), Seipal (2011)

VALUTAZIONE FINALE DOPO LA LETTURA:
DOVE SONO NELLE CONOSCENZE SUI PROTONI ?

Attribuite un voto da 0 a 10 a ciascuno dei punti in ogni quesito per confrontarli con quelli che avete attribuito prima della lettura del libro.

1. Come valuti la tua conoscenza su:

produzione di protoni ( )
LET ( )
RBE ( )
OER ( )
TPS (piani di trattamento) ( )

2. **Quanto ritieni importante ampliare le tue conoscenze per:**

attività professionale ( )
cultura personale ( )

3. **Quali vantaggi sono attribuibili ai protoni pur confrontabili con tecniche avanzate quali tomoterapie, IMRT, VMAT:**

maggiore efficacia nei tumori radioresistenti ( )
minore tossicità agli organi a rischio ( )
maggiore efficacia in cellule tumorali ipossiche ( )

riduzione dipendenza EBR dal ciclo cellulare ( )
riduzione numero di frazioni di trattamento ( )

4. **Quali sono i possibili svantaggi della terapia con protoni ?**
scarsità di trial clinici ( )
incertezze dipendenti dal calcolo della dose ( )
(approssimazioni e considerazioni biologiche)
incertezze indipendenti dal calcolo della dose ( )
(organ motion - range delle particelle nel paziente)
costi di avvio e mantenimento ( )

5. **Quanto pensi che le modalità di trattamento sotto menzionate siano ancora migliorabili ?**
radioterapia a fasci esterni (fotoni X, elettroni) ( )
brachiterapia ( )
terapia con protoni ( )

6. **Nell'ipotesi che la terapia con protoni fosse oggi accessibile a tutti i pazienti ritieni che potrebbe essere vantaggiosa ricorrere al suo utilizzo:**
per tutti i pazienti che necessitano di radioterapia ( )
solo per alcuni tumori più radiosensibili ( )
in nessun caso ( )
non saprei ( )

7. **Quanto pensi valga ancora la pena di insistere nei prossimi 5 anni per quanto riguarda ricerca e sviluppo delle seguenti modalità di trattamento**

radioterapia a fasci esterni (fotoni X ed elettroni) ( )

brachiterapia ( )

terapia con protoni ( )