

**APPLICAZIONI MEDICHE DELLE RADIAZIONI:
DAL SODALIZIO FERMI-AMALDI-SEGRÈ DEGLI ANNI TRENTA
ALLE PROSPETTIVE ATTUALI ^(*)**

Ugo Amaldi
Università Milano Bicocca e Fondazione TERA

Nella prima parte di questo articolo è ricordata la scoperta fatta nel 1934 da Enrico Fermi e dai suoi collaboratori sull'efficacia dei neutroni lenti nella produzione di isotopi radioattivi artificiali e sono descritti gli sviluppi che hanno portato a nuove tecniche di diagnostica e terapia medica. L'uso terapeutico più importante è quello, introdotto negli anni cinquanta, delle "bombe" al cobalto per la terapia dei tumori. La seconda parte è dedicata agli strumenti che sono stati sviluppati per sostituire il cobalto radioattivo con sorgenti di radiazione di più alta energia in modo da concentrare sempre più la dose sui bersagli tumorali risparmiando i tessuti sani circostanti. A questo fine si discute prima l'uso degli acceleratori lineari per elettroni, la principale sorgente dei "raggi X" di alta energia in terapia, e poi lo sviluppo degli acceleratori che producono fasci terapeutici di adroni, in particolare di protoni e di ioni carbonio, oggi sempre più utilizzati nella "adroterapia" dei tumori profondi e radioresistenti.

1. Il brevetto sull'efficacia dei neutroni lenti per la produzione di radioisotopi artificiali

All'inizio del 1934 all'Istituto di Via Panisperna di Roma, subito dopo aver letto i lavori nei quali Frédéric Joliot e Irène Curie descrivevano la scoperta della radioattività artificiale prodotta da particelle alfa, Enrico Fermi utilizzò una sorgente di radon-berillio fornitagli da Giulio Cesare Trabacchi – il cui 'Laboratorio Fisico della Sanità Pubblica' occupava alcune stanze dello stesso edificio – e scoprì che i neutroni trasmutano nuclei stabili rendendoli radioattivi. Da quel momento, sotto la sua guida il gruppo di Roma (costituito da Edoardo Amaldi, Franco Rasetti, Emilio Segrè e, più tardi, dal giovane fisico Bruno Pontecorvo e dal chimico Oscar D'Agostino) lavorarono con molta alacrità tanto che, prima dell'estate, tre articoli pubblicati su *La Ricerca Scientifica*, scritti in italiano ma letti dalla piccola comunità di fisici di tutto il mondo, descrivevano le proprietà di una quarantina di nuovi radioisotopi artificiali.

A metà settembre, mentre Amaldi e Segrè tentavano di stabilire una scala quantitativa delle radioattività prodotte, furono osservate inesplicabili fluttuazioni e anomalie nelle radioattività ottenute in condizioni sperimentali apparentemente identiche. Questo portò alla scoperta dell'inaspettato effetto dei materiali leggeri sul tasso di produzione della maggior parte dei radioisotopi. Gli eventi sono stati descritti molte volte e non è il caso di ricordarli qui se non per sottolineare un fatto curioso: soltanto recentemente Alberto De Gregorio ha dimostrato [1], studiando i quaderni sperimentali dell'epoca, che la scoperta avvenne non sabato 20,

^(*) Questo testo è una versione estesa della relazione presentata al Convegno "Da Enrico Fermi a Edoardo Amaldi: una Continuità in Nome della Scienza", Roma, 15-16 maggio 2007. I rendiconti saranno pubblicati da Edizioni Dedalo.

come sempre detto e riscritto dagli stessi protagonisti a cominciare da Laura Fermi [2], ma lunedì 22 ottobre.

Ai “ragazzi di Via Panisperna” furono subito chiare le applicazioni mediche e industriali rese possibili dall’abbondante produzione di radioisotopi da parte di neutroni rallentati da urti successivi contro nuclei leggeri, in particolare con i protoni dell’acqua. Il merito di aver fatto maturare questa convinzione trasformandola in azione è di Orso Mario Corbino che, direttore dell’Istituto e mentore di Fermi, soltanto un paio di giorni dopo la scoperta protestò quando seppe che i giovani colleghi avevano iniziato la stesura di un secondo articolo scientifico nel quale riportare gli ultimi risultati. Alzando la voce Corbino disse [2] “Ma siete pazzi? Volete pubblicare maggiori particolari a questo punto? [...] Non vedete che la vostra scoperta potrebbe avere applicazioni industriali? Dovete prendere un brevetto prima di pubblicare altri particolari.” Come mostrato dalla copia della prima pagina del brevetto riprodotta in Figura 1, questo venne depositato venerdì 26 ottobre con il titolo ‘Metodo per accrescere il rendimento dei procedimenti per la produzione di radioattività artificiale mediante il bombardamento con neutroni’.

A proposito del brevetto, nel corposo Physics Report del 1984 [3] Edoardo Amaldi scrisse: “Eravamo contenti e addirittura divertiti, non perché il brevetto avrebbe potuto portare benefici finanziari agli ‘inventori’, ma piuttosto perché un’attività portata avanti con grande energia ed impegno soltanto per i suoi meriti intrinseci ci aveva portato inaspettatamente ad applicazioni che, per di più, sarebbero state essenzialmente di natura scientifica e medica.”



Figura 1. Il brevetto fu firmato anche da Giulio Cesare Trabacchi, che aveva fornito il radon per le sorgenti di neutroni, guadagnandosi il soprannome di ‘Divina Provvidenza’, e aveva seguito quotidianamente il lavoro dei giovani colleghi.

È interessante ripercorrere la storia di questo brevetto, che è stata raccontata nei dettagli da Simone Turchetti [4].

Fin dal 1935 il compito di seguire i brevetti del gruppo fu affidato a Gabriello Maria Giannini, che si era laureato in Fisica lo stesso giorno di Edoardo Amaldi ed Ettore Majorana. Giannini non voleva seguire la via della ricerca universitaria e, dotato di grande senso pratico, aveva deciso di darsi agli affari. Già nel 1935 fu firmato, con l'intervento di Giannini, un contratto con la Philips che portò nel 1938 alla cessione dei diritti europei per soli 3200 dollari.

Nel 1935 Giannini fondò una società di diritto americano, la G. M. Giannini & Co, Inc, e depositò domanda di brevetto in Gran Bretagna e Stati Uniti. Nel brevetto americano, il cui testo è molto più completo di quello italiano, i nomi di Trabacchi e D'Agostino non compaiono (Figura 2).

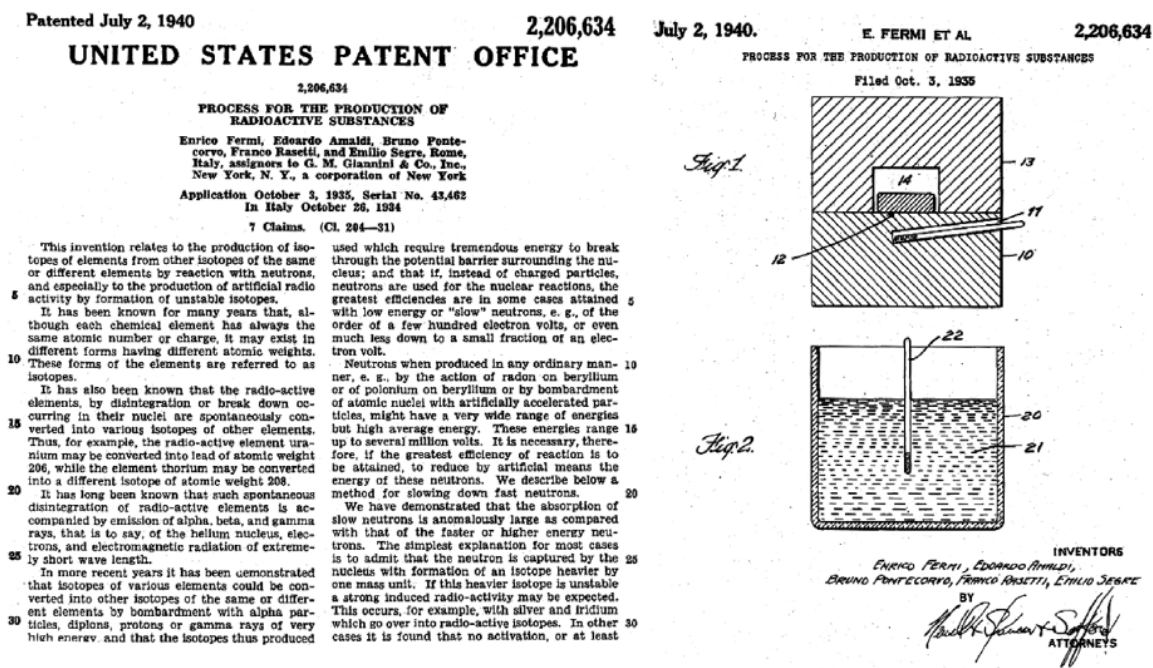


Figura 2. Il brevetto depositato da Gabriello Giannini negli Stati Uniti [4] contiene due figure che mostrano due metodi di attivazione. Il primo è quello "disomogeneo" utilizzato nella scoperta, mentre il secondo è "omogeneo," nel senso che il moderatore e l'elemento attivato dai neutroni rallentati sono contenuti in liquidi miscelati.

Il brevetto americano fu rilasciato il 2 Luglio 1940 quando tutti i fisici del campo, a partire da Leo Szilard, avevano ben chiara l'importanza dell'aumento dell'efficacia dei neutroni rallentati da un moderatore per il mantenimento della reazione a catena in un reattore a fissione.

Nel giugno 1945, quando la guerra in Europa era appena finita, Giannini scrisse a Vannevar Bush, direttore dello *Office of Scientific Research and Development* (OSRD), e cominciarono discussioni nelle quali sembrò che Bush accettasse il compenso di un milione di dollari circa per gli inventori, tra i quali ora si trovava anche Giannini. Ma poiché le trattative non andavano avanti, Giannini scelse per i contatti con lo OSRD un ottimo avvocato di Washington: Lawrence J. Bernard. A seguito della creazione nel 1946 della *Atomic Energy Commission* (AEC) tutto il contenzioso fu passato a un apposito ufficio detto "Patent

Compensation Board' (PCB). Una richiesta di 1,9 milioni di dollari fu quindi consegnata da Bernard al PCB nell'ottobre del 1948, a soli nove anni dalla scadenza del brevetto.

Poiché l'ufficio legale dell'AEC diede parere negativo, nell'agosto del 1950 Bernard e Giannini, nonostante l'opinione fortemente contraria di Fermi, tentarono causa per 10 milioni di dollari al Governo degli Stati Uniti. Avevo allora sedici anni e ricordo che a tavola i miei genitori parlavano talvolta del brevetto, di cui però non mi preoccupai di chiarire la natura, e sembravano esserne preoccupati. Soltanto anni dopo ne ho saputo la ragione, che fu esplicitata molto chiaramente da Edoardo Amaldi a Piero Angela durante l'intervista pubblicata da Laterza [5]: "Mi ricordo che a quel tempo, con Ginestra, facemmo un po' di conti. Questa somma, se fosse stata pagata, doveva essere divisa in otto (si era aggiunta la parte di Giannini, al quale avevamo riconosciuto un diritto pari al nostro); inoltre c'erano da pagare gli avvocati, e quindi ognuno di noi poteva pensare di ottenere circa un decimo, cioè un milione di dollari. Con Ginestra fummo subito d'accordo: 'Guai se prendiamo tutti questi soldi, la nostra esistenza sarebbe rovinata. Finiremmo per cambiare vita e questo non lo vogliamo assolutamente'. Facemmo un progetto: ne avremmo presa una piccola parte e il resto lo avremmo utilizzato per la costruzione di un ciclotrone in Italia. Se i soldi non fossero bastati avremmo cercato qualcun altro che contribuisse."

In California il processo era appena iniziato, e il collegio giudicante aveva già manifestato un atteggiamento favorevole agli inventori, quando accadde un fatto che fece un'impressione enorme sull'opinione pubblica mondiale. Il 1 settembre 1950 Bruno Pontecorvo con tutta la famiglia lasciò Roma, dove era in vacanza, e fece perdere le sue tracce. Evidentemente espatriato in Unione Sovietica fu accusato di aver regalato al regime di Mosca importantissimi segreti atomici.

Edoardo Amaldi ricordò così quell'episodio [5]: "Era il periodo della guerra in Corea, della guerra fredda; l'opinione pubblica americana fu estremamente colpita, offesa, direi, di questo fatto. Giannini si trovò in una situazione molto delicata, anche perché la sua industria costruiva strumenti per i cruscotti degli aerei e aveva contratti con le forze armate. Gli avvocati di Washington colsero la palla al balzo, fecero un'offerta circa cento volte più piccola, che fu accettata da Giannini per chiudere la partita." Così nel novembre del 1952 ciascun inventore ricevette 28.000 dollari.

Ero appena entrato alla Sapienza come matricola di fisica e a casa seguivo con più attenzione i fatti di questo mondo, di cui ancora non comprendevo appieno l'eccezionalità. Non ricordo che i miei genitori dessero particolare peso all'argomento nelle discussioni conviviali. Edoardo Amaldi passava a quell'epoca molto tempo a Ginevra come Segretario Generale dell'organizzazione provvisoria, che nel 1954 sarebbe diventata il CERN. Qualche tempo dopo, a proposito del compenso ottenuto per il brevetto, mi disse di avere depositato la somma ricevuta presso la sede dell'UBS, che si trova al centro di Ginevra, e non presso la più comoda SBS perché quest'ultima era la banca dell'Organizzazione, con cui aveva a che fare come Segretario Generale, e voleva evitare ogni possibile facilitazione o sospetto di conflitto di interessi.

2. Il "tubo" della Sanità

Ritornando al 1934, appena depositato il brevetto Giulio Cesare Trabacchi, fisico che si occupava di sanità pubblica, si interessò agli usi medici dei nuovi radioisotopi. Fu quindi naturale che ne parlasse con il collega che era il capo del *'Laboratorio Chimico della Sanità*

Pubblica': Domenico Marotta (1886-1964). Marotta era chimico di formazione e già allora aveva le qualità di un grande manager della scienza.

In quei mesi il Laboratorio Chimico (diretto da Trabacchi) e il laboratorio Chimico (diretto da Marotta) con altri tre laboratori pubblici andarono a formare l'Istituto di Sanità, che anni dopo divenne l'attuale *'Istituto Superiore di Sanità'*. All'inizio del 1935 Domenico Marotta fu nominato Direttore e Trabacchi e il suo piccolo gruppo di collaboratori traslocarono da Via Panisperna nel nuovo edificio di Viale Regina Elena (Figura 3). L'edificio, che era stato finanziato dalla Rockefeller Foundation, si trova a qualche centinaio di metri dall'Istituto della nuova La Sapienza ove poco dopo andò a lavorare e insegnare quello che restava del gruppo dei ragazzi di Via Panisperna.

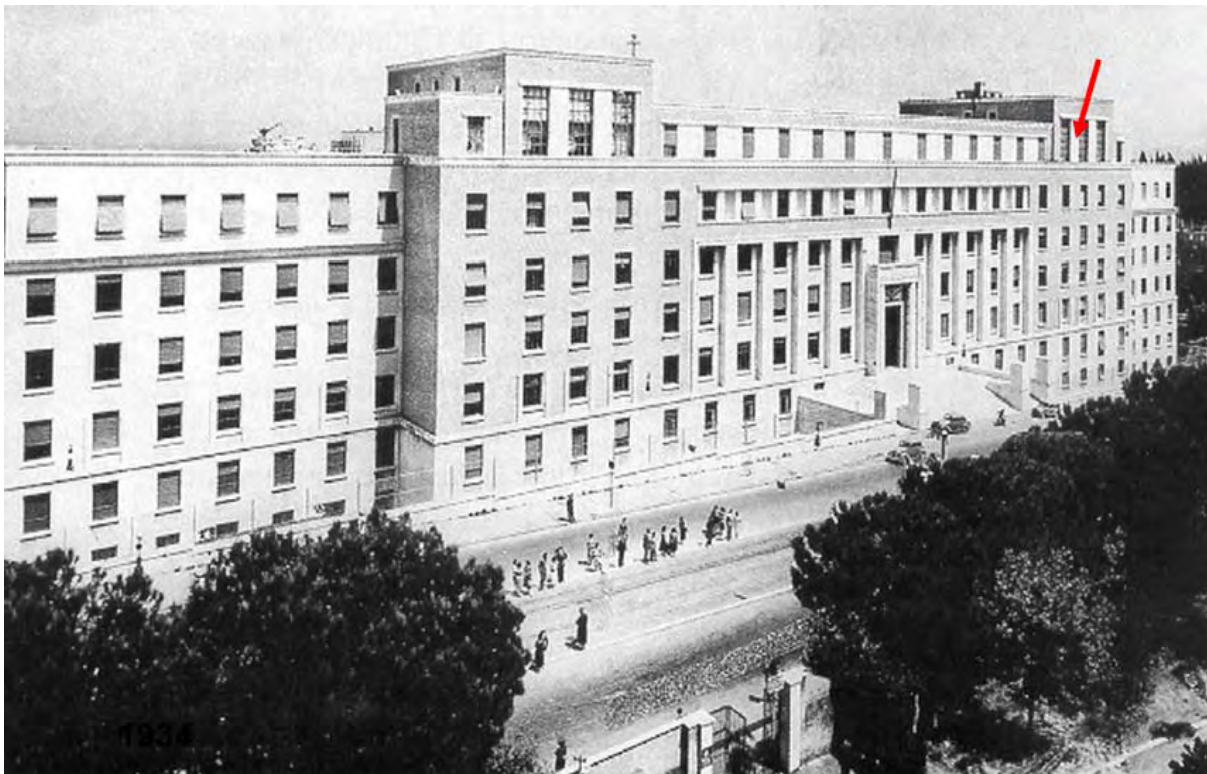


Figura 3 *L'edificio dell'Istituto di Sanità fu inaugurato da Mussolini il 21 Aprile 1934, il giorno degli allora molto celebrati "natali di Roma". La freccia indica i locali del settimo piano ove, pochi anni dopo, fu montato il 'tubo'.*

Infatti durante il 1935 il gruppo di Roma si disperse. Segrè divenne professore a Palermo e Rasetti e Pontecorvo andarono all'estero. Amaldi e Fermi continuarono a lavorare ancor più attivamente sulle proprietà dell'assorbimento dei neutroni lenti da parte dei nuclei, dando contributi fondamentali alla scoperta delle risonanze di assorbimento e alla misura delle loro proprietà. Scrissero molti lavori, uno in particolare molto dettagliato che fu pubblicato anni dopo su *Physical Review*. Come scrisse Amaldi [3], per dimenticare la situazione politica e le guerre di Etiopia e di Spagna in quel periodo utilizzavano "la fisica come soma", la droga - inventata da Huxley in *'Bravo nuovo mondo'* - che fa dimenticare le proprie misere condizioni di vita senza causare assefuaizione.

Il 21 ottobre 1935, esattamente a un anno dalla scoperta, Domenico Marotta (Figura 4) scrisse a Fermi - scienziato già famoso è unico fisico dell'appena creata Accademia d'Italia - per avere da lui un'autorevole dichiarazione da inviare al Ministro della Sanità sulle possibili applicazioni pratiche dei nuovi radioisotopi prodotti da neutroni lenti.



Figura 4 Domenico Marotta fa visitare il nuovo Istituto alla Regina Maria Josè di Savoia.

Successivamente, dopo molte discussioni, fu deciso che il gruppo avrebbe raccolto informazioni sugli acceleratori di particelle americani che cominciavano a produrre fasci di neutroni di intensità molto maggiore di quelle ottenibili con le sorgenti della Divina Provvidenza. Nel 1935 Rasetti andò a Caltech e visitò il laboratorio di Ernest Lawrence a Berkeley, nel 1936 Segrè passò qualche mese a Berkeley e Amaldi visitò i laboratori della costa Est, fermandosi a lungo a Washington D.C. dove Merle Tuve aveva costruito un acceleratore elettrostatico tipo Van der Graaff.

Cominciò così la lunga battaglia volta a ottenere i finanziamenti per la costruzione di un acceleratore italiano, che è stata ben descritta da Battimelli e Gambaro [6]. Scopo principale era la ricerca in fisica nucleare, ma in tutti i documenti le applicazioni mediche e biologiche erano sempre messe in primo piano. In poco tempo Marotta si rese conto che non sarebbe stato possibile trovare i fondi per costruire un ciclotrone alla Lawrence - che, dopo quello di '27 pollici' di diametro, aveva costruito il '60 pollici'. Si ripiegò quindi su un acceleratore elettrostatico tipo Cockcroft-Walton da 1 MeV (un milione di elettronvolt).

Il 29 aprile del 1938, pochi mesi prima di partire definitivamente per gli Stati Uniti, Enrico Fermi tenne a una conferenza il cui testo fu poi pubblicato. Durante la conferenza egli proiettò uno schema e descrisse l'acceleratore italiano che aveva progettato con Rasetti e Amaldi. Sui Rendiconti dell'Istituto di Sanità [7] si legge queste frasi scritte certamente da Fermi: "È da prevedere senz'altro che le sostanze radioattive artificiali troveranno un *impiego terapeutico* analogo a quello delle sostanze radioattive naturali. [...] Ma anche indipendentemente da queste possibilità, l'uso delle sostanze radioattive artificiali in quantità rilevanti renderà possibili, io spero, anche molte interessanti ricerche nel campo della biologia e della chimica, usando *i radioelementi come indicatori*". La sua previsione è stata

confermata e la speranza non è andata delusa: oggi gli 'indicatori' di Fermi sono chiamati 'traccianti'. La foto della Figura 5 fu presa subito dopo la conferenza.



Figura 5. Foto presa all'Istituto Superiore di Sanità dopo la conferenza di Fermi del 29 aprile 1938. I personaggi inquadrati sono, da destra a sinistra, Marotta, Fermi e Trabacchi.

Dopo la partenza di Fermi e di Rasetti dall'Italia, il 'tubo' dell'Istituto di Sanità fu completato e messo in funzione da Edoardo Amaldi e Giulio Cesare Trabacchi con i giovani Mario Ageno e Daria Bocciarelli. L'acceleratore della Sanità fu poi utilizzato per la ricerca nucleare fondamentale dal piccolo gruppo di ricercatori che aveva raccolto l'eredità del gruppo di Fermi. In particolare durante la guerra, volontariamente cessata ogni attività di ricerca sulla fissione per evitare coinvolgimenti in programmi militari, con il fascio prodotto dal tubo fu dimostrata la validità del teorema ottico nella diffusione nucleare dei neutroni. Il tubo fu invece poco impiegato per produzione di radioisotopi per usi medici e industriali, principalmente per il sopravvenire della guerra, ma anche per la debole intensità - rispetto ai ciclotroni - e la mancanza di ricercatori che si dedicassero a questa attività.

Il vocabolo "tubo" ha per me un suono particolare perché, da quando intorno ai sette anni cominciai a mangiare a tavola con i miei genitori, lo sentivo pronunciare spesso senza afferrare il senso di ciò che si diceva, tanto più che questo tubo spesso faceva i capricci e, quando perdeva, doveva essere coperto di 'sangue di pollo'. Indirettamente è proprio perché Mario Ageno, laureatosi con Fermi nel 1936, entrò come ricercatore alla Sanità e lavorò alla realizzazione e all'utilizzazione del tubo che mi sono appassionato di effetti e uso delle radiazioni. Per queste radici, dopo aver speso venti bellissimi anni al CERN occupandomi di ricerca sulle particelle subatomiche, nel 1991 decisi di tornare al 'primo amore', come dice scherzosamente mia moglie, e di occuparmi delle moderne forme di radioterapia che descrivo nella seconda parte di questo articolo.

La foto della Figura 6 è tratta da ‘Alchimia del tempo nostro’ pubblicata nel 1936 da Ginestra Amaldi e Laura Fermi [8]

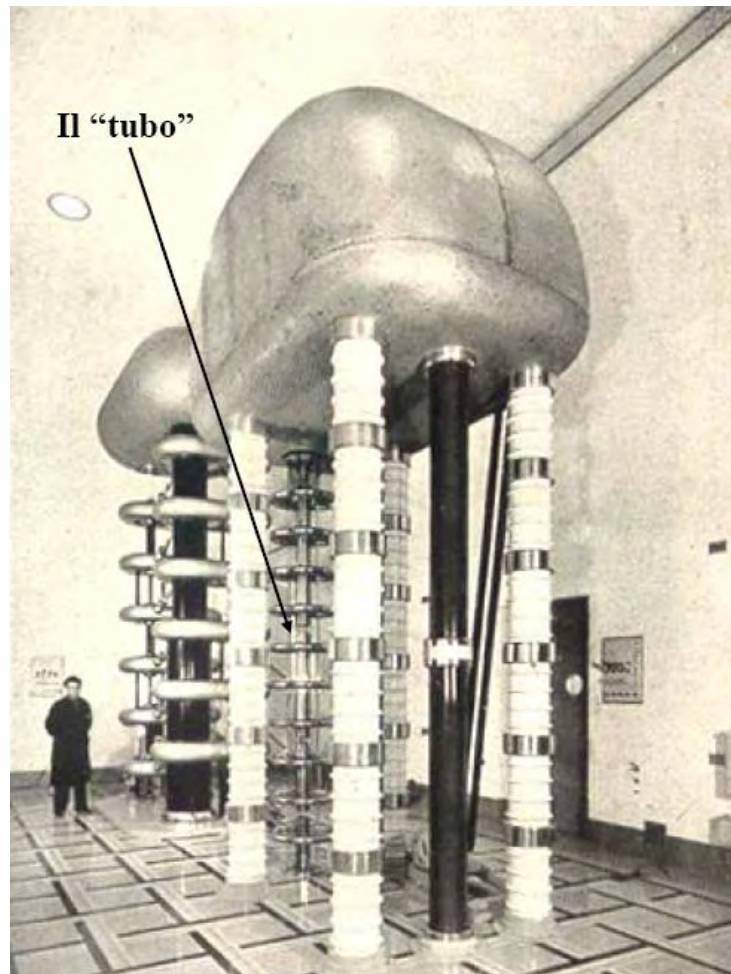


Figura 6. *L’acceleratore elettrostatico tipo Cocroft-Walton dell’Istituto di Sanità era familiarmente chiamato ‘il tubo’ perché l’alta tensione era applicata a un insieme di elettrodi metallici dai bordi arrotondati separati da cilindri di vetro, che aveva l’apparenza di un lungo tubo verticale. All’interno, vuotato da una sistema di pompe, erano collocati una decina di lunghi elettrodi cilindrici.*

Mario Ageno, succeduto a Trabacchi come capo del laboratorio di fisica, è infatti stato il mio secondo maestro. Fu lui che, all’inizio del 1957, mentre all’Istituto di fisica lavoravo alla tesi di laurea, mi chiese se fossi interessato a entrare come borsista alla Sanità. Andai a trovarlo senza esitazioni e, dopo una discesa che ancora ricordo per l’imponente scalone di marmo dell’edificio di Viale Regina Elena, nel suo studio del piano terra gli dissi di sì perché, volendo fare una strada per quanto possibile indipendente, lavorare in un istituto, con cui mio padre aveva al momento poco a che fare, mi sembrava la soluzione migliore.

Lo studio e il laboratorio, che mi furono poco dopo assegnati e ove lavorai fino al 1973, erano al settimo piano, contigui al grande salone dove continuava ad aleggiare l’odore di grasso da pompe e di trasformatori bruciati e dove “il tubo”, non più utilizzato, invecchiava in silenzio.

Diventato ricercatore alla Sanità. conducevo esperimenti di fisica nucleare al sincrotrone di Frascati quando Ageno mi passò il corso che teneva alla ‘Scuola di Perfezionamento in

Radiologia' di Roma e mi convinse a dedicarmi *part-time* alla fisica medica, facendomi anche nominare nel 1964 rappresentante del Ministro della Sanità nell'appena formata Commissione Tecnica del CNEN che si occupava delle approvazioni degli impianti nucleari. Fu così che mi appassionai all' utilizzazione delle radiazioni in medicina e alla protezione, in particolare a quella delle popolazioni che vivono nei dintorni degli impianti nucleari, e nel 1971 pubblicai con Boringhieri uno spesso trattato intitolato 'Fisica delle radiazioni'.

Posso quindi dire che 'il tubo' ha avuto un'influenza indiretta, ma non trascurabile, sulla mia vita professionale.

3. La scoperta del tecnezio e le "bombe" al cobalto

Fermi non poteva sapere, al tempo della sua lezione all'Istituto di Sanità, che il suo allievo Emilio Segrè aveva già scoperto un elemento ancora oggi molto applicato in diagnostica medica.

Professore a Palermo, Segrè ricevette da Lawrence un foglio di molibdeno che era stato parte del deflettore elettrostatico del ciclotrone di Berkeley. Sospettando la presenza dell'elemento di numero atomico $Z = 43$, egli chiese la collaborazione di Carlo Perrier, un chimico esperto dell'Università di Palermo. Insieme separarono una nuova attività da quelle di altri elementi noti e misurarono diverse proprietà chimiche proprie dell'elemento 43. Trovarono due isotopi radioattivi: il tecnezio-95, con un periodo di 61 giorni, e il tecnezio-97, con un periodo di 90 giorni.

Soltanto due anni dopo, trasferitosi a Berkeley, lo stesso Segrè scoperse con Glenn Seaborg il radioisotopo tecnezio-99m (^{99m}Tc , dove m sta per 'metastabile'), l'isotopo dello stesso elemento 43 che emette gamma da 140 keV ed è da anni utilizzato per la scintigrafia (SPECT = *Single Photon Emission Computer Tomography*).

Questa importante scoperta indusse Fermi a proporre, dopo la guerra, l'assegnazione a Emilio Segrè del premio Nobel. Anni dopo Emilio mi disse che, soltanto morto Fermi e ottenuto il Nobel per la scoperta dell'antiprotone, era venuto a conoscenza di questa proposta, e ne era stato felice perché testimoniava il giudizio positivo del suo Maestro, che mai aveva detto 'bravo' a uno dei suoi collaboratori.

Il tecnezio radioattivo usato in medicina nucleare è il tecnezio-99m estratto da 'generatori' che contengono molibdeno-99 radioattivo prodotto irradiando molibdeno stabile con gli alti flussi di neutroni lenti prodotti da speciali reattori a fissione, utilizzando quindi proprio l'efficacia dei neutroni rallentati scoperta nel 1934 dai ragazzi di Via Panisperna.

La tecnica del generatore – che è stato chiamato la 'mucca di molibdeno' in quanto da esso si possono 'mungere' dosi di tecnezio radioattivo - è stata sviluppata al Brookhaven National Laboratory di Long Island da Margaret Greene, Walter Tucker e Powell 'Jim' Richards. Richards fu il primo a promuovere l'uso del tecnezio radioattivo nella comunità medica cominciando con una presentazione fatta nel 1960 a Roma all' *International Electronic and Nuclear Symposium*. Sull'aereo per Roma Richards incontrò Paul Harper dell'Università di Chicago e del *Cancer Research Hospital* di Argonne. Egli vantò per tutto il viaggio i meriti del tecnezio, dando origine a una serie di eventi e successi che ancora oggi influenzano la vita di milioni di pazienti ogni anno. Infatti il tecnezio è utilizzato, legato a una trentina di tipi diversi di molecole e proteine, nell'80% di tutti gli esami di medicina nucleare fatti al mondo.

Un altro radioisotopo molto importante, usato non in diagnostica ma in terapia, è il cobalto-60, anch'esso - come il molibdeno - prodotto in reattori a fissione da neutroni lenti. Il merito di questo sviluppo va agli scienziati del *National Research Council* canadese che, dopo la guerra, compresero che i gamma da circa un MeV emessi dal cobalto-60 sono particolarmente adatti per la terapia dei tumori profondi. Mentre venivano installati i primi 'betatroni' ospedalieri, macchine acceleratrici pesanti che richiedono molta potenza elettrica, un reattore ad acqua pesante speciale di tipo CANDU iniziava a funzionare a Chalk River producendo, nell'irradiamento con neutroni lenti, grandi quantità di cobalto radioattivo. Due diversi programmi partirono in parallelo, uno al Victoria Hospital di Ottawa e l'altro all'Università di Saskatchewan a Saskatoon. Nell'estate 1951 le due 'bombe' erano pronte per l'uso: il primo paziente fu irradiato dal radio-oncologo Ivan Smith del Victoria Hospital, ma dopo qualche tempo purtroppo morì. I medici dell'Università di Saskatchewan si fecero merito di aver irradiato, poche settimane dopo, il primo paziente guarito dai raggi gamma del cobalto-60.

Fu una sorpresa quasi immediata e molto positiva osservare che con i gamma da un MeV la pelle dei pazienti non si arrossava, come accadeva sempre quando si usavano i raggi X allora disponibili, che hanno energie cinque volte inferiori. Ciò è dovuto al percorso degli elettroni secondari che, messi in moto da quanti di energia dieci volte più elevate, penetrano diversi millimetri cedendo energia ai tessuti attraversati prima di fermarsi. Per questo la dose depositata, massima a circa cinque millimetri dall'entrata del fascio gamma nel corpo, risparmia la pelle. Forse ancora più importanti furono i risultati clinici ottenuti con queste radiazioni di energia più elevata: in pochi anni il tasso di cura dei tumori della cervice passò dal 25% al 75%.

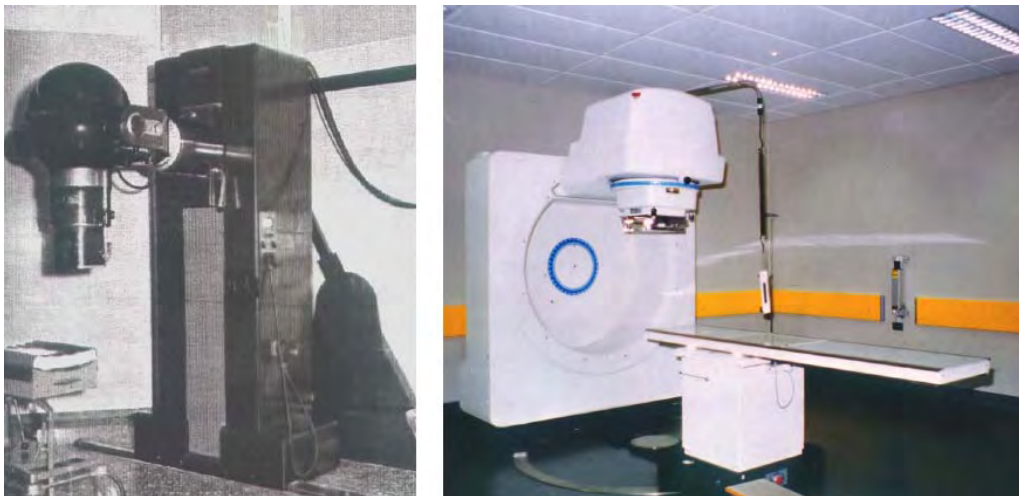


Figura 7. Una bomba al cobalto degli anni 60 e una bomba moderna. Il colore è diverso, ma la differenza principale è che oggi i trattamenti sono fatti con apparati montati su 'testate rotanti', che permettono di scegliere l'angolo di irradiazione del paziente disteso sul lettino.

Si valuta che con le sorgenti di cobalto siano stati irradiati 10 milioni di malati. Come discuto nel resto di questo saggio, queste sorgenti sono state oggi sostituite da sorgenti di radiazioni di energia più elevata in grado di dare una dose ancora più 'conforme' al bersaglio tumorale, ma non si deve sottovalutare l'importanza di questo strumento terapeutico semplice e robusto, in particolare per i paesi in via di sviluppo.

4. Acceleratori lineari di elettroni in radioterapia convenzionale

Nel ventesimo secolo la radioterapia dei tumori detta ‘convenzionale’ utilizza per lo più gamma di svariati MeV di energia prodotti da acceleratori lineari di elettroni (linear accelerator = linac). Vi sono oggi negli ospedali del mondo circa 10.000 linac, simili a quello rappresentato nella Figura 8, su un totale di circa 20.000 acceleratori di particelle di tutti i tipi e usi.

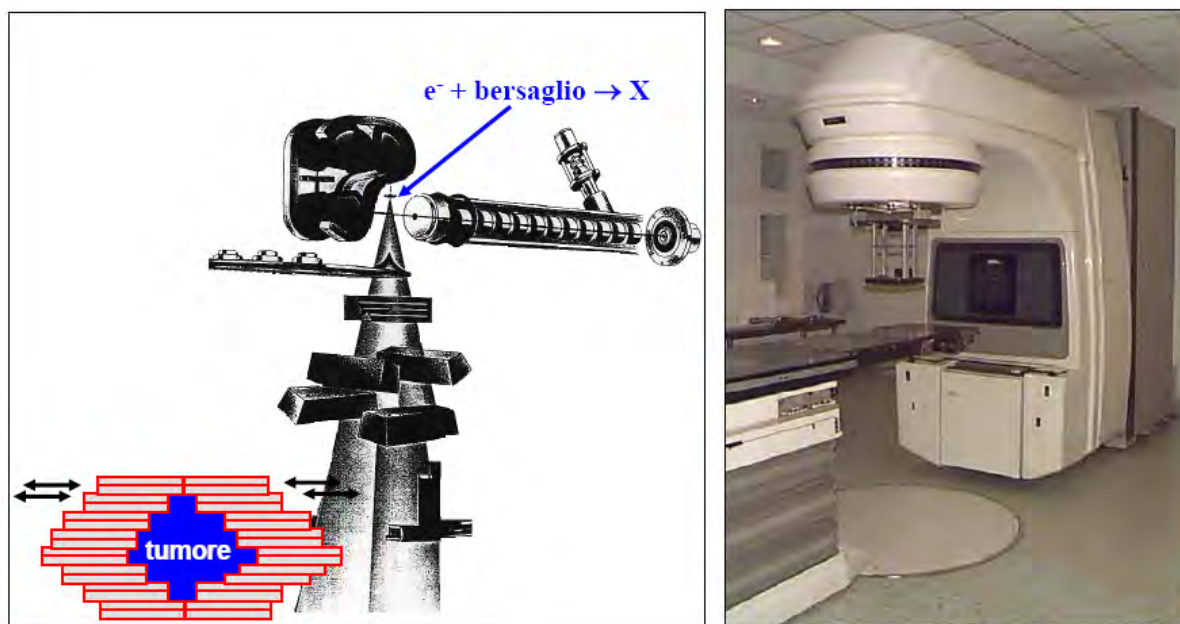


Figura 8. Lo schema di sinistra mostra come gli elettroni accelerati a una decina di MeV da un linac, dopo essere stati deflessi di 270° da un magnete, colpiscono il bersaglio ove producono il fascio terapeutico di raggi X che viene opportunamente collimato. La foto mostra che il linac può girare intorno al lettino ove si trova il paziente.

Un linac per elettroni è costituito una serie di celle di rame nella quale il campo elettromagnetico, prodotto di solito da un klystron impulsato a circa 100 Hz, oscilla con una frequenza di 3 GHz (tre miliardi di cicli al secondo). Il campo elettrico medio lungo l'asse è tipicamente di 15 MV/m, di modo che un linac lungo settanta centimetri produce elettroni di circa 10 MeV. Urtando un bersaglio pesante, per esemptio tungsteno, gli elettroni producono un fascio praticamente continuo di fotoni la cui energia ‘media’ è pari a circa un terzo dell'energia degli elettroni. (Va notato che fotoni di qualche MeV di energia sono chiamati dai fisici ‘gamma’, ma i radioterapisti utilizzano il vecchio termine ‘raggi X’.)

Come le bombe al cobalto, un linac terapeutico è montato su un sistema meccanico rotante - detto ‘testata’ in italiano e ‘gantry’ in inglese - che permette di irradiare il paziente disteso su un lettino da qualsiasi direzione scelta dal radioterapista. Al fascio di raggi X è data la forma della sezione trasversale del bersaglio tumorale che si vuole irradiare mediante un ‘collimatore multilamellare’ (schematicamente rappresentato a sinistra nella Figura 8), comandato da un calcolatore. In una tipica sessione sono dati al bersaglio tumorale 2 gray, cioè 2 joule /chilogrammo (2Gy). Un trattamento completo consiste usualmente di 30 sessioni, distribuite su sei settimane, in modo da permettere la riparazione dei tessuti sani, che di solito sono più radioresistenti dei tessuti tumorali. La dose totale somministrata è di 60-70 gray.

Nella tecnica più recente detta IMRT (*Intensity Modulated Radiation Therapy*) il radio-oncologo, con l'aiuto del fisico medico, individua direzione e intensità di 6-9 fasci incrociati di raggi X, che danno una dose uniforme al bersaglio tumorale e minimizzano la dose agli organi vicini 'critici', che cioè non possono essere irradiati troppo senza peggiorare la qualità di vita del paziente.

L'irradiazione del tumore è sempre limitata dalla dose massima che può essere impartita agli 'organi a rischio' o 'critici' e, quindi, ogni mezzo che permette di ridurre la dose assorbita dai tessuti sani dà la possibilità di aumentare la dose somministrata al tumore e implica un incremento del tasso di cura. Infatti per un tumore, che è controllato nel 50% dei casi, a un aumento del 10% della dose (da 60 a 66 gray per esempio) corrisponde tipicamente un aumento dal 50% al 60% della probabilità che il tumore sia controllato.

In Italia ogni anno circa 120.000 persone sono irradiate con radioterapia convenzionale dai circa 250 acceleratori installati nei nostri ospedali e nelle nostre università, purtroppo più densamente al Nord e meno al Sud.

5. I metodi e le ragioni dell'adroterapia

Si chiama 'adroterapia' - un termine che ho introdotto nel 1992 insieme a "hadrontherapy" in inglese e "hadronthérapie" in francese - quella forma di teleterapia che fa uso di fasci di adroni, cioè di quelle particelle subatomiche che i fisici chiamiamo adroni in quanto pesanti e soggette alle forze nucleari essendo composte di quark e antiquark legati dallo scambio di gluoni. Tutti i nuclei delle particelle sono fatti di protoni e neutroni, e i protoni e i neutroni sono a loro volta fatti di tre quark ciascuno; quindi, oltre ai protoni e ai neutroni, anche tutti i nuclei atomici sono adroni. Vi sono poi migliaia di altre particelle adroniche instabili, che sono prodotte negli acceleratori di alta energia, ma che non sono utilizzate oggi per la terapia, anche se in passato sono stati fatti dei tentativi con i cosiddetti "pioni". Oltre ai neutroni, che sono sempre meno impiegati, gli adroni più usati sono i protoni e gli ioni carbonio. Si tratta di atomi privati degli elettroni - uno solo nel caso di un protone e 6 per uno ione carbonio - che sono portati ad alta energia da una macchina acceleratrice.

L'adroterapia è meno invasiva della radioterapia tradizionale e risulta indicata per un numero sempre maggiore di tumori, nonostante il fatto che i trattamenti siano due-tre volte più costosi (circa 20.000 Euro invece dei 7.000-8.000 Euro della IMRT più sofisticata); gli apparati necessari ad accelerare e a piegare la traiettoria degli adroni carichi sono infatti molto più complessi e massicci.

Protoni accelerati a 200 MeV e ioni carbonio accelerati a 4.800 MeV permettono di irradiare i tumori profondi (cioè quelli che si trovano a oltre 20 cm sotto la pelle) seguendone il contorno con precisione millimetrica. Essendo i protoni e gli ioni particelle pesanti, a differenza dai raggi X penetrano nei tessuti senza deviare molto dalla direzione iniziale e, per effetto della loro carica elettrica, strappano elettroni alle molecole dei tessuti depositando via via sempre più energia per ogni millimetro percorso fino a fermarsi; è questa l'origine del ben noto "picco di Bragg". Gli adroni carichi sono in grado di danneggiare preferenzialmente i tessuti malati proprio in quanto lasciano la maggior parte della loro densità di energia nel corpo del paziente alla fine del percorso, lì dove si trova il bersaglio tumorale. Questo consente di preservare al meglio i tessuti sani attraversati e anche quelli che sono al di là del tumore in quanto - spesa tutta la propria energia nel cuore del bersaglio - gli adroni carichi si fermano. Invece l'energia depositata per unità di massa da un fascio di raggi X terapeutico,

cioè la “dose”, diminuisce all’incirca esponenzialmente con la profondità, tanto che un terzo circa dell’energia del fascio esce da corpo del paziente dalla parte opposta al punto di ingresso.

Per produrre i protoni si possono usare sia ciclotroni di 4-5 metri di diametro che sincrotroni di 7-8 metri di diametro. Ma l’energia degli ioni carbonio che arrivano ad almeno 25 centimetri di profondità deve essere circa 24 volte maggiore di quella dei protoni, che raggiungono la stessa profondità, e sono necessari campi magnetici tre volte più grandi per curvarli. Aumentare il diametro dei ciclotroni oltre i 5 metri è difficile e sinora la soluzione preferita, ma complessa, è quella di usare per gli ioni carbonio sincrotroni con diametri di 20-25 metri. Poiché un sincrotrone che accelera ioni può anche accelerare protoni - e anche molti altri ioni, come il litio e il boro, che probabilmente saranno usati nella terapia futura - si parla di acceleratori ‘duali’.

Per l’utilizzazione degli adroni carichi, nelle applicazioni più recenti si formano sottili fasci costituiti da decine di miliardi di particelle al secondo; con opportuni campi magnetici questi fasci possono essere focalizzati, deflessi e diretti verso il paziente disteso sul lettino lungo la direzione scelta dal radioterapista nella fase di pianificazione del trattamento. Queste tecniche ‘attive’ di distribuzione della dose sono state sviluppate in due laboratori europei: il PSI svizzero di Villigen, che usa protoni, e il GSI tedesco di Darmstadt, che usa ioni carbonio.

Quali sono i vantaggi dell’uso di fasci di adroni carichi?

Poiché nella radioterapia convenzionale i raggi X rilasciano soltanto parte dell’energia nel bersaglio tumorale e irradiano anche i tessuti sani che si trovano al di là del bersaglio, nella IMRT si usano molti fasci di raggi X incrociati. Nonostante questo la distribuzione in tessuto della dose X non ha un andamento favorevole e una non trascurabile quantità di energia viene assorbita dai tessuti sani, in particolare se il tumore è grande. I protoni hanno lo *stesso* effetto dei raggi X sulle cellule ma, producendo una distribuzione spaziale di dose molto più favorevole, impartiscono *in tutte le circostanze* ai tessuti sani una quantità di energia minore di quella minima possibile con una radioterapia convenzionale. Un confronto tra le distribuzioni di dose calcolate nei due casi dal sistema di trattamento del laboratorio svizzero PSI è mostrato nella Figura 7, che è più convincente di molte parole: i protoni risparmiano sempre meglio i tessuti sani delle più sofisticate tecniche di raggi X e quindi andrebbero sempre preferiti, se gli apparati non fossero più ingombranti e i trattamenti più costosi.

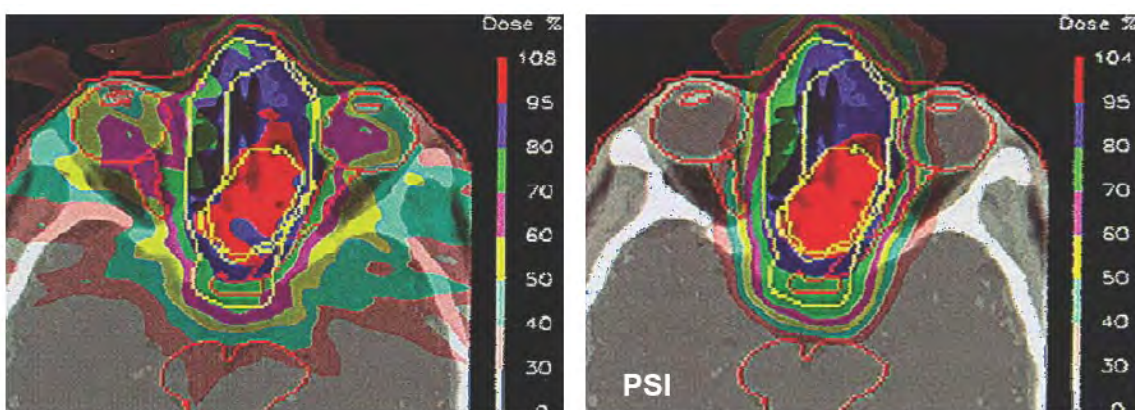


Figura 9. Confronto tra le distribuzioni di dose ottenute per un grande tumore dell’addome con 9 fasci di IMRT (a sinistra) e un solo fascio di protoni distribuito con la tecnica dello “spot scanning” sviluppata al PSI. I raggi X irradiano molto più dei protoni i tessuti cerebrali sani.

Nonostante gli investimenti necessari, negli ultimi dieci anni la protonterapia ha avuto un enorme sviluppo. Cinque ditte offrono centri chiavi in mano costruibili in tre anni per un investimento che va dai 70 ai 100 milioni di Euro, a seconda del numero di sale di trattamento. Nel 2007 la ditta belga IBA (Ion Beam Applications) è il leader di mercato avendo venduto più del 50% dei centri ospedalieri oggi in funzione. L'immagine di uno di questi centri, che sono basati su un ciclotrone a temperatura ambiente da 230 MeV, è mostrata nella Figura 10. Il fascio estratto dal ciclotrone ha un'energia fissa e lungo la linea di trasporto, indicata con ESS = *Energy Selection System*, assorbitori mobili, magneti e fenditure (controllati da calcolatori) riducono l'energia e puliscono il fascio di protoni, producendo però inevitabilmente neutroni e radioattività secondaria, che va tenuta sotto controllo.

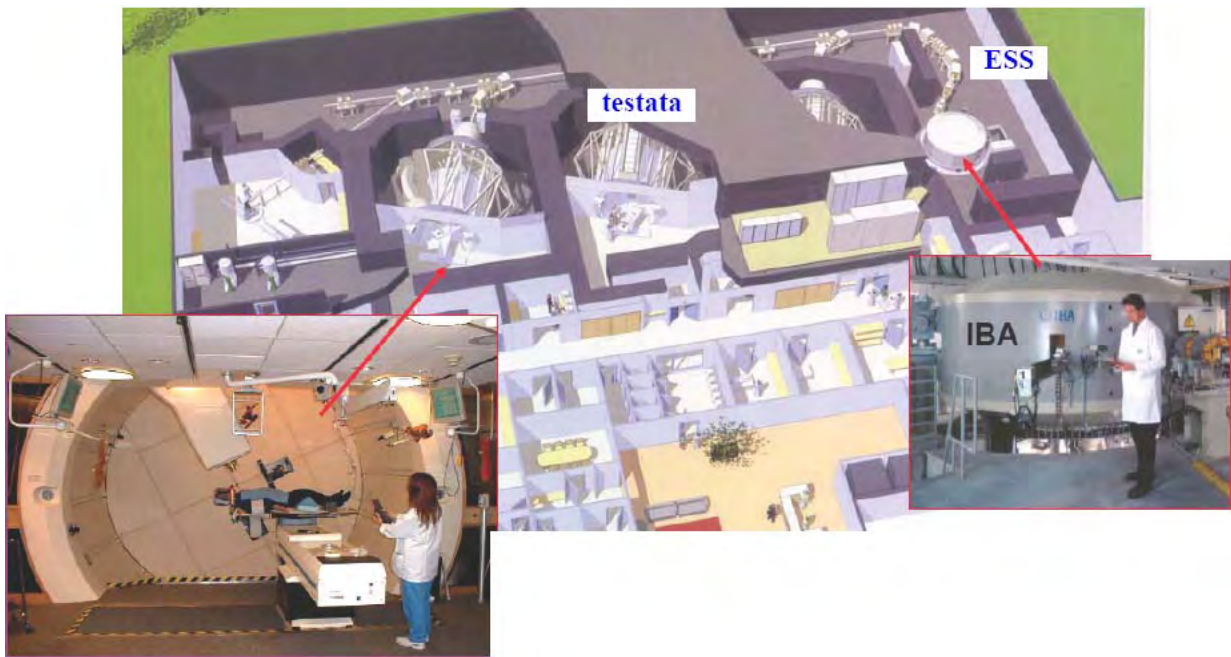


Figura 10. Un centro ospedaliero tipico è dotato di un acceleratore di protoni da 230-250 MeV (in questo caso si tratta di un ciclotrone, e ma potrebbe essere un sincrotrone), da due o tre testate isocentriche alte circa otto metri che permettono di cambiare la direzione di incidenza del fascio, e di un fascio orizzontale.

Vi sono più di venti centri di protonterapia per tumori profondi che trattano pazienti: cinque sono in USA, quattro in Giappone; due in Cina, uno in Corea, uno in Sud Africa, uno in Francia etc. Ogni anno se ne inaugurano un paio. In Italia la Provincia di Trento ha creato un'apposita Agenzia che ha ottenuto i finanziamenti per costruire un centro dotato inizialmente di una testata; la costruzione inizierà nel 2008.

Tornando agli effetti degli ioni leggeri, va subito sottolineato che dal punto di vista radiobiologico gli ioni carbonio si comportano *diversamente* dai protoni. Infatti, in ogni cellula attraversata uno ione rilascia un'energia ventiquattro volte maggiore di quella rilasciata da un protone in quanto le distribuzioni energetiche lungo i percorsi sono simili e le energie iniziali stanno nel rapporto 4800/200. Questa grande differenza è la causa di processi biologici e cellulari diversi [9]. Le ionizzazioni delle molecole della cellula prodotte da protoni e raggi X sono lontane le une dalle altre e causano per lo più rotture semplici della doppia elica del DNA, rotture che sono nella maggior parte dei casi immediatamente riparate dai meccanismi cellulari preposti alla sopravvivenza delle cellule sempre sotto attacco da

parte di agenti chimici e fisici. Invece, negli ultimi centimetri di percorso gli ioni carbonio producono più di una ionizzazione nello spessore della molecola di DNA – che è di qualche miliardesimo di metro – producendovi rotture multiple e vicine di entrambe le eliche e danneggiando la struttura del DNA, con danni che non sono quasi mai riparati. Per questo gli ioni carbonio hanno, specialmente a fine percorso ove si trova il bersaglio tumorale, una maggiore efficacia e sono in grado di uccidere anche le cellule di quel 10% dei tumori che, per mancanza di ossigenazione o altro, sono “radioresistenti” sia ai protoni che ai raggi X. Un trattamento radioterapico con ioni carbonio è quindi *qualitativamente* diverso da un trattamento convenzionale o con protoni.

Al centro giapponese HIMAC, che ha cominciato a trattare pazienti nel 1994 e all’inizio del 2007 ne aveva irradiati 3.200, è stato dimostrato che gli ioni presentano un altro vantaggio che riguarda la durata del trattamento [10]. Un paziente trattato con protonterapia, così come avviene per i raggi X, si deve sottoporre a 20 a 30 sedute, per un totale di 4-6 settimane di cura. Data la ridotta capacità riparatrice delle cellule, anche sane, con gli ioni carbonio il trattamento può essere concentrato in 9-12 sedute con un notevole risparmio di stress per il paziente e di costi.

6. Gli inizi italiani dell’adroterapia con ioni carbonio

La protonterapia, proposta nel 1946 da Bob Wilson [11] – futuro fondatore e direttore del Fermilab presso Chicago – si è sviluppata lentamente per molti decenni poiché venivano utilizzati, per lo più in modo parassitario, acceleratori costruiti per la ricerca fondamentale in fisica nucleare e subnucleare.

Dalle esperienze iniziali si presto è sviluppato un robusto filone di terapia con protoni dei melanomi oculari, tumori poco profondi e piccoli che richiedono protoni di 65 MeV e che possono essere prodotti da ciclotrone di piccole dimensioni. Più di 15.000 pazienti sono stati trattati nel mondo con ottimi risultati. In Italia nei Laboratori Nazionali del Sud è stato creato, usando del ciclotrone superconduttore dedicato alla fisica nucleare, un centro di protonterapia di questo tipo presso il quale fino al 2007 sono stati trattati 100 pazienti. Altri centri europei per melanomi oculari si trovano in Svizzera, Francia, Gran Bretagna e Germania.

Molto più lento è stato lo sviluppo clinico della terapia con protoni dei tumori profondi, che richiedono almeno 160 MeV. All’inizio degli anni novanta circa 12.000 pazienti erano stati irradiati in condizioni non ottimali con fasci orizzontali presso laboratori di fisica essenzialmente in USA (a Berkeley e Harvard) in USSR (Dubna, Mosca e Leningrado), in Giappone (Tsukuba) e in Svezia (Uppsala). I migliori risultati erano stati ottenuti per i cordomi e i condrosarcomi del capo con il ciclotrone di Harvard, dove lavoravano i radio-oncologi del *Massachusetts General Hospital*. Soltanto alla fine degli anni 80 a Fermilab fu iniziata la costruzione di un sincrotrone di sette metri di diametro da installare, come cuore del primo centro ospedaliero, presso il Loma Linda University Medical Centre (California). Il primo paziente fu trattato nel 1992 e oggi, nelle tre sale dotate di testate rotanti di 10 metri di diametro, sono tenute più di ventimila sessioni di irradiazione all’anno trattando quindi ogni anno più di 1000 pazienti.

Per ciò che riguarda gli ioni, tra il 1975 e il 1992 furono trattati all’Unilac di Berkeley circa 500 pazienti con fasci di ioni neon, che hanno numero atomico $Z=10$. Purtroppo la radiobiologia delle particelle ad alta densità di ionizzazione non era ancora compresa a sufficienza e si osservarono effetti negativi sui tessuti sani giungendo alla conclusione che gli

ioni neon hanno carica elettrica troppo elevata. Nella prefettura di Chiba, non lontano da Tokio, alla fine degli anni ottanta il *Nuclear Institute for Radiation Sciences* iniziò la costruzione del centro HIMAC (*Heavy Ion Medical Accelerator at Chiba*). I suoi scienziati scelsero il carbonio ($Z=6$) come ione ottimale e, come si è detto, trattarono il primo paziente nel 1994.

Lo sviluppo dell'adroterapia in Italia è iniziato con un rapporto scritto da Giampiero Tosi dell'Istituto Europeo di Oncologia e da me e distribuito nel maggio del 1991 con il titolo "*Per un centro di teleterapia con adroni in Italia*". Già alla fine di quell'anno ottenemmo, con l'appoggio del Presidente dell'INFN Nicola Cabibbo, un primo finanziamento per il più importante dei nostri progetti, il "*Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica*" CNAO. Poi, nel settembre 1992, creammo la fondazione TERA (Terapia con Radiazioni Adroniche) insieme a Elio Borgonovi dell'Università Bocconi e a Gaudenzio Vanolo, che ne divenne il Segretario generale. Oggi sono anche membri del Consiglio Jacques Bernier (Clinique de Genolier, Ginevra) e Roberto Orecchia (Università di Milano e Istituto Europeo di Oncologia).

Scopo del progetto CNAO era la realizzazione in Italia di un centro ospedaliero dotato di un sincrotrone in grado di accelerare ioni leggeri. Per un paio d'anni si pensò all'ossigeno ($Z=8$), ma poi si adottò la scelta giapponese del carbonio. Comunque allora non era possibile far costruire un centro di questo genere da una ditta e quindi la Fondazione TERA cercò di mettere insieme tutte le forze possibili. Come sede legale della Fondazione fu scelta Novara, luogo di residenza di Vanolo, ma il lavoro si è svolto e continua a svolgersi in moltissimi centri in Italia e all'estero in quando lanciammo questa attività coinvolgendo oltre all'INFN (con i progetti ATER e LIBO), il CERN (progetto PIMMS, di cui parlerò nel seguito), l'Istituto di Sanità e l'ENEA (progetto TOP) e molte università e ospedali pubblici (come l'Istituto dei Tumori, il Regina Elena e l'Istituto di neurologia Carlo Besta) e privati (come l'Istituto Europeo di Oncologia). Attualmente il gruppo di ricerca e sviluppo della Fondazione si trova presso il CERN, con il quale è in vigore un accordo di collaborazione tecnico-scientifica sui temi dell'adroterapia.

L'organizzazione della collaborazione era simile a quella che avevo sperimentato al LEP del CERN con la collaborazione DELPHI, quando avevo collaborato per più di dieci anni con molti gruppi dell'INFN. E qui si trova un altro elemento di continuità con le scoperte e gli sviluppi - ben più importanti - degli anni trenta e del primo dopoguerra. Infatti l'INFN è stato creato, in parallelo al CERN, all'inizio degli anni cinquanta da Gilberto Bernardini ed Edoardo Amaldi, che ne erano stati il primo e il secondo presidente.

Tra il 1992 e il 2002 abbiamo portato a termine tre disegni completi centrati su sincrotroni di caratteristiche diverse e abbiamo operato politicamente per realizzare il CNAO prima a Novara (negli anni 1993-1995) e poi a Milano, appena fuori l'Abbazia di Mirasole (1996-1999). Nel corso degli anni abbiamo descritto il lavoro fatto in quattro volumi [12].

In parallelo, per far avanzare l'adroterapia in Europa, nel 1995 - con la collaborazione dei promotori del progetto Med-AUSTRON e l'appoggio di Luciano Maiani, allora Presidente dell'INFN - riuscii a convincere la Direzione del CERN dell'opportunità di progettare, a livello europeo, un sincrotrone per ioni carbonio e protoni *ottimizzato* per la terapia. L'idea di base era quella non di preparare la realizzazione di un progetto europeo ma di fornire le basi tecniche utilizzabili da qualsiasi ente che in futuro avesse deciso di investire i fondi necessari nella costruzione di un centro duale per ioni e protoni.

All'inizio del 1996 il CERN accettò la proposta e affidò la direzione di questo progetto a Phil Bryant. PIMMS (PIMMS = *Proton and Ion Medical Machine Study*) è il nome della collaborazione formata dal CERN Med-AUSTRON (Austria), Oncology 2000 (Repubblica Ceca) e TERA, che hanno investito nel progetto 25, 10 e 3 uomini×anno rispettivamente. Il CERN partecipò con molti esperti. Il "Project Advisory Committee", costituito da TERA, era presieduto da Giorgio Brianti.

Per spiegare il motivo principale di questa iniziativa va ricordato che, fino a quella data, l'uso fatto dei fasci di protoni e di ioni era lontano dall'essere ottimale in quanto erano sempre stati utilizzati sistemi 'passivi' di distribuzione della dose. Così facendo non si sfrutta la proprietà peculiare degli adroni carichi, che possono formare fasci sottili ed essere deflessi e focalizzati mediante campi magnetici, cosa che non è possibile con i fasci di raggi X.

I fasci prodotti dai ciclotroni hanno energia fissa e richiedono assorbitori per variarla, ma sono adatti alle tecniche 'attive' di distribuzione della dose – quali quella del PSI - perché l'intensità del fascio è costante nel tempo e controllabile. Invece il fascio estratto da un sincrotrone è formato da impulsi brevi e imprevedibili che rendono problematico il controllo della dose depositata in ciascuno spot. Scopo principale del PIMMS era dunque proprio quello di progettare un sincrotrone che non presentasse questo inconveniente; ciò fu ottenuto sviluppando la teoria dell'estrazione da sincrotrone e adottando soluzioni innovative nel disegno del sistema di estrazione. Alla fine dei lavori il gruppo di studio pubblicò due volumi [13].

7. Per quali tumori è indicata l'adroterapia?

Fino a una ventina di anni fa l'adroterapia era indicata essenzialmente per i tumori localizzati nella base cranica, sul fondo dell'occhio e lungo la colonna vertebrale. Successivamente sono stati trattati con successo i tumori pediatrici, i tumori del sistema nervoso centrale, della prostata, del fegato, dell'apparato gastroenterico e del polmone. La concentrazione della dose in protonterapia è particolarmente importante nei casi in cui il tumore, sensibile ai raggi X, è localizzato presso organi vitali che non devono essere irradiati. La terapia con gli ioni carbonio è vantaggiosa nei casi di tumori che, oltre a essere vicini a organi critici, sono radioresistenti, quali i carcinomi delle ghiandole salivari e dei seni paranasali, i sarcomi ossei e dei tessuti molli, i carcinomi delle vie biliari, tumori dei polmoni e del fegato. Nel caso di buona parte dei tumori del distretto cervico-encefalico, del torace, dell'addome o dello scavo pelvico, l'adroterapia può essere utilizzata anche per somministrare, al termine di un trattamento convenzionale, un sovra dosaggio (in inglese 'boost').

Nel mondo sino all'inizio del 2007 sono stati trattati con protoni più di 50.000 pazienti e con ioni carbonio 3.500 pazienti, di cui 3.200 al centro giapponese HIMAC (Chiba) e 300 al laboratorio GSI di Darmstadt. Molto importanti sono i dati raccolti a HIMAC che hanno dimostrato un'efficacia terapeutica degli ioni anche nel trattamento di tumori a grande diffusione e attualmente a scarsa possibilità terapeutica, come i tumori al polmone, che possono essere controllati in sole 4 sessioni di trattamento [10].

Un rapporto distribuito nel 2004 dall'Associazione Italiana di Radioterapia Oncologica AIRO ha quantificato il numero di pazienti italiani che dovrebbero poter accedere a questa terapia. Le conclusioni sono che, sui circa 120.000 pazienti trattati in Italia con raggi X di alta energia ogni anno, circa 1000 (1%) dovrebbero essere trattati senza dubbio con protoni (pazienti detti appartenenti alla categoria A), 13.000 (11%) trarrebbero profitto dalla terapia con protoni

(categoria B) mentre circa 3600 (3%) – per lo più portatori di tumori radioresistenti – avrebbero tassi di cura maggiori accedendo alla terapia con ioni carbonio.

Questi risultati sono confermati da studi analoghi condotti in Austria, Francia e Germania [14], che globalmente possono essere riassunti dicendo che dei 20.000 pazienti trattati con raggi X ogni 10 milioni di abitanti, tra una decina d'anni il 12% (cioè 2400 malati) dovrebbe essere irradiato con protoni e il 3% (600 malati) con ioni carbonio. Per gli ioni carbonio, che producono effetti biologici qualitativamente diversi dai protoni, occorre ancora molta ricerca clinica che confermi gli ottimi risultati ottenuti sinora a HIMAC e al GSI.

8. Il CNAO a Pavia

Negli anni 1998-2000 TERA progettò un centro 'duale' basato su un sincrotrone di tipo PIMMS. Per ridurre i costi fu deciso di realizzare, nella fase iniziale, soltanto tre sale di trattamento, due con fasci orizzontali e uno con fascio sia orizzontale che verticale. In questo nuovo progetto, per risparmiare costi e spazio, uno stesso linac iniettore, collocato all'interno del sincrotrone, è utilizzato tanto per i protoni che per gli ioni e la configurazione delle linee di fascio è molto compatta (Figura 11).

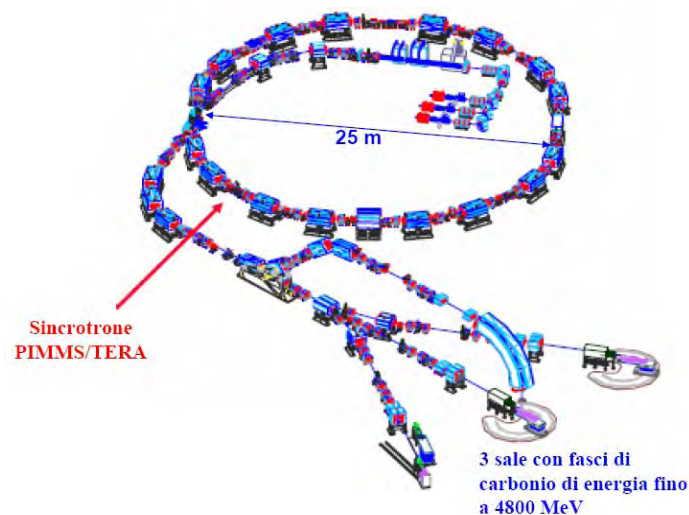


Figura 11. Sincrotrone e linee di fascio del centro nazionale progettato da TERA.

Nel 2000, con la nomina di Umberto Veronesi a Ministro della salute, il progetto CNAO passò finalmente dalla fase di progettazione alla realizzazione. Infatti nel maggio 2001 fu creata, e finanziata con 20 milioni di Euro, la *Fondazione CNAO (Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica)*. Membri fondatori sono, insieme a TERA, l'Ospedale Maggiore di Milano, il Policlinico San Matteo, l'Istituto Neurologico Carlo Besta, l'Istituto Europeo di Oncologia, l'Istituto dei Tumori. L'articolo 2 dello statuto stabilisce che lo scopo di questa Fondazione è "la realizzazione e la gestione del Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica progettato dalla Fondazione TERA" che è "organo tecnico-scientifico della Fondazione CNAO". Nel settembre del 2001 il Ministro Girolamo Sirchia, appena nominato, costituì una Commissione per il riesame del progetto e, accogliendone il parere positivo, in novembre affidò la presidenza della CNAO al manager Erminio Borloni.

Le fondazioni CNAO e TERA firmarono un accordo sulla base del quale alla fine del 2003 fu passato alla CNAO il progetto definitivo del centro (circa 3000 pagine di documenti tecnici e disegni) e quasi tutto il personale (16 dipendenti e 9 consulenti) che per anni aveva lavorato

alla progettazione. Nel frattempo il governo aveva annunciato che il CNAO sarebbe stato costruito nelle vicinanze del Policlinico San Matteo su un terreno messo a disposizione dal Comune di Pavia.

Il Centro Nazionale di Adroterapia è una struttura dedicata alla ricerca clinica e radiobiologica e all'assistenza medica nel campo dell'adroterapia, che sarà fornita in convenzione con il Servizio sanitario nazionale. Sandro Rossi, che è stato Direttore tecnico di TERA, ne è Segretario generale e Direttore tecnico; Roberto Orecchia è il Direttore medico. Alla sua realizzazione partecipano molte università e istituti e italiani e stranieri, quali il CERN e il GSI. Il contributo più importante in mezzi e personale è fornito dall'Istituto Nazionale di Fisica Nucleare, che dal 2004 fa parte della CNAO come Partecipante Istituzionale. Claudio Sanelli dirige un folto gruppo di esperti che provengono dai Laboratori di Frascati, Catania e Legnaro e da diverse sezioni dell'INFN.

Il progetto edilizio del consorzio Calvi-Tekne (Figura 12) prevede la realizzazione di un bunker sotterraneo e un edificio su tre piani, il cui piano terreno è destinato agli ambulatori e all'accoglienza in *day hospital* dei pazienti. A destra della figura è presentata un'immagine del bunker sotterraneo, ove si trovano il sincrotrone e le tre sale di trattamento, e l'edificio di superficie. In una seconda fase saranno aggiunte due sale di trattamento dotate di testate rotanti, che nel caso degli ioni carbonio sono molto più ingombranti e costose di quelle per protoni, che hanno rigidità magnetica tre volte inferiore.

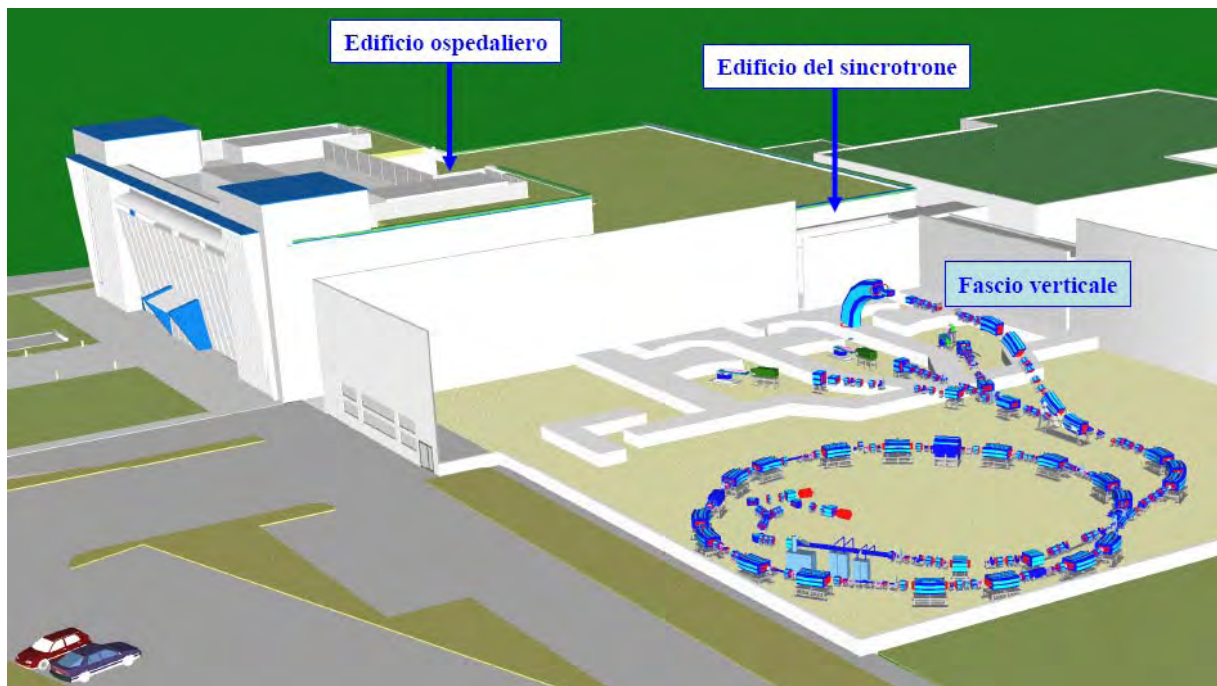


Figura 12. Il sincrotrone e le tre sale di trattamento dei pazienti sono localizzati in un bunker sotterraneo che, nella Fase 2, potrà essere esteso con l'edificio che si vede sullo sfondo; qui si prevede di localizzare una o due testate per ioni carbonio da 4800 MeV. L'edificio 'ospedaliero' ospita gli ambulatori per la visita dei pazienti, gli studi dei medici e del personale, l'amministrazione etc.

L'investimento totale è di 90 milioni di Euro, la maggior parte dei quali provengono dal Ministero della Salute; contribuiscono anche la Regione Lombardia, la Fondazione Cariplo, la Provincia di Pavia, il Comune di Pavia e altre fondazioni ed enti, in particolare l'INFN.

Nel giugno del 2007 gli edifici sono stati praticamente completati e nel bunker del sincrotrone sono montate le sorgenti dei fasci di ioni carbonio e protoni. Il primo fascio di altra energia è atteso per la primavera del 2008, a meno di sei anni dalla firma dell'accordo CNAO-TERA.

Il CNAO, secondo centro del genere in Europa insieme a quello tedesco in costruzione ad Heidelberg e quarto al mondo, quando sarà a operativo a pieno regime arriverà a trattare fino a 3.000 pazienti l'anno. Vi lavoreranno una dozzina di radioterapisti e il personale supererà le cento unità.

9. HIT a Heidelberg e altri centri duali europei

Oltre al già citato centro HIMAC, in Giappone dal 2001 è entrato in funzione nei pressi di Hyogo un secondo centro duale dotato di due gantri per protoni e due sale per ioni carbonio. La parte di alta tecnologia è stata realizzata dalla Mitsubishi Electric, che ora offre sul mercato un centro duale simile ma più compatto. Un tale centro, attualmente in costruzione all'Università di Gunma, sarà terminato nel 2010.

All'inizio degli anni 90, presso il laboratorio GSI di Darmstadt, il radiobiologo tedesco Gerhard Kraft, che aveva lavorato per molti anni al programma di Berkeley, diede origine a un 'progetto pilota' basato sul grande sincrotrone per ioni per lo più utilizzato per la fisica nucleare delle alte energie. Tale progetto è stato un successo tanto che, come anticipato, per l'inizio del 2007 erano stati trattati circa 300 pazienti con la tecnica detta di "raster scanning" che permette una distribuzione ottimale della dose mediante un fascetto sottile di particelle.

In parallelo, nel 1998 il GSI, la clinica oncologica universitaria di Heidelberg e il Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ) presentarono alle autorità tedesche il progetto del centro di trattamento con ioni carbonio (e protoni). Schematicamente rappresentato nella Figura 13, esso prevede tre sale di trattamento, la prima delle quali dotata di una testata isocentrica per ioni che è lunga 25 metri, pesa 600 tonnellate e consuma 400 kW. Thomas Haberer è Direttore tecnico e Jürgen Debus Direttore medico.

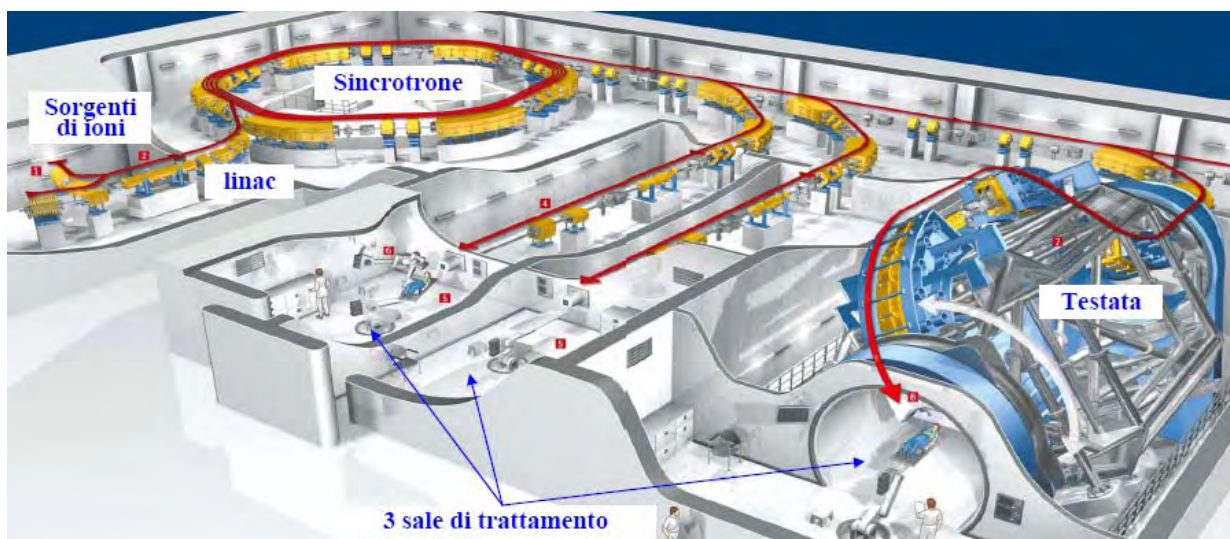


Figura 13. Il centro HIT in costruzione a Heidelberg è dotato di una testata rotante per ioni carbonio, l'unica che per diversi anni tratterà pazienti dati i costi e gli ingombri. I robot che allineano i pazienti nelle sale di trattamento sono costruiti dalla Siemens Medical.

Le gare di appalto del centro HIT (*Heidelberg Ion Therapy center*) sono state lanciate nel 2002 e a metà del 2007 sono stati prodotti fasci di ioni di alta energia. Si prevede che il primo paziente sia irradiato all'inizio del 2008. L'investimento totale è di circa 90 milioni di Euro, meno della metà dei quali sono stati attribuiti dal governo federale; il resto è coperto da un prestito bancario che si fonda su un rimborso, da parte delle assicurazioni e dal servizio sanitario, di circa 1000 Euro per seduta. Questa è anche la somma richiesta dalla fondazione CNAO alla Regione Lombardia e al Ministero della Salute di modo che un trattamento con ioni di 8-10 sedute costerebbe al Servizio sanitario circa 10.000 Euro, una somma che è inferiore al rimborso medio di una operazione chirurgica.

Altri centri duali entreranno in funzione nei prossimi anni.

Nel 2003 il GSI ha passato le proprie conoscenze e i brevetti relativi alla ditta Siemens Medical che successivamente ha sviluppato, in collaborazione con la Danske Physik, un suo progetto di centro duale che è dal 2006 sul mercato. Il primo di questi centri commerciali per ioni carbonio e protoni entrerà in funzione a Marburg nel 2010.

Nel 2007 Med-AUSTRON, che ha come scopo la realizzazione di un centro duale a Wiener Neustadt, nel sud dell'Austria, ha ottenuto dal governo dell'Austria del Sud la garanzia di un finanziamento. Il centro sarà, molto probabilmente, costruito sulla base di un accordo con la Fondazione CNAO, responsabile della costruzione del centro di Pavia.

A seguito di un seminario che tenni nell'autunno del 1997 all'Università *Claude Bernard* di Lione, fu chiesto a TERA di produrre un disegno preliminare di un centro dotato di fasci di carbonio. La stesura del progetto ETOILE inviata alle autorità è stata poi fatta dal CEA e dallo IN2P3, gli enti francesi che si occupano di fisica nucleare applicata e fondamentale. La realizzazione del centro di Lione fu elencata nel 2003 tra le priorità del 'plan cancer' del Presidente Chirac. L'approvazione e il primo finanziamento del Ministero francese della Salute sono arrivati all'inizio del 2007, a dieci anni esatti dal lancio prima idea, esattamente come è successo per il CNAO. L'inizio della costruzione è previsto per la fine del 2008.

Infine, il Karolinska Institute ha presentato domanda per la realizzazione a Stoccolma di un centro duale basato sul progetto TERA. Nel 2007 in Svezia la situazione si presenta così: mentre l'Università e l'ospedale di Uppsala stanno concretizzando la realizzazione di un centro di protonterapia, il gruppo di Stoccolma ha scelto la strada di un nuovo ciclotrone superconduttore per ioni carbonio e protoni messo sul mercato dalla IBA.

Tutte queste attività non hanno proceduto in modo indipendente. Infatti nel 2002 abbiamo creato una rete europea detta ENLIGHT (*European Network for Light Ion Therapy*) che ha coinvolto i cinque progetti europei - Heidelberg, Pavia, Wiener Neustadt, Lione e Stoccolma - 'ESTRO (la Società europea di radioterapia e oncologia), l'EORTC (l'organizzazione europea per la ricerca clinica sul cancro), il CERN, il GSI e TERA. Nel 2005 è stato pubblicato il rapporto conclusivo [15].

All'inizio del 2008 sarà presentata domanda, nel quadro del settimo Programma Quadro, per la prosecuzione del programma di collaborazione europea. Manjit Dosanjh del CERN è stata scelta come coordinatore di ENLIGHT++. Questo è un altro sottile filo che connette gli sviluppi europei odierni in adroterapia con il CERN, di cui Edoardo Amaldi `e stato uno dei più impegnati artefici.

10. Un nuovo tipo di acceleratore per adroterapia: il ‘cyclinac’

Gli acceleratori utilizzati per produrre i fasci collimati di protoni sono o ciclotroni (a temperatura ambiente, come quello della Figura 10, oppure superconduttori) oppure sincrotroni. I fasci prodotti da queste macchine hanno proprietà diverse.

Il fascio di un ciclotrone, pulsato a circa 50 MHz, è sempre presente durante l’irraggiamento, ma la sua energia è fissa e quindi, come sottolineato, è necessario muovere meccanicamente (in circa 50 millisecondi) degli assorbitori per ridurre l’energia e trattare strati più superficiali di uno stesso tumore. A parte i problemi di affidabilità posti da tutti i sistemi meccanici, che devono lavorare per decenni, gli assorbitori e i filtri magnetici necessari a ridurre l’energia del fascio producono inevitabilmente radioattività indotta che va controllata e smaltita.

Diversamente, il fascio di un sincrotrone è ciclico: dopo una fase di accelerazione esso è utilizzabile per qualche secondo durante l’estrazione ‘lenta’ e l’energia della prossima estrazione può essere scelta a piacere. Ma tra due fasi di accelerazione consecutive non si ha fascio per almeno un secondo. Questo è un inconveniente perché, per trattare con maggiore precisione gli organi che si muovono, il fascio viene di solito sincronizzato con la fase di espirazione del paziente, che non è correlata con il ciclo del sincrotrone.

Dal 1993 la Fondazione TERA si è impegnata a disegnare e a prototipare un nuovo tipo di acceleratore che produce un fascio pulsato sempre presente (come in un ciclotrone) e variabile di energia in un solo millisecondo (cioè in un tempo mille volte più breve di quello di un sincrotrone). A questo acceleratore ho dato il nome di “cyclinac”, in quanto si tratta della combinazione di un ciclotrone e di un linac per adroni.

Negli anni 1998-2001 è stato costruito e provato un prototipo di modulo accelerante che ha un alto gradiente (cioè più di 15 milioni di volt per metro) perché funziona a una frequenza mai utilizzata prima per accelerare protoni o ioni. Sotto la direzione di Mario Weiss di TERA hanno lavorato fisici e ingeneri del CERN (E. Rosso et al.), dell’INFN di Milano (C. De Martinis et al.), dell’INFN di Napoli (V. Vaccaro et al.) e di TERA. I risultati sono stati estremamente soddisfacenti [16] e, negli anni successivi, TERA ha progettato e proposto a diversi potenziali partner *due tipi* di cyclinac, uno per protoni e uno per ioni carbonio.

Il centro per protoni è schematicamente rappresentato nella Figura 14.

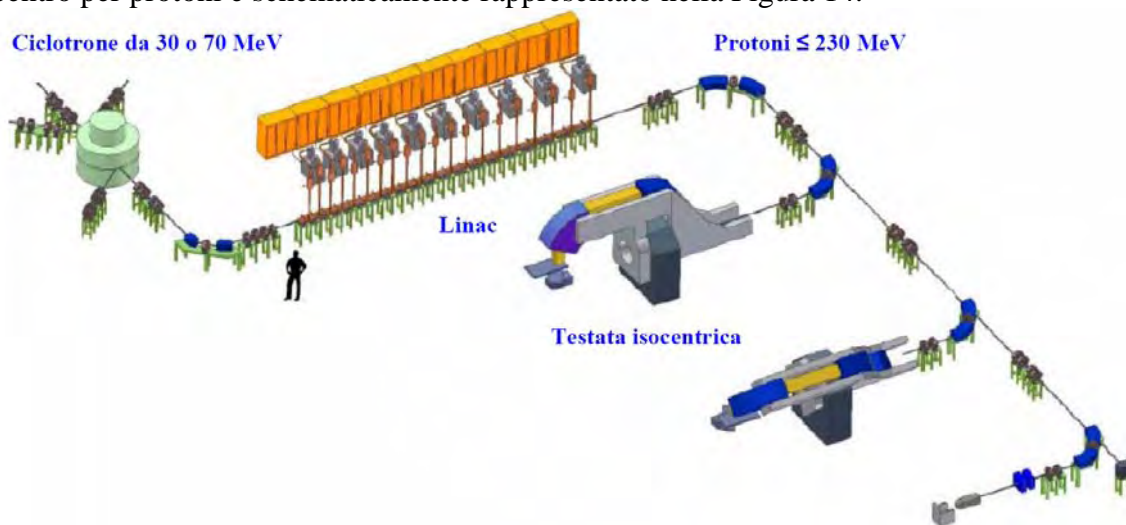


Figura 14. Visione d’insieme del cyclinac per protoni dell’Istituto per la Diagnostica e Radioterapia Avanzate IDRA. Il disegno di base utilizza un ciclotrone commerciale da 30 MeV, ma ne è stato sviluppato un secondo progetto che parte da un ciclotrone da 70 MeV.

Il ciclotrone è commerciale e produce fino a 1 milliampere di protoni da 30 MeV per una potenza massima di fascio di 30 kW.

Il linac è del tipo LIBO (Linac Booster), secondo la proposta di TERA del 1993, è lungo 18,5 metri; esso è fatto di 20 moduli alimentati da 10 klystron a 3 GHz (la stessa frequenza utilizzata nei linac per terapia convenzionale) e da 10 modulatori (le scatole gialle e nere della figura). Il linac accelera i protoni fino a una energia scelta a piacere tra 30 MeV e 230 MeV. Il cambiamento dell'energia si ottiene in qualche millisecondo variando elettronicamente la potenza inviata ai moduli acceleranti.

Dalla fine del 2006 TERA discute con investitori privati e un partner industriale per realizzare il primo IDRA nelle vicinanze di un ospedale pubblico piemontese appena terminato.

Il ciclotrone da 30 MeV è molto più potente di quelli installati negli ospedali e quattro dei suoi cinque fasci servono per la produzione di usuali e nuovi radioisotopi da usare, combinati in opportuni radiofarmaci, sia in diagnostica dei tumori che in terapia delle metastasi. (Per questo l'acronimo IDRA contiene la lettera D.) Uno soltanto dei fasci è accelerato dai moduli del linac in impulsi che durano 3 microsecondi e a un tasso di ripetizione di 200 volte al secondo e inviato alle sale per la terapia dei tumori anche profondi.

Un cyclinac usa la già citata tecnica '*spot scanning*' sviluppata dal PSI: il bersaglio tumorale di forma qualsiasi è suddiviso in decine di migliaia di unità elementari dette *voxels*, che sono irradiate in sequenza e in molte 'visite' successive. La variazione elettronica dell'energia serve a cambiare rapidamente la profondità a cui giunge il picco di Bragg di ciascuno *spot*.

Con questa tecnica si fa un uso ottimale delle proprietà delle particelle cariche perché in un paio di minuti si 'dipinga' decine di volte il bersaglio tumorale, sia trasversalmente che longitudinalmente, risparmiando al meglio i tessuti sani circostanti e rivenendo, se necessario, su alcuni volumetti non adeguatamente irradiati. I tempi di cambiamento della posizione tridimensionale dello *spot* sono tanto brevi che è anche possibile seguire un tumore che si muove, per esempio per il ciclo respiratorio del paziente.

Il vantaggio di un acceleratore tipo cyclinac rispetto a un ciclotrone è che gli impulsi di protoni si susseguono a 5 millisecondi di distanza e che in questo tempo l'energia dei protoni dello *spot* successivo e il loro numero possono essere scelti agendo sui klystron che danno la potenza ai moduli acceleranti e sulla corrente iniettata in LIBO. La sequenza delle operazioni resta quindi quella adottata con un ciclotrone, ma il movimento meccanico degli assorbitori usati per variare l'energia è sostituito da un sistema di controllo elettronico. Questa flessibilità, e il fatto che il linac non ha cicli di accelerazione, fanno sì che un cyclinac produca un fascio più adatto alla terapia dei fasci prodotti da ciclotroni e sincrotroni attualmente utilizzati.

Per gli stessi motivi, anche il fascio di un cyclinac per ioni carbonio è più adatto, per la terapia dei tumori radioresistenti che si muovono, dei fasci prodotti dai sincrotroni oggi impiegati. Abbiamo chiamato questo acceleratore CABOTO, che sta per '*Carbon Booster for Therapy in Oncology*'.

CABOTO accelera le particelle di un fascio prodotto dal ciclotrone di 5 metri di diametro e 300 tonnellate di massa progettato da Luciano Calabretta e colleghi dei Laboratori Nazionali del Sud dell'INFN. Si tratta di un ciclotrone con bobine superconduttrici che è in grado di accelerare fino a 3600 MeV particelle che hanno un rapporto massa su carica uguale a 2 [17].

In pratica si tratta di molecole di idrogeno private di un elettrone (simbolo chimico: H_2^+) oppure di ioni carbonio privo di tutti i suoi elettroni (in formula $^{12}C^{+6}$). I protoni si separano, quando le molecole di idrogeno attraversano un sottilissimo foglio posto nella camera a vuoto alla periferia del ciclotrone, ed escono con l'energia cinetica massima di 250 MeV, più che sufficiente per la protonterapia. Gli ioni carbonio privati di tutti i loro elettroni sono invece estratti con un deflettore elettrostatico e, avendo una energia totale di 3600 MeV, penetrano fino a 17 centimetri nel corpo del paziente e possono quindi irradiare i tumori non troppo profondi. Per esempio si possono irradiare il 75% dei tumori del capo-collo e il 50% dei tumori del fegato.

Alla fine del 2006 INFN e IBA hanno firmato un accordo sulla base del quale la IBA produrrà chiavi-in-mano questo ciclotrone sia per i Laboratori Nazionali del Sud che per altri potenziali clienti.

Il gruppo dei Laboratori del Sud diretto da Giacomo Cuttone ha quindi presentato, per la costruzione di un centro di adroterapia presso l'Ospedale Canizzaro di Catania, il progetto di bunker sotterraneo rappresentato nella Figura 15.

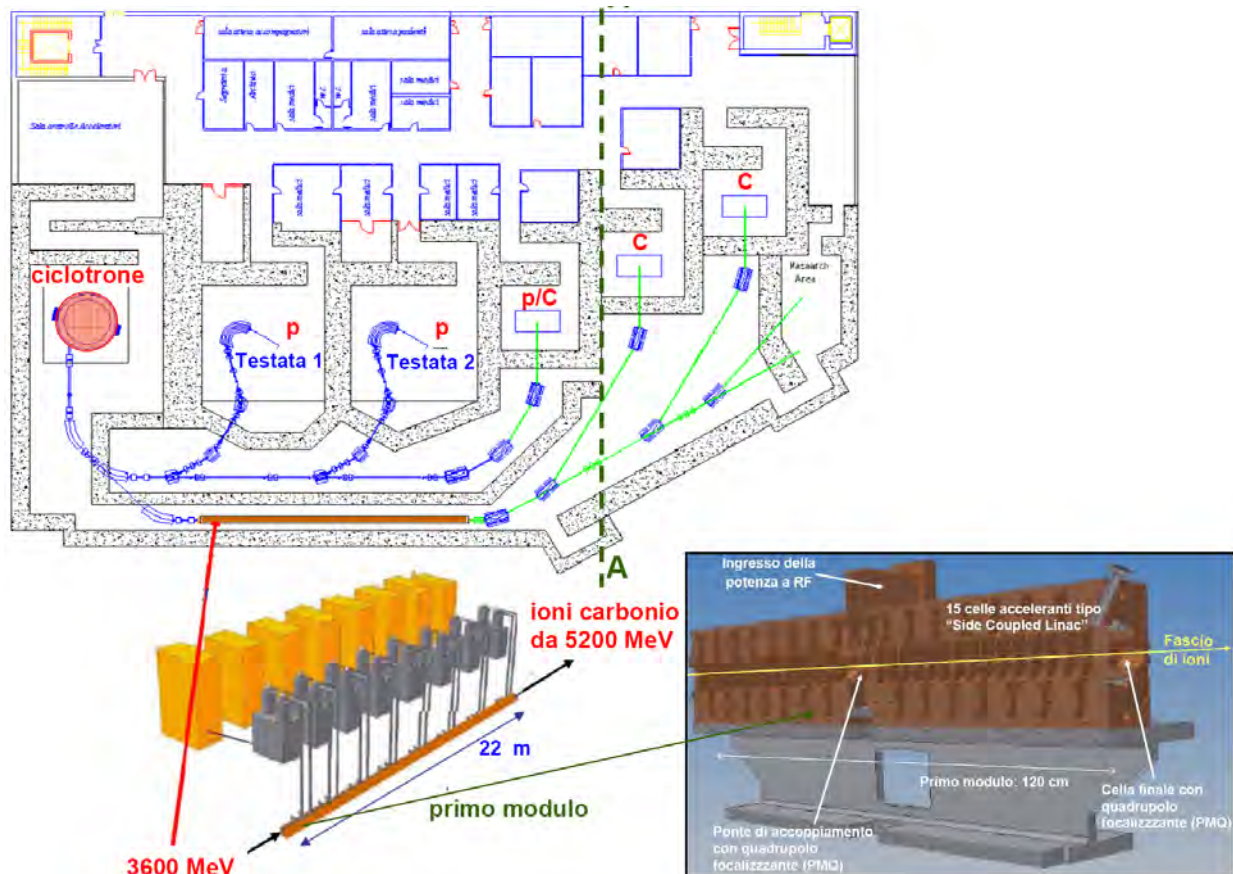


Figura 15. Pianta del bunker, progettato dai LNS, che ospita il ciclotrone superconduttore per protoni da 250 MeV e ioni carbonio 3600 MeV, due testate per protoni e un fascio orizzontale indicato con le lettere 'p/C'. Se si vuole ridurre l'investimento iniziale, come Fase 1 del centro può essere costruita la parte che si trova a sinistra della linea tratteggiata AA.

La parte di bunker che sta a destra della linea AA della Figura 15 e i 16 moduli acceleranti di CABOTO possono essere aggiunti in un secondo tempo (Fase 2 del centro). I moduli sono montati nel corridoio, inizialmente vuoto, che corre lungo il lato inferiore del disegno. Le sale

di trattamento indicate nella figura con la lettera 'C' sono dedicate al trattamento di tumori radioresistenti con tre fasci di ioni carbonio, uno orizzontale, uno verticale e, possibilmente, anche uno inclinato a 45°.

È quindi possibile ordinare un centro duale chiavi in mano in grado di trattare tumori profondi con fasci di protoni e diverse testate isocentriche e, in parallelo, tumori non molto profondi con fasci di ioni carbonio. Ma lo stesso utente potrà, in un secondo tempo, trasformare l'impianto in un centro duale in grado di fornire fasci di ioni carbonio che raggiungono profondità addirittura maggiori di quelle dei centri che fanno uso di sincrotroni. Infatti all'energia massima degli ioni carbonio prodotti dal cyclinac della Figura 15 (5200 MeV) corrisponde una profondità in tessuto di 31 centimetri.

Va infine sottolineato che i fasci di ioni di CABOTO sono più flessibili di quelli di HIT e CNAO perché la struttura in intensità e tempo, tipica dei cyclinac e illustrata per il caso di IDRA, è particolarmente adatta all'irradiamento di tumori che si muovono. Con la realizzazione del primo centro di questo tipo sarà possibile verificare quanto questo indubbio vantaggio tecnico migliorerà effettivamente la qualità e l'efficacia dei trattamenti.

11. Sguardo d'insieme

In settant'anni il diffondersi delle applicazioni mediche delle radiazioni ionizzanti ha reso irriconoscibile la pratica ospedaliera, che oggi non potrebbe fare a meno di un professionista allora sconosciuto: il fisico medico.

Diagnostica e terapia sono state rivoluzionate dalla possibilità, scoperta a Roma nel 1934, di produrre con neutroni lenti molti radioisotopi artificiali di alta attività specifica e dall'uso degli acceleratori di particelle, che trovano applicazioni nella radioterapia convenzionale (linac per elettroni) e nell'adroterapia (ciclotroni, sincrotroni e, io spero, combinazioni di ciclotroni e linac). Fili sottili ma ben visibili percorrono il tessuto a doppia faccia della ricerca fondamentale e della ricerca applicata alla medicina e legano tra loro storie diverse e apparentemente lontane. Ho qui cercato di raccontare quelle a cui, per motivi diversi, mi è capitato o di partecipare da spettatore oppure di contribuire direttamente. Due convinzioni ne sono uscite rafforzate: 'la fisica è *una*' e 'la fisica è *bella e utile*'.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI E NOTE

- [1] A. De Gregorio, *Sulla scoperta della proprietà delle sostanze idrogenate di accrescere la radioattività indotta dai neutroni*, Nuovo Saggiatore, 19 (Ott 2003) 41.
- [2] L. Fermi, *Atomi in famiglia*, Mondadori, Milano, 1954.
- [3] E. Amaldi, *From the discovery of the neutron to the discovery of nuclear fission*, Physics Reports, 111/1-4 (1984) 1-331.
- [4] S. Turchetti, *For slow neutrons, slow pay*, Isis, 97 (2006) 1.

- [5] P. Angela, *Edoardo Amaldi, Intervista sulla materia: dal nucleo alle galassie*, Laterza, Bari, 1980.
- [6] G. Battimelli e I. Gambaro, *Da via Panisperna a Frascati: gli acceleratori mai realizzati*, Quaderni di Storia della Fisica, 1 (1997) 319.
- [7] E. Fermi, *Prospettive di applicazioni della radioattività artificiale*, Rendiconti Ist. Sanità Pubbl. 1. (1938), 421,
- [8] G. Amaldi e L. Fermi, *Alchimia del tempo nostro*, Hoepli, Milano, 1936.
- [9] Per una rdiscussione delle ragioni della terapia con ioni carbonio e dei suoi più recenti sviluppi si può vedere: U. Amaldi e G. Kraft, *Radiotherapy with beams of carbon ions*, Rep. Progr. Phys. 68 (2005) 1861. Il testo si trova sul sito: www.tera.it/ise/attach/DFILE/639/ROP.pdf
- [10] Per i risultati dei trattamenti con ioni carbonio fatti a HIMAC e altre informazioni sullo stato e il futuro della terapia con ioni carbonio si può consultare: *Current status of carbon ion radiotherapy*, J. Radiat. Res. 48, Suppl. A (2007) 1-102. Il testo si trova sul sito: http://www.jstage.jst.go.jp/article/jrr/48/Suppl.A/48_A43/_article
- [11] R.R. Wilson, *Radiological use of fast protons*, Radiobiology, 47 (1946) 487.
- [12] *The TERA Project and the Centre for Oncological Hadrontherapy*, U. Amaldi e M. Silari (a cura di), INFN-Laboratori Nazionali, Frascati, 1995. Il *Libro Blu*.
The RITA Network and the Design of Compact Proton Accelerators, U. Amaldi, M. Grandolfo e L. Picardi (a cura di), INFN-Laboratori Nazionali, Frascati, 1996. Il *Libro Verde*.
The National Centre for Oncological Hadrontherapy at Mirasole, U. Amaldi (a cura di), INFN-Laboratori Nazionali, Frascati, 1997. Il *Libro Rosso*.
The Path to the National Centre for Ion Therapy, U. Amaldi e G. Magrin (a cura di), Mercurio, Vercelli, 2005. Il *Libro Bianco*.
- [13] L. Badano, M. Benedikt, P.J. Bryant, M. Crescenti, P. Holy, P. Knaus, A. Meier, M. Pullia e S. Rossi, *Proton-Ion Medical Machine Study (PIMMS) – Part I*, CERN/PS 99-010 DI, March 1999.
L. Badano, M. Benedikt, P.J. Bryant, M. Crescenti, P. Holy, P. Knaus, A. Meier, M. Pullia e S. Rossi, *Proton-Ion Medical Machine Study (PIMMS) – Part II*, CERN/PS 00-007 DR, July 2000.
- [14] Per i dati sul numero di potenziali pazienti elaborati da gruppi di radioterapisti in Austria, Francia, Germania e Italia si vedano i lavori pubblicati in: *Carbon-ion therapy, Proceedings of the HPCBM and ENLIGHT meetings held in Baden (Sept. 2002) and in Lyon (Oct. 2003)*, Rad. and Oncol, 73, Suppl.2 (2004) 1-217.
- [15] Il rapporto finale della collaborazione ENLIGHT può essere trova sul sito www.estroweb.org/ESTRO/upload/ENLIGHT/ENLIGHT_Report_Final-Year3.pdf
- [16] U. Amaldi et al., *LIBO - a linac-booster for protontherapy: construction and test of a prototype*, Nucl. Instr. Methods A 521(2004) 512.
- [17] L. Calabretta, G. Cuttone, M. Maggiore, M. Re e D. Rifuggiato, *A novel superconducting cyclotron for therapy and radioisotope production*, Nucl. Instr. Methods A 562 (2006) 1009.