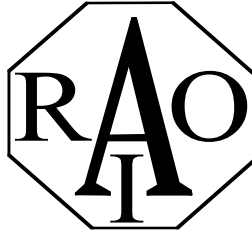




ASSOCIAZIONE ITALIANA DI RADIOTERAPIA ONCOLOGICA

**GRUPPO DI STUDIO
SULLA RADIOTERAPIA CON ADRONI
IMPLEMENTAZIONE DI UNA RETE
DI CENTRI CLINICI SUL TERRITORIO
NAZIONALE ITALIANO**

2004



ITALIAN ASSOCIATION OF ONCOLOGICAL
RADIOTHERAPY

WORK GROUP ON HADRON RADIOTHERAPY
IMPLEMENTATION OF A NETWORK OF CLINICAL
CENTRES
ON THE ITALIAN NATIONAL TERRITORY

Maurizio Amichetti, Cagliari
Marcello Benassi, Roma
Gianpaolo Biti, Firenze
Marco Krengli, Novara (secretary)
Corrado Magnani, Novara
Stefano Magrini, Brescia
Roberto Orecchia, Milano (coordinator)
Sandro Rossi, Milano
Riccardo Santoni, Roma

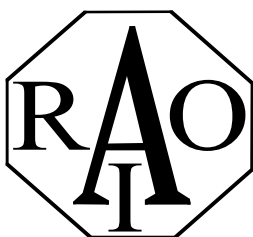
2004

Omicron Editions Genova

*Presidence: Radiotherapy Division, Istituto Europeo di Oncologia,
via Ripamonti, 435 - 20141 Milano*

*Secretariat: Radiotherapy Section of the Radiobiological and
Cytohistopathological Science Department*

S. Orsola Polyclinics, via Massarenti 9, 40138 Bologna



ASSOCIAZIONE ITALIANA DI RADIOTERAPIA
ONCOLOGICA

GRUPPO DI STUDIO SULLA RADIOTERAPIA CON
ADRONI
IMPLEMENTAZIONE DI UNA RETE DI CENTRI CLINICI
SUL TERRITORIO NAZIONALE ITALIANO

Maurizio Amichetti, Cagliari
Marcello Benassi, Roma
Gianpaolo Biti, Firenze
Marco Krenqli, Novara (segretario)
Corrado Magnani, Novara
Stefano Magrini, Brescia
Roberto Orecchia, Milano (coordinatore)
Sandro Rossi, Milano
Riccardo Santoni, Roma

2004

Edizioni Omicron Genova

*Presidenza: Divisione di Radioterapia, Istituto Europeo di Oncologia,
via Ripamonti, 435 - 20141 Milano*

*Segreteria: Sezione di Radioterapia del Dipartimento di Scienze
Radiologiche e Citoistopatologiche
Policlinico S. Orsola, via Massarenti 9, 40138 Bologna*

INDEX

1. Foreword	3
2. Rationale of the use of protons and ions.....	3
3. Clinical results	
3.1 Radiotherapy with protons.....	4
3.2 Radiotherapy with ions.....	5
4. Potential Italian patients.....	
4.1 Radiotherapy with protons.....	7
4.2 Radiotherapy with ions.....	9
5. Italian network of hadrontherapy centres and integration of available facilities.....	10
6. Bibliography.....	13

INDICE

1. Premessa	3
2. Razionale dell'impiego di protoni e ioni.....	3
3. Risultati clinici	
3.1 Radioterapia con protoni.....	4
3.2 Radioterapia con ioni.....	5
4. Potenziali pazienti italiani.....	
4.1 Radioterapia con protoni.....	7
4.2 Radioterapia con ioni.....	9
5. Rete italiana di centri di adroterapia ed integrazione dell'esistente.....	10
6. Bibliografia.....	13

1. FOREWORD

Hadrontherapy consists in the use of subatomic particles (mainly protons, ions and neutrons) in the therapy of neoplastic pathologies, drawing on their peculiar physical and radiobiological properties. The first pioneer treatments took place in Berkeley in 1954 with protons and in 1957 with ions. Later on, several centres born mainly for physics research began to collaborate with different prestigious medical institutions, and to devote part of their activity to patients treatment with hadrons.

Over the last ten years, hadrontherapy has quickly and gradually developed, due both to the expertise accumulated in the past years and to the technological progress allowing in our times the construction of particle accelerating devices exclusively dedicated to medicine.

2. Rationale of the use of protons and ions

The rationale of the use of protons mainly lies in their peculiar space selectivity, allowing for a highly conformal radiotherapy with relatively simple techniques and an integral dose to the healthy tissues much lower than the one delivered even with the most advanced techniques of conventional radiotherapy (Intensity Modulated Radiotherapy - IMRT, Stereotactic Radiotherapy). The biological effect of protons is, by itself, slightly higher (advantage 1.1) than the one of conventional X-rays. The major difficulties to the spreading of such technique were, in the past, the poor availability of dedicated facilities (cyclotrons, synchrotrons) and the relatively high cost.

The results obtained in studies of phase II in the operating centres in Europe, North America, Japan and South Africa have confirmed that proton radiotherapy is the elective treatment for different pathologies, among which tumours at the base of the skull and in the spine (chordomas, sarcomas and meningiomas) and in the ocular melanoma. Further data validate the use of proton therapy in other neoplastic pathologies, such as prostate, lungs, liver, esophagus and cervical-cephalic district tumours. In pediatric tumours, the use of protons is of particular interest, given the crucial importance of sparing healthy tissues, which allows the normal growth of otherwise damaged organs or segments.

The use of ions finds its rationale not only in their space selectivity, similar to the one of protons, but also in their higher Relative Biological Effectiveness (RBE). These features make ions especially interesting in the treatment of radio-resistant tumours, and not only because they are located near dose-limiting critical structures. The value of ions RBE varies from 1.3 to 4.5 times the one of conventional X-rays, depending on the type of ions employed.

The first experiences at the Lawrence Berkeley Laboratory (LBL) employed helium and neon ions, while the most recent clinical uses in Chiba in Japan and Darmstadt in Germany concern carbon ions.

1. PREMESSA

L'adroterapia consiste nell'impiego di particelle subatomiche (protoni, ioni e neutroni) nella terapia delle patologie neoplastiche, sfruttando le loro particolari proprietà fisiche e radiobiologiche. I primi trattamenti pionieristici sono stati effettuati a Berkeley nel 1954 con i protoni e nel 1957 con gli ioni e, successivamente, numerosi centri, nati prevalentemente per ricerca fisica, hanno iniziato a trattare pazienti con adroni, dedicandovi parte della loro attività, in collaborazione con varie prestigiose istituzioni mediche.

Lo sviluppo dell'adroterapia ha visto nell'ultimo decennio una rapida e progressiva accelerazione grazie sia all'esperienza accumulata negli anni precedenti, sia allo sviluppo tecnologico che ha ormai reso possibile la costruzione di macchine acceleratrici di particelle dedicate all'attività in campo medico.

2. Razionale dell'impiego di protoni e ioni

Il razionale dell'impiego dei protoni risiede principalmente nella particolare selettività spaziale che consente di ottenere una radioterapia altamente conformazionale con metodiche relativamente semplici e con una dose integrale ai tessuti sani sensibilmente inferiore rispetto a quella che viene erogata anche con le più avanzate tecniche di impiego della radioterapia convenzionale (radioterapia con modulazione di intensità - IMRT, Radiochirurgia, Radioterapia Stereotassica). L'effetto biologico dei protoni di per sé è infatti poco più elevato (vantaggio di 1.1) rispetto a quello dei raggi X convenzionali. Le maggiori difficoltà alla diffusione di tale metodica terapeutica sono state, in passato, la limitata disponibilità di apparecchiature (ciclotroni e sincrotroni) dedicate all'uso medico ed il costo relativamente elevato di questa tecnologia.

I risultati ottenuti in studi di fase II nei centri attivi in Europa, Nordamerica, Giappone e Sudafrica hanno confermato che la radioterapia con protoni è il trattamento d'elezione in diverse patologie, fra cui i tumori della base cranica e della colonna vertebrale (cordomi, sarcomi e meningiomi) ed i melanomi oculari. Ulteriori dati supportano l'impiego della protonterapia in altre patologie neoplastiche quali i tumori della prostata, del polmone, del fegato, dell'esofago e del distretto cervico cefalico. Particolare interesse riveste inoltre l'uso dei protoni nei tumori pediatrici, dove il risparmio dei tessuti sani assume una rilevante importanza, in quanto può consentire un normale accrescimento di organi o segmenti altrimenti compromessi.

L'impiego degli ioni trova il suo razionale non solo nella selettività spaziale, simile a quella dei protoni, ma anche nell'aumentata efficacia biologica relativa (EBR). Queste caratteristiche rendono gli ioni particolarmente interessanti nel trattamento di tumori radioresistenti, e non solo perché situati in prossimità di strutture critiche dose-limitanti. Il valore di EBR degli ioni varia da 1.3 a 4.5 volte quello dei raggi X convenzionali, in rapporto al tipo di ioni considerato.

Le prime esperienze presso il Lawrence Berkeley Laboratory (LBL) hanno visto l'uso di ioni elio e neon, mentre i più recenti impieghi clinici (a Chiba in Giappone) e a Darmstadt in Germania riguardano gli ioni carbonio.

The diffusion of ion radiotherapy has been even slower than the one with protons, due both to the technical difficulty of accelerating such charged particles having mass higher than protons, and to the higher costs of the necessary equipment (high energy synchrotrons).

Up to date, successfully treated tumours are partly similar to those treated with proton therapy (tumours of the base of the skull and ocular melanomas) and partly neoplasias generally considered as radioresistant and therefore little responsive to conventional radiations.

Among these, bone and soft tissue sarcomas, some specific tumours of the cervical-cephalic district (for instance, cystic-adenoid carcinomas and melanomas), hepatocarcinomas, pancreas and bile ducts tumours, beside those of the lungs and the prostate.

It is worth noticing that radiotherapy with ions can obtain results quite similar to those of surgery and can therefore be employed when the organ is meant to be spared. The most recent results have shown, particularly for hepatocarcinomas and lung carcinomas, a high efficiency of the delivered high doses per fraction (possible thanks to the high space selectivity of ions) which would allow to perform treatments in one single or anyway a few treatments, remarkably sparing both the healthcare structure and the patient's time.

3. Clinical results

3.1 Radiotherapy with protons

Ocular Pathology

The most significant experiences concern the uveal melanoma with ample casuistry collected at the Massachusetts General Hospital - Boston Harvard Cyclotron Laboratory (about 3000 patients), at the Villigen Paul Scherrer Institute, Switzerland (3000 patients) besides the Nice and the Orsay centres in France (3000 patients) and the Clatterbridge centre in England (1200 patients). The results reported in the literature give a local control percentage at 5 years higher than 95%, with eye spared in 90% of the cases and indicate how this represents the standard treatment for uveal melanomas. Relevant are also the results in retinoblastoma, highlighting a local control of 100%. The macular degeneration of the retina, a degenerative pathology typically affecting elderly patients, represents instead an open chapter, where 75% of the cases have obtained stabilization or an improvement of the visual function.

Cerebral Pathology

By means of stereotactical technique, protons have been used in order to treat arteriovenous malformations and pituitary intersellar adenomas in acromegalic patients with very good remission rates at 5 years.

La diffusione della radioterapia con ioni è stata ancora più lenta rispetto a quella con protoni, sia per la difficoltà tecnica di accelerare tali particelle cariche e dotate di massa più elevata di quella dei protoni, sia per i costi delle apparecchiature necessarie (sincrotroni di alta energia).

I tumori trattati finora con successo sono in parte gli stessi trattati con protonterapia (tumori della base cranica e melanomi oculari) e in parte neoplasie generalmente considerate radioresistenti e quindi poco responsive alle radiazioni convenzionali.

Fra questi i sarcomi ossei e dei tessuti molli, alcuni particolari tumori del distretto cervico cefalico (ad esempio, melanomi e carcinomi adenoide-cistici), epatocarcinomi, tumori delle vie biliari e del pancreas, oltre a quelli della prostata e del polmone.

E' interessante osservare che la radioterapia con ioni è in grado di ottenere risultati del tutto simili a quelli della chirurgia e può quindi essere impiegata con intenti di conservazione d'organo. In particolare, per gli epatocarcinomi ed i carcinomi polmonari, i più recenti risultati hanno dimostrato una elevata efficacia delle alte dosi per frazione (possibile grazie alla elevata selettività spaziale degli ioni) che consentirebbe di effettuare trattamenti in un'unica o comunque poche sedute, con notevole risparmio di tempo sia per il paziente, sia per la struttura sanitaria.

3. Risultati clinici

3.1 Radioterapia con protoni

Patologia oculare

Le più significative esperienze riguardano il melanoma dell'uvea con le ampie casistiche raccolte al Massachusetts General Hospital - Harvard Cyclotron Laboratory di Boston (circa 3000 pazienti), al Paul Scherrer Institut di Villigen, in Svizzera (3000 pazienti) oltre ai centri di Nizza e Orsay in Francia (3000 pazienti) e al centro di Clatterbridge in Inghilterra (1200 pazienti). I risultati riportati in letteratura riferiscono una percentuale di controllo locale a 5 anni superiore al 95%, con preservazione dell'occhio nel 90% dei casi ed indicano come questo rappresenti il trattamento standard per i melanomi uveali. Importanti sono anche i risultati nel retinoblastoma che evidenziano un controllo locale del 100%. Un capitolo aperto è invece rappresentato dalla degenerazione maculare della retina, tipica patologia degenerativa dei pazienti anziani, dove il 75% dei casi ha ottenuto una stabilizzazione od un miglioramento della funzione visiva.

Patologia cerebrale

Con tecnica stereotassica i protoni sono stati usati per trattare malformazioni arterovenose ed adenomi pituitari intrasellari in pazienti acromegalici con ottimi tassi di remissione a 5 anni.

Only limited experiences are available for advanced gliomas, with an excellent control of the disease inside the irradiated volume at the maximal dose (90 GyE), but still high recidival occurrence at its margins.

Tumours of the base of the skull and paraspinal

These are essentially chondrosarcomas and chordomas for which the obtention of local control often corresponds to healing, given the low incidence of later stage metastases. The results obtained with protontherapy exceed (with almost twice the local control percentages) those offered by conventional and stereotactic radiotherapy, while they still position this treatment as the elected therapy.

Tumours of the prostate

In this pathology the results are favorable (over 90% biochemical control of the illness) when confronted with those offered by the most modern conformational radiotherapy techniques (3D-CRT), by the intensity modulation technique (IMRT), or radical surgery. Medical evidence is not numerous but data from the MGH and the Loma Linda University Medical center (LLUMC) let us predict further margins of improvement with a more defined patient selection.

3.2 Radioterapy with ions

Salivary glands, melanomas of the mucosa and other head and neck tumours

The neoplastic pathology of this district is deemed to be an especially interesting field of application of ion therapy, considering the favorable results reported in the past with the use of neutrons. A heterogeneous group of head and neck tumours was irradiated with neon ions at LBL obtaining encouraging preliminary results, on average more satisfying than those obtained with conventional radiotherapy. Overall, the rate of late complications was lower than the one expected with neutrons. In Chiba, very good results have been obtained in two types of well-known radioresistant tumours: adenoid-cystic carcinomas departing from salivary glands, with 95% control over 3 years, and the mucous melanomas, with over 80% control still over a 3 years period.

Soft tissue and bone sarcomas

Within the heterogeneous group of tumours treated with neon, very interesting results were observed in bone and soft tissue sarcomas. At LBL and Chiba treatment was successful on patients who, in many cases, did not receive a surgical therapy, confirming the suitability of ion therapy for this type of tumours.

Per i gliomi di grado elevato esistono solo esperienze cliniche limitate, con eccellente controllo della malattia all'interno del volume irradiato alla massima dose (90 GyE), ma ancora elevata incidenza di recidiva ai margini dello stesso.

Tumori della base del cranio e paraspinali

Si tratta essenzialmente di condrosarcomi e cordomi per i quali l'ottenimento del controllo locale coincide spesso con la guarigione, data la bassa incidenza di metastasi a distanza. I risultati della protonterapia superano (con percentuali di controllo locale quasi doppie) quelli offerti dalla radioterapia convenzionale e stereotassica, individuando ancora tale trattamento quale terapia di scelta.

Tumori della prostata

In tale patologia i risultati sono favorevoli (oltre il 90% di controllo biochimico di malattia) quando confrontati con quelli offerti dalle più moderne tecniche di radioterapia conformazionale (3D-CRT), di modulazione di intensità (IMRT), nonché dalla chirurgia radicale. Le casistiche non sono numerose ma i dati del MGH e del Loma Linda University Medical Centre (LLUMC) permettono di intravedere ulteriori margini di miglioramento con una più definita selezione dei pazienti.

3.2 Radioterapia con ioni

Ghiandole salivari, melanomi delle mucose e altri tumori della testa e del collo

La patologia neoplastica di questo distretto è considerata un campo particolarmente interessante di applicazione della terapia con ioni, in considerazione dei risultati favorevoli riportati in passato con l'impiego dei neutroni. Un gruppo eterogeneo di tumori della testa e del collo è stato irradiato con ioni neon al LBL, ottenendo risultati preliminari incoraggianti e mediamente superiori a quelle ottenute con radioterapia convenzionale. Complessivamente il tasso di complicazioni tardive è stato minore di quello atteso per i neutroni. A Chiba ottimi risultati sono stati ottenuti in due tipi di tumori notoriamente radioresistenti: i carcinomi adenoide-cistici a partenza dalle ghiandole salivari, con il 95% di controllo a 3 anni, e i melanomi delle mucose, con oltre l'80% di controllo sempre a 3 anni.

Sarcomi ossei e dei tessuti molli

Tra il gruppo eterogeneo di tumori trattato con ioni neon, risultati molto interessanti sono stati osservati nei sarcomi ossei e dei tessuti molli. Presso il LBL e a Chiba sono stati trattati con successo pazienti che in molti casi non hanno ricevuto terapia chirurgica, conformando la sensibilità di questo tipo di tumori alla terapia con ioni.

Non-small-cell tumours of the lungs

The results obtained at the LBL with conventional fractionation, referred a local control of 12% and a survival rate of 5% at 5 years. Such approach, initially little satisfactory, has then been adopted in the Chiba Center, where a series of 245 cases at stage were treated with carbon ions thus obtaining a local control percentage increase with the decrease of the fraction number. In particular, 94 to 100% of local control was obtained by using 4-9 fractions in 1-3 weeks.

These data allow to greatly reduce the duration of the treatment with respect to conventional radiotherapy, and make this method extremely competitive even with respect to surgical intervention.

Tumours of the liver

At the Chiba centre, 145 T2-T4 N0 M0 stage hepatocarcinomas deemed inoperable for medical reasons, have been treated with carbon ions. Survival rate at 1, 2 and 3 years were respectively 91, 68 and 54%, fully comparable with those undergoing surgical intervention. This data shows a proper sensitivity of hepatocarcinoma to ion fractionated therapy and its validity as an alternative to surgical intervention.

Ocular Pathology

347 cases of uveal melanoma have been treated with helium at LBL ions and with doses ranging between 48 and 80 GyE, with local control percentages up to 93%. A randomized study confronting brachiterapy with Iodium-125 plaques and helium ions at the same dose levels has shown an advantage of these last; indeed the local control and eye preservation percentages with ions have been of 100 and 91% respectively and 87 and 17% with brachiterapy.

Cerebral Pathology

The results in this field of ion therapy are superior than those obtained at the MGH in Boston with protons. They have indicated a possible correlation between dose and response, since in this last centre the doses used with protons were significantly lower.

Base of the skull and paraspinal tumours

A series of 126 patients affected by tumours of the base of the skull, among which chordomas, condrosarcomas, meningiomas and sarcomas, has been treated at the LBL with helium ions, obtaining percentages of local control at 5 years of 63%, 78%, 85% and 58% respectively. In Chiba 13 cases of chordomas and 7 of condrosarcomas were treated with ions: local control was observed respectively in 92% and 57% of the patients. Recently a publication reported the first results obtained in treatments at GSI in Darmstadt on 67 cases of base of the skull chordomas and condrosarcomas also treated with carbon ions.

Tumori polmonari non a piccole cellule

I risultati ottenuti al LBL con frazionamento convenzionale, avevano evidenziato un controllo locale del 12% e una sopravvivenza del 5% a 5 anni. Questo approccio, inizialmente poco soddisfacente, è stato quindi ripreso presso il centro di Chiba, dove è stata trattata una serie di 245 casi in stadio I con ioni carbonio ottenendo percentuali di controllo locale tanto più elevate quanto più veniva ridotto il numero di frazioni. In particolare impiegando 4-9 frazioni in 1-3 settimane è stato raggiunto il 94-100% di controllo locale.

Questi dati consentono di ridurre sensibilmente la durata del trattamento rispetto alla radioterapia convenzionale, rendono la metodica estremamente competitiva anche nei confronti dell'intervento chirurgico.

Tumori epatici

Presso il centro di Chiba sono stati trattati con ioni carbonio 145 casi di epatocarcinomi in stadio T2-T4 N0 M0, giudicati inoperabili per motivi medici. Le sopravvivenze a 1, 2, 3 anni sono state rispettivamente del 91, 68, 54%, del tutto comparabili a quelle dei casi operati. Questo dato dimostra una particolare sensibilità del carcinoma epatico alla terapia ipofrazionata con ioni, ponendola come valida alternativa all'intervento chirurgico.

Patologia oculare

Al LBL sono stati trattati con ioni elio 347 casi di melanoma uveale, con dosi comprese tra 48 e 80 GyE, con percentuali di controllo locale fino al 93%. Uno studio randomizzato che ha confrontato la brachiterapia con placche di Iodio-125 e gli ioni elio agli stessi livelli di dose ha dimostrato un vantaggio per questi ultimi; le percentuali di controllo locale e di conservazione dell'occhio sono state infatti del 100, e del 91% per gli ioni, e, rispettivamente, dell'87 e del 17% per la brachiterapia.

Patologia cerebrale

I risultati in questo campo della terapia con ioni sono stati superiori a quelli ottenuti all'MGH di Boston con i protoni, e hanno evidenziato una possibile correlazione tra dose e risposta in quanto in quest'ultimo centro le dosi impiegate erano significativamente minori.

Tumori della base del cranio e paraspinali

Una serie di 126 pazienti affetti da tumori della base cranica, fra cui cordomi, condrosarcomi, meningiomi e sarcomi, è stata trattata presso l' LBL con ioni elio, ottenendo percentuali di controllo locale a 5 anni rispettivamente del 63%, 78%, 85% e 58%. A Chiba sono stati trattati con ioni carbonio 13 casi di cordomi e 7 di condrosarcomi: il controllo locale è stato osservato rispettivamente nel 92 e nel 57% dei pazienti. Recentemente sono stati pubblicati i risultati ottenuti presso il GSI di Darmstadt in 67 casi di cordomi e condrosarcomi della base cranica, anche questi trattati con ioni carbonio.

Survival rate free from illness at 3 years was 87% for chordomas and 100% for condrosarcomas. These results seem to confirm, with a possible improvement, the medical casuistry obtained at a larger scale with protons.

Tumors of the prostate

The characteristics of these typically slowly progressing neoplasias are suitable for treatment with high biological effectiveness particles. At LBL 23 patients affected by locally advanced adenocarcinomas of the prostate have undergone neon ion therapy; the therapeutical scheme envisaged an over-dosage only on the prostatic site after a cycle of conventional radiotherapy at the pelvic level. Local control at 7 years and the actuarial survival at 5 years were 85% and 64% respectively. In Chiba 70 patients with stage B2 and C carcinoma have been treated with carbon ions. The local control percentage was of 98%.

4. Potential Italian patients

Examining the literature, it emerges that tumour pathologies that can be treated with hadron radiotherapy cover a large number of high incidence neoplasias such as lungs, prostate, digestive apparatus, cervical-cephalic district tumours. They also comprise categories that do not range among the traditional indications for radiotherapy, for instance hepatocarcinomas.

4.1 Radiotherapy with protons

On the basis of the epidemiological occurrence data retrieved by the Italian Tumors Registries published in 2002 and of those known for some non-malignant pathologies, an estimation of the new predicted cases per year has been made for proton treatment eligible pathologies (Category A, the absolute priority). Considering uveal melanoma, cordoma, condrosarcoma and meningioma of the skull base, paraspinal tumors, schwannoma of the cranial nerves and hypophysis adenoma,) the total adds up to about 1900, of which a percentage smaller than 50% has the best possible treatment in this therapy. The total expected number is therefore about 800 new cases of eligible pathology to be expected per year (Table 1).

La sopravvivenza libera da malattia a 3 anni è stata del 87% per i cordomi e del 100% per i condrosarcomi. I risultati sembrano confermare, con un possibile miglioramento, quelli ottenuti in casistiche più ampie mediante i protoni.

Tumori della prostata

Le caratteristiche di queste neoplasie, tipicamente a lento accrescimento, si prestano bene a un trattamento con particelle a elevata efficacia biologica. Al LBL sono stati sottoposti a terapia con ioni neon 23 pazienti con adenocarcinoma localmente avanzato della prostata; lo schema terapeutico prevedeva un sovradosaggio sulla sola loggia prostatica dopo un ciclo di radioterapia convenzionale a livello pelvico. Il controllo locale a 7 anni e la sopravvivenza attuariale a 5 anni sono stati rispettivamente del 85% e del 64%. A Chiba 170 pazienti con carcinoma in stadio B2 e C sono stati sottoposti a trattamento con ioni carbonio. La percentuale di controllo locale è stata del 98%.

4. Potenziali pazienti italiani

Dall'esame dei dati della letteratura emerge che le patologie tumorali che possono essere trattate con radioterapia con adroni coprono una larga parte delle neoplasie, interessando alcuni dei più frequenti tumori fra cui quelli polmonari, della prostata, dell'apparato digerente, e del distretto cervico cefalico. Esse comprendono anche categorie che non rientrano fra le tradizionali indicazioni della radioterapia, quali ad esempio gli epatocarcinomi.

4.1 Radioterapia con protoni

Sulla base dei dati epidemiologici di incidenza ricavabili dai Registri Tumori Italiani pubblicati nel 2002 e dai dati di incidenza noti per alcune patologie non maligne, è stata condotta una stima dei nuovi casi per anno attesi tra le patologie elettive per il trattamento con protoni (Categoria A, di priorità assoluta). Considerando i casi di melanoma uveale, cordoma, condrosarcoma e meningioma della base cranica, tumori paraspinali, schwannoma dei nervi cranici e adenoma ipofisario, il totale assomma a circa 1900, dei quali una percentuale di poco inferiore al 50% ha in questa terapia il miglior trattamento possibile. Il numero totale è quindi di circa 800 nuovi casi di patologia elettiva attesi per anno (tabella 1).

Tab. 1 - Number of patients treatable with protons in Italy (elective indications)

Category A	New patients per year	Patients treatable with protons	
		A	B
Uveal melanoma	310	310	100%
Base of the skull and spinal chordomas	45	45	100%
Chondrosarcomas of the cephalic extremity and of the trunk	90	90	100%
Meningiomas of the base of the skull	250	125	50%
Paraspinal tumours	140	140	100%
Cranial nerves Schwannomas	300	45	15%
Hypophysary adenomas	750	75	10%
TOTAL	1'885	830	44%

A = total per year of predictable cases

B = percentage treatable with protons

Furthermore there is a group of tumoral pathologies for which an increased local control is very likely to effect positively the curing percentages (Category B). Among these pathologies we count cerebral neoplasia, some tumours of the cephalic district, lungs, prostate, rectum and gynecological apparatus carcinomas. To these add some non-oncological illnesses, such as cerebral arterovenous malformations and macular degeneration of the retina, that have shown to benefit from a treatment with protons. Altogether, as we can see in Table 2, these add to a significant number of new cases per year (more than 114'000) among which we can select those that draw the greatest advantage from the use of protons in terms of increased local control and secondary effects. A trustworthy estimation reckons about 15'000 new cases per year. Hence, the total of new cases to be expected in Italy for proton therapy, considering categories A and B, amounts to about 16'000 per year.

Tab. 1 - Numero dei pazienti trattabili con protoni in Italia (indicazioni elettive)

Categoria A	Nuovi pazienti per anno	Pazienti trattabili con protoni	
		A	B
Melanoma uveale	310	310	100%
Cordomi della base cranica e della colonna vertebrale	45	45	100%
Condrosarcomi dell'estremità cefalica e del tronco	90	90	100%
Meningiomi della base cranica	250	125	50%
Tumori paraspinali	140	140	100%
Schwannomi dei nervi cranici	300	45	15%
Adenomi ipofisari	750	75	10%
TOTALE	1'885	830	44%

A = totale dei casi attesi per anno

B = percentuale trattabile con protoni

Esiste poi un gruppo di altre patologie tumorali per le quali è altamente probabile che un aumentato controllo locale si ripercuota favorevolmente nell'ottenimento di più alte percentuali di guarigione (Categoria B). Tra queste patologie possiamo annoverare le neoplasie cerebrali, alcuni tumori del distretto cervico-cefalico, i carcinomi del polmone, della prostata, del retto e dell'apparato ginecologico. A queste vanno aggiunte alcune malattie non oncologiche, quali le malformazioni arterovenose cerebrali e la degenerazione maculare della retina, che hanno dimostrato di trarre beneficio da un trattamento con protoni. Nel complesso, come riportato in tabella 2, si tratta di un gruppo numericamente consistente di nuovi casi per anno (oltre 114'000) tra i quali selezionare quelli che possono trarre un importante vantaggio dall'impiego dei protoni in termini di aumentato controllo locale o di ridotti effetti collaterali. Una stima attendibile può riferirsi a circa 15'000 nuovi casi per anno. Il totale di nuovi casi attesi in Italia per la terapia con protoni, considerando le categorie A e B, assomma quindi a quasi 16'000 per anno.

Tab.2 – Number of patients treatable with protons in Italy with potential advantage

<i>Category B</i>	<i>New patients per year</i>	<i>Patients treatable with protons</i>	
		<i>A</i>	<i>B</i>
Neuroepithelial cerebral tumours	2'600	520	20%
Cerebral metastases	1'000	100	10%
Cervical.cephalic district tumours	6'780	1'017	15%
Undifferentated thyroid tumours	100	50	50%
Non-small cell lungs tumours	31'000	1'550	5%
Timomas	110	11	10%
Esophagus tumours	2'840	142	5%
Bile duct tumours	4'300	430	10%
Liver tumours	13'340	1'334	10%
Pancreas tumours	9'050	1'810	20%
Cervix tumours	2'990	598	20%
Bladder tumours	16'950	1'695	10%
Prostate tumours	22'330	5'582	25%
Pelvic recidivism after surgery	>500	>250	50%
Solid pediatric tumours	970	144	15%
Non neoplastic pathologies			
MAV	130	40	30%
Macular retina degeneration	?	?	
TOTAL	>114'490	>15'023	13%

A = total per year of predictable cases

B = percentage treatable with protons

4.1 Radioterapy with ions

Based on the arguments expressed about the rationale of the clinical use of ions, some categories of radioresistant tumors can be identified for which the studies made until now have shown a high rate of local control, which may result in an advantage also in terms of a higher patient survival occurrence. Among these are salivary glands tumors, mucous melanoma of the superior aero-digestive tract (SADT), the non-small-cell lungs tumors, hepatocarcinomas, bone and soft tissues sarcomas and prostate tumors. According to the occurrence data of tumors registered and published in 2002, the estimated number of potential patients per year is reported in Table 3.

Tab. 2 – Numero dei pazienti trattabili con protoni in Italia con potenziale vantaggio

<i>Categoria B</i>	<i>Nuovi pazienti per anno</i>	<i>Pazienti trattabili con protoni</i>	
		<i>A</i>	<i>B</i>
Tumori cerebrali neuroepiteliali	2'600	520	20%
Metastasi cerebrali	1'000	100	10%
Tumori del distretto cervico-cefalico	6'780	1'017	15%
Tumori indifferenziati della tiroide	100	50	50%
Tumori polmonari non a piccole cellule	31'000	1'550	5%
Timomi	110	11	10%
Tumori dell'esofago	2'840	142	5%
Tumori del tratto biliare	4'300	430	10%
Tumori del fegato	13'340	1'334	10%
Tumori del pancreas	9'050	1'810	20%
Tumori del collo dell'utero	2'990	598	20%
Tumori della vescica	16'950	1'695	10%
Tumori della prostata	22'330	5'582	25%
Recidive pelviche dopo chirurgia	>500	>250	50%
Tumori solidi pediatrici	970	144	15%
Patologie non neoplastiche			
MAV	130	40	30%
Degenerazione maculare retinica	?	?	
TOTALE	>114'490	>15'023	13%

A = totale dei casi attesi per anno

B = percentuale trattabile con protoni

4.2 Radioterapia con ioni

In base alle considerazioni già esposte sul rationale dell'impiego clinico degli ioni è possibile individuare alcune categorie di tumori relativamente radioresistenti, per i quali gli studi finora effettuati hanno mostrato un elevato tasso di controllo locale che può tradursi in un vantaggio anche in termini di sopravvivenza per il paziente. Tra questi vi sono i tumori delle ghiandole salivari, i melanomi mucosi delle vie aerodigestive superiori (VADS), i tumori polmonari non a piccole cellule, gli epatocarcinomi, i sarcomi ossei e delle parti molli e i tumori della prostata. In base ai dati di incidenza dei registri tumori pubblicati nel 2002, è stato stimato il numero dei potenziali pazienti per anno, come riportato in tabella 3.

The total of new cases to be expected for ion therapy can be evaluated to about 3'700 per year. This number indicates the pool of patients eligible for clinical studies with carbon ions. Two categories in particular, the non small cell lungs tumors and the prostate tumors, are listed among the possible indications for both proton and ion radiotherapy in as much as data in the literature indicate a potential advantage of both these modalities compared to conventional radiotherapy.

Tab. 3 - Number of patients treatable with carbon ions in Italy

<i>Tumour</i>	<i>New patients per year</i>	<i>Patients treatable with carbon ions</i>	
		<i>A</i>	<i>B</i>
Tumours of the salivary glands	620	310	50%
Mucous melanoma of the SADT	30	30	100%
Bone sarcomas	520	52	10%
Soft tissue sarcomas	1'360	136	10%
Non-small cell lungs tumours	31'000	1'550	5%
Hepatocarcinomas	5'000	500	10%
Prostate tumours	22'330	1'116	5%
TOTAL	60'860	3'694	6%

A = total per year of predictable cases

B = percentage treatable with ions

4. Italian network of hadrontherapy centers and integration of available facilities

The number of cases considered for radiotherapy with protons and with ions allows for some evaluation of the requirement of hadrontherapy centers to be built on the national territory. For a realistic estimate one has to take into account the required time for treatment and the number of the fractions to be delivered.

Every treatment room, with a gantry rather than a fixed beam, works with turns of 7 hours and, considering about 20'/patient, it could deliver about 4'500 fractions a year when fully operational. Considering for proton radiotherapy an average of 11-12 fractions/patient (whereby complete treatments, "boosts" and various fractioning of the doses for single pathologies are accounted for), we obtain about 400 patients/year to be treated in each treatment room. The cure of patients affected by pathologies classified for the elective indications (Tab 1) would therefore require 2 treatment rooms at least, while the treatment of the cases that might benefit from them (Tab 2), would come to require the presence of 26 more treatment rooms on the national territory. In reality one can envisage the use of rooms during a turn prolonged beyond the 7 hours, or the double; this could strongly reduce the number of necessary devices. These considerations lead to reckon that no less than 4 or 5 proton therapy centres should be distributed within the various geographical areas with 10 million inhabitants capacity in North, Center and South of Italy.

Il totale di nuovi casi attesi in Italia per la terapia con ioni può essere valutato in circa 3'700 per anno. Tale numero indica il pool di pazienti eligibili per studi clinici con ioni carbonio. In particolare due categorie, i tumori polmonari non a piccole cellule e i tumori della prostata, risultano riportati fra le possibili indicazioni per radioterapia sia con protoni sia con ioni in quanto i dati della letteratura indicano un potenziale vantaggio di entrambe queste modalità rispetto alla radioterapia convenzionale.

Tab. 3 - Numero dei pazienti trattabili con ioni carbonio in Italia

<i>Tumore</i>	<i>Nuovi pazienti per anno</i>	<i>Pazienti trattabili con ioni carbonio</i>	
		<i>A</i>	<i>B</i>
Tumori delle ghiandole salivari	620	310	50%
Melanomi mucosi delle VADS	30	30	100%
Sarcomi ossei	520	52	10%
Sarcomi dei tessuti molli	1'360	136	10%
Tumori polmonari non a piccole cellule	31'000	1'550	5%
Epatocarcinomi	5'000	500	10%
Tumori della prostata	22'330	1'116	5%
TOTALE	60'860	3'694	6%

A = totale dei casi attesi per anno

B = percentuale trattabile con ioni

4. Rete italiana di centri di adroterapia ed integrazione con l'esistente

Il numero dei casi considerati per radioterapia con protoni e con ioni consente di fare alcune valutazioni sulla necessità di centri di adroterapia da costruire sul territorio nazionale. Per una valutazione realistica occorre effettuare alcune considerazioni sui tempi necessari per i trattamenti e sul numero di frazioni da erogare con radioterapia con adroni. Si può considerare che ogni sala di trattamento, dotata di gantry piuttosto che di fascio fisso, lavori con turni di 7 ore e, considerando circa 20'/paziente, a regime sarebbe in grado di effettuare circa 4'500 frazioni per anno. Considerando per la radioterapia con protoni una media di 11-12 frazioni/paziente (numero che tiene conto dei trattamenti completi, dei "boost" e dei diversi frazionamenti della dose nelle varie patologie), risulta che potrebbero essere trattati circa 400 pazienti/anno per sala di trattamento. La cura dei pazienti affetti da patologie che rientrano fra le indicazioni elettive richiederebbe quindi la presenza di almeno 2 sale di trattamento, mentre il trattamento dei casi che verosimilmente potrebbero trarre giovamento (Tab. 2), arriverebbe a richiedere la presenza di altre 26 sale di trattamento sul territorio nazionale. In realtà si può ipotizzare l'impiego delle sale per un turno prolungato oltre le 7 ore o doppio, il che potrebbe ridurre sensibilmente il numero di apparecchiature necessarie. In base a queste considerazioni si può stimare come necessario un numero di 4 o 5 centri di protonterapia distribuiti per bacini di utenza di circa dieci milioni di abitanti nelle diverse aree geografiche del nord, centro e sud dell'Italia.

The estimated number of patients eligible for ion radiotherapy, at least according to present knowledge, is over 3'000/year. Recent developments in this type of therapy indicate that it is possible to employ as exclusive treatment or, occurringly, as a "boost", a hypofractionated regime in a high percentage of cases: based on this consideration, an average of 6-8 fractions/patient could be assumed. It is therefore likely that 3-4 treatment rooms located in a unique elective centre be able to cover the needs of the whole national territory.

A relevant aspect is the coordination of the activities in the centers so that they can be a reference point for the convening geographical areas, sharing the competences in the case of the rarest pathologies. A tight coordination with the conventional radiotherapy centers activities in is also necessary. These centers must be directly involved in the definition of the therapeutical programmes for the treated patients. The informatics network facilities may be of great to carry out network consulting and discussion of clinical cases or orienting possible patients. One can also imagine conventional radiotherapy at high level, performed in duly equipped centers, and hadrontherapy, to be used in these cases as a "boost".

AIRO has carried out the Census of radiotherapy facilities and activities in Italy for 2002. Relevant data can be looked up at the Association web site (www.radioterapiaitalia.it). 138 radiotherapy centres (public and private) are listed with an average of 1 centre every 418 thousands inhabitants, but with an unequal geographical distribution between the North and the South (65 centers in the North, with an average per inhabitants slightly lower than the national one - 1 x 400 thousands -, and 35 in the South and Islands, with an average of one centre x 550 thousands inhabitants). If we want to consider the number of high energy radiotherapy equipments (linear accelerators), this difference tends to increase, as in the South (and also in the Center) the dimensions of radiotherapy departments are often more limited, more often equipped with one or two machines, whereas in the North centers equipped with three, four or even five accelerators are more frequent.

It should be noticed that in the last five years a clear progress in the distribution of the centers and of the machines has taken place. Regions like Calabria, Basilicata, Puglia, Sicily, Abruzzo, Molise, Umbria and even Lazio have given birth to new centers or have improved available facilities. We shall mention that also clearly well equipped regions have given birth to new centers over the last 3 years (four at least in Lombardy).

Radiotherapy employs 635 specialized physicians, over 300 medical physicists, about 1100 medical radiology technicians, 300 nurses. The number of specialising students is about 130. One third of the radiotherapy departments owns an inpatient section with more than 800 beds in total, one third of them owns a day-hospital. Further, concerning equipments, the total number of high energy machines is 269. Linear accelerators (226) have almost completely replaced the units of remote cobalt therapy. The observed ratio machine/million inhabitants is slightly higher than the one reported by OCSE 2001 (3,8 equipments/million inhabitants) as it amounts to 3.9 machines/million.

Il numero stimato di pazienti eligibili per radioterapia con ioni, almeno in base alle conoscenze attuali, è di oltre 3'000/anno. I recenti sviluppi di questo tipo di terapia indicano che è possibile impiegare come trattamento esclusivo o eventualmente come “boost” un regime ipofrazionato in una elevata percentuale di casi: in base a questa considerazione è ipotizzabile stimare una media di 6-8 frazioni/paziente. E' quindi verosimile che 3-4 sale di trattamento situate in un unico centro di elezione siano in grado di coprire il fabbisogno di tutto il territorio nazionale.

Un aspetto importante è il coordinamento dell'attività dei centri, in modo che possano essere punto di riferimento per l'area geografica di afferenza con una eventuale suddivisione di competenze per le patologie più rare. E' assolutamente necessario uno stretto coordinamento anche con l'attività dei centri di radioterapia convenzionale che devono essere direttamente coinvolti nella definizione dei programmi terapeutici dei pazienti trattati. I supporti informatici di rete possono in questo caso essere di notevole aiuto nella effettuazione di teleconsulti con discussione dei casi clinici e quindi nel riferimento dei possibili pazienti. E' anche ipotizzabile l'effettuazione di trattamenti combinati di radioterapia convenzionale ad alto livello, eseguita in centri adeguatamente attrezzati, e adroterapia, che in questi casi verrebbe impiegata come “boost”.

L'AIRO ha condotto il Censimento delle strutture e dell'attività di radioterapia in Italia per l'anno 2002. I dati relativi sono consultabili sul sito dell'Associazione (www.radioterapiaitalia.it). Risultano attivi 138 centri pubblici e privati, con una media di un centro ogni 418 mila abitanti, ma con una distribuzione geografica ancora disomogenea tra Nord e Sud (65 centri al Nord, con una media per abitante lievemente inferiore a quella nazionale - 1 x 400 mila -, e 35 al Sud e isole, con una media di 1 centro x 550 mila abitanti). Se poi andiamo a considerare il numero di apparecchi per radioterapia di alta energia (acceleratori lineari), questa differenza tende ad aumentare, in quanto al Sud (ed anche al Centro) le dimensioni dei reparti di radioterapia sono spesso più limitate, non infrequentemente risultando questi dotati di una o due macchine, mentre è più frequente al Nord trovare centri dotati di tre, quattro od anche cinque acceleratori. Occorre sottolineare che negli ultimi cinque anni si è registrato un evidente progresso nella distribuzione dei centri e delle macchine. Regioni come la Calabria, la Basilicata, la Puglia, la Sicilia, l'Abruzzo, il Molise, l'Umbria e lo stesso Lazio hanno visto nascere nuovi centri od aumentare le dotazioni esistenti. Da segnalare che anche regioni già apparentemente ben dotate hanno comunque visto la nascita di nuovi centri negli ultimi 3 anni (almeno quattro in Lombardia).

La radioterapia vede impegnati 635 medici specialisti, oltre 300 fisici medici, quasi mille e cento tecnici sanitari di radiologia medica, 300 infermieri. Il numero di specializzandi è di circa 130. Un terzo dei reparti di radioterapia possiede un reparto di degenza con oltre 800 letti complessivi, un terzo ha un day-hospital. Per quanto attiene ancora le attrezzature, il numero complessivo di apparecchi di alta energia è di 269. Gli acceleratori lineari (226) hanno ormai quasi completamente sostituito le unità di telecobaltoterapia. Il rapporto macchina x milione di abitanti che abbiamo rivelato è lievemente superiore a quello riportato dai dati OCSE 2001 (3,8 apparecchiature x milione di abitanti) essendo di 3.9 macchine x milione.

This is not different from USA (OCSE 2001, 4/ million) and some European Countries data (Austria 4,2, Spain 3,6). Exceptions are Switzerland (11,7) and Finland (14,3). However in Italy the distribution range is wide with about 5 machines in the North and 3 in the South, always counted per million inhabitants. In most cases the technological adjustment has taken place in the last 5-7 years with the purchase of devices for treatment simulation, accelerators with multi-laminar collimators and automatic treatment adaptation verification systems and treatment planning systems. This has allowed the diffusion of precision radiotherapy techniques, as the 3D conformational radiotherapy. We should mention at this point the lack (with only few regional exceptions) of a radiotherapy service nomenclature and the relevant price list. Such a delay in pricing and labelling of technical and high-quality services is not a second cause in slow replacements of ancient equipments (about 1/4 of the total).

As far as special techniques, the census shows that 56 centers in Italy practice brachitherapy, 25 metabolic radiotherapy, 49 stereotaxis (also devoted, in 11 of those centers, to the body), 13 intra-surgery radiotherapy, 15 intensity modulated radiotherapy. Practice in special techniques, although not yet sufficient, still represents an answer to the health demand in Italy. It has stated in the last months, also through the media, that stereotaxis and radiosurgery are not available in our country. Our data depict a different, more positive landscape, which can avoid many so called "trips of hope" towards other countries. We will still mention the diffusion of conservative conformational static and dynamic techniques, of intensity modulation and prostate brachiterapy with permanent seeds implantation, for which excellent results have been confirmed; these represent a possible alternative to radical prostate-ectomy. Even IORT (intersurgical therapy) is becoming popular, with 13 active centers in Italy.

Finally, the number of patients; in Italy, in this last year, the number of patients having been treated with radiotherapy is more than 108 thousand. Considering the incidence of tumors as can be read in the tumor registers, the number of new tumors to be expected is about 260 thousand per year in our country. Leaving aside skin tumors, leukemia and some other neoplasia for which radiotherapy is not recommended, we can affirm that about 50% of the patients is treated with radiotherapy.

Therefore irradiation, often combined with chemotherapy and surgery, significantly contributess to cure many tumors, especially those with high occurrence rate (breast, prostate, lungs, rectum and uterus). More than half of the above mentioned patients 108 thousand are treated in the North, where the available facilities are more evenly widespread. This may somewhat correspond to a higher relative frequency of neoplasias in the industrial zones of the North, but is probably proof of the still diffused migration phenomenon, accounting for 10 thousand patients per year coming from the southern regions and from the islands and being treated in a location far from their residence country. This trend is probably getting weaker, due to the already mentioned opening of new centers in the South, but for some complex reasons it is still a remarkable phenomenon.

Questo dato non si discosta da quello degli USA (OCSE 2001, 4 x milione) e da alcuni paesi europei (Austria 4,2, Spagna 3,6). Eccezioni sono la Svizzera (11,7) e la Finlandia (14,3). Tuttavia in Italia la forbice distributiva è ampia con circa 5 macchine al Nord e 3 al Sud, sempre per milione di abitanti. Nella maggior parte dei casi l'adeguamento tecnologico si è verificato negli ultimi 5-7 anni con l'acquisto da parte di molti reparti di apparecchi per la simulazione di trattamento, di acceleratori dotati di collimatori multilamellari e sistemi di verifica automatica dell'adeguatezza dei trattamenti e di sistemi di treatment planning. Questo ha consentito il diffondersi di tecniche radioterapiche di precisione, quali la radioterapia 3D conformazionale. Esiste a questo proposito un problema relativo al mancato adeguamento, con pochissime eccezioni regionali, del nomenclatore delle prestazioni di radioterapia e del relativo tariffario. Questo ritardo nel riconoscimento economico delle prestazioni di elevata qualità tecnica è una causa non secondaria dei ritardi nella sostituzione delle attrezzature più vecchie (circa 1/4 del totale).

Per quanto attiene le tecniche speciali, dal censimento emerge che in Italia 56 centri praticano la brachiterapia, 25 la radioterapia metabolica, 49 la stereotassi (in 11 centri anche per il corpo), 13 la radioterapia intraoperatoria, 15 la radioterapia a modulazione di intensità. La pratica delle tecniche speciali, anche se ancora quantitativamente non sufficiente, rappresenta comunque una risposta alla domanda di salute degli italiani. In particolare, negli ultimi mesi è stato affermato, anche attraverso alcuni media, che le prestazioni di stereotassi e di radiochirurgia non sono disponibili nel nostro paese. Dai dati in nostro possesso emerge una realtà differente, più positiva, che può evitare a molti i cosiddetti "viaggi della speranza" in paesi stranieri. Ancora un accenno alla diffusione di tecniche conservative conformazionali statiche e dinamiche, modulazione di intensità e brachiterapia prostatica con impianto di semi permanenti per le quali sono stati confermati gli ottimi risultati ottenuti, tali da rappresentare una possibilità alternativa alla prostatectomia radicale. Anche la IORT (intraoperatoria) si sta diffondendo, con 13 centri attivi in Italia. Infine, il numero di pazienti. In Italia, nell'ultimo anno, hanno ricevuto un trattamento radioterapico oltre 108 mila pazienti. Se consideriamo l'incidenza di tumori ricavabile dai registri tumori, il numero di nuovi casi di tumore per anno atteso nel nostro paese è di circa 260 mila. Escludendo i tumori cutanei, le leucemie e qualche altra neoplasia in cui la radioterapia non è indicata, si può affermare che circa il 50% dei pazienti viene trattato con radioterapia.

L'irradiazione dà quindi un significativo contributo, spesso in associazione alla chirurgia ed alla chemioterapia, alla cura di molti tumori, specie in quelli ad elevata incidenza (mammella, prostata, polmone, retto, utero). Dei 108 mila pazienti di cui sopra, più della metà sono trattati al Nord, dove peraltro esiste una più capillare disponibilità di strutture. Questo può corrispondere in qualche misura ad una maggior incidenza relativa di neoplasie nelle zone industriali, ma più probabilmente è la testimonianza di un fenomeno migratorio ancora diffuso, che si può stimare in circa 10 mila pazienti per anno provenienti dalle regioni meridionali e dalle isole trattati in una sede diversa da quella di abituale residenza. Questa tendenza si va probabilmente attenuando, anche grazie alla già citata apertura di nuovi centri al Sud, ma rappresenta ancora un fenomeno rilevante, con motivazioni complesse.

The implementation of a hadrontherapy centers network, besides the available conventional radiotherapy boundary (to be contemporarily improved – a minimum of 40 new linear accelerators should be immediately necessary), would bring Italy to the level of the most technologically advanced countries in the cure of tumours and would offer the Italian patients the possibility to receive an optimal treatment, not only by categories of rare tumours, as for instance those of the base of the skull, but also for high incidence neoplasias like lung tumours, hepatocarcinomas and prostate tumours, with no need of health migrations, which, besides the inevitable discomforts for the patients, would imply certain high costs for our healthcare system.

L'implementazione di una rete di centri di adroterapia sul contesto esistente relativo alla radioterapia convenzionale (che va comunque contestualmente potenziato - sarebbero necessari da subito almeno 40 nuovi acceleratori lineari) porrebbe l'Italia a livello dei paesi più avanzati tecnologicamente nella cura delle malattie tumorali e offrirebbe alla popolazione italiana la possibilità di ricevere il trattamento ottimale non solo per categorie di tumori rari quali ad esempio quelli della base cranica, ma anche per neoplasie con elevata incidenza quali i tumori polmonari, gli epatocarcinomi e i tumori prostatici senza dover ricorrere a migrazioni sanitarie che, oltre all'inevitabile disagio per i pazienti, non sarebbero scevre da costi anche ingenti per il nostro sistema sanitario.

Bibliografia

1. Radioterapia in Italia – Censimento delle Strutture e delle Attività. AIRO 2002, Contatto Srl, Divisione Archimedita Edizioni, Torino 2003.
2. Archambeau JO, Slater JD, Slater JM, Tangeman R. Role for proton beam irradiation in treatment of pediatrics CNS malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1992, 22, 287-294.
3. Austin-Seymour M, Urie M, Munzenrider J, et al. Considerations in fractionated proton radiation therapy: clinical potential results. *Radiother Oncol*, 1990, 17, 29-35.
4. Baumert BG, Lomax AJ, Miltchev V, Davis JB. A comparison of dose distribution of proton and photon beams in stereotactic conformal radiotherapy of brain lesions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001, 45, 1439-1349.
5. Benk V, Munzenrider JE, Liebsch NJ, et al. Base of skull and cervical spine chordomas in children treated by high-dose irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995, 31, 577-580.
6. Berson AM, Finger PT, Sherr DL, et al. Radiotherapy for age-related macular degeneration: preliminary results of a potentially new treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1996, 36, 861-865.
7. Bonelli G, Canzi C, Casamasima F, et al. Clinical indications of protontherapy and afflux of italian patients. In: Amaldi U, Silari M, eds. *The TERA project and the centre for oncological hadrontherapy*. Frascati, INFN Publisher, 1994, 82-92.
8. Brahme A, Lewenshon R, Ringborg U, et al. Design of a centre for biologically optimised light ion therapy in Stockholm. Internal Report MSF 2001-01, TERA 01/2 GEN 30.
9. Castro JR. Results of heavy ion radiotherapy. *Radiat Environ Biophys* 1995, 34, 45-48.
10. Castro RJ. Clinical programmes: a review of past and existing hadron protocols. In: Amaldi U, Larsson B, Lemoigne Y eds, *Advances in Hadrontherapy*, Elsevier Science BV, 1997.
11. Char DH, Quivey JM, Castro JR, et al. Helium ions vs 125-I in the management of uveal melanoma; a prospective randomised dynamically balanced trial. *J Ophthalmol* 1993, 100, 1547-1551.
12. Cozzi L, Fogliata A, Bolsi L. Radioterapia dei carcinomi della testya e del collo. Confronto tra piani con fasci di fotoni convenzionali, modulati in intensità e protoni. TERA 2001/7 TRA 20.
13. Chauvel P, Courdi A, Herault J, Iborra-Brassart N, Pignol JP. Cost comparison between protontherapy and conformal X-ray therapy. In: Amaldi U, Silari M, eds. *The TERA project and the centre for oncological hadrontherapy*. Frascati, INFN Publisher, 1996.
14. Cox JD. Dose escalation by proton irradiation for adenocarcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995, 32, 265-266.
15. Debus J, Haberer T, Schulz-Ertner D, et al. Carbon ion irradiation of skull base tumors at GSI. First clinical results and future perspectives. *Strahlenther Onkol*, 2000, 176, 211-216.

16. Egger E, Zografos L. Proton beam irradiation of uveal melanoma at PSI: latest results. In: Amaldi U, Larsson B eds, *Hadrontherapy in oncology*, Elsevier Science BV, 1994.
17. Fagundes MA, Hug EB, Liebsch NJ, Daly W, Efid J, Munzenrider JE. Radiation therapy for chordomas of the base of the skull and cervical spine: Patterns of failure and outcome after relapse. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995, 33, 579-584.
18. Fuss M, Loreda LN, Blacharski PA, Grove RI, Slater JD. Proton radiation therapy for medium and large choroidal melanoma: preservation of the eye and its functionality. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 200, 49, 1053-1059.
19. Gademann G. Socio-Economics aspects. In Amaldi U, Larsson B, eds. *Hadrontherapy in oncology. Proceedings of the First International Symposium on Hadrontherapy*, Como, Italy, 18-21 October 1993. Elsevier, Excerpta Medica, 1994.
20. Gademann G, Wannemacher M. Charged particle therapy to pediatric tumors of the retroperitoneal region: a possible indication. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1992, 22, 375-381.
21. Gragoudas ES, Seddon JM, Egan K, et al. Long term results of proton beam irradiated uveal melanomas. *Ophthalmology*, 1987, 94, 349-353.
22. Habrand JL, Schlienger P, Schwartz L, et al. Clinical applications of proton therapy. Experiences and ongoing studies. *Radiat Environ Biophys*, 1995, 34, 41-44.
23. Hanks GE, Schultheiss TE, Hanlon AL, et al. Optimization of conformal radiation treatment of prostate cancer: report of a dose escalation study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1997, 37, 543-550.
24. Hug EB, Fitzek MM, Liebsch NJ, Munzenrider JE. Locally challenging osteo- and chondrogenic tumors of the axial skeleton: results of a combined proton and photon radiation therapy using three-dimensional treatment planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995, 31, 467-476.
25. Jakel O, Kramer M, Karger CP, Debus J. Treatment planning for heavy ion radiotherapy: clinical implementation and application. *Phys Med Biol*, 2001, 46, 1101-1106.
26. Kamada T, Tsujii H, Tsuji H, et al. Efficacy and safety of carbon ion radiotherapy in bone and soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol*, 2002, 20:xxx-xxx.
27. Kjellberg RN, Hanamura T, Davis KR, Lyons SL, Adams RD. Bragg-peak proton-beam therapy for arteriovenous malformation of the brain. *N Engl J Med*, 1983, 309, 269-274.
28. Kramer M. Treatment planning for heavy-ion radiotherapy: biological optimization of multiple beam ports. *J Radiat Res*, 2001, 42, 39-46.
29. Krenkli M, Liebsch JN, Hug EB, Orecchia R. Review of current protocols for protontherapy in USA. *Tumori*, 1998, 84, 209-216.
30. Krenkli M., Orecchia R., Liebsch N.J., Munzenrider J.E.: Potentiality of proton beam in radiotherapy. *Physica Medica*, 2001, 17 (suppl. 3): 10-13.
31. Isacson U, Montelius A, Jung B et al, Comparative treatment planning between proton and X-rays therapy in locally advanced rectal cancer. *Radiother Oncol* 1996, 41, 263-72, 1996.
32. Laramore GE, Krall JM, Griffin TW, et al. Neutron versus photon irradiation for unresectable salivary gland tumors: Final report of an RTOG-MRC randomized clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993, 27, 235-240

- Levin CV. Potential for gain in the use of proton beam boost to the para-aortic lymph nodes in carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1992, 22, 355-359.
33. Linstadt DE, Castro JR, Phillips TL. Neon ion radiotherapy: results of a phase I/II clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991, 20, 761-769.
 34. Nowakowski VA, Castro JR, Peti PL, et al. Charged particle radiotherapy of paraspinal tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1992, 22, 295-303.
 35. Miralbell R. Treatment precision with proton beams: clinical experience and potential new indications. In: Amaldi U, Larsson B, Lemoigne Y eds, *Advances in Hadrontherapy*, Elsevier Science BV, 1997.
 36. Miralbell R, Crowell C, Suit HD. Potential improvement of three-dimensional treatment planning and proton therapy in the outcome of maxillary sinus cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1992, 22, 305-310.
 37. Miralbell R, Urie M. Potential improvement of three dimension treatment planning and proton beams in fractionated radiotherapy of large cerebral arteriovenous malformation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1993, 25, 353-358.
 38. Orecchia R, Krengli M. Number of potential patients to be treated with proton therapy in Italy. *Tumori*, 1998, 84, 205-209.
 39. Orecchia R, Zurlo A, Loasses A, et al. Particle beam therapy (hadrontherapy): basis for interest and clinical experience. *Eur J Cancer*, 1998, 34, 459-468.
 40. Partin AW, Pound CR, Clemens JQ, et al. Serum PSA after anatomic radical prostatectomy. The Johns Hopkins experience after 10 years. *Urol Clin North Am*, 1993, 20, 713-725.
 41. Rossi CL, Slater JD, Reyes-Molyneux N, et al. Particle beam radiation therapy in prostate cancer: is there an advantage? *Semin Radiat Oncol*, 1998, 8, 115-123.
 42. Sandler HW, McShan DL, Lichter AS. Potential improvement in the results of irradiation for prostate carcinoma using improved dose distribution. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1992, 22, 361-367.
 43. Saunders W, Char D, Quiver J, et al. Precision, high dose radiotherapy: Helium ion treatment of uveal melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985, 11, 227-233.
 44. Schoenthaler R, Castro JR, Petti PL, Baken-Broen K, Phillips TL. Charged particle irradiation of sacral chordomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993, 26, 291-298.
 45. Schulz-Ertner D, Haberer T, Jakel O, et al: Radiotherapy for chordomas and low-grade chondrosarcomas of the skull base with carbon ions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 53: 36-42, 2002.
 46. Shipley WU, Verhay LJ, Munzenrider JE, et al. Advanced prostate cancer: The results of a randomized comparative trial of high dose irradiation boosting with conformal protons compared with conventional dose irradiation using photons alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995, 32, 2-12.
 47. Slater JM, Archambeau JO, Willer DW, Notarus MI, Preston W, Slater JD. The proton treatment center at Loma Linda University medical center: Rationale and description of its development. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1992, 22, 383-389.
 48. Slater JD, Slater JM, Wahlen S. The potential for proton beam therapy in locally advanced carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992, 22, 343-347.
 49. Slater JM, Willer DW, Archambeau JO. Development of a hospital-based proton beam treatment center. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1988, 14, 761-775.

- Steinberg GK, Fabrikant JI, Marks MP, et al. Stereotactic heavy charged particle Bragg peak radiation for intracranial arteriovenous malformations. *N Engl J Med* 1990, 323, 96-101.
50. Suit HD. The scope of the problem of primary tumor control. *Cancer*, 1988, 61, 2141-2147.
51. Suit HD, Krengli M, Munzenrider JE. Clinical experience with proton beam therapy at MGH-HCL: proton radiation oncology group trials. In: Amaldi U, Larsson B, Lemoigne Y eds, *Advances in Hadrontherapy*, Elsevier Science BV, 1997.
52. Suit H.D., Goitein M.: Proton beam radiation therapy. Theoretical basis and clinical applications. *Proceedings of 42nd ASTRO Meeting*, Boston, 2000
53. Tsujii H.: Oral presentation, 8th Heavy Charged Particles in Biology and Medicine and 2nd ENLIGHT Meeting, Baden, Austria, 26-28 September, 2002
54. Tsujii H. Clinical trials of carbon-ion therapy at NIRS. In Kraft G, Langbein K, eds. 6th workshop on heavy-charged particles in biology and medicine, Baveno, 1997.
55. Tsujii H, Mizoe J, Miyamoto T, et al. Overview of clinical experience of carbon-ion therapy at NIRS. *Progress Report*, 2001.
56. Tsujii H, Tsuji H, Inada T, et al. Clinical results of fractionated proton therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1993, 25, 49-60.
57. Tsunemoto H, Ishikawa T, Morita S. Indication of particle radiation therapy in the treatment of carcinoma of the esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1992, 22, 321-324.
58. Urie MM, Fullerton B, Tatsuzaki H, et al. A dose response analysis of injury to cranial nerves and/or nuclei following proton beam radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1992, 23, 27-39.
59. Yonemoto LT, Slater JD, Friedrichsen EJ, et al. Phase I/II study of proton beam irradiation for the treatment of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: treatment techniques and preliminary results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1996, 36, 867-871.
60. Yonemoto LT, Slater JD, Rossi CJ, et al. Combined proton and photon conformal radiation therapy for locally advanced carcinoma of the prostate: preliminary results of a phase I/II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1997, 37, 21-29.